

ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ  
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ, ΤΟΜΕΑΣ ΚΟΙΝΩΝΙΚΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ, ΨΥΧΙΑΤΡΙΚΗΣ  
ΚΑΙ ΝΕΥΡΟΛΟΓΙΑΣ  
ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΟ ΒΙΟΠΑΘΟΛΟΓΙΑΣ ΑΙΓΙΝΗΤΕΙΟΥ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟΥ  
Α΄ ΨΥΧΙΑΤΡΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ ΑΙΓΙΝΗΤΕΙΟΥ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟΥ

**ΜΕΛΕΤΗ ΤΗΣ ΕΠΙΔΡΑΣΗΣ ΝΕΥΡΟΕΝΔΟΚΡΙΝΙΚΩΝ ΚΑΙ  
ΨΥΧΟΑΝΟΣΟΛΟΓΙΚΩΝ ΠΑΡΑΜΕΤΡΩΝ ΣΕ ΚΡΙΣΙΜΑ ΣΤΑΔΙΑ  
ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗΣ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗΣ ΤΟΥ ΜΕΙΖΟΝΟΣ  
ΚΑΤΑΘΛΙΠΤΙΚΟΥ ΕΠΕΙΣΟΔΙΟΥ**

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

ΜΑΡΓΑΡΙΤΑ Δ. ΖΟΓΚΑ  
ΒΙΟΛΟΓΟΣ

ΑΘΗΝΑ 2014



#### ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

1. Κωνσταντίνος Σολδάτος – Καθηγητής
2. Χαράλαμπος Παπαγεωργίου – Καθηγητής
3. Χρυσούλα Νικολάου (Επιβλέπον μέλος) – Αναπληρώτρια Καθηγήτρια

#### ΕΠΤΑΜΕΛΗΣ ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

1. Κωνσταντίνος Σολδάτος – Καθηγητής
2. Γεώργιος Παπαδημητρίου – Καθηγητής
3. Ελευθέριος Σταμπουλής – Καθηγητής
4. Χαράλαμπος Παπαγεωργίου – Καθηγητής
5. Χρυσούλα Νικολάου (Επιβλέπον μέλος) – Αναπληρώτρια Καθηγήτρια
6. Παναγιώτης Ουλής – Αναπληρωτής Καθηγητής
7. Στυλιανός Χατζηπαναγιώτου – Αναπληρωτής Καθηγητής

ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΙΤΗΣΗΣ: 16 ΙΑΝΟΥΑΡΙΟΥ 2005

ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΟΡΙΣΜΟΥ ΤΡΙΜΕΛΟΥΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗΣ: 05 ΙΟΥΛΙΟΥ 2006

ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΟΡΙΣΜΟΥ ΘΕΜΑΤΟΣ: 06 ΟΚΤΩΒΡΙΟΥ 2006



*Στους γονείς μου*

*Στον Βασίλη...*



## ΟΡΚΟΣ

ΟΜΝΥΜΙ ΑΠΟΛΛΩΝΑ ΙΗΤΡΟΝ ΚΑΙ ΑΣΚΛΗΠΙΟΝ ΚΑΙ ΥΓΕΙΑΝ  
ΚΑΙ ΠΑΝΑΚΕΙΑΝ ΚΑΙ ΘΕΟΥΣ ΠΑΝΤΑΣ ΤΕ ΚΑΙ ΠΑΣΑΣ, ΙΣΤΟΡΑΣ  
ΠΟΙΕΥΜΕΝΟΣ, ΕΠΙΤΕΛΕΑ ΠΟΙΗΣΕΙΝ ΚΑΤΑ ΔΥΝΑΜΙΝ ΚΑΙ ΚΡΙΣΙΝ  
ΕΜΗΝ ΟΡΚΟΝ ΤΟΝΔΕ ΚΑΙ ΣΥΓΓΡΑΦΗΝ ΤΗΝΔΕ' ΗΓΗΣΕΣΘΑΙ  
ΜΕΝ ΤΟΝ ΔΙΔΑΞΑΝΤΑ ΜΕ ΤΗΝ ΤΕΧΝΗΝ ΤΑΥΤΗΝ ΙΣΑ ΓΕΝΕΤΗ;  
ΣΙΝ ΕΜΟΙΣΙ ΚΑΙ ΒΙΟΥ ΚΟΙΝΩΣΕΣΘΑΙ ΚΑΙ ΧΡΕΩΝ ΧΡΗΖΟΝΤΙ  
ΜΕΤΑΔΟΣΙΝ ΠΟΙΗΣΕΣΘΑΙ, ΚΑΙ ΓΕΝΟΣ ΤΟ ΕΞ ΕΩΥΤΟΥ ΑΔΕΛ-  
ΦΟΙΣ ΙΣΟΝ ΕΠΙΚΡΙΝΕΙΝ ΑΡΡΕΣΙ ΚΑΙ ΔΙΔΑΣΚΙΝ ΤΗΝ ΤΕΧΝΗΝ  
ΤΑΥΤΗΝ, ΗΝ ΧΡΗΖΩΣΙ ΜΑΘΗΣΙΝ, ΑΝΕΥ ΜΙΣΘΟΥ ΚΑΙ ΣΥΓ-  
ΓΡΑΦΗΣ, ΠΑΡΑΓΓΕΛΙΗΣ ΤΕ ΚΑΙ ΑΚΡΟΗΣΙΟΣ ΚΑΙ ΤΗΣ ΛΟΙΠΗΣ  
ΑΓΨΑΣΗΣ ΜΑΘΗΣΙΟΣ ΜΕΤΑΔΟΣΙΝ ΠΟΙΗΣΕΣΘΑΙ ΥΙΟΙΣΙ ΤΕ ΕΜΟΙΣ  
ΚΑΙ ΤΟΙΣ ΤΟΥ ΕΜΕ ΔΙΔΑΞΑΝΤΟΣ ΚΑΙ ΜΑΘΗΤΗΣΙ ΣΥΓΓΕΓΡΑΜ-  
ΜΕΝΟΙΣΙ ΤΕ ΚΑΙ' ΟΡΚΙΣΜΕΝΟΙΣ ΝΟΜΩ ΙΗΤΡΙΚΩ, ΑΛΛΩ ΔΕ ΟΥΔΕΝΙ.  
ΔΙΑΙΤΗΜΑΣΙ ΤΕ ΧΡΗΣΟΜΑΙ ΕΠ' ΩΦΕΛΕΙΗ, ΚΑΜΝΟΝΤΩΝ ΚΑΤΑ  
ΔΥΝΑΜΙΝ ΚΑΙ ΚΡΙΣΙΝ ΕΜΗΝ, ΕΠΙΔΗΛΗΣΕΙ ΔΕ ΚΑΙ ΑΔΙΚΗ, ΕΙΡΕΕΙΝ.  
ΟΥ ΔΩΣΩ ΔΕ ΟΥΔΕ ΦΑΡΜΑΚΟΝ ΟΥΔΕΝΙ ΑΙΤΗΘΕΙΣ ΘΑΝΑΣΙ-  
ΜΟΝ ΟΥΔΕ ΥΦΗΓΗΣΟΜΑΙ ΣΥΜΒΟΥΛΙΗΝ ΤΟΙΗΝΔΕ' ΟΜΟΙΩΣ ΔΕ  
ΟΥΔΕ ΓΥΝΑΙΚΙ ΠΕΣΣΟΝ ΦΘΟΡΙΟΝ ΔΩΣΩ. ΑΓΝΩΣ ΔΕ ΚΑΙ ΟΞΙΩΣ  
ΔΙΑΤΗΡΗΣΩ ΒΙΟΝ ΤΟΝ ΕΜΟΝ ΚΑΙ ΤΕΧΝΗΝ ΤΗΝ ΕΜΗΝ. ΟΥ ΤΕΜΕΩ  
ΔΕ ΟΥΔΕ ΜΗΝ ΛΙΘΙΩΝΤΑΣ, ΕΚΧΩΡΗΣΩ ΔΕ ΕΡΓΑΤΗΣΙΝ ΑΝΔΡΑΣΙ  
ΠΡΗΕΙΟΣ ΤΗΣΔΕ. ΕΞ ΟΙΚΙΑΣ ΔΕ ΟΚΟΣΑΣ ΑΝ ΕΞΙΩ, ΕΞΕΛΕΥΣΟΜΑΙ  
ΕΠ' ΩΦΕΛΕΙΗ, ΚΑΜΝΟΝΤΩΝ, ΕΚΤΟΣ ΕΩΝ ΠΑΣΗΣ ΑΔΙΚΗΣ ΕΚΟΥΣΙ-  
ΗΣ ΚΑΙ ΦΘΟΡΙΗΣ ΤΗΣ ΤΕ ΑΛΛΗΣ ΚΑΙ ΑΦΡΟΔΙΣΙΩΝ ΕΡΓΩΝ ΕΠΙ  
ΤΕ ΓΥΝΑΙΚΕΙΩΝ ΣΩΜΑΤΩΝ ΚΑΙ ΑΝΔΡΩΝ ΕΛΕΥΘΕΡΩΝ ΤΕ ΚΑΙ  
ΔΟΥΛΩΝ. Α ΔΕ ΑΝ ΕΝ ΘΕΡΑΠΕΙΗ, Η ΙΔΩ Η ΑΚΟΥΣΩ, Η ΚΑΙ ΑΝΕΥ  
ΘΕΡΑΠΕΙΗΣ ΚΑΤΑ ΒΙΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟΝ, Α ΜΗ ΧΡΗ ΠΟΤΕ ΕΚΛΑ-  
ΛΕΙΣΘΑΙ ΕΞΩ, ΣΙΓΗΣΟΜΑΙ. ΑΡΡΗΤΑ ΗΓΕΥΜΕΝΟΣ ΕΙΝΑΙ ΤΑ ΤΟΙ-  
ΑΥΤΑ. ΟΡΚΟΝ ΜΕΝ ΟΥΝ ΜΟΙ ΤΟΝΔΕ ΕΠΙΤΕΛΕΑ ΠΟΙΕΟΝΤΙ, ΚΑΙ  
ΜΗ ΣΥΓΧΕΟΝΤΙ, ΕΙΗ ΕΠΑΥΡΑΣΘΑΙ ΚΑΙ ΒΙΟΥ ΚΑΙ ΤΕΧΝΗΣ ΔΟΞΑ-  
ΖΟΜΕΝΩ, ΠΑΡΑ ΠΑΣΙΝ ΑΝΘΡΩΠΟΙΣ ΕΙΣ ΤΟΝ ΑΙΕΙ ΧΡΟΝΟΝ'  
ΠΑΡΑΒΑΙΝΟΝΤΙ ΔΕ ΚΑΙ ΕΠΙΟΡΚΟΥΝΤΙ, ΤΑΝΑΝΤΙΑ ΤΟΥΤΕΩΝ.



## ΟΡΚΟΣ

ΟΡΚΙΖΟΜΑΙ ΕΙΣ ΤΟΝ ΑΠΟΛΛΩΝΑ ΤΟΝ ΙΑΤΡΟΝ ΚΑΙ ΕΙΣ ΤΟΝ ΑΣΚΛΗΠΙΟΝ ΚΑΙ ΕΙΣ ΤΗΝ ΥΓΕΙΑΝ ΚΑΙ ΕΙΣ ΤΗΝ ΠΑΝΑΚΕΙΑΝ ΚΑΙ ΕΙΣ ΟΛΟΥΣ ΤΟΥΣ ΘΕΟΥΣ ΚΑΙ ΕΙΣ ΟΛΑΣ ΤΑΣ ΘΕΑΣ, ΕΠΙΚΑΛΟΥΜΕΝΟΣ ΑΥΤΟΥΣ ΩΣ ΜΑΡΤΥΡΑΣ, ΟΤΙ ΘΑ ΤΗΡΗΣΩ ΚΑΤΑ ΔΥΝΑΜΙΝ ΚΑΙ ΚΑΤΑ ΤΗΝ ΚΡΙΣΙΝ ΜΟΥ ΑΥΤΟΝ ΕΔΩ ΤΟΝ ΟΡΚΟΝ ΚΑΙ ΑΥΤΗΝ ΕΔΩ ΤΗΝ ΕΓΓΡΑΦΟΝ ΣΥΜΦΩΝΙΑΝ. ΘΑ ΘΕΩΡΩ ΜΕΝ ΕΚΕΙΝΟΝ. Ο ΟΠΟΙΟΣ ΜΕ ΕΔΙΔΑΞΕ ΤΗΝ ΤΕΧΝΗΝ ΑΥΤΗΝ, ΙΣΟΝ ΠΡΟΣ ΤΟΥΣ ΓΟΝΕΙΣ ΜΟΥ ΚΑΙ ΘΑ ΤΟΝ ΚΑΜΩ ΚΟΙΝΩΝΟΝ ΤΟΥ ΒΙΟΥ ΜΟΥ ΚΑΙ ΘΑ ΤΟΝ ΒΟΗΘΩ ΟΤΑΝ ΕΥΡΙΣΚΕΤΑΙ ΕΙΣ ΟΙΚΟΝΟΜΙΚΗΝ ΑΝΑΓΚΗΝ, ΚΑΙ ΘΑ ΘΕΩΡΩ ΤΟΥΣ ΑΠΟΓΟΝΟΥΣ ΤΟΥ ΩΣ ΑΔΕΛΦΟΥΣ ΜΟΥ ΚΑΙ ΘΑ ΤΟΥΣ ΔΙΔΑΣΚΩ ΤΗΝ ΤΕΧΝΗΝ ΑΥΤΗΝ. ΕΑΝ ΘΕΛΟΥΝ ΝΑ ΤΗΝ ΜΑΘΟΥΝ, ΧΩΡΙΣ ΑΜΟΙΒΗΝ ΚΑΙ ΕΓΓΡΑΦΟΝ ΣΥΜΦΩΝΙΑΝ, ΘΑ ΠΑΡΕΧΩ ΔΕ ΣΥΜΒΟΥΛΑΣ, ΕΙΔΙΚΑ ΠΡΟΦΟΡΙΚΑ ΜΑΘΗΜΑΤΑ ΚΑΙ ΟΛΑΣ ΤΑΣ ΥΠΟΛΟΙΠΟΥΣ ΓΝΩΣΕΙΣ ΤΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ ΚΑΙ ΕΙΣ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ ΜΟΥ ΚΑΙ ΕΙΣ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ ΤΟΥ ΔΙΔΑΣΚΑΛΟΥ ΜΟΥ ΚΑΙ ΕΙΣ ΤΟΥΣ ΜΑΘΗΤΑΣ, ΟΙ ΟΠΟΙΟΙ ΚΑΙ ΕΓΓΕΓΡΑΜΜΕΝΟΙ ΕΙΝΑΙ ΚΑΙ ΕΧΟΥΝ ΔΩΣΕΙ ΟΡΚΟΝ ΣΥΜΦΩΝΩΣ ΠΡΟΣ ΤΟΝ ΙΑΤΡΙΚΟΝ ΝΟΜΟΝ. ΕΙΣ ΚΑΝΕΝΑ ΔΕ ΑΛΛΟΝ.

ΘΑ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΩ ΔΕ ΤΗΝ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗΝ ΑΓΟΓΗΝ ΠΡΟΣ ΩΦΕΛΕΙΑΝ ΤΩΝ ΑΣΘΕΝΩΝ ΚΑΤΑ ΔΥΝΑΜΙΝ ΚΑΙ ΚΑΤΑ ΤΗΝ ΚΡΙΣΙΝ ΜΟΥ. ΘΑ ΠΡΟΛΑΜΒΑΝΩ ΔΕ ΒΛΑΒΗΝ ΥΓΕΙΑΣ ΚΑΙ ΔΙΚΙΑΝ, ΔΕΝ ΘΑ ΔΩΣΩ ΔΕ ΦΑΡΜΑΚΟΝ ΘΑΝΑΤΗΦΟΡΟΝ ΕΙΣ ΚΑΝΕΝΑ, ΟΥΤΕ ΚΑΙ ΕΑΝ ΜΟΥ ΖΗΤΗΣΩ, ΚΑΙ ΟΥΤΕ ΘΑ ΔΩΣΩ ΤΟΙΑΥΤΗΝ ΣΥΜΒΟΥΛΗΝ ΩΣ ΑΥΤΟΣ ΟΥΤΕ ΕΙΣ ΕΓΚΥΟΝ ΓΥΝΑΙΚΑ ΘΑ ΔΩΣΩ ΕΚΤΡΩΤΙΚΟΝ ΦΑΡΜΑΚΟΝ. ΘΑ ΔΙΑΤΗΡΩ ΔΕ ΤΟΝ ΒΙΟΝ ΜΟΥ ΚΑΙ ΤΗΝ ΤΕΧΝΗΝ ΜΟΥ ΚΑΤΑ ΤΡΟΠΟΝ ΑΓΝΩΝ ΚΑΙ ΣΥΜΦΩΝΟΝ ΠΡΟΣ ΤΟΝ ΘΕΙΟΝ ΝΟΜΟΝ. ΑΚΟΜΗ ΔΕ ΔΕΝ ΘΑ ΧΕΙΡΟΥΡΓΩ ΟΥΤΕ ΚΑΙ ΤΟΥΣ ΠΑΣΧΟΝΤΑΣ ΑΠΟ ΛΙΘΙΑΣΙΝ, ΑΛΛΑ ΘΑ ΤΟΥΣ ΠΑΡΑΠΕΜΠΩ ΕΙΣ ΑΝΔΡΑΣ ΧΕΙΡΟΥΡΓΟΥΣ, ΕΙΔΙΚΟΥΣ ΔΙΑ ΤΟ ΕΡΓΟΝ ΤΟΥΤΟ. ΕΙΣ ΟΣΑΣ ΔΕ ΟΙΚΙΑΣ ΜΕΤΑΒΑΙΝΩ, ΘΑ ΕΙΣΕΡΧΟΜΑΙ ΠΡΟΣ ΒΟΗΘΕΙΑΝ ΤΩΝ ΑΣΘΕΝΩΝ, ΑΠΕΧΩΝ ΠΑΣΗΣ ΕΚΟΥΣΙΑΣ ΑΔΙΚΙΑΣ ΚΑΙ ΑΛΛΗΣ ΔΙΑΦΘΟΡΑΣ ΚΑΙ ΣΑΡΚΙΚΩΝ ΣΧΕΣΕΩΝ ΜΕΤΑ ΓΥΝΑΙΚΩΝ Η ΑΝΔΡΩΝ ΕΛΕΥΘΕΡΩΝ ΚΑΙ ΔΟΥΛΩΝ.

ΟΣΑ ΔΕ ΙΔΩ Η ΑΚΟΥΣΩ ΚΑΤΑ ΤΗΝ ΘΕΡΑΠΕΙΑΝ Η ΚΑΤΑ ΤΗΝ ΕΠΙΚΟΙΝΩΝΙΑΝ ΜΟΥ ΜΕΤΑ ΤΩΝ ΑΛΛΩΝ ΑΝΘΡΩΠΩΝ ΕΙΣ ΤΗΝ ΚΑΘΗΜΕΡΙΝΗΝ ΤΟΥΣ ΖΩΗΝ, ΤΑ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΠΡΕΠΕΙ ΠΟΤΕΝΑ ΑΝΑΚΟΙΝΩΘΟΥΝ ΕΙΣ ΤΟΥΣ ΑΛΛΟΥΣ, ΘΑ ΚΡΑΤΩ ΜΥΣΤΙΚΑ ΠΙΣΤΕΥΩΝ ΟΤΙ ΤΑ ΤΟΙΑΥΤΑ ΕΙΝΑΙ ΑΠΟΡΡΗΤΑ. ΕΦ' ΟΣΟΝ ΜΕΝ ΛΟΙΠΟΝ ΤΗΡΩ ΑΥΤΟΝ ΕΔΩ ΤΟΝ ΟΡΚΟΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΤΟΝ ΠΑΡΑΒΑΙΝΩ, ΕΙΘΕ ΝΑ ΑΠΟΛΛΑΥΩ ΚΑΙ ΤΗΣ ΖΩΗΣ ΚΑΙ ΤΗΣ ΤΕΧΝΗΣ, ΕΚΤΙΜΩΜΕΝΟΣ ΕΞΑΕΙ ΑΠΟ ΟΛΟΥΣ ΤΟΥΣ ΑΝΘΡΩΠΟΥΣ· ΕΑΝ ΟΜΩΣ ΠΑΡΑΒΩ ΑΥΤΟΝ ΚΑΙ ΓΙΝΩ ΕΠΙΟΡΚΟΣ, ΝΑ ΠΑΘΩ ΤΑ ΑΝΤΙΘΕΤΑ ΤΟΥΤΩΝ.

ΙΓΡΟΚΡΑΤΗΣ



## **ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ ΣΗΜΕΙΩΜΑ**

### **1. ΠΡΟΣΩΠΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ**

Όνοματεπώνυμο : ΜΑΡΓΑΡΙΤΑ ΖΟΓΚΑ  
Ημερομηνία Γέννησης : 4 ΟΚΤΩΒΡΙΟΥ 1977  
Τόπος γέννησης : ΑΘΗΝΑ  
Υπηκοότητα : ΕΛΛΗΝΙΚΗ  
Διεύθυνση κατοικίας : ΥΜΗΤΤΟΥ 140Β, ΠΑΠΑΓΟΥ 15669  
Τηλέφωνα επικοινωνίας : 211-0149752, 6977617011  
Διεύθυνση εργασίας : ΑΙΓΙΝΗΤΕΙΟ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ,  
ΒΑΣ. ΣΟΦΙΑΣ 72, 11528, ΑΘΗΝΑ  
Τηλέφωνο εργασίας : 210-7289226  
Ηλεκτρονικό ταχυδρομείο : zoga\_mar@yahoo.com

### **2. ΠΑΡΟΥΣΑ ΘΕΣΗ**

Βιολόγος, Συνεργάτης Αιγινήτειου Νοσοκομείου, Εργαστήριο Βιοπαθολογίας

### **3. ΕΚΠΑΙΔΕΥΣΗ-ΜΕΤΕΚΠΑΙΔΕΥΣΗ-ΔΙΠΛΩΜΑΤΑ**

#### **Εγκύκλιες σπουδές**

1995: Απολυτήριο Λυκείου από το 1<sup>ο</sup> Λύκειο Παπάγου Αθηνών με βαθμό «Άριστα».

## Προπτυχιακή εκπαίδευση

**2003:** Πτυχίο Βιολογίας της Σχολής Θετικών Επιστημών του Αριστοτελείου Πανεπιστημίου Θεσσαλονίκης με βαθμό «Λίαν καλώς».

## Μεταπτυχιακή εκπαίδευση- Επιστημονική και επαγγελματική σταδιοδρομία

**2003:** Τετράμηνη εκπαίδευση στο Μικροβιολογικό Εργαστήριο του Σισμανογλείου (διευθυντής κ. Παπαφράγκας Ε. )  
Κατά τη διάρκεια της εκπαίδευσής μου παρακολούθησα τα τμήματα Μικροβιολογίας, Οροδιαγνωστικής και Ανοσολογίας .

**2003-2009:** Εκπαίδευση στις ανοσολογικές τεχνικές και συμμετοχή σε ερευνητικά προγράμματα του Μικροβιολογικού Εργαστηρίου του Αιγινήτειου Νοσοκομείου με διευθύντρια την Αναπληρώτρια Καθηγήτρια κα Νικολάου Χ.

Αναλυτικότερα, έχω αποκτήσει εμπειρία στην εφαρμογή των ακόλουθων μεθοδολογιών: ανοσοενζυμικές (ELISA), ανοσο-νεφελομετρία, ανοσοφθορισμός, αιμοσυγκόλληση, ενισχυμένη χημειοφωταύγεια, για τον προσδιορισμό των ανοσοσφαιρινών, πρωτεϊνών οξείας φάσης, παραγόντων του συμπληρώματος, αντισωμάτων έναντι των ιών έρπητα HSV1, HSV2, έρπητα ζωστήρα, ιού Epstein-Barr, κυτταρομεγαλοϊού, ερυθράς, των μικροοργανισμών *Borrelia burgdorferi*, *Treponema pallidum*, *Toxoplasma gondii* στον ορό και στο ENY, αυτοαντισωμάτων αντιπυρηνικών (ANA), έναντι DNA, έναντι εκχυλίσμων αντιγόνων πυρήνα (ENA: a-ss-A, a-ss-B, a-Sm, a-RNP, a-Scl 70, a-Jo-1), αντιμιτοχονδριακών (AMA), έναντι λείων μυικών ιών (ASMA), έναντι τοιχώματος στομάχου (APCA), αντι-καρδιολιπινικών (ACA), αντιθυρεοειδικών (a-TPO, a-Tg),

δεικτών ηπατίτιδας (HBV, HCV) και AIDS (HIV 1,2), επιπέδων ορμονών και βιταμινών καθώς και ιντερλευκινών και χυμοκινών σε ορό και ENY

**2007-2008:** Διδασκαλία Βιολογίας, Φυσικής, Χημείας στο Κολέγιο Αμερικανικής Παροικίας, (ACS).

**2008-2011:** Εκμάθηση και εφαρμογή μοριακών τεχνικών (PCR, Real Time PCR)

**2006-2014:** Εκπόνηση διδακτορικής διατριβής με θέμα «Μελέτη της επίδρασης νευροενδοκρινικών και ψυχοανοσολογικών παραμέτρων σε κρίσιμα στάδια θεραπευτικής αντιμετώπισης του μείζονος καταθλιπτικού επεισοδίου». Εργαστήριο Βιοπαθολογίας Αιγινήτειου Νοσοκομείου, Α΄ Ψυχιατρική Κλινική Αιγινήτειου (Διευθυντής: Καθηγητής Γ. Παπαδημητρίου).

**2012-2014:** Συνεργάτης του Εργαστηρίου Βιοπαθολογίας του Αιγινήτειου Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Αθηνών

### **Ξένες Γλώσσες**

- Αγγλικά (άριστα, κάτοχος διπλώματος Proficiency Cambridge).
- Γαλλικά (καλά, σχολική εκπαίδευση).

#### 4. ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΟ ΕΡΓΟ

##### A. ΔΙΕΘΝΕΙΣ ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΕΙΣ

1. Indoleamine 2,3- dioxygenase and Immune Changes Under Antidepressive treatment in Major Depression in Females.  
Zoga M., Oulis P., Chatzipanagiotou S., Masdrakis V.G., Paraskevi Pliatsika P. , Fotini Boufidou F., Foteli S.: Soldatos C.R., Nikolaou C. and Papageorgiou C. (In Vivo, 2014) (προς δημοσίευση).
2. Proinflammatory cytokines in serum and cerebrospinal fluid of CIDP patients.  
Rentzos M, Angeli AV, Rombos A, Kyrozis A, Nikolaou C, Zouvelou V, Dimitriou A, Zoga M, Evangelopoulos ME, Tsatsi A, Tsoutsou A, Evdokimidis I. *Neurol Res.* 2012 Nov;34(9):842-6.
3. Alteration of biological markers in alcohol-dependent individuals without liver disease during the detoxification therapy.  
Chatzipanagiotou S, Kalykaki M, Tzavellas E, Karaiskos D, Paparrigopoulos T, Liappas A, Nicolaou C, Michalopoulou M, Zoga M, Boufidou F, Liappas I. *In Vivo.* 2010 May-Jun;24(3):325-8.
4. Interleukin-15 and interleukin-12 are elevated in serum and cerebrospinal fluid of patients with amyotrophic lateral sclerosis.  
Rentzos M, Rombos A, Nikolaou C, Zoga M, Zouvelou V, Dimitrakopoulos A, Alexakis T, Tsoutsou A, Samakovli A, Michalopoulou M, Evdokimidis I. *Eur Neurol.* 2010;63(5):285-90
5. Interleukin-17 and interleukin-23 are elevated in serum and cerebrospinal fluid of patients with ALS: a reflection of Th17 cells activation?  
Rentzos M, Rombos A, Nikolaou C, Zoga M, Zouvelou V, Dimitrakopoulos A, Alexakis T, Tsoutsou A, Samakovli A, Michalopoulou M, Evdokimidis J. *Acta Neurol Scand.* 2010 Dec;122(6):425-9.

6. Circulating interleukin-15 and RANTES chemokine in MS patients: effect of treatment with methylprednisolone in patients with relapse.  
Rentzos M, Nikolaou C, Rombos A, Evangelopoulos ME, Dimitrakopoulos A, Kararizou E, Koutsis G, Zoga M, Tsoutsou A, Sfingos K. *Neurol Res.* 2010 Sep;32(7):684-9.
7. Low cholesterol along with inflammation predicts morbidity and mortality in hemodialysis patients.  
Tsirpanlis G, Boufidou F, Zoga M, Triantafyllis G, Fatourou A, Stamatelou K, Bleta A, Petrihou C, Chatzipanagiotou S, Nicolaou C. *Hemodial Int.* 2009 Apr;13(2):197-204
8. Circulating interleukin-10 and interleukin-12 in Parkinson's disease.  
Rentzos M, Nikolaou C, Andreadou E, Paraskevas GP, Rombos A, Zoga M, Tsoutsou A, Boufidou F, Kapaki E, Vassilopoulos D. *Acta Neurol Scand.* 2009 May;119(5):332-7.
9. Effect of treatment with methylprednisolone on the serum levels of IL-12, IL-10 and CCL2 chemokine in patients with multiple sclerosis in relapse.  
Rentzos M, Nikolaou C, Rombos A, Evangelopoulos ME, Kararizou E, Koutsis G, Zoga M, Dimitrakopoulos A, Tsoutsou A, Sfingos C. *Clin Neurol Neurosurg.* 2008 Dec;110(10):992-6. doi: 10.1016/j.clineuro.2008.06.005.
10. Circulating interleukin-15 and RANTES chemokine in Parkinson's disease.  
Rentzos M, Nikolaou C, Andreadou E, Paraskevas GP, Rombos A, Zoga M, Tsoutsou A, Boufidou F, Kapaki E, Vassilopoulos D. *Acta Neurol Scand.* 2007 Dec;116(6):374-9.
11. RANTES levels are elevated in serum and cerebrospinal fluid in patients with amyotrophic lateral sclerosis.  
Rentzos M, Nikolaou C, Rombos A, Boufidou F, Zoga M, Dimitrakopoulos A, Tsoutsou A, Vassilopoulos D. *Amyotroph Lateral Scler.* 2007 Oct;8(5):283-7.

12. Circulating interleukin-15 in dementia disorders.  
Rentzos M, Paraskevas GP, Kapaki E, Nikolaou C, Zoga M, Tsoutsou A, Rombos A, Vassilopoulos D. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 2007 Summer;19(3):318-25.
13. Serum oxidized low-density lipoprotein is inversely correlated to telomerase activity in peripheral blood mononuclear cells of haemodialysis patients.  
Tsirpanlis G, Chatzipanagiotou S, Boufidou F, Kordinas V, Zoga M, Alevyzaki F, Stamatelou K, Frangou E, Savva L, Nicolaou C. *Nephrology (Carlton)*. 2006 Dec;11(6):506-9.
14. Is inflammation the missing link between low fat mass and low survival in hemodialysis patients?  
Tsirpanlis G, Chatzipanagiotou S, Boufidou F, Kordinas V, Alevyzaki F, Zoga M, Fatourou A, Sabanis N, Ioannidis A, Nicolaou C. *Kidney Int*. 2006 Nov;70(10):1881; author reply 1882.
15. Interleukin-12 is reduced in cerebrospinal fluid of patients with Alzheimer's disease and frontotemporal dementia.  
Rentzos M, Paraskevas GP, Kapaki E, Nikolaou C, Zoga M, Rombos A, Tsoutsou A, Vassilopoulos D D. *J Neurol Sci*. 2006 Nov 15;249(2):110-4.
16. IL-15 is elevated in cerebrospinal fluid of patients with Alzheimer's disease and frontotemporal dementia.  
Rentzos M, Zoga M, Paraskevas GP, Kapaki E, Rombos A, Nikolaou C, Tsoutsou A, Vassilopoulos D. *J Geriatr Psychiatry Neurol*. 2006 Jun;19(2):114-7.
17. Telomerase activity is decreased in peripheral blood mononuclear cells of hemodialysis patients.  
Tsirpanlis G, Chatzipanagiotou S, Boufidou F, Kordinas V, Alevyzaki F, Zoga M, Kyritsis I, Stamatelou K, Triantafyllis G, Nicolaou C. *Am J Nephrol*. 2006;26(1):91-6.



18. Release of interleukin-6 and its soluble receptors by activated peripheral blood monocytes is elevated in hypocholesterolemic hemodialysis patients.

Tsirpanlis G, Chatzipanagiotou S, Boufidou F, Kordinas V, Alevyzaki F, Zoga M, Kyritsis I, Ioannou D, Fatourou A, Nicolaou C. *Am J Nephrol*. 2005 Sep-Oct; 25(5):484-90.

## B. ΔΙΕΘΝΕΙΣ ΑΝΑΚΟΙΝΩΣΕΙΣ

➤ Immune changes related to tryptophan metabolism after ElectroConvulsive Therapy in Major Depressive Disorder (MDD) patients.

Boufidou F., Zoga M., Oulis P., Pliatsika P., Foteli S., Papadimitriou G.N., Nikolaou C. (12<sup>th</sup> Psychoimmunology Expert Meeting, Gunzburg, March 6-9, 2014, Germany).

➤ The influence of heavy alcohol intake on immune parameters and their prognostic value

C. Nikolaou, S. Chatzipanagiotou, F. Boufidou, E. Tzavellas, M. Zoga, I. Liappas, G.N. Christodoulou (XIII World Congress of Psychiatry, Cairo, September 10-15, 2005, Egypt )

## Γ. ΕΛΛΗΝΙΚΕΣ ΑΝΑΚΟΙΝΩΣΕΙΣ

1. Ζόγκα Μ., Ουλής Π., Μπουφίδου Φ., Μασδράκης Β., Πλιάτσικα Π., Φωτέλη Σ., Νικολάου Χ.

« Επίδραση της αντικαταθλιπτικής αγωγής σε φλεγμονώδεις παράγοντες που επάγουν τη δράση της 2,3 – διοξυγενάσης της ινδολαμίνης σε πάσχουσες από μείζονα καταθλιπτική διαταραχή».

8<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Συνέδριο Ιατρικής Βιοπαθολογίας, Αθήνα, 29-31 Μαΐου, 2014.

2. Ζόγκα Μ. Ουλής Π., Μπουφίδου Φ., Πλιάτσικα Π., Μασδράκης Β., Νικολάου Χ.  
«Συσχέτιση του νευροτροφικού παράγοντα BDNF και δεικτών ανοσιακής ενεργοποίησης στον ορό ασθενών σε κρίσιμα στάδια θεραπευτικής αντιμετώπισης του μείζονος καταθλιπτικού επεισοδίου».  
*8<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Συνέδριο Ιατρικής Βιοπαθολογίας, Αθήνα, 29-31 Μαΐου, 2014.*
3. Ζόγκα Μ. Ουλής Π., Μπουφίδου Φ., Πλιάτσικα Π., Μασδράκης Β., Νικολάου Χ.  
«Η ηλεκτροσπασμοθεραπεία βελτιώνει τις κλινικές εκδηλώσεις, ενώ δε μεταβάλλει τα επίπεδα του νευροτροφικού παράγοντα BDNF στο περιφερικό αίμα σε πάσχουσες από μείζονα καταθλιπτική διαταραχή».  
*2<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Συνέδριο Κολλεγίου Εκπαίδευσης, Έρευνας, Πρόληψης και Θεραπείας Ψυχιατρικών Διαταραχών, Συναισθηματικές Διαταραχές, Αθήνα, 11-13 Οκτωβρίου 2013.*
4. Ζόγκα Μ. Ουλής Π., Μπουφίδου Φ., Πλιάτσικα Π., Μασδράκης Β., Νικολάου Χ.  
«Η CRP ως δείκτης κινδύνου για καρδιαγγειακές παθήσεις σε ασθενείς με μείζονα καταθλιπτική διαταραχή- ο ρόλος της έγκαιρης αντικαταθλιπτικής αγωγής».  
*2<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Συνέδριο Κολλεγίου Εκπαίδευσης, Έρευνας, Πρόληψης και Θεραπείας Ψυχιατρικών Διαταραχών, Συναισθηματικές Διαταραχές, Αθήνα, 11-13 Οκτωβρίου 2013.*
5. Φωτεινή Μπουφίδου, Μαργαρίτα Ζόγκα, Χρυσούλα Νικολάου, Βασίλειος Αλεβίζος  
«Εφαρμογή της μεθοδολογίας ELISPOT στη διερεύνηση του ανοσολογικού προφίλ ψυχιατρικού πληθυσμού»  
*1<sup>ο</sup> Συνέδριο Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Αθηνών, 4-6 Ιουνίου 2004, Αθήνα*

6. Φ. Μπουφίδου, Σ. Χατζηπαναγιώτου, Α. Τσούτσου, Μ. Ζόγκα, Η. Τζαβέλλας, Χ. Νικολάου  
«Η επίδραση της κατάχρησης αλκοόλ σε ανοσολογικές παραμέτρους και η προγνωστική αξία αυτών»  
*6<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Συνέδριο Ανοσολογίας, Θεσσαλονίκη, 8-11 Δεκεμβρίου 2004*
7. Φ.Μπουφίδου, Ι.Αργείτης, Π.Πλιάτσικα, Ε.Λαμπρινουδάκη, Μ.Ζόγκα, Ι.Ζέρβας, Χ.Νικολάου  
«Συσχετισμός των λοχειακών συναισθηματικών διαταραχών με τα επίπεδα κυτταροκινών σε ορό και ΕΝΥ, κατά τον τοκετό»  
*7<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Συνέδριο Ανοσολογίας, Θεσσαλονίκη 12-15 Δεκεμβρίου, 2007*
8. Μ.Ζόγκα, Μ.Ρέντζος, Φ.Μπουφίδου, Α.Τσούτσου, Α.Ρόμππος, Χ.Νικολάου  
«Επίπεδα χημειοκίνης RANTES στον ορό και στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό ασθενών πασχόντων από Πλάγια Μυατροφική Σκλήρυνση»  
*7<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Συνέδριο Ανοσολογίας, Θεσσαλονίκη 12-15 Δεκεμβρίου, 2007*
9. Α. Τσούτσου, Μ. Ρέντζος, Φ. Μπουφίδου, Μ. Ζόγκα, Α. Ρόμππος, Χ. Νικολάου  
«Επίπεδα ιντερλευκίνης-15 και χημειοκίνης RANTES στη νόσο του Πάρκινσον».  
*7<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Συνέδριο Ανοσολογίας, Θεσσαλονίκη 12-15 Δεκεμβρίου, 2007*
10. Γ. Τσιρπανλής, Σ. Χατζηπαναγιώτου, Φ. Μπουφίδου, Φ. Αλεβιζάκη, Π. Βαμβακάρη, Ε. Σακκά, Κ. Σταματέλου, Β. Κορδίνας, Μ. Ζόγκα, Χ. Νικολάου  
«Τα επίπεδα ορού της οξειδωμένης LDL (OX-LDL) είναι αντιστρόφως ανάλογα με τη δραστηριότητα της τελομεράσης στα περιφερικά μονοπύρρηνα κύτταρα του αίματος νεφροπαθών υπό αιμοκάθαρση»  
*7<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Συνέδριο Ανοσολογίας, Θεσσαλονίκη 12-15 Δεκεμβρίου, 2007*

11. Γ. Τσιρπανλής, Σ. Χατζηπαναγιώτου, Φ. Μπουφίδου, Γ. Τριανταφύλλης, Α. Φατούρου, Ε. Σακκά, Μ. Ζόγκα, Κ. Σταματέλου, Α. Μπλέτα, Χ. Νικολάου  
«Ο συνδυασμός χαμηλών επιπέδων χοληστερόλης και υψηλών επιπέδων φλεγμονής αυξάνει τη θνησιμότητα των ασθενών υπό αιμοκάθαρση».  
*7<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Συνέδριο Ανοσολογίας, Θεσσαλονίκη 12-15 Δεκεμβρίου, 2007*
12. Μ. Καλυκάκη, Φ. Μπουφίδου, Η. Τζαβέλλας, Μ. Ζόγκα, Φ. Νικολοπούλου, Ι. Λιάππας, Χ. Νικολάου, Σ. Χατζηπαναγιώτου  
«Προσδιορισμός της μεταβολής βιολογικών και ανοσολογικών δεικτών σε εσωτερικούς και εξωτερικούς ασθενείς κατά τη διάρκεια της θεραπείας απεξάρτησης»  
*7<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Συνέδριο Ανοσολογίας, Θεσσαλονίκη 12-15 Δεκεμβρίου, 2007*

## **5. ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗ ΜΕΤΕΚΠΑΙΔΕΥΤΙΚΩΝ ΣΕΜΙΝΑΡΙΩΝ**

1. Μετεκπαιδευτικό Σεμινάριο « Εγκέφαλος και Ψυχική Υγεία». (Α΄ Ψυχιατρική Κλινική του ΕΚΠΑ, 15 Μαρτίου έως 28 Ιουνίου 2013).
2. Εκπαιδευτικό Σεμινάριο για το στατιστικό πακέτο SPSS με τίτλο «Εισαγωγή στο στατιστικό πακέτο IBM SPSS STATISTICS: Βασικά θέματα επεξεργασίας και ανάλυσης δεδομένων» (Διεύθυνση Μηχανοργάνωσης, Τμήμα Κεντρικού Ηλεκτρονικού Υπολογιστή, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Δεκέμβριος 2011).
3. Workshop PsychoNeuroImmunology 2008 (Kloster Seeon, Oberbayern)
4. Ετήσιο Σεμινάριο Ανοσολογίας της Ελληνικής Εταιρίας Ανοσολογίας με θέμα «Προχωρημένα Μαθήματα Βασικής Ανοσολογίας», 22<sup>ος</sup> Κύκλος, 1<sup>ο</sup> Μέρος (26-29 Νοεμβρίου 2008, Αθήνα)

5. Ετήσιο Σεμινάριο Ανοσολογίας της Ελληνικής Εταιρείας Ανοσολογίας, με θέμα «Πρόοδοι στην Ανοσολογία: από τα μοντέλα στα μόρια», 21<sup>ος</sup> Κύκλος (Ελληνικό Ινστιτούτο Παστέρ, 14- 17 Φεβρουαρίου 2007, Αθήνα).
6. Ετήσιο Σεμινάριο Ανοσολογίας της Ελληνικής Εταιρείας Ανοσολογίας, με θέμα «Ανοσοπαθολογία: Νόσος-Παρέμβαση» Αθήνα, Ελληνικό Ινστιτούτο Παστέρ, 13-15 Οκτωβρίου 2005
7. 17<sup>ο</sup> Μετεκπαιδευτικό Σεμινάριο Ιατρικής Βιοπαθολογίας. (01-03 Νοεμβρίου 2002, Θεσσαλονίκη)

## **6. ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗ ΣΥΝΕΔΡΙΩΝ**

1. 8<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Συνέδριο Ιατρικής Βιοπαθολογίας, Πανελλήνια Ένωση Ιατρικής Βιοπαθολογίας (Αθήνα, 29-31 Μαΐου, 2014).
2. 12<sup>th</sup> Psychoimmunology Expert Meeting; Neuroimmunology Meets Psychoimmunology, World Psychiatric Association, Immunology and Psychiatry Section, March 6-9, 2014).
3. 2<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Συνέδριο Κολλεγίου Εκπαίδευσης, Έρευνας, Πρόληψης και Θεραπείας Ψυχιατρικών Διαταραχών, Συναισθηματικές Διαταραχές, (Αθήνα, 11-13 Οκτωβρίου 2013).
4. Εθνικό Συνέδριο Κλινικής Μικροβιολογίας & Νοσοκομειακών Λοιμώξεων ( Ελληνική Μικροβιολογική Εταιρεία, Αθήνα 27, 28 Φεβρουαρίου και 1 Μαρτίου 2013).
5. Πανελλήνιο Συνέδριο Ανοσολογίας (Αθήνα 9-11 Δεκεμβρίου 2010)
6. Ετήσιο 34<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Ιατρικό Συνέδριο (20-24 Μαΐου, Αθήνα 2008)

7. 7<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Συνέδριο Ανοσολογίας, (Θεσσαλονίκη 12-15 Δεκεμβρίου, 2007).
8. Ημερίδα για τον εορτασμό της Ευρωπαϊκής Ημέρας Ανοσολογίας. (Ιος,29 Απριλίου 2006)
9. 6<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Συνέδριο Ανοσολογίας, (Θεσσαλονίκη, 8-11 Δεκεμβρίου 2004)
10. 1<sup>st</sup> Mediterranean Regional Congress of the World Federation of Societies of Biological Psychiatry,( Athens, Greece, 14-18 October 2004)
11. 5<sup>th</sup> International Congress of Neuropsychiatry, (Athens, Greece, 14-18 October 2004)
12. 1<sup>ο</sup> Συνέδριο Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Αθηνών. ( 04 – 06 Ιουνίου 2004, Αθήνα).
13. 3<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Συνέδριο Ιατρικής Βιοπαθολογίας. (19 – 22 Μαρτίου 2004).
14. Πανελλήνιο Συνέδριο Μοριακή Γενετική και Κυτταρογενετική στην υγεία. (08 – 10 Δεκεμβρίου 2002, Αθήνα).



## ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΠΡΟΛΟΓΟΣ.....	1
A. ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ .....	5
1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ ΣΤΗΝ ΚΑΤΑΘΛΙΨΗ- ΜΙΑ ΙΣΤΟΡΙΚΗ ΑΝΑΔΡΟΜΗ .....	7
2. ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ ΤΗΣ ΚΑΤΑΘΛΙΨΗΣ .....	10
2.1. Παράγοντες κινδύνου .....	10
2.2. Συννοσηρότητα .....	12
2.3. Η επιδημιολογία της κατάθλιψης στον ελληνικό χώρο .....	13
2.4. Χρήση υπηρεσιών υγείας .....	14
3. ΣΥΓΧΡΟΝΑ ΣΥΣΤΗΜΑΤΑ ΤΩΝ ΣΥΝΑΙΣΘΗΜΑΤΙΚΩΝ ΔΙΑΤΑΡΑΧΩΝ .....	15
3.1. Ταξινομικό σύστημα ICD-10.....	15
3.2. Ταξινομικό σύστημα DSM-IV .....	16
4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΜΟΡΦΕΣ ΚΑΤΑΘΛΙΨΗΣ.....	17
4.1. Διαγνωστικά κριτήρια – Συμπτωματολογία.....	18
4.1.1. Μείζων καταθλιπτική διαταραχή (μείζων καταθλιπτικό επεισόδιο) .....	18
4.1.2. Μοναδικό καταθλιπτικό επεισόδιο .....	20
4.1.3. Υποτροπιάζουσα μείζων καταθλιπτική διαταραχή .....	21
4.1.4. Δυσθυμική διαταραχή.....	21
4.1.5. Κυκλοθυμική διαταραχή.....	22
5. ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΤΗΣ ΚΑΤΑΘΛΙΨΗΣ .....	23
5.1. Βιολογική θεραπεία της κατάθλιψης.....	23
5.1.1. Φαρμακευτική θεραπεία.....	23
5.1.1.1. Κατηγορίες αντικαταθλιπτικών .....	24
5.1.1.2. Ανθεκτική κατάθλιψη .....	25
5.1.1.3. Συνεχιζόμενη θεραπεία.....	26
5.1.1.4. Θεραπεία συντήρησης.....	26

5.1.2. Ηλεκτροσπασμοθεραπεία ( <i>Electro Convulsive Therapy, ECT</i> ) .....	26
5.2. Ψυχοθεραπεία της κατάθλιψης.....	28
6. ΑΙΤΙΟΠΑΘΟΓΕΝΕΙΑ ΤΗΣ ΚΑΤΑΘΛΙΨΗΣ .....	29
6.1. Γενετικοί παράγοντες.....	29
6.2. Ψυχοκοινωνικοί παράγοντες.....	30
6.3. Περιβαλλοντικοί παράγοντες.....	31
7. ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΤΗΣ ΚΑΤΑΘΛΙΨΗΣ.....	33
7.1. Ρόλος των κεντρικών μονοαμινών .....	33
7.2. Διαταραχή του υποθαλαμο-υποφυσιο-επινεφριδιακού άξονα (HPA axis) .....	37
7.3. Απορρύθμιση του Υποθαλαμο-υποφυσιο-θυροειδικού άξονα (HPT axis) .....	41
7.4. Διαταραχές στους άξονες Υποθάλαμος- Αυξητική ορμόνη και Υποθάλαμος-Υπόφυση- Γονάδες.....	42
7.5. Επιφυσιακή λειτουργία και κερκάδιος ρυθμός.....	44
7.6. Λειτουργική Παθολογική Νευροανατομία .....	45
7.7. Ανοσιακό σύστημα.....	46
8. ΕΠΙΣΚΟΠΗΣΗ ΤΟΥ ΑΝΟΣΙΑΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ.....	47
8.1. Μη ειδική (φυσική) ανοσιακή απάντηση.....	48
8.1.2. Φλεγμονώδης απόκριση.....	53
8.2. Ειδική (επίκτητη) ανοσιακή απάντηση .....	56
8.2.1. Χυμική ανοσιακή απάντηση .....	60
8.2.2. Κυτταρική ανοσιακή απάντηση.....	62
9. ΜΕΣΟΛΑΒΗΤΕΣ ΤΗΣ ΑΝΟΣΙΑΚΗΣ ΑΠΟΚΡΙΣΗΣ – ΚΥΤΟΚΙΝΕΣ.....	64
10. Ο ΡΟΛΟΣ ΤΩΝ ΚΥΤΟΚΙΝΩΝ ΣΤΗΝ ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΤΗΣ ΜΕΙΖΟΝΟΣ ΚΑΤΑΘΛΙΨΗΣ .....	71
10.1. Δεδομένα για τη συμμετοχή των κυτοκινών στην κατάθλιψη.....	71
10.2. Μηχανισμοί που εμπλέκουν τις κυτοκίνες με συμπτώματα της μείζονος κατάθλιψης.....	75
10.3. Ο ρόλος των κυτοκινών στον μεταβολισμό των νευροδιαβιβαστών.....	77
10.4. Ο ρόλος των κυτοκινών στις νευροενδοκρινικές λειτουργίες .....	86

10.5. Ο ρόλος των κυτοκινών στη νευρωνική πλαστικότητα .....	93
11. Η ΠΙΘΑΝΗ ΧΡΗΣΗ ΤΗΣ ΣΧΕΣΗΣ ΦΛΕΓΜΟΝΗ- ΚΑΤΑΘΛΙΨΗ ΣΕ ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΕΦΑΡΜΟΓΕΣ .....	98
B. ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ .....	101
ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ .....	103
1. ΥΛΙΚΑ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ .....	105
1.1. Ασθενείς και υγιείς μάρτυρες.....	105
1.2. Μεθοδολογία.....	107
1.2.1. Λήψη δειγμάτων.....	107
1.2.2. Προσδιορισμός ανοσιακών παραμέτρων.....	107
1.2.3 Προσδιορισμός παραμέτρων σχετικών με το μεταβολισμό της τρυπτοφάνης	109
1.2.4 Προσδιορισμός του νευροτροφικού παράγοντα BDNF .....	110
1.2.5 Προσδιορισμός της κορτιζόλης και της προλακτίνης .....	111
1.3 Στατιστική ανάλυση.....	111
2. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ.....	113
2.1. Αποτελέσματα συγκρίσεων μεταξύ ασθενών με μείζονα καταθλιπτική διαταραχή προ θεραπείας και υγιών μαρτύρων .....	113
2.2. Αποτελέσματα συγκρίσεων μεταξύ ασθενών με μείζονα καταθλιπτική διαταραχή πριν και μετά από τη θεραπεία.....	120
3. ΣΥΖΗΤΗΣΗ .....	131
4. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ.....	143
ABSTRACT.....	149
BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ .....	153



## ΠΡΟΛΟΓΟΣ

Η παρούσα μελέτη διερευνά την αλληλεπίδραση των διαμεσολαβητών της ανοσιακής απάντησης, (όπως οι κυτοκίνες και τα συνοδά προϊόντα των ανοσοαρμοδίων κυττάρων) με το μεταβολισμό του νευροδιαβιβαστή-σεροτονίνη, με παραμέτρους της νευροενδοκρινικής λειτουργίας και με παράγοντες της νευρωνικής πλαστικότητας καθώς και τις μεταβολές αυτών σε σχέση με την αντικαταθλιπτική θεραπευτική αγωγή και την ποιότητα της θεραπευτικής απάντησης σε γυναίκες με μείζονα καταθλιπτική διαταραχή.

Το παρόν σύγγραμμα αποτελείται από το γενικό και το ειδικό μέρος. Το γενικό μέρος αποτελείται από έντεκα κεφάλαια. Το πρώτο αναφέρεται στην ιστορία της κατάθλιψης από την αρχαιότητα μέχρι σήμερα. Το δεύτερο παραθέτει επιδημιολογικά στοιχεία της μείζονος κατάθλιψης τόσο στο διεθνή, όσο και στον ελληνικό χώρο, καθώς και διάφορους παράγοντες κινδύνου εμφάνισης της διαταραχής. Στο τρίτο κεφάλαιο γίνεται μια αναφορά στα σύγχρονα συστήματα ταξινόμησης των συναισθηματικών διαταραχών, ενώ στο τέταρτο περιγράφονται τόσο τα διαγνωστικά κριτήρια όσο και η συμπτωματολογία τους. Επίσης, η θεραπεία της κατάθλιψης αναφέρεται στο πέμπτο κεφάλαιο, όπου περιγράφονται κυρίως η βιολογική θεραπεία, αλλά και η ψυχοθεραπεία στη μείζονα κατάθλιψη. Το έκτο κεφάλαιο ασχολείται με τους αιτιοπαθογενείς παράγοντες που ενέχονται στην εμφάνιση της διαταραχής. Το έβδομο κεφάλαιο περιγράφει αναλυτικά την παθοφυσιολογία της κατάθλιψης και τα δεδομένα που αποδεικνύουν το ρόλο των κεντρικών μονοαμινών, των αξόνων και κυρίως του υποθαλαμο-υποφυσιο-επινεφριδιακού άξονα, της νευροανατομίας και του ανοσιακού συστήματος. Στο όγδοο κεφάλαιο γίνεται μια επισκόπηση του ανοσιακού συστήματος, όπου περιγράφεται η λειτουργία και τα βασικά στοιχεία του, η ανοσιακή απάντηση (ειδική-μη ειδική) και η φλεγμονώδης απόκριση. Στο ένατο κεφάλαιο αναλύονται οι μεσολαβητές της ανοσιακής απάντησης και διακρίνονται οι κυτοκίνες και οι λειτουργίες τους. Στο δέκατο κεφάλαιο αναπτύσσεται ο ρόλος των κυτοκινών στην παθοφυσιολογία της μείζονος κατάθλιψης, τα δεδομένα που υποδεικνύουν τη συμμετοχή τους και τους

μηχανισμούς με τους οποίους εμπλέκονται στη διαταραχή. Το ενδέκατο κεφάλαιο αφορά στην πιθανή χρήση της σχέσης «φλεγμονή- κατάθλιψη» σε κλινικές εφαρμογές. Το ειδικό μέρος, πέραν του σκοπού της μελέτης, διακρίνεται στη μεθοδολογία και τις τεχνικές που χρησιμοποιήθηκαν, στα αποτελέσματα και τη στατιστική τους επεξεργασία καθώς και στη συζήτηση και τα συμπεράσματα που προέκυψαν. Ακολουθεί η περίληψη της μελέτης στην ελληνική και στην αγγλική γλώσσα και η βιβλιογραφία στην οποία βασίστηκε η μελέτη.

Από τη μελέτη αυτή προέκυψαν, προς το παρόν, μια δημοσιευμένη και μια προς δημοσίευση εργασίες, μια διεθνής προφορική ανακοίνωση, δυο ελληνικές αναρτημένες ανακοινώσεις και δυο ελληνικές προφορικές ανακοινώσεις.

Η μελέτη έλαβε χώρα στο Ανοσολογικό τμήμα του Πανεπιστημιακού Βιοπαθολογικού Εργαστηρίου του Αιγινήτειου Νοσοκομείου Αθηνών και η συλλογή των δειγμάτων των ασθενών πραγματοποιήθηκε στο Τμήμα Βραχείας Νοσηλείας της Α΄ Ψυχιατρικής Κλινικής του Αιγινήτειου Νοσοκομείου Αθηνών την περίοδο από τον Οκτώβριο του 2006 έως και τον Μάρτιο του 2014. Η εκπόνηση αυτής της διδακτορικής διατριβής δε θα ήταν δυνατή χωρίς τη στήριξη και τη βοήθεια ορισμένων ανθρώπων, τους οποίους θα ήθελα να αναφέρω και να ευχαριστήσω σε αυτό το εισαγωγικό σημείωμα.

Την Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Βιοπαθολογίας - Νευροανοσολογίας της Ιατρικής Σχολής Αθηνών, Χρυσούλα Νικολάου, Διευθύντρια του Εργαστηρίου Βιοπαθολογίας του Αιγινήτειου Νοσοκομείου και επιβλέπον μέλος της τριμελούς συμβουλευτικής επιτροπής, με την υπόδειξη της οποίας ανέλαβα τη μελέτη αυτή. Όταν εκδήλωσα το ενδιαφέρον μου για την Ανοσολογία, αξιόλογοι άνθρωποι του χώρου με συμβούλεψαν, αν είχα την ευκαιρία και την τύχη, να μαθητεύσω δίπλα στην κυρία Νικολάου. Πράγματι, η αγάπη, την οποία μου μετέδωσε, και οι γνώσεις της για την ψυχονευροανοσολογία, με προέτρεψαν να ολοκληρώσω τη μελέτη αυτή και μου έδωσαν δύναμη κάθε φορά που αποθαρρυνόμουν. Χωρίς τη συμπαράστασή, τη βοήθειά και την ερευνητική της σκέψη σε επιστημονικό και προσωπικό επίπεδο (πάντα με τον



δικό της αφοπλιστικό τρόπο), καθ' όλη τη διάρκεια της εκπόνησης της διατριβής, δε θα ήταν δυνατή η αποπεράτωσή της.

Τον Καθηγητή Ψυχιατρικής της Ιατρικής Σχολής Αθηνών, Κωνσταντίνο Σολδάτο, μέλος της τριμελούς συμβουλευτικής επιτροπής, για την εμπιστοσύνη και την ευκαιρία που μου έδωσε να πραγματοποιήσω τη μελέτη αυτή εξ' ολοκλήρου στο Αιγινήτειο Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Αθηνών.

Τον Καθηγητή Ψυχιατρικής της Ιατρικής Σχολής Αθηνών, Χαράλαμπο Παπαγεωργίου, μέλος της τριμελούς επιτροπής, για την άριστη συνεργασία, τις συμβουλές και επισημάνσεις καθ' όλη τη διάρκεια της μελέτης. Χωρίς τη συμβολή και την επιστημονική του κατάρτιση, , δε θα ήταν δυνατός ο αρχικός σχεδιασμός, η οργάνωση του πρωτοκόλλου, και επομένως η υλοποίησή του σε συνεργασία με την κυρία Νικολάου. Η ανθρώπινη προσέγγιση, οι γνώσεις και η εμπειρία του αποτέλεσαν παράγοντες καθοριστικής σημασίας για την πραγματοποίηση της μελέτης.

Τον Αναπληρωτή Καθηγητή Ψυχιατρικής της Ιατρικής Σχολής Αθηνών Παναγιώτη Ουλή, για την πραγματική συμπαράσταση και βοήθειά του. Η συνεργασία μας ξεκίνησε από το 2006, οπότε και άρχισε η συλλογή των δειγμάτων των ασθενών από το Τμήμα Βραχείας Νοσηλείας, στο οποίο είναι Διευθυντής. Από την πρώτη στιγμή στάθηκε πρόθυμος να στηρίξει αυτή την προσπάθεια εμπράκτως και αθόρυβα. Υπήρξε πάντα δίπλα μου, από την αρχή ως το τέλος και οι επιστημονικές του γνώσεις, τις οποίες και παρείχε απλόχερα, ήταν πολύτιμες. Η συμβολή του στη συγγραφή των άρθρων και των ανακοινώσεων ήταν καθοριστική και η επιστημονική του σκέψη ήταν πραγματική διδασκαλία για εμένα. Τον ευχαριστώ ολόψυχα για όλες τις συμβουλές, τις επισημάνσεις, το ενδιαφέρον του και την ενθάρρυνσή του σε «κρίσιμα στάδια».

Τον Αναπληρωτή Καθηγητή Μικροβιολογίας της Ιατρικής Σχολής Αθηνών, Στυλιανό Χατζηπαναγιώτου, για την ουσιαστική του συμβολή στη μελέτη. Το ενδιαφέρον, η οργάνωση, και η παρέμβασή του σε διάφορες φάσεις της μελέτης, με τελευταία τη δημοσίευση του άρθρου, ήταν καταλυτική και πολύτιμη.

Την Επίκουρο Καθηγήτρια της Ιατρικής Σχολής Αθηνών, Φωτεινή Μπουφίδου για τη σημαντική συμμετοχή της καθ' όλη τη διάρκεια της μελέτης και για τη συλλογή των δειγμάτων και των κλινικών στοιχείων των υγιών μαρτύρων.

Τον Επίκουρο Καθηγητή Μικροβιολογίας του Πανεπιστημίου Πελοποννήσου, Αναστάσιο Ιωαννίδη, για τη βοήθεια και συμπαράστασή του. Η οικεία αίσθηση που δημιουργεί και η ανθρώπινη διάστασή του με έκαναν να ζητώ άμεσα τη βοήθειά του σε επιστημονικά και μη θέματα.

Ευχαριστώ όλο το προσωπικό μαζί και καθένα ξεχωριστά, που εργάζεται στο Πανεπιστημιακό Εργαστήριο Βιοπαθολογίας του Αιγινήτειου Νοσοκομείου. Θα ήθελα ιδιαίτερος να ευχαριστήσω την κυρία Αφροδίτη Κακάμη, τεχνολόγο, και την κυρία Θεοδώρα Φοινίτση, τεχνολόγο, για τη βοήθειά τους στη συλλογή των δειγμάτων, αλλά και για όλα αυτά τα χρόνια άριστης συνεργασίας.

Την Εβίτα Πλιάτσικα, Ιατρό Παθολόγο, για την καθοριστική βοήθειά της στη στατιστική επεξεργασία των αποτελεσμάτων για την αμέριστη διάθεση να συμβάλει στη βέλτιστη παρουσίαση αυτών.

Τον Επίκουρο Καθηγητή Ψυχιατρικής, Βασίλειο Μασδράκη, για τη βοήθειά του στην παροχή των κλινικών δεδομένων των ασθενών, απαραίτητα στοιχεία για την επεξεργασία των ερευνητικών αποτελεσμάτων σε κλινικό επίπεδο.

Τους γονείς μου, τα αδέρφια μου, τον Βασίλη και τους φίλους μου για την ηθική συμπαράσταση και υποστήριξη. Σας ευχαριστώ μέσα από την καρδιά μου. Να είσαστε πάντα καλά.

Αθήνα 2014

# **A. ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ**



## 1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ ΣΤΗΝ ΚΑΤΑΘΛΙΨΗ- ΜΙΑ ΙΣΤΟΡΙΚΗ ΑΝΑΔΡΟΜΗ

Η κατάθλιψη αποτελεί μια από τις σοβαρότερες και συχνότερες διαταραχές της διάθεσης των σύγχρονων κοινωνιών.

Οι καταθλιπτικές καταστάσεις συχνά γίνονται ευκολότερα κατανοητές λόγω της ομοιότητάς τους με τη μη παθολογική κατάθλιψη και το πένθος. Η διάθεση είναι ψυχρή, απαισιόδοξη και απέλπιδα. Συχνά συνυπάρχει μια βαθιά αίσθηση ματαιότητας, της οποίας ενίοτε προηγείται η πεποίθηση ότι έχει χαθεί η ικανότητα βίωσης ευχαρίστησης. Σχεδόν όλες οι εκφάνσεις του συναισθήματος και της συμπεριφοράς αμβλύνονται ή επιβραδύνονται. Όπως, ο ρυθμός της σκέψης και του λόγου, η ενεργητικότητα, η σεξουαλικότητα, και η ικανότητα βίωσης ευχαρίστησης. Επίσης επηρεάζονται βασικές «νευροφυτικές δραστηριότητες», όπως η πρόσληψη τροφής, ο ύπνος και η ατομική υγιεινή. Η βαρύτητα της κατάστασης ποικίλει σημαντικά, κυμαινόμενη από την ήπια σωματική και διανοητική επιβράδυνση έως τη πιο σοβαρή ψύχωση με αυτό-υποτίμηση, βαθιά καταθλιπτικές παραληρητικές ιδέες και ψευδαισθήσεις (1).

Η σημασία της κατάθλιψης δεν έγκειται μόνο στον μεγάλο αριθμό των ανθρώπων που πάσχουν. Πρέπει να συνυπολογισθεί ο κίνδυνος αυτοκαταστροφής που απορρέει, οι σοβαρές δυσκολίες στη δημιουργία και διατήρηση των διαπροσωπικών σχέσεων, η διατήρηση επαγγελματικής δραστηριότητας, οι επιπτώσεις της σε όλη την οικογένεια και ιδιαίτερα στα παιδιά, ο αλκοολισμός, η κατάχρηση ουσιών και τα τροχαία ατυχήματα, για τα οποία συχνά θεωρείται υπαίτια. Επιπλέον, τόσο το άμεσο οικονομικό κόστος (ιατρική φροντίδα, νοσηλεία, φαρμακευτική αγωγή), όσο και το έμμεσο (μείωση παραγωγικότητας, πρόωμη συνταξιοδότηση, απώλεια εργασιμών ημερών, επιβάρυνση της οικογένειας) αποτελεί τεράστια δαπάνη για την εθνική και ευρύτερη οικονομία.

Όσο όμως σοβαρές κι αν είναι οι κοινωνικές και οικονομικές επιπτώσεις της κατάθλιψης, δε συγκρίνονται με τις βιωματικές επιπτώσεις για το ίδιο το άτομο που τη φέρει. Μέτρο της οδύνης του καταθλιπτικού ατόμου είναι ότι συχνά βλέπει το θάνατο ως λύτρωση. Έτσι, η συναισθηματική αυτή διαταραχή, οδηγεί συχνότερα, από οποιαδήποτε άλλη σε αυτοκτονία (2).

Σύμφωνα με την Αμερικανική Ψυχιατρική Ένωση, η κατάθλιψη είναι μια ετερογενής διαταραχή, που συχνά εκδηλώνεται με συμπτώματα φυσιολογικά, ψυχολογικά καθώς και συμπτώματα σε επίπεδο συμπεριφοράς. Η κλινική κατάθλιψη είναι πέραν του φάσματος της φυσιολογικής διάθεσης. Αποτελεί διαταραχή κατά την οποία, πλην της διάθεσης, παρουσιάζονται διαταραχές στη σκέψη, την ψυχοκινητική κατάσταση, τη συμπεριφορά, τη βούληση, τη φυσιολογία και την ψυχοκοινωνική λειτουργία (3).

Ιστορικές πηγές, ιατρικά κείμενα (Ιπποκράτης, Αρεταίος), τα Ομηρικά Έπη, το Αρχαίο Ελληνικό Δραματολόγιο (όπως ο «Αίας» του Σοφοκλή) αναφέρονται στην έννοια της κατάθλιψης και μαρτυρούν ότι απασχόλησε τον άνθρωπο από πολύ νωρίς .

Η ενδιαφέρουσα έρευνα του βιολογικού υποστρώματος των συναισθηματικών διαταραχών διαρκεί πολλούς αιώνες. Η Ιπποκρατική σχολή ευθύνεται για την πρώτη ουσιαστικά εμφάνιση της επιστημονικής ψυχιατρικής. Ο Ιπποκράτης (460-357 π.Χ) ήταν ο πρώτος που τοποθέτησε την αιτία των διαταραχών της διάθεσης στον εγκέφαλο. Οι Ιπποκρατικοί περιέγραψαν τη μελαγχολία ως μια κατάσταση που « σχετίζεται με την αποστροφή τροφών, την απελπισία, την ευερεθιστότητα και την ανησυχία». Η διορατικότητα των Ιπποκρατικών θάφτηκε για δύο χιλιετίδες, υπό το βάρος της χυμικής θεωρίας που εδραιώθηκε στην ιατρική από το Γαληνό, σύμφωνα με την οποία η μελαγχολία προερχόταν από την υπερβολική ποσότητα « μαύρης χολής» (2).

Κατά τη διάρκεια των επόμενων δύο χιλιάδων ετών λιγοστά αξιοσημείωτα στοιχεία προέκυψαν για την κατανόηση των συναισθηματικών διαταραχών, μέχρι την «Ανατομία της Μελαγχολίας» (1621) του Robert Burton. Ο Burton, θέτοντας ότι οι καταθλιπτικοί συχνά γεννιούνται από μελαγχολικούς γονείς, αναγνώρισε την γενετική προδιάθεση της μελαγχολίας όπως και άλλους παράγοντες στην παθογένεση της κατάθλιψης (4). Σημαντική επίσης ήταν η συμβολή της γαλλικής κλινικής ψυχιατρικής, με τους Jean Farlet και Bailarger κατά τον 19<sup>ο</sup> αιώνα, ώσπου τον 20<sup>ο</sup> αιώνα η νοσολογία του Emil Kraepelin (1856-1926) ήταν το πρώτο μοντέλο νόσου στην ψυχιατρική που υποστηρίχθηκε από εκτενείς και προσεκτικά οργανωμένες παρατηρήσεις και περιγραφές.

Κατά το πρώτο μισό του 20<sup>ου</sup> αιώνα, οι απόψεις του Adolf Meyer (1866-1950) σταδιακά κατέκτησαν κυρίαρχη θέση στην αμερικανική ψυχιατρική. Ο Meyer επιχείρησε να εισάγει και να συσχετίσει ψυχολογικές και βιολογικές θεωρίες των ψυχικών διαταραχών. Εισάγοντας τον όρο «ψυχοβιολογία», υπέθεσε ότι η κατάθλιψη ήταν αποτέλεσμα αλληλεπίδρασης γενετικών και βιολογικών παραγόντων με τους περιβαλλοντικούς και κοινωνικούς παράγοντες (4). Για το μεγαλύτερο όμως τμήμα του 20<sup>ου</sup> αιώνα, επικρατούσε η «ψυχαναλυτική» θεώρηση των πραγμάτων. Το κλασσικό έργο του Freud για τις διαταραχές της διάθεσης « Πένθος και Μελαγχολία» έθεσε τις βάσεις. Υποστηρίζει ότι η μελαγχολία ουσιαστικά αναλογεί προς τα καταθλιπτικά συναισθήματα φυσιολογικών εμπειριών, όπως η απώλεια (5). Συγχρόνως με τον Kraepelin και τον Freud ο Karl Jaspers έγραψε την «Γενική Ψυχοπαθολογία», η οποία τόνιζε τη σημασία της ανεπηρέαστης εκτενούς κλινικής περιγραφής των ψυχοπαθολογικών καταστάσεων (6). Η επιρροή του Jaspers οδήγησε σε προσεκτικότερες περιγραφές των συνδρόμων που αφορούν στη διάθεση, όπως αποτυπώνεται στο βιβλίο του Fish «Κλινική Ψυχοπαθολογία». Επίσης στον τομέα της διάγνωσης οδήγησε στην πρωτοποριακή πρωτοβουλία του Max Hamilton να εισαγάγει την Κλίμακα Hamilton για την αντικειμενική εκτίμηση της καταθλιπτικής συμπτωματολογίας, που εξακολουθεί να χρησιμοποιείται, ιδιαίτερα σε ερευνητικό επίπεδο.

## 2. ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ ΤΗΣ ΚΑΤΑΘΛΙΨΗΣ

Τα επιδημιολογικά στοιχεία της κατάθλιψης απορρέουν από την διερεύνησή της στο επίπεδο της χρήσης των ενδο- και εξωνοσοκομειακών ψυχιατρικών δομών (νοσηλευτική νοσηρότητα) και στο επίπεδο της κοινότητας του γενικού πληθυσμού.

Τις τελευταίες δεκαετίες έχει συσσωρευτεί ένας σημαντικός όγκος πληροφοριών για τις επιδημιολογικές διαστάσεις της κατάθλιψης και τους παράγοντες που την επηρεάζουν.

Σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας (WHO) η κατάθλιψη έχει σοβαρότερη αρνητική επίδραση στην ποιότητα της ζωής των ασθενών σε σχέση με τις καρδιαγγειακές παθήσεις (7). Επιπλέον, προβλέπεται να είναι η 2<sup>η</sup> σημαντικότερη αιτία απώλειας χρόνων λόγω ανικανότητας, μέχρι το 2030 (8). Οι διαταραχές της διάθεσης έχουν τύχει σημαντικής προσοχής στη μεγάλη μελέτη του Εθνικού Ινστιτούτου Ψυχικής Υγείας των ΗΠΑ “Epidemiological Catchment Area” καθώς και σε μελέτες σε άλλες χώρες ανά τον κόσμο, που χρησιμοποίησαν την μεθοδολογία της ECA (9). Οι διαταραχές της διάθεσης έλαβαν ιδιαίτερη προσοχή και στην Εθνική Μελέτη Συννοσηρότητας (NCS) στις ΗΠΑ, αλλά και στην Εθνική Έρευνα για την Ψυχιατρική Νοσηρότητα στη Μεγάλη Βρετανία. Επιπλέον, πολλά από τα μητρώα διδύμων έχουν δώσει ιδιαίτερη έμφαση και έχουν το σημαντικό πλεονέκτημα ότι είναι σε θέση να προσμετρούν γενετικούς, αλλά και περιβαλλοντικούς παράγοντες κινδύνου.

### 2.1. Παράγοντες κινδύνου

#### *Γενετικοί*

Υπάρχουν πλέον σημαντικά στοιχεία ότι οι γενετικοί παράγοντες έχουν μεγάλη σημασία ως παράγοντες κινδύνου για τη μείζονα κατάθλιψη. Αν και παλαιότερες εκτιμήσεις τοποθετούσαν την κληρονομικότητα στο 40%, μετά τις μελέτες του Kendler, η εκτίμηση της κληρονομικότητας έφτασε σε ποσοστό 70% και μάλιστα ακόμα μεγαλύτερο ενδιαφέρον παρουσιάζει το γεγονός ότι τα



γονίδια που ενέχονται στη μείζονα κατάθλιψη αλληλεπικαλύπτονται με τα γονίδια που ενέχονται για το άγχος και με τα γονίδια που ενέχονται για τον νευρωτισμό (10). Οι Wilhelm και οι συνεργάτες του υποστήριξαν ότι η αυξημένη συχνότητα της κατάθλιψης στις γυναίκες, οφείλεται στην αυξημένη συχνότητα άγχους και νευρωτισμού που τις χαρακτηρίζει. (11).

### *Φύλο*

Η αναλογία γυναικών προς τους άνδρες είναι 2:1. Η αυξημένη αυτή συχνότητα εμφανίζεται μετά την ενήβωση, ενώ κατά την παιδική ηλικία τα αγόρια εμφανίζουν έναν ελαφρώς υψηλότερο επιπολασμό της κατάθλιψης σε σχέση με τα κορίτσια (12, 13).

### *Εμπειρίες κατά την παιδική ηλικία*

Αν και πολλές μελέτες διερεύνησαν το θέμα αν η απώλεια ενός γονέα κατά την παιδική ηλικία αύξανε τον κίνδυνο εμφάνισης μείζονος κατάθλιψης κατά την ενήλικη ζωή, αυτό δεν αποδείχθηκε με βεβαιότητα (14). Όμως, μελέτες που αξιολόγησαν την προσκόλληση παιδιού-γονέα, χρησιμοποιώντας μέτρα όπως την Κλίμακα Γονεϊκής Σύνδεσης έδειξαν σταθερά ότι η έλλειψη γονεϊκής φροντίδας συσχετίζεται με υψηλότερα ποσοστά κατάθλιψης (15). Το σύνολο μιας σειράς δυσμενών καταστάσεων κατά την παιδική ηλικία συνιστά σχεδόν με βεβαιότητα μεγαλύτερο κίνδυνο μετέπειτα εμφάνισης κατάθλιψης.

### *Προσωπικότητα*

Ανέκαθεν η επιστημονική κοινότητα ενδιαφερόταν να σχετίσει τα χαρακτηριστικά στην προσωπικότητα των ανθρώπων, που τους καθιστούν πιο ευάλωτους στην κατάθλιψη σε σχέση με άλλους. Είναι πιθανό τα άτομα που είναι υπερβολικά αγχώδη, παρορμητικά και ψυχαναγκαστικά να εμφανίσουν αργότερα καταθλιπτικές και αγχώδεις διαταραχές. Όμως φαίνεται ότι πολλά από τα γονίδια που εμπλέκονται στην ανάπτυξη των αγχωδών διαταραχών καθώς και του νευρωτισμού είναι τα ίδια που ενέχονται στην εμφάνιση των καταθλιπτικών διαταραχών (10).

### *Κοινωνικό περιβάλλον*

Ενδιαφέρον παρουσιάζει η οικογενειακή κατάσταση ως παράγοντας κινδύνου ανάπτυξης της μείζονος κατάθλιψης. Για τους άνδρες φάνηκε ότι οι έγγαμοι έχουν τη μικρότερη συχνότητα κατάθλιψης, ενώ η μεγαλύτερη σημειώνεται στους διαζευγμένους ή σε όσους βρίσκονται σε διάσταση. Στις γυναίκες, η διάσταση αυτή είναι λιγότερο σαφής, όμως η μελέτη ECA έδειξε ανάλογη εικόνα. Έχει επίσης διαπιστωθεί ότι τα δυσάρεστα συμβάντα και ιδίως εκείνα που χαρακτηρίζονται από απώλεια στο οικογενειακό περιβάλλον, αυξάνουν τον κίνδυνο εμφάνισης μείζονος καταθλιπτικού επεισοδίου, ιδιαίτερα για μια περίοδο 2-3 μηνών μετά από το συμβάν (16, 17).

### *Σωματική ασθένεια*

Οι χρόνιες ή σοβαρές σωματικές ασθένειες συνδέονται με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης κατάθλιψης, ενώ οι μηχανισμοί με τον οποίο αυξάνεται ο κίνδυνος εξαρτάται από την ασθένεια. Για παράδειγμα στη νόσο του Parkinson, ενδεχομένως να εντοπίζονται παρόμοιες ανωμαλίες στη νευροδιαβίβαση. Επίσης, στην περίπτωση εμφάνισης κατάθλιψης μετά από αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, υπάρχουν ενδείξεις που υποδεικνύουν μια νευροανατομική-νευροδιαβιβαστική σχέση μεταξύ της σωματικής νόσου και της κατάθλιψης.

Γενικότερα μπορούμε να αναφέρουμε ότι το στρες που συνοδεύει μια χρόνια, σοβαρή σωματική ασθένεια μπορεί να αναδεικνύει την προϋπάρχουσα προδιάθεση του ατόμου στην εμφάνιση της καταθλιπτικής διαταραχής.

## **2.2. Συννοσηρότητα**

Μια από τις σημαντικότερες συνεισφορές της επιδημιολογίας στη μελέτη της κατάθλιψης τις τελευταίες δεκαετίες ήταν η αναγνώριση της έκτασης στην οποία η κατάθλιψη συνυπάρχει με άλλες ψυχικές διαταραχές. Τόσο στην ECA όσο και στην NCS, πάνω από τα 2/3 των ατόμων που εμφάνισαν επεισόδιο μείζονος κατάθλιψης, πληρούσαν συγχρόνως τα κριτήρια για μία ή και περισσότερες ψυχικές διαταραχές.

Οι συνηθέστερες στις περιπτώσεις συννοσηρότητας είναι οι αγχώδεις διαταραχές, οι διαταραχές από χρήση αλκοόλ και ουσιών καθώς και οι διαταραχές προσωπικότητας. Είναι επίσης σημαντικό να αναφερθεί ότι για τις περισσότερες αγχώδεις διαταραχές, πλην της διαταραχής πανικού, η αγχώδης διαταραχή προηγείται χρονικά της καταθλιπτικής διαταραχής (18). Αυτό έχει ιδιαίτερη σημασία για την πρόληψη των μεταγενέστερων καταθλιπτικών διαταραχών σε άτομα με αγχώδεις διαταραχές. Θα πρέπει επίσης να αναφερθεί ότι η μείζονα κατάθλιψη συνυπάρχει με την εξάρτηση στο αλκοόλ. Ακόμη, οι διαταραχές προσωπικότητας συνυπάρχουν συχνά με τη μείζονα καταθλιπτική διαταραχή, αν και τα στοιχεία για τη σημασία αυτού του προτύπου συννοσηρότητας είναι περιορισμένα σε επιδημιολογικά δείγματα (1).

### **2.3. Η επιδημιολογία της κατάθλιψης στον ελληνικό χώρο**

Κατά τα τελευταία χρόνια ο επιπολασμός της κατάθλιψης στην Ελλάδα έχει σημαντική άνοδο, σε σχέση με την αναλογική άνοδο των υπολοίπων ευρωπαϊκών χωρών. Ειδικότερα, στοιχεία από έρευνα του Ερευνητικού Πανεπιστημιακού Ινστιτούτου Ψυχικής Υγιεινής (ΕΠΙΨΥ) για το 2013, καταδεικνύουν πως από το 2011, τα περιστατικά μείζονος κατάθλιψης αυξήθηκαν κατά 50%, με τους 12 στους 100 κατοίκους να πληρούν τα κριτήρια της μείζονος κατάθλιψης. Σε σύγκριση με το αντίστοιχο ποσοστό του 2011 (8,2%), το ποσοστό του 2013 (12,3%) παρουσιάζει ποσοστιαία αύξηση 50%, υποδεικνύοντας ότι η κλινική μείζων κατάθλιψη σημειώνει ανοδική πορεία στη χώρα μας, παράλληλα με την εντεινόμενη οικονομική κρίση, εξαιτίας του άγχους και του φόβου που έχει δημιουργήσει η οικονομική κρίση, η ανεργία, η αίσθηση απουσίας ελέγχου, που νοιώθουν οι άνθρωποι στη ζωή τους αλλά και η γενικότερη ανασφάλεια για το μέλλον σε όλους τους τομείς της ζωής τους.

Το 2011 παρατηρήθηκε αυξημένος κίνδυνος εμφάνισης κατάθλιψης σε άτομα νεαρής ηλικίας, σε έγγαμους, καθώς και σε άτομα ηλικίας 35-50, που είναι το εργατικό δυναμικό της χώρας. Τα ευρήματα αυτής της μελέτης

έρχονται να προστεθούν σε στοιχεία των προηγούμενων μελετών του ΕΠΙΨΥ, στα οποία αποτυπώνεται μια συνεχής και εντυπωσιακή αύξηση της επικράτησης της μείζονος κατάθλιψης στον ελληνικό πληθυσμό, από 3,3% το 2008 σε 6,8% το 2009 και 8,2% το 2011 (325).

Επίσης, έρευνα που πραγματοποιήθηκε από την Εταιρεία Κοινωνικής Ψυχιατρικής και Ψυχικής Υγείας μας φανερώνει ότι 7 στους 10 Έλληνες βρίσκονται στα όρια της κατάθλιψης, λόγω οικονομικής κρίσης, με τις γυναίκες να είναι δύο φορές πιο ευάλωτες από τους άνδρες στην εμφάνιση των συμπτωμάτων.

## **2.4. Χρήση υπηρεσιών υγείας**

Μια από τις μείζονες προκλήσεις που επιφυλάσσει η επιδημιολογία για την ψυχιατρική είναι το σταθερό εύρημα ότι η πλειοψηφία των περιπτώσεων κατάθλιψης στην κοινότητα δεν αναγνωρίζονται, δεν διαγιγνώσκονται και δε θεραπεύονται (1). Στην περίπτωση της αναγνώρισης της μείζονος κατάθλιψης, υπάρχουν στοιχεία που δείχνουν ότι η έκβαση των ασθενών είναι χειρότερη όταν αντιμετωπιστούν από γενικό γιατρό, απ' ό,τι αν αντιμετωπιστούν από κάποιον ειδικό της ψυχικής υγείας (19). Με δεδομένη τη σημασία της κατάθλιψης ως κεντρικό παράγοντα κινδύνου για αυτοκτονία, πολλές από τις χώρες που επιθυμούν να μειώσουν τα ποσοστά αυτοκτονιών, θέτουν ως στόχο τη βελτίωση της αναγνώρισης και της θεραπείας της κατάθλιψης στην κοινότητα.

### **3. ΣΥΓΧΡΟΝΑ ΣΥΣΤΗΜΑΤΑ ΤΩΝ ΣΥΝΑΙΣΘΗΜΑΤΙΚΩΝ ΔΙΑΤΑΡΑΧΩΝ**

Τα συστήματα ταξινόμησης για τις συναισθηματικές διαταραχές, βοηθούν τόσο στην αναγνώριση και διάγνωση αυτών με αξιόπιστα διαγνωστικά κριτήρια, όσο και στην συστηματική αξιολόγηση των θεραπευτικών τροποποιήσεων.

#### **3.1. Ταξινομικό σύστημα ICD-10**

Σύμφωνα με αυτό το Εγχειρίδιο της Διεθνούς Ταξινόμησης (ICD-10) της Παγκόσμιας Οργάνωσης Υγείας, που δημοσιεύτηκε το 1992, η κατάθλιψη υπάγεται στις « διαταραχές της διάθεσης» (συναισθηματικές διαταραχές) (20).

Οι διαταραχές της διάθεσης κωδικοποιούνται στην κατηγορία F30 – F39 και στην κατηγορία αυτή υπάγονται οι παρακάτω διαταραχές:

F30 Μανιακό επεισόδιο

F31 Διπολική συναισθηματική διαταραχή

F32 Καταθλιπτικό επεισόδιο

F33 Υποτροπιάζουσα καταθλιπτική διαταραχή

F34 Επίμονες διαταραχές της διάθεσης

F38 Άλλες διαταραχές της διάθεσης

F39 Μη καθοριζόμενες διαταραχές της διάθεση

### 3.2. Ταξινόμικό σύστημα DSM-IV

Το « Διαγνωστικό και Στατιστικό Εγχειρίδιο των ψυχικών διαταραχών» της Αμερικανικής Ψυχιατρικής Εταιρείας (DSM-IV) που δημοσιεύτηκε το 1994 (21) διαχωρίζει τις συναισθηματικές διαταραχές στις εξής κατηγορίες:

1. Μείζων καταθλιπτική διαταραχή, η οποία χαρακτηρίζεται από καταθλιπτικά επεισόδια, χωρίς συνοδές υπομανιακές ή μανιακές φάσεις. Όπου υπάρχει μόνο ένα καταθλιπτικό επεισόδιο (296.2) ή στερεότυπα επαναλαμβανόμενα μόνο καταθλιπτικά επεισόδια (296.3).
2. Διπολική διαταραχή τύπου I, όπου υπάρχει μόνο ένα μανιακό επεισόδιο (296.0), εναλλάσσονται καταθλιπτικά με μανιακά επεισόδια ή στερεότυπα επαναλαμβάνονται μόνο μανιακά επεισόδια.
3. Δυσθυμική διαταραχή (300.4), που χαρακτηρίζεται από συμπτώματα μικρότερης βαρύτητας από αυτά της μείζονος καταθλιπτικής διαταραχής.
4. Κυκλοθυμική διαταραχή (301.13), που χαρακτηρίζεται από συμπτώματα μικρότερης βαρύτητας από αυτά της διπολικής διαταραχής τύπου I.
5. Διπολική διαταραχή τύπου II (296.89), που χαρακτηρίζεται από εναλλαγή μειζόνων καταθλιπτικών επεισοδίων με επεισόδια υπομανίας.
6. Καταθλιπτική διαταραχή μη προσδιοριζόμενη διαφορετικά (311)

Στην κατηγορία αυτή υπάγονται κυρίως:

1. Η προεμμηνορρυσιακή δυσφορική διαταραχή
2. Η ελάσσων καταθλιπτική διαταραχή, όπου τα συμπτώματα δεν έχουν την ίδια βαρύτητα με αυτά της μείζονος καταθλιπτικής διαταραχής.
3. Η υποτροπιάζουσα βραχεία καταθλιπτική διαταραχή όπου τα συμπτώματα είναι μεν ικανής βαρύτητας, δε διαρκούν όμως αρκετά, ώστε να πληρούν τα κριτήρια της μείζονος καταθλιπτικής διαταραχής.
4. Η μεταψυχωσική καταθλιπτική συνδρομή.

#### 4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΜΟΡΦΕΣ ΚΑΤΑΘΛΙΨΗΣ

Τόσο στο DSM-IV, όσο και στο ICD-10 ο όρος «συναισθηματικός» αντικαταστάθηκε από τον επιθετικό προσδιορισμό «της διάθεσης», για να τονίζει τη διάρκεια των επεισοδίων κλινικής κατάθλιψης ή μανίας.

Η κατάθλιψη χαρακτηρίζεται από ένα σύνολο σημείων και συμπτωμάτων, που περιγράφονται στα διαγνωστικά κριτήρια των ταξινομικών συστημάτων DSM-IV και ICD-10. Η φαινομενολογική προσέγγιση της κατάθλιψης περιλαμβάνει αυτά τα συμπτώματα που οφείλονται κυρίως σε διαταραχή του συναισθήματος, της ψυχοκινητικής δραστηριότητας, των γνωστικών λειτουργιών, αλλά και λειτουργιών του φυτικού νευρικού συστήματος (2).

Στις δύο πρόσφατες αναθεωρήσεις των ταξινομικών συστημάτων περιλαμβάνονται με μικρές διαφοροποιήσεις οι κλινικές μορφές της καταθλιπτικής συμπτωματολογίας.

Στο DSM-IV συγκεκριμένα και στα πλαίσια της αμιγούς καταθλιπτικής διαταραχής περιλαμβάνονται η μείζων καταθλιπτική διαταραχή (296.xx), το μοναδικό καταθλιπτικό επεισόδιο (296.2x), η υποτροπιάζουσα καταθλιπτική διαταραχή (296.3x), η δυσθυμική διαταραχή (300.4) και η MAK καταθλιπτική διαταραχή (311.00) .

Στην κατηγορία της διπολικής I διαταραχής περιλαμβάνονται το πρόσφατο καταθλιπτικό επεισόδιο (296.5x), το πρόσφατο μικτό επεισόδιο (296.6x), το πρόσφατο μη καθοριζόμενο επεισόδιο (296.7), η διπολική II διαταραχή, η MAK διπολική διαταραχή (296.80), η διαταραχή του συναισθήματος που οφείλεται σε γενική σωματική πάθηση και η διαταραχή του συναισθήματος που οφείλεται σε χρήση ψυχοδραστικών ουσιών. Για όλες τις προαναφερθείσες μορφές προβλέπεται μια κλίμακα με διαβαθμίσεις ανάλογες της βαρύτητας:

1. Ήπια
2. Μέτρια

3. Έντονη, χωρίς ψυχωσικά στοιχεία
4. Έντονη με ψυχωσικά στοιχεία
5. Σε μερική ύφεση
6. Σε πλήρη ύφεση
7. Μη καθοριζόμενη

Όπως προαναφέρθηκε, στο DSM-IV περιλαμβάνονται σε διαφορετικές υποκατηγορίες η δυσθυμική και η κυκλοθυμική διαταραχή. Σε ό,τι αφορά τις καταθλιπτικού τύπου εκδηλώσεις και οι δύο αυτές ψυχοπαθολογικές καταστάσεις χαρακτηρίζονται από μικρότερης έντασης συμπτωματολογία, σε σύγκριση με εκείνη της μείζονος καταθλιπτικής διαταραχής (21).

#### **4.1. Διαγνωστικά κριτήρια – Συμπτωματολογία**

##### *4.1.1. Μείζων καταθλιπτική διαταραχή (μείζον καταθλιπτικό επεισόδιο)*

Σύμφωνα με τα διαγνωστικά κριτήρια του DSM-IV για τη διάγνωση του μείζονος καταθλιπτικού επεισοδίου απαιτούνται τουλάχιστον πέντε από τα ακόλουθα συμπτώματα, ένα εκ των οποίων θα πρέπει απαραίτητα να είναι είτε η καταθλιπτική διάθεση, είτε η απώλεια ενδιαφέροντος ή ευχαρίστησης. Τα συμπτώματα αυτά θα πρέπει να διαδράμουν κατά τη διάρκεια ενός τουλάχιστον 15ημέρου και να επηρεάζουν την προηγούμενη λειτουργικότητα του ατόμου.

Τα συμπτώματα της μείζονος κατάθλιψης είναι:

- Καταθλιπτική διάθεση κατά τη διάρκεια του μεγαλύτερου μέρους της ημέρας, σχεδόν κάθε μέρα, όπως αυτό αναφέρεται υποκειμενικά (π.χ. συναισθήματα λύπης ή κενού) ή διαπιστώνεται αντικειμενικά (π.χ. δακρυσμένη εμφάνιση). Σημειώνεται ότι σε παιδιά και εφήβους μπορεί να υπάρχει ευερεθιστότητα.



- Σημαντική μείωση του ενδιαφέροντος ή της ευχαρίστησης (ανηδονία) σε όλες, ή σχεδόν σε όλες τις δραστηριότητες στο μεγαλύτερο μέρος της ημέρας και σχεδόν κάθε μέρα (όπως εκτιμάται υποκειμενικά ή αντικειμενικά)
- Σημαντική απώλεια ή αύξηση βάρους (μεταβολή πάνω από το 5% του σωματικού βάρους σε διάστημα ενός μήνα) από μείωση ή αύξηση της όρεξης, σχεδόν κάθε μέρα.
- Αϋπνία ή υπερυπνία σχεδόν κάθε μέρα
- Ψυχοκινητική διέγερση ή επιβράδυνση σχεδόν κάθε μέρα (υποκειμενικά αναφερόμενη ή αντικειμενικά διαπιστούμενη)
- Κόπωση ή απώλεια ενεργητικότητας, σχεδόν κάθε μέρα
- Δυσκολία στη συγκέντρωση και στη σκεπτική λειτουργία ή αναποφασιστικότητα, σχεδόν κάθε μέρα (από υποκειμενική ή αντικειμενική διαπίστωση)
- Συναισθήματα αναξιότητας ή έντονη ή ασύμβατη ενοχή (συχνά παραληρητική) σχεδόν κάθε μέρα
- Επαναληπτικές σκέψεις θανάτου (όχι απλά φόβοι ενδεχόμενου θανάτου), επαναληπτικές αυτοκαταστροφικές σκέψεις χωρίς ή με συγκεκριμένο σχέδιο, ή αυτοκαταστροφική απόπειρα.

Τα συμπτώματα αυτά, που δεν πρέπει να περιλαμβάνονται ή να πληρούν τα κριτήρια μικτού επεισοδίου. Επίσης δεν πρέπει να οφείλονται σε μια σωματική πάθηση ή να είναι το αποτέλεσμα μιας ουσίας (φαρμακευτικής ή τοξικής), ούτε να περιλαμβάνονται σε μια αντίδραση πένθους από κάποια απώλεια.

Η χαρακτηριστική τριάδα συμπτωμάτων που είναι προφανέστερη στην κατάθλιψη είναι: συμπτώματα από το συναίσθημα, ψυχοκινητικά συμπτώματα και αρνητικές πεποιθήσεις. Οι αρνητικές πεποιθήσεις όπως η «απώλεια της αυτοεκτίμησης» ή η «απρόσφορη ενοχή» είναι κεντρικά συμπτώματα της μείζονος κατάθλιψης. Η απρόσφορη ενοχή βιώνεται ως τιμωρία για παραπτώματα του παρελθόντος. Κεντρικό χαρακτηριστικό των αρνητικών πεποιθήσεων είναι μια αίσθηση απώλειας, η οποία σχετίζεται με μειωμένη

αυτοπεποίθηση που βιώνεται αναδρομικά. Η ψυχοκινητική επιβράδυνση είναι συνηθέστερη στους νεότερους καταθλιπτικούς ασθενείς, ενώ η ψυχοκινητική διέγερση είναι συχνότερη στους ηλικιωμένους.

Οι μείζονες καταθλιπτικές καταστάσεις τόσο στο DSM-IV όσο και ICD-10 είναι δυνατόν να διακριθούν περαιτέρω σε μελαγχολικό ή σωματικό σύνδρομο. Στις παλαιότερες περιγραφές η ενδογενής ή σωματική κατάθλιψη διακρίνεται από την ψυχογενή ή αντιδραστική κατάθλιψη από την «πρώιμη πρωινή αφύπνιση» και από το ότι η διάθεση είναι σταθερά χειρότερη το πρωί. Τα δύο αυτά χαρακτηριστικά της σωματικής ή μελαγχολικής κατάθλιψης που δε συμπεριλαμβάνονται στη λίστα των συμπτωμάτων. Ουσιαστικά, η ημερήσια διακύμανση των συμπτωμάτων δεν αποτελεί ένα ξεχωριστό σύμπτωμα, αλλά μια περιγραφή της πορείας της μείζονος κατάθλιψης.

Μετρήσεις της κοινωνικής συμπεριφοράς και της υποκειμενικής κατάστασης έχουν δείξει πως η μείζονα καταθλιπτική διαταραχή ανήκει στις ιατρικές παθήσεις που επιφέρουν τη μεγαλύτερη ανικανότητα και δυσφορία. Το σταθερό ψυχικό άλγος και τα αυτοκτονικά συμπτώματα επηρεάζουν σημαντικά την ποιότητα της ζωής. Ο κίνδυνος αυτοκτονίας στη μείζονα κατάθλιψη είναι ιδιαίτερα υψηλός όταν, με τη βοήθεια της θεραπείας, βελτιώνεται η ψυχοκινητική επιβράδυνση. Ο κίνδυνος είναι ιδιαίτερα υψηλός στους ανθρώπους που ζουν σε συνθήκες κοινωνικής απομόνωσης. Η μείζονα κατάθλιψη έχει τον μεγαλύτερο κίνδυνο αυτοκτονίας από όλες τις ψυχικές διαταραχές και οι άνθρωποι που πάσχουν θα πρέπει να αξιολογούνται ως προς την αυτοκτονικότητά τους (2).

#### *4.1.2. Μοναδικό καταθλιπτικό επεισόδιο*

Τα διαγνωστικά κριτήρια για το μοναδικό καταθλιπτικό επεισόδιο περιλαμβάνουν τα ακόλουθα:

- Ύπαρξη ενός και μοναδικού καταθλιπτικού επεισοδίου
- Το μείζον καταθλιπτικό επεισόδιο δε βρίσκεται στα πλαίσια σχιζοσυναισθηματικής διαταραχής ή επικάθεται σε σχιζοφρενική ή σχιζοφρενικότητα παραληρητική ή άλλη ψυχωσική διαταραχή.
- Δεν έχει προϋπάρξει μανιακό, υπομανιακό ή μικτό επεισόδιο (2).

#### 4.1.3. Υποτροπιάζουσα μείζων καταθλιπτική διαταραχή

Η υποτροπιάζουσα μείζων καταθλιπτική διαταραχή χαρακτηρίζεται από τα εξής διαγνωστικά κριτήρια:

- Ύπαρξη δύο ή περισσότερων μείζωνων καταθλιπτικών επεισοδίων, τα οποία πρέπει να απέχουν μεταξύ τους τουλάχιστον δύο μήνες, κατά τη διάρκεια των οποίων δεν πληρούνται τα κριτήρια για μείζον καταθλιπτικό επεισόδιο.
- Τα μείζονα καταθλιπτικά επεισόδια δε βρίσκονται στα πλαίσια σχιζοσυναισθηματικής διαταραχής, ούτε επικάθονται σε έδαφος σχιζοφρενικής, σχιζοφρενικόμορφης, παραληρητικής ή άλλης ψυχωσικής διαταραχής.
- Δεν έχει προϋπάρξει μανιακό, υπομανιακό ή μικτό επεισόδιο.

#### 4.1.4. Δυσθυμική διαταραχή

Τα διαγνωστικά κριτήρια, τα οποία θεωρούνται απαραίτητα είναι τα ακόλουθα:

- Καταθλιπτική διάθεση στο μεγαλύτερο μέρος της ημέρας επί σειρά ημερών και για διάστημα τουλάχιστον δύο ετών, σε κάθε περίπτωση.
- Κατά τη διάρκεια της καταθλιπτικής συμπτωματολογίας είναι απαραίτητο να συνυπάρχουν τουλάχιστον δύο από τα ακόλουθα: α) ανορεξία ή αυξημένη λήψη τροφής, β) Αϋπνία ή υπερυπνία, γ) Μειωμένη ενεργητικότητα ή κόπωση, δ) Μειωμένη αυτοεκτίμηση, ε) Μειωμένη συγκέντρωση και αναποφασιστικότητα, στ) Συναισθήματα απελπισίας.
- Κατά τη διάρκεια της πιο πάνω χρονικής περιόδου (δύο έτη), ασθενής δεν είναι απαλλαγμένος των προαναφερομένων συμπτωμάτων για χρονικό διάστημα μεγαλύτερο των δύο μηνών, σε κάθε περίπτωση.
- Επίσης κατά τη διάρκεια αυτής της περιόδου (δύο έτη) δεν παρατηρείται συμπτωματολογία μείζονος καταθλιπτικού επεισοδίου.
- Δεν παρατηρείται συμπτωματολογία μανιακού, υπομανιακού ή μικτού επεισοδίου, ούτε κυκλοθυμική διαταραχή.

- Η συμπτωματολογία της δυσθυμικής διαταραχής δεν επισυμβαίνει κατά τη διάρκεια της χρόνιας σχιζοφρενικής ή παραληρητικής διαταραχής.
- Τα συμπτώματα δεν οφείλονται σε άμεση επίδραση κάποιας ουσίας (φαρμακευτικής ή εξαρτησιογόνου) και δεν είναι αποτέλεσμα σωματικής πάθησης.
- Τα συμπτώματα προκαλούν αίσθημα δυστυχίας σε σημαντικό βαθμό στον πάσχοντα και επηρεάζουν την προσωπική, επαγγελματική και κοινωνική λειτουργικότητά του.

#### 4.1.5. Κυκλοθυμική διαταραχή

Η κυκλοθυμική διαταραχή, κατά κανόνα, αρχίζει πριν την ηλικία των 21 ετών, η έναρξή της είναι βραδεία και αθόρυβη, χαρακτηρίζεται από εναλλαγή υποκλινικών φάσεων κατάθλιψης και υπομανίας και μπορεί να θεωρηθεί ως μια ήπια μορφή διπολικής διαταραχής. Τα διαγνωστικά κριτήρια της κυκλοθυμίας είναι:

- Η ύπαρξη μεγάλου αριθμού υπομανιακών φάσεων που εναλλάσσονται με περιόδους καταθλιπτικής συμπτωματολογίας, σε διάστημα τουλάχιστον δύο ετών ή τουλάχιστον ενός έτους όταν αφορά σε παιδιά και εφήβους.
- Κατά τη διάρκεια αυτή ο πάσχων δεν είναι ελεύθερος συμπτωματολογίας για διάστημα μεγαλύτερο των δύο μηνών.
- Κατά τη διάρκεια των πρώτων δύο ετών της κυκλοθυμίας, μη ύπαρξη μανιακού, μικτού ή μείζονος καταθλιπτικού επεισοδίου.
- Το πρώτο κριτήριο δεν επικάθεται σε σχιζοφρενική, σχιζοφρενικόμορφη, παραληρητική ή άλλη ψυχωσική διαταραχή.
- Τα συμπτώματα δεν οφείλονται σε άμεση επίδραση κάποιας ουσίας ή σε σωματική πάθηση
- Τα συμπτώματα προκαλούν αίσθημα δυστυχίας στον πάσχοντα και επηρεάζουν την προσωπική, επαγγελματική και κοινωνική λειτουργικότητά του (2).

## **5. ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΤΗΣ ΚΑΤΑΘΛΙΨΗΣ**

Στόχοι της θεραπείας της κατάθλιψης είναι η υποχώρηση των οξέων συμπτωμάτων, η επαναφορά της ψυχοκοινωνικής λειτουργικότητας και η πρόληψη υποτροπών. Οι κρίσιμης σημασίας αποφάσεις στην κλινική αντιμετώπιση της διαταραχής είναι η επιλογή της κατάλληλης παρέμβασης και του κατάλληλου θεραπευτικού πλαισίου. Η επιλογή αυτή εστιάζει σε τέσσερα κεντρικά ζητήματα: τη βαρύτητα της διαταραχής (συμπεριλαμβανομένου του κινδύνου πρόκλησης βλάβης στον εαυτό ή στους άλλους), τη διαθεσιμότητα αποτελεσματικών θεραπειών (είτε ειδικών αντικαταθλιπτικών είτε εκπαιδευμένων θεραπευτών), τις προτιμήσεις του ασθενούς και τη φύση σχετικών δυσκολιών (1).

### **5.1. Βιολογική θεραπεία της κατάθλιψης**

Οι βιολογικές θεραπευτικές προσεγγίσεις στην κατάθλιψη περιλαμβάνουν φαρμακευτική θεραπεία, ηλεκτροσπασμοθεραπεία (ηλεκτροθεραπεία) και δευτερευόντως άλλες εναλλακτικές θεραπείες, όπως η φωτοθεραπεία και η υπνική αποστέρηση. Σκοπός των θεραπειών είναι η αντιμετώπιση του οξέος καταθλιπτικού επεισοδίου, η διατήρηση του θεραπευτικού αποτελέσματος με συνεχιζόμενη αγωγή και η προστασία του ασθενούς από επακόλουθα επεισόδια (2).

#### *5.1.1. Φαρμακευτική θεραπεία*

Τα πρώτα σύγχρονα αντικαταθλιπτικά, τα τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά και οι αναστολείς της μονοαμινοξειδάσης, εισήχθηκαν ως θεραπεία στα τέλη της δεκαετίας του 1950. Έχουν πολλαπλές δράσεις και ενεργούν σε διάφορα συστήματα, με αποτέλεσμα να προκαλούν, εκτός από επιθυμητές και αρκετές ανεπιθύμητες ενέργειες. Η φαρμακευτική θεραπευτική επέμβαση στην κατάθλιψη, κατά ανάλογο τρόπο με την επέμβαση σε μια σωματική νόσο, οδήγησε στη γνώση του μηχανισμού της θεραπευτικής τους δράσης και στην αναζήτηση άλλων ουσιών με ακριβέστερο μηχανισμό δράσης, ευρύ

θεραπευτικό φάσμα, μεγαλύτερη ασφάλεια και ανεκτικότητα από τον πάσχοντα. Παρά την αποδεδειγμένη αποτελεσματικότητα των αντικαταθλιπτικών φαρμάκων, 20-30% των καταθλιπτικών ασθενών δεν ανταποκρίνονται στην πρώτη θεραπεία (22). Πιθανώς η καταθλιπτική διαταραχή συνίσταται από ετερογενείς καταστάσεις με διαφορετική παθοφυσιολογία και παθογένεια.

#### 5.1.1.1. Κατηγορίες αντικαταθλιπτικών

- Κυκλικά αντικαταθλιπτικά, που περιλαμβάνουν τα τρικυκλικά, τη μαπροτιλίνη, τη μινσερίνη και άλλα.

Τα τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά έχουν αποδειχθεί αποτελεσματικά στη θεραπεία όλων των υποκατηγοριών της κατάθλιψης. Τα φάρμακα αυτά αναστέλλουν την ενεργητική επαναπρόσληψη της σεροτονίνης και της νοραδρεναλίνης από τους προσυναπτικούς νευρώνες, παρατείνοντας έτσι τη δράση των νευροδιαβιβαστών αυτών στη συναπτική σχισμή. Τα τρικυκλικά προκαλούν αρκετές ανεπιθύμητες ενέργειες, που περιορίζουν τη χρήση τους και μειώνουν τη διάθεση του ασθενούς να συνεργαστεί στη θεραπεία (23).

- Αναστολείς της μονοαμινοξειδάσης (MAO)

Οι αναστολείς της MAO αυξάνουν τη συγκέντρωση σεροτονίνης και νοραδρεναλίνης στον εγκέφαλο, μειώνοντας τον καταβολισμό τους από το ένζυμο αυτό.

Λίγοι είναι οι διαθέσιμοι αναστολείς της MAO, γεγονός που αντανακλά ότι θεωρούνται φάρμακα δεύτερης εκλογής σε περιπτώσεις όπου δεν υπάρχει ανταπόκριση στα άλλα αντικαταθλιπτικά (24).

- Εκλεκτικοί αναστολείς επαναπρόσληψης της σεροτονίνης (specific serotonin reuptake inhibitors, SSRIs).

Η ανάγκη για αντικαταθλιπτικά περισσότερο ανεκτά και ασφαλή οδήγησε στην ανακάλυψη των SSRIs, που δρουν εκλεκτικά στο σεροτονινεργικό σύστημα, χωρίς να έχουν επίδραση σε άλλους υποδοχείς που προκαλούν

ανεπιθύμητες ενέργειες και δε συνδέονται με αντικαταθλιπτική δράση. Παραδείγματα αντικαταθλιπτικών φαρμάκων της κατηγορίας αυτής είναι η φλουοξετίνη (Ladose), η παροξετίνη (Seroxat) και η σερταλίνη (Zoloft). Οι μεταanalύσεις των μελετών που αφορούν στους εκλεκτικούς αναστολείς επαναπρόσληψης της σεροτονίνης, εμφανίζουν αποτελεσματικότητα συγκρίσιμη με αυτή των τρικυκλικών (25, 26). Τα συμπεράσματα διαφέρουν ως προς το ποσοστό των ασθενών που διακόπτουν την αγωγή τους λόγω παρενεργειών, που είναι μικρότερο σε σχέση με αυτό για τα παλαιότερα τρικυκλικά (27).

- Εκλεκτικοί αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης-νοραδρεναλίνης (serotonin-noradrenaline reuptake inhibitor, SNRIs)

Στην κατηγορία αυτή η βενλαφαξίνη θεωρείται ένα αποτελεσματικό και χρήσιμο φάρμακο για τη θεραπεία της βαριάς κατάθλιψης και προτείνεται ως φάρμακο με ταχύτερη εμφάνιση θεραπευτικού αποτελέσματος.

- Άλλα αντικαταθλιπτικά

Από τα παλαιότερα φάρμακα, η μιανσερίνη και η τραζοδόνη είναι έντονα κατασταλτικές. Επίσης η βουπροπιόνη είναι σχετικά διεγερτική και δυνητικά επιληπτογόνος. Από τα νεότερα φάρμακα αναφέρονται η νεφαζοδόνη, η μιπραζαπίνη, η ρεβοξετίνη (1).

#### *5.1.1.2. Ανθεκτική κατάθλιψη*

Ενώ στο 70-80% περιπτώσεων η κατάθλιψη ανταποκρίνεται ικανοποιητικά στη θεραπεία πρώτης εκλογής, ένα ποσοστό των ασθενών παραμένει συμπτωματικό παρά τις πολλαπλές θεραπευτικές παρεμβάσεις (2).

Ανθεκτική χαρακτηρίζεται η κατάθλιψη που δεν απαντά ικανοποιητικά σε δύο τύπους θεραπείας με φάρμακα διαφορετικής κατηγορίας, που δόθηκαν σε επαρκή δοσολογία και για επαρκές χρονικό διάστημα (28).

Κατά άλλους, ανθεκτική χαρακτηρίζεται η κατάθλιψη που δεν ανταποκρίθηκε σε μια μεμονωμένη θεραπεία για επαρκή χρόνο (29). Ως κριτήριο ανταπόκρισης θεωρείται η κατά 50% μείωση της συνολικής βαθμολογίας της κλίμακας Hamilton (17 συμπτωμάτων). Στην περίπτωση αυτή εφαρμόζονται ποικίλες στρατηγικές αντιμετώπισης (επανεκτίμηση, παράταση χρόνου θεραπείας, ECT, ενίσχυση με λίθιο), αναλόγως των περιστάσεων.

#### *5.1.1.3. Συνεχιζόμενη θεραπεία*

Η συνεχιζόμενη θεραπεία βασίζεται στην υπόθεση ότι τα επεισόδια της κατάθλιψης δεν τερματίζονται με την υποχώρηση των συμπτωμάτων και ότι για μια περίοδο μηνών είναι δυνατή η υποτροπή της διαταραχής. Στη μείζονα κατάθλιψη, η φαρμακοθεραπεία συνήθως συνεχίζεται για ένα διάστημα 4-12 μηνών και κατόπιν προοδευτικά μειώνεται (30).

#### *5.1.1.4. Θεραπεία συντήρησης*

Η κατάθλιψη είναι μια περιοδική νόσος. Έχει υπολογισθεί ότι από τους ασθενείς που έχουν εκδηλώσει ένα μείζον καταθλιπτικό επεισόδιο, 50-85% θα εμφανίσουν τουλάχιστον ένα ακόμη κατά τη διάρκεια της ζωής τους, συνήθως στα πρώτα 2-3 χρόνια. Τότε θα πρέπει να εφαρμόζεται θεραπεία συντήρησης, όπου έχει αποδειχθεί ότι οι αντικαταθλιπτικές και οι θυμοσταθεροποιητικές ουσίες είναι αποτελεσματικές (1).

#### *5.1.2. Ηλεκτροσπασμοθεραπεία (Electro Convulsive Therapy, ECT)*

Η ηλεκτροσπασμοθεραπεία, η παλαιότερη από τις σύγχρονες θεραπείες, εξακολουθεί να είναι η αποτελεσματικότερη στη βαριά κατάθλιψη, με ταχεία εμφάνιση θεραπευτικού αποτελέσματος. Έχει αποδειχθεί αποτελεσματική σε όλες τις υποκατηγορίες της μονοπολικής και της διπολικής κατάθλιψης και ενδείκνυται ιδιαίτερα σε ασθενείς που δεν ανταποκρίθηκαν ή δεν ανέχονται τη φαρμακευτική θεραπεία, σε ασθενείς με ψυχωσικά συμπτώματα, με αυτοκτονικό ιδεασμό, με διέγερση και εμβροντησία και σε εκείνους που ανταποκρίθηκαν θετικά σε προηγούμενη ηλεκτροσπασμοθεραπεία (31, 32). Η συγκριτική αξιολόγηση της ηλεκτροσπασμοθεραπείας και της φαρμακευτικής αγωγής σε μετα-ανάλυση, έδειξε ότι η μέση απαντητικότητα



της ECT είναι κατά 20% ανώτερη της θεραπείας με τρικυκλικά και κατά 45% ανώτερη αυτής με αναστολείς της MAO (33).

Αν και ο θεραπευτικός μηχανισμός της ηλεκτροσπασμοθεραπείας δεν είναι πλήρως κατανοητός, ενδέχεται να σχετίζεται με αλλαγές στην ευαισθησία των αμινεργικών υποδοχέων. Πρόσφατες μελέτες σχετικές με το ECT, εστιάζουν στις ιδιότητες του σπασμογόνου ερεθίσματος. Η αμφοτερόπλευρη ECT θεωρείται αποτελεσματικότερη από την ετερόπλευρη, αν και προκαλεί μεγαλύτερες διαταραχές στη μνήμη (34, 35)

Δεν υπάρχουν απόλυτες αντενδείξεις για εφαρμογή της ηλεκτροσπασμοθεραπείας. Είναι δυνατό να παρατηρηθεί παροδική αύξηση του καρδιακού ρυθμού, της αρτηριακής πίεσης, καθώς και αυξημένη διαπερατότητα των κυτταρικών μεμβρανών. Επομένως θα πρέπει να δίνεται ιδιαίτερη προσοχή σε ασθενείς με καρδιολογικά προβλήματα και ενδοκρανιακές βλάβες (36).

Ο κριτικός θεραπευτικός παράγοντας στην ηλεκτροσπασμοθεραπεία είναι η επαγωγή μιας γενικευμένης επιληπτικής κρίσης. Όπως είναι γνωστό, με βάση τα δεδομένα για την επιληπτική δραστηριότητα, η ECT δημιουργεί πολλές παροδικές αλλαγές των εγκεφαλικών λειτουργιών (23).

Οι συνηθέστερες ανεπιθύμητες ενέργειες αφορούν στη γνωστική λειτουργία και εκδηλώνονται με άμεση συγχυτική κατάσταση και μια περίοδο αναδρομικής και προχωρητικής αμνησίας, που συνήθως υποχωρεί σε λίγες εβδομάδες.

Η ηλεκτροσπασμοθεραπεία διαρκεί μέχρις ότου επιτευχθεί πλήρης υποχώρηση των συμπτωμάτων. Κατά μέσο όρο, δύο ως έξι συνεδρίες χορηγούμενες με μεσοδιάστημα δύο ημερών και για περίοδο 2-4 εβδομάδων συνήθως αρκούν για την ύφεση των συμπτωμάτων (23).

Μια πρόσφατη πειραματική προσέγγιση είναι ο διακρανιακός μαγνητικός μαγνητισμός, δηλαδή η εφαρμογή επαναλαμβανόμενων μαγνητικών ερεθισμάτων βραχείας διάρκειας. Οι προκαταρκτικές μελέτες είναι ελπιδοφόρες, όμως ο αριθμός δειγμάτων που έχει μελετηθεί προς το παρόν είναι μικρός (37).

## 5.2. Ψυχοθεραπεία της κατάθλιψης

Στη μονοπολική κατάθλιψη υπάρχει ιδιαίτερο ενδιαφέρον για τις ψυχοθεραπείες, ενώ πρόσφατα άρχισαν να εφαρμόζονται και στη διπολική διαταραχή (38). Οι επίσημες κατευθυντήριες οδηγίες για τη χρήση της ψυχοθεραπείας στην κατάθλιψη δεν είναι τόσο πλήρεις όσο αυτές για τη φαρμακοθεραπεία. Σχεδόν όλες οι ελεγχόμενες μελέτες χρησιμοποιούν θεραπείες βάσει πρωτοκόλλων. Οι ψυχοθεραπευτικές παρεμβάσεις έχουν κοινό χαρακτηριστικό τον χρονικό περιορισμό (όχι πάνω από 20 συνεδρίες) και ως στόχο την επίλυση προβλημάτων και τον περιορισμό των συμπτωμάτων.

Στην κατηγορία αυτή εμπίπτουν η ψυχαναλυτική ψυχοθεραπεία, η γνωστική, η διαπροσωπική, η συμπεριφορική ψυχοθεραπεία και κάποιες μορφές βραχείας ψυχοδυναμικής ψυχοθεραπείας.

## 6. ΑΙΤΙΟΠΑΘΟΓΕΝΕΙΑ ΤΗΣ ΚΑΤΑΘΛΙΨΗΣ

Η κατάθλιψη αποτελεί τη συχνότερη αντιμετωπιζόμενη μείζονα ψυχοπαθολογία στην ψυχιατρική. Η θεραπεία εξαρτάται από την γνώση και την κατανόηση των ποικίλων παραγόντων που δρουν σε πολλές περιπτώσεις συνδυασμένα για την εμφάνιση της διαταραχής

### 6.1. Γενετικοί παράγοντες

Τα γενετικά επιδημιολογικά δεδομένα για τις διαταραχές της διάθεσης προέρχονται κυρίως από μελέτες σε οικογένειες, σε δίδυμα αδέρφια, και σε περιπτώσεις υιοθεσίας. Οι μελέτες αυτές αποτελούν τον κεντρικό άξονα για την τεκμηρίωση της γενετικής βάσης της καταθλιπτικής διαταραχής. Οι μελέτες αυτές δείχνουν ότι υπάρχει σαφής οικογενής προδιάθεση για την εμφάνιση μείζονος κατάθλιψης (39).

Επίσης, η ταχεία πρόοδος που σημειώθηκε την τελευταία δεκαετία στις τεχνικές μοριακής γενετικής δημιούργησε μια μεγάλη βάση από όλο το ανθρώπινο γονιδίωμα και επέτρεψε τη μελέτη χρωμοσωμικών περιοχών σε καταθλιπτικούς ασθενείς. Μέχρι σήμερα έχουν βρεθεί αρκετοί γενετικοί δείκτες σε διάφορα χρωμοσώματα, που φαίνεται να εμπλέκονται στην αιτιοπαθογένεια, είτε της διπολικής είτε της μονοπολικής διαταραχής (40, 41).

Εδώ και καιρό υπάρχει η υποψία κάποιας δυσλειτουργίας του σεροτονινεργικού συστήματος στη μείζονα κατάθλιψη και στις συναφείς προς αυτήν διαταραχές. Ενδιαφέρον παρουσιάζει η υπόθεση ότι υπάρχει κάποια σύνδεση μεταξύ του γονιδίου του μεταφορέα της σεροτονίνης ( που βρίσκεται στο χρωμόσωμα 17q11.1-12) και της μονοπολικής καταθλιπτικής διαταραχής. Η παρουσία του αλληλόμορφου γονιδίου αυτού, σχετίζεται με τον κίνδυνο εμφάνισης της κατάθλιψης (42). Ακόμα πιο ενδιαφέρον ήταν το ότι κάποιος πολυμορφισμός της περιοχής του προαγωγέα του γονιδίου του μεταφορέα της σεροτονίνης, έχει συσχετισθεί με την απάντηση στη θεραπεία με φλουβοξαμίνη, ενός τυπικού αναστολέα επαναπρόσληψης της σεροτονίνης,

σε ασθενείς με μείζονα κατάθλιψη (43). Τέλος το γονίδιο της υδροξυλάσης της τρυπτοφάνης, που κωδικοποιεί το ρυθμο-ρυθμιστικό ένζυμο του μεταβολισμού της σεροτονίνης, είναι άλλο ένα σημαντικό υποψήφιο γονίδιο για την κατάθλιψη και την αυτοκτονική συμπεριφορά (44).

## **6.2. Ψυχοκοινωνικοί παράγοντες**

Η διαταραχή στις κοινωνικές σχέσεις, η γνωσιακή δυσλειτουργία, το φύλο, η οικονομική κατάσταση και η ιδιοσυγκρασία έχουν κατά καιρούς θεωρηθεί ότι ενέχονται στην ανάδυση των συναισθηματικών διαταραχών. Στις διαταραχές στις κοινωνικές σχέσεις παρατηρείται μείωση των κοινωνικών επαφών, με αίσθημα κοινωνικής δυσφορίας, μοναξιάς και ανίας. Η κοινωνική δυσλειτουργία αφορά ειδικότερα στις ερωτικές, γονεϊκές και οικογενειακές σχέσεις.

Σε ό, τι αφορά στη γνωσιακή δυσλειτουργία, τα άτομα που έχουν αρνητικό τρόπο σκέψης και χαμηλή αυτοεκτίμηση και αυτοπεποίθηση είναι πιθανότερο να αναπτύξουν κλινική κατάθλιψη.

Επιπλέον, τα στοιχεία υπέρ της παρουσίας διαφορών μεταξύ των δύο φύλων όσον αφορά στην απάντηση στην κατάθλιψη προέρχονται από ένα μεγάλο αριθμό μελετών. Στις γυναίκες η κατάθλιψη εμφανίζεται σταθερά σε διπλάσιο ποσοστό απ' ό,τι στους άνδρες (45, 46). Οι λόγοι γι' αυτή τη διαφορά δεν είναι σαφείς και είναι εξίσου πιθανό να είναι τόσο κοινωνικοί, όσο και βιολογικοί. Σε κοινωνικό επίπεδο μπορεί να οφείλεται στο στρες που αισθάνονται οι γυναίκες, λόγω των πολλαπλών καθηκόντων, υποχρεώσεων και ρόλων τους. Υπάρχουν κάποια στοιχεία που δείχνουν ότι η επιλόχεια και η προεμμηνορρυσιακή περίοδος, με τις βιολογικές και ψυχολογικές αλλαγές που τις συνοδεύουν, αποτελούν περιόδους αυξημένου κινδύνου για την εκδήλωση κατάθλιψης. Όμως δεν έχει καθοριστεί η έκταση στην οποία ο κίνδυνος αυτός οφείλεται σε ενδοκρινικούς παράγοντες (47).

### 6.3. Περιβαλλοντικοί παράγοντες

- **Φάρμακα:** Αρκετά φάρμακα και ουσίες περιλαμβάνουν μεταξύ των ανεπιθύμητων ενεργειών τους την πιθανότητα εμφάνισης κατάθλιψης. Στην κατηγορία αυτή ανήκουν τα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη, τα αντιπαρκινσονικά, η διγοξίνη, η κάνναβις και η κοκαΐνη (48).
- **Διάφορες σωματικές νόσοι:** Ενδεικτικά αναφέρεται ότι η κατάθλιψη μπορεί να είναι αποτέλεσμα σωματικής νόσου, είτε εντοπισμένης στο Κεντρικό Νευρικό Σύστημα (ΚΝΣ.), είτε συστηματικής (όγκοι του ΚΝΣ, AIDS και άλλες). Επιπλέον, αλλαγές στη λειτουργία διαφόρων σωματικών συστημάτων μπορεί να συνοδεύονται από συναισθηματικές αλλαγές. Ιατρικές καταστάσεις όπως εγκεφαλικό επεισόδιο, καρδιακό έμφραγμα, καρκίνος, νόσος του Parkinson, ενδοκρινοπάθειες μπορούν να προκαλέσουν καταθλιπτική διαταραχή. Άλλες φορές, η κατάθλιψη μπορεί να είναι το πρώτο σύμπτωμα σοβαρού νοσήματος όπως ο καρκίνος του παγκρέατος (48).
- **Στρεσογόνοι παράγοντες:** Είναι κοινά αποδεκτό ότι στρεσογόνα γεγονότα μπορούν είτε να προκαλέσουν, είτε να επιδεινώσουν μια υπάρχουσα κατάθλιψη (49). Η ανεργία, το διαζύγιο, το πένθος, η άσχημη οικονομική κατάσταση και διάφορες άλλες δυσμενείς συνθήκες, συχνά προηγούνται της εμφάνισης του μείζονος καταθλιπτικού επεισοδίου (48).

Ως στρεσογόνοι παράγοντες μπορούν να ορισθούν οι καταστάσεις που διαταράσσουν την ομοιοστασία του οργανισμού και θέτουν σε κίνδυνο την επιβίωσή του (50). Διαχωρίζονται σε ψυχολογικούς στρεσογόνους παράγοντες που επηρεάζουν το συναίσθημα και προκαλούν φόβο, άγχος, ανησυχία ή απογοήτευση και σε φυσικούς στρεσογόνους παράγοντες που περιλαμβάνουν διαταραχές του εσωτερικού περιβάλλοντος (όπως ανοξία, υπογλυκαιμία), ακραίες εξωτερικές συνθήκες (κρύο και ζέστη) και επιβλαβή ερεθίσματα που προκαλούνται από φυσική ένταση, όπως η άσκηση και ο τραυματισμός (50, 51).

Η απάντηση στο στρες εξαρτάται από το είδος, την ένταση, τη διάρκεια του ερεθίσματος (οξύ ή χρόνιο) καθώς και από την ιδιοσυστασία και την κατάσταση του οργανισμού (ηλικία, φύλο, προηγούμενες εμπειρίες, προσωπικότητα) (51).

## 7. ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΤΗΣ ΚΑΤΑΘΛΙΨΗΣ

### 7.1. Ρόλος των κεντρικών μονοαμινών

Η κατανόηση της παθοφυσιολογίας της καταθλιπτικής διαταραχής και των μηχανισμών με τον οποίο δρουν τα φάρμακα για την αντιμετώπιση των συμπτωμάτων είναι ο βασικός παράγοντας από τον οποίο εξαρτάται η θεραπεία της (52). Η **μονοαμινική θεωρία** της κατάθλιψης που διατυπώθηκε τον προηγούμενο αιώνα πρότεινε ότι η κατάθλιψη οφείλεται στη μείωση της λειτουργικότητας της μονοαμινικής μεταβίβασης στο Κεντρικό Νευρικό Σύστημα (Κ.Ν.Σ.) (53). Η απλοποιημένη αυτή θεωρία ουσιαστικά θα μπορούσε να εξηγήσει τη δράση της πλειονότητας των αντικαταθλιπτικών φαρμάκων να μεταβάλλουν τα συναπτικά επίπεδα των μονοαμινών, όμως δε δικαιολογούσε το καθυστερημένο αντικαταθλιπτικό αποτέλεσμα.

Έτσι, διατυπώθηκε η νέα μονοαμινική θεωρία σύμφωνα με την οποία η αύξηση των συγκεντρώσεων των μονοαμινών στη σύναψη είναι το πρωταρχικό στάδιο ενός πολύπλοκου καταρράκτη διεργασιών που τελικά οδηγούν στο αντικαταθλιπτικό αποτέλεσμα (52). Η έντονη αύξηση των συγκεντρώσεων των μονοαμινών στη σύναψη έχει βρεθεί ότι προκαλεί την απευαισθητοποίηση των αυτό- και έτερο-υποδοχέων τους σε ορισμένες περιοχές του εγκεφάλου με επακόλουθη υψηλότερη κεντρική μονοαμινεργική δραστηριότητα, η οποία συμπίπτει με την απόκριση στη θεραπεία (54).

Ο ρόλος της **σεροτονίνης** (5-υδροξυτρυπταμίνης, 5-HT) και συγκεκριμένα η δυσλειτουργία του σεροτονινεργικού συστήματος στην παθοφυσιολογία της Μείζονος Καταθλιπτικής Διαταραχής (Μ.Κ.Δ) είναι ευρέως αποδεκτή (55, 56). Η σημαντική συμμετοχή της 5-HT ενισχύθηκε από έρευνες που έδειξαν ότι η μείωση των επιπέδων της τρυπτοφάνης, του προδρόμου αμινοξέος της σεροτονίνης, στο περιφερικό αίμα και στον εγκέφαλο, με τη βοήθεια μιας διατροφής με ελάχιστες πρωτεΐνες για σύντομο χρονικό διάστημα σε ασθενείς που είναι σε ύφεση και δε λαμβάνουν θεραπευτική αγωγή οδηγεί σε επανεμφάνιση των βαρύτατων συμπτωμάτων (57).

Επίσης, στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό καταθλιπτικών ασθενών με ιστορικό απόπειρας αυτοκτονίας έχουν βρεθεί μειωμένες συγκεντρώσεις του μεταβολίτη της σεροτονίνης 5- υδροξυ-ινδολο-οξικού οξέος (5-HIAA) (58). Χαμηλά επίπεδα 5-HT και 5-HIAA έχουν επίσης παρατηρηθεί σε δείγματα εγκεφάλου και συγκεκριμένα στο εγκεφαλικό στέλεχος αυτοχειρών (59).

Επιπλέον, διαφορετική σύνθεση της 5-HT σε συγκεκριμένες περιοχές του εγκεφάλου μεταξύ ατόμων που πάσχουν από μείζονα κατάθλιψη και υγιών μαρτύρων, οδήγησε στην πρόταση ότι υπάρχει μια ανισορροπία στη σύνθεση της 5-HT μεταξύ των διαφόρων περιοχών του μεταιχμιακο-φλοιώδους κυκλώματος με επακόλουθη μεταβολή της σεροτονινεργικής δραστηριότητας (59).

Ιδιαίτερη σημασία στην παθοφυσιολογία της μείζονος κατάθλιψης φαίνεται να έχουν οι υποδοχείς της 5-HT. Μελέτες υποστηρίζουν ότι στην κατάθλιψη παρατηρούνται αλλαγές στην πυκνότητα των 5-HT υποδοχέων του προμετωπιαίου φλοιού καθώς και αύξηση των 5-HT<sub>2</sub>, 5-HT<sub>1A</sub> υποδοχέων του εγκεφάλου (60, 61). Η υπερευαίσθητοποίηση των 5-HT<sub>1A</sub> και των 5-HT<sub>1B</sub> αυτοϋποδοχέων που παρατηρείται στην κατάθλιψη, θεωρείται ότι συμμετέχει στη μειωμένη σεροτονινεργική δραστηριότητα και η απευαίσθητοποίηση αυτών μέσω των αντικαταθλιπτικών φαρμάκων είναι αποτελεσματική (52).

Επομένως, ο πολύπλοκος ρόλος του σεροτονινεργικού συστήματος στην παθοφυσιολογία της κατάθλιψης συμπεριλαμβάνει τη σύνθεση της 5-HT, τους σεροτονινεργικούς νευρώνες, τους 5-HT υποδοχείς και τον προσυναπτικό μεταφορέα της σεροτονίνης (62).

Στην παθοφυσιολογία της κατάθλιψης συμμετέχουν και οι κατεχολαμίνες **νοραδρεναλίνη** (NA) και **ντοπαμίνη** (DA) και διαφοροποιήσεις στα κατεχολαμινεργικά συστήματα έχουν παρατηρηθεί σε καταθλιπτικούς ασθενείς σε σχέση με υγιείς μάρτυρες και σε σχέση με την αντικαταθλιπτική αγωγή. Ωστόσο, δεν έχουν αναφερθεί μεταβολές στις συγκεντρώσεις των κατεχολαμινών σε εγκεφαλικές περιοχές στη μείζονα κατάθλιψη. Μελέτες στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό (ENY) καταθλιπτικών ασθενών παρατήρησαν ότι τα επίπεδα της NA δε διέφεραν με αυτά των εθελοντών μαρτύρων, ενώ τα επίπεδα της DA ήταν υψηλότερα (63). Άλλες έρευνες έχουν βρει χαμηλές συγκεντρώσεις των επιπέδων του μεταβολίτη της DA, ομοβανιλλικό οξύ (HVA)



στο ENY των καταθλιπτικών ασθενών (64, 65). Η εμπλοκή των κατεχολαμινών στην κατάθλιψη ενισχύεται από έρευνες όπου η χορήγηση του φαρμάκου *α*-methyl-para-tyrosine (AMT), που προκαλεί εξάντληση των αποθεμάτων τους, σε καταθλιπτικούς ασθενείς που ήταν σε ύφεση, είχε ως αποτέλεσμα την παροδική υποτροπή στην πλειονότητα των ασθενών (66, 67).

Ευρήματα που αφορούν στους υποδοχείς της NA, υποδεικνύουν ότι στην κατάθλιψη οι  $\alpha_2$ - αυτοϋποδοχείς και ετεροϋποδοχείς είναι υπερευαίσθητοποιημένοι, με επακόλουθο τη μειωμένη αμινεργική δραστηριότητα στις προμετωπιαίες περιοχές. Η απευαίσθητοποίηση των υποδοχέων αυτών, η πιθανή αύξηση της ευαισθησίας των διεγερτικών  $\alpha_1$  υποδοχέων, με περαιτέρω απελευθέρωση της NA και της 5-HT στις περιοχές αυτές του εγκεφάλου και η ρύθμιση (down regulation) των  $\beta$ - αδρενεργικών υποδοχέων κατά τη χρόνια αντικαταθλιπτική αγωγή έχει θεραπευτική ανταπόκριση (52). Σε νεκροτομικές μελέτες εγκεφαλικών ιστών και συγκεκριμένα στον υπομέλανα τόπο, ασθενών που έπασχαν από Μ.Κ.Δ., έχουν βρεθεί επίσης μειωμένα επίπεδα του μεταφορέα της NA και αυξημένα επίπεδα του βασικού ενζύμου για τη σύνθεση των κατεχολαμινών, υδροξυλάση της τυροσίνης (58, 68).

Αν και ο ρόλος της ντοπαμίνης στην μείζονα κατάθλιψη δεν έχει μελετηθεί όσο των άλλων μονοαμινών, μελέτες υποδεικνύουν ότι η διαταραγμένη ντοπαμινεργική δραστηριότητα μπορεί να παίζει σημαντικό ρόλο στην κατάθλιψη με ψυχωσικά συμπτώματα. Επιπλέον, έχει βρεθεί μειωμένη ενεργότητα του ενζύμου  $\beta$ -υδροξυλάση της ντοπαμίνης, που υδρολύει τη DA σε NE (69). Τέλος έχει αναφερθεί μειωμένη ικανότητα πρόσδεσης στο μεταφορέα της DA, που μεταφέρει τη μονοαμίνη από τη συναπτική περιοχή στο εσωτερικό του νευρώνα (70).

Επομένως, τα συμπτώματα της κατάθλιψης συνδέονται με διαταραγμένη νευρωνική δραστηριότητα σε περιοχές του εγκεφάλου κριτικής σημασίας για τη ρύθμιση της διάθεσης, που έχουν μικτή νεύρωση.

Έτσι, με τη βοήθεια των σύγχρονων τεχνικών διερεύνησης της εγκεφαλικής δραστηριότητας βρέθηκε ότι η καταθλιπτική διάθεση συνδέεται με τη

δυσλειτουργική νευρωνική δραστηριότητα του προμετωπιαίου φλοιού, που δέχεται νεύρωση από σεροτονινεργικά, νοραδρενεργικά και ντοπαμινεργικά μονοπάτια (64). Τα τρία αυτά μονοαμινεργικά συστήματα, με πρωταρχικό το σεροτονινεργικό εμπλέκονται συνδυαστικά στην παθοφυσιολογία της κατάθλιψης.

Πέρα από την κλασική θεωρία των κεντρικών μονοαμινών η προσπάθεια των επιστημόνων να κατανοήσουν το υπόβαθρο της κατάθλιψης έχει οδηγήσει στην ανάπτυξη και άλλων θεωριών που ενισχύουν και επεκτείνουν τα παραπάνω. Έτσι, σύμφωνα με τη **χολινεργική υπόθεση**, οι χολινεργικοί νευροδιαβιβαστικοί μηχανισμοί εμπλέκονται στην παθογένεια της καταθλιπτικής διαταραχής (71), όπου παρατηρείται χολινεργική υπερδραστηριότητα και αυξημένος λόγος χολινεργικής/αδρενεργικής δραστηριότητας. Η υπερδραστηριότητα αυτή γίνεται αντιληπτή στη συμπεριφορά των ασθενών και αυξάνει την ορμονική απόκριση σε χολινεργικούς αγωνιστές. Παρόλο που η συγκεκριμένη υπόθεση είναι δευτερεύουσα σε σχέση με το ρόλο των μεταβολών της σεροτονινεργικής νευροδιαβίβασης στη μείζονα κατάθλιψη, η σημασία των χολινεργικών μηχανισμών σε ορισμένες μορφές κατάθλιψης ενισχύεται από κλινικές παρατηρήσεις.

Επίσης, το **γ-αμινοβουτυρικό οξύ** (GABA) παίζει σημαντικό ρόλο στη ρύθμιση πολλών λειτουργιών του Κ.Ν.Σ. και σε άλλα νευροδιαβιβαστικά συστήματα (νοραδρενεργικό, ντοπαμινεργικό). Μελέτες που έχουν βρει μειωμένη συγκέντρωση του GABA στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό και στο πλάσμα καταθλιπτικών ασθενών προτείνουν την εμπλοκή του στην παθοφυσιολογία της διαταραχής (72). Μια άλλη μελέτη έδειξε ότι υγιή άτομα που είχαν συγγενείς πρώτου βαθμού με ιστορικό μείζονος κατάθλιψης είχαν χαμηλότερα επίπεδα GABA στο πλάσμα, σε σχέση με άτομα χωρίς οικογενειακό ιστορικό μείζονος κατάθλιψης (73).

Επιπρόσθετα, κλινικές και προκλινικές μελέτες προτείνουν την εμπλοκή του **νευροπεπτιδίου Υ** (NPY) στην παθοφυσιολογία της κατάθλιψης. Το NPY εντοπίζεται σε δομές του Κ.Ν.Σ. που σχετίζονται με το μεταιχμιακό σύστημα και τους σεροτονινεργικούς και τους νοραδρενεργικούς νευρώνες. Επιπλέον, επηρεάζει και μπορεί να μεταβάλλει την απελευθέρωση της σεροτονίνης και

της νοραδρεναλίνης. Η παρατηρούμενη Υ νευροπεπτιδική υπολειτουργία λοιπόν θα μπορούσε να δρα συνεργικά με άλλους παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς στη μείζονα κατάθλιψη (74).

Τέλος, οι περισσότεροι σεροτονινεργικοί και αδρενεργικοί υποδοχείς δρουν σε οδούς δευτέρων αγγελιοφόρων μορίων, ενεργοποιώντας ή αναστέλλοντας την αδενυλική κυκλάση ή επάγοντας τη διακίνηση της φωσφοϊνοσιτόλης. Τα φάρμακα που δρουν σε αυτές τις οδούς, έχει αποδειχθεί ότι είναι αποτελεσματικά στην κατάθλιψη και έμμεσα υποδεικνύουν ότι οι οδοί αυτοί σχετίζονται με την παθογένεια της διαταραχής. Ένας δεύτερος τύπος συστήματος ενδοκυττάριου αγγελιοφόρου μορίου χρησιμοποιεί υποδοχείς που συνδέονται άμεσα σε κινάσες της τυροσίνης που αλληλεπιδρούν με πρωτεϊνικές κινάσες. Αυτό το δεύτερο μονοπάτι εμπλέκεται στην μεταγραφή νευροτροφικών παραγόντων που ενέχονται στην παθοφυσιολογία της κατάθλιψης (4).

## **7.2. Διαταραχή του υποθαλαμο-υποφυσιο-επινεφριδιακού άξονα (HPA axis)**

Ο **υποθαλαμο-υποφυσιο-επινεφριδιακός άξονας** μαζί με το **συμπαθητικό σύστημα** αποτελούν κρίσιμους ρυθμιστές της ομοιοστατικής λειτουργίας (50). Η έκθεση του οργανισμού σε στρεσογόνους παράγοντες προκαλεί έναν καταρράκτη συντονισμένων απαντήσεων με στόχο την επαναφορά της ομοιόστασης. Ο οργανισμός απαντά σε μια τέτοια πρόκληση με τη λειτουργία του αυτόνομου νευρικού συστήματος και την έκκριση πολλών ορμονών όπως της αδρενοκορτικοτρόπου ορμόνης (ACTH) και της κορτιζόλης (ή κορτικοστερόνης), της ωκυτοκίνης, της προλακτίνης, της ρενίνης και των επινεφριδιακών κατεχολαμινών (51).

Βασικό ρόλο στην απόκριση σε στρεσογόνους παράγοντες παίζει ο **παρακοιλιακός πυρήνας του υποθαλάμου (PVN)**, που υποδιαιρείται σε οκτώ τμήματα και που ένα τμήμα του περιέχει νευρώνες που συνθέτουν τις ορμόνες **βαζοπρεσσίνη** και **ωκυτοκίνη**. Οι κεντρικοί αυτοί νευρώνες

προβάλλουν στον οπίσθιο λοβό της υπόφυσης (νευροϋπόφυση) και απελευθερώνουν τις ορμόνες αυτές στην κυκλοφορία. Οι μικροκυτταρικοί νευρώνες του παρακοιλιακού υποθαλαμικού πυρήνα συνθέτουν κι αυτοί βαζοπρεσσίνη. Επιπλέον συνθέτουν τον **εκλυτικό παράγοντα της κορτικοτροπίνης** (CRF) ή εκλυτική ορμόνη της κορτικοτροπίνης (CRH) (75), που μεταφέρεται μέσω του υποφυσιακού πυλαίου συστήματος στον πρόσθιο λοβό της υπόφυσης (αδενοϋπόφυση) και διεγείρει την παραγωγή και έκκριση της **αδρενοκορτικοτρόπου ορμόνης** (ACTH) από την προοπιομελανοκορτίνη (POMC) (51).

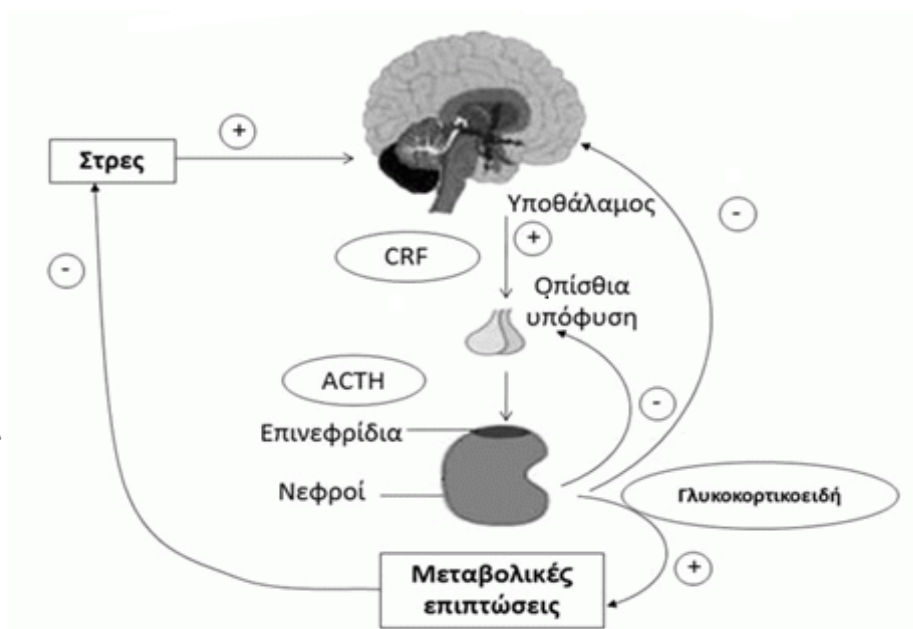
Ο CRF, εκτός της ρύθμισης της βασικής αλλά και της επαγόμενης από το στρες έκκρισης της ACTH, συμμετέχει και στην ενεργοποίηση του συμπαθητικού συστήματος. Η παραγόμενη βαζοπρεσσίνη στην υπόφυση ενισχύει τη δράση του CRF.

Ένα στρεσογόνο ερέθισμα ενεργοποιεί τους νευρώνες του παρακοιλιακού πυρήνα του υποθαλάμου. Οι ενεργοποιημένοι αυτοί νευρώνες αυξάνουν την απελευθέρωση του CRF και της βαζοπρεσσίνης, ξεκινώντας την ενδοκρινή απάντηση με τη διέγερση της POMC και την περαιτέρω απελευθέρωση των προϊόντων της καθώς και της σύνθεση της ACTH και της β-ενδορφίνης. Επίσης, στον PVN εντοπίζονται CRF νευρώνες, οι οποίοι προβάλλουν σε νοραδρενεργικά κυτταρικά σώματα στον υπομέλανα τόπο, που ελέγχουν την επαγόμενη από το στρες ενεργοποίηση του συμπαθητικο-επινεφριδιακού συστήματος. Στη συνέχεια η ACTH μεταφέρεται στο φλοιό των επινεφριδίων μέσω της συστηματικής κυκλοφορίας και διεγείρει την παραγωγή και έκκριση των γλυκοκορτικοειδών. Οι **γλυκοκορτικοειδείς ορμόνες** και κυρίως η **κορτιζόλη** στους ανθρώπους αποτελούν τους τελικούς τελεστές του HPA άξονα και συμμετέχουν στη διατήρηση της ομοιόστασης (51).

Η σεροτονίνη, η αδρεναλίνη, η νοραδρεναλίνη και η ακετυλοχολίνη διεγείρουν την έκκριση του CRF, ενώ η ACTH, τα γλυκοκορτικοειδή, το GABA και τα οπιοειδή πεπτίδια την αναστέλλουν. Σημαντικοί διεγέρτες είναι ορισμένοι ανοσιακοί παράγοντες, όπως κάποιες κυτοκίνες και μερικοί διαμεσολαβητές της φλεγμονής, όπως θα αναλυθεί παρακάτω. Επιπλέον, τα γλυκοκορτικοειδή, η αδρεναλίνη και η νοραδρεναλίνη διεγείρουν την απελευθέρωση των ενεργειακών υποστρωμάτων

(γλυκόζη, αμινοξέα, ελεύθερα λιπαρά οξέα) από τους μύες, το ήπαρ και τον λιπώδη ιστό, την καρδιαγγειακή και την πνευμονική λειτουργία. Από την άλλη, αναστέλλονται η πρόσληψη γλυκόζης, η πρωτεϊνοσύνθεση και η αποθήκευση λιπαρών οξέων. Επίσης δρουν ανασταλτικά σε λειτουργίες όπως της πέψης, της ανάπτυξης, της αναπαραγωγής και του ανοσιακού συστήματος.

Τα γλυκοκορτικοειδή παίζουν ρυθμιστικό ρόλο στον νευροενδοκρινή έλεγχο του HPA άξονα με την **αρνητική ανατροφοδότηση** ή **αρνητική παλίνδρομη ρύθμιση** (negative feedback) στην υπόφυση, ώστε να ανασταλεί η έκκριση της ACTH και στον υποθάλαμο, μέσω των GRs υποδοχέων, για αναστολή της απελευθέρωσης του CRF (51).



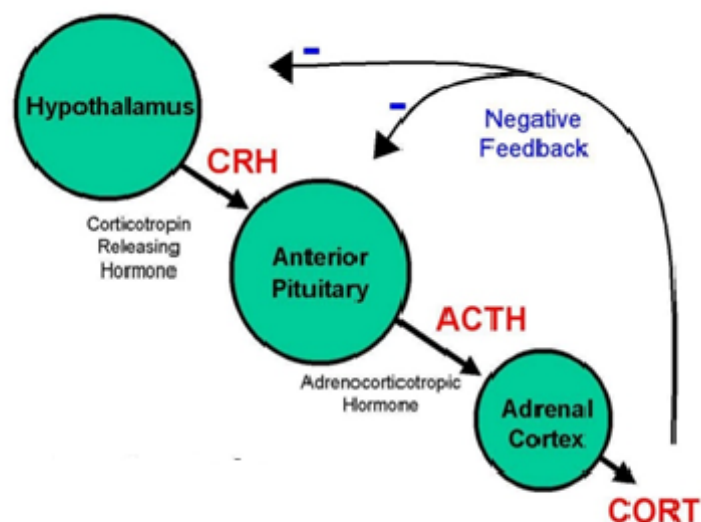
**Εικόνα 1: Άξονας υποθάλαμος-υπόφυση-επινεφρίδια**

Πηγή: <http://www.encephalos.gr>

Η αυξημένη δραστηριότητα του HPA άξονα είναι ένα από τα πιο σταθερά ευρήματα στην ψυχιατρική και η απορρύθμιση του άξονα έχει συσχετισθεί με την κατάθλιψη (76, 77). Όπως επισήμανε πρώτος ο Edward Sachar, η κατάθλιψη συνοδεύεται από κλινικά σημεία διαταραχής του υποθαλάμου (78). Η καλύτερα κατανοητή υποθαλαμική διαταραχή στη Μείζονα Κατάθλιψη είναι νευροενδοκρινική και αντανακλάται στην υπερέκκριση κορτιζόλης από τον φλοιό των επινεφριδίων.

Σε πάσχοντες από μείζονα κατάθλιψη έχει παρατηρηθεί αυξημένη συγκέντρωση κορτιζόλης στο πλάσμα, το εγκεφαλονωτιαίο υγρό και στα ούρα, αυξημένη απόκριση των επινεφριδίων στην ACTH για παραγωγή κορτιζόλης καθώς και αύξηση του μεγέθους (υπερτροφία) τόσο της υπόφυσης, όσο και των επινεφριδίων που δύναται να μετρηθεί στην MRI (79-81). Οι αλλοιώσεις που παρατηρούνται στην MRI, όπως και η υπερκορτιζολαιμία τείνουν να αναστραφούν και να επανέλθουν στα φυσιολογικά επίπεδα μετά την ανάρρωση (82).

Οι διαφοροποιήσεις αυτές στον υποθαλαμο-υπόφυσιο-επινεφριδιακό άξονα είναι αποτέλεσμα της υπερέκκρισης του CRF. Στη μείζονα κατάθλιψη παρατηρείται αυξημένη συγκέντρωση της CRH ( ή CRF), στο ENY, αυξημένα επίπεδα mRNA (messenger RNA) και πρωτεΐνης CRH στον παρακοιλιακό πυρήνα του υποθαλάμου και μειωμένη απόκριση της υπόφυσης στην CRH για περαιτέρω παραγωγή ACTH, που ίσως αποδίδεται στην αρνητική παλίνδρομη ρύθμιση, (down regulation) των CRH υποδοχέων της υπόφυσης (80, 83). Μελέτες σε αυτόχειρες έχουν βρει τέτοιους υποδοχείς στον μετωπιαίο φλοιό (80, 81).



**Εικόνα 2: Άξονας Υποθάλαμος-Υπόφυση-Επινεφρίδια αρνητική παλίνδρομη ρύθμιση**

Πηγή: <http://image.slidesharecdn.com/hypothalamicpituitaryadrenalaxis>

Όπως αναφέρθηκε, η καταστολή της έκκρισης κορτιζόλης υπό φυσιολογικές συνθήκες συμβαίνει μέσω αρνητικής παλίνδρομης ρύθμισης των υποδοχέων γλυκοκορτικοειδών του υποθαλάμου.

Τα δεδομένα που υποστηρίζουν ότι στην κατάθλιψη ο μηχανισμός αυτός δυσλειτουργεί βασίζονται σε μελέτες, όπου η χορήγηση ενός ισχυρού εξωγενούς γλυκοκορτικοειδούς, της δεξαμεθαζόνης, σε καταθλιπτικούς δεν προκαλεί καταστολή της έκκρισης της κορτιζόλης (84). Αυτή η απουσία καταστολής της ενδογενούς κορτιζόλης οφείλεται είτε στη μείωση της παλίνδρομης ρύθμισης, είτε σε αύξηση της κεντρικής τάσης απελευθέρωσης κορτιζόλης.

Επίσης θεωρείται ότι η διαταραχή της ρυθμιστικής δράσης των γλυκοκορτικοειδών στην κατάθλιψη αποτελεί ένδειξη μεταβολής της λειτουργίας των υποδοχέων τους MR (mineralocorticoid receptor) και GR (glucocorticoid receptor). Εφόσον ορισμένα αντικαταθλιπτικά φάρμακα δρουν άμεσα στη λειτουργία των GR, θα μπορούσαν με αυτόν τον μηχανισμό να είναι αποτελεσματικά, μέσω της αναρρύθμισης του HPA άξονα (80).

### **7.3. Απορρύθμιση του Υποθαλαμο-υποφυσιο-θυροειδικού άξονα (HPT axis)**

Ο HPT άξονας έχει μελετηθεί σε ασθενείς με συναισθηματικές διαταραχές. Ο υποθυρεοειδισμός έχει πολλά κοινά συμπτώματα με την κατάθλιψη, όπως την κούραση, την καταθλιπτική διάθεση και την απάθεια. Σε μη επιλεγμένους ασθενείς με μείζονα κατάθλιψη τα επίπεδα των θυροειδικών ορμονών είναι συνήθως φυσιολογικά, μπορεί όμως να υπάρχουν διαταραχές στην απάντηση της θυρεοτροπίνης (TSH) στην εκλυτική ορμόνη της θυρεοτροπίνης (TRH). Αντιθέτως, μια υποομάδα ασθενών επιδεικνύει αυξημένη απάντηση στη θυρεοτροπίνη, ενώ τα επίπεδα των θυροειδικών ορμονών παραμένουν φυσιολογικά (αναφέρεται ως υποθυρεοειδισμός τάξης II) (1).

Υπάρχουν ενδείξεις ότι στην κατάθλιψη παρατηρείται μειωμένη μετατροπή της T<sub>4</sub> σε T<sub>3</sub> από το ένζυμο τύπου II 5'- δειώδινάση στον εγκέφαλο (85) και σε ορισμένους ασθενείς υπάρχει αυξημένη συγκέντρωση της T<sub>4</sub> λόγω άμεσης διέγερσης των TRH νευρώνων του υποθαλάμου από τα γλυκοκορτικοειδή, που παρουσιάζονται αυξημένα στην κατάθλιψη (86). Επίσης, αναστολή του

ενζύμου αυτού από την αυξημένη έκκριση της κορτιζόλης, που μπορεί να συμβαίνει στην κατάθλιψη, προκαλεί τη μετατροπή της  $T_4$  σε  $rT_3$  (reverse  $T_3$ ) (87). Όντως, έχουν αναφερθεί αυξημένες συγκεντρώσεις  $rT_3$  στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό σε καταθλιπτικούς ασθενείς (88). Οι παρατηρούμενες αυξημένες συγκεντρώσεις της TRH στο ΕΝΥ, στην κατάθλιψη πιστεύεται ότι αντανακλούν την αυξημένη συγκέντρωσή της στο εξωκυττάριο υγρό, που είναι αποτέλεσμα της κεντρικής υπερέκκρισης της ορμόνης (89). Επιπλέον, έχει βρεθεί διόγκωση του υποφυσιακού αδένος σε καταθλιπτικούς, που μπορεί εν μέρει να οφείλεται στην υπερέκκριση της TRH (90).

#### **7.4. Διαταραχές στους άξονες Υποθάλαμος- Αυξητική ορμόνη και Υποθάλαμος- Υπόφυση- Γονάδες**

Η αυξητική ορμόνη συντίθεται και απελευθερώνεται από τις σωματοτροφίνες της πρόσθιας υπόφυσης. Η έκκρισή της ελέγχεται από την εκλυτικό αυξητικό παράγοντα (GRF), τη σωματοστατίνη και από τους βασικούς νευροδιαβιβαστές (DA, NA, 5-HT). Σε φυσιολογικές συνθήκες η αυξητική ορμόνη εκκρίνεται με ρυθμούς που είναι υψηλότεροι τις πρώτες βραδινές ώρες. Ευρήματα μελετών σε καταθλιπτικούς ασθενείς υπέδειξαν μια δυσλειτουργία στην έκκριση της αυξητικής ορμόνης (GH). Ειδικότερα, στην κατάθλιψη έχει παρατηρηθεί μια μειωμένη παραγωγή της GH κατά τη διάρκεια της νύκτας, ενώ στη διάρκεια της ημέρας η έκκρισή της είναι υψηλότερη (91, 92), μείωση της απόκρισης της GH στην κλονιδίνη σε καταθλιπτικούς ασθενείς (93) και μειωμένα επίπεδα σωματοστατίνης στο ΕΝΥ (94). Τα χαμηλά επίπεδα σωματοστατίνης στο ΕΝΥ συσχετίζονται αρνητικά με τις συγκεντρώσεις της κορτιζόλης στο πλάσμα μετά από χορήγηση δεξαμεθαζόνης (95). Η επαγόμενη από τη δεξαμεθαζόνη έκκριση της αυξητικής ορμόνης είναι σημαντικά μειωμένη στους καταθλιπτικούς ασθενείς (96).

Γενικά, όπως προαναφέρθηκε, η νοραδρεναλίνη η σεροτονίνη και η ντοπαμίνη επιδρούν στον υποθάλαμο και ρυθμίζουν την έκκριση των υποθαλαμικών ορμονών. Η νοραδρεναλίνη αναστέλλει τους εκλυτικούς παράγοντες της ACTH και GH, (CRH και GHRH), η ντοπαμίνη αναστέλλει την



έκκριση της προλακτίνης, της GnRH και της CRH και η σεροτονίνη αναστέλλει την έκκριση της TRH και CRH και διεγείρει τον εκλυτικό παράγοντα της GH. Συγκεκριμένα, η ορμόνη της πρόσθιας υπόφυσης **προλακτίνη**, έχει στο παρελθόν εξετασθεί ως πιθανός δείκτης της ντοπαμινεργικής δραστηριότητας και της ευαισθησίας των ντοπαμινικών υποδοχέων σε μελέτες της λειτουργίας του Κ.Ν.Σ. σε ασθενείς με ψυχικές διαταραχές και σε σχέση με την ανταπόκριση στο στρες.

Η έκκριση της προλακτίνης βρίσκεται υπό τον άμεσο ανασταλτικό έλεγχο των ντοπαμινικών νευρώνων που εντοπίζονται στο χοανικό κόλπωμα του υποθαλάμου. Επίσης, η ίδια η προλακτίνη λειτουργεί ανασταλτικά στην περαιτέρω έκκρισή της μέσω μιας παλίνδρομης ρύθμισης στο υποθάλαμο. Τέλος έχουν αναφερθεί αρκετοί παράγοντες που ρυθμίζουν την απελευθέρωση της προλακτίνης, όπως τα οιστρογόνα, η σεροτονίνη, η νορεπινεφρίνη, τα οπιοειδή, η TRH, η ισταμίνη, η κορτιζόλη, η CRH καθώς και η ωκυτοκίνη με διαδραστικό τρόπο.

Η προλακτίνη έχει πολλαπλούς ρυθμιστικούς ρόλους στην αναπαραγωγή, στην ανάπτυξη, στην όσμωση, στο μεταβολισμό των υδατανθράκων και των λιπιδίων και στην ανοσιακή απόκριση. Ο υποδοχέας της προλακτίνης ανήκει στην υπεροικογένεια των υποδοχέων των κυτοκινών. Αυξημένα επίπεδα της ορμόνης έχουν αναφερθεί μεταξύ άλλων και στη μείζονα κατάθλιψη. Ασθενείς με υπερπρολακτιναιμία συχνά εμφανίζουν καταθλιπτικά συμπτώματα, άγχος, μειωμένη λίμπιντο (σεξουαλική επιθυμία) και ευερεθιστότητα (97).

Τέλος, θα πρέπει να αναφερθεί ότι πολλά δεδομένα και προσδιορισμοί παραμέτρων των HPA, HPT και GH αξόνων δεν παρουσιάζουν διακυμάνσεις κατά τη διάρκεια του εμμηνορρυσιακού κύκλου (98, 99). Όμως, τα οιστρογόνα και η προγεστερόνη των γυναικών επιδρούν σε παράγοντες του HPA άξονα. Τα στεροειδή των ωοθηκών φαίνεται να παίζουν προστατευτικό ρόλο σε καταθλιπτικές προ-εμμηνοπαυσιακές γυναίκες σε σχέση με τα υψηλά επίπεδα των γλυκοκορτικοειδών που σημειώνονται στα μείζονα καταθλιπτικά επεισόδια (98).

## 7.5. Επιφυσιακή λειτουργία και κιρκάδιος ρυθμός

Ο επιφυσιακός αδένας που ρυθμίζεται από το συμπαθητικό νοραδρενεργικό σύστημα, παράγει τη μελατονίνη, μια ορμόνη-δείκτη του ανθρώπινου κιρκαδικού ρυθμού. Ο κύκλος φως/σκοτάδι συγχρονίζει την έκκριση της μελατονίνης, με το φως να δρα ανασταλτικά. Οι εποχιακές αλλαγές στη διάρκεια της ημέρας, έχουν αντίστοιχες αλλαγές και στη ρύθμιση της παραγωγής μελατονίνης. Διαταραχές του κιρκάδιου ρυθμού στον ύπνο και στη θερμοκρασία του σώματος καθώς και διαφοροποιήσεις στις συγκεντρώσεις της μελατονίνης, της προλακτίνης και της κορτιζόλης έχουν παρατηρηθεί στην κατάθλιψη.

Στη μείζονα κατάθλιψη παρατηρείται μείωση του συνολικού χρόνου του ύπνου βαρέων κυμάτων και βράχυνση του λανθάνοντα χρόνου που μεσολαβεί μέχρι την εμφάνιση του ύπνου REM ( ύπνος με ταχείες οφθαλμικές κινήσεις- ονειρική φάση του ύπνου (100). Οι χολινεργικές προβολές από τον οπίσθιο εγκέφαλο μπορεί να εφορμούν από κύτταρα που εκκινούν τον ύπνο REM, ενώ οι σεροτονινεργικές και οι νοραδρενεργικές προβολές από κύτταρα που σταματούν τον ύπνο REM. Έτσι, η διαταραχή στον ύπνο στην κατάθλιψη μπορεί να οφείλεται στην αύξηση των χολινεργικών και/ή στη μείωση των σεροτονινεργικών/νοραδρενεργικών ώσεων. Οι ασθενείς με σοβαρή κατάθλιψη μπορεί να ανταποκριθούν στη στέρηση ύπνου με παροδική βελτίωση της διάθεσής τους, γεγονός που υποδηλώνει ότι ο κύκλος ύπνου-αφύπνισης ενέχεται άμεσα στην καταθλιπτική διαταραχή (1).

## 7.6. Λειτουργική Παθολογική Νευροανατομία

Η μείζονα κατάθλιψη συσχετίζεται με διεύρυνση των κοιλιών και επέταση των αυλάκων καθώς και εμμένουσα γνωστική έκπτωση, που είναι εντονότερη σε άτομα μεγαλύτερης ηλικίας (101, 102).

Απεικονιστικές μελέτες υποστηρίζουν ότι οι δομικές αλλοιώσεις στον ιππόκαμπο εμπλέκονται στην παθοφυσιολογία της μείζονος κατάθλιψης. Έχει βρεθεί ότι το μέγεθος του ιπποκάμπου σε καταθλιπτικούς ασθενείς είναι μικρότερο σε σχέση με αυτό υγιών μαρτύρων και μάλιστα η ατροφία αυτή δείχνει να είναι ανάλογη της διάρκειας των συμπτωμάτων της διαταραχής (103). Στους νεότερους ασθενείς με ασυνήθη ανθεκτικότητα και χρονιότητα ο έλεγχος με MRI ανέδειξε και πάλι μείωση των παραμετρικών τιμών που αφορούν στη φαιά ουσία, κυρίως στον αριστερό ιππόκαμπο, αλλά και διάχυτη στον αριστερό βρεγματικό και μετωπιαίο συνειρμικό φλοιό (104). Επιπλέον, η πυκνότητα της φαιάς ουσίας στον αριστερό ιππόκαμπο συσχετίστηκε με μετρήσεις της προφορικής μνήμης, συνηγορώντας έτσι υπέρ της λειτουργικής σημασίας των αλλοιώσεων που αναδείχθηκαν με τον απεικονιστικό έλεγχο.

Ο ιππόκαμπος είναι μια εγκεφαλική περιοχή που παίζει σημαντικό ρόλο στη μνήμη και στη μάθηση, στην απάντηση του οργανισμού στο στρες, ρυθμίζοντας την έκλυση του CRF. Επίσης η εγκεφαλική αυτή δομή είναι η μόνη στην οποία σημειώνεται νευρογένεση στους ενήλικες. Σε πειραματικά μοντέλα η παρατεταμένη έκθεση σε στρες προκαλεί μείωση του μεγέθους του εγκεφάλου, της νευρογένεσης και των δενδριτικών διακλαδώσεων (105, 106). Οι αλλαγές αυτές προλαμβάνονται από την αντικαταθλιπτική θεραπεία. Οι νευροδιαβιβαστές σεροτονίνη και νοραδρεναλίνη δρουν θετικά στη ρύθμιση της νευρογένεσης στον ιππόκαμπο. Ερευνητές ισχυρίστηκαν ότι ένα λόβιο του κάτω μετωπιαίου φλοιού, που θεωρείται κριτικής σημασίας για τη διάθεση, εμφανίζεται ατροφικό στους ασθενείς με μείζονα κατάθλιψη (107).

## 7.7. Ανοσιακό σύστημα

Υπάρχει ένα μεγάλο πλήθος δεδομένων που εμπλέκει την ενεργοποίηση του ανοσιακού συστήματος και ειδικότερα της φλεγμονής ως έναν κρίσιμο παράγοντα στην παθοφυσιολογία της μείζονος κατάθλιψης (22, 108-110). Πολλές μελέτες αναφέρουν αύξηση των συγκεντρώσεων σε πολλούς δείκτες φλεγμονής, όπως σε προφλεγμονώδεις κυτοκίνες και τους υποδοχείς τους τόσο στο περιφερικό αίμα, όσο και στο ΕΝΥ πασχόντων από Μ.Κ.Δ. Αυξημένες επίσης συγκεντρώσεις έχουν παρατηρηθεί και σε πρωτεΐνες οξείας φάσης, χυμοκίνες καθώς και σε άλλους φλεγμονώδεις δείκτες, όπως τις προσταγλανδίνες (111-115).

Συμπερασματικά, είναι αντιληπτό ότι η κατάθλιψη είναι μια πολύπλοκη διαταραχή που αφορά σε παθοφυσιολογικές μεταβολές σε **νευροενδοκρινικό, νευροχημικό, νευροανατομικό και νευροανοσολογικό επίπεδο** και σε αλληλεπιδράσεις των συστημάτων που εμπλέκονται σε αυτά τα επίπεδα. Είναι λοιπόν δεδομένη η ανάγκη της κατανόησης των παθοφυσιολογικών αυτών μηχανισμών, ώστε να βρεθούν και να εφαρμοστούν βελτιωμένες στρατηγικές θεραπείας που θα είναι πιο αποτελεσματικές.

## 8. ΕΠΙΣΚΟΠΗΣΗ ΤΟΥ ΑΝΟΣΙΑΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ

Η **ανοσία** είναι το σύνολο των μηχανισμών που καθιστούν τον οργανισμό ικανό να αναγνωρίζει κάθε ξένη ουσία (αντιγόνο), να την εξουδετερώνει και να την απομακρύνει (116).

Το **ανοσιακό σύστημα**, υπεύθυνο για την άμυνα και προστασία του οργανισμού, απαρτίζεται από ένα εξειδικευμένο σύστημα αγγείων και οργάνων – **λεμφικό σύστημα**- και από **κύτταρα** που συμμετέχουν στην ανοσιακή απάντηση.

Τα όργανα του λεμφικού συστήματος διακρίνονται σε πρωτογενή (κεντρικά) και δευτερογενή (περιφερικά).

Τα **πρωτογενή λεμφικά όργανα** αντιπροσωπεύουν τις κύριες περιοχές της λεμφοποίησης, που είναι ανεξάρτητη της παρουσίας αντιγόνου και δε συμμετέχουν στην ανοσιακή απάντηση. Σε αυτά παράγονται και ωριμάζουν τα λεμφοκύτταρα, ώστε να αποκτήσουν λειτουργική επάρκεια, ενώ ταυτόχρονα καταστρέφονται τα λεμφοκύτταρα που δεν αναγνωρίζουν «ίδια» αντιγόνα.

Τα **δευτερογενή λεμφικά όργανα**: λεμφαδένες, σπλήνας , διάχυτος λεμφικός ιστός:

- α) εφοδιάζονται με λεμφοκύτταρα από πρωτογενή λεμφικά όργανα
- β) συμμετέχουν στην ανοσιακή απάντηση και
- γ) συμμετέχουν στη διαφοροποίηση λεμφοκυττάρων μετά από παρουσία αντιγόνου.

*Κεντρικό επιτελικό όργανο είναι ο θύμος αδένας, ο οποίος παράγει λεμφοκύτταρα καθ' όλη τη διάρκεια της ζωής.*

Τα **κύτταρα του ανοσιακού συστήματος** κατέχουν «στρατηγικές θέσεις» σε όλο το σώμα και είναι τα T- και B- λεμφοκύτταρα, μονοπύρηνα-μακροφάγα, κύτταρα «φυσικοί φονείς» ή NKs, δενδριτικά κύτταρα.

Όλα τα κύτταρα του αίματος προέρχονται από ένα κοινό πολυδύναμο αρχέγονο κύτταρο (stem cell), το οποίο παράγεται στο μυελό των οστών, και δεσμεύεται να διαφοροποιηθεί κάτω από αδιευκρίνιστους παράγοντες προς μία από τις κυτταρικές σειρές «lineage» (ερυθρά, κοκκιώδη, λεμφική και άλλα) (117, 118).

Η ενεργοποίηση του ανοσιακού συστήματος εκδηλώνεται με σειρά χυμικών και κυτταρικών αντιδράσεων, οι οποίες εκφράζονται με την ανοσιακή απάντηση.

Η ανοσιακή απάντηση διακρίνεται στην:

α) μη ειδική (φυσική), και

β) ειδική (επίκτητη).

Η διάκρισή της σε φυσική ή μη ειδική ανοσία και σε επίκτητη ή ειδική ανοσία, δεν είναι ουσιαστική γιατί και οι δύο μηχανισμοί επικαλύπτονται, αλληλεπιδρούν και συνεργάζονται αρμονικά μεταξύ τους για την επιτυχή έκβαση της άμυνας και της ανοσορρύθμισης (118).

Η **φυσική ανοσιακή απάντηση** αφορά στους μηχανισμούς που αναπτύσσονται αμέσως με την είσοδο του παθογόνου, μέχρι να αναπτυχθεί η ειδική ανοσία. Δεν απαιτεί προηγούμενη έκθεση στο παθογόνο και δεν απαιτεί μνήμη.

Η **επίκτητη ανοσιακή απάντηση** αποτελεί τη χυμική ανοσία με παραγωγή αντισωμάτων από τα Β- λεμφοκύτταρα και τη μεταδιδόμενη μέσω κυττάρων ανοσία στην οποία τα Τ- λεμφοκύτταρα διαδραματίζουν το βασικό ρόλο.

### **8.1. Μη ειδική (φυσική) ανοσιακή απάντηση**

Εκφράζεται από ένα φυλογενετικά συντηρημένο σύστημα που υπάρχει στους πολυκύτταρους οργανισμούς, το οποίο και:

1. Αποτελεί ένα πρώιμο μέσο αντίδρασης του ανοσιακού συστήματος (ενεργοποιείται μέσα στις τέσσερις πρώτες ώρες από την επαφή με τον παθογόνο παράγοντα).
2. Αναγνωρίζει τα ξένα αντιγόνα, μη ειδικά, μέσω ορισμένων υποδοχέων (TLRs, CD14).
3. Παράγει μη ειδικούς αντιμικροβιακούς παράγοντες ( αντιμικροβιακά πεπτίδια π.χ. defensins, lysozyme)

Το σύστημα της φυσικής ανοσιακής απάντησης περιλαμβάνει:

#### **α) ανατομικούς φραγμούς**

- επιθήλιο δέρματος
- βλεννογόνοι αναπνευστικής, πεπτικής και ουρογεννητικής οδού
- ροή αέρα, (αεραγωγοί)
- ροή υγρών (ούρα)

#### **β) χυμικούς φραγμούς**

- λιπαρά οξέα,(δέρμα)
- ένζυμα, λυσοζύμη (δάκρυα, σίελος, ιδρώτας)
- πεψίνη (έντερο)
- χαμηλό pH (στόμαχος)
- αντιμικροβιακά πεπτίδια . (defensins, lysozyme)

#### **γ) μεσολαβητές της φλεγμονής**

- πρωτεΐνες οξείας φάσεως
- συμπλήρωμα
- πρωτεΐνες θερμικής καταπληξίας (HSP)
- χυμοκίνες- κυτοκίνες

- νευροπεπτίδια
- ιντερφερόνες
- λιπίδια

**δ) κύτταρα:**

- πολυμορφοπύρρηνα
- μακροφάγα ( φαγοκύτταρα)
- κύτταρα φυσικοί φονείς (NKs Natural killer cells)
- δενδριτικά κύτταρα (119)

**Οι ιντερφερόνες** α και β (interferons IFNs τύπου I) είναι πρωτεΐνες που παράγονται από τα λευκοκύτταρα και τους ινοβλάστες αντίστοιχα, ενώ η ιντερφερόνη-γ (IFN-γ τύπου II) παράγεται από τα T-λεμφοκύτταρα και τα κύτταρα φυσικούς φονείς (NK). Υπάρχουν δεδομένα ότι η β παράγεται και από άλλους κυτταρικούς πληθυσμούς. Οι IFNs τύπου I έχουν αντι-ιική δράση, ενεργοποιούν τα κύτταρα φυσικούς φονείς (NK κύτταρα) και την αύξηση της έκφρασης του συμπλέγματος ιστοσυμβατότητας (MHC) τάξης I μορίων και συμβάλλουν αποτελεσματικά στην αντιμετώπιση των ιώσεων. Τόσο η ιντερφερόνη α όσο και η β δεν έχουν κυτταροτοξική δράση αλλά κυτταροστατική, αφού καταστέλλουν τον πολλαπλασιασμό των μολυσμένων από ιούς κυττάρων (119). Η IFN-γ λόγω της επίδρασής της επί διαφόρων κυττάρων έχει πολλές λειτουργίες ως διαμεσολαβητής της ανοσιακής απάντησης σε πολλά επίπεδα. Μία από τις λειτουργίες της είναι η αναστολή του πολλαπλασιασμού των ιών.



**Πίνακας Ι:** Κυτοκίνες μεσολαβητές της φυσικής ανοσίας

Κυτοκίνη	Προέλευση	Στόχος	Δράση
IFN-τύπος Ι	Μονοπύρρηνα-μφ, ινοβλάστες κ.α.	NKs, κ.α	Αντι-ικική, αναστολή πολλαπλασιασμού, αύξηση έκφρασης MHC-I, ενεργοποίηση
TNF-α	Μονοπύρρηνα-μφ, TH1, TH2, σιτευτικά.	Ουδετερόφιλα, ενδοθηλιακά, υποθάλαμος, κύτταρα όγκου	Ενεργοποίηση (φλεγμονή, πήξη), πυρετός, πρωτεΐνες οξείας φάσης
IL-1	Μονοπύρρηνα-μφ κ.λπ.	Θυμοκύτταρα, υποθάλαμος, ήπαρ, μυς, λίπος	Ενεργοποίηση, καταβολισμός, καχεξία, πυρετός, πρωτεΐνες οξείας φάσης
IL-6	Μονοπύρρηνα-μφ, T-λεμφοκύτταρα, ενδοθηλιακά κύτταρα	Θυμοκύτταρα, λεμφοκύτταρα, ενδοθηλιακά, υποθάλαμος, ήπαρ, μυς, λίπος	Συνδιεγέρτης, ενεργοποίηση, καταβολισμός, καχεξία, πυρετός, πρωτεΐνες οξείας φάσης
Χημειοκίνες	Μονοπύρρηνα-μφ, ινοβλάστες, αιμοπετάλια, T-λεμφοκύτταρα, ενδοθηλιακά	Θυμοκύτταρα, ήπαρ, λευκοκύτταρα, T και B-λεμφοκύτταρα	Συνδιεγέρτης, πολλαπλασιασμός, πρωτεΐνες οξείας φάσης, χημειοταξία, ενεργοποίηση λευκοκυττάρων

Πηγή: Μ. Παυλάτου 1997 τροποποίηση

Πολλά από τα μόρια που εμπλέκονται στην φυσική ανοσιακή απάντηση έχουν την ιδιότητα της αναγνώρισης προτύπου, δηλαδή να αναγνωρίζουν μια συγκεκριμένη ομάδα μορίων. Τα μόρια αυτά μπορεί να είναι διαλυτά, όπως η λυσοζύμη και τα συστατικά του συμπληρώματος ή κυτταροσυνδεόμενοι υποδοχείς όπως οι υποδοχείς τύπου Toll (toll-like receptors TLRs). Ο μηχανισμός της απόκρισης αυτής περιλαμβάνει έναν **TLR** πάνω σε ένα μακροφάγο που αναγνωρίζει ένα συγκεκριμένο βακτηριακό λιποπολυσακχαρίτη και επάγει τη φλεγμονώδη απόκριση, με αποτέλεσμα την εξουδετέρωση της βακτηριακής επίθεσης (119).

Οι **πρωτεΐνες οξείας φάσης** (Acute Phase Proteins, APPs) είναι μια δομικά και λειτουργικά ετερογενής ομάδα πρωτεϊνών ορού, των οποίων οι συγκεντρώσεις μεταβάλλονται σημαντικά κατά την αντίδραση οξείας φάσης. Η αντίδραση οξείας φάσης (ΑΟΦ) είναι μια μη ειδική γενικευμένη και πολύπλοκη αντίδραση του οργανισμού, η οποία προκαλείται από ποικίλα αίτια (λοίμωξη, τραύμα, έγκαυμα, νεοπλασία, ισχαιμία). Οι πρωτεΐνες οξείας φάσης παράγονται κυρίως στο ήπαρ. Κατά την ΑΟΦ με την επίδραση των κυτοκινών και κυρίως της IL-1, αυξάνεται το mRNA των ηπατικών κυττάρων για ορισμένες πρωτεΐνες, των οποίων οι συγκεντρώσεις αυξάνονται (θετικές πρωτεΐνες οξείας φάσης), ενώ επακολούθως μειώνεται το mRNA άλλων πρωτεϊνών (όπως της αλβουμίνης) και έτσι μειώνεται η σύνθεσή τους (αρνητικές πρωτεΐνες οξείας φάσης). Οι πρωτεΐνες αυτές επιτελούν ποικίλες λειτουργίες μεταξύ των οποίων είναι α) η συμμετοχή στην αναγνώριση και απομάκρυνση των παθογόνων μικροοργανισμών, β) ο περιορισμός της βλάβης των ιστών και γ) η αποκατάσταση της φυσιολογικής δομής των ιστών που υπέστησαν βλάβη (116).

**Η C-αντιδρώσα πρωτεΐνη** (C-reactive protein, CRP) παίζει κυρίαρχο ρόλο στη φλεγμονή, το γονίδιό της βρίσκεται στο χρωμόσωμα 1 και παράγεται στο ήπαρ, υπό την επίδραση της IL-1 και της IL-6. Το όνομά της προέρχεται από το γεγονός ότι δεσμεύεται στο C-πολυσακχαρικό συστατικό του κυτταρικού τοιχώματος που έχει βρεθεί σε ποικιλία βακτηρίων και μυκήτων. Η συμμετοχή της CRP στη μη ειδική άμυνα του οργανισμού αφορά στη 1) ενεργοποίηση του συμπληρώματος με επακόλουθο την οφονινοποίηση, τη φαγοκυττάρωση και την κυτταρική λύση, 2) σύνδεση με τα φαγοκύτταρα μέσω υποδοχέων, με

επακόλουθη ενεργοποίησή τους, 3) εκλεκτική αντίδραση με τα Τ-λεμφοκύτταρα, με αποτέλεσμα την αναστολή ορισμένων λειτουργιών τους και 4) επίδραση επί των αιμοπεταλίων και δέσμευση του παράγοντα ενεργοποίησής τους (PAF) (116).

Ορισμένα **λιπίδια** έχουν ρόλο μεσολαβητή της φλεγμονής. Ως αποτέλεσμα της διαταραχής της κυτταρικής μεμβράνης, τα φωσφολιπίδια της μεμβράνης ορισμένων κυτταρικών πληθυσμών που μετέχουν στη φλεγμονή διασπώνται προς αραχιδονικό οξύ και το λυτικό παράγοντα ενεργοποίησης των αιμοπεταλίων (lyso-PAF). Ο τελευταίος μετατρέπεται στη συνέχεια στον παράγοντα ενεργοποίησης των αιμοπεταλίων (PAF), που ενεργοποιεί τα αιμοπετάλια και έχει πολλές προφλεγμονώδεις δράσεις, όπως η χημειοταξία των ηωσινόφιλων, η ενεργοποίηση και η αποκοκκίωση των ουδετερόφιλων και των ηωσινόφιλων. Ο μεταβολισμός του αραχιδονικού οξέος μέσω της οδού της κυκλοξυγενάσης, έχει ως αποτέλεσμα την παραγωγή **προσταγλανδινών** (prostaglandins,PGs) και θρομβοξανών (thromboxanes). Διαφορετικά κύτταρα παράγουν διαφορετικές προσταγλανδίνες. Τα μονοκύτταρα και τα μακροφάγα παράγουν μεγάλες ποσότητες PGE<sub>2</sub> και PGF<sub>2</sub>, ενώ τα ουδετερόφιλα παράγουν σχετικά μικρότερες ποσότητες PGE<sub>2</sub>. Οι δράσεις των προσταγλανδινών είναι πολλές και περιλαμβάνουν την αύξηση της αγγειακής διαπερατότητας, την αγγειοδιαστολή και τη χημειοταξία των ουδετερόφιλων (119).

### 8.1.2. Φλεγμονώδης απόκριση

Η φυσική ανοσιακή απάντηση δρα άμεσα έναντι του «ξένου» με τη **φλεγμονώδη αντίδραση** που διαρκεί από ώρες έως λίγες ημέρες και αντιμετωπίζει το παθογόνο έως την ανάπτυξη της ειδικής ανοσιακής απάντησης, την οποία και καθοδηγεί. Κατά τη φάση της φλεγμονώδους αντίδρασης ενεργοποιούνται όλοι οι μηχανισμοί της φυσικής ανοσίας (μονοκύτταρα/μακροφάγα, μεσολαβητές της φλεγμονής, ενεργοποίηση του συμπληρώματος).

Η φλεγμονώδης επεξεργασία χαρακτηρίζεται από:

α) αγγειοδιαστολή και αύξηση της ροής του αίματος

β) αύξηση στη διαπερατότητα των τριχοειδών

γ) συσσώρευση φαγοκυττάρων στο σημείο της βλάβης.

Τα μονοκύτταρα/μακροφάγα είναι φαγοκύτταρα αλλά και αντιγονο-παρουσιαστικά κύτταρα.

Τα μονοκύτταρα του αίματος εξαγγειώνονται και εκεί διαφοροποιούνται σε μακροφάγα.

Τα μακροφάγα μπορούν να παραμείνουν για μεγάλο διάστημα στους ιστούς **-τοπικά μακροφάγα-**, τα οποία υπάρχουν σε όλους τους ιστούς και επιτελούν τις ίδιες λειτουργίες με τα μονοπύρηννα φαγοκύτταρα που επιστρατεύτηκαν πρόσφατα από την κυκλοφορία. Δρουν ως ρυθμιστικά κύτταρα στην έκφραση και πρόκληση της χυμικής και κυτταρικής ανοσίας παρουσιάζοντας το αντιγόνο στα λεμφοκύτταρα και εκκρίνοντας κυτοκίνες (119).

Η φλεγμονή διακρίνεται σε οξεία, υποξεία και χρόνια. Τα στάδια αυτά χαρακτηρίζονται από ειδικά ιστολογικά, κλινικά και γενικά ευρήματα και συμπτώματα (116).

Τα κύτταρα που λαμβάνουν μέρος στη φλεγμονή είναι πολυμορφοπύρηννα, μακροφάγα, σιτευτικά, αιμοπετάλια και λεμφοκύτταρα.

Οι τύποι αυτοί των κυττάρων διαφέρουν στη μορφολογία, την προέλευση, τα είδη των μεσολαβητών, τον τρόπο διέγερσης για ενεργοποίηση και τον χρόνο απελευθέρωσης μεσολαβητών. Όμως από την άλλη έχουν πολλά κοινά χαρακτηριστικά όπως φαγοκυτταρική ικανότητα, υποδοχείς (IGs, C), κυτταροπλασματικά κοκκία που περιέχουν ένζυμα, μεταβολίτες του αραχιδονικού οξέος και άλλα. Τα φλεγμονώδη κύτταρα διακρίνονται σε κυκλοφορούντα, όπου κατατάσσονται τα ουδετερόφιλα, τα ηωσινόφιλα, τα βασεόφιλα, τα αιμοπετάλια και τα λεμφοκύτταρα και σε μόνιμα, όπου ανήκουν τα σιτευτικά και τα μακροφάγα (116).

Πίνακας II: Παραγωγή κυτοκινών από κύτταρα

<b>Μονοκύτταρα-Μακροφάγα</b>	IL-1, IL-6, IL-8, IL-12, TNF-α, GM-CSF, M-CSF, G-CSF
<b>B-λεμφοκύτταρα</b>	IL-2, IL-6, TNF-β
<b>T-λεμφοκύτταρα</b>	IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, TNF-α, TNF-β, IFN-γ, GM-CSF
<b>NK κύτταρα</b>	IL-1, IFN-γ
<b>Ινοβλάστες</b>	IL-6, IL-8, GM-CSF, M-CSF, G-CSF
<b>Ενδοθηλιακά κύτταρα</b>	IL-1, GM-CSF, M-CSF, G-CSF
<b>Σιτευτικά κύτταρα</b>	IL-4, TNF-α

Πηγή: Μ. Παυλάτου 1997 τροποποίηση

Η φλεγμονώδης αντίδραση διακρίνεται σε: **μη ειδική**, που πραγματοποιείται από διαμεσολαβητές και κύτταρα (βασεόφιλα, φαγοκύτταρα-μακροφάγα, σιτευτικά ή μαστοκύτταρα, κύτταρα φυσικοί φονείς (NK cells) και σε **ειδική**, στην οποία συμμετέχουν τα T, τα B λεμφοκύτταρα και τα αντιγονοπαρουσιαστικά κύτταρα (APCs) καθώς και διαμεσολαβητές (118). Μεταξύ των χυμικών διαμεσολαβητών της μη ειδικής φλεγμονώδους αντίδρασης είναι το συμπλήρωμα, οι πρωτεΐνες οξείας φάσης, διάφοροι μεσολαβητές και ορισμένες κυτοκίνες.

Πίνακας III: Κυτοκίνες και φλεγμονή

Κυτοκίνη	Προέλευση	Στόχος	Δράση
IL-1	Μονοπύρρηνα-μφ, NKs, ενδοθηλιακά, B-λεμφοκύτταρα κ.λπ.	T και B- λεμφοκύτταρα, ήπαρ, ενδοθήλιο, υποθάλαμος	Ενεργοποίηση λεμφοκυττάρων, πρωτεΐνες οξείας φάσης, μεσολαβητές φλεγμονής, πυρετός, καταβολισμός
IL-6	TH2, μακροφάγα, ενδοθήλιο	T και B- λεμφοκύτταρα, ήπαρ,	Ενεργοποίηση, πολλαπλασιασμός, πρωτεΐνες οξείας φάσης
IFN-γ	TH1, NKs, ινοβλάστες.	T και B- λεμφοκύτταρα, μφ, κ.λπ.	Διαφοροποίηση T και B-κυττάρων, αύξηση έκφρασης τάξης I και II μορίων, αντι-ιική δράση
TNF-α	Μονοπύρρηνα-μφ, TH1	Ουδετερόφιλα, ενδοθήλιο, κύτταρα όγκου, υποθάλαμος, ήπαρ	Ενεργοποίηση, καταβολισμός, καχεξία, πυρετός, πρωτεΐνες οξείας φάσης

Πηγή: Μ. Παυλάτου 1997 τροποποίηση

## 8.2. Ειδική (επίκτητη) ανοσιακή απάντηση

Η επίκτητη ανοσιακή απάντηση, συναντάται αποκλειστικά στα σπονδυλωτά ζώα, χαρακτηριστικά της οποίας είναι ότι:

- Ενεργοποιείται όψιμα (96 ώρες μετά την επαφή με το παθογόνο).
- Αναγνωρίζει τα ξένα αντιγόνα μέσω των αντιγονικών υποδοχέων BCRs TCRs που εκφράζονται στην επιφάνεια των B- και T- κυττάρων (ειδικότητα)
- Παράγει αντιγονειδικά T- λεμφοκύτταρα και αντισώματα (ετερογένεια και ποικιλομορφία)
- Εμφανίζει μνήμη
- Αναγνωρίζει το ξένο από το ίδιο (εαυτού/μη εαυτού)

Η αντιγονική ειδικότητα επιτρέπει στο σύστημα να διακρίνει λεπτές διαφορές μεταξύ των αντιγόνων. Τα αντισώματα μπορούν να διακρίνουν δυο πρωτεϊνικά μόρια που διαφέρουν σε ένα μόνο αμινοξύ.

Το χαρακτηριστικό της ετερογένειας αναφέρεται στην ποικιλία των κυττάρων που συμμετέχουν και στην ικανότητα του ανοσιακού συστήματος να παράγει τεράστια ποικιλομορφία μορίων, επιτρέποντάς του να αναγνωρίζει δισεκατομμύρια μοναδικών διαφορετικών δομών σε ξένα αντιγόνα.

Μνήμη είναι η ιδιότητα ειδικών κυττάρων του ανοσιακού συστήματος να διατηρούν την ανάμνηση του αντιγόνου, με το οποίο ήρθαν σε επαφή, με αποτέλεσμα την ταχύτερη και ισχυρότερη αντίδραση σε νέα επαφή. Τέλος το ανοσιακό σύστημα αποκρίνεται φυσιολογικά σε ξένα μόνο αντιγόνα, μπορεί δηλαδή να διακρίνει τον εαυτό από το μη εαυτό (119).

Θα πρέπει να αναφερθεί ότι η ειδική ανοσία δεν είναι ανεξάρτητη της μη ειδικής. Η αρμονική συνεργασία φυσικής και επίκτητης ανοσίας διαμορφώνει τις συνθήκες βιολογικής υπεράσπισης του οργανισμού έναντι της λοίμωξης και της ασθένειας (119).

Τα κύτταρα που μετέχουν στην ανοσιακή απάντηση είναι:

- τα λεμφοκύτταρα και
- τα αντιγονοπαρουσιαστικά κύτταρα.

**Τα λεμφοκύτταρα** αποτελούν ένα τύπο λευκοκυττάρων του αίματος που παράγονται στο μυελό των οστών με τη διαδικασία της αιμοποίησης, κυκλοφορούν στο αίμα και τη λέμφο και εγκαθίστανται σε διάφορα λέμφικα όργανα. Επειδή συνθέτουν και εκφράζουν ειδικούς μεμβρανικούς υποδοχείς που δεσμεύουν αντιγόνα προσδίδουν στην ειδική ανοσιακή απόκριση τα προαναφερθέντα χαρακτηριστικά. Οι δύο κύριοι πληθυσμοί των λεμφοκυττάρων που συμμετέχουν είναι τα Β λεμφοκύτταρα (B lymphocytes) και τα Τ λεμφοκύτταρα (T-lymphocytes) (118).

Τα Β-λεμφοκύτταρα όταν εγκαταλείπουν το μυελό των οστών εκφράζουν το καθένα έναν μοναδικό μεμβρανικό υποδοχέα δέσμευσης αντιγόνου (BCR), με δομή ταυτόσημη με αυτήν του IgM αντισώματος. Τα ανώριμα (virgin, naïve)

δεν μπορούν να παράγουν αντισώματα (ανοσοσφαιρίνες), εφόσον δεν έχουν έρθει σε επαφή με τα αντιγόνα. Όταν ένα παρθένο B- λεμφοκύτταρο έρθει σε επαφή για πρώτη φορά με το αντιγόνο που ταιριάζει στο μεμβρανικό αντίσωμά του, δεσμεύεται στον υποδοχέα και προκαλεί ραγδαίο πολλαπλασιασμό του κυττάρου. Το προγονικό κύτταρο διαφοροποιείται σε B κύτταρα μνήμης και δραστικά B κύτταρα, τα πλασματοκύτταρα. Τα B κύτταρα μνήμης, που έχουν μεγαλύτερο χρόνο ζωής από τα παρθένα B κύτταρα εκφράζουν μόνο μεμβρανικά αντισώματα IgM και IgD και ενεργοποιούνται σε περίπτωση επανεισόδου του αντιγόνου στον οργανισμό (119, 120).

Τα T- λεμφοκύτταρα που προέρχονται επίσης από το μυελό των οστών, μεταναστεύουν και ωριμάζουν στο θύμο αδένα. Κατά τη διάρκεια της ωρίμανσης, το T-λεμφοκύτταρο αρχίζει να εκφράζει στη μεμβράνη του ένα μοναδικό αντιγόνο-συνδεδεμένο υποδοχέα (TCR). Ο TCR αναγνωρίζει μόνο αντιγόνα που είναι συνδεδεμένα με μεμβρανικές πρωτεΐνες, τα μόρια του μείζονος συμπλέγματος ιστοσυμβατότητας (MHC). Υπάρχουν δύο κύριοι τύποι τέτοιων μορίων: τα μόρια **MHC τάξης I** που εκφράζονται σε όλα σχεδόν τα εμπύρνηνα κύτταρα των σπονδυλωτών και στα μόρια **MHC τάξης II**, που εκφράζονται μόνο στα αντιγονοπαρουσιαστικά κύτταρα.

Όταν ένα παρθένο T- κύτταρο έλθει σε επαφή με ένα αντιγόνο συνδεδεμένο σε μόριο MHC πάνω σε ένα κύτταρο, τότε αυτό ανάλογα με τη λειτουργία του διαφοροποιείται σε T βοηθητικό (T<sub>H</sub>, T helper) και T κυτταροτοξικό (T<sub>C</sub>, T cytotoxic) λεμφοκύτταρο.

Τα T<sub>H</sub> και τα T<sub>C</sub> διακρίνονται από την παρουσία των μεμβρανικών γλυκοπρωτεϊνών CD4 ή CD8 στην επιφάνειά τους. Γενικά τα T κύτταρα που:

α) εκφράζουν **CD4 λειτουργούν ως T<sub>H</sub>**, και αναγνωρίζουν τα δικά τους αντιγόνα σε συσχέτισμό με τα μόρια τάξης II MHC, που βρίσκονται στην επιφάνεια των αντιγονοπαρουσιαστικών ενώ εκείνα που

β) εκφράζουν **CD8 λειτουργούν ως T<sub>C</sub>** και αναγνωρίζουν αντιγόνα σε συσχέτισμό με τα μόρια τάξης I MHC.



Η ενεργοποίηση των  $T_H$ , μετά από αναγνώριση και αλληλεπίδραση με ένα σύμπλοκο αντιγόνου- MHC τάξης II, ακολουθείται από διαφοροποίησή τους σε κύτταρα που επάγουν τη παραγωγή και έκκριση κυτοκινών.

Οι κυτοκίνες παίζουν σημαντικό ρόλο στην ενεργοποίηση των B λεμφοκυττάρων για την παραγωγή αντισωμάτων, των  $T_C$ , των μακροφάγων και άλλων κυτταρικών τύπων που συμμετέχουν στην ανοσιακή απάντηση. Διαφορές στις παραγόμενες κυτοκίνες οδηγούν σε διαφορετικούς τύπους ανοσιακής απόκρισης.

Υπό την επίδραση των κυτοκινών, τα  $T_C$  που αναγνωρίζουν ένα σύμπλοκο αντιγόνου- MHC τάξης I, πολλαπλασιάζονται και διαφοροποιούνται σε δραστικά κύτταρα, τα λεγόμενα κυτταροτοξικά T λεμφοκύτταρα (cytotoxic T lymphocytes CTLs). Τα CTLs έχουν κυρίως κυτταροτοξική δράση και δεν εκκρίνουν πολλές κυτοκίνες, όμως παίζουν κυρίαρχο ρόλο στην επιτήρηση των κυττάρων του οργανισμού και στον περιορισμό των μολυσμένων με ιό κυττάρων, των καρκινικών κυττάρων καθώς και των κυττάρων ξένου μοσχεύματος. Τα κύτταρα που εκφράζουν ξένο αντιγόνο συνδεδεμένο με ένα μόριο MHC I ονομάζονται τροποποιημένα εαυτά κύτταρα και αποτελούν στόχους των CTL (119).

Τα αντιγονοπαρουσιαστικά κύτταρα (APC) είναι ένας ετερογενής πληθυσμός κυττάρων με την ικανότητα να παρουσιάζουν εξωγενή πρωτεϊνικά αντιγόνα υπό μορφή πεπτιδίων πάνω σε μόρια MHC τάξης II και να παράγουν ένα συνδιεγερτικό σήμα, απαιτούμενο για την ενεργοποίηση των  $T_H$  λεμφοκυττάρων. Ειδικότερα τα APC ενδοκυτταρώνουν το αντιγόνο με φαγοκυττάρωση ή ενδοκυττάρωση και σε συνέχεια παρουσιάζουν ένα τμήμα του στη μεμβράνη τους, συνδεδεμένο με ένα μόριο MHC II. Το  $T_H$  αναγνωρίζει και αλληλεπιδρά με το σύμπλοκο αυτό πάνω στη μεμβράνη του APC και τότε παράγεται ένα συνδιεγερτικό σήμα από το APC που οδηγεί στην τελική ενεργοποίησή του.

Υπάρχουν στο δέρμα, τους λεμφαδένες, το σπλήνα και του επιθηλιακού ιστού. Τα εξειδικευμένα αυτά κύτταρα περιλαμβάνουν τα μακροφάγα, τα B λεμφοκύτταρα, τα δενδριτικά κύτταρα, ενδοθηλιακά κύτταρα κ.λπ. (116).

Η ανοσιακή απάντηση διακρίνεται σε χυμική και κυτταρική, όπως συνάγεται από τον τρόπο μεταβίβασης από ένα άτομο σε άλλο, αλλά και από σύνδρομα ανοσοανεπάρκειας (116).

### **8.2.1. Χυμική ανοσιακή απάντηση**

Η χυμική ανοσιακή απάντηση χαρακτηρίζεται από την παραγωγή των αντισωμάτων. Αυτά εμφανίζονται στην κυκλοφορία μετά από μια περίοδο, συνήθως λίγων ημερών ( λανθάνουσα ή επαγωγική περίοδος) κατόπιν της επαφής του αντιγόνου. Κατά την περίοδο αυτή αναγνωρίζεται το αντιγόνο, κατεργάζεται και μεταφέρεται στα αρμόδια κύτταρα, τα οποία είναι υπεύθυνα για την παραγωγή των αντισωμάτων. Η διάρκεια της περιόδου αυτής ποικίλει και εξαρτάται από παράγοντες όπως το αντιγόνο, τον τρόπο χορήγησης και τον ξενιστή. Μετά αρχίζει η περίοδος της βιοσύνθεσης των αντισωμάτων που διακρίνεται στη λογαριθμική φάση, στη φάση ισορροπίας και στην πτωτική φάση (πρωτογενής απάντηση). Στη δευτερογενή απάντηση η βραχύτερη επαγωγική περίοδος και ο ταχύτερος ρυθμός σύνθεσης των αντισωμάτων οφείλεται στο μεγαλύτερο αριθμό των ευαίσθητων στο αντιγόνο κυττάρων (κύτταρα μνήμης) που υπάρχουν στη δευτερογενή απάντηση (116).

Ο βασικός κυτταρικός εκφραστής της χυμικής ανοσίας είναι τα Β-λεμφοκύτταρα που έχουν την ικανότητα να παράγουν αντισώματα (ανοσοσφαιρίνες). Το αντίσωμα είναι πρωτεϊνικό μόριο η δομή του οποίου αποτελείται από δύο πανομοιότυπες βαριές και δύο πανομοιότυπες ελαφριές αλυσίδες και αναγνωρίζει μια συγκεκριμένη περιοχή (επίτοπο) σε ένα αντιγόνο και διευκολύνει την εξουδετέρωσή του.

Η δομή των αντισωμάτων διακρίνεται:

- Με βάση το ποσοστό μεταβλητότητας ως προς τη σύνδεσή του σε αμινοξέα
  - Μεταβλητές (V) και σταθερές (C) περιοχές.
- Με βάση την πολυπεπτιδική δομή τους

- 2 ελαφριές (L) και δύο βαριές (H) αλυσίδες
- Η κάθε βαριά αλυσίδα αποτελείται από 3-5 τμήματα
- Η περιοχή V αποτελείται από ένα τμήμα της ελαφριάς (V<sub>L</sub>) και ένα τμήμα της βαριάς αλυσίδας (V<sub>H</sub>).
- Με βάση την πέψη του μορίου από παπαΐνη
  - Τμήμα Fab και τμήμα F<sub>C</sub>
  - Το τμήμα Fab αποτελείται από την ελαφριά αλυσίδα και το μεταβλητό τμήμα και το πρώτο σταθερό τμήμα της βαριάς αλυσίδας

Ανάλογα με το είδος της βαριάς αλυσίδας τα αντισώματα διακρίνονται σε IgG (γ), IgM (μ), IgD (δ), IgA (α), IgE (ε). Οι τάξεις διαφέρουν μεταξύ τους ως προς τις εκτελεστικές λειτουργίες τους και όχι ως προς την αναγνώριση του αντιγόνου.

Ενδεικτικά αναφέρεται ότι τα IgA αντισώματα παρέχουν προστασία από τα διάφορα αντιγόνα πριν αυτά εισέλθουν στην κυκλοφορία, μέσω της μεταφοράς τους στις εκκρίσεις του οργανισμού, όπως προαναφέρθηκε. Τα IgG αντισώματα εμφανίζονται όψιμα στην πρωτογενή ανοσιακή απόκριση. Σε επαναλαμβανόμενη έκθεση (δευτερογενή απόκριση) τα IgG παράγονται άμεσα και είναι τα πλέον αποτελεσματικά, εφόσον εκφράζουν όλες τις βασικές λειτουργίες των αντισωμάτων. Μοναδική λειτουργία και ιδιότητα της IgE είναι η επαγωγή της οξείας φλεγμονής μέσω της ενεργοποίησης των μαστοκυττάρων (σιτευτικών), των ηωσινόφιλων και των βασεόφιλων. Επίσης τα IgD αντισώματα, εντοπίζονται μόνο ως μεμβρανικοί υποδοχείς των Β-λεμφοκυττάρων και παίζουν καθοριστικό ρόλο στην ενεργοποίησή τους. Τέλος, τα IgM είναι τα πρώτα που παράγονται στην ανοσιακή απόκριση, παρουσιάζουν έντονη τάση πολυμερισμού και δείχνουν υψηλή ικανότητα ενεργοποίησης του συμπληρώματος (119).

### 8.2.2. Κυτταρική ανοσιακή απάντηση

Τα δραστικά T- λεμφοκύτταρα που παράγονται ως απόκριση σε ένα αντιγόνο, είναι υπεύθυνα για την κυτταρική ανοσία. Τα T- βοηθητικά (T<sub>H</sub>) και τα ενεργοποιημένα κυτταροτοξικά T-λεμφοκύτταρα (CTL) λειτουργούν ως δραστικά κύτταρα. Ειδικότερα, ανάλογα με τη φύση και προέλευση του παθογόνου μπορεί να διακριθεί σε δύο τύπους.

- **Ανοσιακή απάντηση (TH1)** σε ενδοκυττάρια παθογόνα: τα αντιγονικά πεπτιδία παρουσιάζονται συνδεδεμένα με μόρια MHC1 στην επιφάνεια των κυττάρων που έχουν μολυνθεί από αυτά και αναγνωρίζονται από τα CD8<sup>+</sup> T κυτταροτοξικά κύτταρα (CTLs), που καταστρέφουν τα μολυσμένα κύτταρα στόχους και τα οποία έπειτα, με τη βοήθεια των CD4<sup>+</sup> T βοηθητικών κυττάρων και με την ανάλογη έκκριση κυττοκινών βοηθούν στην κλωνική επέκταση των CD8<sup>+</sup> T κυτταροτοξικών. Τα MHC I μόρια βρίσκονται σε όλα τα εμπύρνηνα κύτταρα, που μπορεί να μολυνθούν από τους ιούς ή τα βακτήρια.
- **Ανοσιακή απάντηση (TH2)** σε εξωκυττάρια παθογόνα: οι μοριακοί σχηματισμοί του παθογόνου (PAMPs) αναγνωρίζονται από τους υποδοχείς (PRRs) των APCs κυττάρων όπως τα δενδριτικά κύτταρα (ΔΚ). Μετά από τη φαγοκυττάρωση του παθογόνου από το ΔΚ, μέσα σε αυτό τα αντιγόνα υποβάλλονται σε επεξεργασία για τη δημιουργία πεπτιδίων. Αυτά τα αντιγόνο- επεξεργασμένα πεπτιδία παρουσιάζονται συνδεδεμένα με μόρια MHC II στην επιφάνεια του APC και τότε αναγνωρίζονται από τα CD4<sup>+</sup> T- λεμφοκύτταρα που διαθέτουν τον ειδικό υποδοχέα TCR του συγκεκριμένου πεπτιδίου. Η αναγνώριση από τον TCR ενεργοποιεί το T κύτταρο. Όλα αυτά συμβαίνουν στα πρώτα στάδια της ανοσιακής απάντησης και οδηγούν στην έκφραση των κατάλληλων μεσολαβητών, όπως οι κυτοκίνες, οι οποίες στρέφουν την ανοσιακή απάντηση σε TH2 με ενεργοποίηση των B κυττάρων και παραγωγή αντισωμάτων (119).

Όμως ένα ποσοστό του T-λεμφοκυτταρικού πληθυσμού δεν εκφράζει υποδοχείς αναγνώρισης του MHC μορίου, αλλά έναν άλλο μεμβρανικό δείκτη

(NKR-P1a) και χαρακτηρίζονται από την έκκριση IL-4 και IFN- $\gamma$ , διαδραματίζοντας ρυθμιστικό ρόλο στην ανοσιακή απόκριση. Στην κατηγορία αυτών των κυττάρων χωρίς MHC περιορισμό συμπεριλαμβάνονται και τα κύτταρα φυσικοί φονείς (NKs), που έχουν την ικανότητα να φονεύουν νεοπλασματικά κύτταρα και φυσιολογικά κύτταρα μολυσμένα από ιούς. Δεν έχουν TCR για αναγνώριση αντιγόνου. Η NK λύση δεν είναι ειδική μετά αναγνώριση ορισμένων επιτόπων και υπάγεται μάλλον στη φυσική παρά στην ειδική ανοσία, όπως αναφέρθηκε και στην περιγραφή της έμφυτης ανοσίας. Η NK κυτταροτοξικότητα διακρίνεται στην εξαρτώμενη από το αντίσωμα και την αυτόματη ανεξάρτητη από το αντίσωμα που δεν απαιτεί MCH περιορισμό (119). Επίσης σε αυτήν την ομάδα μπορούν να συμπεριληφθούν και τα LAK που έχουν ισχυρή κυτταροτοξική δράση (121, 122)

## 9. ΜΕΣΟΛΑΒΗΤΕΣ ΤΗΣ ΑΝΟΣΙΑΚΗΣ ΑΠΟΚΡΙΣΗΣ – ΚΥΤΟΚΙΝΕΣ

Οι πολύπλοκες αλληλεπιδράσεις μεταξύ των κυττάρων που συμμετέχουν στην ανοσοαπόκριση ρυθμίζονται από ένα σύνολο πρωτεϊνών που ονομάζονται κυτοκίνες (cytokines).

Οι κυτοκίνες είναι βιολογικά δραστικά μόρια και θα μπορούσαν να διακριθούν σε:

- Λεμφοκίνες - παράγονται στα λεμφοκύτταρα
- μονοκίνες - εκκρίνονται από τα μονοκύτταρα και τα μακροφάγα.
- ιντερλευκίνες (interleukins) - παράγονται και δρουν στα λευκοκύτταρα. (έχουν προσδιορισθεί ιντερλευκίνες που συμβολίζονται με τους αριθμούς 1 έως 25)
- ιντερφερόνες - εκκρίνονται από συγκεκριμένα κύτταρα, επάγουν την αντι-ιική δράση άλλων κυττάρων και βοηθούν στη ρύθμιση της ανοσοαπόκρισης
- παράγοντες νέκρωσης όγκων - παίζουν ρόλο στη φλεγμονή και είναι τοξικοί για τα καρκινικά κύτταρα
- χημειοκίνες - χαμηλού μοριακού βάρους - παίζουν ρόλο στη χημειοταξία και σε άλλες συμπεριφορές των λευκοκυττάρων καθώς και στις φλεγμονώδεις αποκρίσεις.

Σε ότι αφορά στις ιντερλευκίνες, αν και αργότερα απεδείχθη ότι η παραγωγή και δράση τους δεν περιορίζεται στα λευκοκύτταρα, η ονομασία τους διατηρήθηκε, παρότι προτιμάται η χρήση του πιο περιεκτικού όρου, κυτοκίνες (116).

- Είναι μικρομοριακοί μεσολαβητές που μεταδίδουν σήματα μεταξύ κυττάρων, τα οποία βρίσκονται σε μικρή απόσταση (αυτοκρινής ή πατρακρινής δράση).
- Έχουν μοριακή μάζα μικρότερη των 30kDa και ασκούν τη βιολογική τους δράση σε συγκεντρώσεις επιπέδου picomol.

- Παράγονται σε απάντηση σε ποικίλα ερεθίσματα (βακτηριακά – ιικά προϊόντα, ανοσοσυμπλέγματα, κλάσματα συμπληρώματος, άλλες κυτοκίνες).

Ως χαρακτηριστικές ιδιότητες των κυτοκινών αναφέρονται οι:

- Πλειοτροπισμός (δρουν εναλλακτικά σε διαφορετικά κύτταρα-στόχους)
- Πλεονασμός (δύο ή περισσότερες κυτοκίνες μπορούν να έχουν όμοιες λειτουργίες )
- Συνέργεια (λειτουργούν συνδυαστικά ενισχύοντας τη δράση τους)
- Ανταγωνισμός (παρεμποδίζουν η μία τη δράση της άλλης)
- Επαγωγή φαινομένων ενίσχυσης. (μία κυτοκίνη επάγει την παραγωγή άλλων κυτοκινών, οι οποίες με τη σειρά τους επάγουν άλλα κύτταρα-στόχους για περαιτέρω παραγωγή άλλων).

Οι κυτοκίνες δεσμεύονται σε ειδικούς μεμβρανικούς υποδοχείς των κυττάρων-στόχων, πυροδοτώντας μηχανισμούς μεταγωγής μηνύματος που οδηγούν στη μεταβολή της γονιδιακής έκφρασής τους. Οι υψηλής συγγένειας ειδικοί υποδοχείς βρίσκονται στην κυτταρική επιφάνεια σε χαμηλή συγκέντρωση, αλλά η σύνδεση μιας συγκεκριμένης κυτοκίνης στα κατάλληλα κύτταρα γενικά προκαλεί αύξηση της έκφρασης αυτών καθώς και έκκριση άλλων κυτοκινών που επηρεάζουν άλλα κύτταρα-στόχους.

Ουσιαστικά οι κυτοκίνες ενορχηστρώνουν την ανοσιακή απόκριση, μέσω διέγερσης ή αναστολής της ενεργοποίησης, του πολλαπλασιασμού και/ή της διαφοροποίησης διαφόρων κυττάρων και μέσω του ελέγχου έκκρισης αντισωμάτων ή άλλων κυτοκινών. Ειδικότερα εμπλέκονται στην κυτταρική και χυμική ανοσία, επάγουν τη διαδικασία της φλεγμονής, ρυθμίζουν την αιμοποίηση, ελέγχουν τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό και τη διαφοροποίηση και συμμετέχουν στη διαδικασία επούλωσης των τραυμάτων. Θα πρέπει να τονιστεί ότι οι περισσότερες από τις παραπάνω λειτουργίες έχουν ταυτοποιηθεί με ανάλυση της επίδρασης ανασυνδυασμένων κυτοκινών σε *in vitro* συστήματα. Όμως σε *in vivo* συνθήκες οι κυτοκίνες σπάνια λειτουργούν μόνες τους, αντίθετα λειτουργούν συνεργικά και ανταγωνιστικά μεταξύ τους, με

αποτέλεσμα το κύτταρο-στόχος να υπόκειται την επίδραση συνόλου κυτοκινών (119).

Ένας μηχανισμός που αποτρέπει την ενεργοποίηση με μη ειδικό τρόπο διαφόρων κυττάρων από μη ειδικές κυτοκίνες στην ανοσοαπόκριση είναι ο αυστηρός έλεγχος της έκφρασης των υποδοχέων τους στα κύτταρα. Η εξασφάλιση της ειδικότητας αυτής επιτυγχάνεται με κατάλληλους μηχανισμούς. Τα τελευταία χρόνια έχει μελετηθεί η δομή υποδοχέων αρκετών κυτοκινών και έχουν απομονωθεί και κλωνοποιηθεί τα υπεύθυνα γονίδια. Η τυπική τους δομή περιλαμβάνει ένα εξωκυττάριο, ένα διαμεμβρανικό και ένα ενδοκυττάριο τμήμα. Όπως προαναφέρθηκε η βιολογική δράση των κυτοκινών εκδηλώνεται κατόπιν δέσμευσής τους από τους αντίστοιχους υποδοχείς, οι οποίοι τότε υπερεκφράζονται, έτσι ώστε ο αριθμός τους να καθορίζει και την έκταση της δραστηριότητας των κυτοκινών. Χαρακτηριστικό και καλά μελετημένο παράδειγμα αποτελεί ο υποδοχέας της IL-2 (IL-2R) (116).

Έχει αναφερθεί ένα πλήθος πρωτεϊνικών μορίων που αναστέλλουν τη βιολογική δράση των κυτοκινών. Οι **ανταγωνιστές** αυτοί είτε δεσμεύονται στο μόριο του υποδοχέα της κυτοκίνης, αλλά δεν ενεργοποιούν το κύτταρο, είτε δεσμεύονται στο ίδιο το μόριο της κυτοκίνης παρεμποδίζοντας τη δράση της. Αυτά τα διαλυτά μόρια συναντώνται στο περιφερικό αίμα καθώς και στα εξωκυττάρια υγρά και προέρχονται από την ενζυμική θραύση της εξωκυτταρικής περιοχής των υποδοχέων των κυτοκινών. Η παρουσία του ανταγωνιστή sIL-2R υποδεικνύει χρόνια T λεμφοκυτταρική ενεργοποίηση και χρησιμοποιείται ως κλινικός δείκτης για αρκετές παθήσεις, όπως η αυτοανοσία, το AIDS και η απόρριψη μοσχεύματος. Τέλος, η εξελικτική ανάπτυξη ιών και παθογόνων μικροβίων να παράγουν τέτοιους ανταγωνιστές μαρτυρούν τη σημασία των κυτοκινών στην προαγωγή και οργάνωση αντιμικροβιακών ανοσοαποκρίσεων (119).

Επιπλέον, απαραίτητη προϋπόθεση για την αποτελεσματική ανοσοαπόκριση είναι οι εξειδικευμένες και ευέλικτες λειτουργίες των παραγόντων που μετέχουν σε αυτή, ανάλογα με το παθογόνο παράγοντα.



Πίνακας IV: Παραγωγή κυτοκινών και βασικές λειτουργίες των υποπληθυσμών T<sub>H1</sub> και T<sub>H2</sub> κυττάρων ποντικού

Κυτοκίνες	T <sub>H1</sub>	T <sub>H2</sub>
<b>Κυτοκίνη</b>		
IL-2	+	-
IFN-γ	++	-
TNF-β	++	-
GM-CSF	++	+
IL-3	++	++
IL-4	-	++
IL-5	-	++
IL-10	-	++
IL-13	-	++
<b>Λειτουργίες</b>		
Αρωγή παραγωγής αντισωμάτων	+	++
Αρωγή παραγωγής IgE	-	++
Αρωγή παραγωγής IgG2a	++	+
Παραγωγή εωσινόφιλων και ιστιοκυττάρων	-	++
Ενεργοποίηση μακροφάγων	++	-
Καθυστερημένου τύπου υπερευαισθησία	++	-
Ενεργοποίηση T <sub>C</sub> κυττάρων	++	-

Πηγή: προσαρμοσμένο από F. Powrie and Coffman, 1993, Immunol. Today 14:270

Αποτέλεσμα της δράσης τους είναι ο πολλαπλασιασμός και η διαφοροποίηση των κυττάρων που προκύπτουν σε **δραστικά κύτταρα** ή **κύτταρα μνήμης**.

Τα **ώριμα δραστικά κύτταρα** βάσει των κυτοκινών που θα παράγουν διακρίνονται σε T<sub>H1</sub> και T<sub>H2</sub>.

- Τα T<sub>H1</sub> παράγουν IL-2, IFN-γ και TNF-β

Προάγουν τις λειτουργίες των μακροφάγων και των άλλων φαγοκυττάρων και, κατά συνέπεια, την ενδοκυττάρια καταστροφή των παθογόνων (**αντίδραση τύπου 1**). Ειδικότερα η IFN- $\gamma$  αποτελεί ισχυρό ενεργοποιητή των μακροφάγων και προάγει τη μεταστροφή των ανοσοσφαιρινών προς IgG1 στα ενεργοποιημένα B-κύτταρα.

- Τα  $T_{H2}$  παράγουν IL-4, IL-10, IL-13, IL-15, IL-16

Δρουν ως χημειοτακτικοί παράγοντες των B κυττάρων, των σητευτικών και των βασεοφίλων και προάγουν την ωρίμανση αυτών των κυττάρων στα σημεία ανοσιακής απάντησης, διεγείρουν την παραγωγή IgM, IgE και κάποιων IgG που δεν διεγείρουν το συμπλήρωμα και εμπλέκονται στις αλλεργικές αντιδράσεις.

Αν και αμφισβητήθηκε ο παραπάνω διαχωρισμός, σε πολλά *in vivo* συστήματα η πλήρης υιοθέτηση από τα T κύτταρα του φαινότυπου  $T_{H1}$  ή  $T_{H2}$  αποτελεί συχνά το καταληκτικό σημείο μιας χρόνιας μόλυνσης ή μιας χρόνιας αλλεργίας. Πειράματα με διαγονιδιακά ποντίκια έδειξαν ότι οι δύο αυτοί υποπληθυσμοί παρουσιάζουν ανεξάρτητη προέλευση (123). Επίσης, απεδείχθη η ύπαρξη αυτών των υποπληθυσμών σε απομονωμένα T λεμφοκύτταρα ανθρώπων που έπασχαν από χρόνιες μολυσματικές νόσους ή χρόνιες αλλεργίες. Επιπλέον, θα πρέπει να παρατηρηθεί ότι η συμπεριφορά πολλών  $T_H$  λεμφοκυττάρων δεν εμπίπτουν στα πρότυπα των  $T_{H1}$  και  $T_{H2}$  και παρουσιάζουν μεγάλη ετερογένεια. Ένας από τους υποπληθυσμούς αυτούς είναι και ο  $T_{H0}$ , που έχει μελετηθεί αρκετά. Τα T-λεμφοκύτταρα αυτού του υποπληθυσμού εκκρίνουν κυτοκίνες που συναντάμε και στους δύο υποπληθυσμούς  $T_{H1}$  και  $T_{H2}$ , όπως: IL-2, IL-4, IL-5, IL-10, IFN- $\gamma$ , IL-3 GM-CSF.

Ένα πλήθος δεδομένων τόσο σε ανθρώπους όσο και σε ποντίκια απέδειξαν ότι η *in vivo* ανοσιακή απάντηση επηρεάζεται δραστικά από τα σχετικά επίπεδα των λειτουργιών των  $T_{H1}$  και  $T_{H2}$  λεμφοκυττάρων.

Οι κυτοκίνες των  $T_{H1}$  και  $T_{H2}$  υποπληθυσμών προάγουν την ανάπτυξη του υποπληθυσμού από τον οποίο παράχθηκαν και από την άλλη παρεμποδίζουν την ανάπτυξη και δράση του άλλου. Η ρύθμιση αυτών των προτύπων

παραγωγής είναι γνωστή ως **διασταυρωτή ρύθμιση**. Ενδεικτικά αναφέρεται ότι η IFN- $\gamma$  παρεμποδίζει τον πολλαπλασιασμό των T<sub>H2</sub> κυττάρων, ενώ οι IL-4 και IL-10 ελαττώνουν την παραγωγή της IL-12 από τα μακροφάγα και τα δενδριτικά κύτταρα, μιας καθοριστικής κυτοκίνης του T<sub>H2</sub> υποπληθυσμού.

Τέλος, η ισορροπία TH1/TH2 καθορίζει την έκβαση μιας νόσου και η εξέλιξη μερικών ασθενειών ίσως εξαρτάται από την ισορροπία αυτή. Ως παραδείγματα τέτοιων νόσων στον άνθρωπο έχουν μελετηθεί και αναφέρονται η ασθένεια της λέπρας από το *Mycobacterium leprae*, η νόσος του AIDS καθώς και η προσβολή του οργανισμού από τον ιό Epstein-Barr (119).

Συνοπτικά, είναι αντιληπτό ότι η ειδική και η μη ειδική ανοσία αν και είναι διαχωρισμένοι μηχανισμοί, δε λειτουργούν ανεξάρτητα η μια από την άλλη, αλλά ως ένα αυστηρά ελεγχόμενο δυναμικό πολυσύνθετο σύστημα με σκοπό τη βέλτιστη συνδυαστική ανοσοαπόκριση. Η φυσική ανοσία είναι ταχύτερη της επίκτητης και εκμεταλλεύεται ένα περιορισμένο προϋπάρχον εύρος παραγόντων της ανοσιακής απάντησης. Από την άλλη πλευρά η φυσική ανοσία παραμένει σταθερή, ενώ η επίκτητη βελτιώνεται κατά τη διάρκεια της ανοσοαπόκρισης. Ακόμη στην επίκτητη ανοσία αναγνωρίζεται μια ευρεία κλίμακα ξένων ουσιών και σε περίπτωση δευτερογενούς ανοσοαπόκρισης είναι σημαντικά ταχύτερη σε σύγκριση με την πρωτογενή. Η συνεργασία λοιπόν των δύο αυτών τύπων ανοσιακής απάντησης οδηγεί στην προστασία των σπονδυλωτών. Η σημασία της ομαλής λειτουργίας του ανοσιακού συστήματος υποδεικνύεται και από τις συνέπειες μιας πιθανής του δυσλειτουργίας. Σε περίπτωση που το σύστημα δε δύναται να προστατέψει επαρκώς τον ξενιστή ή οδηγεί σε λάθος κατεύθυνση, εμφανίζονται ασθένειες με πολύ σοβαρά αποτελέσματα για τον ξενιστή, μέχρι και θάνατο. Ενδεικτικά αναφέρονται η αλλεργία και το άσθμα, η απόρριψη μοσχεύματος και η νόσος μοσχεύματος εναντίον του ξενιστή, τα αυτοάνοσα νοσήματα και η ανοσοανεπάρκεια (119).

Πίνακας V: Λειτουργίες επιλεγμένων κυτοκινών

Κυτοκίνη	Προέλευση	Στόχος	Δράση
IFN-γ	TH1, NKs	Λεμφοκύτταρα, μονοκύτταρα, ιστικά κύτταρα, ενδοθηλιακά θυμοκύτταρα, T και B-	Διαφοροποίηση B-λεμφοκυττάρων και CD4 σε TH1, επαγωγή MHC-I και II μορίων, αντι-ιική δράση
IL-1	μονοπύρηνα-μφ, δενδριτικά, B-λεμφοκύτταρα, ινοβλάστες, επιθηλιακά, ενδοθηλιακά κύτταρα, NKs	λεμφοκύτταρα, ενδοθηλιακά, υποθάλαμος, ήπαρ	Ανοσορρύθμιση, φλεγμονή, πυρετός, πρωτεΐνες οξείας φάσης
IL-2	TH1	T και B-λεμφοκύτταρα, NKs κ.α.	Πολλαπλασιασμός, ενεργοποίηση
IL-3	TH1, TH2	Μητρικά, προγονικά κύτταρα	Διεγερτικός παράγοντας των αποικιών όλων των κυττάρων
IL-4	TH2, σιτευτικά	T και B-λεμφοκύτταρα, μφ	Διάρθρωση, διαφοροποίηση, ενεργοποίηση
IL-5	TH2, μονοπύρηνα μφ	B-λεμφοκύτταρα, ηωσινόφιλα	Διαφοροποίηση
IL-6	Μονοπύρηνα-μφ, TH2, ινοβλάστες, ενδοθηλιακά κύτταρα	T και B-λεμφοκύτταρα, θυμοκύτταρα, ηπατοκύτταρα	Διαφοροποίηση, σύνθεση πρωτεϊνών οξείας φάσης
IL-8	Μονοπύρηνα-μφ, ενδοθηλιακά κύτταρα, πολυμορφοπύρηνα	Κοκκιοκύτταρα, T-λεμφοκύτταρα	Χημειοταξία, εξαγγείωση στους ιστούς
TNF-α, TNF-β	Μονοπύρηνα-μφ, T-λεμφοκύτταρα, ουδετερόφιλα, σιτευτικά, CTLs	Κύτταρα όγκου, ουδετερόφιλα, ενδοθήλιο, κ.α.	Προαγωγή πολλαπλασιασμού T και B-λεμφοκυττάρων και κυτταροτοξικής δράσης NKs, παραγωγή κυτοκινών, πρωτεΐνες οξείας φάσης

## **10. Ο ΡΟΛΟΣ ΤΩΝ ΚΥΤΟΚΙΝΩΝ ΣΤΗΝ ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΤΗΣ ΜΕΙΖΟΝΟΣ ΚΑΤΑΘΛΙΨΗΣ**

Αν και υπάρχουν πολλά ερευνητικά δεδομένα που μελετούν το ρόλο που διαδραματίζει το ανοσιακό σύστημα στη μείζονα κατάθλιψη, δεν έχει ακόμα προσδιορισθεί με σαφήνεια η πολύπλοκη αυτή σχέση. Τα περισσότερα ευρήματα συνηγορούν υπέρ μιας σημαντικής συσχέτισης της ενεργοποίησης του ανοσιακού συστήματος με τη μείζονα κατάθλιψη, μέσω της διαδικασίας της φλεγμονής (108, 109, 124).

Επίσης έχει αποδειχθεί ότι οι διαμεσολαβητές του ανοσιακού συστήματος συμμετέχουν σε κάθε παθοφυσιολογικό μηχανισμό που φαίνεται να εμπλέκεται στην κατάθλιψη, συμπεριλαμβανομένου του μεταβολισμού των νευροδιαβιβαστών, της νευροενδοκρινικής λειτουργίας και της νευρωνικής πλαστικότητας (22).

### **10.1. Δεδομένα για τη συμμετοχή των κυτοκινών στην κατάθλιψη**

Μελέτες σε ασθενείς που πάσχουν από μείζονα καταθλιπτική διαταραχή έχουν αναδείξει ότι σε σύγκριση με υγιείς μάρτυρες εμφάνιζαν όλα τα βασικά γνωρίσματα της φλεγμονής, όπως αύξηση των συγκεντρώσεων των σχετικών φλεγμονωδών κυτοκινών και των διαλυτών υποδοχέων τους σε ορό και ENY καθώς και υψηλά επίπεδα πρωτεϊνών οξείας φάσης, μορίων προσκόλλησης, χυμοκινών και άλλων μεσολαβητών όπως των προσταγλανδινών στο περιφερικό αίμα (111, 112, 115, 125).

Μια πλούσια βιβλιογραφία μετα-αναλύσεων έχει ενισχύσει αυτά τα ευρήματα και μάλιστα έχει αναδείξει τις αυξημένες συγκεντρώσεις των κυτοκινών IL-6, TNF- $\alpha$ , IL-1, του διαλυτού υποδοχέα sIL-2R και της CRP ως μερικούς από τους πιο αξιόπιστους βιοδείκτες φλεγμονώδους απόκρισης σε καταθλιπτικούς ασθενείς (126-128). Έχει επίσης περιγραφεί συσχέτιση μεταξύ δεικτών φλεγμονής και μεμονωμένων καταθλιπτικών συμπτωμάτων, όπως οι διαταραχές ύπνου, η γνωσιακή δυσλειτουργία και το αίσθημα της κόπωσης

(129, 130). Ειδικότερα, τόσο η στέρηση ύπνου όσο και η διαταραχή του σε καταθλιπτικούς ασθενείς έχουν συσχετιστεί με αυξημένες συγκεντρώσεις της IL-6 και του πρωταρχικού μεταγραφικού παράγοντα για την έναρξη της φλεγμονώδους απόκρισης, πυρηνικού παράγοντα NF-κB (nuclear factor kappa B) (130, 131).

Αν και το μεγαλύτερο ενδιαφέρον έχει εστιαστεί στις κυτοκίνες που μεσολαβούν κυρίως στη έμφυτη (μη ειδική) ανοσία, όπως την IL-1, τον TNF-α και την IL-6, που θεωρούνται από τους πιο αξιόπιστους (έγκυρους) δείκτες φλεγμονής στη μείζονα κατάθλιψη (115, 132), οι παρατηρούμενες υψηλές συγκεντρώσεις σε δείκτες ενεργοποίησης των T-λεμφοκυττάρων (όπως ο sIL-2R) υποδεικνύουν την πιθανότητα της συμμετοχής τόσο της φυσικής όσο και της επίκτητης ανοσίας στη διαταραχή. Άλλες μελέτες που ενισχύουν την υπόθεση αυτή έδειξαν ότι η κατάθλιψη συνοδεύεται από αύξηση του αριθμού των κυκλοφορούντων λεμφοκυττάρων και φαγοκυττάρων, καθώς και από αύξηση της συγκέντρωσης των φλεγμονωδών κυτοκινών από τα ενεργοποιημένα μακροφάγα και της IFN-γ από τα ενεργοποιημένα T-λεμφοκύτταρα (133, 134). Πάντως, σε αντιδιαστολή με την πρόκληση σοβαρών καταθλιπτικών συμπτωμάτων, μετά από χορήγηση της IFN-γ, που κυρίως θεωρείται κυτοκίνη της μη ειδικής ανοσίας, ανάλογη χορήγηση IL-2, που παράγεται στα λεμφοκύτταρα δεν εγείρει έκδηλες ψυχικές διαταραχές (135, 136). Επίσης, αυξημένος αριθμός περιφερικών μονοκυττάρων έχει περιγραφεί στη μείζονα κατάθλιψη από διαφορετικές ομάδες ερευνητών (137, 138). Ακόμη, έχει αναφερθεί αύξηση της συγκέντρωσης χυμοκινών και μορίων προσκόλλησης όπως ο MCP-1 (macrophage chemoattractant protein-1), ο sICAM-1 (soluble intracellular adhesion molecule-1) και η E-σελεκτίνη και μάλιστα ανάλογης της βαρύτητας του μείζονος καταθλιπτικού επεισοδίου (125, 139).

Καθώς οι γενετικοί παράγοντες παίζουν σημαντικό ρόλο στη μείζονα κατάθλιψη, οι ερευνητές μελετούν και τη γενετική του ανοσιακού συστήματος. Ορισμένοι πολυμορφισμοί γονιδίων που κωδικοποιούν κυτοκίνες, όπως για παράδειγμα τα γονίδια της IL-1 του TNF-α και της IFN-γ υποδηλώνουν την προδιάθεση για εμφάνιση της μείζονος διαταραχής (140-143).

Στην κατάθλιψη έχει επίσης βρεθεί αυξημένη έκκριση της προσταγλανδίνης E<sub>2</sub> (PGE<sub>2</sub>), που είναι ένα μόριο του φλεγμονώδους «καταρράκτη» που

διεγείρει την παραγωγή προφλεγμονωδών κυτοκινών και άλλων παραγόντων φλεγμονής, από τα λεμφοκύτταρα σε *in vitro* μελέτη μεταξύ ασθενών με μείζονα κατάθλιψη και υγιών μαρτύρων (144). Αυξημένες συγκεντρώσεις έχουν επίσης σημειωθεί στη σίελο, στο ENY και στον ορό πασχόντων από κατάθλιψη (145, 146).

Επιπλέον, για να εξετάσουν τη σχέση μεταξύ των φλεγμονωδών μεσολαβητών με τα συμπτώματα της κατάθλιψης, πολλές μελέτες δείχνουν ότι τόσο η εφάπαξ, όσο και η χρόνια χορήγηση κυτοκινών (όπως IFN-α, TNF-α, IL-6 κ.λπ.) ή ουσιών που επάγουν την παραγωγή τους (όπως ο λιποπολυσακχαρίτης LPS ή ο εμβολιασμός) προκαλούν συμπεριφορικές διαταραχές με καταθλιπτικά συμπτώματα σε ανθρώπους και σε πειραματόζωα (109, 147, 148). Αναλυτικότερα, όταν χορηγήθηκε ενέσιμο LPS σε υγιείς εθελοντές, εμφάνισαν άμεσα συμπτώματα κατάθλιψης και άγχους (148), ενώ υγιή άτομα που εμβολιάστηκαν με *Salmonella typhi* ανέπτυξαν καταθλιπτική διάθεση, αίσθημα κόπωσης, νοητική σύγχυση και ψυχοκινητική επιβράδυνση (149).

Ενδιαφέρον παρουσιάζει η παρατήρηση ότι η βαρύτητα των καταθλιπτικών συμπτωμάτων συσχετιζόταν θετικά με τα αυξημένα επίπεδα των κυτοκινών στο περιφερικό αίμα, τόσο στις προαναφερόμενες μελέτες όσο και σε άλλες (129, 150). Όπως προαναφέρθηκε, η σχέση της κατάθλιψης με τις κυτοκίνες μελετήθηκε και σε πειραματόζωα. Μάλιστα, τα δεδομένα από τις κλινικές μελέτες σε ανθρώπους συνάδουν με τα ευρήματα των ερευνών που αφορούσαν ζώα. Για παράδειγμα η χορήγηση κυτοκινών ή/και επαγωγέων παραγωγής κυτοκινών οδηγούσε σε συμπτώματα ανάλογα με αυτά της κατάθλιψης όπως ανηδονία, μειωμένη κινητικότητα, γνωσιακή δυσλειτουργία και διαταραχές ύπνου (109). Ακόμη, η μακροχρόνια χορήγηση κυτοκινών φαίνεται να οδηγεί σε έντονες διαταραχές της συμπεριφοράς των ανθρώπων. Ενδεικτικά αναφέρεται ότι ένα ποσοστό από 20% μέχρι 50% που ακολουθούν χρόνια θεραπευτική αγωγή με IFN-α, όπως στον καρκίνο ή σε άλλες παθήσεις εκδηλώνουν κατάθλιψη με σημαντικά κλινικά συμπτώματα, που ομοιάζει με την ιδιοπαθή μείζονα κατάθλιψη και επιδέχεται αντικαταθλιπτική αγωγή (135, 136).

Υπάρχουν πλέον μελέτες που υποστηρίζουν ότι η συγχορήγηση αντικαταθλιπτικής αγωγής με θεραπείες που στοχεύουν σε μεσολαβητές του ανοσιακού συστήματος μπορεί να βελτιώσει την κλινική πορεία των ασθενών. Ειδικότερα, η συγχορήγηση ακετυλοσαλικυλικού οξέος, ενός αναστολέα της κυκλοξυγενάσης 1 και 2 -με επακόλουθη αναστολή της παραγωγής προσταγλανδινών- μαζί με φλουοξετίνη βελτίωσε τη θεραπευτική έκβαση καταθλιπτικών ασθενών που δεν ανταποκρίθηκαν όταν λάμβαναν αποκλειστικά φλουοξετίνη (151). Άλλη μια μελέτη που υποδεικνύει ότι η αντιφλεγμονώδης θεραπεία μπορεί να βοηθά στην αντικαταθλιπτική δράση αφορά σε ασθενείς που είχαν αυτοάνοσα και φλεγμονώδη νοσήματα με καταθλιπτικά συμπτώματα (152). Τα ευρήματα αυτά συμφωνούν με ένα μεγάλο όγκο δεδομένων μελετών σε πειραματόζωα, που έχουν παρατηρήσει ότι ανταγωνιστές των κυτοκινών καθώς και αντιφλεγμονώδεις ουσίες μπορούν να παρεμποδίσουν την ανάπτυξη διαταραχών στη συμπεριφορά, που ακολουθούν την ανοσιακή απόκριση, κατόπιν ενεργοποίησης.

Εφόσον, διαφορετικές παθολογίες μπορεί να υπάρχουν στο καταθλιπτικό σύνδρομο, μπορεί να εμπλέκονται και διαφορετικές ανοσιακές αποκρίσεις. Όντως, διαφορετικοί τύποι κατάθλιψης παρουσιάζουν διαφορετική ανοσοαπάντηση. Η υποομάδα των μελαγχολικών καταθλιπτικών παρουσιάζει μια μειωμένη ανοσιακή απόκριση τύπου-2, όπως παρατηρείται και στους σχιζοφρενικούς ασθενείς, όπου συναντάμε τύπου 2 απάντηση, με αύξηση της IL-4 και της IL-10 (153). Οι μη-μελαγχολικοί καταθλιπτικοί εμφανίζουν ανοσοαπόκριση τύπου-1 με στοιχεία φλεγμονής, όπως αύξηση της νεοπτερίνης, έναν ευαίσθητο δείκτη αύξησης των μονοκυττάρων απ' όπου κυρίως παράγονται (154, 155) καθώς και αύξηση της α<sub>2</sub>-μακροσφαιρίνης (137, 156). Επιπρόσθετα, η αυτοκτονικότητα, η οποία παρατηρείται σε ένα μεγάλο ποσοστό καταθλιπτικών ασθενών, φαίνεται να σχετίζεται με το μοντέλο της ανοσιακής απάντησης. Κλινικές μελέτες μαρτυρούν ότι σε καταθλιπτικούς ασθενείς με αυτοκτονικές τάσεις παρατηρείται τύπου 1 απάντηση (157, 158).

Ενώ στατιστικά θεωρείται ότι η κατάθλιψη σχετίζεται με την τύπου 1 ανοσοαπόκριση, λόγω του μεγάλου ποσοστού ασθενών στους οποίους τη



συναντάμε, θα πρέπει να λαμβάνονται υπ' όψιν και οι προαναφερθείσες ομάδες καταθλιπτικών.

## **10.2. Μηχανισμοί που εμπλέκουν τις κυτοκίνες με συμπτώματα της μείζονος κατάθλιψης**

Τα δεδομένα των ερευνών μέχρι τώρα έχουν προτείνει βασικούς παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς συμμετοχής των κυτοκινών στην κατάθλιψη.

Έχει αποδειχθεί ότι οι κυτοκίνες έχουν πρόσβαση στον εγκέφαλο και μπορούν να αλληλεπιδρούν με κάθε παθοφυσιολογικό μηχανισμό που φαίνεται να εμπλέκεται στην κατάθλιψη, όπως το **μεταβολισμό των νευροδιαβιβαστών**, την **απορρύθμιση του άξονα υποθάλαμος- υπόφυση- επινεφρίδια**, τη **νευροεκφύλιση** και τη **νευρογένεση** στον εγκέφαλο (109, 125).

Παρότι αρχικά η ενεργοποίηση του ανοσιακού συστήματος στην κατάθλιψη εντοπίστηκε στην περιφέρεια, πλέον πολλές μελέτες αναφέρουν ενεργοποίηση των μικρογλοιακών κυττάρων, που παράγουν κι αυτά φλεγμονώδεις διαμεσολαβητές, όπως χυμοκίνες, κυτοκίνες και προσταγλανδίνες. Ωστόσο, δεν έχει αποσαφηνισθεί εάν η ενεργοποίηση της φλεγμονώδους απόκρισης στο κεντρικό νευρικό σύστημα (Κ.Ν.Σ.) που παρατηρείται στην κατάθλιψη προέρχεται κυρίως από την περιφέρεια ( π.χ. λόγω μιας ασθένειας στην αρχή ή στην εξέλιξή της ή ψυχολογικού στρες) ή/και προέρχεται από το στρες ή από αδιευκρίνιστες προς το παρόν διεργασίες που επάγουν τη φλεγμονώδη απόκριση απευθείας στον εγκέφαλο (όπως οι αγγειακές βλάβες ηλικιωμένων ασθενών, που πάσχουν από κατάθλιψη).

Για την καλύτερη κατανόηση του τρόπου με τον οποίο τα μηνύματα των κυτοκινών από την περιφέρεια μπορούν να φτάσουν στον εγκέφαλο και να δράσουν στο Κ.Ν.Σ., οι ερευνητές χρησιμοποίησαν μοντέλα πειραματόζων. Η παρουσία του αιματοεγκεφαλικού φραγμού αποκλείει αποτελεσματικά την

ελεύθερη ανταλλαγή ουσιών μεταξύ του πλάσματος και του διάμεσου υγρού και για τη λειτουργία του παίζουν σημαντικό ρόλο τα αστροκύτταρα.

Οι κυτοκίνες είναι σχετικά μεγάλα πρωτεϊνικά μόρια και η υδρόφιλη φύση τους δεν επιτρέπει να περάσουν το φραγμό με παθητική μεταφορά. Όμως έχουν προταθεί κάποια μονοπάτια που έχουν διευκρινιστεί και είναι

- η δίοδος των κυτοκινών από περιοχές διαρροής του αιματοεγκεφαλικού φραγμού, όπως το τελικό πέταλο του υποθαλάμου (OVLT), με επακόλουθη διέγερση άλλων μεσολαβητών στην περιοχή, όπως των προσταγλανδινών, οι οποίες μπορούν να διαχέονται σε κοντινές περιοχές
- η ενεργητική μεταφορά μέσω μορίων-μεταφορέων. Μηχανισμοί ενεργητικής μεταφοράς έχουν αναφερθεί για την IL-1 και τον TNF-α
- η ενεργοποίηση μορίων προσκόλλησης, όπως ICAM-1 και VCAM2 στα υποκείμενα ενδοθηλιακά κύτταρα του εγκεφαλικού αγγειακού συστήματος και η επαγωγή φλεγμονώδους απόκρισης
- η πρόσδεση σε υποδοχείς κυτοκινών που βρίσκονται σε απομακρυσμένες νευρικές ίνες, όπως το πνευμονογαστρικό νεύρο, το οποίο νευρώνει περιοχές, όπου υπάρχει παραγωγή μεσολαβητών ανοσοαπόκρισης (έντερο, σπλήνας, θύμος αδένας, λεμφαδένες, λεμφογάγγλια) και παρέχει προσαγωγό είσοδο των μηνυμάτων αναμετάδοσης των κυτοκινών στον εγκέφαλο (22, 109, 159).

Έχει βρεθεί ότι σηματοδοτικός φλεγμονώδης παράγοντας NF-κB αποτελεί έναν καθοριστικό διαμεσολαβητή που επικοινωνεί τα φλεγμονώδη σήματα στο Κ.Ν.Σ. (160).

Τα υπάρχοντα δεδομένα υποδεικνύουν ότι τα περιφερικά σήματα των κυτοκινών μπορούν να διέλθουν στον εγκέφαλο και να ενεργοποιήσουν τα αρμόδια κύτταρα για την ενίσχυση της κεντρικής φλεγμονώδους απόκρισης. Ενδεικτικά αναφέρεται ότι η περιφερική χορήγηση IFN-α σε ασθενείς με ηπατίτιδα C είχε ως επακόλουθο την αύξηση της IFN-α στο ΕΝΥ των ασθενών που μάλιστα συσχετιζόταν με τα αυξημένα επίπεδα της IL-6 και της χυμοκίνης μονοκυτταρικής χημειοτακτικής πρωτεΐνης, MCP-1 (161). Η MCP-1

που εκκρίνεται από τα αστροκύτταρα και τα ενδοθηλιακά κύτταρα, φαίνεται να επάγει την παραγωγή της IL-1 και του TNF-α από τη μικρογλοία ως ανοσιακή απόκριση στο χορηγούμενο LPS σε τρωκτικά, ένα φαινόμενο που μειώνεται σε MCP-1 Knock out ζώα (162). Θα πρέπει να αναφερθεί ότι ο εγκέφαλος έχει μοναδικές ανοσιακές ιδιότητες.

Μια ανοσοαπόκριση στον εγκέφαλο απαρτίζεται από:

- 1) ενεργοποίηση των μικρογλοιακών κυττάρων (τα μακροφάγα του νευρικού συστήματος)
- 2) ενεργοποίηση των αστροκυττάρων που παράγουν επίσης ένα περιορισμένο εύρος διαμεσολαβητών
- 3) αύξηση κυτοκινών και χυμοκινών και
- 4) ενεργοποίηση του συμπληρώματος.

Αν και τα μικρογλοιακά κύτταρα παίζουν πρωτεύοντα ρόλο στη κεντρική φλεγμονώδη απάντηση, πέραν του υποστηρικτικού τους ρόλου, η ανοσιακή τους ικανότητα περιορίζεται και ελέγχεται αυστηρά από ενδογενείς ρυθμιστικούς παράγοντες, ώστε να προστατεύεται το Κ.Ν.Σ. και να εξασφαλίζονται οι απαιτούμενες σταθερές συνθήκες. Έτσι, έχει βρεθεί ότι *in vitro* η χορήγηση μινोकυκλίνης, μιας τετρακυκλίνης, σε ενεργοποιημένα με LPS μικρογλοιακά κύτταρα, ανέστειλε τόσο την παραγωγή κυτοκινών από αυτά όσο και τις διαταραχές της συμπεριφοράς που παρατηρήθηκαν κατόπιν χορήγησης του LPS (163). Τα αποτελέσματα αυτά θα μπορούσαν εν μέρει να αποδοθούν στην ικανότητα της μινोकυκλίνης να αναστέλλει τη δράση του NF-κΒ (164).

### **10.3. Ο ρόλος των κυτοκινών στον μεταβολισμό των νευροδιαβιβαστών**

Οι κυτοκίνες έχουν την ικανότητα να επηρεάζουν τη σύνθεση, την απελευθέρωση και την επαναπρόσληψη των νευροδιαβιβαστών, συμπεριλαμβανομένων και των μονοαμινών. Ένα πλήθος δεδομένων από

μελέτες σε πειραματόζωα και σε ανθρώπους υποδεικνύει ότι η χορήγηση κυτοκινών καθώς και επαγωγέων της παραγωγής τους επιδρά σημαντικά στο μεταβολισμό της σεροτονίνης, της ντοπαμίνης και της νορεπινεφρίνης (165, 166).

Από την άλλη πλευρά φάρμακα, όπως για παράδειγμα οι αναστολείς επαναπρόσληψης της σεροτονίνης και της νορεπινεφρίνης καθώς και οι πολυμορφισμοί γονιδίων που σχετίζονται με το μεταβολισμό των μονοαμινών, όπως αυτού που κωδικοποιεί το μεταφορέα της σεροτονίνης, φαίνεται να επηρεάζουν την επαγόμενη από τις κυτοκίνες προσομοιάζουσα καταθλιπτική συμπεριφορά τόσο στους ανθρώπους όσο και στα (167-169). Ακόμη μια μελέτη που ενισχύει τα παραπάνω και αναφέρεται σε ασθενείς με καταθλιπτική συμπεριφορά μετά από χορήγηση IFN-α, έδειξε ότι τα αυξημένα επίπεδα της IL-6 στο ΕΝΥ, που σχετίζονταν με την IFN-α, παρουσίαζαν αρνητική συσχέτιση με ένα μεταβολίτη της σεροτονίνης, το 5-ύδροξυ-ινδολοοξικό (ή 5-υδροξυ-ινδολοακετικό) οξύ (5HIA), το οποίο με τη σειρά του συσχετιζόταν αρνητικά με τη βαρύτητα των καταθλιπτικών συμπτωμάτων (170).

Το μεγαλύτερο ενδιαφέρον, σε σχέση με τους εμπλεκόμενους μηχανισμούς στο μεταβολισμό των νευροδιαβιβαστών έχει στραφεί στη **σεροτονίνη** και το ένζυμο **2,3-διοξυγενάση της ινδολαμίνης (IDO)**, που είναι καταλυτικό στο μεταβολισμό της τρυπτοφάνης. Η ενεργοποίηση του IDO λοιπόν έχει προταθεί από τους ερευνητές ως ένας μηχανισμός με τον οποίο το ενεργοποιημένο ανοσιακό σύστημα εμπλέκεται στην παθοφυσιολογία της κατάθλιψης (170-173).

Γενικά, η σύνθεση και η απελευθέρωση της σεροτονίνης του εγκεφάλου εξαρτάται από τη διαθεσιμότητα της τρυπτοφάνης στο αίμα και στον εγκέφαλο (174). Πολλές μελέτες στη μείζονα κατάθλιψη έχουν προτείνει μονοπάτια μέσω των οποίων το ενεργοποιημένο ανοσιακό σύστημα μπορεί να επιδρά στην τρυπτοφάνη, την πρόδρομη ουσία της σεροτονίνης και να οδηγεί στην μειωμένη συγκέντρωση της σεροτονίνης (110, 135, 175). Μάλιστα, το ενδιαφέρον εστιάστηκε στη σχέση του ανοσιακού συστήματος και του μεταβολισμού της τρυπτοφάνης, μέσω του μονοπατιού της κυνουρενίνης με

βάση ευρήματα που έδειξαν άμεση σύνδεση του μονοπατιού αυτού με το ενεργοποιημένο ανοσιακό σύστημα καθώς και με νευροχημικές και κυτταρικές ανωμαλίες στον εγκέφαλο (176, 177).

Αναλυτικότερα, η τρυπτοφάνη μεταβολίζεται σε πολλούς τύπους κυττάρων και σε μεγάλο ποσοστό στο ήπαρ. Επίσης μια σημαντική ποσότητά του αμινοξέος προωθείται στον εγκέφαλο, μέσω του αιματοεγκεφαλικού φραγμού. Η κύρια σύνθεση της σεροτονίνης πραγματοποιείται στα εντεροχρωμιόφιλα κύτταρα του εντέρου και ένα μεγάλο ποσοστό της σύνθεσης λαμβάνει μέρος στον εγκέφαλο.

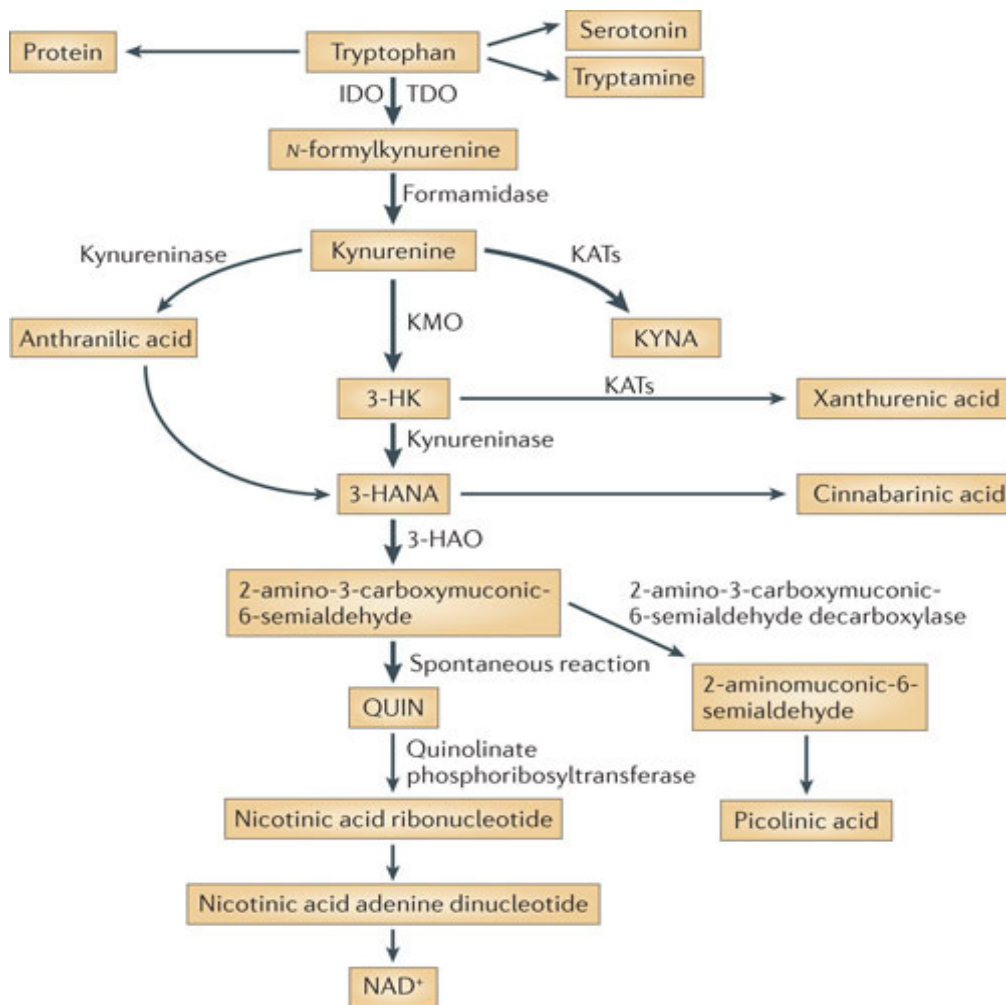
Δύο βασικά ένζυμα του μεταβολισμού της τρυπτοφάνης είναι η **2,3 διοξυγενάση της τρυπτοφάνης (TDO)** και η **2,3-διοξυγενάση της ινδολαμίνης (IDO)**. Το ένζυμο TDO που εντοπίζεται κυρίως στο ήπαρ καταβολίζει αποκλειστικά την τρυπτοφάνη (178), ενώ το IDO και απαντάται σε πολλούς κυτταρικούς τύπους και εκτός από την τρυπτοφάνη μεταβολίζει τη σεροτονίνη και τη μελατονίνη (179).

Τα δύο **βασικά μεταβολικά μονοπάτια της τρυπτοφάνης** είναι τα εξής:

- Το μονοπάτι της βιοσύνθεσης της σεροτονίνης, όπου η τρυπτοφάνη (TRP) αρχικά υδροξυλιώνεται προς 5-ύδροxyτρυπτοφάνη (5-HTRP), από την υδροξυλάση της τρυπτοφάνης. Κατόπιν η 5- HTRP αποκαρβοξυλιώνεται και παράγεται η σεροτονίνη (5-HT), (αντίδραση εξαρτώμενη από την φωσφορική πυριδοξάλη). Στη συνέχεια, η σεροτονίνη (5-HT) αρχικά οξειδώνεται στην αντίστοιχη αλδεΐδη από την μονοαμινοξειδάση (MAO) και τελικά οξειδώνεται με τη δράση του ενζύμου 2,3- διοξυγενάση της ινδολαμίνης (IDO) στο τελικό προϊόν 5-υδροxyινδολοξικό οξύ (5-HIAA) .
- Το μονοπάτι της κυουρενίνης (KYN). Συγκεκριμένα, τα βασικά ένζυμα TDO και IDO καταβολίζουν αρχικά το αμινοξύ τρυπτοφάνη σε κυουρενίνη. Στη συνέχεια, αυτή καταβολίζεται σε 3-OH κυουρενίνη (3-OHK) από την 3- μονοοξυγενάση της κυουρενίνης (KMO) και κατόπιν η 3-OHK καταβολίζεται σε 3-υδροxyανθρανιλικό οξύ (HAA), με τη δράση κυουρενινασών. Ο περαιτέρω καταβολισμός οδηγεί είτε σε

τελική οξείδωση, όπου παράγεται 5΄τριφωσφορική αδενοσίνη (ATP), είτε σε σύνθεση κινολινικού οξέος (QUINA), που τελικά καταλήγει στο συνένζυμο νικοτιναμιδο-αδένινο-δινουκλεοτίδιο (NAD). Από το μονοπάτι της πλήρους οξείδωσης μπορεί να παραχθεί και μικρή ποσότητα πικολινικού οξέος (PIC).

Η κυουρενίνη μπορεί επίσης να καταβολιστεί από τις κυουρενικές αμινοτρανσφεράσες (KATs) σε κυουρενικό οξύ (KYNA).



**Εικόνα 3: Τα βασικά μονοπάτια του μεταβολισμού της τρυπτοφάνης.**

Πηγή: Nature Reviews / Neuroscience

Σε φυσιολογικές συνθήκες, χωρίς τη συμμετοχή του ενεργοποιημένου ανοσιακού συστήματος, το μεταβολικό μονοπάτι της κυουρενίνης εξυπηρετεί

κυρίως την παραγωγή ATP και τη σύνθεση επαρκούς ποσότητας NAD, που απαιτείται για τη σωστή λειτουργία του κεντρικού νευρικού συστήματος.

Σε περίπτωση φλεγμονής, μόλυνσης ή οξειδωτικού στρες, παράγοντες οι οποίοι ενεργοποιούν το ένζυμο IDO στους εξωηπατικούς ιστούς, όπως στους πνεύμονες, στον πλακούντα, στους νεφρούς, στον σπλήνα, στο αίμα και στον εγκέφαλο κατευθύνουν τον μεταβολισμό της τρυπτοφάνης, σε άλλα όργανα και συστήματα και τον απομακρύνουν από το ήπαρ. Σε αυτή την περίπτωση ο μεταβολισμός της τρυπτοφάνης, μέσω του καταβολισμού της κυνουρενίνης συμβαίνει κυρίως στο αίμα και στους λεμφικούς ιστούς.

Οι προφλεγμονώδεις κυτοκίνες όπως η IFN- $\gamma$ , ο TNF- $\alpha$ , η IFN- $\alpha$ , η PGE<sub>2</sub> και η IL-1 φαίνεται να επάγουν το IDO και τη δράση του μέσω διέγερσης πολλών φλεγμονωδών μονοπατιών ενώ οι αντιφλεγμονώδεις κυτοκίνες δρουν ως αναστολείς του ενζύμου (172, 180-183).

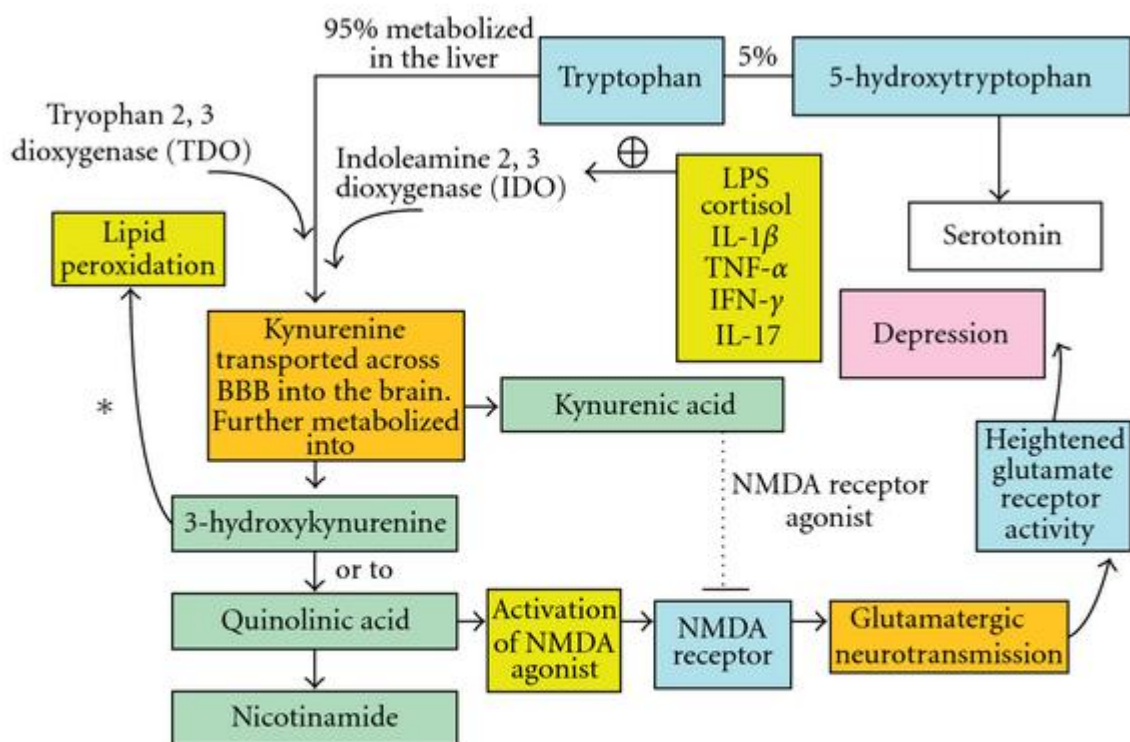
Επίσης, σε περίπτωση στρες, είτε σε ανάλογες καταστάσεις, όπου επάγεται η έκκριση κορτιζόλης, επάγεται και η δράση της IDO από τα γλυκοκορτικοειδή. Στην περίπτωση αυτή το μονοπάτι κατευθύνεται κυρίως προς τη σύνθεση της κυνουρενίνης, με αποτέλεσμα την μειωμένη σύνθεση σεροτονίνης (177).

Οι προφλεγμονώδεις κυτοκίνες επάγουν επίσης και την KMO. Επομένως, η σύνθεση της 3-OHK επάγεται, ενώ μειώνεται η παραγωγή KYNA, με αποτέλεσμα να διαταράσσεται η ισορροπία του μονοπατιού προς την κατεύθυνση της σύνθεσης της 3-OHK. Σε περίπτωση φλεγμονής επίσης, τα ενεργοποιημένα μονοκύτταρα φαίνεται να είναι σημαντικοί παραγωγοί QUINA (177).

Στον εγκέφαλο, ο καταβολισμός της τρυπτοφάνης κυρίως πραγματοποιείται στα αστροκύτταρα και στα μικρογλοιακά κύτταρα. Στα αστροκύτταρα φαίνεται να παράγεται κυρίως KYNA, λόγω έλλειψης της KMO, ενώ στη μικρογλοία και στα μακροφάγα παράγεται κυρίως QUINA. Τα αστροκύτταρα μεταβολίζουν το QUINA που παράγεται από τα γειτονικά μικρογλοιακά κύτταρα. Ο επαγόμενος καταβολισμός της τρυπτοφάνης, μέσω των προαναφερόμενων σταδίων, έχει

ως αποτέλεσμα την μειωμένη διαθεσιμότητά της για τη σύνθεση της σεροτονίνης.

Επιπλέον, με τη δράση των προφλεγμονωδών κυτοκινών και ενεργοποίηση του IDO, η σεροτονίνη δεν καταβολίζεται μόνο από την MAO σε 5HIAA (5-υδροξυινδολακετικό οξύ) αλλά επίσης καταβολίζεται από το IDO σε f5OHKYM (φορμυλ-5-υδροξυκυνουραμίνη), με επακόλουθο να υπάρχει έλλειψη διαθέσιμης σεροτονίνης απαραίτητης για την σεροτονινεργική διαβίβαση. Το μονοπάτι της κυνουρενίνης είναι ιδιαίτερα ενεργοποιημένο και στον εγκέφαλο.



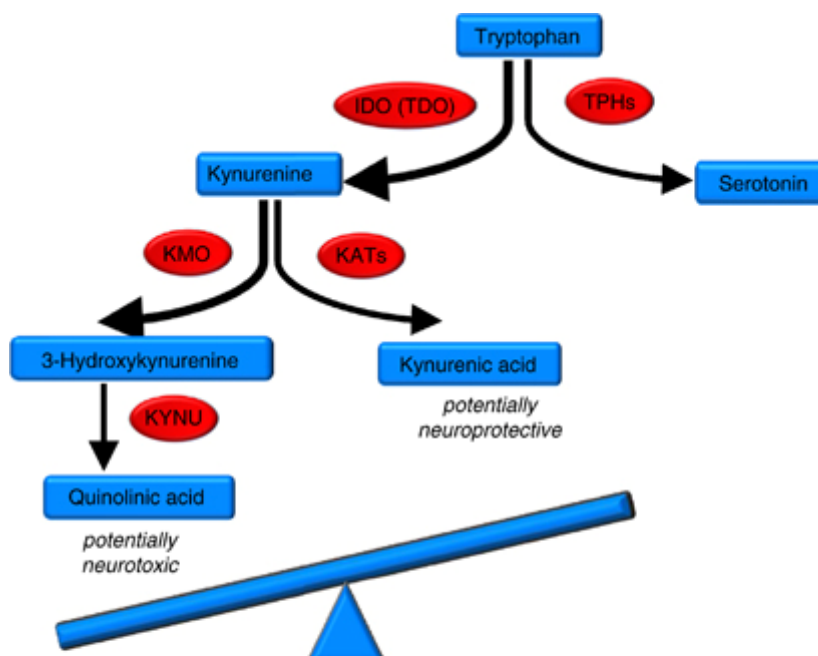
**Εικόνα 4: Η συμμετοχή των ανοσιακών διαμεσολαβητών στα βασικά μονοπάτια του μεταβολισμού της τρυπτοφάνης**

Οι μεταβολίτες της κυνουρενίνης συμβάλουν άμεσα στις νευροπροστατευτικές- νευροεκφυλιστικές μεταβολές στον εγκέφαλο, μέσω άμεσων επιδράσεων σε πολλές νευροδιαβιβάσεις. Το QUINA είναι ένας αγωνιστής του NMDA υποδοχέα και προωθεί την απελευθέρωση του γλουταμινικού οξέος. Η άθροισή του στο Κ.Ν.Σ. είναι νευροτοξική και προκαλεί νευροεκφυλιστικές αλλαγές (184). Ακόμη η 3-OH-κυνουρενίνη προκαλεί νευρωνική απόπτωση.



Από την άλλη το KYNA, που είναι ανταγωνιστής του NMDA υποδοχέα, έχει νευροπροστατευτική δράση, αναστέλλει την απελευθέρωση του γλουταμινικού οξέος και κατ' επέκταση την απελευθέρωση της ντοπαμίνης, η οποία εν μέρει ρυθμίζεται από τη γλουταμινεργική δραστηριότητα (185).

Οι νευροτοξικοί μεταβολίτες που προαναφέρθηκαν μπορεί να προκαλέσουν απόπτωση των αστροκυττάρων και ειδικών νευρικών κυττάρων, γεγονός που καθιστά το γλοιακό- νευρωνικό δίκτυο ευάλωτο και αδύναμο. Επιπλέον οι νευροτοξικοί μεταβολίτες ελαττώνουν τη σύνθεση νευροτροφικών παραγόντων και καθιστούν το σύστημα ιδιαίτερα ευάλωτο σε περιβαλλοντικούς παράγοντες, όπως το στρες, προκαλώντας ψυχιατρικές επιπτώσεις.



**Εικόνα 5: Η διαταραχή της ισορροπίας μεταξύ των νευροτοξικών και των νευροπροστατευτικών μεταβολιτών της κινουρενίνης που παρατηρείται στη μείζονα κατάθλιψη.**

Εφόσον, η διαθεσιμότητα της τρυπτοφάνης είναι ο καθοριστικός παράγοντας της σύνθεσης της σεροτονίνης προτάθηκε ότι η μείωση της με ενεργοποίηση του IDO από τις προφλεγμονώδεις κυτοκίνες, θα μπορούσε να οδηγήσει στη μειωμένη σεροτονεργική δραστηριότητα (186). Άλλωστε, όπως

προαναφέρθηκε, το IDO μπορεί απευθείας να καταβολίσει τη σεροτονίνη και η ενεργοποίησή του συνεπάγεται χαμηλή συγκέντρωση της μονοαμίνης (187).

Ο σημαντικός ρόλος του IDO στη μείζονα κατάθλιψη που επάγεται από τις προφλεγμονώδεις κυτοκίνες ενισχύεται από τη συσχέτιση των χαμηλών επιπέδων τρυπτοφάνης και των υψηλών επιπέδων κυνουρενίνης στο περιφερικό αίμα με την εμφάνιση κατάθλιψης σε ασθενείς με ηπατίτιδα C και σε ασθενείς με καρκίνο που υπεβλήθησαν σε θεραπεία με IFN-α (188, 189). Επιπλέον, σε ασθενείς υποβληθέντες σε θεραπεία με IFN-α έχει βρεθεί ότι τα συμπτώματα της κατάθλιψης συσχετίζονται με τον αυξημένο λόγο κυνουρενίνης/τρυπτοφάνης (KYN/TRP), που αντανακλά την αυξημένη δραστηριότητα του IDO (170, 190). Επιπρόσθετα, κλινική έρευνα σε ασθενείς με μείζονα κατάθλιψη που όμως δεν ακολουθούσαν φαρμακευτική θεραπεία ο λόγος KYN/TRP, ως δείκτης ενεργότητας του IDO, ήταν σημαντικά υψηλός σε σχέση με τον αντίστοιχο υγιών εθελοντών (191).

Υπάρχουν κλινικές πλέον μελέτες που υποδεικνύουν και ενισχύουν την υπόθεση της ενεργοποίησης του IDO στη μείζονα κατάθλιψη, με τον προσδιορισμό της δραστικότητάς του μέσω του λόγου κυνουρενίνης/τρυπτοφάνης (KYN/TRP) (192-194). Μελέτες σε ζώα συμφωνούν με τις παραπάνω κλινικές μελέτες. Μάλιστα, μια έρευνα σε ποντίκια έδειξε ότι η αναστολή του IDO αναστέλλει την ανάπτυξη καταθλιπτικών συμπεριφορών κατόπιν χορήγησης LPS (163). Επίσης, έχει βρεθεί ότι η χορήγηση κυνουρενίνης επάγει καταθλιπτική διάθεση σε ποντίκια (163).

Τέλος, έχει προταθεί ότι η εμφάνιση των συμπτωμάτων της κατάθλιψης, ως επακόλουθο της ενεργοποίησης του IDO από τις σχετικές κυτοκίνες, μπορούν να είναι συγχρόνως και αποτέλεσμα της αυξημένης παραγωγής των μεταβολιτών του μονοπατιού της κυνουρενίνης (181, 195). Έχουν επίσης παρατηρηθεί αυξημένες συγκεντρώσεις του νευροτοξικού QUINA σε καταθλιπτικούς ασθενείς που έχουν συσχετισθεί σημαντικά με τα καταθλιπτικά συμπτώματα (196-198).

Εκτός από τη σύνθεση της σεροτονίνης, οι φλεγμονώδεις κυτοκίνες φαίνεται να επιδρούν στη σύνθεση της **ντοπαμίνης**. Για παράδειγμα, η ενδομυϊκή ένεση ανασυνδυασμένης -ειδικής για το είδος- IFN-α σε ποντίκια προκαλεί

μείωση της συγκέντρωσης της τετραϋδροβιοπτερίνης (BH<sub>4</sub>) και της ντοπαμίνης (DA) στο ENY, ενώ συγχρόνως διεγείρει την έκλυση μονοξειδίου του αζώτου (NO) (199). Η BH<sub>4</sub> είναι ένα σημαντικό συνένζυμο της υδροξυλάσης της τυροσίνης, η οποία μετατρέπει την τυροσίνη σε L-3,4-διϋδροξυφαινυλαλανίνη (L-DOPA) και αποτελεί το ρυθμιστικό ένζυμο της σύνθεσης της ντοπαμίνης. Η BH<sub>4</sub> είναι απαραίτητη για την παραγωγή του NO, επομένως η αυξημένη παραγωγή του σχετίζεται με αυξημένες ανάγκες σε BH<sub>4</sub>, με επακόλουθη μειωμένη διαθεσιμότητα της BH<sub>4</sub> για την ενίσχυση της δραστηριότητας της τυροσίνης. Η θεραπεία με έναν αναστολέα της συνθετάσης του NO βρέθηκε να αντιστρέφει τις επιπτώσεις της IFN-α στις συγκεντρώσεις της BH<sub>4</sub> και συνεπώς της DA στον εγκέφαλο (199). Η ενεργοποίηση των μικρογλοιακών κυττάρων συσχετίζεται με υψηλή παραγωγή NO (200) και μπορεί να αποτελεί έναν κοινό μηχανισμό δράσης των κυτοκινών στους νευροδιαβιβαστές.

Αν και η επίδραση των κυτοκινών στο σύστημα της **νοραδρεναλίνης** δεν έχει μελετηθεί τόσο όσο στους παραπάνω νευροδιαβιβαστές, υπάρχουν μελέτες που αναφέρουν ότι οι κυτοκίνες το επηρεάζουν. Σε μία μελέτη, όπου χορηγήθηκε IL-1 σε ποντίκια, παρατηρήθηκε αύξηση του λόγου της 3-μεθοξυ-4-υδροξυφενυλγλυκόλη MHPG/NE (νορεπινεφρίνη) στον προμετωπιαίο φλοιό και στον υποθάλαμο και η ενδοπεριτοναϊκή έγχυση IL-2 σε ποντίκια αυξάνει τη συγκέντρωση της MHPG και του λόγου MHPG/NE στον υποθάλαμο (201). Η MHPG είναι ο αρχικός μεταβολίτης του καταβολισμού της νοραδρεναλίνης. Επίσης έχει αναφερθεί ότι ο TNF-α είναι σε υψηλές δόσεις αυξάνει την MHPG στον εγκέφαλο, ενώ άλλες μελέτες δείχνουν ότι μειώνει την απελευθέρωση της νοραδρεναλίνης (202).

Οι κυτοκίνες και τα σηματοδοτικά τους μονοπάτια μπορούν επίσης να επηρεάσουν την **επαναπρόσληψη των μονοαμινών** (203).

Τα μονοπάτια της πρωτεϊνικής κινάσης ,που ενεργοποιούνται από μιτογόνα, συμπεριλαμβανομένων των κινασών p38 και των εξωγενώς ρυθμιζομένων κινασών, τα οποία διαμεσολαβούν τα σήματα των επιπτώσεων των κυτοκινών για τον πολλαπλασιασμό, τη διαφοροποίηση και την απόπτωση των κυττάρων καθώς και για την έκφραση γονιδίων που κωδικοποιούν

φλεγμονωδών μεσολαβητών, φαίνεται να επάγουν την έκφραση και λειτουργία των μεμβρανικών μεταφορέων της σεροτονίνης, της νοραδρεναλίνης και της ντοπαμίνης. Αυτό έχει ως επακόλουθο την αύξηση της επαναπρόσληψης των νευροδιαβιβαστών και έτσι να μειώνεται η συγκέντρωσή τους στη συναπτική σχισμή (204-206). Για παράδειγμα, η IL-1 και ο TNF-α αυξάνουν σημαντικά την επαναπρόσληψη της σεροτονίνης στα συναπτοσωμάτια σε εγκέφαλο ποντικίου μέσω της p38MAPK (204).

Είναι αξιοσημείωτο ότι η ενεργοποιημένη p38 σε μονοπύρηνα της περιφέρειας έχει συσχετισθεί με μειωμένες συγκεντρώσεις του μεταβολίτη της σεροτονίνης 5-HIAA στο ENY πιθήκων που σε βρεφική ηλικία είχαν κακοποιηθεί από τις μητέρες τους (207). Ενισχύοντας και επεκτείνοντας αυτά τα ευρήματα, πρόσφατες μελέτες σε ανθρώπους, που τους είχε χορηγηθεί IFN-α ανέδειξαν ότι τα χαμηλά επίπεδα 5-HIAA στο ENY συσχετιζόταν τόσο με την καταθλιπτική διάθεση, όσο και με τα αυξημένα επίπεδα της IL-6 στο ENY, η οποία ενεργοποιεί τα μονοπάτια της MAPK και του IDO (161).

Συνοπτικά τα παραπάνω δεδομένα συνηγορούν στην καθοριστική σημασία των κυτοκινών στο μεταβολισμό των μονοαμινών, αλλά και στην επαναπρόσληψη των νευροδιαβιβαστών αυτών, με επακόλουθη μειωμένη διαθεσιμότητα, η οποία μπορεί να οδηγήσει στη νευροδιαβιβαστική δυσλειτουργία που υφίσταται στην κατάθλιψη.

#### **10.4. Ο ρόλος των κυτοκινών στις νευροενδοκρινικές λειτουργίες**

Πολλές μελέτες περασμένων ετών ανέδειξαν ότι ένας από τους μηχανισμούς με τους οποίους οι κυτοκίνες εμπλέκονται στην παθοφυσιολογία της μείζονος κατάθλιψης σχετίζεται με τον υποθαλαμο-υποφυσιο-επινεφριδιακό άξονα (ΥΥΕ άξονας, HPA axis) (208).

Η **ενεργοποίηση του ΥΥΕ άξονα** αποτελεί ένα από τα πιο εμπειριστατωμένα ευρήματα στη μείζονα κατάθλιψη (209). Η διαταραγμένη φυσιολογία του ΥΥΕ άξονα και οι δυσλειτουργίες του εξω-υποθαλαμικού

συστήματος της CRH είναι σταθερά ευρήματα στους ασθενείς με μείζονα καταθλιπτική διαταραχή (210).

Οι κυτοκίνες, ιδιαίτερα όταν χορηγούνται εφάπαξ, διεγείρουν την έκφραση και έκκριση του CRF (ή CRH), της ACTH και της κορτιζόλης, οι συγκεντρώσεις των οποίων αναφέρονται αυξημένες στη μείζονα κατάθλιψη (80, 208, 211). Για παράδειγμα, η IL-6 εμπλέκεται στη ρύθμιση του HPA άξονα και μάλιστα η αυξημένη διαθεσιμότητα IL-6 στον υποθάλαμο συσχετίζεται με την ενεργοποίηση του HPA άξονα (212).

Η άμεση ενεργοποίηση του άξονα σε ασθενείς μετά από χορήγηση IFN-α έχει συσχετισθεί με την εμφανιζόμενη κατάθλιψη (πιθανόν αντανακλώντας την υψηλή ευαισθησία των μονοπατιών της CRH στην προδιάθεση για κατάθλιψη) (188).

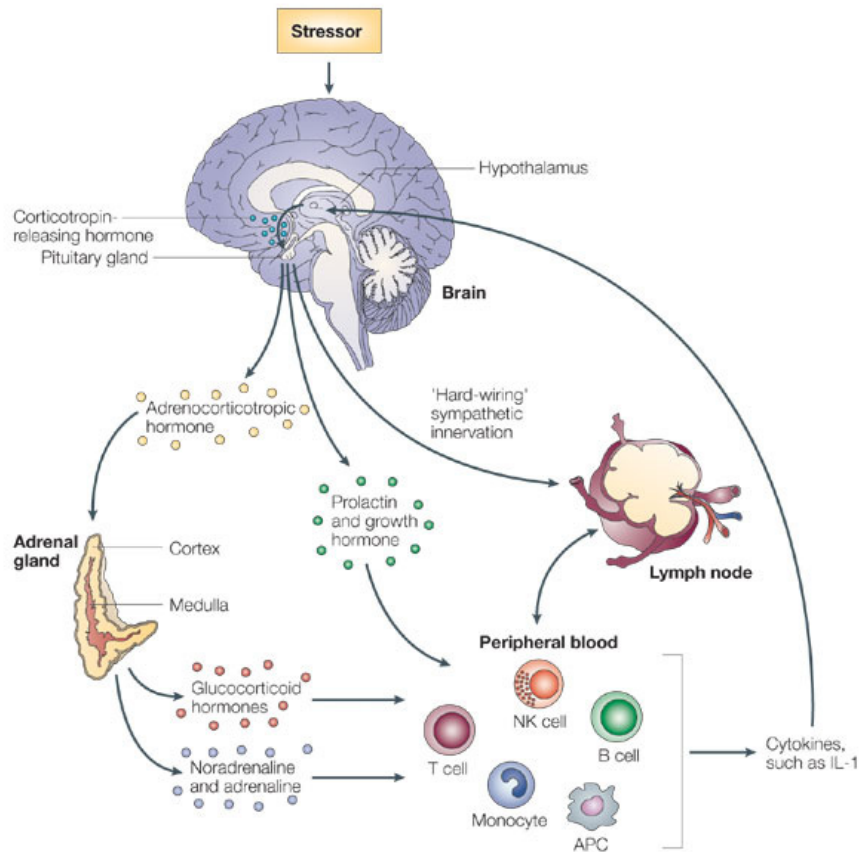
Από την άλλη μεριά, η χρόνια χορήγηση κυτοκινών, όπως της IFN-α και η χρόνια ενεργοποίηση του ανοσιακού συστήματος δεν έχει συσχετιστεί απόλυτα με την αύξηση στη CRH και την κορτιζόλη τόσο στους ανθρώπους, όσο και τα πειραματόζωα (161, 166, 213). Η χρόνια χορήγηση IFN-α, για παράδειγμα φαίνεται να οδηγεί την καμπύλη της κορτιζόλης των ούρων σε πλατώ (σταθερή συγκέντρωση κορτιζόλης σε σχέση με το χρόνο) και αύξηση της συγκέντρωσής της σε απογευματινά δείγματα, τα οποία με τη σειρά τους συσχετίζονταν με την κατάθλιψη και την κόπωση (213).

Ένας μηχανισμός με τον οποίο οι κυτοκίνες μπορεί να επιδρούν στον HPA άξονα, είναι η εμπλοκή τους στην αρνητική παλίνδρομη ρύθμιση (negative feedback). Σε φυσιολογικές συνθήκες ανασταλτικοί παράγοντες, όπως τα γλυκοκορτικοειδή και οι αντιφλεγμονώδεις κυτοκίνες περιορίζουν την ενεργοποίηση του ανοσιακού συστήματος, σε επίπεδα που εξισορροπούν την αρχική αντιγονική διέγερση. Όμως είναι πλέον γνωστό ότι υπό συγκεκριμένες συνθήκες αυτοί οι αναδραστικοί μηχανισμοί διαταράσσονται. Η μείζονα κατάθλιψη συμπεριλαμβάνεται σε αυτές τις συγκεκριμένες συνθήκες, όπου οι αναδραστικοί αυτοί μηχανισμοί μεταβάλλονται και παρατηρείται χρόνια νευροενδοκρινική και ανοσιακή ενεργοποίηση (214).

Η διαταραχή της αρνητικής παλίνδρομης ρύθμισης αποτελεί ένα χαρακτηριστικό της μείζονος κατάθλιψης και αντανακλάται μέσω της χαμηλής απαντητικότητας έναντι των γλυκοκορτικοειδών (ή αντίσταση στα γλυκοκορτικοειδή), όπως διαπιστώνεται από τις αυξημένες συγκεντρώσεις κορτιζόλης μετά από χορήγηση δεξαμεθαζόνης (DEX) στα τεστ καταστολής με DEX, (DST) και (DEX-CRH test) καθώς και από τα μειωμένα αναστολή από τα γλυκοκορτικοειδή μετά από *in vitro* ανοσιακή ενεργοποίηση (80). Μελέτη μάλιστα αναφέρει ότι η επιπέδωση της καμπύλης κορτιζόλης σε πάσχουσες από καρκίνο του μαστού, συσχετίζεται με μη καταστολή (αδυναμία καταστολής) στο τεστ DEX-CRH (215).

Η μειωμένη λειτουργία της αρνητικής παλίνδρομης ρύθμισης από τα γλυκοκορτικοειδή θεωρείται ότι εν μέρει διαμεσολαβείται με τις μεταβολές των υποδοχέων των γλυκοκορτικοειδών (GR) (80). Κατά τη φλεγμονώδη απόκριση η ενεργοποίηση από τις κυτοκίνες των σηματοδοτικών μορίων φλεγμονής όπως του NF-κB, της p38 MAPK και του μεταβιβαστή σήματος και ενεργοποιητή της μεταγραφής STAT5, έχει βρεθεί ότι αναστέλλουν τους υποδοχείς GR, μέσω της διάρρηξης της GR μετατόπισης (αλλαγή θέσης του χρωμοσωμικού τμήματος για τον υποδοχέα των γλυκοκορτικοειδών) από το κυτταρόπλασμα στον πυρήνα καθώς και μέσω διαπρωτεϊνικών αλληλεπιδράσεων στον πυρήνα, οι οποίες παρεμποδίζουν τη σύνδεση του GR με το DNA (214, 216). Οι κυτοκίνες έχουν επίσης την ικανότητα να επιδρούν στην έκφραση των γονιδίων που κωδικοποιούν τους υποδοχείς αυτούς, με επακόλουθη μείωση των επιπέδων έκφρασης του υποδοχέα ενεργούς μορφής (GR $\alpha$ ) και αύξηση των επιπέδων έκφρασης της αντίστοιχης ανενεργούς ισομορφής (216).

Με δεδομένα ότι τα γλυκοκορτικοειδή δρουν ως αντιφλεγμονώδης παράγοντας και την πιθανή επίδραση των προφλεγμονωδών κυτοκινών στη σηματοδότηση μέσω των υποδοχέων των γλυκοκορτικοειδών (GR) (217), πολλές έρευνες έχουν εξετάσει τη σχέση μεταξύ των δεικτών φλεγμονής και των GR σε πάσχοντες από μείζονα κατάθλιψη.



**Εικόνα 6: Αλληλεπίδραση του υποθαλαμο-υποφυσιο-επινεφριδιακού άξονα και του ανοσιακού συστήματος.**

Πηγή: Nature Reviews / Immunology

Σε αυτό το πλαίσιο, μια μελέτη ανέδειξε τη συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων της κορτιζόλης μετά από τη δοκιμασία DST και της παραγωγής IL-1 από περιφερικά μονοκύτταρα κύτταρα, στη μείζονα κατάθλιψη (218). Σε άλλη μελέτη, η μειωμένη ευαισθησία του δέρματος καταθλιπτικών ασθενών σε τοπική χορήγηση γλυκοκορτικοειδών συσχετίζεται με τα αυξημένα επίπεδα TNF-α στο αίμα (219). Θα πρέπει όμως να σημειωθεί ότι τα δεδομένα μιας άλλης μελέτης που εξέτασαν τη νευροενδοκρινική και ανοσιακή απόκριση στον LPS μετά από χορήγηση DEX, στην οποία παρατηρήθηκαν αυξημένα επίπεδα κορτιζόλης, ACTH καθώς και αυξημένες συγκεντρώσεις της IL-6 και του TNF-α, ανεξαρτήτως εάν τα άτομα που συμμετείχαν στη μελέτη έπασχαν από κατάθλιψη ή όχι, υπέδειξαν ότι η σχέση μεταξύ της ευαισθησίας του HPA άξονα στα γλυκοκορτικοειδή και η φλεγμονώδης απόκριση μπορεί να μη σχετίζεται με τη διάγνωση (220).

### *Στρες, κατάθλιψη και κυτοκίνες*

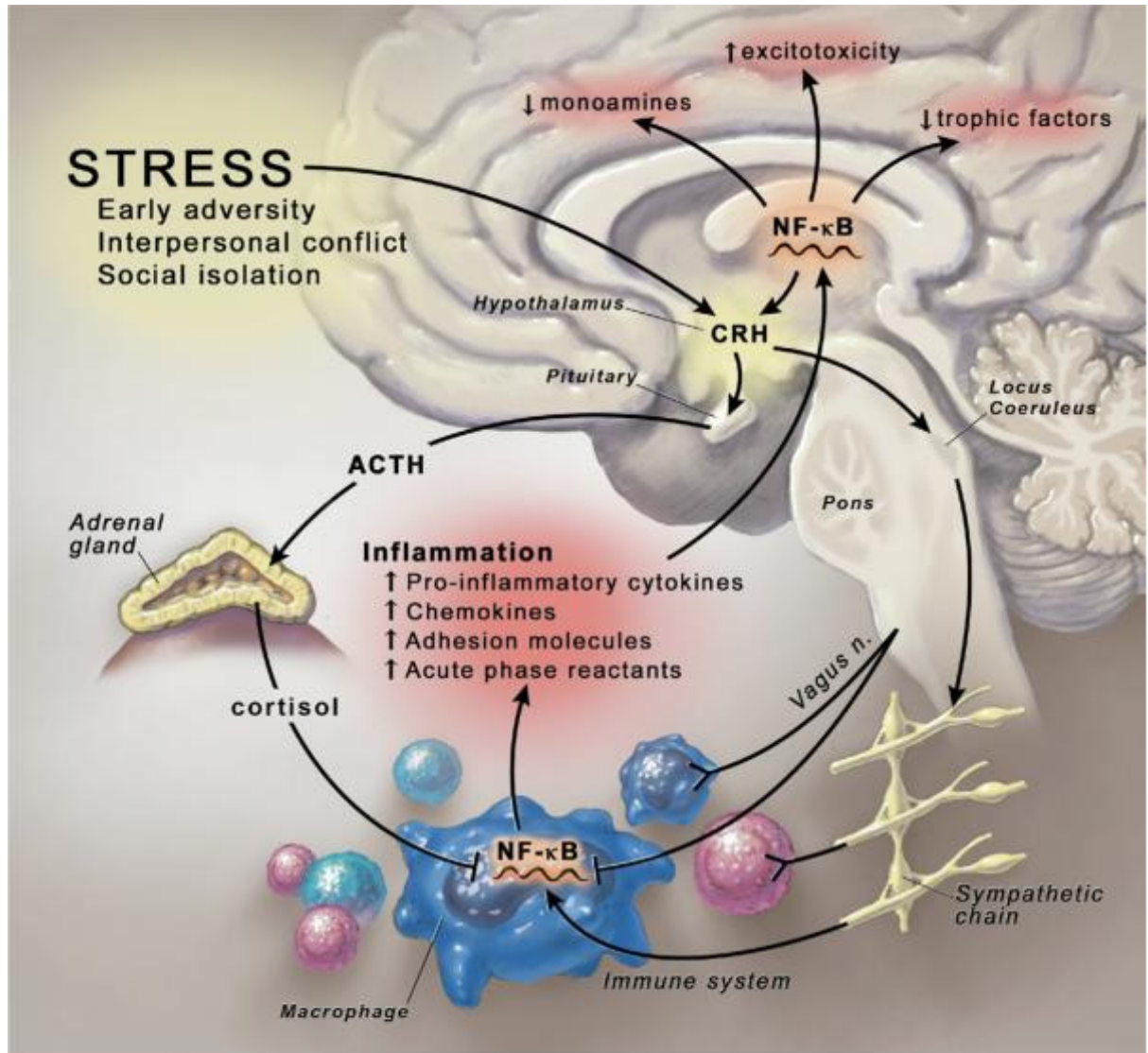
Είναι πλέον αποδεκτό και αποδεδειγμένο ότι οι ψυχοκοινωνικοί στρεσογόνοι παράγοντες αποτελούν παράγοντα κινδύνου για την εμφάνιση της μείζονος κατάθλιψης (221). Δεδομένα σύμφωνα με τα οποία το οξύ καθώς και το χρόνιο ψυχοκοινωνικό στρες μπορεί να ενεργοποιήσει μια φλεγμονώδη απόκριση τόσο στην περιφέρεια όσο και στον εγκέφαλο, αποτελούν μια σημαντική ανακάλυψη στη συσχέτιση του στρες και της κατάθλιψης, μέσω του ανοσιακού συστήματος. Ένα από τα πρώτα ενδιαφέροντα ευρήματα σε αυτό το πλαίσιο ήταν η σημειωτέα αύξηση της δέσμευσης στο DNA του μεταγραφικού παράγοντα φλεγμονής NF-κΒ στα περιφερικά μονοπύρηνια κύτταρα (PBMCs) σε άτομα που εξετάθηκαν στο τεστ TSST (Trier Social Stress Test), που περιελάμβανε ομιλία σε κοινό καθώς και επίλυση μαθηματικών προβλημάτων (222). Ενδιαφέρον παρουσιάζει μία άλλη μελέτη στην οποία ασθενείς με μείζονα κατάθλιψη σε σύγκριση με υγιείς μάρτυρες που υπεβλήθησαν στο τεστ TSST εμφάνισαν πολύ αυξημένα επίπεδα δέσμευσης του NF-κΒ στα PBMCs και παράλληλα αυξημένες συγκεντρώσεις IL-6 (124, 223).

Επίσης, αρκετές μελέτες αναδεικνύουν ότι οι ασθενείς με μείζονα κατάθλιψη έχουν υψηλά επίπεδα κορτιζόλης είτε αρχικά είτε κατά τη διάρκεια της θεραπείας μετά από ψυχολογικό στρες (224). Οι επιπτώσεις του χρόνιου στρες στο ανοσιακό σύστημα σε σχέση με τη μείζονα κατάθλιψη έχει μελετηθεί από πολλούς ερευνητές (225). Ένα πλήθος δεδομένων υποδεικνύει ότι το χρόνιο στρες, όπως σε περιπτώσεις φροντίδας, διαζυγίου και παρατηρούμενου στρες, σχετίζεται με την αύξηση των πρωτεϊνών οξείας φάσης, όπως της CRP, της IL-6 και άλλων φλεγμονωδών μεσολαβητών (226, 227).

Επιπλέον, χαρακτηριστικό του στρες κατά τα πρώτα χρόνια της ζωής (early life stress) είναι η υψηλή φλεγμονώδης απόκριση, γεγονός που υποδεικνύεται από την αυξημένη συγκέντρωση της CRP στο περιφερικό αίμα που παρατηρήθηκε σε περιπτώσεις παιδικής κακοποίησης (228). Ενδιαφέρον παρουσιάζει η παρατήρηση μια μελέτης ότι η ενεργοποίηση των κυτοκινών στο Κ.Ν.Σ. από στρεσογόνους παράγοντες φαίνεται να εξαρτάται σε μεγάλο βαθμό από την ενεργοποίηση της μικρογλοίας (229). Μελέτες σε



πειραματόζωα δείχνουν ότι το στρες επάγει την έκφραση προφλεγμονωδών παραγόντων, όπως της IL-1β, του αναστολέα της μετανάστευσης των μακροφάγων και του COX-2 στον εγκέφαλο (230-232).



**Εικόνα 7: Στρεσογόνος επαγωγή της φλεγμονώδους απόκρισης και επίδραση των ανοσιακών διαμεσολαβητών στο Κ.Ν.Σ**

Πηγή: Andrew Miller, Biological Psychiatry 2009

Οι βασικοί μηχανισμοί με τους οποίους το στρες ενεργοποιεί το ανοσιακό σύστημα περιλαμβάνουν τη διέγερση του συμπαθητικού συστήματος και του υποθαλαμο-υποφυσιο-επινεφριδιακού άξονα. Οι κατεχολαμίνες δρώντας μέσω των α- και β- αδρενεργικών υποδοχέων φαίνεται να αυξάνουν την έκφραση των κυτοκινών τόσο στον εγκέφαλο, όσο και στην περιφέρεια στους ποντικούς (233), ενώ οι α- αδρενεργικοί ανταγωνιστές βρέθηκε ότι

παρεμποδίζουν τα υψηλά επίπεδα της IL-6 στην περιφέρεια που εμφανίζονται στο έντονο στρες σε ανθρώπους (234). Επίσης, *in vitro* μελέτες έχουν παρατηρήσει ότι η διέγερση των α- και β- αδρενεργικών υποδοχέων μπορεί να πυροδοτήσει φλεγμονώδη σηματοδοτικά μονοπάτια, συμπεριλαμβανομένου του NF-κΒ (222).

Ωστόσο, οι κατεχολαμίνες έχουν σύνθετες επιδράσεις σε πολλαπλούς υποτύπους ανοσιακών κυττάρων συμπεριλαμβανομένων και των αντιφλεγμονωδών δράσεων που έχουν περιγραφεί (235). Δεδομένα υποδεικνύουν ότι στη ρύθμιση της φλεγμονής από το αυτόνομο νευρικό σύστημα συμμετέχει και το παρασυμπαθητικό σύστημα. Ειδικότερα, έχει βρεθεί ότι η διέγερση των φυγόκεντρων ινών του πνευμονογαστρικού νεύρου αναστέλλει την απόκριση των κυτοκινών στην ενδοτοξίνη σε πειραματόζωα (236). Οι επιδράσεις αυτές φαίνεται να διαμεσολαβούνται εν μέρει από την απελευθέρωση της ακετυλοχολίνης, η οποία με τη σύνδεσή της στον α7 νικοτινικό υποδοχέα της ακετυλοχολίνης είναι ικανή να αναστείλει την ενεργοποίηση του NF-κΒ (236). Επιπλέον, η ανασταλτική δράση του παρασυμπαθητικού συστήματος στη φυσική ανοσιακή απάντηση υποδεικνύεται και στους ανθρώπους όπως φαίνεται από μια μελέτη, όπου η αρνητική συσχέτιση των αυξημένων φλεγμονωδών δεικτών (CRP, IL-6) και της μειωμένης δραστηριότητας του παρασυμπαθητικού αντικατοπτρίζεται από το μειωμένο καρδιακό ρυθμό σε νεαρούς ενήλικες (237). Λαμβάνοντας υπ' όψιν τα παραπάνω, είναι αντιληπτό ότι το συμπαθητικό και το παρασυμπαθητικό σύστημα επιδρούν αντίρροπα στη φλεγμονή σε συνθήκες στρες.

Σχετικά με τον ΥΥΕ άξονα, η κορτιζόλη είναι από τις πιο ισχυρές αντιφλεγμονώδεις ορμόνες (217). Όμως σε περιπτώσεις χρόνιου στρες ή κατάθλιψης, όπως προαναφέρθηκε, το ανοσιακό σύστημα μπορεί να είναι ανθεκτικό στη δράση των γλυκοκορτικοειδών και οι κυτοκίνες είναι ικανές να αποδιοργανώσουν τους αναδραστικούς μηχανισμούς του ΥΥΕ άξονα.

Η μελέτη μοντέλων έκφρασης γονιδίων ανάμεσα σε υγιείς εθελοντές και σε άτομα που ήταν υπό χρόνια στρες ως φροντιστές καρκινοπαθών, έδειξε ότι οι φροντιστές όχι μόνο είχαν υψηλές συγκεντρώσεις CRP στο πλάσμα, αλλά

παράλληλα είχαν αυξημένη έκφραση γονιδίων που περιέχουν υποκινητές για την έκφραση του NF-κB και μειωμένη έκφραση γονιδίων που περιέχουν υποκινητές για την έκφραση του GR, παρότι οι συγκεντρώσεις της κορτιζόλης στη σίελο ήταν παρόμοιες (227). Είναι λοιπόν αντιληπτό ότι η αυξημένη ενεργοποίηση μέσω των μονοπατιών του συμπαθητικού νευρικού συστήματος και η μειωμένη ευαισθησία στην ανασταλτική δράση των γλυκοκορτικοειδών μπορούν να έχουν ως κοινό αποτέλεσμα τη χρόνια ενεργοποίηση του ανοσιακού συστήματος σε συνθήκες στρες, το οποίο σχετίζεται άμεσα με τη μείζονα κατάθλιψη.

### **10.5. Ο ρόλος των κυτοκινών στη νευρωνική πλαστικότητα**

Ορισμένες κυτοκίνες, όπως η IL-1, η IL-6 και ο TNF-α που υπηρετούν τη φλεγμονή στην περιφέρεια παίζουν πολύπλοκους και ποικιλότροπους ρόλους στο Κ.Ν.Σ. Σε φυσιολογικές συνθήκες συμβάλουν στη νευροτροφική υποστήριξη, ενισχύουν τη νευρογένεση ενώ συμμετέχουν στις φυσιολογικές νοητικές, γνωσιακές λειτουργίες, όπως τη μνήμη, όπως παρατηρείται σε μελέτες σε ζώα (238, 239). Ωστόσο, επαρκή δεδομένα έχουν δείξει ότι η υπερβολική ή/και η παρατεταμένη ενεργοποίηση του ανοσιακού συστήματος στο Κ.Ν.Σ. εκκινεί μια διαδραστική ακολουθία ανωμαλιών, που σχετίζονται με την παθοφυσιολογία της κατάθλιψης. Ειδικότερα, φαίνεται ότι το δίκτυο των κυτοκινών εμπλέκεται στη μείωση της νευροτροφικής υποστήριξης και της νευρογένεσης, στην αύξηση της γλουταμινεργικής δραστηριότητας, στο οξειδωτικό στρες, στην επαγωγή σχετικών κυτταρικών τύπων, στην απορρύθμιση της διάδρασης μεταξύ της γλοίας και των νευρώνων καθώς και της γνωσιακής λειτουργίας (239-244).

Μια πλούσια βιβλιογραφία από μελέτες σε ζώα υποδεικνύει ότι η ενεργοποίηση της φυσικής ανοσίας στην περιφέρεια, ως αποτέλεσμα ανοσιακής πρόκλησης ή οξέος/χρόνιου στρες, με επακόλουθη αυξημένη παραγωγή προφλεγμονωδών κυτοκινών οδηγεί σε μείωση της νευροτροφικής υποστήριξης και νευρογένεσης σε εγκεφαλικές περιοχές που είναι καθοριστικές για τη συμπεριφορά και τη γνωσιακή λειτουργία (109, 240, 241).

Σε μελέτη, όπου χορηγήθηκε περιφερειακά LPS, παρατηρήθηκε γνωσιακή διαταραχή καθώς και αύξηση στις συγκεντρώσεις του TNF-α και της IL-1 στον ιππόκαμπο, οι οποίες σχετίστηκαν με τη μειωμένη έκφραση του νευροτροφικού παράγοντα BDNF και του υποδοχέα του, B-κινάση της τυροσίνης καθώς και με τη μειωμένη νευρογένεση στον ιππόκαμπο (245).

Ως γνωστόν, ο BDNF, που ασκεί δράση στις δομές του μεταιχμιακού συστήματος και ιδιαίτερα στον ιππόκαμπο, είναι σημαντικός παράγοντας στην αλληλεπίδραση νευρογλοίας-νευρώνων και στην ανάπτυξη των νευρώνων και η λειτουργία του εξαρτάται από τον υποδοχέα του. Σύνδεσή του με τον υποδοχέα TRkB προάγει τη διατήρηση και ανάπτυξη των κυττάρων. Επιπλέον, ο ρόλος των φλεγμονωδών διαμεσολαβητών στις διαταραχές αυτές που παρατηρούνται στη συμπεριφορά και τη νευροβιολογία ενισχύεται από μελέτες που έδειξαν ότι η παρεμπόδιση της δράσης των κυτοκινών στο Κ.Ν.Σ., με διάφορους πειραματικούς χειρισμούς, προλαμβάνουν τις επιπτώσεις του οξέος ή χρόνιου στρες στη συμπεριφορά, στη γνωσιακή λειτουργία και στους νευροτροφικούς παράγοντες στους ποντικούς. Οι χειρισμοί αυτοί αφορούν στη χορήγηση ανταγωνιστή του υποδοχέα της IL-1 (IL-1ra), ή τη μεταμόσχευση πρόδρομων νευρικών κυττάρων που εκκρίνουν τον ανταγωνιστή του υποδοχέα της IL-1, ή ακόμη και τη χρήση ποντικών που δεν είχαν το γονίδιο έκφρασης του υποδοχέα της IL-1 (240, 241, 246). Υπάρχουν *in vitro* μελέτες που προτείνουν ότι οι δράσεις των κυτοκινών στη νευρογένεση διαμεσολαβείται εν μέρει από τον NF-κB (64 bibl2), ενώ η δράση της IL-1 στον εγκέφαλο από την απελευθέρωση των γλυκοκορτικοειδών (246).

Ένας επιπλέον μηχανισμός μέσω του οποίου η φλεγμονή επιδρά στη νευρωνική πλαστικότητα και στη συμπεριφορά στην κατάθλιψη βασίζεται στην ικανότητα των φλεγμονωδών διαμεσολαβητών να αυξάνουν την απελευθέρωση του γλουταμινικού οξέος και να μειώνουν την έκφραση των γλουταμινικών υποδοχέων στα αντίστοιχα νευρογλοιακά κύτταρα, με συνέπεια τη μείωση της επαναπρόσληψής του (242, 247, 248). Το εκκρινόμενο από τα αστροκύτταρα γλουταμινικό οξύ έχει καλύτερη πρόσβαση στους εξωσυναπτικούς υποδοχείς NMDA (N-μεθυλο-D-ασπαρτικό οξύ), οι οποίοι διαμεσολαβούν τη νευροτοξικότητα και τη μειωμένη παραγωγή

νευροτροφικών παραγόντων όπως του BDNF (249, 250). Ως γνωστόν οι υποδοχείς αυτοί είναι υποτύποι υποδοχέων του γλουταμινικού οξέος.

Επιπλέον, όπως προαναφέρθηκε, η ενεργοποίηση του IDO και η αύξηση της σύνθεσης ορισμένων μεταβολιτών της κυνoureνίνης συμβάλουν άμεσα στη νευροτοξικότητα, τις νευροεκφυλιστικές μεταβολές και στην απόπτωση των σχετικών κυττάρων στον εγκέφαλο. Για παράδειγμα, ο μεταβολίτης της κυνoureνίνης QUINA (κυνολινικό οξύ) είναι ένας αγωνιστής του NMDA υποδοχέα, προωθεί την απελευθέρωση του γλουταμινικού οξέος και η άθροισή του, που παρατηρείται στη μείζονα κατάθλιψη (197, 198) είναι νευροτοξική και προκαλεί νευροεκφυλιστικές αλλαγές (184).

Οι κυτοκίνες μπορούν επίσης να προάγουν την απελευθέρωση ελεύθερων ριζών οξυγόνου και μονοξειδίου του αζώτου (NO) κυρίως μέσω της συνθετάσης (ή συνθάσης) του NO (NOS) και σε συνδυασμό με το QUINA μπορούν να ενισχύσουν το οξειδωτικό κυρίως και δευτερευόντως το νιτρικό στρες, με αποτέλεσμα να θέσουν σε περαιτέρω κίνδυνο τους σχετικά κύτταρα, όπως τους νευρώνες και τα ολιγοδενδριτικά, τα οποία είναι ιδιαίτερα ευάλωτα σε οξειδωτικές βλάβες (184, 244, 247, 251).

Συνοπτικά, Θα μπορούσε να αναφερθεί ότι οι διαμεσολαβητές της φλεγμονής, όπως ο TNF-α, ο NF-κB και η IFN-γ, η οποία δρα μέσω της ενεργοποίησης της κυνoureνικής οδού, ενεργοποιούν τη NOS που με τη σειρά της παράγει NO και ανιόν υπεροξειδίου ( $O_2^-$ ), το οποίο οδηγεί στην παραγωγή υπεροξειδίου του αζώτου. Όλα αυτά τα παράγωγα καταστρέφουν μόρια-στόχους, όπως πρωτεΐνες, μιτοχόνδρια και DNA και μπορούν να οδηγήσουν σε αποπτωτικό κυτταρικό θάνατο. Από την άλλη πολλά από τα παραπάνω και άλλα ενδιάμεσα παράγωγα ενισχύουν τις φλεγμονώδεις διεργασίες με συνέπεια τη δημιουργία ενός φαύλου κύκλου που προκαλεί κυτταρική βλάβη και απόπτωση (252). Στην ενίσχυση του φλεγμονώδους σήματος μέσα στο Κ.Ν.Σ., συμβάλλουν και οι παραγόμενες από τα αστροκύτταρα και τη μικρογλοία κυτοκίνες (248).

Σε συμφωνία με τις επιδράσεις των κυτοκινών και των κεντρικών φλεγμονωδών διεργασιών στα κύτταρα της γλοίας, η απώλεια γλοιακών στοιχείων, όπως ολιγοδενδριτικών κυττάρων και αστροκυττάρων σε πολλές

περιοχές του εγκεφάλου που σχετίζονται με το συναίσθημα, όπως του προμετωπιαίου φλοιού και της αμυγδαλής έχει αναδειχθεί ως μια θεμελιώδης μορφολογική ανωμαλία στη μείζονα κατάθλιψη (243, 253).

#### *Τα νευροανατομικά υποστρώματα των επιδράσεων των κυτοκινών*

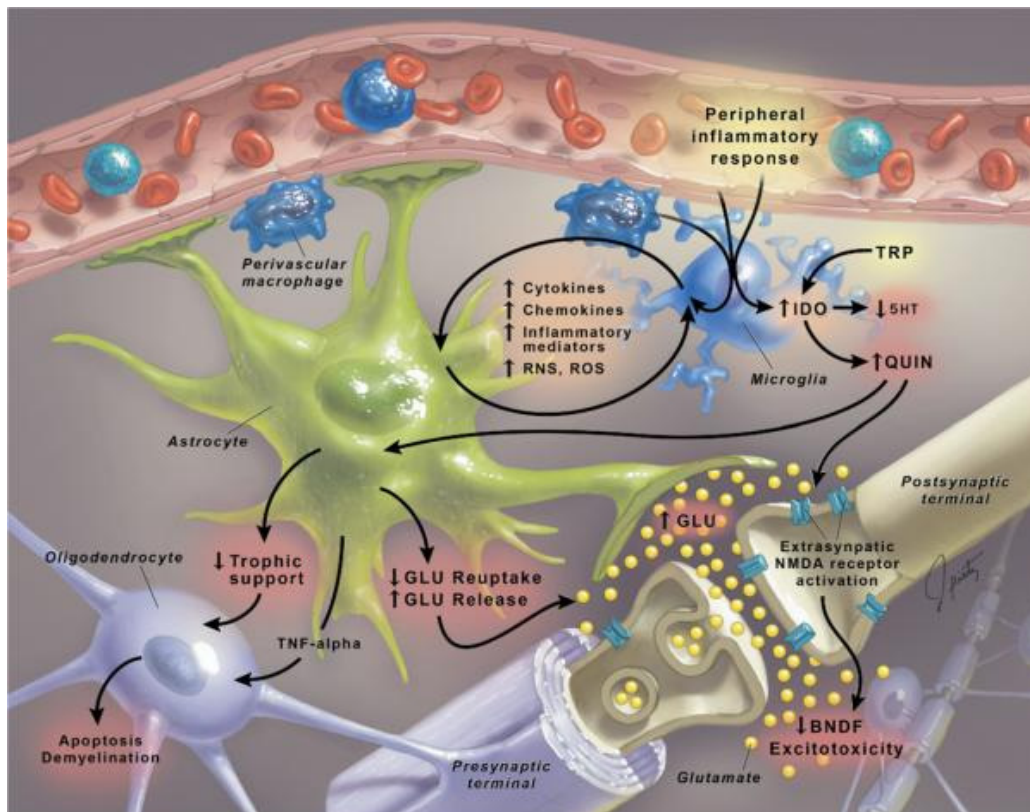
Απεικονιστικές καθώς και παθολογοανατομικές μελέτες έδειξαν ότι η μείζονα κατάθλιψη χαρακτηρίζεται από δομικές και λειτουργικές βλάβες της νευρωνικής πλαστικότητας σε ορισμένες περιοχές του Κ.Ν.Σ. Δεδομένα που συνέχεια εμπλουτίζονται αναδεικνύουν περιοχές του εγκεφάλου ως πιθανούς στόχους των κυτοκινών στους ανθρώπους.

Μια σημαντική περιοχή, όπου δρουν οι κυτοκίνες είναι τα βασικά γάγγλια. Ο εμβολιασμός έναντι του τύφου καθώς και η IFN-α έχουν συσχετισθεί με τη ψυχοκινητική επιβράδυνση και/ή το αίσθημα κόπωσης που παράλληλα σχετίζονται με μεταβολές στη νευρωνική δραστηριότητα στη μέλαινα ουσία, στο κέλυφος του φακοειδούς πυρήνα και στο ραχιαίο πυρήνα, όπως προσδιορίστηκε από τη λειτουργική μαγνητική τομογραφία (fMRI) και την τομογραφία εκπομπής ποζιτρονίων (PET) (254, 255). Δεδομένου του ρόλου των βασικών γαγγλίων στον κινητικό έλεγχο, στο συναίσθημα, στις γνωσιακές λειτουργίες και στη μάθηση (256), οι επαγόμενες από τις κυτοκίνες επιπτώσεις τόσο σε αυτά όσο και στην ντοπαμίνη, θα μπορούσαν να αντιπροσωπεύουν έναν σημαντικό εξελικτικό μηχανισμό, όπου οι κυτοκίνες αναστέλλουν την ενεργοποίηση της συμπεριφοράς, έτσι ώστε να εξοικονομηθεί ενέργεια από τον οργανισμό που θα χρησιμοποιηθεί στοχευμένα στην αντιμετώπιση της ανοσιακής απόκρισης (λόγω λοιμώξεως ή τραυματισμού) και όχι στην εξερεύνηση του περιβάλλοντος.

Επιπλέον, μετά από χορήγηση κυτοκινών σε ανθρώπους έχουν παρατηρηθεί συμπτώματα άγχους, ευερεθιστότητας και υπερδιέγερσης. Για παράδειγμα, αυτά τα συμπτώματα έχουν αναφερθεί άμεσα μετά από χορήγηση ενδοτοξίνης ή μετά από χρόνια θεραπεία με IFN-α (148, 203, 257). Συγκεκριμένα, σε ένα ορισμένο ποσοστό ασθενών που υπεβλήθησαν σε θεραπεία με IFN-α, σημειώθηκαν χαρακτηριστικά υπομανίας και μανίας, όπως ευερεθιστότητα, υπερδιέγερση και αϋπνία (258). Πιθανή σχέση με αυτά τα ευρήματα είναι η παρατήρηση ότι οι ασθενείς με ηπατίτιδα C, που ακολουθούσαν αγωγή με IFN-α παρουσίαζαν

σημαντικά μεγαλύτερη δραστηριότητα στο οπίσθιο τμήμα του πρόσθιου προσαγωγίου φλοιού (dACC) σε σχέση με ασθενείς που δε λάμβαναν θεραπεία (259). Επίσης, με βάση απεικονιστικά δεδομένα από ασθενείς που ακολουθούσαν θεραπεία με IFN-α, φαίνεται ότι ένας από τους μηχανισμούς με τον οποίο οι κυτοκίνες οδηγούν σε υπερδιέγερση, άγχος και 'επαγρύπνηση' του οργανισμού είναι η ενεργοποίηση της dACC εγκεφαλικής περιοχής (259). Η σημασία των στοιχείων αυτών κάτω από το πρίσμα της εξέλιξης θα μπορούσε να γίνει ευκολότερα κατανοητή αν παραλληλίσουμε το μηχανισμό με αυτόν κατά τον οποίο ένα ζώο που έχει τραυματιστεί ή μολυνθεί είναι ευάλωτο στις επιθέσεις και γι' αυτό θα πρέπει να παραμείνει σε επαγρύπνηση και ετοιμότητα σε ενδεχόμενη νέα επίθεση (203).

Επομένως, συνδυάζοντας τα παραπάνω δεδομένα φαίνεται ότι οι επιδράσεις των κυτοκινών στα νευρωνικά δίκτυα στον εγκέφαλο υπηρετούν την επιβίωση, θέτοντας ως προτεραιότητα την απόκριση του οργανισμού στην ανοσιακή πρόκληση, ώστε να αντιμετωπιστεί (203).



**Εικόνα 8: Επίδραση των φλεγμονωδών διεργασιών στο Κ.Ν.Σ. στη νευρωνική πλαστικότητα**

Πηγή: Andrew Miller, Biological Psychiatry 2009

## 11. Η ΠΙΘΑΝΗ ΧΡΗΣΗ ΤΗΣ ΣΧΕΣΗΣ ΦΛΕΓΜΟΝΗ- ΚΑΤΑΘΛΙΨΗ ΣΕ ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΕΦΑΡΜΟΓΕΣ

Σε σχέση με τις πιθανές κλινικές εφαρμογές των δεδομένων μεταξύ της ενεργοποίησης του ανοσιακού συστήματος και της κατάθλιψης, φαίνεται ότι ορισμένοι δείκτες φλεγμονής θα μπορούσαν να χρησιμοποιηθούν ως δείκτες σε ότι αφορά στην ανταπόκριση στη θεραπευτική αγωγή.

Καταθλιπτικοί ασθενείς με στοιχεία αυξημένης φλεγμονώδους δραστηριότητας προ θεραπείας, ήταν λιγότερο επιδεκτικοί στη θεραπεία με αντικαταθλιπτικά, λίθιο, ή στέρηση ύπνου (ως πιθανό βραχυπρόθεσμο θεραπευτικό μέσο) (114, 260). Επιπλέον, βρέθηκε ότι ασθενείς με ιστορικό αντοχής σε αντικαταθλιπτικά είχαν αυξημένα επίπεδα IL-6 και πρωτεϊνών οξείας φάσης, σε σύγκριση με καταθλιπτικούς ασθενείς που ανταποκρίθηκαν στην αγωγή (260, 261).

Ακόμη, πρόσφατες μελέτες πρότειναν ότι οι πολυμορφισμοί γονιδίων της IL-1β, του TNF-α, της IFN-γ καθώς και καθοριστικών γονιδίων για τη λειτουργία των T-λεμφοκυττάρων μπορεί να αποτελούν παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση κατάθλιψης και να συσχετίζονται με τη μειωμένη ανταπόκριση στη θεραπεία (143, 262, 263). Αξίζει να σημειωθεί ότι η αντικαταθλιπτική θεραπεία έχει συσχετιστεί με δείκτες φλεγμονής σε 11 από 20 μελέτες που εξέτασαν την ανοσιακή απόκριση ως αποτέλεσμα της αντικαταθλιπτικής αγωγής (22).

Τα παραπάνω στοιχεία ενισχύονται και από *in vitro* μελέτες, όπου βρέθηκε ότι τα αντικαταθλιπτικά φάρμακα μπορούν να αναστείλουν την επαγόμενη από LPS παραγωγή προφλεγμονωδών κυτοκινών και να προάγουν την παραγωγή αντιφλεγμονωδών, όπως της IL-10 (264).

Θα πρέπει επίσης να τονιστεί ότι στη μελέτη της δράσης των αντικαταθλιπτικών στη φλεγμονή, σημαντικό είναι να λαμβάνεται υπ' όψιν ο δείκτης μάζας σώματος (BMI). Ο BMI φαίνεται να συσχετίζεται θετικά με τους αυξημένους περιφερικούς δείκτες φλεγμονής, που εν μέρει σχετίζεται με την ικανότητα του λιπώδους ιστού να παράγει IL-6 καθώς και άλλων κυτοκινών (265, 266). Η σχέση λοιπόν μεταξύ του BMI και της φλεγμονής



αντιπροσωπεύει έναν πολύπλοκο παράγοντα στη σχέση μεταξύ φλεγμονής, κατάθλιψης και αντικαταθλιπτικής αγωγής.

Οι πιο άμεσες θεραπευτικές εφαρμογές σε αυτό το πλαίσιο είναι η εφαρμογή σχημάτων που στοχεύουν στους μηχανισμούς μέσω των οποίων το ανοσιακό σύστημα επιδρά στον εγκέφαλο. Οι πιο άμεσοι στόχοι είναι οι ίδιες οι κυτοκίνες, τα σηματοδοτικά τους μονοπάτια και οι διαμεσολαβητές τους καθώς και τα ενεργοποιημένα κύτταρα του Κ.Ν.Σ., όπως τα μικρογλοιακά κύτταρα. Επίσης, μια υπό συζήτηση ενδιαφέρουσα προσέγγιση είναι και οι αντιφλεγμονώδεις παράγοντες, όπως η IL-10 και ο αυξητικός παράγοντας τύπου ινσουλίνης (IGF), που φαίνεται να παρεμποδίζει τις μεταβολές στη συμπεριφορά, κατόπιν πρόκλησης με LPS ή TNF- $\alpha$  (267). Άλλη μια προτεινόμενη προσέγγιση είναι οι θεραπείες που βασίζονται στις επιδράσεις των κυτοκινών στο μεταβολισμό των μονοαμινών, στη νευροτοξικότητα του Κ.Ν.Σ. (NMDA ανταγωνιστές) και στη νευροτροφική υποστήριξη.

Αξιοσημείωτο είναι ότι, δεδομένης της επίδρασης του στρες και της επακόλουθης ενεργοποίησης του συμπαθητικού νευρικού συστήματος, οι ψυχολογικές παρεμβάσεις, με στόχο την ψυχολογική υποστήριξη και άμεση αντίδραση στο στρες, όπως η ψυχοθεραπεία και η άσκηση σε ορισμένες περιπτώσεις μπορεί να είναι αποτελεσματικές τόσο στη θεραπεία, όσο και στην πρόληψη.

Συνοψίζοντας λοιπόν θα μπορούσε να θεωρηθεί ότι η ανεύρεση και χρήση ειδικών παθοφυσιολογικών βιολογικών δεικτών, κυρίως ανοσιακών, για την παρακολούθηση του αντικαταθλιπτικού θεραπευτικού αποτελέσματος καθώς και για την πρόβλεψη της θεραπευτικής ανταπόκρισης θα μπορούσε να συμπεριληφθεί στο σχεδιασμό των κλινικών μελετών. Ολοένα και νέες μελέτες εξετάζουν την προοπτική αυτή και θέτουν τις προϋποθέσεις, με τις οποίες αυτή θα ήταν εφικτή, με το σχεδιασμό εξατομικευμένων θεραπευτικών πρωτοκόλλων για τους ασθενείς με μείζονα κατάθλιψη .



## **Β. ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ**



## ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ

Υπάρχουν πλέον αρκετές μελέτες που συνηγορούν υπέρ μιας σημαντικής συσχέτισης της ενεργοποίησης του ανοσιακού συστήματος και της Μείζονος Καταθλιπτικής Διαταραχής. Γενικά, έχει αποδειχθεί ότι πολλοί διαμεσολαβητές της ανοσιακής απάντησης, όπως οι κυτοκίνες και τα συνοδά προϊόντα των ανοσοαρμοδίων κυττάρων, μπορούν να αλληλεπιδράσουν με κάθε παθοφυσιολογικό μηχανισμό που φαίνεται να εμπλέκεται στη μείζονα κατάθλιψη, συμπεριλαμβανομένου του μεταβολισμού των νευροδιαβιβαστών, της νευροενδοκρινικής λειτουργίας και της νευρωνικής πλαστικότητας. Τα περισσότερα ευρήματα υποστηρίζουν ότι το ενεργοποιημένο ανοσιακό σύστημα συμμετέχει στην παθοφυσιολογία της διαταραχής, μέσω της φλεγμονώδους διεργασίας.

Η κατανόηση και αποσαφήνιση των παθοφυσιολογικών μηχανισμών καθώς και η αναγνώριση νέων βιολογικών δεικτών στη μείζονα κατάθλιψη, θα μπορούσε να συμβάλει στην παρακολούθηση και εκτίμηση του αποτελέσματος της αντικαταθλιπτικής αγωγής και ενδεχομένως σε αποτελεσματικότερες θεραπευτικές παρεμβάσεις, με τη βοήθεια νέων νευροβιολογικών στόχων.

Σκοπός της παρούσας μελέτης είναι η διερεύνηση της αλληλεπίδρασης μεταξύ παραμέτρων του ανοσιακού, του νευρικού και του ενδοκρινικού συστήματος σε γυναίκες με μείζονα καταθλιπτική διαταραχή και ο έλεγχος των μεταβολών τους σε σχέση με την αντικαταθλιπτική θεραπευτική αγωγή και την ποιότητα της θεραπευτικής απάντησης.



# 1. ΥΛΙΚΑ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ

## 1.1. Ασθενείς και υγιείς μάρτυρες

Από το Νοέμβριο του 2006 μέχρι τον Ιούνιο του 2009 μελετήθηκαν συνολικά 80 γυναίκες, εκ των οποίων οι 40 ήταν ασθενείς με διάγνωση Μείζονος Καταθλιπτικής Διαταραχής, που νοσηλεύτηκαν στο Τμήμα Βραχείας Νοσηλείας του Αιγινήτειου Νοσοκομείου και οι 40 ήταν υγιείς μάρτυρες από την τοπική κοινότητα. Οι υγιείς μάρτυρες είχαν ανάλογη ηλικία, δείκτη μάζας σώματος (BMI) και εμμηνοπαυσιακή κατάσταση με τις ασθενείς. Τόσο οι ασθενείς όσο και οι μάρτυρες έδωσαν έγγραφη συγκατάθεση για τη συμμετοχή τους και το πρωτόκολλο της μελέτης εγκρίθηκε από την Επιστημονική Επιτροπή και την Επιτροπή Ηθικής και Δεοντολογίας του Αιγινήτειου Νοσοκομείου. Στη μελέτη συμπεριλήφθησαν ασθενείς που πληρούσαν τα κριτήρια του μείζονος καταθλιπτικού επεισοδίου, σύμφωνα με το ταξινομικό σύστημα DSM-IV-TR (APA 2000). Η βαρύτητα του μείζονος καταθλιπτικού επεισοδίου εκτιμήθηκε με την κλίμακα Hamilton (HDRS).

Πίνακας 1: Κατανομή ασθενών και μαρτύρων

Παράμετρος	Ασθενείς	Μάρτυρες
Αριθμός	40	40
Μέση Ηλικία ( $\pm$ SD) (χρόνια)	51,1 (10,7)	52,3 (8,44)
Μέση HDRS ( $\pm$ SD)	35,7 (7,62)	-
Μέσος Δ.Μ.Σ. (BMI) ( $\pm$ SD) (kg/ m <sup>2</sup> )	26,6 (5,8)	26,4 (3,4)
Εμμηνοπαυσιακή φάση ( $\pm$ SD)	19 (47,5%)	17 (42,5%)

Τόσο οι ασθενείς όσο και οι υγιείς, κατόπιν εξέτασης, που προηγήθηκε της μελέτης, ελέγχθηκαν και δεν εμφάνιζαν χρόνιες ή οξείες φλεγμονές, αλλεργικές αντιδράσεις, χρόνια νοσήματα που επηρεάζουν το ανοσιακό και

ενδοκρινικό σύστημα (π.χ. νεοπλασίες, ανοσοανεπάρκειες, αυτοάνοσα νοσήματα) και δεν έκαναν χρήση φαρμάκων που επηρεάζουν το ανοσιακό σύστημα (π.χ. κορτικοειδή). Επίσης, δεν έπασχαν από επιληψία, νευρική ανορεξία, βουλιμία, με προηγηθείσα διάγνωση σχιζοφρένειας, σοβαρή διαταραχή προσωπικότητας, εξάρτηση σε ουσίες (εκτός από την καφεΐνη και τη νικοτίνη) ή άλλες ψυχικές διαταραχές, πλην της μείζονος κατάθλιψης (για τους ασθενείς). Τέλος οι μάρτυρες εκτός των παραπάνω προϋποθέσεων δεν είχαν συγγενείς πρώτου βαθμού με καταθλιπτική διαταραχή.

Η διάγνωση τόσο στις ασθενείς όσο και στις υγιείς μάρτυρες επιβεβαιώθηκε μετά από κλινική αξιολόγηση και συνέντευξη (Structured Clinical Interview) σύμφωνα με το DSM-IV (268).

Αμέσως μετά την εισαγωγή των ασθενών στην Κλινική συμπληρώθηκε η κλίμακα κατάθλιψης του Hamilton (HDRS) για την αποτίμηση της κλινικής βαρύτητας της κατάθλιψης τους. Οι ασθενείς δε λάμβαναν φαρμακευτική αγωγή με ψυχοτρόπα φάρμακα τουλάχιστον για μια εβδομάδα, πριν την εισαγωγή τους, με εξαίρεση τη λήψη μικρών δόσεων βενζοδιαζεπινών (έως του ισοδύναμου των 5mg diazepam ημερησίως). Οι 20 ασθενείς κατά τη διάρκεια της νοσηλείας τους έλαβαν αντικαταθλιπτική φαρμακευτική αγωγή για 6 εβδομάδες με αντικαταθλιπτικά φάρμακα πρώτης γραμμής σε επαρκείς δόσεις, κυρίως εκλεκτικούς αναστολείς επαναπρόσληψης της σεροτονίνης (SSRIs), αναστολείς επαναπρόσληψης της σεροτονίνης και της νορεπινεφρίνης (SNRIs), ή συνδυασμό και των δύο. Οι άλλες 20, ως ανθεκτικές σε αντικαταθλιπτική φαρμακοθεραπεία κατά το τρέχον επεισόδιο, είχαν σύσταση για ηλεκτροσπασμοθεραπεία (ECT).

Οι ασθενείς που ακολούθησαν φαρμακευτική αγωγή για έξι εβδομάδες, επαναξιολογήθηκαν με βάση την κλίμακα Hamilton και κατόπιν επιτυχούς θεραπείας ( μείωση της HDRS  $\geq 50\%$ ) εξήλθαν από το νοσοκομείο. Οι ανθεκτικές τη φαρμακοθεραπεία ασθενείς υπεβλήθησαν σε μια σειρά από 8-12 συνεδρίες αμφοτερόπλευρης ηλεκτροσπασμοθεραπείας και μετά την επανεκτίμηση της κλινικής βελτίωσης τους (μείωση της βαθμολογίας τους στη HDRS  $\geq 50\%$ ), εξήλθαν δύο ημέρες μετά από την τελευταία συνεδρία.



## 1.2. Μεθοδολογία

### 1.2.1. Λήψη δειγμάτων

Η αιμοληψία σε όλους τους συμμετέχοντες, που ήταν σε νηστεία από το προηγούμενο βράδυ, πραγματοποιήθηκε τις πρωινές ώρες (08.00-09.00).

Τα αρχικά δείγματα των ασθενών συλλέχθηκαν την πρώτη ημέρα νοσηλείας τους και τα τελικά δείγματα πριν την έξοδό τους από το νοσοκομείο (για τους ασθενείς που ακολούθησαν φαρμακευτική αγωγή) είτε 24 ώρες μετά την τελευταία συνεδρία ECT (ανθεκτικοί ασθενείς που υπεβλήθησαν σε ηλεκτροσπασμοθεραπεία). Συλλέχθηκε περιφερικό αίμα σε σωληνάρια διαχωρισμού ορού (SSTs), το οποίο στη συνέχεια φυγοκεντρήθηκε και τα δείγματα των ορών, εφόσον διαχωρίστηκαν σε μικρές ποσότητες (aliquots) , συντηρήθηκαν στους  $-80^{\circ}\text{C}$ , σε βαθιά κατάψυξη.

Ο προσδιορισμός των παραμέτρων έλαβε μέρος στο Εργαστήριο Βιοπαθολογίας και Ανοσολογίας του Αιγινήτειου Νοσοκομείου.

### 1.2.2. Προσδιορισμός ανοσιακών παραμέτρων

*Κυτοκίνες TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ , IL-4 και PGE<sub>2</sub>*

Ο προσδιορισμός των συγκεντρώσεων των κυτοκινών TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$  και της IL-4 και της PGE<sub>2</sub> στον ορό έγινε με την ανοσοενζυμική μέθοδο ELISA. Η μέθοδος αυτή χρησιμοποιείται για τον ποσοτικό προσδιορισμό αντιγόνου ή αντισώματος με τη χρήση αντισώματος συζευγμένου με ένζυμο και υποστρώματος που σχηματίζει ένα έγχρωμο προϊόν, το οποίο φωτομετρείται. Ο προσδιορισμός της ενζυμικής δράσης του συμπλέγματος αντίσωμα-αντιγόνο-ένζυμο γίνεται σε στερεά επιφάνεια.

Τα πρωτόκολλα για τον TNF- $\alpha$ , την IFN- $\gamma$  και την IL-4 βασίζονται στην τεχνική της ποσοτικής «σάντουιτς» ELISA (sandwich ELISA). Το πρωτόκολλο για την προσταγλανδίνη PGE<sub>2</sub> βασίζεται στην τεχνική τη «άμεσης ανταγωνιστικής ELISA» (forward sequential competitive binding ELISA). Και οι δύο τύποι ELISA βασίζονται σε κοινές αρχές μεθοδολογίας με μικρές διαφοροποιήσεις.

Αναλυτικότερα, ένα μονοκλωνικό ή πολυκλωνικό αντίσωμα ειδικό για την κάθε ουσία που εξετάζεται προσροφάται στη μικροπλάκα (96 θέσεων).

Τα πρότυπα δείγματα καθώς και τα προς προσδιορισμό δείγματα προστίθενται στην πλάκα και τα υπάρχοντα αντίστοιχα αντιγόνα δεσμεύονται στα προσκολλημένα αντισώματα της πλάκας. Για την κάθε προσδιορισθείσα ουσία συστάθηκαν, άμεσα πριν τη χρήση τους, τα αντίστοιχα πρότυπα δείγματα και σε συγκεκριμένες διαδοχικές αραιώσεις, έτσι ώστε να κατασκευαστεί η αντίστοιχη πρότυπη καμπύλη συγκέντρωσης- οπτικής πυκνότητας.

Κατόπιν ακολουθεί δεδομένος χρόνος επώασης σε κατάλληλες συνθήκες θερμοκρασίας, υγρασίας και φωτός. Για τον TNF- $\alpha$ , την IFN- $\gamma$  και την IL-4 ο πρώτος χρόνος επώασης είναι 2 ώρες, ενώ για την PGE<sub>2</sub> 1ώρα.

Ακολουθεί έκπλυση με ειδικό ρυθμιστικό διάλυμα συγκεκριμένου pH, που παρασκευάζεται πριν τη χρήση του ( 4 πλύσεις της πλάκας για τον TNF- $\alpha$  και την IFN- $\gamma$  και 3 πλύσεις για την IL-4), για αφαίρεση των μη δεσμευμένων αντισωμάτων και στη συνέχεια προστίθεται ένα αντι-αντίσωμα συζευγμένο με ένζυμο ειδικό για την κάθε ουσία.

Στο πρωτόκολλο της PGE<sub>2</sub> δεν ακολουθεί πλύση, αλλά άμεση προσθήκη ορισμένου όγκου διαλύματος αντι-αντισώματος συζευγμένου με ειδικό για την προσταγλανδίνη ένζυμο.

Κατόπιν νέας επώασης (2 ώρες για όλες τις ουσίες) και νέας έκπλυσης (4 πλύσεις για όλες τις ουσίες), η προσθήκη ειδικού διαλύματος υποστρώματος έχει ως αποτέλεσμα την ανάπτυξη χρώματος που είναι ανάλογο της ποσότητας της προσδιορισθείσας ουσίας.

Η ανάπτυξη του χρώματος διακόπτεται με ένα διάλυμα που σταματά την αντίδραση – διάλυμα θειικού οξέος 2N-( επώαση 30΄) και φωτομετρείται η ένταση του χρώματος σε ανάλογο μήκος κύματος (το φωτόμετρο ρυθμίζεται στα 450nm με διορθωτική μέτρηση στα 540nm για όλες τις υπό προσδιορισμό ουσίες).

Ο TNF-α, η IFN-γ και η IL-4 μετρήθηκαν με τη χρήση των προτυποποιημένων πρωτοκόλλων και αντιδραστηρίων της Quantikine Human TNF-α, IFN-γ και IL-4 της εταιρείας R&D ( R&D Systems, UK). Οι ελάχιστες ανιχνεύσιμες συγκεντρώσεις για τον TNF-α είναι 1,6 pg/ml, για την IFN-γ 8pg/ml, για την IL-4 λιγότερο από 10pg/ml. Η PGE<sub>2</sub> προσδιορίσθηκε με τη χρήση του προτυποποιημένου πρωτοκόλλου Parameter Human PGE<sub>2</sub> της εταιρείας R&D ( R&D Systems, UK) σύμφωνα με τις οδηγίες του κατασκευαστή. Η ελάχιστη ανιχνεύσιμη συγκέντρωση για την PGE<sub>2</sub> κυμαίνεται από 16.0 έως 41,4pg/ml.

#### *Πρωτεΐνη οξείας φάσης CRP*

Η συγκέντρωση της C- αντιδρώσα πρωτεΐνη στον ορό προσδιορίσθηκε με ανοσονεφελομετρική μέθοδο υψηλής ευαισθησίας (high sensitive immunonephelometry), Η αρχή της μεθόδου βασίζεται στη μέτρηση της σκέδασης του φωτός όταν μια δέσμη ακτινών από μια φωτεινή πηγή προσπέσει σε σωματίδια ή μακρομόρια που βρίσκονται σε διάλυμα. Για τη μέτρηση των επιπέδων CRP χρησιμοποιήθηκε το προτυποποιημένο πρωτόκολλο και τα αντίστοιχα αντιδραστήρια Cardio Phase hs CRP (Siemens) και ο αναλυτής BN// Behring Nephelometer II System. Η ελάχιστη ανιχνεύσιμη συγκέντρωση για τη hs CRP είναι 0,0175 mg/dl.

### **1.2.3 Προσδιορισμός παραμέτρων σχετικών με το μεταβολισμό της τρυπτοφάνης**

*2,3-διοξυγεννάση της ινδολαμίνης (IDO), σεροτονίνη (5-HT), και 5-ύδροξυ-ινδολοακετικού οξέος (5-HIAA)*

Οι συγκεντρώσεις του IDO, της 5-HT, και του 5-HIAA στον ορό προσδιορίστηκαν με την ανοσοενζυμική μέθοδο ELISA.

Συγκεκριμένα, ο προσδιορισμός του ενζύμου IDO και του μεταβολίτη 5-HIAA βασίστηκε στην τεχνική της ποσοτικής «sandwich ELISA», με μεθοδολογία ανάλογη με αυτή που περιγράφηκε αναλυτικά παραπάνω, στη μέτρηση των ανοσιακών παραμέτρων, με μικρές διαφοροποιήσεις σε ότι αφορά στους χρόνους επώασης και στις εκπλύσεις αντίστοιχα. Για τις μετρήσεις των συγκεντρώσεων των IDO και 5HIAA χρησιμοποιήθηκαν τα προτυποποιημένα πρωτόκολλα και τα αντίστοιχα αντιδραστήρια Human Indoleamine 2,3-dioxygenase ELISA και Human 5-hydroxyindolacetic acid ELISA ( Cusabio Biotech Co.LTD). Το ελάχιστο όριο ανιχνεύσιμης συγκέντρωσης για το IDO είναι τυπικά λιγότερο από 0,195 ng/ml και για το 5-HIAA είναι τυπικά λιγότερο από 0,156 ng/ml.

Η σεροτονίνη μετρήθηκε με τη χρήση του προτυποποιημένου πρωτοκόλλου και των αντιστοίχων αντιδραστηρίων Serotonin Elisa, της εταιρείας IBL (IBL International GMBH). Η προετοιμασία των δειγμάτων (μετατροπή της σεροτονίνης σε N-ακυλοσεροτονίνη), επιτεύχθηκε με ακυλίωση των δειγμάτων και πολύωρη επώαση, σύμφωνα με τις οδηγίες του πρωτοκόλλου (long version of acylation). Το πρωτόκολλο ακολουθεί την αρχή της μεθόδου της ανταγωνιστικής ELISA. Η ελάχιστη ανιχνεύσιμη συγκέντρωση για τη σεροτονίνη είναι 1,50 ng/ml.

#### **1.2.4 Προσδιορισμός του νευροτροφικού παράγοντα BDNF**

Τα επίπεδα του BDNF στον ορό τόσο των ασθενών, όσο και των μαρτύρων μετρήθηκαν ανοσοενζυμικά με ποσοτική sandwich ELISA, που περιγράφηκε ανωτέρω, με το προτυποποιημένο πρωτόκολλο και τα αντίστοιχα αντιδραστήρια Quantikine Human BDNF Immunoassay (R&D Systems, UK), σύμφωνα με τις οδηγίες του κατασκευαστή. Η ελάχιστη ανιχνεύσιμη συγκέντρωση για τον BDNF είναι τυπικά μικρότερη από 20 pg/ml.

### **1.2.5 Προσδιορισμός της κορτιζόλης και της προλακτίνης**

Οι ορμόνες κορτιζόλη και προλακτίνη προσδιορίστηκαν στον ορό με τη μέθοδο της άμεσης χημειοφωταύγειας με ακριδινικό εστέρα σε συνδυασμό με ανοσολογική τεχνική, στον αναλυτή Advia Centaur XP Immunoassay System (Siemens).

Η χημειοφωταύγεια είναι η παραγωγή ηλεκτρομαγνητικής ακτινοβολίας φωτός από την απελευθερωμένη ενέργεια που προκύπτει από μία χημική αντίδραση. Τα αντιγόνα και τα επεξεργασμένα αντισώματα με τον ανιχνευτή χημειοφωταύγειας, αφήνονται να αντιδράσουν μεταξύ τους και να σχηματίσουν ένα σύμπλεγμα αντιγόνου-αντισώματος. Σε αυτά τα αντιγόνα τα συνδεδεμένα με την ουσία χημειοφωταύγειας, προστίθεται κάποιο υπόστρωμα ώστε να αρχίσει η αντίδραση χημειοφωταύγειας. Η χημειοφωταύγεια που παράγεται μετριέται από ένα σωλήνα φωτοπολλαπλασιασμού και ένα φωτόμετρο. Στην βάση της εκπομπής της χημειοφωταύγειας, εκτιμείται η συγκέντρωση του αναλύτη.

### **1.3 Στατιστική ανάλυση**

Η στατιστική ανάλυση των δεδομένων πραγματοποιήθηκε με τη χρήση του λογισμικού Statistical Package for the Social Sciences (SPSS Inc, Chicago IL, USA) έκδοση 17.0 και του Stata statistical software package (StataCorp LP, College Station, TX, USA) έκδοση 11.0. Ο λογαριθμικός μετασχηματισμός χρησιμοποιήθηκε για να βελτιώσει την κανονικότητα στην κατανομή των βιοχημικών παραμέτρων, όπου ήταν απαραίτητος. Η δοκιμασία Student's T-test για ανεξάρτητα αλλά και για συσχετισμένα δείγματα χρησιμοποιήθηκε για σύγκριση μέσων τιμών (ή μέσων λογαριθμισμένων τιμών) μεταξύ καταθλιπτικών και μη-καταθλιπτικών γυναικών και μεταξύ αρχικών και τελικών τιμών (μόνο για καταθλιπτικές ασθενείς), αντίστοιχα. Όταν η κανονικότητα των κατανομών παρέμενε μη ικανοποιητική, ακόμα και μετά από λογαριθμικό μετασχηματισμό, προτιμήθηκαν μη-παραμετρικές δοκιμασίες για απευθείας

συγκρίσεις μεταβλητών και, συγκεκριμένα, η μη-παραμετρική δοκιμασία Wilcoxon-Mann-Whitney test (για ανεξάρτητα δείγματα) και η μη-παραμετρική δοκιμασία Wilcoxon signed-rank test (για συσχετισμένα δείγματα) για συγκρίσεις μεταξύ καταθλιπτικών και μη-καταθλιπτικών γυναικών και μεταξύ αρχικών και τελικών τιμών, αντίστοιχα. Για συγκρίσεις μέσων τιμών (ή μέσων λογαριθμισμένων τιμών) ανάμεσα σε μη-καταθλιπτικές γυναίκες και τις δύο υπο-ομάδες γυναικών που υπέστησαν θεραπεία (φαρμακοθεραπεία, ηλεκτροσπασμοθεραπεία) χρησιμοποιήθηκε ανάλυση διακύμανσης (Analysis of Variance, ANOVA) και απλή γραμμική παλινδρόμηση (συνολικά σύγκριση σε τρεις ομάδες γυναικών ταυτόχρονα ή σύγκριση ανά δύο ομάδες κάθε φορά, αντίστοιχα). Αντίστοιχα, όταν η κανονικότητα στην κατανομή των ομάδων παρέμενε προβληματική, παρά τον ενδεχόμενο λογαριθμικό μετασχηματισμό, χρησιμοποιήθηκαν οι μη-παραμετρικές δοκιμασίες Kruskal-Wallis και Wilcoxon-Mann-Whitney. Μοντέλα πολλαπλής γραμμικής παλινδρόμησης χρησιμοποιήθηκαν για να αντισταθμίσουμε το ενδεχόμενο πιθανού συγχυτικού αποτελέσματος της ηλικίας ή του δείκτη μάζας σώματος στις συγκρίσεις των βιοχημικών μετρήσεων, μεταξύ καταθλιπτικών και μη-καταθλιπτικών γυναικών, εκ των προτέρων λαμβάνοντας υπ' όψιν τις δύο αυτές παραμέτρους. Μοντέλα πολλαπλής παλινδρόμησης χρησιμοποιήθηκαν και για να εξετασθούν διαφοροποιήσεις στις τελικές τιμές βιοχημικών παραμέτρων ανάμεσα στις δύο υποομάδες καταθλιπτικών γυναικών, λαμβάνοντας υπ' όψιν εκ των προτέρων τις αρχικές τους τιμές. Πιθανές συσχετίσεις ανάμεσα σε βιοχημικές παραμέτρους εξετάστηκαν με τη χρήση του συντελεστή συσχέτισης Spearman. Το επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας ορίστηκε σε  $p$ -value  $<0,05$ .

## 2. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

### 2.1. Αποτελέσματα συγκρίσεων μεταξύ ασθενών με μείζονα καταθλιπτική διαταραχή προ θεραπείας και υγιών μαρτύρων

Οι αρχικές συγκεντρώσεις των προφλεγμονωδών κυτοκινών TNF- $\alpha$  ( $p < 0,001$ ) και IFN- $\gamma$  ( $p < 0,001$ ) του συνόλου των καταθλιπτικών ασθενών ήταν στατιστικά σημαντικά υψηλότερες σε σύγκριση με τις αντίστοιχες των υγιών εθελοντών. Η ίδια παρατήρηση ισχύει και στη σύγκριση των επιπέδων των TNF- $\alpha$  και IFN- $\gamma$  των υγιών μαρτύρων με κάθε μία από τις δύο υποομάδες των καταθλιπτικών, δηλαδή τους ασθενείς που υπεβλήθησαν σε ηλεκτροσπασμοθεραπεία (ομάδα ηλεκτροσπασμοθεραπείας) και τους ασθενείς που ακολούθησαν αντικαταθλιπτική φαρμακευτική αγωγή (ομάδα φαρμακοθεραπείας).

Τα επίπεδα της αντιφλεγμονώδους κυτοκίνης IL-4 δεν παρουσιάζουν σημαντικές διαφορές ανάμεσα στους ασθενείς και στους μάρτυρες, τόσο στο σύνολο των ασθενών όσο και σε κάθε υποομάδα ξεχωριστά.

Η συγκέντρωση της CRP ήταν σημαντικά αυξημένη στους ασθενείς κατά την εισαγωγή τους στο νοσοκομείο, σε σύγκριση με τους μάρτυρες ( $p < 0,001$ ). Η ίδια σημαντική αύξηση προκύπτει και όταν συγκρίνονται οι υγιείς με κάθε υποομάδα ασθενών με μείζονα κατάθλιψη.

Τα αρχικά επίπεδα της PGE<sub>2</sub> του συνόλου των ασθενών δε διέφεραν σημαντικά από τα αντίστοιχα των υγιών ατόμων. Όμως, στην περίπτωση της σύγκρισης των μαρτύρων με την ομάδα , ηλεκτροσπασμοθεραπείας οι αρχικές συγκεντρώσεις της PGE<sub>2</sub> βρέθηκαν σημαντικά υψηλότερες ( $p < 0,001$ ).

Επίσης, τα επίπεδα του ενζύμου IDO παρατηρούνται σημαντικά υψηλότερα στους ασθενείς με μείζονα κατάθλιψη , στο σύνολο και σε κάθε επιμέρους υποομάδα, σε σύγκριση με την ομάδα των εθελοντών ( $p < 0,001$ ).

Αντίθετα, η σεροτονίνη βρίσκεται σε σημαντικά χαμηλότερες συγκεντρώσεις στους καταθλιπτικούς, χωρίς να παρουσιάζει διαφοροποιήσεις μεταξύ των υποομάδων ( $p < 0,001$ ). Από την άλλη πλευρά, η συγκέντρωση του μεταβολίτη 5-HIAA δε φαίνεται να διαφέρει ανάμεσα στην ομάδα των μαρτύρων την ομάδα των ασθενών, συνολικά και κατά υποομάδα.

Ο νευροτροφικός παράγοντας BDNF βρέθηκε να είναι σε σημαντικά χαμηλότερα επίπεδα στους ασθενείς, συνολικά και σε κάθε ομάδα που ακολούθησε διαφορετική θεραπεία, σε σύγκριση με τα επίπεδα των υγιών εθελοντών ( $p < 0,001$ ).

Τέλος, οι αρχικές συγκεντρώσεις τόσο της κορτιζόλης, όσο και της προλακτίνης των ασθενών εμφανίζονται σημαντικά αυξημένες σε σχέση με τις συγκεντρώσεις των υγιών ( $p < 0,05$  και  $p < 0,001$  αντίστοιχα). Το ίδιο αποτέλεσμα προκύπτει κατόπιν σύγκρισης των μαρτύρων με κάθε επιμέρους υποομάδα.



Πίνακας 2: Μέση τιμή ( $\pm$  τυπική απόκλιση) ή N(%) των μεταβλητών και σύγκριση μεταξύ του συνόλου των ασθενών και των μαρτύρων

παράμετρος	μη-καταθλιπτικές			καταθλιπτικές		
	(N=40)			(N=40)		
		αρχική	<i>p-value</i> (αρχική vs. μη- καταθλιπτικές)	τελική	<i>p-value</i> (τελική vs. μη- καταθλιπτικές)	<i>p-value</i> (τελική vs. αρχική)
ηλικία (έτη)	52,3 (8,44)	51,1 (10,7)	<0.579	-	-	-
εμμηνόπαυση	17 (42,5%)	19 (47,5%)	0,822	-	-	-
$\Delta$ ΜΣ (kg/m <sup>2</sup> )	26,4 (3,40)	26,6 (5,80)	0,845	26,7 (6,00)	0,824	0,003
HDRS	-	35,7 (7,62)	-	15,7 (8,99)	-	<0,001
CRP <sup>LN</sup> (mg/dl)	0,07 (0,033)	0,46 (0,587)	<0,001 <sup>aa</sup>	0,39 (0,582)	<0,001 <sup>aa</sup>	0,145
prolactin <sup>LN</sup> (ng/ml)	8,00 (3,050)	34,50 (39,697)	<0,001 <sup>aa</sup>	24,56 (30,175)	<0,001 <sup>aa</sup>	0,043
cortisol(mcg/dl)	9,34 (1,269)	10,89 (4,132)	0,028 <sup>aa</sup>	7,81 (2,335)	0,001 <sup>aa</sup>	<0,001
IL-4 <sup>NP</sup> (pg/ml)	7,04 (0,441)	7,02 (0,776)	0,606	6,89 (0,731)	0,288	0,065
TNF- $\alpha$ <sup>LN</sup> (pg/ml)	4,55 (1,841)	7,35 (1,972)	<0,001 <sup>aa</sup>	6,94 (2,116)	0,001 <sup>aa</sup>	0,051
IFN- $\gamma$ <sup>NP</sup> (pg/ml)	10,85 (0,189)	11,12 (0,991)	<0,001 <sup>a</sup>	11,32 (0,696)	<0,001 <sup>aa</sup>	0,352
PGE2(pg/ml)	1421,5 (178,37)	1536,7 (536,22)	0,204	1493,4 (674,15)	0,518	0,585
IDO <sup>LN</sup> (ng/ml)	4,14 (4,266)	16,79 (13,534)	<0,001 <sup>aa</sup>	12,41 (10,960)	<0,001 <sup>aa</sup>	<0,001
5HIAA <sup>NP</sup> (ng/ml)	1,77 (1,148)	1,83 (1,059)	0,619	1,64 (0,901)	0,904	0,949
Serotonin <sup>NP</sup> (ng/ml)	197,39 (122,549)	20,86 (7,949)	<0,001 <sup>aa</sup>	24,62 (25,930)	<0,001 <sup>aa</sup>	0,156
BDNF(pg/ml)	29288 (2970,5)	16775 (6133,7)	<0,001 <sup>aa</sup>	18134 (6963,6)	<0,001 <sup>aa</sup>	0,142

\*/\*\*: συγκρίσεις ανάμεσα σε υπο-ομάδες καταθλιπτικών γυναικών και των μη-καταθλιπτικών, για έκαστη υπο-ομάδα και χρονική στιγμή ξεχωριστά, \* = p-value <0,05, \*\* = p-value<0,01, a = p-value <0,05, aa = p-value <0,01, a εκθέτης: συγκρίσεις μεταξύ καταθλιπτικών και μη-καταθλιπτικών γυναικών, λαμβάνοντας υπ' όψιν την ηλικία και τον  $\Delta$ .Μ.Σ.

LN: απαιτήθηκε λογαριθμικός μετασχηματισμός τιμών κατά την στατιστική ανάλυση (ωστόσο στον πίνακα αναφέρονται οι αρχικές μέσες τιμές)  
NP: απαιτήθηκαν μη-παραμετρικές δοκιμασίες, λόγω έλλειψης κανονικότητας

Πίνακας 3: Μέση τιμή (± τυπική απόκλιση) ή N(%) των μεταβλητών και σύγκριση μεταξύ των υποομάδων των ασθενών και των μαρτύρων

παράμετρος	μη-καταθλιπτικές		υπό φαρμακοθεραπεία		υπό ηλεκτροσπασμοθεραπεία		p-value (τελική vs. αρχική)
	(N=40)		(N=20)		(N=20)		
		αρχική	τελική	p-value (τελική vs. αρχική)	αρχική	τελική	p-value (τελική vs. αρχική)
ηλικία (έτη)	52,3 (8,44)	51,9 (9,73)	-	-	50,3 (11,84)	-	-
εμμηνόπαυση	17 (42,5%)	11 (55,0%)	-	-	8 (40,0%)	-	-
ΔΜΣ (kg/m <sup>2</sup> )	26,4 (3,40)	26,4 (5,58)	26,5 (6,01)	<b>0,03</b>	26,9 (6,25)	27,0 (6,23)	<b>0,038</b>
HDRS	-	33,8 (8,50)	15,9 (7,35)	<b>&lt;0,001</b>	37,9 (6,00)	15,4 (10,73)	<b>&lt;0,001</b>
CRP <sup>LN</sup> (mg/dl)	0,07 (0,033)	0,49 (0,732)**	<b>0,19 (0,199)**</b> <sup>b/cc</sup>	<b>0,001</b>	0,41 (0,414)**	<b>0,58 (0,761)**</b> <sup>b/cc</sup>	0,567
prolactin <sup>LN</sup> (ng/ml)	8,00 (3,050)	34,46 (41,915)**	<b>26,31 (25,768)**</b> <sup>b/c</sup>	0,988	34,54 (38,442)**	<b>22,80 (34,619)**</b> <sup>b/c</sup>	<b>0,01</b>
cortisol (mcg/dl)	9,34 (1,269)	11,33 (5,348)*	7,96 (2,353)**	<b>0,012</b>	10,46 (2,459)*	7,66 (2,368)**	<b>&lt;0,001</b>
IL-4 <sup>NP</sup> (pg/ml)	7,04 (0,441)	7,11 (0,791)	6,93 (0,746)	0,095	6,94 (0,772)	6,85 (0,734)	0,33
TNF-α <sup>LN</sup> (pg/ml)	4,55 (1,841)	<b>7,98 (2,132)**</b> <sup>b</sup>	7,235 (2,117)**	<b>0,011</b>	<b>6,73 (1,615)*</b> <sup>b</sup>	6,65 (2,128)**	0,567
IFN-γ <sup>NP</sup> (pg/ml)	10,85 (0,189)	<b>11,07 (1,383)**</b> <sup>b</sup>	<b>11,55 (0,896)**</b> <sup>bb/cc</sup>	0,848	<b>11,18 (0,317)**</b> <sup>b</sup>	<b>11,08 (0,279)**</b> <sup>bb/cc</sup>	0,125
PGE2 (pg/ml)	1421,5 (178,37)	<b>1317,0 (461,76)</b> <sup>bb</sup>	<b>1181,6 (551,48)*</b> <sup>bb/c</sup>	0,234	<b>1756,5 (524,73)**</b> <sup>bb</sup>	<b>1805,2 (651,21)**</b> <sup>bb/c</sup>	0,667
IDO <sup>LN</sup> (ng/ml)	4,14 (4,266)	14,84 (10,678)**	14,21 (12,157)**	0,127	18,65 (15,838)**	10,71 (9,640)**	<b>&lt;0,001</b>
5HIAA <sup>NP</sup> (ng/ml)	1,77 (1,148)	2,05 (1,350)	<b>1,28 (0,990)</b> <sup>b/cc</sup>	0,108	1,60 (0,636)	<b>2,01 (0,647)</b> <sup>b/cc</sup>	<b>0,004</b>
Serotonin <sup>NP</sup> (ng/ml)	197,39 (122,549)	22,75 (10,321)**	29,94 (36,121)**	0,287	18,97 (3,957)**	19,31 (3,983)**	0,232
BDNF (pg/ml)	29288 (2970,5)	16140 (6583,2)**	17947 (8313,9)**	0,188	17409 (5747,8)**	18321 (5508,2)**	0,48

\*/\*\*: συγκρίσεις ανάμεσα σε υπο-ομάδες καταθλιπτικών γυναικών και των μη-καταθλιπτικών, για έκαστη υπο-ομάδα και χρονική στιγμή ξεχωριστά, \* = p-value <0,05, \*\* = p-value <0,01

b εκθέτης: συγκρίσεις ανάμεσα σε υπο-ομάδες καταθλιπτικών γυναικών, κατά την ίδια χρονική στιγμή (είτε αρχική vs. αρχική είτε τελική vs. τελική), b = p-value <0,05, bb = p-value <0,01

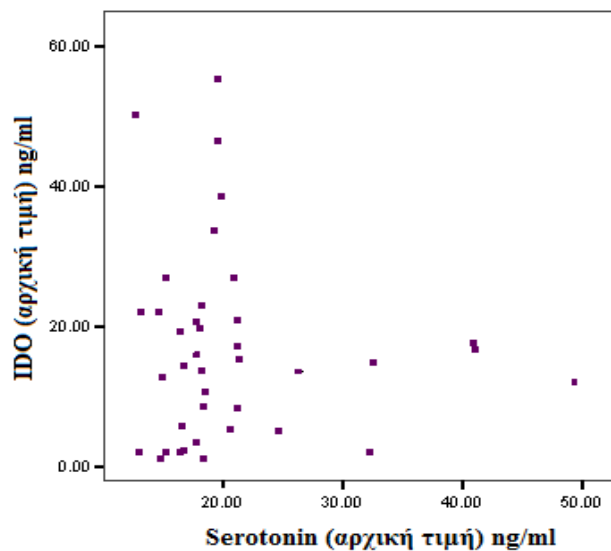
c εκθέτης: συγκρίσεις ανάμεσα σε υπο-ομάδες καταθλιπτικών γυναικών, κατά την τελική χρονική στιγμή, λαμβάνοντας υπόψιν την αρχική τιμή έκαστης ασθενούς, c = p-value <0,05, cc = p-value <0,01

LN: απαιτήθηκε λογαριθμικός μετασχηματισμός τιμών κατά την στατιστική ανάλυση (ωστόσο στον πίνακα αναφέρονται οι αρχικές μέσες τιμές)

NP: απαιτήθηκαν μη-παραμετρικές δοκιμασίες, λόγω έλλειψης κανονικότητας

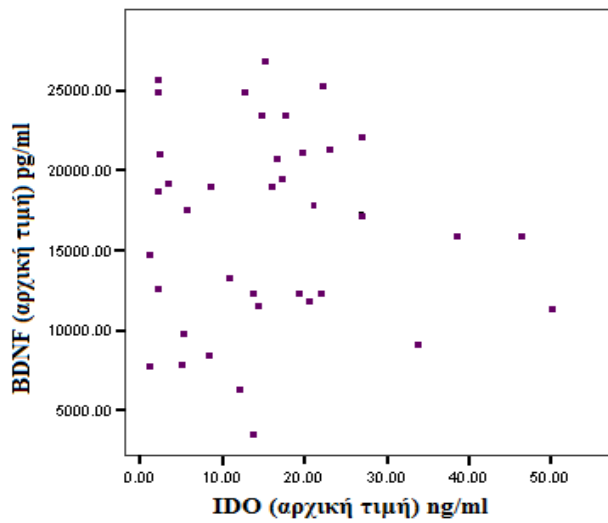
Επίσης, το IDO συσχετίζεται θετικά με την IFN- $\gamma$  ( $\rho=0,440$ ,  $p<0,001$ ) και τον TNF- $\alpha$  ( $\rho=0,397$ ,  $p<0,001$ ) τόσο στους ασθενείς, όσο και στους μάρτυρες και με την CRP ( $\rho=0,499$ ,  $p<0,001$ ) και την κορτιζόλη ( $\rho=0,363$ ,  $p<0,001$ ) στους μάρτυρες.

Από την άλλη μεριά, η σεροτονίνη συσχετίζεται αρνητικά με το IDO ( $\rho=-0,526$ ,  $p<0,001$ ), την IFN- $\gamma$  ( $\rho=-0,551$ ,  $p<0,001$ ), τον TNF- $\alpha$  ( $\rho=-0,586$ ,  $p<0,001$ ), την CRP ( $\rho=-0,469$ ,  $p<0,001$ ) και την προλακτίνη ( $\rho=-0,500$ ,  $p<0,001$ ), ενώ παρουσιάζει έντονη θετική συσχέτιση με τον BDNF ( $\rho=0,745$ ,  $p<0,001$ ) σε όλους τους συμμετέχοντες.



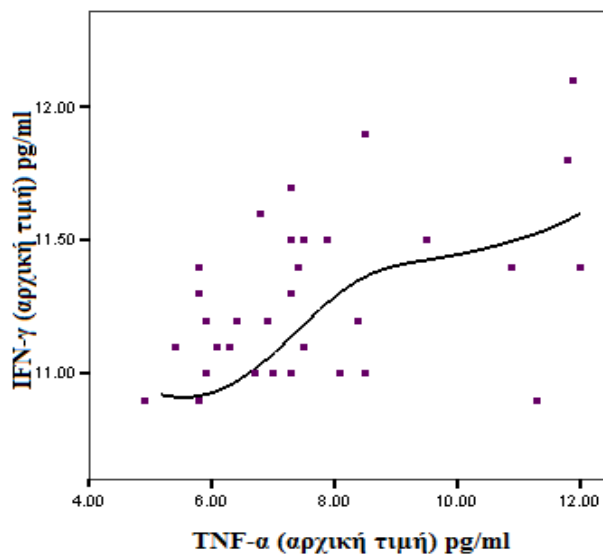
**Διάγραμμα 1: Το IDO σε σχέση με τη σεροτονίνη στους ασθενείς προ θεραπείας**

Ο BDNF συσχετίζεται αρνητικά με το IDO ( $\rho=-0,467$ ,  $p<0,001$ ), την IFN- $\gamma$  ( $\rho=-0,656$ ,  $p<0,001$ ), τον TNF- $\alpha$  ( $\rho=-0,633$ ,  $p<0,001$ ), την CRP ( $\rho=-0,390$ ,  $p<0,001$ ) στους ασθενείς και στους μάρτυρες και την προλακτίνη ( $\rho=-0,518$ ,  $p<0,001$ ) στους υγιείς.



**Διάγραμμα 2: Ο νευροτροφικός παράγοντας BDNF σε σχέση με το IDO στους ασθενείς προ θεραπείας**

Επίσης ο TNF-α συσχετίζεται θετικά με την CRP ( $\rho=0,559$ ,  $p<0,001$ ) και την IFN-γ ( $\rho=0,551$ ,  $p<0,001$ ), στην ομάδα των καταθλιπτικών και με την προλακτίνη ( $\rho=0,450$ ,  $p<0,001$ ) σε υγιείς και ασθενείς. Η IFN-γ, εκτός από τον TNF-α, που προαναφέρθηκε παρουσιάζει θετική συσχέτιση με τη CRP ( $\rho=-0,521$ ,  $p<0,001$ ) στους μάρτυρες και με τη προλακτίνη ( $\rho=-0,398$ ,  $p<0,001$ ) στο σύνολο των δειγμάτων.



**Διάγραμμα 3: Η IFN-γ σε σχέση με τον TNF-α στους ασθενείς προ θεραπείας**

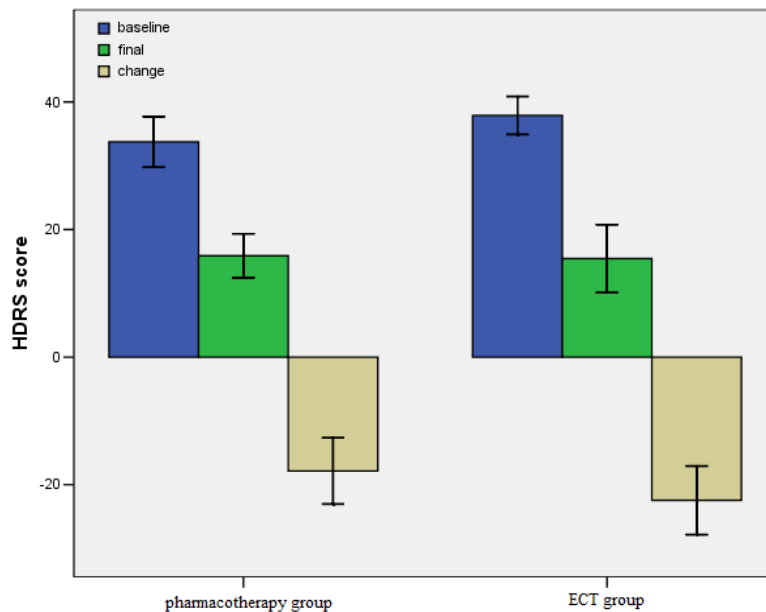
Πίνακας 4: Συσχετίσεις μεταβλητών (συντελεστής Spearman ρ) κατά την αρχική χρονική στιγμή (σύνολο του δείγματος, N=80)

Παράμετροι	ηλικία	ΔΜΣ	HDRS <sup>+</sup>	CRP	prolactin	cortisol	IL-4	TNF-a	IFN-γ	PGE2	IDO	5HIAA	serotonin	BDNF
ΔΜΣ (kg/m <sup>2</sup> )	ρ	<b>0,234</b>												
	P-value	<b>0,049<sup>d</sup></b>												
HDRS <sup>+</sup>	ρ	0,067	-0,107											
	P-value	0,689 <sup>*</sup>	0,573 <sup>*</sup>											
CRP (mg/dl)	ρ	0,108	<b>0,351</b>	-0,171										
	P-value	0,344 <sup>cd</sup>	<b>0,003<sup>d</sup></b>	0,303 <sup>*</sup>										
Prolactin (ng/ml)	ρ	<b>-0,314</b>	-0,118	<b>0,367</b>	0,164									
	P-value	<b>0,005<sup>c</sup></b>	0,332	<b>0,023<sup>*</sup></b>	0,148									
Cortisol (mg/dl)	ρ	<b>0,227</b>	0,072	-0,04	<b>0,284</b>	0,073								
	P-value	<b>0,044<sup>c</sup></b>	0,554	0,814 <sup>*</sup>	<b>0,011<sup>c</sup></b>	0,525 <sup>c</sup>								
IL-4 (pg/ml)	ρ	0,04	-0,022	<b>0,362</b>	0,089	-0,045	0,017							
	P-value	0,73	0,855	<b>0,025<sup>*</sup></b>	0,433	0,692 <sup>c</sup>	0,884							
TNF-a (pg/ml)	ρ	-0,07	0,079	0,204	<b>0,559</b>	<b>0,45</b>	0,109	0,149						
	P-value	0,538 <sup>d</sup>	0,514	0,219 <sup>*</sup>	<b>&lt;0,001<sup>d</sup></b>	<b>&lt;0,001</b>	0,339	0,189 <sup>d</sup>						
IFN-γ (pg/ml)	ρ	<b>-0,233</b>	0,003	-0,108	<b>0,521</b>	<b>0,398</b>	0,167	0,037	<b>0,551</b>					
	P-value	<b>0,039</b>	0,983	0,517 <sup>*</sup>	<b>&lt;0,001<sup>c</sup></b>	<b>&lt;0,001</b>	0,140 <sup>c</sup>	0,747	<b>&lt;0,001<sup>d</sup></b>					
PGE2 (pg/ml)	ρ	0,07	-0,052	0,092	0,144	0,068	0,103	-0,159	-0,075	-0,028				
	P-value	0,539	0,668	0,584 <sup>*</sup>	0,206 <sup>c</sup>	0,551	0,365	0,161 <sup>d</sup>	0,511	0,808				
IDO (ng/ml)	ρ	-0,115	-0,092	-0,192	<b>0,499</b>	0,118	<b>0,363</b>	-0,088	<b>0,397</b>	<b>0,44</b>	0,051			
	P-value	0,326 <sup>c</sup>	0,464	0,248 <sup>*</sup>	<b>&lt;0,001<sup>c</sup></b>	0,312 <sup>c</sup>	<b>0,001<sup>c</sup></b>	0,455	<b>&lt;0,001</b>	<b>&lt;0,001</b>	0,665			
5HIAA (ng/ml)	ρ	-0,07	0,206	-0,174	0,162	0,165	0,098	0,172	0,116	0,049	-0,168	-0,029		
	P-value	0,578	0,114	0,395 <sup>*</sup>	0,196	0,19	0,437	0,17	0,356	0,697	0,180 <sup>c</sup>	0,826 <sup>c</sup>		
Serotonin (ng/ml)	ρ	<b>0,324</b>	0,093	0,005	<b>-0,469</b>	<b>-0,5</b>	-0,106	0,001	<b>-0,586</b>	<b>-0,551</b>	-0,135	<b>-0,526</b>	0,095	
	P-value	<b>0,004</b>	0,444	0,977 <sup>*</sup>	<b>&lt;0,001</b>	<b>&lt;0,001</b>	0,352	0,998 <sup>c</sup>	<b>&lt;0,001</b>	<b>&lt;0,001</b>	0,236 <sup>c</sup>	<b>&lt;0,001</b>	0,450 <sup>c</sup>	
BDNF (pg/ml)	ρ	<b>0,475</b>	0,049	0,066	<b>-0,39</b>	<b>-0,518</b>	-0,035	0,018	<b>-0,633</b>	<b>-0,656</b>	0,022	<b>-0,467</b>	-0,054	<b>0,745</b>
	P-value	<b>&lt;0,001<sup>c</sup></b>	0,69	0,694 <sup>*</sup>	<b>&lt;0,001</b>	<b>&lt;0,001<sup>c</sup></b>	0,760 <sup>c</sup>	0,874	<b>&lt;0,001</b>	<b>&lt;0,001<sup>d</sup></b>	0,851	<b>&lt;0,001</b>	0,669	<b>&lt;0,001</b>

## 2.2. Αποτελέσματα συγκρίσεων μεταξύ ασθενών με μείζονα καταθλιπτική διαταραχή πριν και μετά από τη θεραπεία

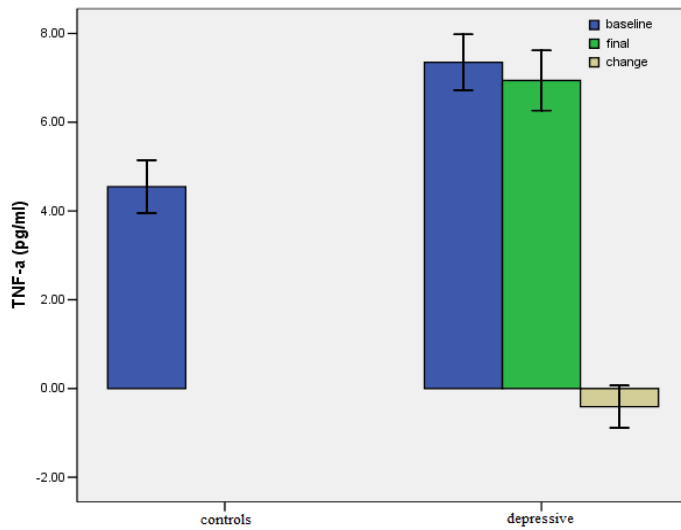
Η μέση τιμή των μετρήσεων στην κλίμακα HDRS των ασθενών κατά την είσοδό τους στην κλινική ήταν  $35,7 \pm 7,62$ , ενώ πριν εξέλθουν από το νοσοκομείο παρουσίασε πτώση μεγαλύτερη του 50%,  $15,7 \pm 8,99$  ( $p < 0,001$ ). Για την υποομάδα της φαρμακοθεραπείας, η μέση τιμή της HDRS πριν τη θεραπεία ήταν  $33,8 \pm 8,5$  και μετά ήταν  $15,9 \pm 7,35$ , ενώ για την ομάδα της ηλεκτροσπασμοθεραπείας οι αντίστοιχες μέσες τιμές ήταν  $37,9 \pm 6,0$  και  $15,4 \pm 10,73$  αντίστοιχα.

**Σύγκριση μεταξύ των υποομάδων των καταθλιπτικών ασθενών της κλίμακας Hamilton (HDRS) πριν και μετά από τη θεραπεία.**

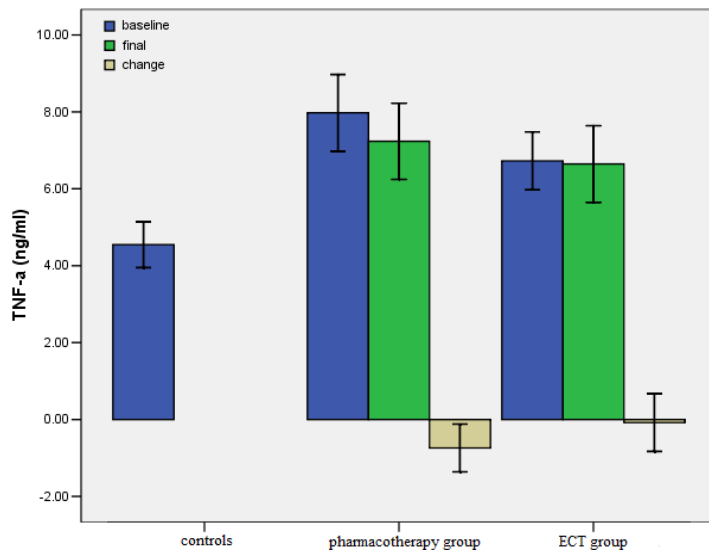


Τα επίπεδα του TNF-α στο σύνολο των καταθλιπτικών ελαττώθηκαν σημαντικά μετά την αντικαταθλιπτική θεραπεία ( $p < 0,05$ ). Παρατηρώντας ξεχωριστά τις υποομάδες, φαίνεται ότι στην ομάδα της φαρμακοθεραπείας τα επίπεδα του TNF-α μειώθηκαν σημαντικά ( $p = 0,011$ ), ενώ στην ομάδα της ηλεκτροσπασμοθεραπείας η μείωση δεν ήταν στατιστικά σημαντική.

**Σύγκριση συγκεντρώσεων του TNF-α μεταξύ των μαρτύρων και των καταθλιπτικών ασθενών πριν και μετά από τη θεραπεία.**



**Σύγκριση συγκεντρώσεων του TNF-α μεταξύ των μαρτύρων και των υποομάδων των καταθλιπτικών ασθενών πριν και μετά από τη θεραπεία.**

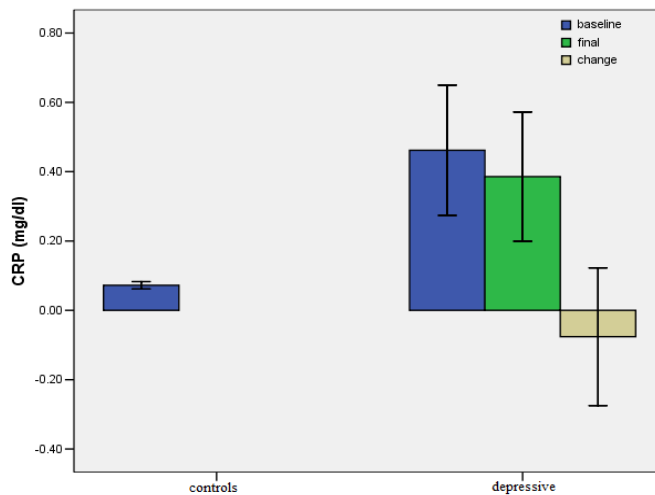


Οι συγκεντρώσεις της CRP και της PGE<sub>2</sub> έδειξαν μια τάση μείωσης, ενώ της IFN-γ δε διαφοροποιήθηκαν μετά την αγωγή. Σε ό 'τι αφορά στα επίπεδα των επιμέρους υποομάδων, στην ομάδα φαρμακοθεραπείας η CRP μειώθηκε

σημαντικά ( $p=0,001$ ), ενώ η  $PGE_2$  και η  $IFN-\gamma$  δε μεταβλήθηκαν. Από την άλλη πλευρά, στην υποομάδα ηλεκτροσπασμοθεραπείας δε σημειώθηκαν σημαντικές μεταβολές σε καμία από τις παραπάνω παραμέτρους και μάλιστα η CRP και η  $PGE_2$  παρουσιάζουν μικρή αύξηση.

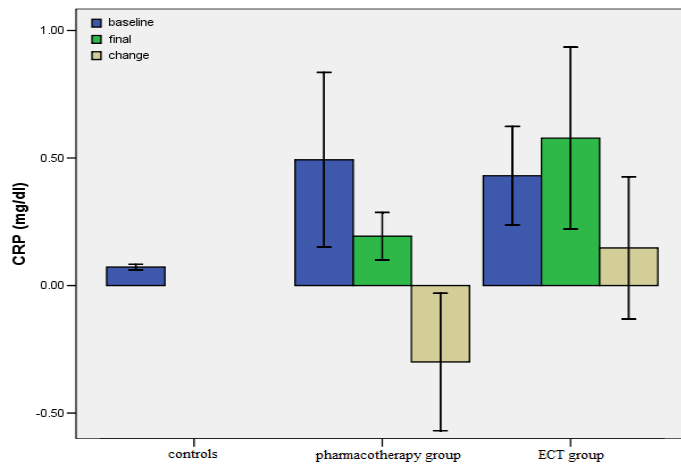
Οι συγκεντρώσεις της IL-4 τόσο στο σύνολο των ασθενών, όσο και σε κάθε υποομάδα ξεχωριστά, δε μεταβλήθηκαν μετά την παρέμβαση της αντικαταθλιπτικής αγωγής.

**Σύγκριση συγκεντρώσεων του CRP μεταξύ των μαρτύρων και των καταθλιπτικών ασθενών πριν και μετά από τη θεραπεία.**

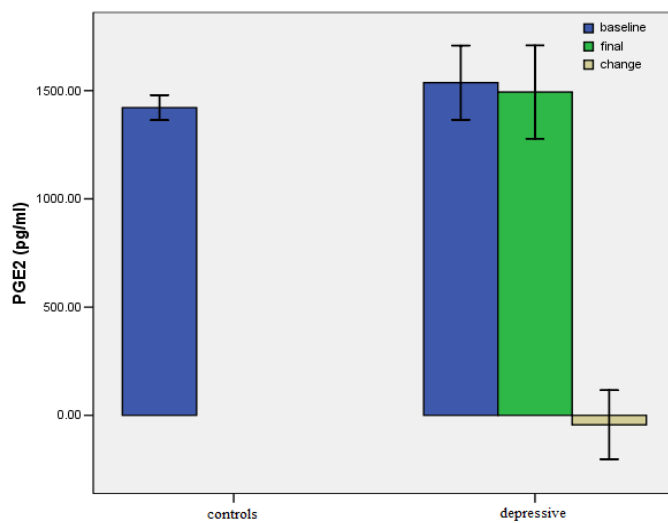




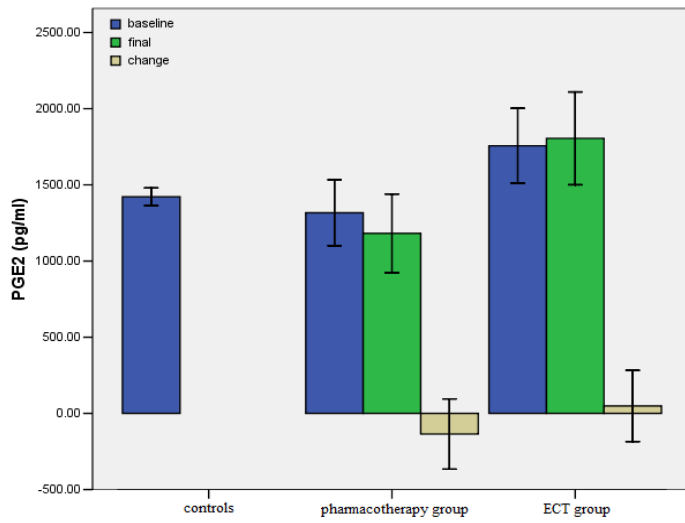
**Σύγκριση συγκεντρώσεων του CRP μεταξύ των μαρτύρων και των υποομάδων των καταθλιπτικών ασθενών πριν και μετά από τη θεραπεία.**



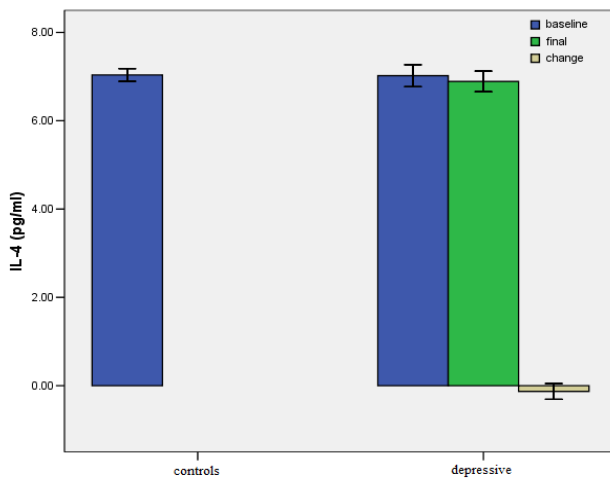
**Σύγκριση συγκεντρώσεων της PGE<sub>2</sub> μεταξύ των μαρτύρων και των καταθλιπτικών ασθενών πριν και μετά από τη θεραπεία.**



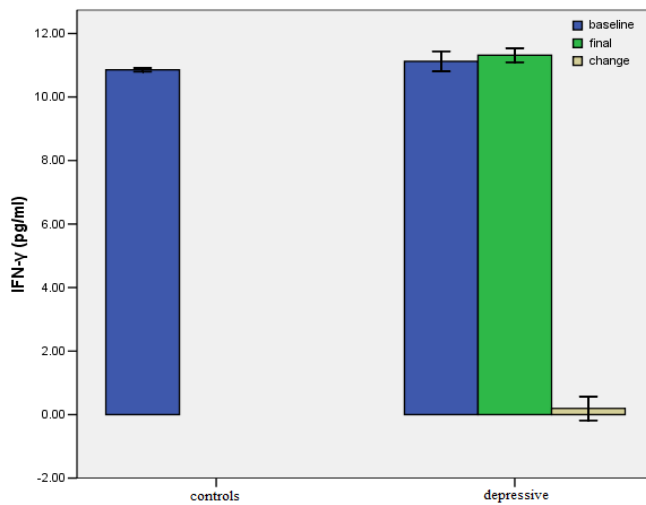
**Σύγκριση συγκεντρώσεων της PGE<sub>2</sub> μεταξύ των μαρτύρων και των υποομάδων των καταθλιπτικών ασθενών πριν και μετά από τη θεραπεία.**



**Σύγκριση συγκεντρώσεων της IL-4 μεταξύ των μαρτύρων και των καταθλιπτικών ασθενών πριν και μετά από τη θεραπεία.**



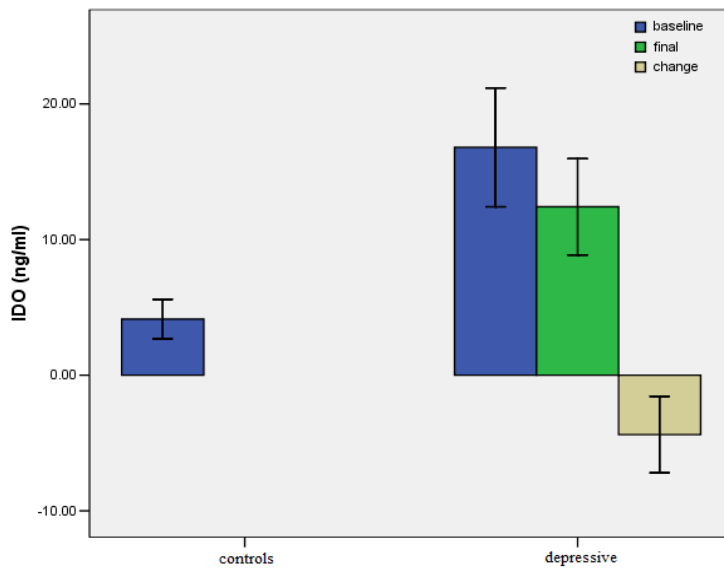
## Σύγκριση συγκεντρώσεων της IFN- $\gamma$ μεταξύ των μαρτύρων και των καταθλιπτικών ασθενών πριν και μετά από τη θεραπεία.



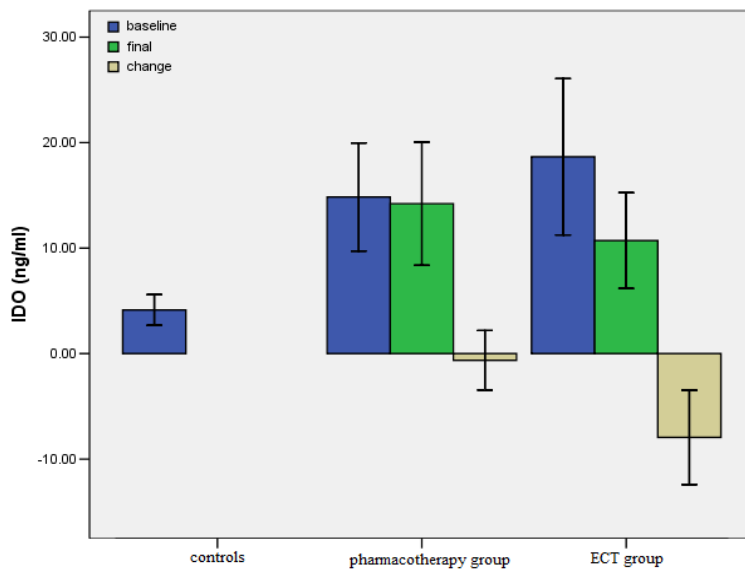
Οι συγκεντρώσεις του IDO μειώθηκαν σημαντικά μετά τη θεραπεία στο συνολικό δείγμα των ασθενών ( $p < 0,001$ ). Η μείωση αυτή στις επιμέρους ομάδες ενώ είναι στατιστικά σημαντική στην ομάδα ηλεκτροσπασμοθεραπείας ( $p < 0,001$ ), δεν φτάνει να είναι στατιστικά σημαντική στην ομάδα φαρμακοθεραπείας, παρόλο που μειώνεται.

Τα επίπεδα της σεροτονίνης αυξήθηκαν κατά 18% μετά τη θεραπεία, αν και η αύξηση αυτή δεν έφτασε να είναι στατιστικά σημαντική συνολικά αλλά και μεμονωμένα για κάθε υποομάδα. Επίσης το 5-HIAA δε δείχνει να διαφοροποιείται στο σύνολο των ασθενών, ούτε στην ομάδα φαρμακοθεραπείας, ενώ στην ομάδα ηλεκτροσπασμοθεραπείας αυξάνεται ( $p < 0,004$ ).

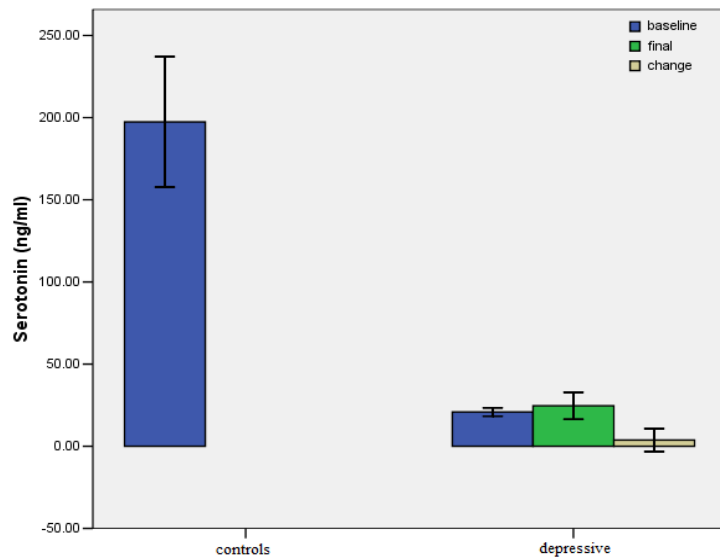
**Σύγκριση συγκεντρώσεων του IDO μεταξύ των μαρτύρων και των καταθλιπτικών ασθενών πριν και μετά από τη θεραπεία**



**Σύγκριση συγκεντρώσεων του IDO μεταξύ των μαρτύρων και των υποομάδων των καταθλιπτικών ασθενών πριν και μετά από τη θεραπεία**

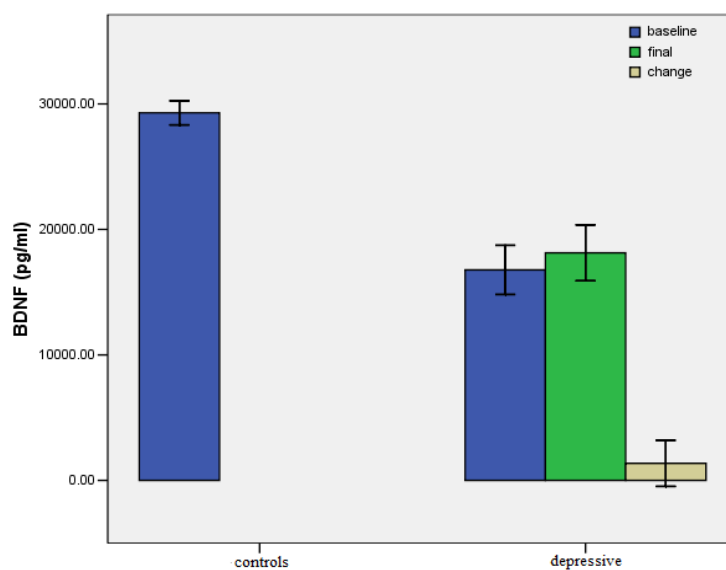


### Σύγκριση συγκεντρώσεων σεροτονίνης μεταξύ των μαρτύρων και των καταθλιπτικών ασθενών πριν και μετά από τη θεραπεία

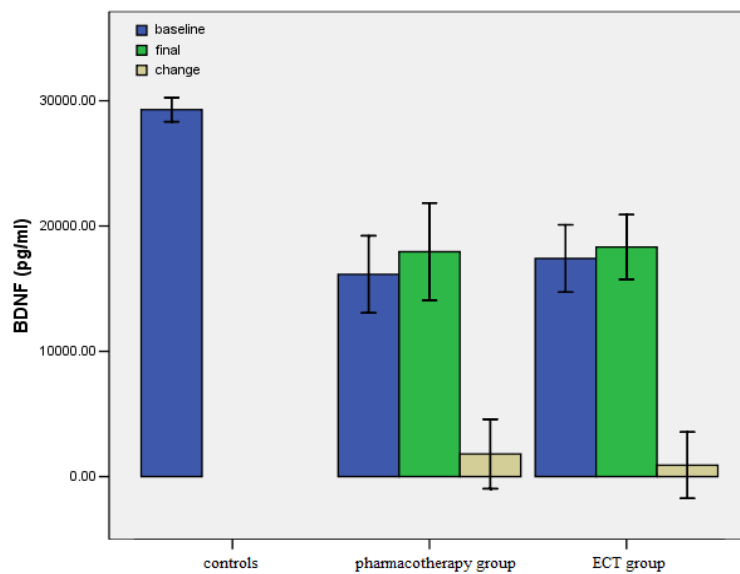


Τα επίπεδα του BDNF μετά την αντικαταθλιπτική αγωγή, παρόλο που δείχνουν αυξητική τάση, δε μεταβάλλονται στατιστικά σημαντικά τόσο στο σύνολο των καταθλιπτικών, όσο και στις επιμέρους υποομάδες.

### Σύγκριση συγκεντρώσεων του BDNF μεταξύ των μαρτύρων και των καταθλιπτικών ασθενών πριν και μετά από τη θεραπεία.

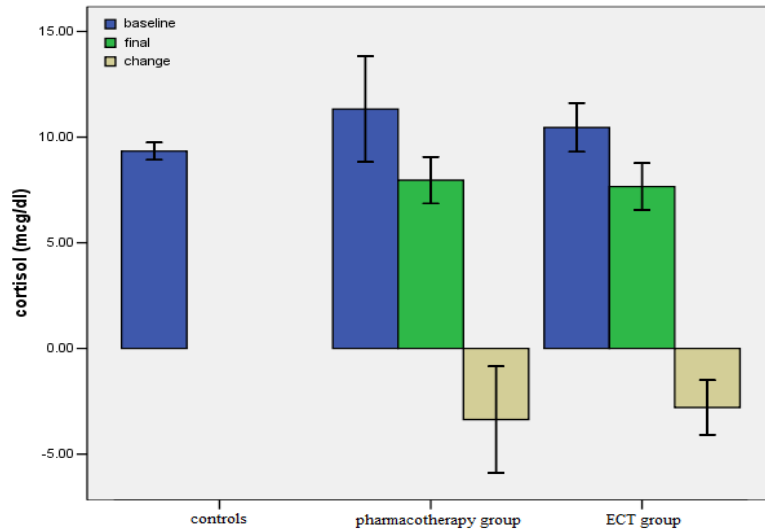


## Σύγκριση συγκεντρώσεων του BDNF μεταξύ των μαρτύρων και των υποομάδων των καταθλιπτικών ασθενών πριν και μετά από τη θεραπεία

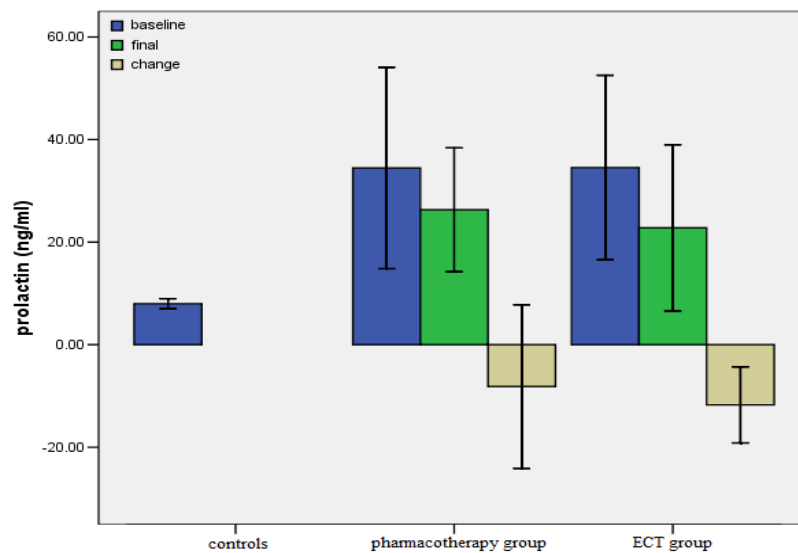


Επιπλέον, τα επίπεδα των ορμονών κορτιζόλη και προλακτίνη βρέθηκε να ελαττώνονται σημαντικά σε όλους τους ασθενείς ( $p < 0,001$  και  $p < 0,05$  αντίστοιχα). Εξετάζοντας κάθε υποομάδα ξεχωριστά φαίνεται ότι ενώ η κορτιζόλη μειώνεται και στις δύο υποομάδες σημαντικά, στους ασθενείς που ακολούθησαν φαρμακευτική αγωγή μειώθηκε με  $p=0,012$ , ενώ στην ομάδα ηλεκτροσπασμοθεραπείας με  $p < 0,001$ . Επίσης, η προλακτίνη ελαττώθηκε στατιστικά σημαντικά στους συγκεκριμένους ασθενείς ( $p=0,01$ ), ενώ σε αυτούς που έλαβαν φαρμακευτική θεραπεία η μείωση δεν ήταν στατιστικά σημαντική.

### Σύγκριση συγκεντρώσεων της κορτιζόλης μεταξύ των μαρτύρων και των υποομάδων των καταθλιπτικών ασθενών πριν και μετά από τη θεραπεία



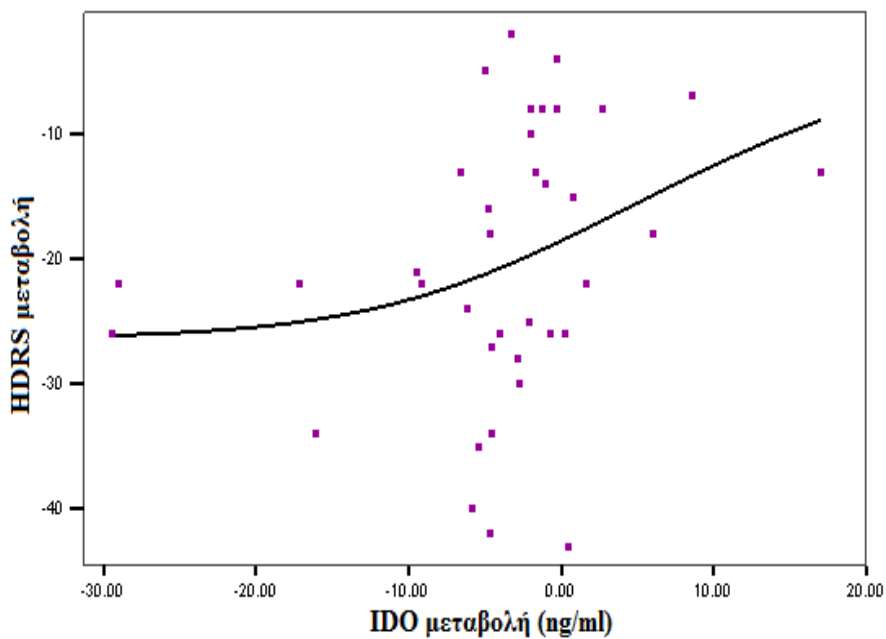
### Σύγκριση συγκεντρώσεων της προλακτίνης μεταξύ των μαρτύρων και των υποομάδων των καταθλιπτικών ασθενών πριν και μετά από τη θεραπεία



Θα πρέπει να αναφερθεί ότι, παρόλο που στο σύνολό των ασθενών οι συγκεντρώσεις του IDO, του TNF-α, της CRP και της προλακτίνης μειώθηκαν

σημαντικά, παρέμειναν υψηλές σε σχέση με τις αντίστοιχες συγκεντρώσεις των υγιών μαρτύρων.

Η μεταβολή των επιπέδων του IDO συσχετίζονται θετικά με τη μεταβολή της κλίμακας HDRS πριν και μετά την αντικαταθλιπτική θεραπεία ( $\rho=0,342$ ,  $p<0,038$ ).



Διάγραμμα 1: Η κλίμακα Hamilton (HDRS) και η 2,3-διοξυγενάση της ινδολαμίνης (IDO) στις ασθενείς με μείζονα κατάθλιψη υπό θεραπεία



### 3. ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Στην παρούσα μελέτη διερευνήθηκε η σχέση ανοσιακών διαμεσολαβητών με α) το μεταβολισμό του νευροδιαβιβαστή, σεροτονίνη, β) με την ενδοκρινική λειτουργία και συγκεκριμένα με τις ορμόνες κορτιζόλη και προλακτίνη και γ) με τη νευρωνική πλαστικότητα, μέσω του προσδιορισμού του νευροτροφικού παράγοντα BDNF καθώς και η μεταβολή των παραμέτρων αυτών μετά από επιτυχή αντικαταθλιπτική αγωγή σε γυναίκες πάσχουσες με μείζονα καταθλιπτική διαταραχή.

Στα πλαίσια της διερεύνησης της ενεργοποίησης του ανοσιακού συστήματος, βρέθηκε ότι οι συγκεντρώσεις των προφλεγμονωδών κυτοκινών TNF-α και IFN-γ, καθώς και της πρωτεΐνης οξείας φάσης CRP ήταν σημαντικά υψηλότερες στον ορό των καταθλιπτικών ασθενών σε σχέση με τις αντίστοιχες των υγιών μαρτύρων. Η PGE<sub>2</sub> διαφοροποιείται μόνο στην υπο ηλεκτροσπασμοθεραπεία ομάδα, όπου τα επίπεδά της βρέθηκαν σημαντικά υψηλότερα σε σύγκριση με τα αντίστοιχα των φυσιολογικών μαρτύρων.

Τα ευρήματα αυτά συμφωνούν με αρκετές ανάλογες μελέτες (110, 124). Συγκεκριμένα, έχει αναφερθεί η αυξημένη απελευθέρωση του TNF-α από ενεργοποιημένα μακροφάγα και της IFN-γ από ενεργοποιημένα T-λεμφοκύτταρα καθώς και η υψηλή συγκέντρωση CRP στον ορό των ασθενών με μείζονα κατάθλιψη (112, 114, 128, 269). Επιπλέον, σημειώθηκε έντονη θετική συσχέτιση μεταξύ των προφλεγμονωδών TNF-α, IFN-γ και CRP.

Θα πρέπει να αναφερθεί, ότι η CRP που αποτελεί έναν πολύ ευαίσθητο δείκτη φλεγμονής, προσδιορίστηκε με υψηλής ευαισθησίας ανοσο-νεφελομετρία, η οποία έχει ένα εύρος ανίχνευσης πολύ πιο χαμηλό από τις συμβατικές μεθοδολογίες, η οποία προτιμάται στη μελέτη της φλεγμονής στις πιο σύγχρονες μελέτες (270).

Τα επίπεδα της αντιφλεγμονώδους κυτοκίνης IL-4 στις ασθενείς δε φαίνεται να διαφέρουν σε σχέση με τα αντίστοιχα των υγιών μαρτύρων.

Τα δεδομένα της μελέτης υποδεικνύουν την ύπαρξη αυξημένων δεικτών φλεγμονής και μάλιστα οι παρατηρούμενες μεταβολές στα επίπεδα των κυτοκινών συνηγορούν υπέρ της θεωρίας της επικράτησης των  $T_{H1}$  κυτοκινών στη μείζονα κατάθλιψη (271). Σε αυτό το πλαίσιο, ο Rothermundt και οι συνεργάτες του μελέτησαν το ανοσολογικό προφίλ των μη-μελαγχολικών καταθλιπτικών ασθενών και παρατήρησαν υψηλές συγκεντρώσεις σε δείκτες φλεγμονής και αυξημένο αριθμό μονοκυττάρων (137). Τα στατιστικά σημαντικά ευρήματα που υποδηλώνουν την επικράτηση των προφλεγμονωδών μεσολαβητών στη μείζονα κατάθλιψη μπορεί να οφείλονται στην πλειοψηφία των καταθλιπτικών ασθενών, αν και περιγράφονται κάποιοι υποπληθυσμοί καταθλιπτικών που παρουσιάζουν διαφορετική παθολογία, συμπεριλαμβανομένου και του προφίλ της ανοσιακής απάντησης (271).

Επίσης, τα επίπεδα της σεροτονίνης στον ορό των ασθενών ήταν σημαντικά χαμηλότερα σε σχέση με τα ανάλογα των φυσιολογικών μαρτύρων, ενώ τα επίπεδα του μεταβολίτη της σεροτονίνης 5-HIAA δε διέφεραν σημαντικά.

Άλλο ένα ενδιαφέρον εύρημα της μελέτης είναι η υψηλή συγκέντρωση του IDO στον ορό των ασθενών, σε σύγκριση με την αντίστοιχη στις μάρτυρες. Τα επίπεδα του IDO στον ορό προσδιορίστηκαν άμεσα με την ανοσοενζυμική μέθοδο ELISA. Υπάρχει μόνο μια μελέτη (cross-sectional study) που προσδιόρισε τη συγκέντρωση του IDO με ELISA και ως λόγο KYN/TRP (κινουρενίνης/τριπτοφάνης) στο πλάσμα καταθλιπτικών ασθενών και παρατήρησε ότι οι δύο αυτοί λόγοι συμμεταβάλλονται. Ωστόσο δεν έχει υπάρξει ανάλογη μελέτη που να μετρά το IDO στον ορό ασθενών με ELISA στη μείζονα κατάθλιψη προ και μετά θεραπείας. (193). Τα ευρήματά μας συμφωνούν με άλλες μελέτες που προσδιόρισαν έμμεσα το IDO, μετρώντας την ενεργότητα του ενζύμου ως το λόγο KYN/TRP και παρατήρησαν ότι η ενεργότητα του ενζύμου ήταν αυξημένη σε ασθενείς με μείζονα κατάθλιψη σε σχέση με υγιείς εθελοντές (141, 191-194, 272).

Επιπλέον, παρατηρήθηκε έντονη θετική συσχέτιση του IDO και της IFN- $\gamma$ . Γνωρίζουμε ότι η πρωτεΐνη IDO κωδικοποιείται από τα IDO1 και IDO2 γονίδια. Η μεταγραφή του IDO1 γονιδίου ελέγχεται ισχυρά από ορισμένους φλεγμονώδεις παράγοντες. Οι υποκινητές του γονιδίου του IDO περιέχουν

αλληλουχίες στις οποίες δρουν οι τύπου I (IFN-α, β) και οι τύπου II (IFN-γ) ιντερφερόνες (273, 274). Ο μεταβιβαστής σήματος και ενεργοποιητής της μεταγραφής 1 (STAT1) και ο IFN-ρυθμιστικός παράγοντας 1 (IRF1) λειτουργούν συνεργικά στη ρύθμιση της επαγωγής της έκφρασης του IDO από την IFN-γ (275). Ακόμη, βρήκαμε δυνατή θετική συσχέτιση μεταξύ του IDO και του TNF-α, δεδομένο που συμφωνεί με άλλες έρευνες που προτείνουν ότι ο TNF-α δρα συνεργατικά με την IFN-γ στη διέγερση της έκφρασης του IDO in vitro (276, 277).

Τα ευρήματα αυτά σε συνδυασμό με τη σημαντικά αρνητική συσχέτιση του IDO με τη σεροτονίνη, ενισχύουν την υπόθεση ότι οι αυξημένες συγκεντρώσεις των προφλεγμονωδών κυτοκινών επάγουν την παραγωγή του IDO στη μείζονα κατάθλιψη, με αποτέλεσμα η ισορροπία του μεταβολισμού της τρυπτοφάνης να απορρυθμίζεται προς όφελος της κυνουρενικής οδού προς το μονοπάτι της παραγωγής QUINA, εις βάρος της οδού της σύνθεσης της σεροτονίνης, η οποία εμφανίζεται σημαντικά χαμηλή (175). Η επαγωγή του IDO μειώνει επίσης τη συγκέντρωση της σεροτονίνης μέσω της ενίσχυσης του καταβολισμού της σε 5OHKYM (278), με επακόλουθη μειωμένη σεροτονινεργική νευροδιαβίβαση.

Τα δεδομένα μας συνάδουν με μια άλλη μελέτη στην οποία παρατηρήθηκε αυξημένη ενεργότητα του IDO - προσδιορισμένη έμμεσα από τον λόγο KYN/TRP – και μειωμένη συγκέντρωση KYNA στο πλάσμα ασθενών με μείζονα κατάθλιψη σε σχέση με τους μάρτυρες (191). Σε άλλη έρευνα που μελετούσε τη συννοσηρότητα κατάθλιψης και πόνου βρέθηκε ότι τόσο ο δείκτης KYN/TRP, όσο και η συγκέντρωση του IDO στο πλάσμα ήταν υψηλότερη σε σχέση με τους υγιείς μάρτυρες (193). Από την άλλη πλευρά, σε μελέτη που αφορούσε σε μια κατηγορία κυττάρων (και δεν εξέτασε τη συνολική σύνθεση και ενεργοποίηση του IDO) και βασίστηκε στην έκφραση των γονιδίων του IDO στην κατάθλιψη, προτάθηκε ότι η έκπλυση της τρυπτοφάνης δε ρυθμίζεται από την ενεργοποίηση του κυνουρενικού μονοπατιού (279).

Η ενεργοποίηση του IDO έχει παρατηρηθεί και σε πάσχοντες από ηπατίτιδα C, που ακολουθούσαν θεραπεία με IFN-α και εμφάνισαν καταθλιπτικά συμπτώματα (190, 280).

Η διέγερση της έκφρασης και της ενεργότητας του IDO από τους φλεγμονώδεις διαμεσολαβητές θα μπορούσαμε να πούμε ότι υπηρετεί δύο λειτουργικούς μηχανισμούς. Αφενός, ενεργοποιεί τη φλεγμονώδη αντίδραση και τη σύνθεση του κυνολινικού οξέος (QUINA) (281). Αφετέρου θα μπορούσε να λειτουργήσει ως ένας ανοσορρυθμιστικός μηχανισμός, μέσω της καταστολής του πολλαπλασιασμού των T-λεμφοκυττάρων και των NK κυττάρων καθώς και της απόκρισης των T-λεμφοκυττάρων (273, 282). Επιπλέον, η έκπλυση της τρυπτοφάνης, λόγω της υψηλής δράσης του IDO επάγει την ισοροπία ανάμεσα στα προφλεγμονώδη Th17 και τα αντιφλεγμονώδη T- ρυθμιστικά κύτταρα, η οποία ρυθμίζει τη φλεγμονώδη απόκριση (283), με στόχο την ανοσιακή ανοχή και την ομοίωση της κυνουρενικής οδού (284). Έτσι, ο μηχανισμός αυτός, συμμετέχει στην αποκατάσταση του ανοσιακού συστήματος (285).

Άλλη μελέτη υποστηρίζει ότι η επαγωγή του IDO από την IFN-γ στην αστρογλοία και κατά συνέπεια η παραγωγή NAD – μέσω του μεταβολισμού της τρυπτοφάνης – μπορεί να εξυπηρετεί τη διατήρηση των επιπέδων του ενδοκυττάρου NAD και επακολούθως την κυτταρική ακεραιότητα υπό συνθήκες οξειδωτικού στρες (286).

Τα ευρήματά μας σε συνδυασμό με τις προαναφερόμενες έρευνες, θα μπορούσαν να προτείνουν ότι τα υψηλά επίπεδα IDO στον ορό συμμετέχουν στη ρύθμιση της αυξημένης παραγωγής των φλεγμονωδών διαμεσολαβητών και στη διατήρηση της ακεραιότητας των κυττάρων από τις αυξημένες συγκεντρώσεις των οξειδωτικών μεταβολιτών που παρατηρούνται στη μείζονα καταθλιπτική διαταραχή, με στόχο την αποκατάσταση του ανοσιακού συστήματος και ευρύτερα την ομοίωση.

Η παρατηρούμενη αυξημένη συγκέντρωση της κορτιζόλης στα αρχικά δείγματα των ασθενών σε σχέση με τα αντίστοιχα των μαρτύρων, συμφωνεί με άλλες μελέτες που υποδεικνύουν ότι στη μείζονα κατάθλιψη οι συγκεντρώσεις της κορτιζόλης, της CRH καθώς και της ACTH είναι

υψηλότερες (80, 208, 211). Η διαταραγμένη φυσιολογία του ΥΥΕ άξονα και οι δυσλειτουργίες του εξω-υποθαλαμικού συστήματος της CRH είναι σταθερά ευρήματα στους ασθενείς με μείζονα καταθλιπτική διαταραχή (210). Θα μπορούσε από τη μία πλευρά να θεωρηθεί ότι στη μείζονα κατάθλιψη η ενεργοποίηση των υποδοχέων του CRF (CRF1) στα περισσότερα κύτταρα του ανοσιακού συστήματος, οδηγεί στην παραγωγή των φλεγμονωδών κυτοκινών από τα κύτταρα αυτά (133, 176, 287). Από την άλλη, οι κυτοκίνες αποδιοργανώνουν, όπως προαναφέρθηκε, τους αναδραστικούς μηχανισμούς του υποθαλαμούποφυσιακού άξονα, με αποτέλεσμα την υπερκορτιζολαιμία που παρατηρείται στους καταθλιπτικούς ασθενείς.

Ένας από τους πιθανούς μηχανισμούς είναι η επιφανιόμενη δυσλειτουργία των υποδοχέων των γλυκοκορτικοειδών στον υποθάλαμο και στην υπόφυση. Επίσης, η ενεργοποίηση και η αυξημένη συγκέντρωση του IDO από τις φλεγμονώδεις κυτοκίνες, με την επακόλουθη αυξημένη παραγωγή νευροτοξικών μεταβολιτών, όπως του κυνολινικού οξέος (QUINA), θα μπορούσε να οδηγήσει σε ατροφία του ιπποκάμπου και απώλεια των υποδοχέων των κορτικοειδών στον εγκέφαλο, με αποτέλεσμα την απορρύθμιση του μηχανισμού αρνητικής παλίνδρομης ρύθμισης της κορτιζόλης (133). Επίσης, θα μπορούσε να ειπωθεί ότι η αυξημένη παρατηρούμενη παραγωγή της κορτιζόλης, η οποία ενεργοποιεί το TDO, το έταιρο ένζυμο που καταβολίζει την τρυπτοφάνη σε κυνουρενίνη βιοχημικό μονοπάτι της τρυπτοφάνης), συμβάλλει στη μειωμένη σύνθεση της σεροτονίνης, τα επίπεδα της οποίας στην παρούσα μελέτη βρέθηκαν ιδιαίτερα χαμηλά.

Επιπλέον, η συγκέντρωση της προλακτίνης των ασθενών βρέθηκε σημαντικά υψηλότερη σε σχέση με την αντίστοιχη των υγιών μαρτύρων. Υπάρχουσες μελέτες υποδεικνύουν ότι αν και οι μεταβολές του μεταβολισμού της προλακτίνης δεν είναι σαφείς στις ψυχικές διαταραχές, οι ασθενείς με υπερπρολακτιναιμία συχνά εμφανίζουν καταθλιπτικά συμπτώματα, μειωμένη λίμπιντο, άγχος και ευερεθιστότητα (97). Επίσης, μελέτες έχουν δείξει αυξημένα επίπεδα προλακτίνης σε ανθρώπους που υποβάλλονται σε ψυχολογικό στρες. Θα πρέπει επίσης να αναφερθεί ότι ο υποδοχέας της

προλακτίνης εκφράζεται σε πολλούς τύπους ανοσιακών κυττάρων και η ενεργοποίησή τους οδηγεί σε παραγωγή κυτοκινών, γεγονός που υποδεικνύει ότι η προλακτίνη συμμετέχει στην ανοσιακή απόκριση και ενδεχομένως η αύξησή της να συμβάλλει στην παρατηρούμενη αυξημένη παραγωγή φλεγμονωδών κυτοκινών στη μείζονα κατάθλιψη.

Ακόμη, σε ό' τι αφορά στον νευροτροφικό παράγοντα BDNF, βρέθηκε ότι οι συγκεντρώσεις των ασθενών με μείζονα κατάθλιψη ήταν σημαντικά χαμηλότερες σε σχέση με αυτές των μαρτύρων. Υπάρχουν πολλές μελέτες, που υποστηρίζουν το εύρημα αυτό και υποδεικνύουν τα μειωμένα επίπεδα του BDNF στη μείζονα καταθλιπτική διαταραχή (288-291) καθώς και έρευνες σε νεκροτομικό υλικό εγκεφάλου, όπου παρατηρήθηκε χαμηλή συγκέντρωση BDNF και άλλων νευροτροφινών.

Επιπλέον, φάνηκε ότι ο BDNF παρουσιάζει ισχυρή θετική συσχέτιση με τη σεροτονίνη. Αυτή η συσχέτιση ενισχύεται από ένα πλήθος ερευνών που έχει δείξει ότι ένας από τους ρόλους του νευροτροφικού αυτού παράγοντα στη λειτουργική, δομική και συναπτική νευρωνική πλαστικότητα είναι να ρυθμίζει το μέγεθος και τον αριθμό των συναπτικών συνδέσεων και νευροδιαβιβάσεων (292, 293).

Η παρατηρούμενη ισχυρή αρνητική συσχέτισή του BDNF με τους προφλεγμονώδεις διαμεσολαβητές καθώς και το IDO φαίνεται να συμφωνεί με άλλες μελέτες που υποστηρίζουν ότι η ενεργοποίηση του δικτύου των φλεγμονωδών κυτοκινών εμπλέκεται στη μείωση της νευροτροφικής υποστήριξης και της νευρογένεσης, στην απορρύθμιση της διάδρασης μεταξύ της γλοίας και των νευρώνων και τη μειωμένη έκφραση του νευροτροφικού παράγοντα BDNF και του υποδοχέα του, B-κινάση της τυροσίνης (239-245, 247). Ακόμη, υπάρχουν μελέτες που υποδεικνύουν ότι η έκφραση του BDNF γονιδίου ρυθμίζεται εν μέρει από τα γλυκοκορτικοειδή και η χορήγηση κορτικοειδών, όπως της κορτιζόλης οδηγεί σε μειωμένη παραγωγή BDNF όχι μόνο στον ιππόκαμπο αλλά και σε άλλες περιοχές του εγκεφάλου (294-297). Η παρατηρούμενη αυξημένη συγκέντρωση της κορτιζόλης θα μπορούσε να προκαλέσει μειωμένη έκφραση του BDNF mRNA και να συμβάλει στη μείωση

των επιπέδων του νευροτροφικού αυτού παράγοντα στους καταθλιπτικούς ασθενείς

Μετά την επιτυχή αντικαταθλιπτική θεραπεία, τα επίπεδα του TNF- $\alpha$  μειώθηκαν σημαντικά στο σύνολο των ασθενών, γεγονός που συμφωνεί και με άλλες έρευνες που προτείνουν ότι η αντικαταθλιπτική θεραπεία έχει και αντιφλεγμονώδεις επιδράσεις (298, 299). Από την άλλη, η CRP και η PGE<sub>2</sub> παρόλο που εμφάνισαν πτωτική τάση, αυτή δεν έφτασε να θεωρηθεί στατιστικά σημαντική. Όμως, αν και μειώθηκαν οι φλεγμονώδεις αυτοί διαμεσολαβητές, παρέμειναν υψηλοί σε σχέση με τα αντίστοιχα επίπεδα των μαρτύρων. Σε συμφωνία με τα σχετικά ευρήματά μας για τη CRP, μελέτες αναφέρουν ότι σε γυναίκες ασθενείς κατόπιν επιτυχούς θεραπευτικής αγωγής μετά από μείζον καταθλιπτικό επεισόδιο, η CRP παραμένει υψηλότερη σε σχέση με τις υγιείς μάρτυρες (111, 300). Επίσης, η συγκέντρωση της IFN- $\gamma$  δεν παρουσίασε σημαντική μεταβολή μετά τη θεραπεία ενώ η αντιφλεγμονώδης IL-4 φάνηκε να μη μεταβάλλεται και να μην επηρεάζεται από την αντικαταθλιπτική αγωγή.

Ένα νέο εύρημα της παρούσας μελέτης ήταν ότι οι συγκεντρώσεις του IDO μετά τη θεραπεία ήταν σημαντικά χαμηλότερες σε σχέση με τις αρχικές στο σύνολο των καταθλιπτικών ασθενών, παρότι δεν έφτασαν στα επίπεδα των υγιών μαρτύρων. Η μείωση αυτή θα μπορούσε να είναι εν μέρει το αποτέλεσμα της αντικαταθλιπτικής θεραπείας, η οποία έχει προταθεί ότι μπορεί να μετριάσει ορισμένους φλεγμονώδεις μεσολαβητές που επάγουν την παραγωγή και δράση του IDO (286).

Αν και σχεδόν όλες οι μέχρι σήμερα μελέτες που εξετάζουν την παραγωγή και δράση του IDO αφορούν μόνο στη σύγκριση καταθλιπτικών ασθενών προ θεραπείας και μαρτύρων (cross sectional studies), υπάρχει μία μελέτη όπου έχει αξιολογηθεί έμμεσα η δράση του IDO, ως λόγος κυνoureνίνης/τρουπτοφάνης πριν και μετά την αντικαταθλιπτική θεραπεία (191). Ειδικότερα, στη μελέτη αυτή βρέθηκε ότι ο δείκτης κυνoureνίνης/τρουπτοφάνης εμφάνισε αυξητική τάση σε ασθενείς με μείζονα κατάθλιψη μετά από θεραπεία, η οποία όμως δεν οφείλεται σε περαιτέρω σύνθεση κυνoureνίνης μέσω του ενεργοποιημένου IDO, αλλά σε μειωμένο καταβολισμό της ήδη

υπάρχουσας κυνουρενίνης λόγω της αντιφλεγμονώδους δράσης των αντικαταθλιπτικών στις κυτοκίνες, Διαφορετικά, οι κυτοκίνες θα ενίσχυαν το μεταβολικό αυτό μονοπάτι με την επαγωγή του IDO και της μονοξυγενάσης της κυνουρενίνης.

Η θετική συσχέτιση μεταξύ των μεταβολών της κλίμακας Hamilton (HDRS) και του IDO, θα μπορούσε να οδηγήσει στην πρόταση ότι η μείωση των επιπέδων του IDO συμβάλει στη θεραπευτική διεργασία, παρά τη μικρή αύξηση της σεροτονίνης στον ορό των ασθενών. Πολλές μελέτες υποστηρίζουν άλλωστε ότι η κλινική βελτίωση και ανάρρωση από τα καταθλιπτικά συμπτώματα μπορεί να είναι και αποτέλεσμα της μείωσης της παραγωγής των νευροεκφυλιστικών και νευροτοξικών μεταβολιτών (181, 301). Επίσης, θα πρέπει να αναφερθεί ότι δεδομένου ότι οι μετρήσεις μας αφορούσαν στον ορό των ασθενών, ενδεχομένως ο προσδιορισμός της συγκέντρωση της σεροτονίνης στο Κ.Ν.Σ. να μας έδινε μια πιο άμεση απόκριση του οργανισμού στη θεραπεία και ίσως πιο υψηλές συγκεντρώσεις του νευροδιαβιβαστή.

Δεδομένου ότι η IFN- $\gamma$  δε μεταβλήθηκε σημαντικά κατά την αντικαταθλιπτική αγωγή, θα μπορούσε να προταθεί ότι η αντικαταθλιπτική θεραπεία επιδρά έμμεσα στο IDO, πιθανόν μέσω ενός μονοπατιού ανεξάρτητου από την IFN- $\gamma$ , με αποτέλεσμα τη μείωση της συγκέντρωσης του ενζύμου στον ορό. Τα εναλλακτικά μονοπάτια θα μπορούσαν να ελέγχονται από πρόσθετα σηματοδοτικά μονοπάτια και κυτοκίνες, παραγόμενες από ορισμένους κυτταρικούς τύπους, όπως τους ινοβλάστες (302).

Ο Fujigaki και οι συνεργάτες του βρήκαν ότι η επαγωγή του IDO, από το λιποπολυσακχαρίτη (LPS) σε μονοκύτταρα του αίματος, μπορεί να πραγματοποιείται μέσω μονοπατιών της p38 πρωτεϊνικής κινάσης και του πυρηνικού παράγοντα NF- $\kappa$ B, μαζί με τη συνέργεια άλλων προφλεγμονωδών κυτοκινών, πλην της IFN- $\gamma$  (180). Ορισμένες προφλεγμονώδεις σηματοδοτήσεις μπορούν να καταστείλουν την έκφραση του IDO σε κύτταρα που φυσιολογικά θα εξέφραζαν το γονίδιο του ενζύμου, όπως τα δενδριτικά κύτταρα (186).



Επίσης, σε μία άλλη μελέτη όπου μελετήθηκε ο μηχανισμός της επαγωγής της έκφρασης του IDO, με LPS σε κυτταροκαλλιέργειες μικρογλοίας σε ποντίκια, βρέθηκε ότι η επαγωγή του ενζύμου συνοδευόταν από τη σύνθεση και έκκριση του TNF-α και της IL-6, αλλά χωρίς ανιχνεύσιμη έκφραση της IFN-γ. Μάλιστα, η χρήση ενός αναστολέα που μπλόκαρε τη φωσφορυλίωση από την κινάση JNK, παρατηρήθηκε μείωση της έκφρασης του IDO καθώς και του TNF-α και της IL-6 (303).

Σε ότι αφορά στην κορτιζόλη, η συγκέντρωσή της μετά την αντικαταθλιπτική θεραπεία μειώθηκε σημαντικά. Αν και οι σχετικές μελέτες δεν παρουσιάζουν ξεκάθαρα αποτελέσματα (304, 305), τα ευρήματά μας ενισχύονται από άλλες εργασίες, όπου φαίνεται ότι κατόπιν της δράσης της αντικαταθλιπτικής αγωγής τα επίπεδα της κορτιζόλης στη σίελο και στον ορό μειώνονται (306, 307). Επίσης, σε μία μετα-ανάλυση φαίνεται ότι το είδος της θεραπείας (φαρμακοθεραπεία, ηλεκτροσπασμοθεραπεία) δε σχετίζεται με τις μεταβολές των επιπέδων της κορτιζόλης πριν και μετά από τη θεραπεία (308). Δεδομένου ότι οι προφλεγμονώδεις κυτοκίνες προκαλούν απορρύθμιση της αρνητικής παλίνδρομης ρύθμισης του υποθαλαμο-υποφυσιο-επινεφριδιακού άξονα, η ελάττωση των επιπέδων τους θα μπορούσε να συμβάλει στη μείωση της κορτιζόλης.

Άλλη μια παράμετρος που θα μπορούσε να συμβάλει στην παρατηρούμενη μείωση της κορτιζόλης, είναι η πτώση των επιπέδων του IDO μετά τη θεραπεία, η οποία οδήγησε σε μειωμένη σύνθεση των νευροτοξικών μεταβολιτών της κυνoureνίνης και σε προστασία των υποδοχέων των γλυκοκορτικοειδών, με αποτέλεσμα τη βελτίωση της αρνητικής παλίνδρομης ρύθμισης. Από την άλλη, η ελάττωση των επιπέδων της κορτιζόλης, μπορεί να ρυθμίζει εν μέρει και την κατεύθυνση του μεταβολισμού της τρυπτοφάνης, εφόσον αυτή επάγει το ένζυμο TDO, που μαζί με το IDO προάγουν τη σύνθεση της κυνoureνίνης σε βάρος της σεροτονίνης.

Οι μελέτες που αναφέρονται στις μεταβολές των επιπέδων της προλακτίνης κατά την αντικαταθλιπτική θεραπεία παρουσιάζουν αντικρουόμενα αποτελέσματα. Ειδικότερα, υπάρχουν ενδείξεις ότι οι εκλεκτικοί αναστολείς επαναπρόσληψης της σεροτονίνης (SSRIs) καθώς και η ηλεκτροσπασμο-

θεραπεία μπορούν να προκαλέσουν υπερπρολακτιναιμία (309, 310), ενώ άλλες δεν παρατήρησαν μεταβολή των επιπέδων της (311, 312). Στην παρούσα μελέτη παρατηρείται ότι οι συγκεντρώσεις της προλακτίνης μειώνονται σημαντικά σε σχέση με τις αρχικές. Θα μπορούσε να υποθεθεί ότι τα υψηλά επίπεδα της προλακτίνης μπορεί να οφείλονται σε προηγούμενη θεραπευτική αγωγή πριν τη συμμετοχή των ασθενών στην παρούσα μελέτη και η ελεγχόμενη τροποποιημένη θεραπευτική αγωγή, εκτός των άλλων να συνέβαλε στην παρατηρούμενη πτώση.

Επιπλέον, αν και οι συγκεντρώσεις του νευροτροφικού παράγοντα BDNF δείχνουν τάση αύξησης, αυτή η αύξηση δε φτάνει σε στατιστικά σημαντικά επίπεδα. Τα ευρήματά μας ενισχύονται από άλλες μελέτες που έδειξαν παρόμοια αποτελέσματα, όπου η θεραπεία με SSRIs και paroxetine καθώς και η ηλεκτροσπασμοθεραπεία σε ασθενείς με μείζονα καταθλιπτική διαταραχή δεν αύξησε στατιστικά σημαντικά τη συγκέντρωση του BDNF (47, 313-316). Θα πρέπει όμως να αναφερθεί ότι υπάρχουν και μελέτες που προτείνουν ότι η αντικαταθλιπτική θεραπεία μπορεί να οδηγήσει σε σημαντική άνοδο των επιπέδων του BDNF και στην περίπτωση της φαρμακευτικής αγωγής αλλά και στην ηλεκτροσπασμοθεραπεία στον ορό των ασθενών με μείζονα κατάθλιψη (317, 318).

Αν και οι παραπάνω μεταβολές των εξεταζόμενων παραμέτρων αφορούν στο σύνολο των ασθενών, η σύγκριση μεταξύ των δύο ομάδων, υποδεικνύει ορισμένες διαφορές σε σχέση με την ακολουθούμενη θεραπεία.

Έτσι, στην ομάδα των ασθενών που έλαβαν αντικαταθλιπτική φαρμακευτική αγωγή, εκτός από τον TNF-α, μειώθηκε σημαντικά και η CRP, αν και οι συγκεντρώσεις της παρέμειναν υψηλότερες από τις αντίστοιχες των μαρτύρων.

Το εύρημα αυτό συνηγορεί υπέρ της υπόθεσης της αντιφλεγμονώδους δράσης των αντικαταθλιπτικών. Μάλιστα στη μετα-ανάλυση του Hannestad, βρέθηκε ότι τα SSRIs ελαττώνουν τη συγκέντρωση της IL-6 και του TNF-α, ενώ άλλα αντικαταθλιπτικά δρουν αποτελεσματικά, χωρίς να προκαλούν μείωση των επιπέδων των προφλεγμονωδών κυτοκινών (319). Η μετα-ανάλυση αυτή ενισχύει τα αποτελέσματά μας, υποδεικνύοντας ότι αν και οι

προφλεγμονώδεις κυτοκίνες συμβάλλουν στην εμφάνιση των καταθλιπτικών συμπτωμάτων, εντούτοις η ανάκαμψη μετά από ένα μείζον καταθλιπτικό επεισόδιο δεν συνοδεύεται με πλήρη ομαλοποίηση των επιπέδων τους κατά τη θεραπεία και πιθανόν τα αντικαταθλιπτικά φάρμακα να παρεμποδίζουν τη δράση των κυτοκινών στον εγκέφαλο.

Άλλη μια διαφορά μεταξύ των ομάδων είναι ότι στους ασθενείς, που υποβλήθηκαν σε ηλεκτροσπασμοθεραπεία οι προφλεγμονώδεις κυτοκίνες δε σημείωσαν σημαντική πτώση 24 ώρες μετά την τελευταία συνεδρία, οπότε έγινε η αιμοληψία. Μάλιστα η CRP και η PGE<sub>2</sub> παρουσίασαν μικρή άνοδο.

Υπάρχει ένα πλήθος δεδομένων που υποστηρίζει ότι η ηλεκτροσπασμοθεραπεία έχει άμεσες επιδράσεις στο ανοσιακό σύστημα, οι οποίες όμως είναι βραχυπρόθεσμες με μέγιστη διάρκεια λίγων ημερών, μετά το πέρας των οποίων, τα επίπεδα των ανοσιακών παραμέτρων ομαλοποιούνται (113, 320-323).

Επιπρόσθετα, στην ομάδα των ασθενών που ακολούθησαν συνεδρίες ECT παρουσιάζει ενδιαφέρον η μεγάλη πτώση του IDO, σε ποσοστό 43%, ανεξαρτήτως από τα επίπεδα της IFN-γ που παρέμειναν αμετάβλητα. Το γεγονός αυτό ενισχύει την αρχική μας υπόθεση ότι η αντικαταθλιπτική θεραπεία δρα έμμεσα στην παραγωγή του IDO, πιθανόν μέσω ενός μονοπατιού ανεξάρτητου της IFN-γ, και μαζί με άλλους ανοσιακούς μεσολαβητές που μειώνουν την έκφραση του ενζύμου οδηγεί στη μείωση της συγκέντρωσής του στον ορό ασθενών με μείζονα κατάθλιψη.



#### 4. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Συνοψίζοντας αυτήν την εκτεταμένη ανάλυση, τα ευρήματά μας υποστηρίζουν την υπόθεση ότι οι αυξημένες συγκεντρώσεις των διαμεσολαβητών της φλεγμονής επιδρούν στο μεταβολισμό της τρυπτοφάνης, μέσω της επαγόμενης παραγωγής του IDO, με αποτέλεσμα τη μειωμένη σύνθεση της σεροτονίνης στους ασθενείς με μείζονα καταθλιπτική διαταραχή.

Παράλληλα, η ενίσχυση και αύξηση της συγκέντρωσης του IDO από τις φλεγμονώδεις κυτοκίνες, με την επακόλουθη αυξημένη παραγωγή νευροτοξικών και νευροεκφυλιστικών μεταβολιτών, θα μπορούσε να αποτελεί έναν μηχανισμό, μέσω του οποίου διαταράσσεται η αρνητική παλίνδρομη ρύθμιση της κορτιζόλης, λόγω της επιφανόμενης ατροφίας του ιπποκάμπου και της απώλειας των υποδοχέων των κορτικοειδών στον εγκέφαλο.

Επιπλέον, τα χαμηλά επίπεδα του BDNF και η ισχυρή αρνητική συσχέτισή του με το IDO υποδεικνύουν ότι η διαταραχή του μεταβολικού μονοπατιού της τρυπτοφάνης και η παραγωγή των νευροτοξικών και νευροεκφυλιστικών μεταβολιτών, με την επαγόμενη αυξημένη δράση του IDO, μπορεί να εμπλέκεται στη μείωση της νευροτροφικής υποστήριξης και πιθανόν και στην έκφραση του νευροτροφικού αυτού παράγοντα.

Στη μειωμένη συγκέντρωση του BDNF πιθανόν να συμβάλει και η παρατηρούμενη αυξημένη συγκέντρωση της κορτιζόλης, σύμφωνα με την υπόθεση ότι η έκφραση του BDNF γονιδίου ρυθμίζεται εν μέρει και από τα γλυκοκορτικοειδή, η οποία ενισχύεται από τα ευρήματά μας.

Επιπρόσθετα, οι ιδιαίτερα αυξημένες συγκεντρώσεις του IDO καθώς και η σημαντικά θετική συσχέτιση μεταξύ της μεταβολής του IDO και της κλινικής βελτίωσης των ασθενών (μεταβολή κλίμακας Hamilton) κατόπιν της αντικαταθλιπτικής θεραπείας προτείνουν ότι το IDO παίζει σημαντικό ρόλο στην παθοφυσιολογία της μείζονος κατάθλιψης και ότι η επιτυχής θεραπεία, ανεξαρτήτως επιλεγόμενου σχήματος (φαρμακευτική θεραπεία ή ηλεκτροσπασμοθεραπεία), σχετίζεται με τη μείωση της παραγωγής του IDO.

Δεδομένου ότι η μείωση της συγκέντρωσης του IDO δεν ακολουθήθηκε με ανάλογη μείωση της IFN- $\gamma$ , φαίνεται ότι η δράση της αντικαταθλιπτικής αγωγής στην παραγωγή του ενζύμου επιτεύχθηκε μέσω ενός μονοπατιού ανεξάρτητου της IFN- $\gamma$ .

Τέλος, το IDO, προσδιοριζόμενο στον ορό με την ανοσοενζυμική μέθοδο ELISA, μια αξιόπιστη και εύχρηστη ανοσολογική τεχνική, που όμως αποτελεί μια εντελώς νέα προσέγγιση στην άμεση μέτρησή του στη μείζονα κατάθλιψη, θα μπορούσε να αποτελεί έναν χρήσιμο περιφερικό δείκτη στη Μείζονα Καταθλιπτική Διαταραχή.

## ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Υπάρχει πλέον μεγάλο ερευνητικό ενδιαφέρον σχετικά με τη συμβολή του ανοσιακού συστήματος στην παθοφυσιολογία της μείζονος κατάθλιψης. Τα περισσότερα ευρήματα των ερευνών συνηγορούν υπέρ της αλληλεπίδρασης του ανοσιακού συστήματος και του Κεντρικού Νευρικού Συστήματος μέσω της φλεγμονώδους διεργασίας. Οι διαμεσολαβητές της ανοσιακής απόκρισης αλληλεπιδρούν με ποικίλους μηχανισμούς, όπως τον μεταβολισμό των νευροδιαβιβαστών, τη νευροενδοκρινική λειτουργία καθώς και τη νευροεκφύλιση και τη νευρογένεση στον εγκέφαλο.

Σκοπός αυτής της εργασίας ήταν να διερευνηθεί η αλληλεπίδραση των ανοσιακών αυτών παραμέτρων με το μεταβολισμό της πρόδρομης ουσίας της σεροτονίνης, τρυπτοφάνης, με τη νευρωνική λειτουργία και με την ενδοκρινική λειτουργία καθώς και οι μεταβολές των παραμέτρων αυτών σε σχέση με την αντικαταθλιπτική θεραπεία και την ποιότητα της θεραπευτικής απάντησης σε ασθενείς με μείζονα κατάθλιψη

Συγκεκριμένα προσδιορίσθηκαν στον ορό του αίματος των ασθενών πριν και μετά από αντικαταθλιπτική θεραπεία και των υγιών μαρτύρων, οι προφλεγμονώδεις κυτοκίνες IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ , η PGE<sub>2</sub>, η αντιφλεγμονώδης IL-4, το ρυθμο-ρυθμιστικό ένζυμο του μεταβολικού μονοπατιού της τρυπτοφάνης IDO, η σεροτονίνη, ο μεταβολίτης της, 5- υδροξυ-ινδολοακετικό οξύ (5-HIAA) και ο νευροτροφικός παράγοντας BDNF με την ανοσοενζυμική μέθοδο ELISA. Επίσης, προσδιορίσθηκε ο δείκτης φλεγμονής CRP με την πρότυπη ανοσονεφελομετρική μέθοδο υψηλής ευαισθησίας. Παράλληλα, μετρήθηκαν η κορτιζόλη και η προλακτίνη με τη μέθοδο της χημειοφωταύγειας.

Στη μελέτη συμμετείχαν 40 ασθενείς με διάγνωση Μείζονος Καταθλιπτικής Διαταραχής, που νοσηλεύτηκαν στο Τμήμα Βραχείας Νοσηλείας του Αιγινήτειου Νοσοκομείου και 40 υγιείς μάρτυρες ανάλογης ηλικίας, δείκτη μάζας σώματος και εμμηνοπαυσιακής φάσης. Τόσο οι ασθενείς, όσο και οι υγιείς μάρτυρες δεν εμφάνιζαν χρόνια ή οξεία νοσήματα που επηρεάζουν το ανοσιακό και το ενδοκρινικό σύστημα καθώς και δεν έπασχαν από διαταραχή

προσωπικότητας σχιζοφρένεια, επιληψία ή εξάρτηση σε ουσίες (εκτός από καφεΐνη και νικοτίνη). Η διάγνωση τόσο στις ασθενείς όσο και στις υγιείς μάρτυρες επιβεβαιώθηκε μετά από κλινική αξιολόγηση και συνέντευξη (Structured Clinical Interview) σύμφωνα με το DSM-IV (268). Οι 20 ασθενείς κατά τη διάρκεια της νοσηλείας τους έλαβαν αντικαταθλιπτική φαρμακευτική αγωγή για 6 εβδομάδες με αντικαταθλιπτικά φάρμακα πρώτης γραμμής. Επαναξιολογήθηκαν με βάση την κλίμακα Hamilton και κατόπιν επιτυχούς θεραπείας ( μείωση της HDRS  $\geq 50\%$ ) εξήλθαν από το νοσοκομείο. Οι άλλες 20, ως ανθεκτικές σε αντικαταθλιπτική φαρμακοθεραπεία κατά το τρέχον επεισόδιο, είχαν σύσταση για ηλεκτροσπασμοθεραπεία και υπεβλήθησαν σε μια σειρά από 8-12 συνεδρίες αμφοτερόπλευρης ηλεκτροσπασμοθεραπείας. Κατόπιν επανεκτίμησης της κλινικής βελτίωσης τους (μείωση της βαθμολογίας τους στη HDRS  $\geq 50\%$ ), εξήλθαν δύο ημέρες μετά από την τελευταία συνεδρία.

Τα αποτελέσματα της έρευνας έδειξαν ότι οι φλεγμονώδεις διαμεσολαβητές, όπως και το IDO ήταν υψηλότεροι στις ασθενείς σε σχέση με τις υγιείς μάρτυρες και μάλιστα εμφάνισαν ισχυρή θετική συσχέτιση μεταξύ τους. Επίσης παρατηρήθηκαν αυξημένα επίπεδα κορτιζόλης και προλακτίνης στις καταθλιπτικές ασθενείς. Τόσο τα επίπεδα της σεροτονίνης, όσο και του BDNF ήταν σημαντικά χαμηλότερα από τα αντίστοιχα των μαρτύρων και παρουσίασαν ισχυρή αρνητική συσχέτιση με το IDO.

Μετά από τη θεραπεία και στις δύο ομάδες των ασθενών ο TNF- $\alpha$  και το IDO μειώθηκαν σημαντικά, ενώ η IFN- $\gamma$ , η PGE<sub>2</sub>, η CRP και η IL-4 δεν παρουσίασαν σημαντική μεταβολή. Η CRP μειώθηκε σημαντικά μόνο στην ομάδα που έλαβε φαρμακευτική αγωγή. Η κορτιζόλη μειώθηκε σημαντικά όπως και η προλακτίνη. Η παρατηρηθείσα αύξηση της σεροτονίνης και του BDNF δεν έφτασε τη στατιστική σημαντικότητα, ενώ το 5-HIAA δε μεταβλήθηκε.

Τα ευρήματά μας υποστηρίζουν την υπόθεση ότι στους ασθενείς με μείζονα καταθλιπτική διαταραχή, οι αυξημένες συγκεντρώσεις των διαμεσολαβητών της φλεγμονής επιδρούν στο μεταβολισμό της τρυπτοφάνης, μέσω της επαγόμενης παραγωγής του IDO, με αποτέλεσμα τη μειωμένη παραγωγή της σεροτονίνης.



Επιπλέον, η διέγερση και αύξηση της συγκέντρωσης του IDO, οδηγεί το μεταβολικό μονοπάτι προς την παραγωγή νευροτοξικών και νευροεκφυλιστικών μεταβολιτών, που θα μπορούσαν, μέσω της προκαλούμενης απώλειας των υποδοχέων των κορτικοειδών στον εγκέφαλο και της ατροφίας του ιπποκάμπου να συμβάλλουν στην απορρύθμιση της αρνητικής παλίνδρομης ρύθμισης της κορτιζόλης.

Σε αυτό το πλαίσιο, η παραγωγή των νευροτοξικών και νευροεκφυλιστικών μεταβολιτών, λόγω της υπερπαραγωγής και υπερδραστηριότητας του IDO, μπορεί να συμβάλλει στη μείωση της νευροτροφικής υποστήριξης και πιθανόν και στην έκφραση του νευροτροφικού παράγοντα BDNF. Στα χαμηλά επίπεδα του BDNF θα μπορούσαν να συμβάλλει και η υψηλή κορτιζόλη στις ασθενείς προ θεραπείας, σύμφωνα με την υπόθεση ότι ρυθμίζει εν μέρει την έκφραση του γονιδίου που κωδικοποιεί αυτόν τον νευροτροφικό παράγοντα.

Οι ιδιαίτερα υψηλές συγκεντρώσεις του IDO όπως και η θετική συσχέτιση μεταξύ της μεταβολής του IDO και της μεταβολής της κλίμακας Hamilton, μετά από επιτυχή αντικαταθλιπτική αγωγή, υποδεικνύουν ότι το IDO παίζει σημαντικό ρόλο στην παθοφυσιολογία της μείζονος κατάθλιψης και ότι η θεραπεία αυτή, σχετίζεται με την ελάττωση της παραγωγής του IDO και στις δύο επιλεγμένες αντικαταθλιπτικές θεραπείες (φαρμακευτική αγωγή ή ηλεκτροσπασμοθεραπεία). Η δράση της αντικαταθλιπτικής αγωγής στην παραγωγή του ενζύμου, επιτεύχθηκε μέσω ενός μονοπατιού ανεξάρτητου της IFN- $\gamma$ .

Τέλος, ο προσδιορισμός του IDO στον ορό με την ανοσοενζυμική μέθοδο ELISA, που αν και χρησιμοποιείται ευρέως στην ανοσολογία, αποτελεί μια νέα εφικτή και πρακτική προσέγγιση στη μείζονα κατάθλιψη, θα μπορούσε να αποτελεί έναν χρήσιμο περιφερικό δείκτη στη Μείζονα Καταθλιπτική Διαταραχή..



## ABSTRACT

There is a body of evidence implicating inflammatory mediators to the pathophysiology of Major Depressive Disorder (MDD). Indeed, inflammatory cytokines have been shown to access the brain and interact with neurotransmitter metabolism, neuroendocrine function and neural toxicity and degeneration.

In this line, the aim of the present study was the investigation of the interaction of immune mediators with the metabolism of tryptophan -the precursor of serotonin-, the neural plasticity and the endocrine function as well as their changes relevant to antidepressive treatment in MDD patients. We assessed inflammatory cytokines IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ , PGE<sub>2</sub>, anti-inflammatory IL-4, the rate-limiting enzyme of tryptophan metabolism IDO, serotonin, 5-Hydroxy-indoloacetic acid (5-HIAA) and brain derived neurotrophic factor (BDNF) by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). Moreover, we determined C-reactive protein (CRP), as an inflammation marker, using high sensitive immunonephelometry and cortisol and prolactin, using luminescence technique.

Forty female patients with a diagnosis of major depression and forty female healthy volunteers were recruited. The controls were matched with the patients with respect to age, body mass index (BMI) and menopausal status. The study was carried out in the Women's Inpatient Unit of Aiginition University Hospital of Athens, which explains the exclusively female composition of the sample. All participants were examined and found physically healthy, with no past or present history of inflammatory diseases or other neurological diseases. On admission, patients were rated on the Hamilton Depression Rating Scale (HDRS). During their hospitalization, 20 of the patients underwent a six weeks pharmacological antidepressant treatment. All had remitted by the end of the sixth week (reduction of their HDRS score  $\geq 50\%$ ) and were discharged from hospital. Patients in the ECT group underwent a series of 8-12 bilateral ECT sessions. All patients remitted after ECT and were discharged two days after the last ECT session.

Our findings showed that inflammatory mediators and IDO were significantly higher in depressive patients compared to controls and were strongly positive correlated. Furthermore, the cortisol and prolactin concentrations were elevated in patients. Serotonin and BDNF concentrations were significantly lower than the controls respectively and they both showed strong negative correlation with IDO.

Post-treatment IDO and TNF- $\alpha$  concentrations decreased significantly, while IFN- $\gamma$ , PGE<sub>2</sub>, CRP and IL-4 did not change. We observed though that CRP was reduced significantly in pharmacotherapy group only. Post-treatment cortisol levels were also decreased. Serotonin and BDNF concentrations, though they tend to elevate, this increase did not reach statistical significance, while 5-HIAA did not alter under treatment.

Our findings support the hypothesis that in Major Depression inflammatory mediators affect tryptophan metabolism, through induction of IDO production, resulting in reduced serotonin production.

Moreover, the induced increased production of IDO leads the metabolic pathway to neurotoxic and neurodegenerative metabolites that could contribute to the dysregulation of cortisol negative feedback, through the loss of glucocorticoid receptors and the atrophy of hippocampus.

In this line, the overproduction of neurotoxic and neurodegenerative metabolites, could contribute to the reduction of neurotrophic support and probably to the reduced BDNF gene expression. Additionally, according to the hypothesis that cortisol rates partially the BDNF gene expression we could assume that high cortisol levels in patients could have a part in the BDNF decreased levels.

The marked higher levels of IDO in MDD and the co-variation of IDO changes with patients' improvement of depressive symptoms under successful antidepressive treatment suggests that IDO plays an important role in the pathophysiology of MDD. Moreover, IDO drop, without IFN- $\gamma$  decrease, suggests that effective antidepressive therapy of various modalities reduces IDO production possibly by an IFN- $\gamma$  independent pathway.

Finally, the assessment of IDO serum concentrations by ELISA, a widely used and reliable immunological method in clinical practice, yet a novel approach in measuring IDO in MDD patients under treatment, might be a useful peripheral marker in MDD.



## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Gelder G. Michael Lopez - Ibor Juan Andreasen Nancy Σολδάτος Κωνσταντίνος. Σύγχρονη Ψυχιατρική. Αθήνα: Ιατρικές Εκδόσεις Π.Χ.Πασχαλίδης; 2007.
2. Χριστοδούλου Γ.Ν. Κατάθλιψη. Αθήνα: Ιατρικές Εκδόσεις Βήτα; 2005.
3. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. text revision 4 ed. Washington, D.C.: American Psychiatric Association; 2000.
4. Schatzberg A. Nemeroff C. The American Psychiatric Publishing Textbook of Psychopharmacology. Third Edition ed: American Psychiatric Publishing, Incorporated; 2003.
5. Strachey J. Freud S. (1957), Mourning and Melancholia. In Standard edition of the complete psychological works of Sigmund Freud. London: Hogarth Press; 1957.
6. Jaspers K. General Psychopathology. Baltimore, MD. US.,: John Hopkins University Press, ; 1998.
7. World Health Organization. The World Health Report 2001 Mental Health: New Understanding, New Hope. Geneva, Switzerland.: World Health Organization; 2001.
8. Mathers CD, Loncar D. Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030. PLoS medicine. 2006;3(11):e442.
9. Weissman MMLBLPBD. Psychiatric disorders in AmericaThe epidimiology of catchment area study New York: The Free Press New York,; 1991. 53-69 p.
10. Kendler KS, Neale MC, Kessler RC, Heath AC, Eaves LJ. Major depression and generalized anxiety disorder. Same genes, (partly) different environments? Archives of general psychiatry. 1992;49(9):716-22.
11. Wilhelm K, Parker G, Hadzi-Pavlovic D. Fifteen years on: evolving ideas in researching sex differences in depression. Psychological medicine. 1997;27(4):875-83.

12. Kendler KS, Kessler RC, Neale MC, Heath AC, Eaves LJ. The prediction of major depression in women: toward an integrated etiologic model. *The American journal of psychiatry*. 1993;150(8):1139-48.
13. Kendler KS, Neale MC, Kessler RC, Heath AC, Eaves LJ. The lifetime history of major depression in women. Reliability of diagnosis and heritability. *Archives of general psychiatry*. 1993;50(11):863-70.
14. Tennant C. Parental loss in childhood. Its effect in adult life. *Archives of general psychiatry*. 1988;45(11):1045-50.
15. Parker G. Parental 'affectionless control' as an antecedent to adult depression. A risk factor delineated. *Archives of general psychiatry*. 1983;40(9):956-60.
16. Paykel ES. Contribution of life events to causation of psychiatric illness. *Psychological medicine*. 1978;8(2):245-53.
17. Kendler KS, Kessler RC, Walters EE, MacLean C, Neale MC, Heath AC, et al. Stressful life events, genetic liability, and onset of an episode of major depression in women. *The American journal of psychiatry*. 1995;152(6):833-42.
18. Kessler RC, Nelson CB, McGonagle KA, Liu J, Swartz M, Blazer DG. Comorbidity of DSM-III-R major depressive disorder in the general population: results from the US National Comorbidity Survey. *The British journal of psychiatry Supplement*. 1996(30):17-30.
19. Schulberg HC, Block MR, Madonia MJ, Scott CP, Rodriguez E, Imber SD, et al. Treating major depression in primary care practice. Eight-month clinical outcomes. *Archives of general psychiatry*. 1996;53(10):913-9.
20. Στεφανής Κ. ΣΚ, Μαυρέας Β.,. Ταξινόμηση ICD-10 Ψυχικών Διαταραχών και Διαταραχών Συμπεριφοράς. Αθήνα: Ιατρικές Εκδόσεις Βήτα; 1993.
21. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. 4th edition ed. Washington, D.C.: American Psychiatric Association; 1994.
22. Miller AH, Maletic V, Raison CL. Inflammation and its discontents: the role of cytokines in the pathophysiology of major depression. *Biological psychiatry*. 2009;65(9):732-41.



23. Kandel E. Schwartz H. Jessell T. Βασικές Αρχές Νευροεπιστημών. Αθήνα: Ιατρικές Εκδόσεις Π.Χ. Πασχαλίδης; 2006.
24. Angst J, Stabl M. Efficacy of moclobemide in different patient groups: a meta-analysis of studies. *Psychopharmacology*. 1992;106 Suppl:S109-13.
25. Song F, Freemantle N, Sheldon TA, House A, Watson P, Long A, et al. Selective serotonin reuptake inhibitors: meta-analysis of efficacy and acceptability. *Bmj*. 1993;306(6879):683-7.
26. Barbui C, Hotopf M, Freemantle N, Boynton J, Churchill R, Eccles MP, et al. Selective serotonin reuptake inhibitors versus tricyclic and heterocyclic antidepressants: comparison of drug adherence. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2000(4):CD002791.
27. Hotopf M, Hardy R, Lewis G. Discontinuation rates of SSRIs and tricyclic antidepressants: a meta-analysis and investigation of heterogeneity. *The British journal of psychiatry : the journal of mental science*. 1997;170:120-7.
28. Bloom F.E. Kupfer D.J. *Psychopharmacology The Fourth Generation of Progress*. New York, U.S.,: Raven Press Ltd New York,; 1995.
29. Nierenberg AA. Methodological problems in treatment resistant depression research. *Psychopharmacology bulletin*. 1990;26(4):461-4.
30. Reimherr FW, Amsterdam JD, Quitkin FM, Rosenbaum JF, Fava M, Zajecka J, et al. Optimal length of continuation therapy in depression: a prospective assessment during long-term fluoxetine treatment. *The American journal of psychiatry*. 1998;155(9):1247-53.
31. Buchan H, Johnstone E, McPherson K, Palmer RL, Crow TJ, Brandon S. Who benefits from electroconvulsive therapy? Combined results of the Leicester and Northwick Park trials. *The British journal of psychiatry : the journal of mental science*. 1992;160:355-9.
32. Paykel ES. Treatment of depression. The relevance of research for clinical practice. *The British journal of psychiatry : the journal of mental science*. 1989;155:754-63.
33. Janicak PG, Davis JM, Gibbons RD, Ericksen S, Chang S, Gallagher P. Efficacy of ECT: a meta-analysis. *The American journal of psychiatry*. 1985;142(3):297-302.

34. Sackeim HA, Prudic J, Devanand DP, Kiersky JE, Fitzsimons L, Moody BJ, et al. Effects of stimulus intensity and electrode placement on the efficacy and cognitive effects of electroconvulsive therapy. *The New England journal of medicine*. 1993;328(12):839-46.
35. Abrams R, Taylor MA, Faber R, Ts'o TO, Williams RA, Almy G. Bilateral versus unilateral electroconvulsive therapy: efficacy in melancholia. *The American journal of psychiatry*. 1983;140(4):463-5.
36. American Psychiatric Association. Task Force on Electroconvulsive T. *The Practice of ECT: Recommendations for Treatment, Training and Privileging*. Convulsive therapy. 1990;6(2):85-120.
37. George MS, Wassermann EM, Kimbrell TA, Little JT, Williams WE, Danielson AL, et al. Mood improvement following daily left prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation in patients with depression: a placebo-controlled crossover trial. *The American journal of psychiatry*. 1997;154(12):1752-6.
38. Scott J. Psychotherapy for bipolar disorder. *The British journal of psychiatry : the journal of mental science*. 1995;167(5):581-8.
39. Michels R, Marzuk PM. Progress in psychiatry (1). *The New England journal of medicine*. 1993;329(8):552-60.
40. Engstrom C, Thornlund AS, Johansson EL, Langstrom M, Chotai J, Adolfsson R, et al. Anticipation in unipolar affective disorder. *Journal of affective disorders*. 1995;35(1-2):31-40.
41. Mendlewicz J. The search for a manic depressive gene: from classical to molecular genetics. *Progress in brain research*. 1994;100:255-9.
42. Ogilvie AD, Battersby S, Bubb VJ, Fink G, Harmar AJ, Goodwin GM, et al. Polymorphism in serotonin transporter gene associated with susceptibility to major depression. *Lancet*. 1996;347(9003):731-3.
43. Smeraldi E, Zanardi R, Benedetti F, Di Bella D, Perez J, Catalano M. Polymorphism within the promoter of the serotonin transporter gene and antidepressant efficacy of fluvoxamine. *Molecular psychiatry*. 1998;3(6):508-11.
44. Bellivier F, Leboyer M, Courtet P, Buresi C, Beaufils B, Samolyk D, et al. Association between the tryptophan hydroxylase gene and manic-depressive illness. *Archives of general psychiatry*. 1998;55(1):33-7.

45. Bebbington PE, Dunn G, Jenkins R, Lewis G, Brugha T, Farrell M, et al. The influence of age and sex on the prevalence of depressive conditions: report from the National Survey of Psychiatric Morbidity. *Psychological medicine*. 1998;28(1):9-19.
46. Weich S, Sloggett A, Lewis G. Social roles and gender difference in the prevalence of common mental disorders. *The British journal of psychiatry : the journal of mental science*. 1998;173:489-93.
47. Gedge L, Beaudoin A, Lazowski L, du Toit R, Jokic R, Milev R. Effects of electroconvulsive therapy and repetitive transcranial magnetic stimulation on serum brain-derived neurotrophic factor levels in patients with depression. *Frontiers in psychiatry*. 2012;3:12.
48. Σολδάτος Κ. Λύκουρας Κ. Σύγγραμμα Ψυχιατρικής. Αθήνα: Ιατρικές Εκδόσεις Βήτα; 2006.
49. Anisman H, Matheson K. Stress, depression, and anhedonia: caveats concerning animal models. *Neuroscience and biobehavioral reviews*. 2005;29(4-5):525-46.
50. Johnson EO, Kamilaris TC, Chrousos GP, Gold PW. Mechanisms of stress: a dynamic overview of hormonal and behavioral homeostasis. *Neuroscience and biobehavioral reviews*. 1992;16(2):115-30.
51. Carrasco GA, Van de Kar LD. Neuroendocrine pharmacology of stress. *European journal of pharmacology*. 2003;463(1-3):235-72.
52. Elhwuegi AS. Central monoamines and their role in major depression. *Progress in neuro-psychopharmacology & biological psychiatry*. 2004;28(3):435-51.
53. Schildkraut JJ. The catecholamine hypothesis of affective disorders: a review of supporting evidence. *The American journal of psychiatry*. 1965;122(5):509-22.
54. Pineyro G, Blier P. Autoregulation of serotonin neurons: role in antidepressant drug action. *Pharmacological reviews*. 1999;51(3):533-91.
55. Coppen AJ, Doogan DP. Serotonin and its place in the pathogenesis of depression. *The Journal of clinical psychiatry*. 1988;49 Suppl:4-11.

56. Wong ML, Licinio J. From monoamines to genomic targets: a paradigm shift for drug discovery in depression. *Nature reviews Drug discovery*. 2004;3(2):136-51.
57. Smith KA, Fairburn CG, Cowen PJ. Relapse of depression after rapid depletion of tryptophan. *Lancet*. 1997;349(9056):915-9.
58. Stockmeier CA. Involvement of serotonin in depression: evidence from postmortem and imaging studies of serotonin receptors and the serotonin transporter. *Journal of psychiatric research*. 2003;37(5):357-73.
59. Hasegawa S, Nishi K, Watanabe A, Overstreet DH, Diksic M. Brain 5-HT synthesis in the Flinders Sensitive Line rat model of depression: an autoradiographic study. *Neurochemistry international*. 2006;48(5):358-66.
60. Mann JJ. Neurobiology of suicidal behaviour. *Nature reviews Neuroscience*. 2003;4(10):819-28.
61. Khait VD, Huang YY, Zalsman G, Oquendo MA, Brent DA, Harkavy-Friedman JM, et al. Association of serotonin 5-HT<sub>2A</sub> receptor binding and the T102C polymorphism in depressed and healthy Caucasian subjects. *Neuropsychopharmacology : official publication of the American College of Neuropsychopharmacology*. 2005;30(1):166-72.
62. Yu B, Liu J, Overstreet DH, Gallagher JP. Serotonin produces an enhanced outward current recorded at rat dorsal lateral septal neurons from the Flinders Sensitive Line of rats, a genetically-selected animal model of depression. *Neuroscience letters*. 2003;339(3):235-8.
63. Zangen A, Overstreet DH, Yadid G. Increased catecholamine levels in specific brain regions of a rat model of depression: normalization by chronic antidepressant treatment. *Brain research*. 1999;824(2):243-50.
64. Nutt D, Demyttenaere K, Janka Z, Aarre T, Bourin M, Canonico PL, et al. The other face of depression, reduced positive affect: the role of catecholamines in causation and cure. *Journal of psychopharmacology*. 2007;21(5):461-71.
65. Lambert G, Johansson M, Agren H, Friberg P. Reduced brain norepinephrine and dopamine release in treatment-refractory depressive

- illness: evidence in support of the catecholamine hypothesis of mood disorders. *Archives of general psychiatry*. 2000;57(8):787-93.
66. Brunello N, Mendlewicz J, Kasper S, Leonard B, Montgomery S, Nelson J, et al. The role of noradrenaline and selective noradrenaline reuptake inhibition in depression. *European neuropsychopharmacology : the journal of the European College of Neuropsychopharmacology*. 2002;12(5):461-75.
  67. Miller HL, Delgado PL, Salomon RM, Berman R, Krystal JH, Heninger GR, et al. Clinical and biochemical effects of catecholamine depletion on antidepressant-induced remission of depression. *Archives of general psychiatry*. 1996;53(2):117-28.
  68. Zhu MY, Klimek V, Dilley GE, Haycock JW, Stockmeier C, Overholser JC, et al. Elevated levels of tyrosine hydroxylase in the locus coeruleus in major depression. *Biological psychiatry*. 1999;46(9):1275-86.
  69. Schatzberg AF, Rothschild AJ, Langlais PJ, Bird ED, Cole JO. A corticosteroid/dopamine hypothesis for psychotic depression and related states. *Journal of psychiatric research*. 1985;19(1):57-64.
  70. Meyer JH, Goulding VS, Wilson AA, Hussey D, Christensen BK, Houle S. Bupropion occupancy of the dopamine transporter is low during clinical treatment. *Psychopharmacology*. 2002;163(1):102-5.
  71. Overstreet DH, Daws LC, Schiller GD, Orbach J, Janowsky DS. Cholinergic/serotonergic interactions in hypothermia: implications for rat models of depression. *Pharmacology, biochemistry, and behavior*. 1998;59(4):777-85.
  72. Petty F, Sherman AD. Plasma GABA levels in psychiatric illness. *Journal of affective disorders*. 1984;6(2):131-8.
  73. Bjork JM, Moeller FG, Kramer GL, Kram M, Suris A, Rush AJ, et al. Plasma GABA levels correlate with aggressiveness in relatives of patients with unipolar depressive disorder. *Psychiatry research*. 2001;101(2):131-6.
  74. Overstreet DH, Friedman E, Mathe AA, Yadid G. The Flinders Sensitive Line rat: a selectively bred putative animal model of depression. *Neuroscience and biobehavioral reviews*. 2005;29(4-5):739-59.

75. Vale W, Spiess J, Rivier C, Rivier J. Characterization of a 41-residue ovine hypothalamic peptide that stimulates secretion of corticotropin and beta-endorphin. *Science*. 1981;213(4514):1394-7.
76. Nemeroff CB, Widerlov E, Bissette G, Walleus H, Karlsson I, Eklund K, et al. Elevated concentrations of CSF corticotropin-releasing factor-like immunoreactivity in depressed patients. *Science*. 1984;226(4680):1342-4.
77. Risch SC, Lewine RJ, Kalin NH, Jewart RD, Risby ED, Caudle JM, et al. Limbic-hypothalamic-pituitary-adrenal axis activity and ventricular-to-brain ratio studies in affective illness and schizophrenia. *Neuropsychopharmacology : official publication of the American College of Neuropsychopharmacology*. 1992;6(2):95-100.
78. Sachar EJ, Hellman L, Fukushima DK, Gallagher TF. Cortisol production in depressive illness. A clinical and biochemical clarification. *Archives of general psychiatry*. 1970;23(4):289-98.
79. Swaab DF, Bao AM, Lucassen PJ. The stress system in the human brain in depression and neurodegeneration. *Ageing research reviews*. 2005;4(2):141-94.
80. Pariante CM, Miller AH. Glucocorticoid receptors in major depression: relevance to pathophysiology and treatment. *Biological psychiatry*. 2001;49(5):391-404.
81. Nemeroff CB. The corticotropin-releasing factor (CRF) hypothesis of depression: new findings and new directions. *Molecular psychiatry*. 1996;1(4):336-42.
82. Rubin RT, Phillips JJ, Sadow TF, McCracken JT. Adrenal gland volume in major depression. Increase during the depressive episode and decrease with successful treatment. *Archives of general psychiatry*. 1995;52(3):213-8.
83. Gold PW, Goodwin FK, Chrousos GP. Clinical and biochemical manifestations of depression. Relation to the neurobiology of stress (2). *The New England journal of medicine*. 1988;319(7):413-20.
84. Krishnan KR, France RD, Pelton S, McCann UD, Manepalli AN, Davidson JR. What does the dexamethasone suppression test identify? *Biological psychiatry*. 1985;20(9):957-64.

85. Visser TJ, Leonard JL, Kaplan MM, Larsen PR. Kinetic evidence suggesting two mechanisms for iodothyronine 5'-deiodination in rat cerebral cortex. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 1982;79(16):5080-4.
86. Kaplan MM. The role of thyroid hormone deiodination in the regulation of hypothalamo-pituitary function. *Neuroendocrinology*. 1984;38(3):254-60.
87. Hidal JT, Kaplan MM. Inhibition of thyroxine 5'-deiodination type II in cultured human placental cells by cortisol, insulin, 3', 5'-cyclic adenosine monophosphate, and butyrate. *Metabolism: clinical and experimental*. 1988;37(7):664-8.
88. Linnoila M, Cowdry R, Lamberg BA, Mäkinen T, Rubinow D. CSF triiodothyronine (rT3) levels in patients with affective disorders. *Biological psychiatry*. 1983;18(12):1489-92.
89. Post RM, Gold P, Rubinow DR, Ballenger JC, Bunney WE, Jr., Goodwin FK. Peptides in the cerebrospinal fluid of neuropsychiatric patients: an approach to central nervous system peptide function. *Life sciences*. 1982;31(1):1-15.
90. Krishnan KR. Organic bases of depression in the elderly. *Annual review of medicine*. 1991;42:261-6.
91. Schilkret R, Chandra O, Osswald M, Ruther E, Baafusser B, Matussek. Growth hormone release during sleep and with thermal stimulation in depressed patients. *Neuropsychobiology*. 1975;1(2):70-9.
92. Mendlewicz J, Linkowski P, Kerkhofs M, Desmedt D, Golstein J, Copinschi G, et al. Diurnal hypersecretion of growth hormone in depression. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 1985;60(3):505-12.
93. Charney DS, Heninger GR, Sternberg DE, Hafstad KM, Giddings S, Landis DH. Adrenergic receptor sensitivity in depression. Effects of clonidine in depressed patients and healthy subjects. *Archives of general psychiatry*. 1982;39(3):290-4.
94. Bissette G, Widerlov E, Walleus H, Karlsson I, Eklund K, Forsman A, et al. Alterations in cerebrospinal fluid concentrations of somatostatinlike immunoreactivity in neuropsychiatric disorders. *Archives of general psychiatry*. 1986;43(12):1148-51.

95. Rubinow DR. Cerebrospinal fluid somatostatin and psychiatric illness. *Biological psychiatry*. 1986;21(4):341-65.
96. Thakore JH, Dinan TG. Subnormal growth hormone responses to acutely administered dexamethasone in depression. *Clinical endocrinology*. 1994;40(5):623-7.
97. Sadock B.J. Sadock V.A. Ruiz P. Kaplan and Sadock's Comprehensive Textbook of Psychiatry. Philadelphia, USA: Lippincott Williams and Wilkins; 2009.
98. Leibenluft E, Fiero PL, Rubinow DR. Effects of the menstrual cycle on dependent variables in mood disorder research. *Archives of general psychiatry*. 1994;51(10):761-81.
99. Young EA, Carlson NE, Brown MB. Twenty-four-hour ACTH and cortisol pulsatility in depressed women. *Neuropsychopharmacology : official publication of the American College of Neuropsychopharmacology*. 2001;25(2):267-76.
100. Berger M, Riemann D. Symposium: Normal and abnormal REM sleep regulation: REM sleep in depression-an overview. *Journal of sleep research*. 1993;2(4):211-23.
101. Elkis H, Friedman L, Wise A, Meltzer HY. Meta-analyses of studies of ventricular enlargement and cortical sulcal prominence in mood disorders. Comparisons with controls or patients with schizophrenia. *Archives of general psychiatry*. 1995;52(9):735-46.
102. Abas MA, Sahakian BJ, Levy R. Neuropsychological deficits and CT scan changes in elderly depressives. *Psychological medicine*. 1990;20(3):507-20.
103. Sheline YI. Hippocampal atrophy in major depression: a result of depression-induced neurotoxicity? *Molecular psychiatry*. 1996;1(4):298-9.
104. Bremner JD, Narayan M, Anderson ER, Staib LH, Miller HL, Charney DS. Hippocampal volume reduction in major depression. *The American journal of psychiatry*. 2000;157(1):115-8.
105. Magarinos AM, McEwen BS, Flugge G, Fuchs E. Chronic psychosocial stress causes apical dendritic atrophy of hippocampal CA3 pyramidal



- neurons in subordinate tree shrews. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*. 1996;16(10):3534-40.
106. Sapolsky RM. Why stress is bad for your brain. *Science*. 1996;273(5276):749-50.
107. Drevets WC, Price JL, Simpson JR, Jr., Todd RD, Reich T, Vannier M, et al. Subgenual prefrontal cortex abnormalities in mood disorders. *Nature*. 1997;386(6627):824-7.
108. Anisman H. Inflaming depression. *Journal of psychiatry & neuroscience : JPN*. 2011;36(5):291-5.
109. Dantzer R, O'Connor JC, Freund GG, Johnson RW, Kelley KW. From inflammation to sickness and depression: when the immune system subjugates the brain. *Nature reviews Neuroscience*. 2008;9(1):46-56.
110. Leonard B, Maes M. Mechanistic explanations how cell-mediated immune activation, inflammation and oxidative and nitrosative stress pathways and their sequels and concomitants play a role in the pathophysiology of unipolar depression. *Neuroscience and biobehavioral reviews*. 2012;36(2):764-85.
111. Cizza G, Eskandari F, Coyle M, Krishnamurthy P, Wright EC, Mistry S, et al. Plasma CRP levels in premenopausal women with major depression: a 12-month controlled study. *Hormone and metabolic research = Hormon- und Stoffwechselforschung = Hormones et metabolisme*. 2009;41(8):641-8.
112. Gimeno D, Kivimaki M, Brunner EJ, Elovainio M, De Vogli R, Steptoe A, et al. Associations of C-reactive protein and interleukin-6 with cognitive symptoms of depression: 12-year follow-up of the Whitehall II study. *Psychological medicine*. 2009;39(3):413-23.
113. Hestad KA, Tonseth S, Stoen CD, Ueland T, Aukrust P. Raised plasma levels of tumor necrosis factor alpha in patients with depression: normalization during electroconvulsive therapy. *The journal of ECT*. 2003;19(4):183-8.
114. Lanquillon S, Krieg JC, Bening-Abu-Shach U, Vedder H. Cytokine production and treatment response in major depressive disorder. *Neuropsychopharmacology : official publication of the American College of Neuropsychopharmacology*. 2000;22(4):370-9.

115. Zorrilla EP, Luborsky L, McKay JR, Rosenthal R, Houldin A, Tax A, et al. The relationship of depression and stressors to immunological assays: a meta-analytic review. *Brain, behavior, and immunity*. 2001;15(3):199-226.
116. Παυλάτου Μ. Ανοσολογία. 4η έκδοση ed. Αθήνα: Ιατρικές Εκδόσεις Λίτσας; 2005.
117. Roitt I.M. Delves P.J. Roitt's essential immunology: 10th edition. . Oxford: Blackwell Science publications; 2001.
118. Paul W.E. Fundamental Immunology. Philadelphia Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams and Wilkins; 2012.
119. Goldsby R.A. KTJ, Osborne B.A., Kuby J.,. Immunology, Fifth Edition. New York: WH Freeman and Company; 2002.
120. Nemazee D. Receptor editing in B cells. *Advances in immunology*. 2000;74:89-126.
121. Lanier LL. On guard--activating NK cell receptors. *Nature immunology*. 2001;2(1):23-7.
122. Eisen HN. Specificity and degeneracy in antigen recognition: yin and yang in the immune system. *Annual review of immunology*. 2001;19:1-21.
123. Mosmann TR, Cherwinski H, Bond MW, Giedlin MA, Coffman RL. Two types of murine helper T cell clone. I. Definition according to profiles of lymphokine activities and secreted proteins. 1986. *Journal of immunology*. 2005;175(1):5-14.
124. Haroon E, Raison CL, Miller AH. Psychoneuroimmunology meets neuropsychopharmacology: translational implications of the impact of inflammation on behavior. *Neuropsychopharmacology : official publication of the American College of Neuropsychopharmacology*. 2012;37(1):137-62.
125. Raison CL, Capuron L, Miller AH. Cytokines sing the blues: inflammation and the pathogenesis of depression. *Trends in immunology*. 2006;27(1):24-31.
126. Dowlati Y, Herrmann N, Swardfager W, Liu H, Sham L, Reim EK, et al. A meta-analysis of cytokines in major depression. *Biological psychiatry*. 2010;67(5):446-57.

127. Liu Y, Ho RC, Mak A. Interleukin (IL)-6, tumour necrosis factor alpha (TNF-alpha) and soluble interleukin-2 receptors (sIL-2R) are elevated in patients with major depressive disorder: a meta-analysis and meta-regression. *Journal of affective disorders*. 2012;139(3):230-9.
128. Valkanova V, Ebmeier KP, Allan CL. CRP, IL-6 and depression: a systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *Journal of affective disorders*. 2013;150(3):736-44.
129. Meyers CA, Albitar M, Estey E. Cognitive impairment, fatigue, and cytokine levels in patients with acute myelogenous leukemia or myelodysplastic syndrome. *Cancer*. 2005;104(4):788-93.
130. Motivala SJ, Sarfatti A, Olmos L, Irwin MR. Inflammatory markers and sleep disturbance in major depression. *Psychosomatic medicine*. 2005;67(2):187-94.
131. Irwin MR, Wang M, Ribeiro D, Cho HJ, Olmstead R, Breen EC, et al. Sleep loss activates cellular inflammatory signaling. *Biological psychiatry*. 2008;64(6):538-40.
132. Mossner R, Mikova O, Koutsilieri E, Saoud M, Ehliis AC, Muller N, et al. Consensus paper of the WFSBP Task Force on Biological Markers: biological markers in depression. *The world journal of biological psychiatry : the official journal of the World Federation of Societies of Biological Psychiatry*. 2007;8(3):141-74.
133. Schiepers OJ, Wichers MC, Maes M. Cytokines and major depression. *Progress in neuro-psychopharmacology & biological psychiatry*. 2005;29(2):201-17.
134. Sluzewska A, Rybakowski J, Bosmans E, Sobieska M, Berghmans R, Maes M, et al. Indicators of immune activation in major depression. *Psychiatry research*. 1996;64(3):161-7.
135. Capuron L, Ravaud A, Neveu PJ, Miller AH, Maes M, Dantzer R. Association between decreased serum tryptophan concentrations and depressive symptoms in cancer patients undergoing cytokine therapy. *Molecular psychiatry*. 2002;7(5):468-73.
136. Musselman DL, Miller AH, Porter MR, Manatunga A, Gao F, Penna S, et al. Higher than normal plasma interleukin-6 concentrations in cancer

- patients with depression: preliminary findings. *The American journal of psychiatry*. 2001;158(8):1252-7.
137. Rothermundt M, Arolt V, Peters M, Gutbrodt H, Fenker J, Kersting A, et al. Inflammatory markers in major depression and melancholia. *Journal of affective disorders*. 2001;63(1-3):93-102.
138. Seidel A, Arolt V, Hunstiger M, Rink L, Behnisch A, Kirchner H. Major depressive disorder is associated with elevated monocyte counts. *Acta psychiatrica Scandinavica*. 1996;94(3):198-204.
139. Suarez EC, Krishnan RR, Lewis JG. The relation of severity of depressive symptoms to monocyte-associated proinflammatory cytokines and chemokines in apparently healthy men. *Psychosomatic medicine*. 2003;65(3):362-8.
140. Fertuzinhos SM, Oliveira JR, Nishimura AL, Pontual D, Carvalho DR, Sougey EB, et al. Analysis of IL-1alpha, IL-1beta, and IL-1RA [correction of IL-1RA] polymorphisms in dysthymia. *Journal of molecular neuroscience : MN*. 2004;22(3):251-6.
141. Myint AM, Bondy B, Baghai TC, Eser D, Nothdurfter C, Schule C, et al. Tryptophan metabolism and immunogenetics in major depression: a role for interferon-gamma gene. *Brain, behavior, and immunity*. 2013;31:128-33.
142. Rosa A, Peralta V, Papiol S, Cuesta MJ, Serrano F, Martinez-Larrea A, et al. Interleukin-1beta (IL-1beta) gene and increased risk for the depressive symptom-dimension in schizophrenia spectrum disorders. *American journal of medical genetics Part B, Neuropsychiatric genetics : the official publication of the International Society of Psychiatric Genetics*. 2004;124B(1):10-4.
143. Jun TY, Pae CU, Hoon H, Chae JH, Bahk WM, Kim KS, et al. Possible association between -G308A tumour necrosis factor-alpha gene polymorphism and major depressive disorder in the Korean population. *Psychiatric genetics*. 2003;13(3):179-81.
144. Song C, Lin A, Bonaccorso S, Heide C, Verkerk R, Kenis G, et al. The inflammatory response system and the availability of plasma tryptophan in patients with primary sleep disorders and major depression. *Journal of affective disorders*. 1998;49(3):211-9.

145. Ohishi K, Ueno R, Nishino S, Sakai T, Hayaishi O. Increased level of salivary prostaglandins in patients with major depression. *Biological psychiatry*. 1988;23(4):326-34.
146. Calabrese JR, Skwerer RG, Barna B, Gullledge AD, Valenzuela R, Butkus A, et al. Depression, immunocompetence, and prostaglandins of the E series. *Psychiatry research*. 1986;17(1):41-7.
147. Capuron L, Ravaud A, Miller AH, Dantzer R. Baseline mood and psychosocial characteristics of patients developing depressive symptoms during interleukin-2 and/or interferon-alpha cancer therapy. *Brain, behavior, and immunity*. 2004;18(3):205-13.
148. Reichenberg A, Yirmiya R, Schuld A, Kraus T, Haack M, Morag A, et al. Cytokine-associated emotional and cognitive disturbances in humans. *Archives of general psychiatry*. 2001;58(5):445-52.
149. Brydon L, Walker C, Wawrzyniak A, Whitehead D, Okamura H, Yajima J, et al. Synergistic effects of psychological and immune stressors on inflammatory cytokine and sickness responses in humans. *Brain, behavior, and immunity*. 2009;23(2):217-24.
150. Bower JE, Ganz PA, Aziz N, Fahey JL. Fatigue and proinflammatory cytokine activity in breast cancer survivors. *Psychosomatic medicine*. 2002;64(4):604-11.
151. Brunello N, Alboni S, Capone G, Benatti C, Blom JM, Tascedda F, et al. Acetylsalicylic acid accelerates the antidepressant effect of fluoxetine in the chronic escape deficit model of depression. *International clinical psychopharmacology*. 2006;21(4):219-25.
152. Tying S, Gottlieb A, Papp K, Gordon K, Leonardi C, Wang A, et al. Etanercept and clinical outcomes, fatigue, and depression in psoriasis: double-blind placebo-controlled randomised phase III trial. *Lancet*. 2006;367(9504):29-35.
153. Miuller N, Schwarz MJ. The immunological basis of glutamatergic disturbance in schizophrenia: towards an integrated view. *Journal of neural transmission Supplementum*. 2007(72):269-80.
154. Bonaccorso S, Lin AH, Verkerk R, Van Hunsel F, Libbrecht I, Scharpe S, et al. Immune markers in fibromyalgia: comparison with major depressed

- patients and normal volunteers. *Journal of affective disorders*. 1998;48(1):75-82.
155. Maes M, Scharpe S, Meltzer HY, Okayli G, Bosmans E, D'Hondt P, et al. Increased neopterin and interferon-gamma secretion and lower availability of L-tryptophan in major depression: further evidence for an immune response. *Psychiatry research*. 1994;54(2):143-60.
156. Rothermundt M, Arolt V, Fenker J, Gutbrodt H, Peters M, Kirchner H. Different immune patterns in melancholic and non-melancholic major depression. *European archives of psychiatry and clinical neuroscience*. 2001;251(2):90-7.
157. Mendlovic S, Mozes E, Eilat E, Doron A, Lereya J, Zakuth V, et al. Immune activation in non-treated suicidal major depression. *Immunology letters*. 1999;67(2):105-8.
158. Penttinen J. Hypothesis: low serum cholesterol, suicide, and interleukin-2. *American journal of epidemiology*. 1995;141(8):716-8.
159. Quan N, Banks WA. Brain-immune communication pathways. *Brain, behavior, and immunity*. 2007;21(6):727-35.
160. Nadjar A, Bluthé RM, May MJ, Dantzer R, Parnet P. Inactivation of the cerebral NFkappaB pathway inhibits interleukin-1beta-induced sickness behavior and c-Fos expression in various brain nuclei. *Neuropsychopharmacology : official publication of the American College of Neuropsychopharmacology*. 2005;30(8):1492-9.
161. Raison CL, Borisov AS, Majer M, Drake DF, Pagnoni G, Woolwine BJ, et al. Activation of central nervous system inflammatory pathways by interferon-alpha: relationship to monoamines and depression. *Biological psychiatry*. 2009;65(4):296-303.
162. Rankine EL, Hughes PM, Botham MS, Perry VH, Felton LM. Brain cytokine synthesis induced by an intraparenchymal injection of LPS is reduced in MCP-1-deficient mice prior to leucocyte recruitment. *The European journal of neuroscience*. 2006;24(1):77-86.
163. O'Connor JC, Lawson MA, Andre C, Moreau M, Lestage J, Castanon N, et al. Lipopolysaccharide-induced depressive-like behavior is mediated by indoleamine 2,3-dioxygenase activation in mice. *Molecular psychiatry*. 2009;14(5):511-22.

164. Si Q, Cosenza M, Kim MO, Zhao ML, Brownlee M, Goldstein H, et al. A novel action of minocycline: inhibition of human immunodeficiency virus type 1 infection in microglia. *Journal of neurovirology*. 2004;10(5):284-92.
165. Anisman H, Merali Z, Hayley S. Neurotransmitter, peptide and cytokine processes in relation to depressive disorder: comorbidity between depression and neurodegenerative disorders. *Progress in neurobiology*. 2008;85(1):1-74.
166. Felger JC, Alagbe O, Hu F, Mook D, Freeman AA, Sanchez MM, et al. Effects of interferon-alpha on rhesus monkeys: a nonhuman primate model of cytokine-induced depression. *Biological psychiatry*. 2007;62(11):1324-33.
167. Musselman DL, Lawson DH, Gumnick JF, Manatunga AK, Penna S, Goodkin RS, et al. Paroxetine for the prevention of depression induced by high-dose interferon alfa. *The New England journal of medicine*. 2001;344(13):961-6.
168. Bull SJ, Huezo-Diaz P, Binder EB, Cubells JF, Ranjith G, Maddock C, et al. Functional polymorphisms in the interleukin-6 and serotonin transporter genes, and depression and fatigue induced by interferon-alpha and ribavirin treatment. *Molecular psychiatry*. 2009;14(12):1095-104.
169. Yirmiya R, Pollak Y, Barak O, Avitsur R, Ovadia H, Bette M, et al. Effects of antidepressant drugs on the behavioral and physiological responses to lipopolysaccharide (LPS) in rodents. *Neuropsychopharmacology : official publication of the American College of Neuropsychopharmacology*. 2001;24(5):531-44.
170. Raison CL, Dantzer R, Kelley KW, Lawson MA, Woolwine BJ, Vogt G, et al. CSF concentrations of brain tryptophan and kynurenines during immune stimulation with IFN-alpha: relationship to CNS immune responses and depression. *Molecular psychiatry*. 2010;15(4):393-403.
171. Christmas DM, Potokar J, Davies SJ. A biological pathway linking inflammation and depression: activation of indoleamine 2,3-dioxygenase. *Neuropsychiatric disease and treatment*. 2011;7:431-9.

172. Konsman JP, Parnet P, Dantzer R. Cytokine-induced sickness behaviour: mechanisms and implications. *Trends in neurosciences*. 2002;25(3):154-9.
173. Widner B, Laich A, Sperner-Unterweger B, Ledochowski M, Fuchs D. Neopterin production, tryptophan degradation, and mental depression-- what is the link? *Brain, behavior, and immunity*. 2002;16(5):590-5.
174. Russo S, Kema IP, Bosker F, Haavik J, Korf J. Tryptophan as an evolutionarily conserved signal to brain serotonin: molecular evidence and psychiatric implications. *The world journal of biological psychiatry : the official journal of the World Federation of Societies of Biological Psychiatry*. 2009;10(4):258-68.
175. Maes M, Leonard BE, Myint AM, Kubera M, Verkerk R. The new '5-HT' hypothesis of depression: cell-mediated immune activation induces indoleamine 2,3-dioxygenase, which leads to lower plasma tryptophan and an increased synthesis of detrimental tryptophan catabolites (TRYCATs), both of which contribute to the onset of depression. *Progress in neuro-psychopharmacology & biological psychiatry*. 2011;35(3):702-21.
176. Miura H, Ozaki N, Sawada M, Isobe K, Ohta T, Nagatsu T. A link between stress and depression: shifts in the balance between the kynurenine and serotonin pathways of tryptophan metabolism and the etiology and pathophysiology of depression. *Stress*. 2008;11(3):198-209.
177. Myint AM, Schwarz MJ, Muller N. The role of the kynurenine metabolism in major depression. *Journal of neural transmission*. 2012;119(2):245-51.
178. Watanabe Y, Fujiwara M, Yoshida R, Hayaishi O. Stereospecificity of hepatic L-tryptophan 2,3-dioxygenase. *The Biochemical journal*. 1980;189(3):393-405.
179. Hayaishi O. Properties and function of indoleamine 2,3-dioxygenase. *Journal of biochemistry*. 1976;79(4):13P-21P.
180. Fujigaki H, Saito K, Fujigaki S, Takemura M, Sudo K, Ishiguro H, et al. The signal transducer and activator of transcription 1alpha and interferon regulatory factor 1 are not essential for the induction of indoleamine 2,3-dioxygenase by lipopolysaccharide: involvement of p38 mitogen-activated protein kinase and nuclear factor-kappaB pathways, and



- synergistic effect of several proinflammatory cytokines. *Journal of biochemistry*. 2006;139(4):655-62.
181. Wichers MC, Maes M. The role of indoleamine 2,3-dioxygenase (IDO) in the pathophysiology of interferon-alpha-induced depression. *Journal of psychiatry & neuroscience : JPN*. 2004;29(1):11-7.
182. Zunszain PA, Anacker C, Cattaneo A, Choudhury S, Musaelyan K, Myint AM, et al. Interleukin-1beta: a new regulator of the kynurenine pathway affecting human hippocampal neurogenesis. *Neuropsychopharmacology : official publication of the American College of Neuropsychopharmacology*. 2012;37(4):939-49.
183. MacKenzie CR, Worku D, Daubener W. Regulation of IDO-mediated bacteriostasis in macrophages: role of antibiotics and anti-inflammatory agents. *Advances in experimental medicine and biology*. 2003;527:67-76.
184. Schwarcz R, Pellicciari R. Manipulation of brain kynurenines: glial targets, neuronal effects, and clinical opportunities. *The Journal of pharmacology and experimental therapeutics*. 2002;303(1):1-10.
185. Borland LM, Michael AC. Voltammetric study of the control of striatal dopamine release by glutamate. *Journal of neurochemistry*. 2004;91(1):220-9.
186. Grohmann U, Fallarino F, Puccetti P. Tolerance, DCs and tryptophan: much ado about IDO. *Trends in immunology*. 2003;24(5):242-8.
187. Shimizu T, Nomiya S, Hirata F, Hayaishi O. Indoleamine 2,3-dioxygenase. Purification and some properties. *The Journal of biological chemistry*. 1978;253(13):4700-6.
188. Capuron L, Raison CL, Musselman DL, Lawson DH, Nemeroff CB, Miller AH. Association of exaggerated HPA axis response to the initial injection of interferon-alpha with development of depression during interferon-alpha therapy. *The American journal of psychiatry*. 2003;160(7):1342-5.
189. Bonaccorso S, Marino V, Biondi M, Grimaldi F, Ippoliti F, Maes M. Depression induced by treatment with interferon-alpha in patients affected by hepatitis C virus. *Journal of affective disorders*. 2002;72(3):237-41.

190. Wichers MC, Koek GH, Robaey G, Verkerk R, Scharpe S, Maes M. IDO and interferon-alpha-induced depressive symptoms: a shift in hypothesis from tryptophan depletion to neurotoxicity. *Molecular psychiatry*. 2005;10(6):538-44.
191. Myint AM, Kim YK, Verkerk R, Scharpe S, Steinbusch H, Leonard B. Kynurenine pathway in major depression: evidence of impaired neuroprotection. *Journal of affective disorders*. 2007;98(1-2):143-51.
192. Gabbay V, Klein RG, Katz Y, Mendoza S, Guttman LE, Alonso CM, et al. The possible role of the kynurenine pathway in adolescent depression with melancholic features. *Journal of child psychology and psychiatry, and allied disciplines*. 2010;51(8):935-43.
193. Kim H, Chen L, Lim G, Sung B, Wang S, McCabe MF, et al. Brain indoleamine 2,3-dioxygenase contributes to the comorbidity of pain and depression. *The Journal of clinical investigation*. 2012;122(8):2940-54.
194. Maes M, Rief W. Diagnostic classifications in depression and somatization should include biomarkers, such as disorders in the tryptophan catabolite (TRYCAT) pathway. *Psychiatry research*. 2012;196(2-3):243-9.
195. Maes M, Verkerk R, Bonaccorso S, Ombelet W, Bosmans E, Scharpe S. Depressive and anxiety symptoms in the early puerperium are related to increased degradation of tryptophan into kynurenine, a phenomenon which is related to immune activation. *Life sciences*. 2002;71(16):1837-48.
196. Chiarugi A, Calvani M, Meli E, Traggiai E, Moroni F. Synthesis and release of neurotoxic kynurenine metabolites by human monocyte-derived macrophages. *Journal of neuroimmunology*. 2001;120(1-2):190-8.
197. Steiner J, Walter M, Gos T, Guillemin GJ, Bernstein HG, Sarnyai Z, et al. Severe depression is associated with increased microglial quinolinic acid in subregions of the anterior cingulate gyrus: evidence for an immune-modulated glutamatergic neurotransmission? *Journal of neuroinflammation*. 2011;8:94.

198. Muller N, Schwarz MJ. The immune-mediated alteration of serotonin and glutamate: towards an integrated view of depression. *Molecular psychiatry*. 2007;12(11):988-1000.
199. Kitagami T, Yamada K, Miura H, Hashimoto R, Nabeshima T, Ohta T. Mechanism of systemically injected interferon-alpha impeding monoamine biosynthesis in rats: role of nitric oxide as a signal crossing the blood-brain barrier. *Brain research*. 2003;978(1-2):104-14.
200. Zielasek J, Hartung HP. Molecular mechanisms of microglial activation. *Advances in neuroimmunology*. 1996;6(2):191-22.
201. Dunn AJ. Effects of cytokines and infections on brain neurochemistry. *Clinical neuroscience research*. 2006;6(1-2):52-68.
202. Wichers M, Maes M. The psychoneuroimmuno-pathophysiology of cytokine-induced depression in humans. *The international journal of neuropsychopharmacology / official scientific journal of the Collegium Internationale Neuropsychopharmacologicum*. 2002;5(4):375-88.
203. Miller AH. Norman Cousins Lecture. Mechanisms of cytokine-induced behavioral changes: psychoneuroimmunology at the translational interface. *Brain, behavior, and immunity*. 2009;23(2):149-58.
204. Zhu CB, Blakely RD, Hewlett WA. The proinflammatory cytokines interleukin-1beta and tumor necrosis factor-alpha activate serotonin transporters. *Neuropsychopharmacology : official publication of the American College of Neuropsychopharmacology*. 2006;31(10):2121-31.
205. Moron JA, Zakharova I, Ferrer JV, Merrill GA, Hope B, Lafer EM, et al. Mitogen-activated protein kinase regulates dopamine transporter surface expression and dopamine transport capacity. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*. 2003;23(24):8480-8.
206. Chang L, Karin M. Mammalian MAP kinase signalling cascades. *Nature*. 2001;410(6824):37-40.
207. Sanchez MM, Alagbe O, Felger JC, Zhang J, Graff AE, Grand AP, et al. Activated p38 MAPK is associated with decreased CSF 5-HIAA and increased maternal rejection during infancy in rhesus monkeys. *Molecular psychiatry*. 2007;12(10):895-7.

208. Besedovsky HO, del Rey A. Immune-neuro-endocrine interactions: facts and hypotheses. *Endocrine reviews*. 1996;17(1):64-102.
209. Roy A, Pickar D, Paul S, Doran A, Chrousos GP, Gold PW. CSF corticotropin-releasing hormone in depressed patients and normal control subjects. *The American journal of psychiatry*. 1987;144(5):641-5.
210. Hasler G, Drevets WC, Manji HK, Charney DS. Discovering endophenotypes for major depression. *Neuropsychopharmacology : official publication of the American College of Neuropsychopharmacology*. 2004;29(10):1765-81.
211. Black PH. Central nervous system-immune system interactions: psychoneuroendocrinology of stress and its immune consequences. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 1994;38(1):1-6.
212. Plata-Salaman CR. Immunoregulators in the nervous system. *Neuroscience and biobehavioral reviews*. 1991;15(2):185-215.
213. Raison CL, Borisov AS, Woolwine BJ, Massung B, Vogt G, Miller AH. Interferon-alpha effects on diurnal hypothalamic-pituitary-adrenal axis activity: relationship with proinflammatory cytokines and behavior. *Molecular psychiatry*. 2010;15(5):535-47.
214. Raison CL, Miller AH. When not enough is too much: the role of insufficient glucocorticoid signaling in the pathophysiology of stress-related disorders. *The American journal of psychiatry*. 2003;160(9):1554-65.
215. Spiegel D, Giese-Davis J, Taylor CB, Kraemer H. Stress sensitivity in metastatic breast cancer: analysis of hypothalamic-pituitary-adrenal axis function. *Psychoneuroendocrinology*. 2006;31(10):1231-44.
216. Pace TW, Hu F, Miller AH. Cytokine-effects on glucocorticoid receptor function: relevance to glucocorticoid resistance and the pathophysiology and treatment of major depression. *Brain, behavior, and immunity*. 2007;21(1):9-19.
217. Rhen T, Cidlowski JA. Antiinflammatory action of glucocorticoids--new mechanisms for old drugs. *The New England journal of medicine*. 2005;353(16):1711-23.
218. Maes M, Bosmans E, Meltzer HY, Scharpe S, Suy E. Interleukin-1 beta: a putative mediator of HPA axis hyperactivity in major depression? *The American journal of psychiatry*. 1993;150(8):1189-93.

219. Fitzgerald P, O'Brien SM, Scully P, Rijkers K, Scott LV, Dinan TG. Cutaneous glucocorticoid receptor sensitivity and pro-inflammatory cytokine levels in antidepressant-resistant depression. *Psychological medicine*. 2006;36(1):37-43.
220. Vedder H, Schreiber W, Schuld A, Kainz M, Lauer CJ, Krieg JC, et al. Immune-endocrine host response to endotoxin in major depression. *Journal of psychiatric research*. 2007;41(3-4):280-9.
221. Kendler KS, Karkowski LM, Prescott CA. Causal relationship between stressful life events and the onset of major depression. *The American journal of psychiatry*. 1999;156(6):837-41.
222. Bierhaus A, Wolf J, Andrassy M, Rohleder N, Humpert PM, Petrov D, et al. A mechanism converting psychosocial stress into mononuclear cell activation. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2003;100(4):1920-5.
223. Pace TW, Mletzko TC, Alagbe O, Musselman DL, Nemeroff CB, Miller AH, et al. Increased stress-induced inflammatory responses in male patients with major depression and increased early life stress. *The American journal of psychiatry*. 2006;163(9):1630-3.
224. Burke HM, Davis MC, Otte C, Mohr DC. Depression and cortisol responses to psychological stress: a meta-analysis. *Psychoneuroendocrinology*. 2005;30(9):846-56.
225. O'Brien SM, Scott LV, Dinan TG. Cytokines: abnormalities in major depression and implications for pharmacological treatment. *Human psychopharmacology*. 2004;19(6):397-403.
226. McDade TW, Hawkey LC, Cacioppo JT. Psychosocial and behavioral predictors of inflammation in middle-aged and older adults: the Chicago health, aging, and social relations study. *Psychosomatic medicine*. 2006;68(3):376-81.
227. Miller GE, Chen E, Sze J, Marin T, Arevalo JM, Doll R, et al. A functional genomic fingerprint of chronic stress in humans: blunted glucocorticoid and increased NF-kappaB signaling. *Biological psychiatry*. 2008;64(4):266-72.
228. Danese A, Pariante CM, Caspi A, Taylor A, Poulton R. Childhood maltreatment predicts adult inflammation in a life-course study.

- Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. 2007;104(4):1319-24.
229. Frank MG, Baratta MV, Sprunger DB, Watkins LR, Maier SF. Microglia serve as a neuroimmune substrate for stress-induced potentiation of CNS pro-inflammatory cytokine responses. *Brain, behavior, and immunity*. 2007;21(1):47-59.
230. Pugh CR, Nguyen KT, Gonyea JL, Fleshner M, Wakins LR, Maier SF, et al. Role of interleukin-1 beta in impairment of contextual fear conditioning caused by social isolation. *Behavioural brain research*. 1999;106(1-2):109-18.
231. Suzuki T, Ogata A, Tashiro K, Nagashima K, Tamura M, Yasui K, et al. Japanese encephalitis virus up-regulates expression of macrophage migration inhibitory factor (MIF) mRNA in the mouse brain. *Biochimica et biophysica acta*. 2000;1517(1):100-6.
232. Madrigal JL, Garcia-Bueno B, Moro MA, Lizasoain I, Lorenzo P, Leza JC. Relationship between cyclooxygenase-2 and nitric oxide synthase-2 in rat cortex after stress. *The European journal of neuroscience*. 2003;18(6):1701-5.
233. Johnson JD, Campisi J, Sharkey CM, Kennedy SL, Nickerson M, Greenwood BN, et al. Catecholamines mediate stress-induced increases in peripheral and central inflammatory cytokines. *Neuroscience*. 2005;135(4):1295-307.
234. Mazzeo RS, Donovan D, Fleshner M, Butterfield GE, Zamudio S, Wolfel EE, et al. Interleukin-6 response to exercise and high-altitude exposure: influence of alpha-adrenergic blockade. *Journal of applied physiology*. 2001;91(5):2143-9.
235. Nance DM, Sanders VM. Autonomic innervation and regulation of the immune system (1987-2007). *Brain, behavior, and immunity*. 2007;21(6):736-45.
236. Pavlov VA, Tracey KJ. The cholinergic anti-inflammatory pathway. *Brain, behavior, and immunity*. 2005;19(6):493-9.
237. Sloan RP, McCreath H, Tracey KJ, Sidney S, Liu K, Seeman T. RR interval variability is inversely related to inflammatory markers: the CARDIA study. *Molecular medicine*. 2007;13(3-4):178-84.

238. Bernardino L, Agasse F, Silva B, Ferreira R, Grade S, Malva JO. Tumor necrosis factor- $\alpha$  modulates survival, proliferation, and neuronal differentiation in neonatal subventricular zone cell cultures. *Stem cells*. 2008;26(9):2361-71.
239. Goshen I, Kreisel T, Ounallah-Saad H, Renbaum P, Zalstein Y, Ben-Hur T, et al. A dual role for interleukin-1 in hippocampal-dependent memory processes. *Psychoneuroendocrinology*. 2007;32(8-10):1106-15.
240. Ben Menachem-Zidon O, Goshen I, Kreisel T, Ben Menahem Y, Reinhartz E, Ben Hur T, et al. Intrahippocampal transplantation of transgenic neural precursor cells overexpressing interleukin-1 receptor antagonist blocks chronic isolation-induced impairment in memory and neurogenesis. *Neuropsychopharmacology : official publication of the American College of Neuropsychopharmacology*. 2008;33(9):2251-62.
241. Barrientos RM, Sprunger DB, Campeau S, Higgins EA, Watkins LR, Rudy JW, et al. Brain-derived neurotrophic factor mRNA downregulation produced by social isolation is blocked by intrahippocampal interleukin-1 receptor antagonist. *Neuroscience*. 2003;121(4):847-53.
242. Tilleux S, Hermans E. Neuroinflammation and regulation of glial glutamate uptake in neurological disorders. *Journal of neuroscience research*. 2007;85(10):2059-70.
243. Rajkowska G, Miguel-Hidalgo JJ. Gliogenesis and glial pathology in depression. *CNS & neurological disorders drug targets*. 2007;6(3):219-33.
244. Li J, Ramenaden ER, Peng J, Koito H, Volpe JJ, Rosenberg PA. Tumor necrosis factor  $\alpha$  mediates lipopolysaccharide-induced microglial toxicity to developing oligodendrocytes when astrocytes are present. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*. 2008;28(20):5321-30.
245. Wu CW, Chen YC, Yu L, Chen HI, Jen CJ, Huang AM, et al. Treadmill exercise counteracts the suppressive effects of peripheral lipopolysaccharide on hippocampal neurogenesis and learning and memory. *Journal of neurochemistry*. 2007;103(6):2471-81.
246. Goshen I, Kreisel T, Ben-Menachem-Zidon O, Licht T, Weidenfeld J, Ben-Hur T, et al. Brain interleukin-1 mediates chronic stress-induced

- depression in mice via adrenocortical activation and hippocampal neurogenesis suppression. *Molecular psychiatry*. 2008;13(7):717-28.
247. Ida T, Hara M, Nakamura Y, Kozaki S, Tsunoda S, Ihara H. Cytokine-induced enhancement of calcium-dependent glutamate release from astrocytes mediated by nitric oxide. *Neuroscience letters*. 2008;432(3):232-6.
248. Bezzi P, Domercq M, Brambilla L, Galli R, Schols D, De Clercq E, et al. CXCR4-activated astrocyte glutamate release via TNF $\alpha$ : amplification by microglia triggers neurotoxicity. *Nature neuroscience*. 2001;4(7):702-10.
249. Hardingham GE, Fukunaga Y, Bading H. Extrasynaptic NMDARs oppose synaptic NMDARs by triggering CREB shut-off and cell death pathways. *Nature neuroscience*. 2002;5(5):405-14.
250. Haydon PG, Carmignoto G. Astrocyte control of synaptic transmission and neurovascular coupling. *Physiological reviews*. 2006;86(3):1009-31.
251. Gavillet M, Allaman I, Magistretti PJ. Modulation of astrocytic metabolic phenotype by proinflammatory cytokines. *Glia*. 2008;56(9):975-89.
252. Oxenkrug GF. Genetic and hormonal regulation of tryptophan kynurenine metabolism: implications for vascular cognitive impairment, major depressive disorder, and aging. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2007;1122:35-49.
253. Hamidi M, Drevets WC, Price JL. Glial reduction in amygdala in major depressive disorder is due to oligodendrocytes. *Biological psychiatry*. 2004;55(6):563-9.
254. Capuron L, Pagnoni G, Demetrasvili MF, Lawson DH, Fornwalt FB, Woolwine B, et al. Basal ganglia hypermetabolism and symptoms of fatigue during interferon-alpha therapy. *Neuropsychopharmacology : official publication of the American College of Neuropsychopharmacology*. 2007;32(11):2384-92.
255. Brydon L, Harrison NA, Walker C, Steptoe A, Critchley HD. Peripheral inflammation is associated with altered substantia nigra activity and psychomotor slowing in humans. *Biological psychiatry*. 2008;63(11):1022-9.



256. Schultz W. Multiple dopamine functions at different time courses. *Annual review of neuroscience*. 2007;30:259-88.
257. Capuron L, Gumnick JF, Musselman DL, Lawson DH, Reemsnyder A, Nemeroff CB, et al. Neurobehavioral effects of interferon-alpha in cancer patients: phenomenology and paroxetine responsiveness of symptom dimensions. *Neuropsychopharmacology : official publication of the American College of Neuropsychopharmacology*. 2002;26(5):643-52.
258. Constant A, Castera L, Dantzer R, Couzigou P, de Ledinghen V, Demotes-Mainard J, et al. Mood alterations during interferon-alfa therapy in patients with chronic hepatitis C: evidence for an overlap between manic/hypomanic and depressive symptoms. *The Journal of clinical psychiatry*. 2005;66(8):1050-7.
259. Capuron L, Pagnoni G, Demetrasvili M, Woolwine BJ, Nemeroff CB, Berns GS, et al. Anterior cingulate activation and error processing during interferon-alpha treatment. *Biological psychiatry*. 2005;58(3):190-6.
260. Sluzewska A, Sobieska M, Rybakowski JK. Changes in acute-phase proteins during lithium potentiation of antidepressants in refractory depression. *Neuropsychobiology*. 1997;35(3):123-7.
261. Maes M, Bosmans E, De Jongh R, Kenis G, Vandoolaeghe E, Neels H. Increased serum IL-6 and IL-1 receptor antagonist concentrations in major depression and treatment resistant depression. *Cytokine*. 1997;9(11):853-8.
262. Yu YW, Chen TJ, Hong CJ, Chen HM, Tsai SJ. Association study of the interleukin-1 beta (C-511T) genetic polymorphism with major depressive disorder, associated symptomatology, and antidepressant response. *Neuropsychopharmacology : official publication of the American College of Neuropsychopharmacology*. 2003;28(6):1182-5.
263. Wong ML, Dong C, Maestre-Mesa J, Licinio J. Polymorphisms in inflammation-related genes are associated with susceptibility to major depression and antidepressant response. *Molecular psychiatry*. 2008;13(8):800-12.
264. Kenis G, Maes M. Effects of antidepressants on the production of cytokines. *The international journal of neuropsychopharmacology /*

- official scientific journal of the Collegium Internationale Neuropsychopharmacologicum. 2002;5(4):401-12.
265. Kern PA, Ranganathan S, Li C, Wood L, Ranganathan G. Adipose tissue tumor necrosis factor and interleukin-6 expression in human obesity and insulin resistance. *American journal of physiology Endocrinology and metabolism*. 2001;280(5):E745-51.
266. Vgontzas AN, Papanicolaou DA, Bixler EO, Hopper K, Lotsikas A, Lin HM, et al. Sleep apnea and daytime sleepiness and fatigue: relation to visceral obesity, insulin resistance, and hypercytokinemia. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2000;85(3):1151-8.
267. Bluthé RM, Kelley KW, Dantzer R. Effects of insulin-like growth factor-I on cytokine-induced sickness behavior in mice. *Brain, behavior, and immunity*. 2006;20(1):57-63.
268. First MB, Spitzer RL, Gibbon M, Williams JBW. Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis I Disorders (SCID-I), Clinician Version Washington, D.C.: American Psychiatric Press; 1997.
269. Howren MB, Lamkin DM, Suls J. Associations of depression with C-reactive protein, IL-1, and IL-6: a meta-analysis. *Psychosomatic medicine*. 2009;71(2):171-86.
270. Pasco JA, Nicholson GC, Williams LJ, Jacka FN, Henry MJ, Kotowicz MA, et al. Association of high-sensitivity C-reactive protein with de novo major depression. *The British journal of psychiatry : the journal of mental science*. 2010;197(5):372-7.
271. Muller N, Myint AM, Schwarz MJ. Inflammatory biomarkers and depression. *Neurotox Res*. 2011;19(2):308-18.
272. Sublette ME, Galfalvy HC, Fuchs D, Lapidus M, Grunebaum MF, Oquendo MA, et al. Plasma kynurenine levels are elevated in suicide attempters with major depressive disorder. *Brain, behavior, and immunity*. 2011;25(6):1272-8.
273. Mellor AL, Munn DH. Tryptophan catabolism and T-cell tolerance: immunosuppression by starvation? *Immunology today*. 1999;20(10):469-73.
274. Taylor MW, Feng GS. Relationship between interferon-gamma, indoleamine 2,3-dioxygenase, and tryptophan catabolism. *FASEB*

- journal : official publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology. 1991;5(11):2516-22.
275. Chon SY, Hassanain HH, Gupta SL. Cooperative role of interferon regulatory factor 1 and p91 (STAT1) response elements in interferon-gamma-inducible expression of human indoleamine 2,3-dioxygenase gene. *The Journal of biological chemistry*. 1996;271(29):17247-52.
276. Babcock TA, Carlin JM. Transcriptional activation of indoleamine dioxygenase by interleukin 1 and tumor necrosis factor alpha in interferon-treated epithelial cells. *Cytokine*. 2000;12(6):588-94.
277. Robinson CM, Shirey KA, Carlin JM. Synergistic transcriptional activation of indoleamine dioxygenase by IFN-gamma and tumor necrosis factor-alpha. *Journal of interferon & cytokine research : the official journal of the International Society for Interferon and Cytokine Research*. 2003;23(8):413-21.
278. Pertz H, Back W. [Synthesis and resolution of chiral ring-opened serotonin analogs of the 5-hydroxykynuramine type]. *Pharmaceutica acta Helvetiae*. 1988;63(4-5):128-31.
279. Hughes MM, Carballedo A, McLoughlin DM, Amico F, Harkin A, Frodl T, et al. Tryptophan depletion in depressed patients occurs independent of kynurenine pathway activation. *Brain, behavior, and immunity*. 2012;26(6):979-87.
280. Bonaccorso S, Marino V, Puzella A, Pasquini M, Biondi M, Artini M, et al. Increased depressive ratings in patients with hepatitis C receiving interferon-alpha-based immunotherapy are related to interferon-alpha-induced changes in the serotonergic system. *Journal of clinical psychopharmacology*. 2002;22(1):86-90.
281. Melillo G, Cox GW, Radzioch D, Varesio L. Picolinic acid, a catabolite of L-tryptophan, is a costimulus for the induction of reactive nitrogen intermediate production in murine macrophages. *Journal of immunology*. 1993;150(9):4031-40.
282. Frumento G, Rotondo R, Tonetti M, Damonte G, Benatti U, Ferrara GB. Tryptophan-derived catabolites are responsible for inhibition of T and natural killer cell proliferation induced by indoleamine 2,3-dioxygenase. *The Journal of experimental medicine*. 2002;196(4):459-68.

283. Puccetti P, Grohmann U. IDO and regulatory T cells: a role for reverse signalling and non-canonical NF-kappaB activation. *Nature reviews Immunology*. 2007;7(10):817-23.
284. Myint AM, Kim YK. Network beyond IDO in psychiatric disorders: revisiting neurodegeneration hypothesis. *Progress in neuro-psychopharmacology & biological psychiatry*. 2014;48:304-13.
285. Choi BD, Fecci PE, Sampson JH. Regulatory T cells move in when gliomas say "I Do". *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research*. 2012;18(22):6086-8.
286. Grant RS, Naif H, Espinosa M, Kapoor V. IDO induction in IFN-gamma activated astroglia: a role in improving cell viability during oxidative stress. *Redox report : communications in free radical research*. 2000;5(2-3):101-4.
287. Stone EA, Lin Y, Quartermain D. A final common pathway for depression? Progress toward a general conceptual framework. *Neuroscience and biobehavioral reviews*. 2008;32(3):508-24.
288. Maletic V, Robinson M, Oakes T, Iyengar S, Ball SG, Russell J. Neurobiology of depression: an integrated view of key findings. *International journal of clinical practice*. 2007;61(12):2030-40.
289. Sen S, Duman R, Sanacora G. Serum brain-derived neurotrophic factor, depression, and antidepressant medications: meta-analyses and implications. *Biological psychiatry*. 2008;64(6):527-32.
290. Bocchio-Chiavetto L, Bagnardi V, Zanardini R, Molteni R, Nielsen MG, Placentino A, et al. Serum and plasma BDNF levels in major depression: a replication study and meta-analyses. *The world journal of biological psychiatry : the official journal of the World Federation of Societies of Biological Psychiatry*. 2010;11(6):763-73.
291. Brunoni AR, Lopes M, Fregni F. A systematic review and meta-analysis of clinical studies on major depression and BDNF levels: implications for the role of neuroplasticity in depression. *The international journal of neuropsychopharmacology / official scientific journal of the Collegium Internationale Neuropsychopharmacologicum*. 2008;11(8):1169-80.
292. McAllister AK, Katz LC, Lo DC. Neurotrophins and synaptic plasticity. *Annual review of neuroscience*. 1999;22:295-318.

293. Thoenen H. Neurotrophins and activity-dependent plasticity. *Progress in brain research*. 2000;128:183-91.
294. Smith MA, Makino S, Kvetnansky R, Post RM. Stress and glucocorticoids affect the expression of brain-derived neurotrophic factor and neurotrophin-3 mRNAs in the hippocampus. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*. 1995;15(3 Pt 1):1768-77.
295. Chao HM, Sakai RR, Ma LY, McEwen BS. Adrenal steroid regulation of neurotrophic factor expression in the rat hippocampus. *Endocrinology*. 1998;139(7):3112-8.
296. Barbany G, Persson H. Regulation of Neurotrophin mRNA Expression in the Rat Brain by Glucocorticoids. *The European journal of neuroscience*. 1992;4(5):396-403.
297. Schaaf MJ, de Jong J, de Kloet ER, Vreugdenhil E. Downregulation of BDNF mRNA and protein in the rat hippocampus by corticosterone. *Brain research*. 1998;813(1):112-20.
298. Brunoni AR, Machado-Vieira R, Zarate CA, Valiengo L, Vieira EL, Bensenor IM, et al. Cytokines plasma levels during antidepressant treatment with sertraline and transcranial direct current stimulation (tDCS): results from a factorial, randomized, controlled trial. *Psychopharmacology*. 2013.
299. De Berardis D, Conti CM, Serroni N, Moschetta FS, Olivieri L, Carano A, et al. The effect of newer serotonin-noradrenalin antidepressants on cytokine production: a review of the current literature. *Int J Immunopathol Pharmacol*. 2010;23(2):417-22.
300. Kling MA, Alesci S, Csako G, Costello R, Luckenbaugh DA, Bonne O, et al. Sustained low-grade pro-inflammatory state in unmedicated, remitted women with major depressive disorder as evidenced by elevated serum levels of the acute phase proteins C-reactive protein and serum amyloid A. *Biological psychiatry*. 2007;62(4):309-13.
301. O'Connor JC, Andre C, Wang Y, Lawson MA, Szegedi SS, Lestage J, et al. Interferon-gamma and tumor necrosis factor-alpha mediate the upregulation of indoleamine 2,3-dioxygenase and the induction of depressive-like behavior in mice in response to bacillus Calmette-

- Guerin. *The Journal of neuroscience* : the official journal of the Society for Neuroscience. 2009;29(13):4200-9.
302. Yuan W, Collado-Hidalgo A, Yufit T, Taylor M, Varga J. Modulation of cellular tryptophan metabolism in human fibroblasts by transforming growth factor-beta: selective inhibition of indoleamine 2,3-dioxygenase and tryptophanyl-tRNA synthetase gene expression. *Journal of cellular physiology*. 1998;177(1):174-86.
303. Wang Y, Lawson MA, Dantzer R, Kelley KW. LPS-induced indoleamine 2,3-dioxygenase is regulated in an interferon-gamma-independent manner by a JNK signaling pathway in primary murine microglia. *Brain, behavior, and immunity*. 2010;24(2):201-9.
304. Wang Y, Jia Y, Chen X, Ling X, Liu S, Xu G, et al. Hippocampal N-acetylaspartate and morning cortisol levels in drug-naive, first-episode patients with major depressive disorder: effects of treatment. *Journal of psychopharmacology*. 2012;26(11):1463-70.
305. Wang Z, Zhang D, Hui S, Zhang Y, Hu S. Effect of tribulus terrestris saponins on behavior and neuroendocrine in chronic mild stress depression rats. *Journal of traditional Chinese medicine = Chung i tsa chih ying wen pan / sponsored by All-China Association of Traditional Chinese Medicine, Academy of Traditional Chinese Medicine*. 2013;33(2):228-32.
306. Dziurkowska E, Wesolowski M, Dziurkowski M. Salivary cortisol in women with major depressive disorder under selective serotonin reuptake inhibitors therapy. *Archives of women's mental health*. 2013;16(2):139-47.
307. Piwowarska J, Chimiak A, Matsumoto H, Dziklinska A, Radziwon-Zaleska M, Szelenberger W, et al. Serum cortisol concentration in patients with major depression after treatment with fluoxetine. *Psychiatry research*. 2012;198(3):407-11.
308. McKay MS, Zakzanis KK. The impact of treatment on HPA axis activity in unipolar major depression. *Journal of psychiatric research*. 2010;44(3):183-92.
309. Markianos M, Hatzimanolis J, Lykouras L. Relationship between prolactin responses to ECT and dopaminergic and serotonergic

- responsivity in depressed patients. *European archives of psychiatry and clinical neuroscience*. 2002;252(4):166-71.
310. Torre DL, Falorni A. Pharmacological causes of hyperprolactinemia. *Therapeutics and clinical risk management*. 2007;3(5):929-51.
311. Muck-Seler D, Pivac N, Sagud M, Jakovljevic M, Mihaljevic-Peles A. The effects of paroxetine and tianeptine on peripheral biochemical markers in major depression. *Progress in neuro-psychopharmacology & biological psychiatry*. 2002;26(7-8):1235-43.
312. Sagud M, Pivac N, Muck-Seler D, Jakovljevic M, Mihaljevic-Peles A, Korsic M. Effects of sertraline treatment on plasma cortisol, prolactin and thyroid hormones in female depressed patients. *Neuropsychobiology*. 2002;45(3):139-43.
313. Yoshimura R, Kishi T, Hori H, Katsuki A, Sugita-Ikenouchi A, Umene-Nakano W, et al. Serum Levels of Brain-Derived Neurotrophic Factor at 4 Weeks and Response to Treatment with SSRIs. *Psychiatry investigation*. 2014;11(1):84-8.
314. Munno D, Sterpone S, Fania S, Cappellin F, Mengozzi G, Saroldi M, et al. Plasma brain derived neurotrophic factor levels and neuropsychological aspects of depressed patients treated with paroxetine. *Panminerva medica*. 2013;55(4):377-84.
315. Maciel IS, Silva RB, Morrone FB, Calixto JB, Campos MM. Synergistic effects of celecoxib and bupropion in a model of chronic inflammation-related depression in mice. *PLoS one*. 2013;8(9):e77227.
316. Lin CH, Chen MC, Lee WK, Chen CC, Huang CH, Lane HY. Electroconvulsive therapy improves clinical manifestation with plasma BDNF levels unchanged in treatment-resistant depression patients. *Neuropsychobiology*. 2013;68(2):110-5.
317. Yoshimura R, Ikenouchi-Sugita A, Hori H, Umene-Nakano W, Hayashi K, Katsuki A, et al. [Blood levels of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in major depressive disorder]. *Seishin shinkeigaku zasshi = Psychiatria et neurologia Japonica*. 2010;112(10):982-5.
318. Bocchio-Chiavetto L, Zanardini R, Bortolomasi M, Abate M, Segala M, Giacomuzzi M, et al. Electroconvulsive Therapy (ECT) increases serum Brain Derived Neurotrophic Factor (BDNF) in drug resistant depressed

- patients. *European neuropsychopharmacology : the journal of the European College of Neuropsychopharmacology*. 2006;16(8):620-4.
319. Hannestad J, DellaGioia N, Bloch M. The effect of antidepressant medication treatment on serum levels of inflammatory cytokines: a meta-analysis. *Neuropsychopharmacology : official publication of the American College of Neuropsychopharmacology*. 2011;36(12):2452-9.
320. Giltay EJ, Kho KH, Blansjaar BA. Serum markers of brain-cell damage and C-reactive protein are unaffected by electroconvulsive therapy. *The world journal of biological psychiatry : the official journal of the World Federation of Societies of Biological Psychiatry*. 2008;9(3):231-5.
321. Fluitman SB, Heijnen CJ, Denys DA, Nolen WA, Balk FJ, Westenberg HG. Electroconvulsive therapy has acute immunological and neuroendocrine effects in patients with major depressive disorder. *Journal of affective disorders*. 2011;131(1-3):388-92.
322. Lehtimäki K, Keränen T, Huuhka M, Palmio J, Hurme M, Leinonen E, et al. Increase in plasma proinflammatory cytokines after electroconvulsive therapy in patients with depressive disorder. *The journal of ECT*. 2008;24(1):88-91.
323. Rotter A, Biermann T, Stark C, Decker A, Demling J, Zimmermann R, et al. Changes of cytokine profiles during electroconvulsive therapy in patients with major depression. *The journal of ECT*. 2013;29(3):162-9.

### **Ηλεκτρονικές Πηγές**

324. [http://el.wikipedia.org/wiki/Ιπποκράτειος\\_Όρκος](http://el.wikipedia.org/wiki/Ιπποκράτειος_Όρκος)
325. <http://www.iatrikostypos.com/ellada-k2/item/12310>