

ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ
ΑΘΗΝΩΝ

ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ

ΔΙΑΣΥΝΔΕΤΙΚΗ ΨΥΧΙΑΤΡΙΚΗ

ΑΠΟΜΥΕΛΙΝΩΤΙΚΗ ΝΟΣΟΣ ΚΑΙ ΚΑΤΑΘΛΙΨΗ

ΜΥΤΑ ΙΩΑΝΝΑ
ΕΙΔΙΚΕΥΟΜΕΝΗ ΨΥΧΙΑΤΡΙΚΗΣ

ΓΕΩΡΓΙΟΣ ΤΣΙΒΓΟΥΛΗΣ
ΕΠΟΠΤΗΣ ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ

ΑΘΗΝΑ
2014

Περιεχόμενα

1. ΠΕΡΙΛΗΨΗ	1
2. ΕΙΣΑΓΩΓΗ	2
3. ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ	4
4. ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ ΤΗΣ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑΣ	5
4.1 Εγκεφαλικές βλάβες και κατάθλιψη στη σκλήρυνση κατά πλάκας	5
4.2 Δυσλειτουργία του ανοσοποιητικού συστήματος και κατάθλιψη στη σκλήρυνση κατά πλάκας.....	13
4.3 Ανοσοτροποποιητικές θεραπείες και κατάθλιψη στη σκλήρυνση κατά πλάκας	21
4.4 Ψυχοκοινωνικές επιπτώσεις της σκλήρυνσης κατά πλάκας και κατάθλιψη	25
5. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ	31
6. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΕΣ ΑΝΑΦΟΡΕΣ	34

1. ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Κλινικά η κατάθλιψη μπορεί να επηρεάσει έως και 50% των ασθενών με σκλήρυνση κατά πλάκας κατά τη διάρκεια της ζωής τους. Αυτό σχετίζεται με αύξηση της νοσηρότητας και θνησιμότητας και θεωρείται από τους ασθενείς ως ένας από τους κύριους καθοριστικούς παράγοντες της ποιότητας ζωής τους. Η βιβλιογραφική ανασκόπηση αυτή συνοψίζει τις τρέχουσες προοπτικές σχετικά με τη διάγνωση, τη χρησιμότητα των βοηθητικών προγραμμάτων αυτο εξέτασης με ερωτηματολόγια, τα προειδοποιητικά σημάδια πρόθεσης αυτοκτονίας και τις βιολογικές και ψυχοκοινωνικές μεταβλητές που εμπλέκονται στην αλλαγή της διάθεσης. Ειδικότερα, η σχέση μεταξύ κατάθλιψης και διαρθρωτικών εγκεφαλικών ανωμαλιών, συμπεριλαμβανομένων εκείνων που προέρχονται από εξετάσεις απεικόνισης, αλλά και από τις μεταβολές του ανοσολογικού μηχανισμού και την εφαρμογή των πρόσφατων φαρμακευτικών θεραπειών. Η κατάθλιψη είναι θεραπεύσιμη, όπως αποκαλύπτουν τα αποτελέσματα από τυχαίοποιημένες μελέτες με αντικαταθλιπτικά, γνωσιακή και συμπεριφορική θεραπεία. Αυτά τα θετικά αποτελέσματα αντισταθμίζονται από στοιχεία που αποδεικνύουν ότι η κατάθλιψη συχνά παραβλέπεται και υποθεραπεύεται.

2. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η σκλήρυνση κατά πλάκας (MS) είναι μια χρόνια και απρόβλεπτη νευρολογική ασθένεια που συνήθως συνδέεται με μια σειρά από συμπτώματα, όπως

αισθητηριακά και κινητικά ελλείμματα, κόπωση, αταξία, τύφλωση, πόνο, γνωστική δυσλειτουργία και κατάθλιψη. Είναι η συχνότερη νευρολογική πάθηση σε ενήλικες στην εργασιακή φάση ηλικίας. Η σκλήρυνση κατά πλάκας είναι μια αυτοάνοση πάθηση που χαρακτηρίζεται από καταστροφή της μυελίνης στο κεντρικό νευρικό σύστημα. Η κατάσταση αυτή επηρεάζει στο διπλάσιο τις γυναίκες από τους άνδρες και σχετίζεται με διαφορετικά επίπεδα σωματικής αναπηρίας. Ωστόσο, υπάρχουν μεγάλες διαφοροποιήσεις μεταξύ των ασθενών στο είδος, τη σοβαρότητα, και την πορεία της νόσου. Στην πλειονότητα των περιπτώσεων, η ασθένεια αρχίζει με μια πορεία με εξάρσεις και υφέσεις που χαρακτηρίζεται από επίταση των συμπτωμάτων που ακολουθούνται από περιόδους σταθερότητας. Αυτό συνήθως ακολουθείται από μια φάση συνεχούς φθοράς, που αναφέρεται ως δευτεροπαθώς προϊούσα μορφή της νόσου².

Συμπτώματα κατάθλιψης σε ασθενείς με σκλήρυνση κατά πλάκας έχουν περιγραφεί από την εποχή του Charcot, και σήμερα αναγνωρίζονται σαν ένα κοινό εύρημα^{3,4}.

Ο ετήσιος κίνδυνος της κατάθλιψης στη σκλήρυνση κατά πλάκας κυμαίνεται μεταξύ 40% και 60%^{5,6}, και αναφέρεται ένα ετήσιο ποσοστό για την επικράτηση του 20%⁷. Μια μεγάλη συγχρονική, μελέτη στην κοινότητα (N= 1.374) μεταξύ των μελών συλλόγου για τη σκλήρυνση κατά πλάκας ανέφερε μια επικράτηση των καταθλιπτικών συμπτωμάτων σε 41,8% των ασθενών, από τους οποίους το 29,1% είχε μέτρια ή σοβαρή κατάθλιψη⁸. Αυτά τα αποτελέσματα είναι συγκρίσιμα με άλλες νευρολογικές διαταραχές όπως η νόσος του Πάρκινσον (επικράτηση: 20%- 45%) και το εγκεφαλικό επεισόδιο (επικράτηση: 10%- 34%). Επιπλέον, αρκετές μελέτες ανέφεραν υψηλότερα ποσοστά αυτοκτονίας μεταξύ των ασθενών με σκλήρυνση κατά πλάκας, σε σύγκριση με άλλες χρόνιες παθήσεις προοδευτικά, γεγονός που

υποδηλώνει ότι μπορεί να υπάρχει μια συγκεκριμένη ευπάθεια για τα καταθλιπτικά συμπτώματα σε ασθενείς με σκλήρυνση κατά πλάκας¹⁰. Μια πρόιμη μελέτη από τον Sadonnick και συνεργάτες ανέφερε ένα ποσοστό αυτοκτονίας που ήταν 7,5 φορές υψηλότερο από ό,τι στα άτομα της ίδιας ηλικίας χωρίς τη νόσο. Σε μια μελέτη από τον Feinstein, η επικράτηση για αυτοκαταστροφικό ιδεασμό ήταν 28,6% και το ποσοστό των πραγματικών αυτοκτονιών ήταν 6,4%¹².

Η κατάθλιψη αναγνωρίστηκε ως ο ισχυρότερος δείκτης κινδύνου για αυτοκτονικό ιδεασμό, που ήταν πιο συχνή σε ασθενείς με δευτεροπαθώς προϊούσα σκλήρυνση κατά πλάκας¹.

Ιστορικά, η πιο συνηθισμένη εξήγηση για την υψηλή επικράτηση της κατάθλιψης μεταξύ των ασθενών με σκλήρυνση κατά πλάκας, ήταν ότι η κατάθλιψη είναι μια απάντηση στις σωματικές και κοινωνικές προκλήσεις που αντιμετωπίζουν οι ασθενείς. Στις αρχές του 20ου αιώνα, ο Μπαρμπέλιον (ο οποίος έπασχε από σκλήρυνση κατά πλάκας) παρατήρησε ότι η σοβαρή κατάθλιψη θα μπορούσε να προηγείται και να συνοδεύει τα νευρολογικά συμπτώματα της σκλήρυνσης κατά πλάκας¹³. Από τότε, αρκετοί συγγραφείς ανέφεραν υψηλή συχνότητα σοβαρής κατάθλιψης μεταξύ των ασθενών με σκλήρυνση κατά πλάκας και περιστασιακά ανάπτυξη της κατάθλιψης πριν από την έναρξη των νευρολογικών σημείων. Αυτές οι πρόωρες εκθέσεις έχουν επιβεβαιωθεί από άλλες μελέτες αργότερα¹⁷. Οι Witlock και Siskind σύγκριναν 30 ασθενείς με σκλήρυνση κατά πλάκας και 30 ασθενείς με άλλες χρόνιες νευρολογικές διαταραχές που προκαλούν παρόμοιο βαθμό αναπηρίας¹⁸. Βρήκαν ότι οι ασθενείς με σκλήρυνση κατά πλάκας είχαν περισσότερα επεισόδια σοβαρής κατάθλιψης, πριν και μετά την έναρξη των νευρολογικών συμπτωμάτων¹⁴¹⁶. Οι Sullivan και συνεργάτες¹⁹ ανέφεραν ότι το 52% των ασθενών με σκλήρυνση

κατά πλάκας έχουν βιώσει ένα καταθλιπτικό επεισόδιο πριν από την έναρξη της σκλήρυνσης κατά πλάκας, σε σύγκριση με το 17% των ασθενών με χρόνια πόνο.

Πολλά μοντέλα έχουν προταθεί για να εξηγήσουν την αιτιολογία της κατάθλιψης στους ασθενείς με σκλήρυνση κατά πλάκας. Αυτή η εργασία ανασκοπεί τις υπάρχουσες αποδείξεις για τους ακόλουθους τέσσερις αιτιοπαθογενετικούς μηχανισμούς: 1) παράγοντες που σχετίζονται με τις εγκεφαλικές βλάβες 2) αυτοάνοσους παράγοντες 3) ιατρογενείς παράγοντες και 4) ψυχοκοινωνικούς παράγοντες. Θα συζητήσουμε τις κορυφαίες θεωρίες σχετικά με το ρόλο αυτών των παραγόντων στην ανάπτυξη των συμπτωμάτων της κατάθλιψης στους ασθενείς με σκλήρυνση κατά πλάκας.

3. ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ

Για αυτή τη βιβλιογραφική ανασκόπηση, διεξήχθη μηχανογραφημένη έρευνα χρησιμοποιώντας τα παρακάτω βιβλιοθήκη Nature online journals, Cochrane Library, Thomson World of Science, PubMed, Ovid, EMBASE, PsycINFO, Science direct databases. Οι λέξεις κλειδιά που χρησιμοποιήθηκαν ήταν "σκλήρυνση κατά πλάκας," "απομυελινωτική νόσος", "κατάθλιψη", "συναισθηματικές διαταραχές," «διαταραχές της διάθεσης», και "αυτοκτονία". Περαιτέρω, χρησιμοποιήθηκαν περιεχόμενα περιοδικών που δημοσιεύουν τακτικά άρθρα που σχετίζονται με αυτά τα θέματα όπως Multiple Sclerosis, Lancet Neurology, Brain Neurology, Journal of Neurology, Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences. Σκοπός της

παρούσας μελέτης είναι η ανασκόπηση των σημαντικότερων αιτιοπαθογενετικών μηχανισμών της κατάθλιψης στη σκλήρυνση κατά πλάκας.

4. ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ ΤΗΣ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑΣ

4.1 Εγκεφαλικές βλάβες και κατάθλιψη στη σκλήρυνση κατά πλάκας

Η σκλήρυνση κατά πλάκας πιστεύεται ότι προκαλείται από μια αυτοάνοση αντίδραση σε γενετικά προδιατεθειμένα άτομα, με την αρχική επίθεση που ενδεχομένως προκλήθηκε από περιβαλλοντικούς παράγοντες. Η μονιμοποίηση των συμπτωμάτων της σκλήρυνσης κατά πλάκας πιστεύεται ότι προκαλείται από τις χρόνιες απομυελνωτικές πλάκες. Όπως η σκλήρυνση κατά πλάκας επηρεάζει το περίβλημα μυελίνης στο κεντρικό νευρικό σύστημα, έχει προταθεί ότι οι αλλαγές της διάθεσης μπορεί να είναι μια άμεση συνέπεια της νευρολογικής νόσου.²⁰ Αναθεωρήσαμε μελέτες που διερευνήθηκε η συσχέτιση μεταξύ των εγκεφαλικών βλαβών και της κατάθλιψης στη σκλήρυνση κατά πλάκας. Αυτές συνοψίζονται στον πίνακα 1.

Οι Schiffer και συνεργάτες²¹ διερεύνησαν 30 ασθενείς με σκλήρυνση κατά πλάκας, 15 ασθενείς πληρούσαν τα κριτήρια για εγκεφαλική εμπλοκή, και 15 είχαν συμμετοχή της παρεγκεφαλίδας ή του νωτιαίου μυελού. Στα κριτήρια για την

εγκεφαλική εμπλοκή περιλαμβάνονται νευρολογικά ευρήματα στην εξέταση, αλλοιώσεις στο EEG και φυσιολογική αξονική τομογραφία. Σύμφωνα με την αξιολόγηση με την κλίμακα (Beck κατάθλιψη απογραφή [BDI], και μια ψυχιατρική συνέντευξη για συναισθηματικές διαταραχές και, η σχιζοφρένεια [EDE], υπήρχαν σημαντικά περισσότερα καταθλιπτικά συμπτώματα στην ομάδα των ασθενών με εγκεφαλική εμπλοκή. Οι Rabins και συνεργάτες²² μελέτησαν 87 ασθενείς με σκλήρυνση κατά πλάκας. Ο θεράπων νευρολόγος χαρακτήρισε τους υποτύπους της σκλήρυνσης κατά πλάκας (υποτροπιάζουσα –διαλείπουσα, υποτροπιάζουσα/προοδευτική ή χρόνια/ προοδευτική) και καθόρισε αν ο ασθενής υπέστη μόνο συμμετοχή του νωτιαίου μυελού ή υπήρχαν αποδεικτικά στοιχεία για τη συμμετοχή και του εγκεφάλου. Αξονική τομογραφία κεφαλής έγινε σε 37 ασθενείς με συμμετοχή του εγκεφάλου, και καθορίστηκε η αναλογία κοιλίας και εγκεφάλου.

Για την αξιολόγηση ασθενών χρησιμοποιήθηκε το ερωτηματολόγιο general health questionnaire για να εκτιμήσει τη συναισθηματική κατάσταση των ασθενών. Οι ασθενείς έκαναν επίσης το (MMSE), το Eysenck Personality inventory (EPI), καθώς και το χρονοδιάγραμμα Holmes-Rahe πρόσφατες εμπειρίες (SRE). Ασθενείς με σκλήρυνση κατά πλάκας που είχαν συμμετοχή του εγκεφάλου ήταν πιο καταθλιπτικοί από τους ασθενείς με βλάβη του νωτιαίου μυελού μόνο. Επιπλέον, ασθενείς με ευφορία (δηλαδή, ασθενείς με ανάρμοστα πιο χαρούμενη διάθεση) ήταν πιο πιθανό να έχουν προοδευτική σκλήρυνση με συμμετοχή του εγκεφάλου και διευρυσμένες κοιλίες, και ήταν πιθανότερο να έχουν γνωστική δυσλειτουργία από τους μη ευφορικούς ασθενείς.

Οι Honer και συνεργάτες²³ σύγκριναν τα ευρήματα της μαγνητικής τομογραφίας εγκεφάλου από 12 ασθενείς με σκλήρυνση κατά πλάκας με ψυχιατρικές διαταραχές με 12 συμφωνημένα ασθενείς χωρίς ψυχιατρικές διαταραχές. Ψυχιατρικά

στοιχεία αντλήθηκαν από σημειώσεις κατά περίπτωση, και οι διαγνώσεις έγιναν χρησιμοποιώντας το διαγνωστικό και στατιστικό εγχειρίδιο των ψυχικών διαταραχών, 3η έκδοση (DSM-III). Η βαθμολογική κλίμακα κατάσταση αναπηρίας (EDSS) της Kurtzke/εκτεταμένη χρησιμοποιήθηκε για τη μέτρηση της αναπηρίας. Ανάλυση των δεδομένων έδειξε ότι οι ασθενείς με σκλήρυνση κατά πλάκας και ψυχιατρικές διαταραχές είχαν σημαντικά περισσότερη παθολογική συμμετοχή του κροταφικού λοβού. Αξιοσημείωτο είναι ότι αυτή η μελέτη συγκεκριμένα δεν μελέτησε ειδικά την κατάθλιψη σε ασθενείς με σκλήρυνση κατά πλάκας, αλλά η ομάδα είχε ασθενείς και με άλλες συναισθηματικές διαταραχές και διαταραχές της προσωπικότητας. Οι Reischies και συνεργάτες²⁴ μελέτησαν 46 ασθενείς με σκλήρυνση κατά πλάκας χρησιμοποιώντας μαγνητική τομογραφία εγκεφάλου. Όλοι οι ασθενείς είχαν ψυχιατρικά συμπτώματα τα οποία αξιολογήθηκαν με μια καινούρια κλίμακα που μετρούσε την καταθλιπτική διάθεση, την ευερεθιστότητα και διαταραχές στην κριτική ικανότητα των ασθενών. Οι συγγραφείς βρήκαν συσχέτιση μεταξύ των εγκεφαλικών βλαβών και των ψυχολογικών συμπτωμάτων. Περικολιακές και μετωπιαίες αλλοιώσεις φαίνεται να συσχετίζονται πλέον με τη σοβαρότητα των ψυχολογικών συμπτωμάτων. Όπως στην προηγούμενη μελέτη, δεν μελέτησαν συγκεκριμένα ασθενείς με σκλήρυνση κατά πλάκας και κατάθλιψη και η αξιοπιστία και η εγκυρότητα της κλίμακας που ανέπτυξαν για την αξιολόγηση των ψυχολογικών συμπτωμάτων είναι αμφισβητήσιμη. Οι Berg και συνεργάτες²⁵ μελέτησαν 78 ασθενείς που πληρούσαν τα διαγνωστικά κριτήρια της σκλήρυνσης κατά πλάκας χρησιμοποιώντας νευροψυχιατρικές, νευρολογικές και νευροφυσιολογικές μεθόδους, μαγνητική τομογραφία και διακρανιακό υπερηχογράφημα (TCS). Η μελέτη είχε σκοπό να εκτιμήσει κατά πόσον συγκεκριμένες αλλαγές του βασικού μεταιχμιακού συστήματος μπορούσαν να αναγνωριστούν σε ασθενείς με σκλήρυνση κατά πλάκας

και κατάθλιψη. Ποσοστό 39,7% των ασθενών πληρούσαν τα κριτήρια του DSM-IV για κατάθλιψη. Οι συγγραφείς δε βρήκαν καμία σημαντική αλλαγή στο μεταιχμιακό σύστημα στους καταθλιπτικούς ασθενείς έναντι των ασθενών που δεν είχαν κατάθλιψη. Παρόλα αυτά φάνηκε ότι οι ασθενείς με κατάθλιψη είχαν μεγάλο φορτίο εγκεφαλικών βλαβών στο βρεγματικό λοβό. Ισχυρή συσχέτιση βρέθηκε με τη σοβαρότητα της κατάθλιψης (που αξιολογήθηκε χρησιμοποιώντας τις κλίμακες BDI, Hamilton rating scale for depression Ham-D, and the Montgomery-Asberg Depression Scale MADRS και το φορτίο των βλαβών στον κροταφικό λοβό. Οι Bakshi και συνεργάτες²⁶ μελέτησαν τη σοβαρότητα της κατάθλιψης σε 48 ασθενείς με σκλήρυνση κατά πλάκας χρησιμοποιώντας τις κλίμακες BDI και Hamilton depression Inventory HDI. Το νευρολογικό έλλειμμα μετρήθηκε με την κλίμακα EDSS. Οι αλλοιώσεις στο μετωπιαίο και το βρεγματικό λοβό προέβλεψαν την παρουσία της κατάθλιψης, τόσο πριν όσο και μετά την προσαρμογή της κλίμακας EDSS. Η σοβαρότητα της κατάθλιψης είχε προβλεφθεί από τις βλάβες στο ανώτερο μετωπιαίο, ανώτερο βρεγματικό και κροταφικό λοβό τη διεύρυνση των τρίτων και των πλευρικών κοιλιών και τη μετωπιαία ατροφία. Οι Rujoi και συνεργάτες²⁷ μελέτησαν 45 ασθενείς με σαφή κλινική διάγνωση της σκλήρυνσης κατά πλάκας και την απόδειξη εγκεφαλικών απομυελινωτικών βλαβών με μαγνητική τομογραφία εγκεφάλου. Όλοι οι ασθενείς αξιολογήθηκαν για μια σταθερή περίοδο της ασθένειάς τους (τουλάχιστον 3 μήνες πριν από την πρόσληψη χωρίς υποτροπή ή εξέλιξη). Καταθλιπτικά συμπτώματα μετρήθηκαν με την κλίμακα BDI, τα νευρολογικά συμπτώματα αξιολογήθηκαν με τη νευρολογική κλίμακα Neurologic Rating Scale (NRS) και η αναπηρία εκτιμήθηκε με την κλίμακα EDSS. Ασθενείς αξιολογήθηκαν επίσης χρησιμοποιώντας ένα ειδικό πρωτόκολλο MRI οπού και ποσοτικοποίησαν τις εγκεφαλικές βλάβες ξεχωριστά για κάθε περιοχή του εγκεφάλου. Τα καταθλιπτικά

συμπτώματα ήταν ασθενώς αλλά ειδικά σχετιζόμενα με την ηλικία και τη σοβαρότητα των νευρολογικών ελλεμμάτων των ασθενών. Η παρουσία των αλλοιώσεων αριστερά στη λευκή ουσία (τοξοειδής δεσμίδα) συνδέθηκε ειδικά με καταθλιπτικά συμπτώματα. Οι Rujol και συνεργάτες πραγματοποίησαν περαιτέρω μελέτη με την ίδια ομάδα των ασθενών για να επιβεβαιώσουν τη σχέση που προηγουμένως αναφέρθηκε μεταξύ των καταθλιπτικών συμπτωμάτων και των απομυελινωτικών βλαβών στην περιοχή της αριστερής τοξοειδούς δεσμίδα σε ασθενείς με σκλήρυνση κατά πλάκας²⁸. Ζητήθηκε από τους ασθενείς να συμπληρώσουν την κλίμακα BDI. Οι απομυελινωτικές αλλοιώσεις της περιοχής αριστερά της τοξοειδούς δεσμίδα συσχετίζεται σημαντικά με συναισθηματικά συμπτώματα (θλίψη, απαισιοδοξία, ιδέες αυτοκτονίας και κοινωνική απόσυρση) και σωματικών ενοχλήσεων (αϋπνία, απώλεια της όρεξης, απώλεια βάρους, και σωματική ενασχόληση). Η τοξοειδής δεσμίδα είναι ένα σημαντικό συστατικό της λευκής ουσίας που βρίσκεται πλαγίως στον εγκέφαλο και περιλαμβάνει διάφορες αμοιβαίες συνδέσεις του στο μετωπιαίο λοβό με τον οπίσθιο φλοιό. Το αριστερό ημισφαίριο φαίνεται να συμμετέχει περισσότερο από το δεξί ημισφαίριο στον έλεγχο της βούλησης για συναισθηματική δραστηριότητα²⁸. Οι Zorzon και συνεργάτες²⁹ διερεύνησαν τη σχέση μεταξύ συγκεκριμένων περιοχών του εγκεφάλου με την εμφάνιση του άγχους και της κατάθλιψης. Στη μελέτη πήρε μέρος μια ομάδα 95 ασθενών με σκλήρυνση κατά πλάκας, 97 ασθενείς με άλλες χρόνιες παθήσεις όπως η ρευματοειδής αρθρίτιδα, συστηματικός ερυθρεμάτης λύκος, αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα και ψωριασική αρθρίτιδα και 110 υγιή άτομα επίσης ως η ομάδα ελέγχου. Όλοι οι ασθενείς υποβλήθηκαν σε πλήρη νευρολογική εξέταση, καθώς και εκτιμήσεις χρησιμοποιώντας την κλίμακα EDSS, Functional Independence Measure (FIM), Ham-D, και την κλίμακα εκτίμησης άγχους Hamilton Anxiety Rating Scale (Ham-A). Η διάγνωση της κατάθλιψης έγινε με κριτήρια του DSM-IV.

Συνολικά, 18% των συμμετεχόντων με σκλήρυνση κατά πλάκας, 16% των ελέγχων με ρευματοειδή αρθρίτιδα, και 4% των υγείων εθελοντών πληρούσαν τα κριτήρια για μείζονα κατάθλιψη του DSM-IV. Όλοι οι ασθενείς με διάγνωση της σκλήρυνσης κατά πλάκας, υποβλήθηκαν σε μαγνητική τομογραφία. Υπολογίστηκε το περιφερικό και συνολικό φορτίο των αλλοιώσεων. Τόσο η διάγνωση της κατάθλιψης όσο και η σοβαρότητα των καταθλιπτικών συμπτωμάτων δεν εμφάνισαν ισχυρή συσχέτιση με τις βλάβες στο δεξιό μετωπιαίο λοβό και στο βρεγματικό λοβό δεξιά. Η σοβαρότητα της κατάθλιψης συσχετίστηκε σημαντικά με το συνολικό όγκο του δεξιού ημισφαιρίου του εγκεφάλου αλλά και του συνολικού όγκου του κροταφικού λοβού και της αναπηρίας. Το άγχος δεν συσχετίστηκε σημαντικά με οποιοδήποτε τοπική, και συνολική βλάβη του όγκου του εγκεφάλου, ή οποιασδήποτε κλινικής μεταβλητής. Οι συγγραφείς πρότειναν ότι το άγχος και η κατάθλιψη μπορεί να έχει διάφορες αιτιολογίες σε ασθενείς με σκλήρυνση κατά πλάκας. Η κατάθλιψη μπορεί να προκληθεί από εγκεφαλικές βλάβες που σχετίζονται με την σκλήρυνση κατά πλάκας ενώ το άγχος μπορεί να είναι μια αντιδραστική απάντηση σε ψυχοκοινωνικές πιέσεις. Οι Feinstein και συνεργάτες μελέτησαν 40 ασθενείς με σκλήρυνση κατά πλάκας³⁰. Όλοι οι ασθενείς αρχικά αξιολογήθηκαν με την κλίμακα (HADS-hospital anxiety and depression Rating Scale), εκείνοι που σκόραραν πάνω από 10 κατόπιν υποβλήθηκαν σε συνέντευξη με τη δομημένη κλινική συνέντευξη για το DSM-IV (SCID). 19 ασθενείς είχαν κατάθλιψη, και 21 δεν είχαν κατάθλιψη. Ασθενείς με κατάθλιψη σε σύγκριση με τους νορμοθυμικούς ασθενείς είχαν ένα μεγαλύτερο όγκο βλαβών σε T2-ακολουθίες, και πιο εκτεταμένη βλάβη σε T1 ακολουθίες στην αριστερή έσω κατώτερη πρόσθια επιφάνεια του φλοιού του εγκεφάλου. Είχαν επίσης λιγότερη φαιά ουσία και περισσότερο όγκο του ΚΠΣ στην αριστερή πρόσθια κροταφική περιοχή.

Υπάρχει αυξανόμενο ενδιαφέρον για νεότερες τεχνικές απεικόνισης του εγκεφάλου, όπως οι τεχνικές διάχυσης και οι diffusion-weighted απεικονιστικές εξετάσεις σε ασθενείς με σκλήρυνση κατά πλάκας. Αυτές οι απεικονιστικές τεχνικές είναι χρήσιμες για την αναγνώριση λεπτών παθολογικών αλλαγών σε φαινομενικά φυσιολογικό εγκεφαλικό ιστό. Οι Feinstein και συνεργάτες μελέτησαν 62 ασθενείς με σκλήρυνση κατά πλάκας, χρησιμοποιώντας BDI-II και μαγνητική τομογραφία. Υπολογίστηκαν οι τοπικές και συνολικές βλάβες όλου του εγκεφάλου και η φυσιολογικά-εμφανιζόμενη φαιά ουσία (NAGM) και λευκή ουσία (NAWM). Οι καταθλιπτικοί ασθενείς (N= 30) είχαν περισσότερες βλάβες στην δεξιά έσω κατώτερη μετωπιαία περιοχή, λιγότερη λευκή ουσία στην ανώτερη αριστερά μετωπιαία περιοχή, χαμηλότερη κλασματική ανισοτροπία και υψηλότερη μέση διάχυση στην αριστερή πρόσθια κροταφική NAWM και NAGM, αντίστοιχα. Είχαν επίσης την υψηλότερη μέση διάχυση δεξιά κατώτερα μετωπιαία. Αυτά τα στοιχεία δείχνουν ότι οι ασθενείς με σκλήρυνση κατά πλάκας και κατάθλιψη έχουν υψηλότερο όγκο βλαβών του εγκεφάλου αλλά και εγκεφαλική ατροφία σε περιοχές του μετωπιαίου και του κροταφικού λοβού.

Μερικές μελέτες δεν έχουν βρει οποιοδήποτε συσχετισμό ανάμεσα στις εγκεφαλικές βλάβες και την κατάθλιψη. Οι Sabatini και συνεργάτες³² διερεύνησαν τη σχέση μεταξύ κατάθλιψης και των δομικών ανωμαλιών του εγκεφάλου αλλά και τη ροή του αίματος του εγκεφάλου σε ασθενείς με σκλήρυνση κατά πλάκας. Δέκα καταθλιπτικοί ασθενείς με σκλήρυνση κατά πλάκας συγκρίθηκαν με 10 μη καταθλιπτικούς ασθενείς με σκλήρυνση κατά πλάκας. Όλοι οι ασθενείς υποβλήθηκαν σε Νευροψυχολογική Αξιολόγηση και μαγνητική τομογραφία SPECT. Τα καταθλιπτικά συμπτώματα μετρήθηκαν με τις κλίμακες BDI και Ham-D. Τα συμπτώματα άγχους μετρήθηκαν με την κλίμακα Zung (ZRS). Τα στοιχεία από τις

μαγνητικές τομογραφίες έδειξαν ότι όλοι οι ασθενείς είχαν αρκετές εγκεφαλικές απομυελινωτικές βλάβες, αλλά σημαντικές διαφορές δεν παρατηρήθηκαν στον αριθμό των περιφερειακών ή των συνολικών βλαβών στις δύο ομάδες. Οι δύο ομάδες δεν διέφεραν σημαντικά στην πλευρά της εντόπισης των βλαβών ή στις περιφερικές θέσεις των αλλοιώσεων. Το SPECT δεν έδειξε καμία σημαντική διαφορά μεταξύ των δύο ομάδων σε οποιαδήποτε εγκεφαλική δομή. Θα μπορούσε να υποστηριχθεί ότι η μελέτη απέτυχε να δείξει σημαντικές διαφορές, διότι ο αριθμός του δείγματος ήταν μικρός. Ωστόσο, η εγκεφαλική αιμάτωση διέφερε σημαντικά στις δύο ομάδες. Εκεί ήταν σχετικά υψηλότερη ροή του αίματος στην αριστερή πλευρά των καταθλιπτικών ασθενών και στη δεξιά πλευρά των μη καταθλιπτικών ασθενών. Οι καταθλιπτικοί ασθενείς είχαν σημαντικά λιγότερο εγκεφαλονωτιαίο υγρό CRF στο μεταιχμιακό σύστημα.

Εν ολίγοις, οι απεικονιστικές εξετάσεις μέχρι σήμερα ποικίλλουν σε μεγάλο βαθμό τόσο στο σχεδιασμό τους όσο και στη μεθοδολογία τους. Υπάρχουν λίγες μελέτες, με σαφή συμπεράσματα που μπορούν να αξιολογηθούν. Κι αυτό διότι οι περισσότερες μελέτες χρησιμοποιούν κακές κλίμακες για την αξιολόγηση της κατάθλιψης, ιδιαίτερα, η κλίμακα BDI, που δίνει πάρα πολύ έμφαση στα σωματικά συμπτώματα. Η συσχέτιση μεταξύ της θέσης της βλάβης και της κατάθλιψης στη σκλήρυνση κατά πλάκας εμφανίζεται λιγότερο ακριβής από ό, τι στην κατάθλιψη μετά από αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο⁹. Αυτό μπορεί να συμβαίνει επειδή οι περισσότερες από τις παλαιότερες μελέτες διερευνούσαν τη σχέση μεταξύ των καταθλιπτικών συμπτωμάτων, της ατροφίας του εγκεφάλου και των απομυελινωτικών βλαβών που ήταν σαφώς εμφανείς στις διαθέσιμες τεχνικές απεικόνισης, παραλείποντας πιο λεπτές δυνητικά υπάρχουσες βλάβες. Ωστόσο, νεότερες και πιο εξελιγμένες απεικονιστικές τεχνικές του εγκεφάλου έχουν δείξει

ανεπαίσθητες αλλαγές ακόμη και σε ασθενείς που θεωρείται ότι πάσχουν από καλοήγη νόσο. Αυτές οι αλλαγές έχουν συνδεθεί με τις νευρολογικές και γνωστικές δυσλειτουργίες και την κατάθλιψη³¹. Περαιτέρω έρευνα απαιτείται για να βελτιωθεί η κατανόηση της νευροπαθολογίας της κατάθλιψης και πώς ακριβώς σχετίζεται με τη σκλήρυνση κατά πλάκας. Καλύτερα εργαλεία για μελλοντική έρευνα περιλαμβάνει το voxel που βασίζεται στη μορφομετρία και MRI τεχνικές που εξετάζουν τη συνδεσιμότητα μεταξύ διαφορετικών περιοχών. Καλύτερη απεικόνιση του φλοιού και βαθιά στη λευκή ουσία, μαζί με τεχνικές, όπως η διάχυση μπορεί να βελτιώσει την κατανόηση αυτής της ένωσης.

Συμπεράσματα από παλαιότερες μελέτες που υποδιαιρούν τους ασθενείς με σκλήρυνση κατά πλάκας σε άτομα με και χωρίς την παθολογία του εγκεφάλου θα πρέπει να κρίνονται πιο αυστηρά, μιας και είναι πιθανό να μην υπήρχαν οι τρέχουσες τεχνικές απεικόνισης για να απεικονίσουν την παθολογία του εγκεφάλου όταν πραγματοποιήθηκαν οι μελέτες.

Ωστόσο, τα διαθέσιμα στοιχεία φαίνεται να δείχνουν ένα συσχετισμό ανάμεσα σε κατάθλιψη στη σκλήρυνση κατά πλάκας και μεγαλύτερη νευροπαθολογία στις μετωπιαίες, κροταφικές και βρεγματικές περιοχές.

4.2 Δυσλειτουργία του ανοσοποιητικού συστήματος και κατάθλιψη στη σκλήρυνση κατά πλάκας

Ένα αυξανόμενο σώμα στοιχείων δείχνει ότι οι ασθενείς με κατάθλιψη παρουσιάζουν αλλαγές σε ανοσολογικούς δείκτες.

Σε καταθλιπτικούς ασθενείς, απομακρυσμένοι δείκτες του συστήματος της φλεγμονώδους αντίδρασης είναι συχνά αυξημένοι³³. Ζωικά μοντέλα με κατάθλιψη

("ασθένεια συμπεριφοράς") έχουν δείξει μία σαφή σχέση μεταξύ των κυτοκινών και αυτών των καταστάσεων³⁴. Άμεση απόδειξη μιας σχέσης μεταξύ κατάθλιψης και της φλεγμονής έχει αναφερθεί σε "αγγειακή" ή σε κατάθλιψη στο τελευταία χρόνια της ζωής και οι μεταθανάτιες μελέτες του εγκεφάλου δείχνουν προς μικρά έμφρακτα και μια συνεχή φλεγμονώδη απάντηση³⁵. Αρκετοί μηχανισμοί έχουν προταθεί για να εξηγήσουν τη σχέση μεταξύ φλεγμονής και κατάθλιψης.

TABLE 1. Studies on the Correlations Between Brain Lesions and Depression in Multiple Sclerosis

Author (year)	N (MS Subtype)	Setting	Tests/Instruments	Main Findings
Schiffer et al. (1983) ²¹	MS: cerebral involvement=15 MS: spinal involvement=15	Clinic	CT, EEG, BDI, SADS	Significantly more depressive episodes in patients in Cerebral group.
Rabins et al. (1986) ²²	N=87 (relapsing–remitting, relapsing/progressive, or chronic progressive)	Clinic	CT, MMSE, EPI, SRES, GHQ	Patients with brain involvement more depressed than cord lesion only.
Honer et al. (1987) ²³	Cases: MS (+psychiatric disorder)=12; Controls: MS (–psychiatric disorder)=12	Clinic	MRI, DSM, EDSS	Cases had significantly more involvement of temporal lobes.
Reischies et al. (1988) ²⁴	N=46 (acute exacerbation)	Clinic	MRI; newly developed 7-point scale to measure psychological symptoms	Significant correlation between cerebral lesions and psychological symptoms scores. Periventricular and frontal lesions correlated most with severity of psychological symptoms.
Berg et al. (2000) ²⁵	N=78 (clinically-definitive MS)	Not available	MRI, TCS, DSM-IV, Ham-D, MADRS, BfS, GHQ, BDI, FS	Depressed patients had significantly higher lesion load than non-depressed patients. Higher lesion load in the right parietal lobe in depressed patients. Significant correlation between severity of depression and temporal-lobe lesion load.
Bakshi et al. (2000) ²⁶	N=48 Relapsing–remitting: 33; Secondary progressive: 15	Clinic	MRI, HDI, BDI, EDSS	Hypointense lesions in superior frontal and superior parietal regions significantly predicted depression. Severity of depression predicted by superior frontal, superior parietal, and temporal lesions, enlargement of third and lateral ventricles, and frontal atrophy.
Pujol et al. (1997) ²⁷	N=45; Relapsing–remitting: 31; Chronic progressive: 14	Clinic	MRI, BDI, NRS, EDSS	Depressive symptoms related to patients' age and severity of neurological deficits. Presence of lesions in the left suprainular white matter (mainly arcuate fasciculus) specifically associated with depression symptoms.
Pujol et al. (2000) ²⁸	N=45; Relapsing–remitting: 31; Chronic progressive: 14	Clinic	MRI, BDI, NRS, EDSS	Demyelinating lesions of the left arcuate fasciculus region correlated significantly with affective symptoms.
Zorzon et al. (2001) ²⁹	MS cases: 95; Rheumatoid diseases: 97; Healthy controls: 110	Clinic	MRI, EDSS, MMSE, Ham-D, HARS, FIM	Diagnosis of depression and severity of depressive symptoms correlated with right frontal lesion-load and right temporal brain volume. Severity of depression correlated with total temporal brain volume, right hemisphere brain volume, and disability.
Feinstein et al. (2004) ³⁰	N=40 MS (+Depression): 21 MS (–Depression): 19	Clinic	MRI, SCID, HADS	MS+depression had greater lesion volume and more extensive lesion volume in the left medial inferior frontal cortex, less grey matter, and more CSF volume in the left anterior temporal region. Left medial inferior hyperintense lesion-load and left anterior temporal CSF volume found to be independent predictors of major depression.
Feinstein et al. (2010) ³¹	N=62 MS (+Depression): 30 MS (–Depression): 32	Clinic	MRI, BDI-II	Depressed patients (N=30) had higher hypointense lesions in the right medial inferior frontal region, smaller NAWM in the left superior frontal region, lower fractional anisotropy, and higher mean diffusivity in the left anterior temporal NAWM and NAGM, respectively. Also, higher mean diffusivity in right inferior frontal hyperintense lesions.

Οι νευροψυχιατρικές ανεπιθύμητες ενέργειες που βιώνουν οι ασθενείς όταν οι κυτταροκίνες που χορηγούνται για τη θεραπεία της ασθένειας, όπως η ηπατίτιδα C αποδεικνύουν ότι αυτοί οι εμπρηστικοί μεσολαβητές μπορούν να επηρεάσουν άμεσα τον εγκέφαλο. Προφλεγμονώδεις κυτταροκίνες έχει αποδειχθεί ότι έχουν πολλές συνέπειες, όπως η μείωση της όρεξης και βάρους, διαταραχές του ύπνου, ψυχοκινητική επιβράδυνση, και ανηδονία³⁴. Αξιολόγηση των ανοσολογικών παραμέτρων σε μείζονα καταθλιπτική διαταραχή έδειξε ότι τα επίπεδα της C - αντιδρώσας πρωτεΐνης (CRP) και TNF - ήταν σημαντικά υψηλότερα πρό θεραπείας σε ασθενείς με μείζονα κατάθλιψη από ό, τι στους υγιείς, και σημαντική μείωση του παράγοντα TNF -a παρατηρήθηκε σε μια ομάδα κατά τη διάρκεια θεραπείας με αντικαταθλιπτικά³⁵. Πιθανολογείται ότι τα καταθλιπτικά συμπτώματα μπορεί να προκληθούν από την άμεση επίδραση των κυτοκινών στον υποθάλαμο³⁶. Σε δοκιμαστικό επίπεδο, κυτταροκίνες όπως οι TNF -a και IL - 2 έχει διαπιστωθεί ότι επάγουν σημαντικά την έκφραση του SERT (μεταφορέα σεροτονίνης), μειώνοντας έτσι τη συναπτική διαθεσιμότητα της σεροτονίνης³⁷.

Η σκλήρυνση κατά πλάκας χαρακτηρίζεται από φλεγμονώδεις αλλοιώσεις στο ΚΝΣ, και τα αυξανόμενα στοιχεία από ζωικά μοντέλα προτείνουν ότι ορισμένες πτυχές της κατάθλιψης και της κόπωσης στη σκλήρυνση κατά πλάκας μπορεί να συνδέεται με φλεγμονώδεις δείκτες³⁴. Ο πίνακας 2 παρέχει μια σύνοψη των μελετών σχετικά με τον ρόλο των αυτοάνοσων μηχανισμών στην ανάπτυξη της κατάθλιψης σε ασθενείς με σκλήρυνση κατά πλάκας. Οι Foley και συνεργάτες³⁸ μελέτησαν τη σχέση μεταξύ διάθεσης και ανοσολογίας σε 15 ασθενείς με σκλήρυνση κατά πλάκας (χρόνια προοδευτικού τύπου). Η κλίμακα EDSS χρησιμοποιήθηκε για να αξιολογήσει τη σωματική βλάβη, και η ψυχολογική κατάσταση μετρήθηκε με την κλίμακα CES-D (Center for epidemiological Studies-Depression Scale) και STAI

(State-Trait Anxiety Inventory). Άμεσος ανοσοφθορισμός χρησιμοποιήθηκε για τον προσδιορισμό των ποσοστών των T-κυττάρων και των υποσυνόλων των T-κυττάρων. Οι ασθενείς ταξινομήθηκαν σε ομάδες χαμηλής-κατάθλιψη, υψηλής-κατάθλιψη, χαμηλού άγχους και υψηλού άγχους. Στην ομάδα υψηλής-κατάθλιψης ανευρέθη σημαντικά μεγαλύτερος αριθμός των T4 βοηθητικά/επαγωγέας κυττάρων στο περιφερικό αίμα.

TABLE 2. Studies on the Correlations Between Immune Dysfunction and Depression in Multiple Sclerosis

Author (year)	N (MS Subtype)	Setting	Tests/Instruments	Main Findings
Foley et al. (1988) ³⁸	N=15 (chronic-progressive type)	Clinic	CES-D, STAI, EDSS Percentages of T-cells and T-cell subsets	Disease-specific (hyperimmune) dysregulation was related to psychological distress but not severity of disease.
Foley et al. (1992) ³⁹	N=22 (chronic-progressive type)	Clinic	Percentages and absolute numbers of CD2+, CD4+, CD8+, Leu-11-b, HLA, DR (IA+) and TrR+ cells, CES-D, EDSS	Distress is associated with immune dysregulation in multiple sclerosis.
Fasselbender et al. (1998) ⁴⁰	Cases: 23 (relapsing-remitting type) Healthy controls: 17; Control subjects who underwent lumbar puncture: 33	Clinic	CSF-WCC, CSF-IL-1 β , IL-6, TNF- α , MRI, Ham-D, HARS, self-reporting anxiety and depression scale, DSM-III-R, EDSS	Patients with higher cell counts had increased scores on Ham-D, HARS, and self-reported anxiety scale. All patients who exhibited gadolinium-enhancing plaques on MRI had higher scores on depression and anxiety assessment scales.
Mohr et al. (2001) ⁴¹	N=14 (relapsing-remitting type) Controls: 8	Community	DSM-IV, BDI, IFN- γ	Proinflammatory cytokine IFN- γ is related to depression in relapsing-remitting MS. Treatment of depression led to decreased IFN- γ production.
Kahl et al. (2002) ⁴²	N=16 (MS patients)	Unclear	BDI, EDSS, cytokine mRNA	BDI scores and expression of TNF- α , IFN- γ , IL-10, and mRNA were increased in acute attack, versus age-matched healthy controls. A significant positive correlation between TNF- α and BDI scores during acute attack in MS patients was detected. At follow-up, after 3-6 months, only TNF- α mRNA expression correlated with BDI.

CT: computed tomography; EEG: electroencephalogram; SADS: Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia; MMSE: Mini-Mental State Exam; EPI: Eysenck Personality Inventory; SRES: Holmes-Rahe Schedule of Recent Experiences; GHQ: General Health Questionnaire; SPECT: single photon emission computerized tomography; Ham-D: Hamilton Rating Scale for Depression; ZRS: Zung Depression Rating Scale; TCS: transcranial sonography; MADRS: Montgomery-Asberg Depression Rating Scale; FS: Fatigue Severity Scale; BFS: Befindlichkeitskala; HDI: Hamilton Depression Inventory; NRS: Neurologic Rating Scale; FIM: Functional Independence Measure; SCID: Structured Clinical Interview for DSM-IV; HADS: Hospital Anxiety and Depression Rating Scale.

Στην ομάδα υψηλού άγχους είχε μεγαλύτερο αριθμό των κυττάρων T4 και χαμηλότερο αριθμό T8 κυτταροτοξικών κυττάρων και υψηλότερη αναλογία T4 /T8 αναλογίας από την ομάδα χαμηλού άγχους. Αυτά τα αποτελέσματα δεν αποδίδονται στη βαρύτητα της νόσου.

Αυτά τα αποτελέσματα έρχονται σε αντίθεση με ψυχικά επιβαρυνμένους ασθενείς, υγιή άτομα και ανταποκρίνονται σε αλλαγές που σημειώνονται στις εξάρσεις της σκλήρυνσης κατά πλάκας. Τα στοιχεία δείχνουν ότι οι ψυχολογικά επιβαρυνμένοι ασθενείς με σκλήρυνση κατά πλάκας εμφανίζουν πανομοιότυπα μοντέλα νόσησης σε σύγκριση με τους μη ψυχικά επιβαρυνμένους ασθενείς. Οι Folley και συνεργάτες³⁹ εξέτασαν την ψυχολογική δυσφορία και τη λειτουργία του ανοσοποιητικού σε 22 ασθενείς με σκλήρυνση κατά πλάκας (χρόνιου προοδευτικού τύπου) που πήραν μέρος σε μια μελέτη που ελάμβαναν κυκλοσπορίνη ή όχι. Οι μετρήσεις περιελάμβαναν ποσοστά αλλά και απόλυτους αριθμούς των CD2+, CD4+, CD8+, Leu-11, HLA-DR, (IA+), (TrR+) transferrin receptor –positive lymphocytes. Η κατάθλιψη μετρήθηκε με την κλίμακα CES-D, και η νευρολογική αναπηρία αξιολογήθηκε με την κλίμακα EDSS. Οι ασθενείς ακολουθήθηκαν για 2 χρόνια, και συγκρίθηκαν επεισόδια υψηλής και χαμηλής κατάθλιψης. Τα επεισόδια υψηλής κατάθλιψης συσχετίστηκαν με χαμηλότερο ποσοστό CD8 και μια υψηλότερη αναλογία CD4/CD8. Ο αριθμός των κυττάρων CD4 και το ποσοστό ήταν υψηλότερο, όταν οι ασθενείς είχαν κατάθλιψη (μόνο στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου). Τα "CD4" θεωρούνται βοηθοί/επαγωγείς κύτταρα, και CD8 κύτταρα θεωρούνται κυτταροτοξικά. Δεν υπήρχε καμία διαφορά στο σκορ EDSS όταν οι ασθενείς είχαν πιο σοβαρή κατάθλιψη. Οι συγγραφείς κατέληξαν ότι η δυσφορία συνδέεται με ανοσολογική δυσλειτουργία στη σκλήρυνση κατά πλάκας.

Οι Fassbender και συνεργάτες⁴⁰ σύγκριναν 23 ασθενείς με υποτροπιάζουσα-υφιομένη σκλήρυνση κατά πλάκας με δύο ομάδες ελέγχου ίδιας ηλικίας. Η πρώτη ομάδα (N= 17) αποτελείται από υγιείς εθελοντές. Η δεύτερη ομάδα (N= 33) αναφέρεται οσφουονωτιαία παρακέντηση, λόγω της υποψίας της νευρολογικής ή φλεγμονώδους ασθένειας, αλλά αυτό αποκλείστηκε μετά από εκτενή αξιολόγηση. Η φλεγμονώδης δραστηριότητα αξιολογήθηκε χρησιμοποιώντας δείκτες ρουτίνας όπως CSF αρίθμηση λευκών κυττάρων (WCC) και δείκτες στο πειραματικό εργαστήριο όπως επίπεδα ορού και της IL-1β, IL-6 και TNF -α. Όλοι οι ασθενείς με σκλήρυνση κατά πλάκας υποβλήθηκαν σε μαγνητική τομογραφία απεικόνισης χρησιμοποιώντας T1-ακολουθίες, πυκνότητας πρωτονίων, T2-ακολουθίες, και (Gd-DTPA)- (gadolinium-pentetic acid) εικόνες. Η κατάθλιψη και το άγχος αξιολογήθηκαν με τις κλίμακες Ham-D, Ham-A, Zung Self-Reporting Depression Scale, Zung Self reporting Anxiety Scale. Η μείζονα κατάθλιψη διαγνώστηκε σύμφωνα με τα κριτήρια του DSM-III-R.

Το νευρολογικό έλλειμμα είχε προσδιοριστεί ποσοτικά με την κλίμακα EDSS. Όπως ήταν αναμενόμενο, οι ασθενείς με σκλήρυνση κατά πλάκας είχαν υψηλότερα επίπεδα κυττάρων στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό από τους υγιείς εθελοντές. Όταν συγκρίθηκαν υποσύνολα πληθυσμού των ασθενών με σκλήρυνση κατά πλάκας, εκείνοι με τον υψηλότερο αριθμό λεμφοκυττάρων είχαν και σημαντικά αυξημένα αποτελέσματα στην κλίμακα Hamilton για το άγχος και την κατάθλιψη αλλά και την αυτοπροσδιοριζόμενη κλίμακα για το άγχος. Ωστόσο, κανένας από τους πειραματικούς δείκτες δε συσχετίζεται από τις κλίμακες για τις συναισθηματικές διαταραχές. Όλοι οι ασθενείς που παρουσίασαν πλάκες με ισχυρό μαγνητικό σήμα στη μαγνητική τομογραφία είχαν σημαντικά υψηλότερες βαθμολογίες στις κλίμακες αξιολόγησης κατάθλιψης και άγχους. Οι Mohr και

συνεργάτες⁴¹ διερεύνησαν τη σχέση μεταξύ κατάθλιψης, θεραπείας της κατάθλιψης, και παραγωγή ιντερφερόνης γ (IFN-γ) από μονοκύτταρα στο περιφερικό αίμα σε ασθενείς με διάγνωση συνυπάρχουσας κατάθλιψης και υποτροπιάζουσας σκλήρυνσης κατά πλάκας. Η ιντερφερόνη-γ (IFN-γ) θεωρείται ως ο κύριος μηχανισμός στην παθογένεση της σκλήρυνσης κατά πλάκας, και η χορήγηση IFN-γ φαίνεται να προκαλεί εξάρσεις. Οι συγγραφείς αξιολόγησαν 14 ασθενείς με κλινικά οριστική υποτροπιάζουσα σκλήρυνση κατά πλάκας. Προσέλαβαν επίσης 8 μη καταθλιπτικούς υγιείς εθελοντές.

Η κατάθλιψη διαγνώστηκε με τα DSM-IV κριτήρια και μετρήθηκε με την κλίμακα BDI. Χρησιμοποίησαν μια τυχαία, συγκριτική μελέτη και οι ασθενείς έκαναν 16 εβδομάδες θεραπεία με σερτραλίνη, ατομική γνωσιακή-συμπεριφορική θεραπεία, και ομαδική ψυχοθεραπεία. Τα ευρήματά τους υποδηλώνουν ότι η παραγωγή των προφλεγμονωδών κυτταροκινών IFN-γ στην υποτροπιάζουσα σκλήρυνση κατά πλάκας σχετίζεται με την κατάθλιψη και η θεραπεία της κατάθλιψης μπορεί να μειώσει την παραγωγή των IFN-γ κυτταροκινών. Υπήρξε μια σημαντική βελτίωση στα καταθλιπτικά συμπτώματα σε όλα τα στάδια της θεραπείας. Δεν υπήρχε καμία σημαντική διαφορά μεταξύ των μεθόδων θεραπείας. Οι συγγραφείς κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι η θεραπεία της κατάθλιψης μπορεί να είναι ένα σημαντικό συστατικό που τροποποιεί τη διαχείριση της υποτροπιάζουσας σκλήρυνσης κατά πλάκας. Οι Kahl και συνεργάτες⁴² μελέτησαν 16 ασθενείς με σκλήρυνση κατά πλάκας, χρησιμοποιώντας τις κλίμακες BDI και EDSS.

Το ποσοστό mRNA των κυτταροκινών σε όλο το αίμα καθορίστηκε σειριακά με τη μέθοδο πολυμεράσης-ποσοτική αλυσιδωτή αντίδραση (PCR). Τα αποτελέσματα του βαθμού αναπηρίας ήταν ήπια, και δεν αποδείχθηκε συσχέτιση

μεταξύ των βαθμολογιών στην κλίμακα BDI με το βαθμό της αναπηρίας. Τα αποτελέσματα της κλίμακας BDI και η έκφραση των TNF -a, IFN-γ, και IL-10 mRNA αυξήθηκαν σε οξείες εξάρσεις, σε σύγκριση με τα ίδιας ηλικίας-υγιή άτομα ελέγχου. Οι συγγραφείς εντόπισαν μια σημαντική θετική συσχέτιση μεταξύ TNF-a και των αποτελεσμάτων της κλίμακας BDI κατά τη διάρκεια των οξέων επεισοδίων σε ασθενείς με σκλήρυνση κατά πλάκας. Κατά την παρακολούθηση, μετά από 3-6 μήνες, μόνο ο παράγοντας TNF-mRNA φάνηκε να συσχετίζεται με τα αποτελέσματα του BDI. Αυτά τα αποτελέσματα προτείνουν τη συμβολή των TNF-a και IFN-γ στην ανάπτυξη των καταθλιπτικών συμπτωμάτων στη σκλήρυνση κατά πλάκας.

Εν ολίγοις, στοιχεία από μελέτες στην κατάθλιψη, προτείνουν μια σημαντική σχέση μεταξύ της δυσλειτουργίας του ανοσοποιητικού και της κατάθλιψης. Πώς αυτό σχετίζεται ακριβώς με τη σκλήρυνση κατά πλάκας είναι ακόμα ασαφές, αν και, υποθετικά, αυτό είναι δυνατό σε μια αυτοάνοση ασθένεια όπως η σκλήρυνση κατά πλάκας. Υπάρχουν περιορισμένα στοιχεία που δείχνουν μια σχέση μεταξύ αυτοάνοσων παραγόντων και κατάθλιψης στη σκλήρυνση κατά πλάκας. Τα μικρά δείγματα είναι ένα σημαντικός περιορισμός των μελετών αυτών.

Επειδή υπάρχει μια σπανιότητα των μελετών σε αυτόν τον τομέα, είναι δύσκολο να έρθει σε οποιαδήποτε στέρεα συμπεράσματα σχετικά με τη σύνδεση μεταξύ της δυσλειτουργίας του ανοσοποιητικού και της κατάθλιψης στη σκλήρυνση κατά πλάκας.

4.3 Ανοσοτροποποιητικές θεραπείες και κατάθλιψη στη σκλήρυνση κατά Πλάκας

Βιβλιογραφία σχετικά με τη συχνότητα και τη φαινομενολογία της προκληθείσας κατάθλιψης από την ιντερφερόνη, υποδεικνύει ότι η κατάθλιψη μπορεί να συμβεί μεταξύ των ασθενών που υποβάλλονται σε θεραπεία με ιντερφερόνη για μια ποικιλία νοσημάτων, όπως κακοήθειες, ηπατίτιδα C, σκλήρυνση κατά πλάκας και δερματολογικές νόσους⁴³. Πιστεύεται ότι οι προφλεγμονώδεις κυτταροκίνες και ο παράγοντας νέκρωσης των όγκων επηρεάζουν το μεταβολισμό της σεροτονίνης άμεσα ή έμμεσα διοχετεύοντας το ένζυμο indoleamine 2, 3-dioxygenase. Αυτό οδηγεί σε περιφερική εξάντληση της τρυπτοφάνης, ένζυμο πρόδρομο της σεροτονίνης.

Υπάρχουν πολλά στοιχεία που συνδέουν τη σεροτονίνη και την κατάθλιψη και την αποτελεσματικότητα της στην επιλεκτική επαναπρόσληψη της σεροτονίνης-αναστολέας (SSRI) αντικαταθλιπτικών στη θεραπεία της κατάθλιψης επαγόμενης από τη θεραπεία με ιντερφερόνη^{43,44}. Η αρχική υποψία μιας σύνδεσης μεταξύ της θεραπείας με IFN-β και της κατάθλιψης προέκυψε μετά από αναφορές αυτοκτονιών και μία απόπειρα αυτοκτονίας κατά την πρώτη χορήγηση της IFN-β-1b⁴⁵. Μελέτες που εξέτασαν την επίδραση της θεραπείας με ιντερφερόνη στη διάθεση των ασθενών με σκλήρυνση κατά πλάκας συνοψίζονται στον πίνακα 3. Οι Neilley και συνεργάτες⁴⁶ ακολούθησαν 72 ασθενείς με σκλήρυνση κατά πλάκας οι οποίοι είχαν αρχίσει θεραπεία με ιντερφερόνη⁴⁶. Οι παρενέργειες παρατηρήθηκαν και αρχειοθετήθηκαν. Ανάλυση των αρχείων έδειξε μια αύξηση 13,4% στην κατάθλιψη στους ασθενείς που ξεκίνησαν θεραπεία με ιντερφερόνη. Ωστόσο, τα αποτελέσματα δεν ήταν στατιστικά σημαντικά. Οι συγγραφείς δεν είχαν περιγράψει πώς αξιολόγησαν την κατάθλιψη στην ομάδα της μελέτης. Μεταγενέστερες μελέτες δεν

έχουν δείξει σύνδεση μεταξύ θεραπείας με ιντερφερόνη και κατάθλιψης. Η Ευρωπαϊκή ομάδα πραγματοποίησε σχετικά με την IFN-β-1b στη δευτεροπαθώς προϊούσα ΣΚΠ μία πολυκεντρική, διπλή-τυφλή, τυχαιοποιημένη, μελέτη ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο δοκιμή για να αξιολογήσει τα ευεργετικά αποτελέσματα της IFN-β-1b στη δευτεροπαθώς προϊούσα ΣΚΠ⁴⁷.

TABLE 3. Studies on the Correlations Between Interferon Treatment and Depression in Multiple Sclerosis

Author (year)	N (MS Subtype)	Setting	Tests/Instruments	Main Findings
Neilley et al. (1996) ⁴⁶	72	Not available	Analysis of medical records	13.4% increase in depression after starting IFN-β therapy
European Study Group (1998) ⁴⁷	Cases: 360 (secondary-progressive) Controls: 358	Clinic (RCT)	EDSS, MRI, MADRS	Patients on treatment did not have an increased incidence of new or worsening of depression
Borras et al. (1999) ⁴⁸	N=90 (relapsing-remitting type)	Clinic	HADS, BDI, STAI	IFN-β-1b therapy did not increase depression or anxiety in relapsing-remitting MS patients Slight improvement was seen in depressive and anxiety symptoms
Mohr et al. (1999) ⁴⁹	56 (relapsing-remitting type)	Community	Profile of Mood States Depression-Dejection scale, GNDS	Patients who scored high on depression measures before the initiation of treatment showed significant reduction in depression at the initiation of treatment. No evidence to suggest that depression occurred as a side effect of treatment
Patten et al. (2003) ⁵⁰	365 (secondary-progressive MS)	Clinic (RCT)	CES-D, GHQ, BHS	No significant difference between groups during 36 months of follow-up
Feinstein et al. (2002) ⁵¹	42 (relapsing-remitting type)	Community	EDSS, SCID-IV	Threefold decline in prevalence rates for major depression over the course of the year
Zephir et al. (2003) ⁵²	106 (relapsing-remitting type)	Clinic	BDI-II, EDSS	Depression scores were not significantly increased with a year of IFN-β-1a treatment

RCT: randomized, controlled trial; EDSS: Expanded Disability Status Scale; MRI: magnetic resonance imaging; MADRS: Montgomery-Asberg Depression Rating Scale; HADS: Hospital Anxiety and Depression Rating Scale; BDI: Beck Depression Inventory; STAI: State-Trait Anxiety Inventory; GNDS: Guy's Neurological Disability Scale; CES-D: Center for Epidemiological Studies Depression Scale; GHQ: General Health Questionnaire; BHS: Beck Hopelessness Scale; SCID: Structured Clinical Interview for DSM-IV.

Τριακόσιοι εξήντα ασθενείς έλαβαν τη θεραπεία, και 358 ασθενείς τοποθετήθηκαν στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου. Τα καταθλιπτικά συμπτώματα παρακολουθούνταν με την κλίμακα MADRS κάθε 3 μήνες.

Οι ασθενείς που υποβάλλονταν σε θεραπεία δεν είχαν αύξηση στη συχνότητα εμφάνισης νέων επεισοδίων ή επιδείνωσης της κατάθλιψης Αυτοκτονία ή αυτοκαταστροφικές πράξεις αναφέρθηκαν σε πέντε ασθενείς με το εικονικό φάρμακο και τρεις στην ομάδα που ελάμβαναν θεραπεία. Οι Borras και συνεργάτες⁴⁸ αξιολόγησαν τη συναισθηματική κατάσταση 90 ασθενών κατά τη διάρκεια θεραπείας με ιντερφερόνη IFN-β – 1b.

Αξιολόγησαν τη συναισθηματική κατάσταση με τις κλίμακες, Ham-D, BDI και STAI. Όλοι οι ασθενείς υποβλήθηκαν σε ψυχολογικό έλεγχο κατά την έναρξη της θεραπείας. Εβδομήντα πέντε ασθενείς αξιολογήθηκαν στους 12 μήνες και 56 ασθενείς σε 24 μήνες. Διαπίστωσαν ότι η θεραπεία με IFN-β-1b δεν αύξησε τα ποσοστά κατάθλιψης ή άγχους σε ασθενείς με υποτροπιάζουσα σκλήρυνση κατά πλάκας. Αντίθετα, μικρή βελτίωση παρατηρήθηκε στα καταθλιπτικά συμπτώματα και στα συμπτώματα άγχους.

Οι Mohr και συνεργάτες⁴⁹ μελέτησαν 56 ασθενείς με επιβεβαιωμένη διάγνωση σκλήρυνσης κατά πλάκας υποτροπιάζουσας μορφής. Τα επίπεδα κατάθλιψης σε ασθενείς με σκλήρυνση κατά πλάκας ήταν αξιολογήθηκαν 2 εβδομάδες πριν από την έναρξη της θεραπείας, και 2 μήνες μετά με ιντερφερόνη, χρησιμοποιώντας την κλίμακα Profile of Mood States Depression- dejection scale. Η νευρολογική εικόνα αξιολογήθηκε με την κλίμακα GNDS (Guy's neurological Disability Scale). Οι ασθενείς που είχαν υψηλή βαθμολογία στην κατάθλιψη πριν την έναρξη της θεραπείας σημείωσαν υψηλή βαθμολογία και κατά την έναρξη της θεραπείας. Παρ'όλα αυτά τα επίπεδα της κατάθλιψης επανήλθαν στα προηγούμενα επίπεδα μέσα σε δύο μήνες θεραπείας. Δεν υπήρξε καμία απόδειξη που να φανερώνει ότι η κατάθλιψη εμφανίστηκε ως ανεπιθύμητη ενέργεια της θεραπείας με ιντερφερόνη. Οι Patten και συνεργάτες⁵⁰ ανέλυσαν αρχεία από 365 ασθενείς που

ελάμβαναν θεραπεία με IFN-β-1b και εικονικού φαρμάκου σε μια πολυκεντρική μελέτη με σε ασθενείς με δευτεροπαθώς προϊούσα μορφή της νόσου. Για την αξιολόγηση των ασθενών χρησιμοποιήθηκαν οι κλίμακες CES-D, General Health Questionnaire GHQ, BHS (Beck Hopelessness Scale). Οι συγγραφείς δεν βρήκαν σημαντική διαφορά μεταξύ των ομάδων κατά τη διάρκεια 36 μηνών παρακολούθησης. Οι Feinstein και συνεργάτες⁵¹ ακολούθησαν 42 ασθενείς με κλινικά επιβεβαιωμένη ΣΚΠ (διαλείπουσας μορφής) για ένα χρόνο αφού ξεκίνησαν τη θεραπεία με ιντερφερόνη. Τα ψυχιατρικά συμπτώματα αξιολογήθηκαν χρησιμοποιώντας το SCID-IV (Structural Clinical Interview for DSM-IV). Ο βαθμός αναπηρίας εκτιμήθηκε χρησιμοποιώντας την κλίμακα EDSS.

Η πλειοψηφία των ασθενών με μείζονα κατάθλιψη είχε ιστορικό κατάθλιψης πριν από την έναρξη της θεραπείας.

Υπήρχε μια τριπλή πτώση στα ποσοστά επικράτησης για μείζονα κατάθλιψη κατά τη διάρκεια του έτους. Οι Zephir και συνεργάτες⁵² ακολούθησαν μια σειρά 106 ασθενών με διαλείπουσα μορφή σκλήρυνσης κατά πλάκας, κατά το πρώτο έτος της θεραπείας με IFN-β-1a. Τα καταθλιπτικά συμπτώματα αξιολογήθηκαν με την κλίμακα BDI-II. Ο βαθμός αναπηρίας αξιολογήθηκε με την κλίμακα EDSS.

Τα αποτελέσματά τους έδειξαν ότι η βαθμολογία στην κατάθλιψη δεν αυξήθηκε σημαντικά κατά τη διάρκεια ενός έτους θεραπεία με IFN -β - 1a.

Η ιντερφερόνη άλφα είναι γνωστό ότι επηρεάζει τη διάθεση, όταν χρησιμοποιείται στη θεραπεία της ηπατίτιδας C, κακώθες μελάνωμα, και άλλες κακοήθειες⁴³. Θεωρήθηκε ότι η ιντερφερόνη βήτα IFN -β μπορεί να είχε παρόμοια επίδραση στη διάθεση όταν εισήχθη για θεραπεία της σκλήρυνσης κατά πλάκας.

Ωστόσο, παρά την αρχική υποψία και τις ανησυχίες, αυστηρές μελέτες επιβεβαίωσαν σύνδεση μεταξύ της θεραπείας με IFN-β και της κατάθλιψης.

Μελέτες έχουν αποτύχει επίσης να παρουσιάσουν υψηλότερα ποσοστά κατάθλιψης σε ασθενείς με σκλήρυνση κατά πλάκας που αντιμετωπίζονται μακροχρόνιες ανοσοτροποποιητικές θεραπείες. Ως εκ τούτου, είναι ασφαλές να συμπεράνουμε ότι άλλοι παράγοντες είναι πιο πιθανό να προκαλέσουν την κατάθλιψη σε ασθενείς με ΣΚΠ^{53,54}. Ωστόσο, οι νοσοκομειακοί γιατροί πρέπει να εξετάσουν τη δυνατότητα μιας σύνδεσης μεταξύ των δύο όταν ασχολούνται με τους ασθενείς με σκλήρυνση κατά πλάκας που βρίσκονται σε θεραπεία με ιντερφερόνη^{6,55}.

4.4 Ψυχοκοινωνικές επιπτώσεις της MS και κατάθλιψη

Η σκλήρυνση κατά πλάκας συνδέεται συχνά με απώλεια της απασχόλησης, μειωμένη κινητικότητα, καθώς και αλλαγή σε κοινωνικούς ρόλους. Ο απρόβλεπτος χαρακτήρας της ασθένειας μπορεί να οδηγήσει στα συναισθήματα της έλλειψης ελέγχου και της απελπισίας, η οποία με τη σειρά της μπορεί να οδηγήσει σε κατάθλιψη⁶. Έχουν προταθεί αρκετές υποθέσεις για να εξηγήσουν τις ψυχοκοινωνικές επιπτώσεις της ΣΚΠ. Οι μελέτες που εξέτασαν τις υποθέσεις αυτές έχουν συνοψιστεί στον πίνακα 4.

Η πρώτη, υποστηρίζει μια αιτιώδη συνάφεια μεταξύ της σοβαρότητας της ασθένειας και της κατάθλιψης. Μελέτες έχουν ερευνήσει τη σχέση μεταξύ σοβαρότητας της ασθένειας και τα καταθλιπτικά ή αγχώδη συμπτώματα. Τα αποτελέσματα είναι διφορούμενα, και οι πρόσφατες μελέτες έχουν ασάφειες. Οι Mohr και συνεργάτες⁵⁶ εξέτασαν τη σχέση μεταξύ την κατάθλιψης, της αντιμετώπισης, και της

TABLE 4. Studies on the Relationship Between the Psychosocial Effects of Multiple Sclerosis-Related Disability and Depression

Author (year)	N (MS Subtype)	Setting	Tests/Instruments	Main Findings
Mohr et al. (1997) ⁵⁶	N=101	Community	EDSS, WCI, BDI	Depression was significantly higher at more advanced levels of neurological impairment. <i>Escape-avoidance</i> and <i>Emotional respite</i> were positively related to depression. <i>Problem-solving</i> and <i>Cognitive reframing</i> were negatively associated with depression.
Janssens et al. (2003) ⁵⁷	N=101	Community	SF-36, HADS, IES	Patients and their partners had high anxiety and distress in the early period after diagnosis. Scores on anxiety and depression were higher in patients with more functional limitations.
Janssens et al. (2006) ⁵⁸	N=101	Community	EDSS, HADS, IES	Patients with MS experienced high levels of anxiety and distress in the first year of diagnosis. Changes in disability status over time were not accompanied by worsening of anxiety or distress.
Tsivgoulis et al. (2007) ⁵⁹	N=86 (relapsing-remitting type)	Clinic	EDSS, STAI, BDI, MMSE	Disability status is an independent but moderate determinant of depression and anxiety. Length of illness was not an independent determinant of depression (BDI). Symptoms of depression and anxiety were present in the early stages of disease, even before physical disability developed.
Schiaffino et al. (1998) ⁶²	Cases (MS): 66 Controls (RA): 63	Clinic	AIMS, CES-D, IMIQ	Beliefs of MS patients in symptom variability were associated with higher depressed mood 4 months later, over and above the initial periods of depression.
Jopson et al. (2003) ⁶³	N=168	Community	IPQ-R, SIP, Fatigue Severity Scale, HADS, Rosenberg Self-Esteem Scale	Patients' illness representations were the most significant predictors of levels of social dysfunction, fatigue, anxiety, depression, and self-esteem.
Vager-Kovacic et al. (2007) ⁶⁴	N=457	Clinic	Locus-of-Control Inventory, Croatian version of Rotter's scale, CCEI	Patients with internal locus of control had better prognosis and fewer depression/anxiety symptoms than patients with external locus of control. Locus of control shifted from internal to external as the disease progressed.
Kneebone and Dunmore (2004) ⁶⁶	N=495	Community	CES-D, ASQ-S, TSE	Significant association between negative attributional style and depressive symptoms. Negative events interact with negative attributional style; this may explain the variation of depressive symptoms in patients with MS.
Moore et al. (2006) ⁶⁷	MS (+Depression: 14) MS (no Depression: 28); Healthy controls: 26	Clinic	HADS, HAI, NART, VESPAR	MS+Depression group anticipated significantly fewer future positive events than other groups. MS+Depression patients did not differ from depression in physically healthy individuals in terms of prospective cognitions. MS-No Depression patients appear to anticipate future events in the same way as people who did not have a chronic disease.
Shnek et al. (1997) ⁶⁸	MS: 80; SCI: 80	Community and Clinic	SIP, CES-D, CBQ, BS, Medical Information Questionnaire	High levels of helplessness and low levels of self-efficacy predicted depression for both MS and SCI groups. The MS group had significantly higher levels of depression and helplessness and lower levels of self-efficacy.

EDSS: Expanded Disability Status Scale; WCI: Ways-of-Coping Inventory; BDI: Beck Depression Inventory; SF-36: Short-Form-36; IES: Impact of Events Scale; STAI: State-Trait Anxiety Inventory; MMSE: Mini-Mental State Exam; AIMS: Arthritis Impact Measurement Scale; CES-D: Center for Epidemiological Studies Depression Scale; IMIQ: Impact of Models of Illness Questionnaire; IPQ-R: Illness Perception Questionnaire; SIP: Sickness Impact Profile; HADS: Hospital Anxiety and Depression Scale; CCEI: Crown-Crisp Experiential Index; ASQ-S: Attributional Style Questionnaire; TSE: Time Since MS Exacerbation; HAI: Hauser Ambulatory Index; NART: National Adult Reading Test; VESPAR: Verbal and Spatial Reasoning Test; SCI: spinal cord injury; CBQ: Cognitive Beliefs Questionnaire; BS: Beliefs Scale.

σοβαρότητας των νευρολογικών συμπτωμάτων. Μια ομάδα 101 ασθενών με κλινικά οριστική ΣΚΠ αξιολογήθηκαν με τις κλίμακες EDSS, BDI, και την κλίμακα Ways-of-Coping Inventory (WCI). Οι συγγραφείς ανέφεραν ότι η κατάθλιψη ήταν σημαντικά υψηλότερη σε πιο προχωρημένα στάδια νευρολογικού ελλείμματος. Οι μηχανισμοί αποφυγής- διαφυγής και η συναισθηματική ανάπαυλα (φαντασία, αφηρημάδα) συσχετίστηκαν θετικά με τα επίπεδα της κατάθλιψης.

Η επίλυση προβλημάτων και γνωστική αναδόμηση συσχετίστηκαν αρνητικά με την κατάθλιψη. Οι Janssens και συνεργάτες⁵⁷ μελέτησαν 101 ασθενείς με πρόσφατη διάγνωση (λιγότερο από 2 χρόνια). Τα δεδομένα συλλέχθηκαν από τους ασθενείς και τους συνεργάτες τους σχετικά με την υγεία και την ποιότητα ζωής (SF-36), το άγχος και την κατάθλιψη (HADS) και η δυσφορία που σχετίζεται με την ασθένεια. Οι λειτουργικοί περιορισμοί αξιολογήθηκαν με την κλίμακα EDSS. Αυτή η ομάδα των ασθενών ήταν υπό παρακολούθηση για 2 έτη⁵⁸. Οι συγγραφείς ανέφεραν ότι οι ασθενείς με σκλήρυνση κατά πλάκας είχαν υψηλά επίπεδα αγωνίας και καταπόνησης κατά το πρώτο έτος της διάγνωσης.

Η βαθμολογία στο άγχος και την κατάθλιψη ήταν υψηλότερες σε ασθενείς με πιο λειτουργικούς περιορισμούς. Αλλαγές στο καθεστώς αναπηρίας διαχρονικά δεν συνοδεύονταν από επιδείνωση του άγχους ή της δυσφορίας.

Οι Τσιβγούλης και συνεργάτες⁵⁹ διερεύνησαν τη συσχέτιση μεταξύ κατάθλιψης και αναπηρίας σε 86 ασθενείς με σκλήρυνση κατά πλάκας με χρήση μιας διασταυρούμενης μελέτης. Κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι το καθεστώς αναπηρίας είναι ένας ανεξάρτητος αλλά μέτρια καθοριστικός παράγοντας της κατάθλιψης και του άγχους. Η διάρκεια της ασθένειας δεν ήταν ένας ανεξάρτητος καθοριστικός παράγοντας στη βαθμολογία της BDI, και έντονα συμπτώματα

κατάθλιψης και του άγχους ήταν παρόντα στα πρώτα στάδια της νόσου, πριν ακόμη αναπτύξουν οι ασθενείς σωματική αναπηρία.

Το μοντέλο "αναπαραστάσεις ασθένειας" υποδηλώνει ότι η αναπαράσταση της ασθένειας επηρεάζει την προσαρμογή των ασθενών με την επίδραση της αντιμετώπισης τη συμμόρφωση και την αυτοαξιολόγηση⁶⁰. Οι αναπαραστάσεις ασθένειας περιλαμβάνουν πεποιθήσεις σχετικά με την προσωπική ταυτότητα του ασθενούς και τις αιτίες/συνέπειες των ασθενειών. Οι ιδέες του ατόμου σχετικά με την πάθηση και την πρόγνωση της πιστεύεται ότι προέρχονται από προσωπική εμπειρία με ασθένειες, πληροφορίες από το σύστημα ιατρικής περίθαλψης, καθώς και μηνύματα από το ευρύτερο περιβάλλον⁶¹. Οι Schiaffino και συνεργάτες⁶² αξιολόγησαν τις αναπαραστάσεις ασθένειας σε 66 ασθενείς με σκλήρυνση κατά πλάκας και 63 ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα, διερευνώντας τη σχέση της παρούσας διάθεσης και μελλοντικά. Οι πεποιθήσεις των ασθενών με σκλήρυνση κατά πλάκας στην μεταβλητότητα των συμπτωμάτων συσχετίστηκαν με υψηλότερη καταθλιπτική διάθεση 4 μήνες αργότερα, πέρα από τις αρχικές περιόδους της κατάθλιψης. Οι Jorson και συνεργάτες⁶³ διερεύνησαν την αναπαράσταση ασθενών τον αντίκτυπο στην προσαρμογή τους με την ασθένεια. Τα αποτελέσματα δείχνουν ότι η σοβαρότητα της ασθένειας που αντιπροσώπευε την πλειονότητα των ασθενών ήταν ο πιο σημαντικός δείκτης πρόβλεψης των επιπέδων κοινωνικής δυσλειτουργίας, κόπωσης, άγχους, κατάθλιψης, και αυτοεκτίμησης.

Οι Vager-Kovacic και συνεργάτες διερεύνησαν τη σχέση μεταξύ γεωμετρικού τόπου ελέγχου και συμπτωμάτων κατάθλιψης/άγχους σε 457 Κροάτες ασθενείς⁶⁴. Ανέφεραν ότι ασθενείς με εσωτερικό τόπο ελέγχου (πεποίθηση ότι μπορούν να ελέγξουν τα γεγονότα στη ζωή τους) (internal locus), είχαν καλύτερη πρόγνωση και λιγότερα συμπτώματα άγχους/κατάθλιψης από ασθενείς με εξωτερικό

τόπο ελέγχου (external locus). Επίσης βρήκαν ότι ο τόπος ελέγχου μετατοπίστηκε από εσωτερικά εξωτερικά καθώς η ασθένεια προχωρούσε. Η θεωρία της απελπισίας έχει προταθεί για να εξηγήσει την κατάθλιψη σε ασθενείς με σκλήρυνση κατά πλάκας. Τα αρνητικά γεγονότα ζωής αλληλεπιδρούν με αρνητικά στυλ καταλογισμού σε ασθενείς με σκλήρυνση κατά πλάκας, και αυτό θα μπορούσε να εξηγήσει την υψηλότερη επικράτηση της κατάθλιψης σε αυτό τον πληθυσμό ασθενών⁶⁵. Οι Kneebone και Dunmore διερεύνησαν αυτή η θεωρία με τη συλλογή δεδομένων μέσω συγχρονικής έρευνας 495 ασθενών με σκλήρυνση κατά πλάκας⁶⁶. Μια σημαντική σχέση μεταξύ αρνητικών στυλ καταλογισμού και καταθλιπτικών συμπτωμάτων προσδιορίστηκε. Τα ευρήματα αυτά υποδηλώνουν ότι τα αρνητικά γεγονότα αλληλεπιδρούν με αρνητικά στυλ καταλογισμού, και αυτό μπορεί να εξηγήσει τη διακύμανση των καταθλιπτικών συμπτωμάτων σε ασθενείς με σκλήρυνση κατά πλάκας. Ωστόσο, επειδή η μελέτη είχε μια συγχρονική μελέτη, οι συγγραφείς ήταν σε θέση να διερευνήσουν την αιτιακή σχέση μεταξύ αρνητικών στυλ καταλογισμού και κατάθλιψης. Με άλλα λόγια, το υψηλό ποσοστό επικράτησης του αρνητικού στυλ καταλογισμού σε ασθενείς με σκλήρυνση κατά πλάκας και η κατάθλιψη μπορεί απλά να είναι μια αντανάκλαση της αρνητικής σκέψης που συνδέονται με την καταθλιπτική κατάσταση του μυαλού και δεν είναι αιτιολογικός παράγοντας, όπως προτείνεται στην προαναφερθείσα μελέτη. Οι Moore και συνεργάτες σύγκριναν την ικανότητα των ασθενών με σκλήρυνση κατά πλάκας και κατάθλιψη (N=14), και σκλήρυνση κατά πλάκας χωρίς κατάθλιψη (N=28), καθώς και υγιείς μάρτυρες (N=26), να παράγουν πιθανές μελλοντικές θετικές και αρνητικές εμπειρίες. Ανέφεραν ότι η ομάδα των ασθενών με σκλήρυνση κατά πλάκας και κατάθλιψη αναμενόμενα είχε σημαντικά λιγότερα μελλοντικά θετικά γεγονότα από άλλες ομάδες. Αυτή η ομάδα, επίσης, είχε περισσότερα αρνητικά

γεγονότα σχετικά με τη ΣΚΠ. Οι μή καταθλιπτικοί ασθενείς με σκλήρυνση κατά πλάκας εμφανίστηκαν να προβλέπουν τα μελλοντικά γεγονότα με τον ίδιο τρόπο όπως οι άνθρωποι που δεν έχουν μια χρόνια ασθένεια⁶⁷. Η μαθημένη ανημποριά, τα χαμηλά επίπεδα της αυτό-αποτελεσματικότητας, και οι γνωστικές διαστρεβλώσεις όλες έχουν συνδεθεί με την κατάθλιψη. Οι Shnek και συνεργάτες⁶⁸ σύγκριναν 80 ασθενείς με σκλήρυνση κατά πλάκας και 80 ασθενείς με κάκωση νωτιαίου μυελού (SCI), χρησιμοποιώντας μια συγχρονική μελέτη. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι τα υψηλά επίπεδα της αδυναμίας και τα χαμηλά επίπεδα της αυτό-αποτελεσματικότητας προέβλεπαν κατάθλιψη και για τις δύο ομάδες. Η ομάδα με τη σκλήρυνση κατά πλάκας είχε σημαντικά υψηλότερα επίπεδα κατάθλιψης και ανικανότητας και χαμηλότερα επίπεδα της αυτό-αποτελεσματικότητας. Οι συγγραφείς υπέθεσαν ότι ο συνδυασμός του απρόβλεπτου χαρακτήρα της σκλήρυνσης κατά πλάκας και η δυνατότητα να επηρεάσει με πολλούς διαφορετικούς τρόπους ίσως να ήταν η αιτία των υψηλότερων επιπέδων κατάθλιψης, ανικανότητας, και των χαμηλότερων επιπέδων της αυτό-αποτελεσματικότητας.

Εν ολίγοις, ο ρόλος των ψυχοκοινωνικών παραγόντων στην αιτιολογία της κατάθλιψης στη σκλήρυνση κατά πλάκας αναγνωρίζεται καλά. Ωστόσο, ο ακριβής μηχανισμός με τον οποίο αυτοί οι παράγοντες επηρεάζουν την διάθεση στη σκλήρυνση κατά πλάκας είναι ακόμα ασαφής. Φαίνεται ότι το γνωσιακό στύλ των ατόμων διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην αιτιολογία της κατάθλιψης σε ασθενείς με σκλήρυνση κατά πλάκας.

5. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η σχέση μεταξύ κατάθλιψης και σκλήρυνσης κατά πλάκας εντοπίστηκε εδώ και πολύ καιρό και έχει μελετηθεί αρκετά σε πολλές μελέτες κατά τις τελευταίες δεκαετίες. Φαίνεται ότι η αιτιολογία της κατάθλιψης είναι πολυπαραγοντική, και η αιτία της κατάθλιψης σε μεμονωμένους ασθενείς ενδέχεται να διαφέρει..

Οι μελέτες της κατάθλιψης σε ασθενείς με σκλήρυνση κατά πλάκας είναι προβληματικές για διάφορους λόγους. «Καταθλιπτικά συμπτώματα"σε αυτό τον πληθυσμό των ασθενών μπορεί να είναι εύκολα να διαγνωσθούν λάθος ως «μείζονα καταθλιπτική διαταραχή.»⁶⁹ Αν και η επικράτηση της κατάθλιψης στη σκλήρυνση κατά πλάκας έχει υπολογιστεί να είναι υψηλότερη από το κανονικό πληθυσμό, και από άτομα με άλλες χρόνιες ασθένειες, αυτοί οι αριθμοί θα μπορούσαν να υπερεκτιμώνται λόγω επιλογής δείγματος, δεδομένου ότι οι περισσότερες μελέτες επιπολασμού εξετάζουν κυρίως ασθενείς που βρίσκονται σε υποτροπή μέσα στις κλινικές, και όχι ασθενείς που βρίσκονται σπίτι σε καλή κατάσταση.⁷⁰ Κάποια σωματικά συμπτώματα της σκλήρυνσης κατά πλάκας, όπως κόπωση και διαταραχές ύπνου και όρεξης μπορεί να επικαλύπτονται με τα συμπτώματα της κατάθλιψης. Ορισμένα κλασικά συμπτώματα της κατάθλιψης, όπως ενοχής ή τα συναισθήματα της αναξιοσύνης, εμφανίζονται λιγότερο συχνά σε καταθλιπτικούς ασθενείς με σκλήρυνση κατά πλάκας.

Παθολογικό γέλιο ή κλάμα, γνωστό ως "Ψευδοπρομηκική συνδρομή," εμφανίζεται με ποικίλης σοβαρότητα έως και 10% των ασθενών με σκλήρυνση κατά πλάκας.⁷¹ Αυτό μπορεί να οδηγήσει σε μια εσφαλμένη διάγνωση της κατάθλιψης σε αυτούς τους ασθενείς. Έτσι, είναι πιο δύσκολο για τη διάγνωση της κατάθλιψης σε

ασθενείς με σκλήρυνση κατά πλάκας και συχνά δεν αναγνωρίζεται και υποθεραπεύεται, σε σύγκριση με τα νευρολογικά τους ελλείμματα.⁷² Ωστόσο, είναι επιτακτικό οι νοσοκομειακοί γιατροί να μη χάνουν την κατάθλιψη, δεδομένου ότι είναι ένα σημαντικό πρόβλημα που αντιμετωπίζουν οι ασθενείς με σκλήρυνση κατά πλάκας και έχει σημαντική επίδραση στην ποιότητα ζωής τους. Σε αντίθεση με άλλες πτυχές της σκλήρυνσης κατά πλάκας, η κατάθλιψη είναι μια δυνητικά αποτρέψιμη αιτία θανάτου στη σκλήρυνση κατά πλάκας.⁶ Αρκετές θεραπευτικές επιλογές φαίνεται να είναι αποτελεσματικές στη θεραπεία της κατάθλιψης. Αντικαταθλιπτικά φάρμακα, όπως τα τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά (TCAs), SSRIs, αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης, και νοραδρεναλίνης (SNRIs) και (NARIs) έχουν αναφερθεί ως αποτελεσματική θεραπεία της κατάθλιψης σε ασθενείς με σκλήρυνση κατά πλάκας.^{73,74} Ψυχοθεραπευτικές παρεμβάσεις, όπως η ομαδική και ατομική γνωσιακή-συμπεριφορική θεραπεία φαίνεται να είναι αποτελεσματικές έως ένα βαθμό.⁵⁵ Τέλος, η ηλεκτροσπασμοθεραπεία έχει αναφερθεί να είναι αποτελεσματική σε σοβαρές περιπτώσεις.⁷⁵ Οι εξελίξεις στον τομέα της έρευνας, θα επιτρέψουν στο μέλλον τη διαφοροποίηση και την ακριβή αιτιολογία στους επιμέρους ασθενείς και να προσαρμόσουν ειδική μεταχείριση και στρατηγικές με μεγαλύτερη αποτελεσματικότητα. Η έγκαιρη αναγνώριση και η αποτελεσματική αντιμετώπιση της κατάθλιψης σε ασθενείς με σκλήρυνση κατά πλάκας όχι μόνο βελτιώνει την ψυχολογική τους ευεξία, αλλά επίσης βελτιώνει τη συμμόρφωση με την ιατρική περίθαλψη και ενισχύει τις σχετικές με την υγεία ποιότητα ζωής.⁷⁶ Έγκαιρη αναγνώριση και διαχείριση της κατάθλιψης στη σκλήρυνση κατά πλάκας έχει επίσης εντοπιστεί ως βασικός προγνωστικός δείκτης της νοσηρότητας, της θνησιμότητας, και, ενδεχομένως, της φυσικής έκβασης και εξάρσεις της νόσου, περαιτέρω επιβεβαίωση ότι μια ολοκληρωμένη βιοψυχοκοινωνική νευροψυχιατρική

προσέγγιση είναι απαραίτητη για τη βέλτιστη φροντίδα των ασθενών με σκλήρυνση κατά πλάκας.⁷⁷

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΚΕΣ ΑΝΑΦΟΡΕΣ

1. Turner AP, Williams RM, Bowe JD, et al: Suicidal ideation and multiple sclerosis. *Arch Phys Med Rehabil* 2006; 87:1073–1077
2. Moore AC, MacLeod AK, Barnes D, et al: Future thinking and depression in relapsing–remitting multiple sclerosis. *Br J Health Psychol* 2006; 11:663–675
3. Charcot JM: Lectures on Diseases of the Nervous System, delivered at La Salpetriere. London, UK, New Sydenham Society 1887, p 194–195
4. Jose´ M: Psychological aspects of multiple sclerosis. *Clin Neurol Neurosurg* 2008; 110:868–877
5. Minden SL, Schiffer RB: Affective disorders in multiple sclerosis review and recommendations for clinical research. *Arch Neurol* 1990; 47:98–104
6. Wallin MT, Wilken JA, Turner AP, et al: Depression and multiple sclerosis: review of a lethal combination. *J Rehab Res Dev* 2006; 43:45–62
7. Sadovnick AD, Remick RA, Allen J, et al: Depression and multiple sclerosis. *Neurology* 1996; 46:628–632
8. Chwastiak L, Ehde DM, Gibbons LE, et al: Depressive symptoms and severity of illness in multiple sclerosis: epidemiologic study of a large community sample. *Am J Psychiatry* 2002; 159: 1862–1868
9. Rickards H: Depression in neurological disorders: Parkinson disease, multiple sclerosis, and stroke. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005; 76: i48 –i52
10. Lester K, Stepleman L, Hughes M: The association of illness severity, self reported cognitive impairment, and perceived illness-management with

depression and anxiety in a multiple sclerosis clinic population. *J Behav Med* 2007; 30: 177–186

11. Sadovnick AD, Eisen K, Paty DW, et al: Cause of death in patients attending multiple sclerosis clinics. *Neurology* 1991 41: 1193–1196

12. Feinstein A: An examination of suicide intent in patients with multiple sclerosis. *Neurology* 2002; 59: 674–678

13. Barbellion WNP: *The Journal of a Disappointed Man*. London, UK, Chatto and Windus, 1919

14. Pomme´ B, Girard J, Planche are: Forme depressive de de´but d'une sclerosis en plaques. *Ann Med Psychol* 1963; 121: 133

15. O ' Malley PP: Severe mental symptoms in disseminated sclerosis: a neuropathological study. *J Irish Med As* 1966; 5: 115– 127

16. Young AC, Saunders J, Ponford JR: Mental change as an early feature of multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1976; 39: 1008–1013

17. Zarei M: Clinical characteristics of cortical multiple sclerosis *J Neurol Sci* 2006; 245: 53–58

18. Whitlock FA, Siskind MM: Depression as a major symptom of multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1980; 43: 861–865

19. Sullivan MJL, Weinshenker B, Mikail S, et al: Depression before and after diagnosis of multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis* 1995; 1: 104–108

20. Wallin MT, Wilken JA, Turner AP, et al: Depression and multiple sclerosis: review of a lethal combination. *J Rehab Res Dev* 2006; 43: 45–62

21. Schiffer RB, Caine ED, Bamford KA, et al: Depressive episodes in patients with multiple sclerosis. *Am J Psychiatry* 1983; 140: 1498–1500

22. Rabins PV, Benjamin RB, O ' Donnell P, et al: Structural brain correlates of emotional disorder in multiple sclerosis. *Brain* 1986; 109: 585–597
23. Honer WG, Hurwitz T, Li DKB, et al: Temporal lobe involvement in multiple sclerosis patients with psychiatric disorders. *Arch Neurol* 1987; 44: 187–190
24. Reischies FM, Baum K, Brau H, et al: Cerebral magnetic resonance imaging findings in multiple sclerosis. *Arch Neurol* 1988; 45: 1114–1116
25. Berg D, Supprian T, Thomas J, et al: Lesion patterns in patients with multiple sclerosis and depression. *Multiple Sclerosis* 2000; 6: 156–162
26. Bakshi R, Czarnecki D, Shaikh ZA, et al: Brain MRI lesions and atrophy are related to depression in multiple sclerosis. *Brain Imag too*; 11: 1153–1158
27. Pujol J, Bello J, Deus J, et al: Lesions in the left arcuate fasciculus region and depressive symptoms in multiple sclerosis. *Neurology* 1997; 49: 1105–1110
28. Pujol J, Bello J, Deus J, et al: Beck Depression Inventory factors related to demyelinating lesions of the left arcuate fasciculus region. *Psychiatr Res* 2000; 9: 151–159
29. Zorzon M, de Masi R, Nasuelli D, et al: Depression and anxiety in multiple sclerosis: a clinical and MRI study in 95 subjects. *J Neurol* 2001; 248: 416–421
30. Feinstein A, Roy P, Lobaugh N, et al: Structural brain abnormalities in multiple sclerosis patients with major depression. *Neurology* 2004; 62: 586–590
31. Feinstein A, O'Connor P, Akbar N, et al: Diffuse tensor imaging abnormalities in depressed multiple sclerosis patients. *Multiple Sclerosis* 2010; 16: 189–196

32. Sabatini you, Pozzilli C, Pantano P, et al: Involvement of the limbic system in multiple sclerosis patients with depressive disorders. *Biol Psychiatry* 1996; 39: 970–975
33. Korf J, Klein HC, Versijpt J, et al: Considering depression as a consequence of activation of the inflammatory response system. *Acta Neuropsychiatr* 2002; 14: 1–10
34. Gold SM, Irwin MR: Depression and immunity: inflammation and depressive symptoms in multiple sclerosis. *Neurol Clin* 2006; 24: 507–519
35. Thomas AJ, Ferrier IN, Kalaria RN, et al: Evaluation in late-life depression of intercellular adhesion molecule-1 expression in the dorsal prefrontal cortex. *Am J Psychiatry* 2000; 157: 1682– 1684
36. Lanquillon S, Krieg JC, Bening-Abu-Sach U, et al: Cytokine production and treatment response in major depressive disorder. *Neuropsychopharmacology* 2000
37. Cavanagh J, Mathias C: Inflammation and its relevance to psychiatry. *Adv Psychiatr Treat* 2008; 14: 248–255
38. Foley FW, Miller AH, Traugott U, et al: Psychoimmunological dysregulation in multiple sclerosis. *Psychosomatics* 1988; 29: 398–403
39. Foley FW, Traugott you, LaRocca NG, et al: A prospective study of depression and immune dysregulation in multiple sclerosis. *Arch Neurol* 1992; 49: 238–244
40. Fesselbender K, Schmidt R, Mofsner R, et al: Mood disorders and dysfunction of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in multiple sclerosis. *Arch Neurol* 1998; 5: 66–72

41. Mohr DC, Godkin DE, Islar J, et al: Treatment of depression is associated with suppression of non-specific and antigenspecific TH1 responses in multiple sclerosis. *Arch Neurol* 2001; 58: 1081–1086
42. Kahl KG, Kruse N, Faller H, et al: Expression of tumor necrosis factor-and interferon-mRNA in blood cells correlates with depression scores during an attack in patients with multiple sclerosis. *Psychoneuroendocrinology* 2002; 27: 671–681
43. Loftis JM, Hauser P: The phenomenology and treatment of interferon-induced depression. *J Affect Disord* 2004; 82: 175– 190
44. Myint AM, Schwarz MJ, Steinbusch HWM, et al: Neuropsychiatric disorders related to interferon and interleukins treatment. *Metab Brain Dis* 2009; 24: 55–68
45. Klapper JA: Interferon-beta treatment of multiple sclerosis. *Neurology* 1994; 44: 188
46. . Neilley LIKE, Goodin DS, Godkin DE, et al: Side-effect profile of interferon-1b in MS: results of an open-label trial. *Neurology* 1996; 46: 552–554
47. European Study Group on IFN--1b in secondary-progressive MS: placebo-controlled multicentre randomised trial of interferon--1b in treatment of secondary-progressive multiple sclerosis. *Lancet* 1998; 352: 1491–1497
48. Borrás C, Río J, Porcel J, et al: Emotional state of patients with relapsing–remitting MS treated with interferon-1b. *Neurology* 1999; 52: 1636–1639
49. Mohr DC, Likosky W, Dwyer P, et al: Course of depression during the initiation of interferon-1a treatment for multiple sclerosis. *Arch Neurol* 1999; 56: 1263–1265

50. Patten SB, Metz LM: Interferon 1a and depression in secondary-progressive MS: data from SPECTRIMS trial. *Neurology* 2003; 59: 744–746
51. Feinstein A, O'Connor P, Feinstein K: Multiple sclerosis, interferon-1b, and depression: a prospective investigation. *J Neurol* 2002; 249: 815–820
52. Zahir H, De Seze J, Stankovic T, et al: Multiple sclerosis and depression: influence of interferon-therapy. *Multiple Sclerosis* 2003; 9: 284–288
53. Patten SB: Depressive symptoms in a treated multiple sclerosis cohort. *Multiple Sclerosis* 2003; 9: 616–620
54. Feinstein A: Multiple sclerosis, disease-modifying treatments, and depression: a critical methodological review. *Multiple Sclerosis* 2006; 6: 343–348
55. Walther EU, Hohlfeld R: Multiple sclerosis: side effects of interferon beta therapy and their management. *Neurology* 1999; 53: 1622–1627
56. Mohr DC, Godkin DE, Gatto N, et al: Depression, coping, and level of neurological impairment in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis* 1997; 3: 254–258
57. Janssens ACJW, Van Doorn PA, de Boer JB, et al: Impact of recently-diagnosed multiple sclerosis on quality of life, anxiety, depression, and distress of patients and partners. *Acta Neurol Scand* 2003; 108: 389–395
58. Janssens ACJW, Buljevac D, Van Doorn PA, et al: Prediction of anxiety and distress following diagnosis of multiple sclerosis: a two-year longitudinal study. *Multiple Sclerosis* 2006; 12: 794–780
59. Tsivgoulis G, Triantafyllou N, Papageorgiou C, et al: Associations of the Expanded Disability Status Scale with anxiety and depression in multiple sclerosis outpatients. *Acta Neurol Scand* 2007; 15: 67–72

60. Nerenz DR, Leventhal H: Self-regulation theory in chronic illness, in *Coping With Chronic Disease*. Edited by Burish TG, Bradley LA. New York, Academic Press, 1983, pp 13–37
61. Bishop GD, Briede C, Cavazos L, et al: Processing illness information: the role of disease prototypes. *Basic Appl Soc Psychol* 1987; 8: 21–44
62. Schiaffino KM, Shawaryn MA, Blum D: Examining the impact of illness representations on psychological adjustment to chronic illnesses. *Health Psychol* 1998; 17: 262–268
63. Jopson NM, Moss-Morris are: The role of illness severity and illness representations in adjusting to multiple sclerosis. *J Psychosom Res* 2003; 54: 503–511
64. Vuger-Kovacic D, Gregurek R, Kovacic D, et al: Relationship between anxiety, depression, and locus of control of patients with multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis* 2007; 13: 1065–1067
65. Abramson LY, Matasky GI, Alloy LB: Hopelessness depression: a theory-based subtype of depression. *Psychol Rev* 1989; 96: 358–372
66. Kneebone III, Dunmore E: Attributional style and symptoms of depression in persons with multiple sclerosis. *Int J Behav Med* 2004; 11: 110–115
67. Moore AC, MacLeod AK, Barnes D, et al: Future thinking and depression in relapsing–remitting multiple sclerosis. *Br J Health Psychol* 2006; 11: 663–675
68. Shnek ZM, Foley FW, LaRocca NG, et al: Helplessness, selfefficacy, cognitive distortions, and depression in multiple sclerosis and spinal cord injury. *Ann Behav Med* 1997; 19: 287–294

69. Sadovnick AD, Remick RA, Allen J, et al: Depression and multiple sclerosis. *Neurology* 1996; 46: 628–632
70. Siegert RJ, Abernethy DA: Depression in multiple sclerosis: a review. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005; 76: 469–475
71. Feinstein A: Mood disorders in multiple sclerosis and effects on cognition. *J Neurol Sci* 2006; 245: 63–66
72. Rickards H: Depression in neurological disorders: an update. *Curr Opin Psychiatry* 2006; 19: 294–298
73. Schiffer RB, Winemann NM: Antidepressant pharmacology of depression associated with multiple sclerosis. *Am J Psychiatry* 1990; 147: 1493–1497
74. Scott TF, Nussbaum P, McConnell H, et al: Measurement of treatment response to sertraline in depressed multiple sclerosis using the Carroll Scale. *Neurol Res* 1995; 17: 421–422
75. Corruble E, Awad H, Chouinard G, et al: ECT in delusional depression with multiple sclerosis. *Am J Psychiatry* 2004; 161: 1715
76. Salom AC, Kneebone II: Treatment of depression in people who have multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis* 2007; 13: 632–635
77. Paparrigopoulos T, Ferentinos P, Kouzoupis A, et al: The neuropsychiatry of multiple sclerosis: focus on disorders of mood, affect, and behaviour. *Int Rev Psychiatry* 2010; 22: 14–21