

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ
Τ Ε Ι Λ Α Ρ Ι Σ Α Σ
ΤΜΗΜΑ ΝΟΣΗΛΕΥΤΙΚΗΣ

Μεταπτυχιακό πρόγραμμα:

ΠΡΩΤΟΒΑΘΜΙΑ ΦΡΟΝΤΙΔΑ ΥΓΕΙΑΣ

ΤΙΤΛΟΣ ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ

Ανοσολογικοί δείκτες στην περιεμμηνόπαυσιακή κατάθλιψη

ΣΩΚΡΑΤΗΣ ΚΑΡΑΟΥΛΑΝΗΣ

ΨΥΧΙΑΤΡΟΣ

ΛΑΡΙΣΑ 2010

Η ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

Νικηφόρος Β. Αγγελόπουλος: Καθηγητής Ψυχιατρικής

Οδυσσέας Μουζάς: Επίκουρος Καθηγητής Ψυχιατρικής

Κωστής Μπονώτης: Λέκτορας Ψυχιατρικής

ΠΡΟΛΟΓΟΣ

Η εμμηνόπαυση αποτελεί ένα σημαντικό σταθμό στη ζωή των γυναικών που συνοδεύεται από σημαντικές μεταβολές στη λειτουργία του σώματος. Η περίοδος πριν από την εμμηνόπαυση ονομάζεται κλιμακτήριος ή **περιεμμηνόπαυση και** χαρακτηρίζεται από διαταραχές της εμμήνου ρύσεως, χωρίς να υπάρχει απουσία εμμήνου ρύσεως πάνω από 12 μήνες.

Κύριο χαρακτηριστικό της περιεμμηνόπαυσιακής περιόδου είναι οι ορμονικές μεταβολές. Έντονες ορμονικές μεταβολές παρουσιάζονται επίσης και στην περίοδο της λοχείας. Χαρακτηριστικό είναι ότι και οι δύο αυτές φάσεις της ζωής της γυναίκας χαρακτηρίζονται από την εμφάνιση κατάθλιψης, η οποία στην περίοδο της κλιμακτηρίου ονομάζεται περιεμμηνόπαυσιακή κατάθλιψη, ενώ στην περίοδο της λοχείας ονομάζεται επιλόχειος κατάθλιψη.

Παρά τη μεγάλη πρόοδο που έχει πραγματοποιηθεί προς την κατεύθυνση της διερεύνησης των ανοσιακών μεταβολών που συνοδεύουν την κατάθλιψη, υπάρχουν ελάχιστα ερευνητικά δεδομένα σχετικά με την περιεμμηνόπαυσιακή κατάθλιψη, με αποτέλεσμα να μην είναι γνωστή η επίδραση του ανοσιακού συστήματος στην εμφάνιση αυτού του συγκεκριμένου τύπου κατάθλιψης.

Σκοπός της συγκεκριμένης μελέτης είναι να διερευνηθούν οι ανοσιακές μεταβολές που εμφανίζονται στην περιεμμηνόπαυσιακή κατάθλιψη. Η παρούσα μελέτη προσπαθεί να δώσει απαντήσεις κατά πόσο οι μεταβολές του ανοσιακού συστήματος, μέσω της ενεργοποίησης της διεργασίας της φλεγμονής, επιδρούν στην εμφάνιση περιεμμηνόπαυσιακής κατάθλιψης.

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΑΝΟΣΟΛΟΓΙΚΟΙ ΔΕΙΚΤΕΣ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΜΜΗΝΟΠΑΥΣΙΑΚΗ ΚΑΤΑΘΛΙΨΗ

Σχέση μείζονας κατάθλιψης με ανοσοποιητικό σύστημα

Τα τελευταία χρόνια υπάρχει μεγάλο ερευνητικό ενδιαφέρον σχετικά με τη συμβολή του ανοσοποιητικού συστήματος στην εμφάνιση κατάθλιψης. Τα αποτελέσματα των ερευνών οδήγησαν στην υπόθεση ότι η διαδικασία της φλεγμονής και η αλληλεπίδραση μεταξύ ανοσοποιητικού συστήματος και ΚΝΣ συμμετέχουν στην παθοφυσιολογία της μείζονας κατάθλιψης. Η υπόθεση αυτή ονομάστηκε υπόθεση των μακροφάγων (176) ή υπόθεση των μονοκυττάρων-T λεμφοκυττάρων (177) της κατάθλιψης. Στη συνέχεια υπήρξαν πολλές μελέτες που επιβεβαίωσαν την υπόθεση αυτή, αφού έδειξαν ότι η κατάθλιψη συνοδεύεται από αύξηση του αριθμού των κυκλοφορούντων λεμφοκυττάρων και φαγοκυττάρων, από αύξηση της συγκέντρωσης στον ορό των θετικών πρωτεϊνών οξείας φάσης και μείωση της συγκέντρωσης των αρνητικών πρωτεϊνών οξείας φάσης, καθώς και από αύξηση της συγκέντρωσης των φλεγμονωδών κυτταροκινών, όπως οι IL-1, IL-2, IL-6, TNF-α από τα ενεργοποιημένα μακροφάγα και της IFN-γ από τα ενεργοποιημένα T-κύτταρα (178, 179, 180). Όσον αφορά τις πρωτεΐνες οξείας φάσης βρέθηκαν αυξημένα στον ορό τα επίπεδα των θετικών πρωτεϊνών οξείας φάσης, όπως της C-αντιδρώσας πρωτεΐνης (CRP), της α₁-αντιτρυψίνης, της α₁ και της α₂ μακροσφαιρίνης, της α₁-όξυ γλυκοπρωτεΐνης, της απτοσφαιρίνης, καθώς και των παραγόντων του συμπληρώματος C3 και C4, ενώ μειωμένα ήταν τα επίπεδα των αρνητικών πρωτεϊνών οξείας φάσης, όπως η τρανσφερίνη και η αλβουμίνη (181,182,183,184,185,186). Ακόμη, στους καταθλιπτικούς ασθενείς ανευρέθηκαν χαμηλά επίπεδα του ενζύμου διπεπυλπεπτιδάση IV (DPP IV) (187, 188). Επίσης, αναφέρεται 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. Μάλιστα, έχει αναφερθεί ότι η συγκέντρωση των παραπάνω ανοσολογικών δεικτών αυξάνεται ανάλογα με τη βαρύτητα του καταθλιπτικού επεισοδίου (189,190).

Συμπεριφορά ασθένειας και κατάθλιψη

Ένα πειραματικό μοντέλο που βοηθάει στη μελέτη του ρόλου των κυτταροκινών στην πρόκληση κατάθλιψης είναι αυτό που βασίζεται στην εξωγενή χορήγηση λιποπολυσακχαρίδης (LPS). Η LPS αποτελεί κύριο συστατικό της κυτταρικής μεμβράνης των Gram αρνητικών βακτηριδίων και χρησιμοποιείται ευρέως για τη μελέτη της προσβολής του οργανισμού από λοιμώδεις παράγοντες. Έτσι, η λήψη LPS από εθελοντές είχε ως αποτέλεσμα την αύξηση της θερμοκρασίας καθώς και των επιπέδων της κορτιζόλης και διαφόρων κυτταροκινών. Ακόμη, παρατηρήθηκε καταθλιπτική διάθεση, ιδιαίτερα 3-4 ώρες ύστερα από τη λήψη της ουσίας, ενώ μετά από 9 ώρες υφέθηκαν τα καταθλιπτικά συμπτώματα παράλληλα με την πτώση του επιπέδου των κυτταροκινών. Η LPS προκάλεσε επιπλέον ανορεξία, αγχώδη συμπτώματα και διαταραχές στη μνήμη. Η δέσμη αυτή των συμπτωμάτων σχετίστηκε με την έκκριση ορισμένων κυτταροκινών, όπως η IL-6 και ο TNF-α. Τα ευρήματα αυτά οδηγούν στο συμπέρασμα ότι μία ελαφρά διέγερση της άμυνας του ξενιστή σχετίζεται με συναισθηματικές και γνωσιακές διαταραχές, οι οποίες πιθανώς να προκαλούνται από την έκκριση κυτταροκινών (191).

Η κλινική εικόνα που προέκυψε μετά τη χορήγηση LPS είναι συμβατή με αυτό που ονομάζεται συμπεριφορά ασθένειας (sickness behavior). Η έννοια αυτή περιγράφηκε για πρώτη φορά από τον Ben Hart σε μία βιβλιογραφική ανασκόπηση που έκανε το 1988. Με τον όρο αυτό προσδιόριζε τη συμπεριφορά νοσούντων οργανισμών που χαρακτηρίζεται από περιορισμό μιας σειράς δραστηριοτήτων, όπως η σίτιση, η εξερεύνηση, η σεξουαλική δραστηριότητα, ο πυρετός και η υπνηλία. Ο Hart υποστήριξε ότι η παραπάνω συμπεριφορά δεν είναι παθολογική, αλλά αποτελεί μία άρτια οργανωμένη στρατηγική που θα ήταν απαραίτητη για την επιβίωση των οργανισμών αν ζούσαν σε άγρια κατάσταση. Η συμπεριφορά αυτή βοηθάει στην ανάνηψη από την ασθένεια, καθώς και στην άμυνα απέναντι σε ξενιστές. Με τον τρόπο αυτό οι οργανισμοί αποσύρονται από την ενεργό δραστηριότητα και παραμένουν ασφαλείς, ενώ το ανοσοποιητικό σύστημα επιτίθεται στους παθογόνους μικροοργανισμούς και βοηθάει στην επιδιόρθωση των ιστών. Ο Hart υποστήριξε ακόμη ότι ενδοτοξίνες και η IL-1 προκαλούν συμπεριφορικά μοντέλα που προσομοιάζουν στην προαναφερθείσα συμπεριφορά.

Ο όρος συμπεριφορά ασθένειας (sickness behavior) χρησιμοποιήθηκε για πρώτη φορά σε μία βιβλιογραφική ανασκόπηση που έγινε από τον Kent το 1992. Ο Kent υποστήριξε ότι υπάρχει συσχέτιση μεταξύ της συμπεριφοράς ασθένειας και των LPS, IL-1, καθώς επίσης και ότι η αντιμετώπιση της συμπεριφοράς αυτής επιτυγχάνεται με τη χορήγηση ουσιών που αποτρέπουν την ενεργοποίηση του ανοσοποιητικού συστήματος, όπως οι ανταγωνιστές των κυτταροκινών. Μέσα σε αυτό το τοπίο η κατάθλιψη έκανε την εμφάνισή της το 1991 με τη διατύπωση της υπόθεσης των μακροφάγων για την κατάθλιψη από το Smith, ο οποίος παρατήρησε ομοιότητες ανάμεσα στη συμπεριφορά ασθένειας και την κατάθλιψη και υποστήριξε ότι η εμφάνιση της καταθλιπτικής αυτής συμπτωματολογίας οφείλεται στην έκκριση IL-1 από τα μακροφάγα. Σήμερα με τον όρο συμπεριφορά ασθένειας περιγράφεται η κατάσταση εκείνη που χαρακτηρίζεται από υπερθερμία, υποκινητικότητα, ανορεξία, υπεραλγησία, μειωμένο ενδιαφέρον εξερεύνησης του περιβάλλοντος, μειωμένη λίμπιντο, υπερυπνία, αδυναμία, ανικανότητα συγκέντρωσης, ελαττωμένες κοινωνικές και σεξουαλικές επαφές (192). Επίσης, υπάρχουν απόψεις που υποστηρίζουν την προσθήκη της έλλειψης κινήτρου και των γνωσιακών διαταραχών στο συγκεκριμένο συμπεριφορικό μοντέλο (182).

Σύμφωνα με τη θεωρία της συμπεριφοράς ασθένειας η Μείζονα Κατάθλιψη αποτελεί τη συμπεριφορική αντίδραση στη σωματική νόσο. Δηλαδή, η αδιαθεσία ως αποτέλεσμα της σωματικής νόσου αποτελεί την αιτιολογία εμφάνισης της κατάθλιψης. Με τον τρόπο αυτό η αιτιοπαθογένεια της κατάθλιψης μετατοπίζεται από το συναισθηματικό επίπεδο στο παθολογικό επίπεδο, αφού η κατάθλιψη αποτελεί αποτέλεσμα της σωματικής ασθένειας (193).

Βέβαια, η κατάθλιψη δεν μπορεί να ταυτιστεί με τη συμπεριφορά ασθένειας. Και αυτό γιατί η συγκεκριμένη συμπεριφορά αποτελεί ένα μηχανισμό διαχείρισης των κρίσεων που προσδίδει σε κάποιο είδος συγκριτικά πλεονεκτήματα επιβίωσης και κυριαρχίας σε σχέση με τα άλλα είδη, αν το ζήτημα ειδωθεί μέσα από ένα εξελικτικό πρίσμα. Αντίθετα, δεν μπορεί να τεκμηριωθεί η άποψη ότι η κατάθλιψη έχει ευεργετικές επιπτώσεις στον πάσχοντα ασθενή. Επίσης, κάποια χαρακτηριστικά είναι διαφορετικά στις δύο καταστάσεις, όπως ο ύπνος. Δηλαδή, ενώ η κατάθλιψη συνδέεται κυρίως με αϋπνία, η συμπεριφορά ασθένειας χαρακτηρίζεται από υπερυπνία (182).

Οξειδωτικό και νιτρικό στρες

Η φλεγμονή συνοδεύεται από αυξημένη παραγωγή ελευθέρων ριζών οξυγόνου. Η κατάθλιψη χαρακτηρίζεται από αυξημένα επίπεδα μαλονδιαλδεϋδης (MDA), η οποία αποτελεί παράγωγο της υπεροξειδωσης των πολυακόρεστων λιπαρών οξέων και του αραχιδονικού οξέος, καθώς επίσης και από αύξηση της 8-υδροξυ-2-δεοξυγουανοσίνης, γεγονός που υποδηλώνει καταστροφή του DNA, από ελεύθερες ρίζες οξυγόνου. Επίσης, στην κατάθλιψη παρατηρείται αύξηση της IgM, η οποία στρέφεται ενάντια στην αλβουμίνη του ορού [nitro-bovine serum albumin (BSA)] και στη φωσφατιδυλινοσιτόλη (Pi). Πριν, όμως, από την αντίδραση του ανοσοποιητικού συστήματος μέσω της IgM στην κατάθλιψη, έχει προηγηθεί νιτρικά επαγόμενη στρεσογόνος αντίδραση που προκάλεσε βλάβη στην BSA, με αποτέλεσμα την παραγωγή NO-BSA παραγόντων εναντίων των οποίων στράφηκε η αντίδραση του ανοσοποιητικού μέσω της IgM. Αντίθετα, η δράση του ανοσοποιητικού έναντι στην Pi οφείλεται σε οξειδωτικό στρες (194). Συμπερασματικά, η κατάθλιψη συνοδεύεται από μία αντίδραση του ανοσοποιητικού συστήματος τύπου IgM, ενάντια σε λιπίδια της κυτταρικής μεμβράνης (φωσφατιδυλινοσιτόλη), σε παράγωγα της υπεροξειδωσης των λιπιδίων (αζελαϊκό οξύ και μαλονδιαλδεϋδη) και σε αμινοξέα, η οποία κανονικά δε θα έπρεπε να συμβαίνει. Ο λόγος για τον οποίο τελικά συμβαίνει αυτό είναι ότι η φλεγμονή, μέσω των φλεγμονωδών κυτταροκινών, ενεργοποιεί οξειδωτικές και νιτρικές οδούς που προκαλούν μεταβολές στα προαναφερόμενα μόρια, με συνέπεια να καθίστανται στόχοι του ανοσοποιητικού συστήματος (195). Επίσης, το οξειδωτικό στρες συμβάλλει, μέσω των ελευθέρων ριζών οξυγόνου, στην ταχεία απόπτωση των λευκών αιμοσφαιρίων των καταθλιπτικών ασθενών. Προσβάλλονται κυρίως τα CD4+ και τα CD14+ λευκοκύτταρα, τα οποία εμφανίζουν αυξημένη έκφραση του αποπτωτικού παράγοντα Fas και μείωση του λόγου bcl-2/bax (196).

Στις μεταβολές αυτές σημαντικό ρόλο παίζει το ένζυμο συνθάση του NO τύπου 2 (NOS2 ή iNOS από το inducible NO synthase). Συνολικά το ένζυμο συνθάση του νιτρικού οξέος έχει τρία ισομερή, τον τύπο 1 ή νευρική συνθάση (NOS1 ή nNOS), τον τύπο 2 (NOS2 ή iNOS) και τον τύπο 3 ή ενδοθηλιακή συνθάση (NOS3 ή eNOS). Η iNOS χαρακτηρίζεται από το γεγονός ότι δεν εξαρτάται από το ασβέστιο για την παραγωγή NO, καθώς και ότι παράγει μεγαλύτερες ποσότητες NO σε σχέση

με τους άλλους δύο τύπους του ενζύμου. Η iNOS επάγεται σε κύτταρα τα οποία έχουν έρθει σε επαφή με παράγοντες φλεγμονής, όπως είναι οι κυτταροκίνες και η λιποπολυσακχαρίδη. Στο ΚΝΣ τα αστροκύτταρα, τα μικρογλοιακά κύτταρα και τα μακροφάγα συνθέτουν NO κατά κύριο λόγο μέσω του iNOS.

Οι φλεγμονώδεις κυτταροκίνες και οι χυμοκίνες ξεκινούν μία φλεγμονώδη αντίδραση που περιλαμβάνει και την ενεργοποίηση ενζύμων, όπως η iNOS. Αυτή με τη σειρά της παράγει NO και ανιόν σουπεροξειδίου (O_2^-), το οποίο συμβάλλει στην παραγωγή ενζύμων, όπως η NADPH οξειδάση (NADPHox) και η οξειδάση της ξανθίνης (XO). Η ταυτόχρονη παραγωγή του μονοξειδίου του αζώτου και του σουπεροξειδίου οδηγεί στην παραγωγή υπεροξειδίου του αζώτου ($ONOO^-$), το οποίο καταστρέφει μόρια στόχους, όπως πρωτεΐνες, γλουταθειόνη, μιτοχόνδρια και DNA. Η καταστροφή του DNA μπορεί να οδηγήσει σε αποπτωτικό κυτταρικό θάνατο και να ενεργοποιήσει την πολυ(ADP-ριβόζη) πολυμεράση (PARP), η οποία προκαλεί κυτταρικό θάνατο μέσω της εξάντλησης των αποθεμάτων του ATP. Το $ONOO^-$ και η PARP ενισχύουν τις φλεγμονώδεις διεργασίες, με συνέπεια να δημιουργείται ένας φαύλος κύκλος που προκαλεί κυτταρική βλάβη και νέκρωση (197).

Εκτός από τις φλεγμονώδεις κυτταροκίνες, υπάρχουν και άλλοι παράγοντες που ενεργοποιούν την iNOS, όπως ο πυρηνικός παράγοντας κB (NF-κB) (Garcia-Bueno et al 2008) και η βακτηριακή τοξίνη λιποπολυσακχαρίδη (LPS). Η LPS και ο TNF- α επάγουν την παραγωγή της iNOS με το να διεγείρουν τη βιοσύνθεση της 5,6,7,8-τετραϋδροβιοπτερίνης, η οποία είναι πρόδρομη ουσία της iNOS. Αντίθετα, η IFN- γ επάγει την iNOS με την ενεργοποίηση του μεταβολισμού της τρυπτοφάνης μέσω της κυνουρενικής οδού (198).

Επίδραση του στρες στο ανοσοποιητικό σύστημα και στην κατάθλιψη

Το στρες αποτελεί ένα συχνό παράγοντα κινδύνου για την εμφάνιση κατάθλιψης. Στην περίπτωση αυτή η κατάθλιψη σχετίζεται με την υπερδραστηριότητα του άξονα του στρες που προκαλείται από το νευροδιαβιβαστή του στρες CRF (corticotrophin releasing factor). Ο CRF συμβάλλει στην ενεργοποίηση του υποθαλαμοϋποφυσιακού άξονα, καθώς και στη διέγερση του συμπαθητικού συστήματος. Το χρόνια στρες εκτός από τις ψυχικές προκαλεί και σωματικές μεταβολές. Αυτές αφορούν διαταραχές που προκαλούνται από την υπερέκκριση γλυκοκορτικοειδών και από την υπερδιέγερση του συμπαθητικού συστήματος και περιλαμβάνουν το σακχαρώδη διαβήτη, τη συσσώρευση λίπους, την υπέρταση και την ενεργοποίηση των μακροφάγων κυττάρων που με τη σειρά τους παράγουν φλεγμονώδεις κυτταροκίνες.

Η δράση του CRF επιτελείται με τη βοήθεια των υποδοχέων CRF1 και CRF2. Η ενεργοποίηση του πρώτου υποδοχέα είναι υπεύθυνη για την άμεση αντίδραση του οργανισμού στο στρες (fight or flight response), ενώ ο δεύτερος υποδοχέας είναι υπεύθυνος για την προσαρμογή του οργανισμού στο στρες και την ανάνηψή του από αυτό (199). Οι υποδοχείς αυτοί παίζουν ρόλο στην αλληλεπίδραση μεταξύ του στρεσογόνου παράγοντα και του ανοσοποιητικού συστήματος που οδηγεί στην παραγωγή φλεγμονωδών κυτταροκινών. Οι υποδοχείς του CRF βρίσκονται στα περισσότερα κύτταρα του ανοσοποιητικού, όπως στα ανθρώπινα μονοκύτταρα, στα μακροφάγα και στα T-λεμφοκύτταρα. Η ενεργοποίηση των υποδοχέων CRF στα συγκεκριμένα κύτταρα οδηγεί στην παραγωγή φλεγμονωδών κυτταροκινών (200).

Στον προοπτικό πυρήνα του υποθαλάμου υπάρχουν υποδοχείς όπου συνδέονται οι φλεγμονώδεις κυτταροκίνες IL-1, IL-6 και TNF-α. Οι νευρώνες του προοπτικού πυρήνα επικοινωνούν με νευρώνες του παρακωιλιακού πυρήνα του υποθαλάμου που εκκρίνουν CRF. Ο CRF επάγει την παραγωγή προπιομελανοκορτίνης στην πρόσθια υπόφυση, με αποτέλεσμα τη σύνθεση κορτικοτροπίνης (ACTH) και β-ενδορφίνης. Η ACTH με τη σειρά της διεγείρει τα επινεφρίδια να παράγουν κορτικοστεροειδή. Παράλληλα, οι κυτταροκίνες δρουν και με έναν ακόμη μηχανισμό. Συγκεκριμένα, δρουν απευθείας στην πρόσθια υπόφυση, η

οποία περιέχει νευρώνες με υποδοχείς για κυτταροκίνες, όπως η IL-1, ο TNF- α , η IL-6, η IL-2 και η IFN- γ . Και στην περίπτωση αυτή τα κύτταρα που ενεργοποιούνται από τις κυτταροκίνες παράγουν προοπιμελανοκορτίνη και η τελική κατάληξη είναι η παραγωγή κορτικοστεροειδών. Δηλαδή, παρατηρείται ενεργοποίηση του άξονα υποθάλαμου-υπόφυσης (201).

Υπάρχουν μελέτες που δείχνουν ότι στην κατάθλιψη παρατηρείται αυξημένη έκκριση και δράση του CRF, ενώ προκλινικές μελέτες έχουν δείξει ότι οι ανταγωνιστές του υποδοχέα 1 του CRF έχουν αντικαταθλιπτική δράση (202).

Εκτός από τον CRF και η αργινίνη-βαζοπρεσίνη (AVP) παίζει σημαντικό ρόλο στο χρόνιο στρες. Η έκκριση του CRF συνοδεύεται συνήθως και από έκκριση της AVP, η οποία έχει χαμηλή αποτελεσματικότητα στην επαγωγή της έκκρισης ACTH. Όμως, ενισχύει τη δράση του CRF και έτσι βοηθάει στην απελευθέρωση της ACTH. Έχει βρεθεί ότι η IL-1 β αυξάνει την έκκριση της AVP και του CRH, με αποτέλεσμα να αυξάνουν τα επίπεδα της ACTH και της κορτιζόλης (203, 204). Το χρόνιο στρες απευαισθητοποιεί τους υποδοχείς CRF 1, αλλά παραμένουν ευαισθητοποιημένοι οι υποδοχείς της AVP, με αποτέλεσμα να διατηρούν την έκκριση της ACTH και τη διέγερση του φλοιού των επινεφριδίων.

Η οδός του CRF που ενεργοποιείται από το στρες εξαρτάται από τη φύση του στρεσογόνου ερεθίσματος. Συγκεκριμένα, ερεθίσματα, όπως φλεγμονώδεις ουσίες, λοιμώξεις και η υπογλυκαιμία ενεργοποιούν μονοσυναπτικές οδούς του CRF, ενώ ψυχολογικά στρεσογόνα ερεθίσματα ενεργοποιούν τους νευρώνες του CRF στο μεταχιαμικό εγκέφαλο και στον εγκεφαλικό φλοιό, δηλαδή εγκεφαλικές περιοχές που είναι υπεύθυνες για συναισθηματικές και γνωσιακές λειτουργίες.

Το ψυχοκοινωνικό στρες ενεργοποιεί τη φλεγμονώδη αντίδραση περιφερικά, αλλά και στον εγκέφαλο. Για παράδειγμα, βρέθηκε ότι σε φυσιολογικούς ανθρώπους που εκτέθηκαν εθελοντικά σε στρεσογόνες καταστάσεις, όπως δημόσιες ομιλίες και αριθμητικά προβλήματα, τα μονοπύρηνια κύτταρα του περιφερικού αίματος εμφάνιζαν αυξημένη σύνδεση του NF- κ B στο DNA. Σε φοιτητές που έδιναν εξετάσεις παρατηρήθηκε αύξηση του αριθμού των ουδετερόφιλων, των μονοκυττάρων, των CD8⁺, CD2⁺CD26⁺ και CD2⁺HLA-DR⁺ T κυττάρων καθώς και των CD19⁺ B κυττάρων, ενώ παρατηρείται μείωση του λόγου CD4/CD8 T

λεμφοκυττάρων (205). Έχει βρεθεί ότι οι μεταβολές που προκαλεί το ψυχοκοινωνικό στρες στον NF-κΒ και στην IL-6 είναι πολύ εντονότερες σε ασθενείς με κατάθλιψη, γεγονός που συμβαδίζει με την παρατήρηση ότι η κατάθλιψη σχετίζεται με αυξημένη απαντητικότητα της IL-6 στα αντιγονικά ερεθίσματα. Υπάρχουν ερευνητικά δεδομένα που δείχνουν ότι χρόνιες στρεσογόνες καταστάσεις, όπως η φροντίδα ασθενών και τα συζυγικά προβλήματα, συνοδεύονται από αύξηση της CRP, της IL-6 και άλλων δεικτών φλεγμονής. Αυτό ισχύει και για το στρες στην παιδική ηλικία, όπως αποδεικνύεται από το γεγονός ότι παιδιά που έχουν υποστεί κακοποίηση έχουν υψηλά επίπεδα CRP στο αίμα.

Οι μηχανισμοί με τους οποίους το στρες ενεργοποιεί το ανοσοποιητικό σύστημα περιλαμβάνουν τη διέγερση του συμπαθητικού συστήματος και του υποθαλαμοϋποφυσιακού άξονα. Για παράδειγμα, οι κατεχολαμίνες που δρουν μέσω των άλφα και βήτα αδρενεργικών υποδοχέων αυξάνουν τα επίπεδα των κυτταροκινών στον εγκέφαλο και περιφερικά στους ποντικούς, ενώ οι άλφα αδρενεργικοί ανταγωνιστές αναστέλλουν την αύξηση της IL-6 σε ανθρώπους που εκτέθηκαν σε υπομετρικό στρες. Ακόμη, μελέτες *in vitro* έδειξαν ότι η διέγερση των άλφα και βήτα αδρενεργικών υποδοχέων ενεργοποιούν τους φλεγμονώδεις δείκτες, όπως τον παράγοντα NF-κΒ. Επίσης, το παρασυμπαθητικό νευρικό σύστημα επηρεάζει τη διαδικασία της φλεγμονής. Χαρακτηριστικό παράδειγμα αποτελεί το γεγονός ότι η διέγερση των κινητικών νευρικών ιών του πνευμονογαστρικού προκαλεί αναστολή της παραγωγής των κυτταροκινών μετά τη χορήγηση ενδοτοξίνης σε πειραματόζωα. Η δράση αυτή επιτελείται με την απελευθέρωση της ακετυλοχολίνης, η οποία συνδέεται με τον α7 νικοτινικό υποδοχέα και αναστέλλει την ενεργοποίηση του NF-κΒ (206).

Σχετικά με τον άξονα υποθαλάμου-υπόφυσης, κύριο ρόλο κατέχει η κορτιζόλη που αποτελεί έναν ισχυρό αντιφλεγμονώδη παράγοντα. Οι κυτταροκίνες αποδιοργανώνουν τους αναδραστικούς μηχανισμούς του υποθαλαμοϋποφυσιακού άξονα. Δηλαδή, κανονικά η αύξηση των κορτικοστεροειδών που προκαλούν οι κυτταροκίνες θα έπρεπε να αναστέλλεται με τη λειτουργία αρνητικών αναδραστικών μηχανισμών. Οι κυτταροκίνες, όμως, αποδιοργανώνουν τους μηχανισμούς αυτούς με συνέπεια την ύπαρξη υπερκορτιζολαιμίας. Η παρατήρηση αυτή αποδεικνύεται πειραματικά και από το γεγονός ότι στις περιπτώσεις αυτές είναι θετική η δοκιμασία

καταστολής με δεξαμεθαζόνη. Δηλαδή, η χορήγηση δεξαμεθαζόνης σε ποντικούς που έχει ευαισθητοποιηθεί το ανοσοποιητικό τους σύστημα με LPS δεν προκαλεί καταστολή της έκκρισης κορτιζόλης από τα επινεφρίδια.

Το ερώτημα που αναδύεται στη συγκεκριμένη περίπτωση είναι με ποιους μηχανισμούς επέρχεται η αποδιοργάνωση των αναδραστικών μηχανισμών του υποθαλαμοϋποφυσιακού άξονα από τις κυτταροκίνες. Μία απάντηση στο ερώτημα αυτό θα μπορούσε να είναι η δυσλειτουργία των υποδοχέων των γλυκοκορτικοειδών στον υποθάλαμο και την υπόφυση. Με τον τρόπο αυτό εξαλείφεται η ευαισθησία του υποθάλαμου και της υπόφυσης να αντιληφθούν τις μεταβολές των επιπέδων των γλυκοκορτικοστεροειδών στο αίμα, με συνέπεια να μην μπορούν να λειτουργήσουν οι αναδραστικοί μηχανισμοί. Μία άλλη απάντηση στο ερώτημα που τέθηκε θα μπορούσε να είναι η ενεργοποίηση από τις κυτταροκίνες του ενζύμου ινδολαμίνη-2,3-διοξυγενάση (IDO) (207). Το ένζυμο αυτό αυξάνει την παραγωγή κινολινικού οξέος (QUIN), το οποίο είναι αγωνιστής του N-μεθυλ-D-ασπαρτικού (NMDA). Όμως, το NMDA προκαλεί ατροφία του ιπποκάμπου και απώλεια των υποδοχέων των κορτικοστεροειδών στον εγκέφαλο. Ακόμη, θα μπορούσε να λεχθεί ότι η αρχική αύξηση των επιπέδων της σεροτονίνης που προκαλούν οι φλεγμονώδεις κυτταροκίνες επιδρά στον υποθαλαμοϋποφυσιακό άξονα. Αυτό, όμως, συμβαίνει, μόνο στα αρχικά στάδια, γιατί στη συνέχεια παρατηρείται μία χρόνια μείωση των επιπέδων σεροτονίνης. Η υπερκορτιζολαιμία, η υπερδραστηριότητα του υποθαλαμοϋποφυσιακού άξονα και η θετική δοκιμασία καταστολής με δεξαμεθαζόνη που προκαλούν οι φλεγμονώδεις κυτταροκίνες αποτελούν χαρακτηριστικούς δείκτες της μείζονας κατάθλιψης (178).

Ισχύει, όμως, και το αντίθετο. Δηλαδή, το ανοσοποιητικό σύστημα επηρεάζει τους νευροδιαβιβαστές και την ενδοκρινική λειτουργία. Όπως αναφέρθηκε, οι φλεγμονώδεις κυτταροκίνες επηρεάζουν τη λειτουργία των μονοαμινών και του υποθαλαμοϋποφυσιακού άξονα. Επίσης, φλεγμονώδεις κυτταροκίνες, όπως η IL-6 και ο TNF- α προάγουν τις φλεγμονώδεις μεταβολές στον εγκέφαλο, με το να διεγείρουν τον COX να παράγει προσταγλανδίνη E2 (PGE2). Η PGE2 ρυθμίζει την απελευθέρωση των μονοαμινών στον εγκέφαλο.

Γενικότερα, στο άγχος και στην κατάθλιψη υπάρχει αλληλεπίδραση ανάμεσα στο ανοσοποιητικό, στο ενδοκρινολογικό και στο Κεντρικό Νευρικό Σύστημα.

Σχετικά με το ανοσοποιητικό σύστημα, παρατηρείται ελάττωση της δραστηριότητας των κυτταροκτόνων κυττάρων και της φαγοκυττάρωσης από τα ουδετερόφιλα, αλλά ταυτόχρονα και μία αύξηση της δραστηριότητας των μονοκυττάρων και των μακροφάγων, αύξηση των θετικών πρωτεϊνών οξείας φάσεως, των ανοσοσφαιρινών A και M, των C3 και C4. Οι μεταβολές αυτές δείχνουν ότι υπάρχει μία αύξηση των φλεγμονωδών κυτταροκινών από τα ενεργοποιημένα μακροφάγα και μία μείωση των αντιφλεγμονωδών κυτταροκινών, όπως η IL-4 και η IL-10 (199).

Εκτός από τους εξωγενείς στρεσογόνους παράγοντες, υπάρχουν και εσωτερικοί, οι οποίοι σχετίζονται με τη φλεγμονή. Συγκεκριμένα, βρέθηκε ότι αντισώματα IgA και IgM έναντι του LPS gram-αρνητικών εντεροβακτηριδίων ήταν σημαντικά περισσότερα στον ορό καταθλιπτικών ασθενών απ' ό τι στον ορό φυσιολογικών μαρτύρων. Σε κλινικό επίπεδο το αποτέλεσμα ήταν η εμφάνιση εύκολης κόπωσης, η δυσλειτουργία του αυτόνομου και του γαστρεντερικού συστήματος καθώς και η αίσθηση της λοίμωξης.

Ο μηχανισμός με τον οποίο δημιουργούνται οι μεταβολές αυτές είναι ο ακόλουθος. Είναι γνωστό ότι η λειτουργία του εντερικού φραγμού παραβλάπεται από φλεγμονώδεις διεργασίες που χαρακτηρίζονται από αύξηση των IL-6 και IFN- γ . Οι κυτταροκίνες αυτές αυξάνονται, όπως αναφέρθηκε, στην κατάθλιψη. Η IL-6 προκαλεί βλάβες στον εντερικό φραγμό, με αποτέλεσμα να μεγαλώνει το διάστημα μεταξύ των κυττάρων του εντερικού τοιχώματος. Αυτή η βλάβη του εντερικού επιθηλίου δίνει τη δυνατότητα στα εντεροβακτηρίδια να εκμεταλλευτούν τα μεγάλα διαστήματα που δημιουργούνται και να διαπεράσουν το εντερικό τοίχωμα. Με τον τρόπο αυτό μεταφέρεται η LPS των μικροοργανισμών αυτών στο περιφερικό αίμα και προκαλεί τη δημιουργία αντισωμάτων και γενικότερα την αντίδραση του ανοσοποιητικού συστήματος. Η δυσλειτουργία αυτή του εντερικού επιθηλίου αναφέρεται ως "leaky gut" και παίζει σημαντικό ρόλο στη φλεγμονώδη παθοφυσιολογία της κατάθλιψης (195).

Παθήσεις που σχετίζονται με κυτταροκίνες και κατάθλιψη

Εκτός από τις μεταβολές στη συγκέντρωση των φλεγμονωδών κυτταροκινών στο πλάσμα καταθλιπτικών ασθενών, ο ρόλος των κυτταροκινών αυτών στην αιτιολογία της κατάθλιψης φαίνεται και από τις ψυχικές μεταβολές που παρατηρούνται σε ασθενείς με ηπατίτιδες ή κάποιες μορφές καρκίνου που λαμβάνουν θεραπεία με ιντερφερόνες. Ένα σημαντικό ποσοστό των ασθενών αυτών εμφανίζει καταθλιπτική διάθεση, άγχος, γνωσιακές διαταραχές, ανορεξία, διαταραχές βραχείας μνήμης και διαταραχές ύπνου, που αποτελούν χαρακτηριστικά συμπτώματα της μείζονας κατάθλιψης. Οι μεταβολές αυτές της ψυχικής διάθεσης σχετίζονται με αυξημένα επίπεδα φλεγμονωδών κυτταροκινών στο πλάσμα. Επίσης, καταθλιπτική διάθεση παρατηρείται σε ασθενείς που πάσχουν από χρόνιες φλεγμονώδεις παθήσεις, όπως η σκλήρυνση κατά πλάκας, οι αλλεργίες, η ρευματοειδής αρθρίτιδα και οι χρόνιες φλεγμονώδεις νόσοι του εντέρου (208). Σε όλες αυτές τις παθήσεις παρατηρούνται φλεγμονώδεις διεργασίες και αυξημένα επίπεδα φλεγμονωδών κυτταροκινών. Η συσχέτιση μεταξύ της φλεγμονής και της κατάθλιψης φαίνεται και από το γεγονός ότι τα καταθλιπτικά συμπτώματα υφίστανται με την αποδρομή της φλεγμονής. Επίσης, η αποτελεσματική αντικαταθλιπτική αγωγή των καταθλιπτικών ασθενών συνοδεύεται και από μείωση των φλεγμονωδών δεικτών.

Στην κατάθλιψη εκτός από την αύξηση των φλεγμονωδών κυτταροκινών, παρατηρείται και αύξηση των T-βοηθητικών λεμφοκυττάρων, των T-κυττάρων μνήμης και των ενεργοποιημένων T-λεμφοκυττάρων. Γενικότερα, υπάρχει η υπόθεση ότι στη μείζονα κατάθλιψη υπάρχει μία έλλειψη ισορροπίας ανάμεσα σε φλεγμονώδεις και αντιφλεγμονώδεις δείκτες. Συγκεκριμένα, οι φλεγμονώδεις κυτταροκίνες της Th-1 οδού, όπως η IFN- α , κυριαρχούν πάνω στις αντιφλεγμονώδεις κυτταροκίνες της Th-2 οδού, όπως η IL-10 (199)

Ο ρόλος των ω3 λιπαρών οξέων στη φλεγμονώδη παθοφυσιολογία της κατάθλιψης

Έχει παρατηρηθεί ότι στην κατάθλιψη εμφανίζονται χαμηλά επίπεδα πολυακόρεστων λιπαρών οξέων. Στα ερυθρά αιμοσφαίρια και στο λιπώδη ιστό καταθλιπτικών ασθενών έχουν ανεβρεθεί χαμηλά επίπεδα δύο πολυακόρεστων ω3 λιπαρών οξέων, του εϊκοσαπεντανοϊκού οξέος (EPA) και του δοκοσαεξανοϊκού οξέος (DHA). Αντίθετα, το αραχιδονικό οξύ (AA) αποτελεί ω6 ακόρεστο λιπαρό οξύ.

Τα λιπαρά οξέα επηρεάζουν την παραγωγή φλεγμονωδών κυτταροκινών. Τα EPA και DHA αναστέλλουν την παραγωγή των TNF-α, IL-6 και IL-2, ενώ το AA αυξάνει την παραγωγή των φλεγμονωδών εϊκοσανοϊδίων της σειράς 2 των προσταγλανδινών, με συνέπεια να αυξάνεται η παραγωγή των φλεγμονωδών κυτταροκινών (209). Η χαμηλή τιμή του λόγου ω6:ω3 σχετίζεται με χαμηλή παραγωγή φλεγμονωδών κυτταροκινών. Ο Maes βρήκε ότι φοιτητές κατά την εξεταστική περίοδο που είχαν υψηλή τιμή του λόγου ω6:ω3 εμφάνιζαν μεγαλύτερη παραγωγή TNF-α από τα μονοπύρρηνα κύτταρα του αίματος που είχαν διεγερθεί από LPS (210). Δηλαδή, ο λόγος ω6:ω3 επηρεάζει τη φλεγμονώδη αντίδραση του οργανισμού στο στρες.

Χαμηλή κατανάλωση ψαριών που είναι πλούσια σε EPA και DHA σχετίζονται με χαμηλά ποσοστά κατάθλιψης και ειδικότερα επιλόχειας κατάθλιψης. Εφόσον τα ω3 λιπαρά οξέα έχουν ισχυρές αντιφλεγμονώδεις ιδιότητες και τα ω6 έχουν ισχυρές φλεγμονώδεις ιδιότητες, μείωση των ω3 ή αύξηση των ω6 έχει ως αποτέλεσμα να προάγεται η φλεγμονή και κατά συνέπεια να αυξάνεται η πιθανότητα εμφάνισης κατάθλιψης και άγχους. Σε μία πρόσφατη μεταανάλυση βρέθηκε ότι τα ω3 λιπαρά οξέα είχαν αντικαταθλιπτικές ιδιότητες όταν χορηγούνταν σε καταθλιπτικούς ασθενείς για χρονικό διάστημα μεγαλύτερο των 4 εβδομάδων (211). Επιπλέον, σε καταθλιπτικούς ασθενείς που δεν απάντησαν στη χορήγηση αντικαταθλιπτικής αγωγής έξι εβδομάδων με αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης (SSRIs) παρατηρήθηκε χαμηλός λόγος EPA:AA (212). Επίσης, η προσθήκη στη διατροφή ω3 λιπαρών οξέων έχει ως αποτέλεσμα να αντισταθμίζει πολλές από τις δράσεις που επάγονται από την IL-1β.

Τα χαμηλά επίπεδα ω3 λιπαρών οξέων στην κατάθλιψη δεν αποδίδονται μόνο σε διαιτητικούς παράγοντες αλλά έχουν σχέση και με τα εξής: α) από τη φλεγμονώδη αντίδραση που προκαλεί χαμηλά επίπεδα ψευδαργύρου (213) και αυξημένη αποδόμηση των λιπαρών οξέων από ελεύθερες ρίζες οξυγόνου, β) από γενετικούς παράγοντες και γ) από ενζυμικές διαταραχές, όπως της φωσφολιπάσης A2 και του συνενζύμου A-ανεξάρτητη τρανσακυλάση.

Οι διαταραχές των λιπαρών οξέων στην κατάθλιψη δίδουν μία εξήγηση για την υψηλή συσχέτιση της κατάθλιψης με καρδιακή ανεπάρκεια (214) και άλλες διαταραχές, όπως ο καρκίνος και οι επιπλοκές του σακχαρώδη διαβήτη (194)

Τέλος, έχει αναφερθεί ότι η χρόνια χορήγηση σταθεροποιητών της διάθεσης, όπως λίθιο, βαλπροϊκό οξύ και καραβαμαζεπίνη σε θεραπευτικές δόσεις οδηγεί στην αναστολή των επαγόμενων από το αραχιδονικό οξύ μεταβολών στον εγκέφαλο (215).

Επίδραση των φλεγμονωδών κυτταροκινών στο μεταβολισμό νευροδιαβιβαστών

Η κατάθλιψη σχετίζεται με μειωμένα επίπεδα των νευροδιαβιβαστών σεροτονίνης και ντοπαμίνης στον εγκέφαλο. Οι φλεγμονώδεις κυτταροκίνες, κυρίως η IFN- α , μειώνουν τα επίπεδα των συγκεκριμένων νευροδιαβιβαστών, με αποτέλεσμα να συμβάλλουν και με αυτόν το μηχανισμό στην εμφάνιση κατάθλιψης. Παράλληλα, ισχύει και το αντίθετο. Δηλαδή, η αύξηση της σεροτονίνης οδηγεί σε μείωση της παραγωγής IL-6 και TNF- α (216).

Όσον αφορά τη σεροτονίνη, η μείωση της συγκέντρωσής της γίνεται με δύο τρόπους. Ο πρώτος αφορά το ένζυμο 2,3 διοξυγονάση της ινδολαμίνης (IDO). Το IDO καταβολίζει την τρυπτοφάνη σε κινουρενίνη. Η τρυπτοφάνη είναι το κύριο αμινοξύ από το οποίο παράγεται σεροτονίνη, με συνέπεια όταν μειώνεται η συγκέντρωσή της να μειώνεται και η συγκέντρωση της σεροτονίνης. Μελέτες πάνω στο θέμα αυτό έχουν δείξει ότι τα καταθλιπτικά συμπτώματα που εμφανίζονται ύστερα από θεραπεία με IFN- α σχετίζονται με μειωμένα επίπεδα τρυπτοφάνης και αυξημένα επίπεδα κινουρενίνης στο πλάσμα των ασθενών. Μάλιστα, έχει βρεθεί ότι η χορήγηση της 1-μεθυλτρυπτοφάνης που αποτελεί ανταγωνιστή του IDO αναστέλλει την εμφάνιση καταθλιπτικής συμπτωματολογίας σε ποντίκια που έχουν λάβει LPS. Η κινουρενίνη που παράγεται μέσω του IDO στη συνέχεια καταβολίζεται σε κινουρενικό οξύ και σε κινολινικό οξύ, το οποίο είναι αγωνιστής του υποδοχέα του N-μεθυλ-D-ασπαρτικού (NMDA) που σχετίζεται με νευροτοξικότητα σε διάφορες φλεγμονώδεις και εκφυλιστικές παθήσεις του εγκεφάλου, όπως για παράδειγμα η επαγόμενη άνοια από τον HIV. Στην περίπτωση αυτή φαίνεται ότι διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο τα αστροκύτταρα του εγκεφάλου. Ρόλος τους είναι να προσφέρουν τροφική υποστήριξη στους νευρώνες και δείχνουν ιδιαίτερη ευαισθησία στις αποπτωτικές ιδιότητες του κινολινικού οξέος.

Ο δεύτερος τρόπος με τον οποίο οι κυτταροκίνες επηρεάζουν το μεταβολισμό της σεροτονίνης είναι μέσω της MAPK (mitogen activated protein kinase).

Συγκεκριμένα, οι φλεγμονώδεις κυτταροκίνες και ιδιαίτερα η IFN- α ενεργοποιούν τις οδούς που εξαρτώνται από την MAPK, με χαρακτηριστικότερο παράδειγμα την οδό της p38 MAPK. Η οδός αυτή επάγει την έκφραση και τη λειτουργία του μεταφορέα της σεροτονίνης. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα να αυξάνεται η

επαναπρόσληψη της σεροτονίνης και έτσι να μειώνεται η συγκέντρωσή της στη συναπτική σχισμή.

Γενικότερα, οι κυτταροκίνες επηρεάζουν τη συγκέντρωση της σεροτονίνης στον εγκέφαλο, ασκώντας τη δράση τους μέσω των 5-HT₂ υποδοχέων της σεροτονίνης (217)

Πέρα από τις κυτταροκίνες, το ανοσοποιητικό σύστημα, γενικότερα, επηρεάζει τη σεροτονίνη. Συγκεκριμένα, έχει αναφερθεί ότι οι καταθλιπτικοί ασθενείς εμφανίζουν αυξημένη συγκέντρωση αντισωμάτων έναντι της σεροτονίνης και έναντι των γαγγλιοσιδών που αποτελούν μέρος του υποδοχέα της σεροτονίνης. Η παρουσία των αντισωμάτων αυτών συνοδεύεται από μία ευρύτερη κινητοποίηση του ανοσοποιητικού συστήματος που χαρακτηριζόταν από αύξηση της IL-6 και των θετικών πρωτεϊνών οξείας φάσεως (218).

Εκτός από τη σεροτονίνη ένας άλλος νευροδιαβιβαστής που σχετίζεται με την κατάθλιψη είναι και η ντοπαμίνη. Οι φλεγμονώδεις κυτταροκίνες προκαλούν μείωση των επιπέδων της ντοπαμίνης στον εγκέφαλο. Αυτή πραγματοποιείται με τρεις μηχανισμούς.

Ο πρώτος μηχανισμός αφορά και εδώ την ενεργοποίηση των οδών της MAPK. Στην περίπτωση αυτή εκτός από την επαγωγή του μεταφορέα της σεροτονίνης, επάγεται και ο μεταφορέας της νοραδρεναλίνης. Αυτός βοηθάει στην επαναπρόσληψη της νοραδρεναλίνης και της ντοπαμίνης. Άρα, αυξάνεται η επαναπρόσληψη αυτών των νευροδιαβιβαστών, με συνέπεια να μειώνεται η συγκέντρωσή τους σε συναπτικό επίπεδο. Όμως, η ελάττωση της συγκέντρωσης των νευροδιαβιβαστών αυτών ενοχοποιείται για την εμφάνιση κατάθλιψης.

Ο δεύτερος μηχανισμός με τον οποίο οι φλεγμονώδεις κυτταροκίνες μειώνουν τη συγκέντρωση της ντοπαμίνης είναι μέσω του νιτρικού οξέος (NO). Το NO μειώνει τη συγκέντρωση της τετραϋδροβιοπτερίνης (BH₄) στον εγκέφαλο. Έχει βρεθεί ότι ενδομυϊκή χορήγηση IFN-α σε ποντικούς οδήγησε σε μείωση της συγκέντρωσης της BH₄ στο ΕΝΥ. Αυτή η δράση της IFN-α φαίνεται ότι επιτελείται με τη μεσολάβηση του NO. Μάλιστα, θεραπεία με αναστολέα της σύνθεσης του NO, είχε ως αποτέλεσμα να επανέλθει σε κανονικό επίπεδο η συγκέντρωση της BH₄ και της ντοπαμίνης στον εγκέφαλο. Εδώ πρέπει να σημειωθεί ότι η BH₄ αποτελεί ένα σημαντικό συνένζυμο της υδροξυλάσης της τυροσίνης, η οποία μετατρέπει την τυροσίνη σε ντοπαμίνη. Εκτός από την IFN-α και η IL-6 μειώνει τη συγκέντρωση της

BH₄. Η IFN-α δρα κυρίως στα μικρογλοιακά κύτταρα του εγκεφάλου. Δηλαδή, η IFN-α ενεργοποιεί τα μικρογλοιακά κύτταρα, τα οποία με τη σειρά τους απελευθερώνουν άλλες κυτταροκίνες, όπως η IL-6 που προάγουν την τοπική φλεγμονή και την παραγωγή NO, με συνέπεια να μειώνεται η BH₄ και κατ' επέκταση η ντοπαμίνη.

Ο τρίτος μηχανισμός αναφέρεται στο IDO και είναι αντίστοιχος με τη σεροτονίνη. Ειδικότερα, οι φλεγμονώδεις κυτταροκίνες επάγουν το ένζυμο IDO, με συνέπεια να αυξάνεται η συγκέντρωση της κυνουρενίνης στο πλάσμα, η οποία στη συνέχεια μεταβολίζεται σε κυνουρενικό οξύ. Η χορήγηση κυνουρενικού οξέος στο ραβδωτό σώμα ποντικών είχε ως αποτέλεσμα τη μείωση της συγκέντρωσης της ντοπαμίνης. Αυτό φαίνεται να επιτυγχάνεται με τον αποκλεισμό των άλφα7 νικοτινικών υποδοχέων της ακετυλοχολίνης (alpha7nAChR) που εντοπίζονται σε γλουταμινεργικούς νευρώνες, με συνέπεια να μειώνεται η απελευθέρωση γλουταμινικού οξέος. Το γλουταμινικό οξύ δρα τοπικά και προάγει την έκκριση της ντοπαμίνης. Η υπόθεση αυτή ισχυροποιείται από το γεγονός ότι η χορήγηση γαλανταμίνης, ενός αγωνιστή των alpha7nAChR υποδοχέων, αναστέλλει την επίδραση του κυνουρενικού οξέος στη συγκέντρωση της ντοπαμίνης στο ραβδωτό σώμα (219).

Επίσης, έχει αναφερθεί επίδραση των κυτταροκινών στο σύστημα της νοραδρεναλίνης. Έχει βρεθεί ότι η IL-1 διεγείρει την νοραδρενεργική μεταβίβαση στον υποθάλαμο αρουραίων και ποντικών (220). Ακόμη, η IL-1 αυξάνει το λόγο MHPG(3-μεθοξυ-4-υδροξυφενυλγλυκόλη)/NE (νοραδρεναλίνη) στον προμετωπιαίο φλοιό και στον ιππόκαμπο των ποντικών. Εκτός από την IL-1 και άλλες κυτταροκίνες επηρεάζουν τη νοραδρεναλίνη. Η ενδοπεριτοναϊκή έγχυση IL-2 στα ποντίκια αυξάνει τη συγκέντρωση της MHPG και το λόγο MHPG/NE στον υποθάλαμο. Τα στοιχεία για τον TNF-α είναι αντικρουόμενα. Έχει αναφερθεί ότι αυξάνει την MHPG στον εγκέφαλο, αλλά μόνο όταν βρίσκεται σε υψηλές δόσεις, ενώ άλλες μελέτες δείχνουν ότι μειώνει την απελευθέρωση της νοραδρεναλίνης (221).

Επίδραση των κυτταροκινών στη νευροεκφύλιση και στη νευρογένεση

Απεικονιστικές καθώς και παθολογοανατομικές μελέτες έδειξαν ότι οι συναισθηματικές διαταραχές, όπως η μείζονα κατάθλιψη και η διπολική διαταραχή χαρακτηρίζονται από δομικές και λειτουργικές βλάβες της νευροπλαστικότητας σε διάφορες περιοχές του κεντρικού νευρικού συστήματος (ΚΝΣ). Συγκεκριμένα, βρέθηκαν διαταραχές των νευρικών και των νευρογλοιακών κυττάρων στον ιππόκαμπο και στο μετωπιαίο λοβό ασθενών με κατάθλιψη και διπολική διαταραχή, ιδιαίτερα σε όσους εμφάνισαν πολλαπλά επεισόδια της νόσου. Επίσης, έχει παρατηρηθεί μειωμένη γονιδιακή έκφραση ειδικών πρωτεϊνών των αστροκυττάρων, του μεταφορέα του γλουταμικού καθώς επίσης και γονιδίων που σχετίζονται με τη μυελίνη και τα ολιγοδενδροκύτταρα στο μετωπιαίο, λοβό ασθενών με μείζονα κατάθλιψη. Παρομοίως, μελέτες που έγιναν σε τρωκτικά και θηλαστικά έδειξαν ότι η έκθεση στο στρες προκαλεί μεταβολές στον αριθμό των νευρώνων. Για παράδειγμα, η μακροχρόνια έκθεση σε υψηλά επίπεδα γλυκοκορτικοειδών προκαλεί ατροφία νευρώνων στον ιππόκαμπο, εμποδίζει την ανάπτυξη των νευρογλοιακών κυττάρων και μεταβάλλει το μεταβολισμό του γλουταμικού οξέος στα νευρογλοιακά κύτταρα. Το στρες μπορεί να προκαλέσει μείωση έως και 25% του αριθμού των GFAP (glial fibrillary acidic protein) θετικών κυττάρων στον ιππόκαμπο, με συνέπεια να μειώνεται ο όγκος του ιπποκάμπου (222).

Στις μεταβολές αυτές των νευρογλοιακών κυττάρων σημαντικό ρόλο διαδραματίζουν οι φλεγμονώδεις κυτταροκίνες καθώς μειώνουν τη νευροτροφική υποστήριξη και τη νευροδιαβίβαση των μονοαμινών, με αποτέλεσμα να προκαλείται απόπτωση των νευρικών κυττάρων και καταστροφή της μικρογλοίας. Διαταραχές στη σχέση νευρογλοίας-νευρώνων ενέχονται στην αιτιολογία της μείζονας κατάθλιψης και του νευροπαθητικού πόνου. Τα νευρογλοιακά κύτταρα και ειδικότερα τα αστρογλοιακά και τα μικρογλοιακά συμβάλλουν στη διατήρηση της ομοιόστασης του περιβάλλοντος των νευρώνων, με το να ρυθμίζουν τα επίπεδα των ηλεκτρολυτών, των νευροδιαβιβαστών, των κυτταροκινών και των νευροτροφικών παραγόντων. Το άγχος και η κατάθλιψη κινητοποιούν το ανοσοποιητικό σύστημα, με συνέπεια να ενεργοποιείται η μικρογλοία και να επαυξάνει με τη σειρά της την κινητοποίηση του ανοσοποιητικού με την περαιτέρω απελευθέρωση φλεγμονωδών κυτταροκινών.

Ένας σημαντικός παράγοντας που επηρεάζει την αλληλεπίδραση νευρογλοίας-νευρικών κυττάρων είναι ο BDNF (brain-derived neurotrophic factor). Ο BDNF παίζει σημαντικό ρόλο στη νευρογένεση και είναι ο κύριος νευροτροφικός παράγοντας του ιπποκάμπου. Ενέχεται στην πλαστικότητα, στην ανάπτυξη και στο θάνατο (απόπτωση) των νευρώνων και κατανέμεται ευρέως στον εγκεφαλικό ιστό. Η λειτουργία του BDNF εξαρτάται από τον υποδοχέα με τον οποίο συνδέεται. Έτσι, όταν συνδέεται με τον TRkB (tyrosine receptor kinase) προάγει τη διατήρηση και ανάπτυξη των κυττάρων. Αντίθετα, η πρόδρομη μορφή του BDNF (pro-BDNF) μπορεί να προκαλέσει απόπτωση όταν συνδέεται με τον υποδοχέα p75.

Μελέτες έδειξαν ότι η κατάθλιψη και το χρόνιο στρες προκαλούν μείωση των επιπέδων του BDNF. Στους ανθρώπους βρέθηκε ότι οι καταθλιπτικοί ασθενείς που δεν ελάμβαναν φαρμακευτική αγωγή είχαν χαμηλότερα επίπεδα BDNF σε σχέση με φυσιολογικούς μάρτυρες και καταθλιπτικούς που βρίσκονταν υπό φαρμακευτική αγωγή. Επίσης, μεταθανάτιες μελέτες του εγκεφάλου ασθενών που αυτοκτόνησαν βρήκαν χαμηλά επίπεδα BDNF και νευροτροφίνης 3 (NT-3) (223).

Ένας άλλος αυξητικός παράγοντας που σχετίζεται με την κατάθλιψη είναι ο FGF (fibroblast growth factor). Μειωμένη δραστηριότητα του FGF επηρεάζει την ανάπτυξη του εγκεφάλου και προδιαθέτει στην εμφάνιση κατάθλιψης. Γενικότερα, στην κατάθλιψη παρατηρείται μία διαταραχή της ισορροπίας μεταξύ νευροεκφυλιστικών και νευροπροστατευτικών παραγόντων.

Όπως αναφέρθηκε ο ιππόκαμπος αποτελεί μία κύρια δομή του εγκεφάλου όπου παρατηρείται νευροεκφύλιση και μείωση του όγκου του στους καταθλιπτικούς ασθενείς. Αυτή η μείωση του όγκου συνδέεται και με λειτουργικές διαταραχές, όπως τα γνωσιακά ελλείμματα που παρατηρούνται στους καταθλιπτικούς. Η μειωμένη νευρογένεση στον ιππόκαμπο θεωρείται ότι αποτελεί την κοινή οδό με την οποία δρουν στον εγκέφαλο συναισθηματικές διαταραχές και διαταραχές των ανωτέρων νοητικών λειτουργιών, όπως η γηριατρική κατάθλιψη και το σύμπλεγμα κατάθλιψη-ήπια γνωσιακή έκπτωση-άνοια. Επίσης, υποστηρίζεται ότι προβλήματα των νευρωνικών δικτύων που ασχολούνται με την επεξεργασία της πληροφορίας παρατηρούνται στην κατάθλιψη.

Η γνωσιακή έκπτωση που εμφανίζεται στην κατάθλιψη σχετίζεται και με τον παράγοντα NCAM (neural cell adhesion molecule). Το NCAM βρίσκεται στην επιφάνεια των νευρικών και νευρογλοιακών κυττάρων και παίζει ρόλο στην προσκόλληση των κυττάρων μεταξύ τους, στην ανάπτυξη των νευριτών, στην

πλαστικότητα της σύναψης, στη μνήμη και στη μάθηση. Η αποκοπή του γονιδίου του NCAM στα ποντίκια οδηγεί σε γνωσιακή έκπτωση και μεταβολή του συναισθήματος που συνοδεύεται από μεταβολές στη σεροτονινεργική νευροδιαβίβαση. Δηλαδή, ο NCAM ασκεί αντικαταθλιπτική δράση επηρεάζοντας τη νευρογένεση (194).

Διαπιστώνεται λοιπόν, ότι η νευροτροφική υπόθεση αποτελεί μία κύρια θεωρία για την παθογένεση της μείζονας κατάθλιψης. Σύμφωνα με αυτήν το στρες αυξάνει τα επίπεδα των γλυκοκορτικοειδών και μεταβάλλει την πλαστικότητα των κυττάρων, η οποία γίνεται με τη μείωση της συγκέντρωσης νευροτροφικών, αυξητικών παραγόντων. Στην κατηγορία αυτή κύριος εκπρόσωπος είναι ο BDNF, ο οποίος ασκεί σημαντική δράση στις δομές του μεταιχμιακού συστήματος και ιδιαίτερα στον ιππόκαμπο. Με τον τρόπο αυτό, η μείζονα κατάθλιψη αναστέλλει τη νευρογένεση και προάγει την απόπτωση, με συνέπεια να παρατηρείται ατροφία. Σύμφωνα με τη θεωρία αυτή η αποδρομή του καταθλιπτικού επεισοδίου εξαρτάται από την αναστροφή της προηγούμενης διαδικασίας, η οποία προϋποθέτει την αύξηση της συγκέντρωσης των αυξητικών παραγόντων, όπως ο BDNF (223).

Επίδραση των αντικαταθλιπτικών στις κυτταροκίνες

Η καταθλιπτική διαταραχή αντιμετωπίζεται κατά κύριο λόγο με τη χρήση αντικαταθλιπτικών φαρμάκων. Υπάρχουν διάφορες κατηγορίες αντικαταθλιπτικών φαρμάκων, όπως τα τρικυκλικά (TCA), οι αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης (SSRIs) και οι αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης-νοραδρεναλίνης (SNRIs). Έχει βρεθεί ότι όλες οι παραπάνω κατηγορίες φαρμάκων επηρεάζουν το ανοσοποιητικό σύστημα με το να μειώνουν την παραγωγή της IFN- γ και να αυξάνουν την παραγωγή της αντιφλεγμονώδους κυτταροκίνης IL-10 (224). Με τον τρόπο αυτό μειώνεται ο λόγος IFN- γ /IL-10 (225,226,227). Ακόμη, έχει βρεθεί ότι τα SSRIs μειώνουν τη συγκέντρωση της IL-6 στον ορό των καταθλιπτικών ασθενών (228), ότι η αμιτριπυλίνη και η νορτριπυλίνη αναστέλλουν την απελευθέρωση IL-1 β και TNF- α από τα μικρογλοιακά κύτταρα ποντικών που μελετήθηκαν σε καλλιέργειες κυττάρων (229), ενώ αντίστοιχα και η δεσιπραμίνη (230), όπως και οι παροξετίνη, σερτραλίνη και χλωμιπραμίνη μειώνουν την παραγωγή του TNF- α (231). Μάλιστα, βρέθηκε ότι χαμηλότερα επίπεδα TNF- α σε καταθλιπτικούς ασθενείς πριν από τη λήψη φαρμάκων, σχετίζονται με καλύτερη ανταπόκριση των ασθενών στη χορήγηση του αντικαταθλιπτικού φαρμάκου εσιταλοπράμη (232). Ο TNF- α μελετήθηκε και σε καταθλιπτικούς ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια, οι οποίοι ελάμβαναν αντικαταθλιπτική αγωγή. Όσοι έπαιρναν TCA ή SNRI παρουσίασαν μείωση της συγκέντρωσης των TNF- α και CRP (233).

Διαπιστώνουμε λοιπόν ότι τα αντικαταθλιπτικά φάρμακα καταπολεμούν την κατάθλιψη με το να ασκούν ανασταλτική δράση στην ενεργοποίηση του ανοσοποιητικού συστήματος των καταθλιπτικών. Το ερώτημα που προκύπτει είναι με ποιους μηχανισμούς επιτυγχάνεται αυτή η δράση. Ένας μηχανισμός θα μπορούσε να είναι η μεταβολή της συγκέντρωσης των νευροδιαβιβαστών που προκαλούν τα αντικαταθλιπτικά, γιατί πιστεύεται ότι η επίδραση του εγκεφάλου στο ανοσοποιητικό σύστημα επιτελείται μέσω νευροδιαβιβαστών. Επίσης, τα αντικαταθλιπτικά μπορούν να επηρεάσουν την ευαισθησία των υποδοχέων των κορτικοστεροειδών στο ΚΝΣ. Συγκεκριμένα, αίρουν την έλλειψη ευαισθησίας των υποδοχέων αυτών που προκαλούν οι κυτταροκίνες στον υποθάλαμο και την υπόφυση, με συνέπεια να επανέρχεται στο φυσιολογικό η λειτουργία του άξονα υποθάλαμος-υπόφυση-επινεφρίδια. Ένας τρίτος μηχανισμός δράσης των αντικαταθλιπτικών είναι η μείωση της σύνθεσης NO και PGE₂ από τις

κυτταροκίνες, οι οποίες ενέχονται στην πρόκληση κατάθλιψης από τις κυτταροκίνες. Ακόμη, τα αντικαταθλιπτικά αναστέλλουν την ενεργοποίηση του IDO από τις κυτταροκίνες, με αποτέλεσμα να μη μειώνονται τα επίπεδα της σεροτονίνης στον εγκέφαλο και να μη διαταράσσεται ο άξονας υποθάλαμος-υπόφυση-επινεφρίδια. Επιπλέον, τα αντικαταθλιπτικά αυξάνουν τη συγκέντρωση του cAMP, με συνέπεια να αυξάνει ο BDNF και συνεπώς η νευρογένεση. Οι προαναφερθέντες μηχανισμοί εντοπίζονται στον εγκέφαλο. Όμως, τα αντικαταθλιπτικά ασκούν τη δράση τους και στην περιφέρεια. Στην περίπτωση αυτή δρουν άμεσα στα μακροφάγα και στα λεμφοκύτταρα και προάγουν την παραγωγή αντιφλεγμονωδών κυτταροκινών (π.χ IL-10), ενώ αναστέλλουν την παραγωγή προφλεγμονωδών κυτταροκινών (234). Ειδικότερα, η δεσιπραμίνη υποστηρίζεται ότι ασκεί τον αντικαταθλιπτικό της ρόλο με το να επάγει τον αντιαποπτωτικό παράγοντα bcl-2 (235), ενώ ταυτόχρονα μειώνει τη γονιδιακή έκφραση των IL-1 β , TNF- α , iNOS, CD11b και CD40 (236).

Χαρακτηριστικό παράδειγμα της αντιφλεγμονώδους δράσης των αντικαταθλιπτικών αποτελεί η αναλγητική δράση που παρουσιάζουν τα σκευάσματα αυτά. Τα φάρμακα αυτά φαίνεται να έχουν αποτελεσματικότητα στην αντιμετώπιση χρόνιου άλγους, νευρογενών αλγών και ημικρανίας (237).

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΥΛΙΚΟ

1. ΑΣΘΕΝΕΙΣ

Στη μελέτη συμπεριλήφθηκαν 47 γυναίκες με περιεμμηνόπαυσιακή κατάθλιψη, οι οποίες παρακολουθούνταν στα εξωτερικά ιατρεία της Ψυχιατρικής Κλινικής του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Λάρισας. Βασικό κριτήριο για τη συμμετοχή των γυναικών στη μελέτη ήταν να βρίσκονται στη φάση της περιεμμηνόπαυσης. Μετά από συνέντευξη και λήψη του ιατρικού ιστορικού των ασθενών, γινόταν εκτίμηση της καταθλιπτικής διαταραχής, με βάση τα κριτήρια ICD-10 της Παγκόσμιας Οργάνωσης Υγείας καθώς και εκτίμηση της βαρύτητας της καταθλιπτικής διαταραχής με τη βαθμολογική κλίμακα Hamilton Depression Rating Scale-17 (HAM-D 17).

Συμπεριλήφθηκαν στην έρευνα ασθενείς που πληρούσαν τα κριτήρια ICD-10 για καταθλιπτικό επεισόδιο ήπιο, μέτριο ή σοβαρό χωρίς ψυχωσικούς συντελεστές. Η βαρύτητα του καταθλιπτικού επεισοδίου, εκτός από την ψυχιατρική συνέντευξη, αξιολογήθηκε και με την κλίμακα HAM-D και πήραν μέρος στη μελέτη όσες είχαν συνολική βαθμολογία πάνω από 11.

Βασικά κριτήρια για τη συμμετοχή στη μελέτη ήταν τα ακόλουθα:

- Η γυναίκα να βρίσκεται στη φάση της κλιμακτηρίου
- Οι καταθλιπτικές γυναίκες να πληρούν τα κριτήρια κατάθλιψης σύμφωνα με το ταξινομικό σύστημα ICD-10.

Κριτήρια για τον αποκλεισμό από τη μελέτη αυτή ήταν:

- Η διπολική διαταραχή
- Η συνυπάρχουσα οργανική νόσος που μπορεί να προκαλέσει κατάθλιψη
- Η φαρμακευτική αγωγή που έχει ως πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια την κατάθλιψη
- Η ύπαρξη ιστορικού ψυχωσικής διαταραχής σχιζοφρενικού ή άλλου τύπου

- Η παρουσία πρόσφατου (< 2 μήνες) έντονου στρεσογόνου παράγοντα, όπως το πένθος, που κατά την κλινική εκτίμηση μπορεί να αποτελέσει σημαντικό εκλυτικό παράγοντα καταθλιπτικής συμπτωματολογίας.
- Η διενέργεια υστερεκτομής.
- Η οξεία ή χρόνια λοίμωξης
- Η χρόνια πάθηση που να επηρεάζει την ανοσιακή ή ενδοκρινική λειτουργία (π.χ καρκίνος, ανοσοανεπάρκειες, αυτοάνοσα νοσήματα).
- Η λήψη φαρμάκων που ενδέχεται να επηρεάζουν το ανοσιακό σύστημα π.χ κορτικοειδή.
- Η ορμονική θεραπεία υποκατάστασης

2. ΜΑΡΤΥΡΕΣ

Συμμετείχαν στη μελέτη 57 μάρτυρες που ήταν περιεμμηνοπαυσιακές γυναίκες χωρίς κατάθλιψη, οι οποίες επισκέφθηκαν τα εξωτερικά ιατρεία της Γυναικολογικής Κλινικής με σκοπό να κάνουν τεστ Παπανικολάου Απαραίτητη προϋπόθεση για τη συμμετοχή στη μελέτη ήταν να βρίσκεται η γυναίκα στη φάση της κλιμακτηρίου και να μην πάσχει από κατάθλιψη. Αυτό πιστοποιούνταν με τη βοήθεια ψυχιατρικής συνέντευξης και με τη συμπλήρωση της HAM-D. Γυναίκες με συνολική βαθμολογία πάνω από 11 στην HAM-D δεν συμπεριλαμβάνονταν στην ομάδα των μαρτύρων.

Οι μάρτυρες που συμπεριλήφθηκαν δεν είχαν υποστεί υστερεκτομή, δεν εμφάνιζαν οξεία ή χρόνια λοίμωξη, ήταν ελεύθεροι από χρόνια πάθηση που να επηρεάζει την ανοσιακή ή ενδοκρινική λειτουργία, καθώς και ελεύθεροι από χρήση φαρμάκων που να επηρεάζει το ανοσοποιητικό σύστημα, και δεν βρίσκονταν σε ορμονική θεραπεία υποκατάστασης.

ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ ΕΡΕΥΝΑΣ

Στάδια έρευνας

Τα βασικά στάδια της έρευνας ήταν:

- Διάγνωση της κλιμακτηρίου
- Ψυχιατρική εκτίμηση των γυναικών βασιζόμενη στην ταξινόμηση των ψυχιατρικών διαταραχών σύμφωνα με το ταξινομικό σύστημα ICD-10 (International Classification of Diseases) του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας.
- Χρήση διαγνωστικών ψυχομετρικών εργαλείων-ερωτηματολογίων, για την καλύτερη εκτίμηση της ψυχοπαθολογίας.
- Αιμοληψία
- Άμεση φυγοκέντρηση.
- Φύλαξη του ορού σε βαθιά ψύξη (-80°C), μέσα σε 30 λεπτά από τη λήψη του αίματος
- Μετά την ολοκλήρωση της συγκέντρωσης των δειγμάτων του υπό εξέταση πληθυσμού, έγινε απόψυξη του ορού και η μέτρηση των ανοσολογικών παραμέτρων που εξετάζει η παρούσα μελέτη.

1. ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΠΕΡΙΕΜΜΗΝΟΠΑΥΣΗΣ

Βασικό κριτήριο για τη συμμετοχή των γυναικών στη μελέτη ήταν να βρίσκονται στη φάση της περιεμμηνόπαυσης.. Υπάρχει ένας και μοναδικός δείκτης που είναι η διαταραχή της εμμήνου ρύσεως, ο οποίος καθορίζει την έννοια της περιεμμηνόπαυσης. Για να θεωρηθεί ότι μία γυναίκα διανύει την περιεμμηνόπαυση πρέπει να εμφανίζει ανωμαλίες του εμμηνορυσιακού κύκλου, αλλά με την παρουσία τουλάχιστον μίας εμμήνου ρύσεως τους τελευταίους δώδεκα μήνες. Αντίθετα, μετά την παρέλευση δώδεκα μηνών χωρίς την εμφάνιση εμμήνου ρύσεως θεωρείται ότι η γυναίκα έχει μπει στη φάση της εμμηνόπαυσης (239).

2. ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΚΑΤΑΘΛΙΨΗΣ

Βασικό στοιχείο διαχωρισμού του πληθυσμού σε ομάδες ήταν η ύπαρξη ή μη κατάθλιψης. Η διάγνωση της κατάθλιψης έγινε με βάση το ταξινομικό σύστημα ICD-10, το οποίο καθορίζει τις προϋποθέσεις για να χαρακτηριστεί ένα επεισόδιο ως καταθλιπτικό και στη συνέχεια κατατάσσει το καταθλιπτικό επεισόδιο σε διάφορες κατηγορίες. Η παρούσα μελέτη ασχολείται με τις κατηγορίες ήπιο, μέτριο και σοβαρό καταθλιπτικό επεισόδιο.

Συγκεκριμένα:

Καταθλιπτικό επεισόδιο

G1. Για να χαρακτηριστεί ένα επεισόδιο ως καταθλιπτικό πρέπει να διαρκεί τουλάχιστον δύο εβδομάδες.

G2. Πρέπει να απουσιάζουν υπομανιακά και μανιακά συμπτώματα που να πληρούν τα κριτήρια για να χαρακτηριστεί ένα επεισόδιο ως μανιακό ή υπομανιακό σε οποιαδήποτε φάση της ζωής του ατόμου.

G3. Το καταθλιπτικό επεισόδιο δεν πρέπει να οφείλεται σε ψυχοδραστικές ουσίες ούτε σε κάποιον οργανικό παράγοντα.

Ήπιο καταθλιπτικό επεισόδιο

A. Πρέπει να πληρούνται τα γενικά κριτήρια χαρακτηρισμού ενός επεισοδίου ως καταθλιπτικού

B. Τουλάχιστον δύο από τα παρακάτω τρία συμπτώματα πρέπει να είναι παρόντα:

1. Καταθλιπτική διάθεση που είναι ξεκάθαρα παθολογική για το συγκεκριμένο άτομο, παρούσα για το περισσότερο μέρος της ημέρας σχεδόν κάθε ημέρα, επηρεαζόμενη από περιστάσεις και με διάρκεια τουλάχιστον δύο εβδομάδες.
2. Έντονη ελάττωση του ενδιαφέροντος ή της ευχαρίστησης σε όλες ή σχεδόν όλες τις δραστηριότητες, οι οποίες φυσιολογικά προκαλούν ευχαρίστηση.
3. Κόπωση ή απώλεια ενεργητικότητας.

Γ. Επιπρόσθετο σύμπτωμα ή συμπτώματα από τα παρακάτω, ώστε ο ασθενής μαζί με τα προηγούμενα συμπτώματα που αναφέρθηκαν να εμφανίζει συνολικά τουλάχιστον τέσσερα συμπτώματα.

1. Απώλεια αυτοπεποίθησης
2. Αισθήματα αναξιότητας ή υπερβολικής ή απρόσφορης ενοχής.
3. Υποτροπιάζουσες σκέψεις θανάτου, υποτροπιάζων αυτοκτονικός ιδεασμός χωρίς κάποιο συγκεκριμένο σχέδιο ή μια απόπειρα αυτοκτονίας ή ένα συγκεκριμένο σχέδιο για αυτοκτονία.
4. Ελαττωμένη ικανότητα του ατόμου να σκεφθεί ή να συγκεντρωθεί ή αναποφασιστικότητα.
5. Ψυχοκινητική διέγερση ή επιβράδυνση
6. Αϋπνία ή υπερυπνία
7. Διαταραχές της όρεξης (ελάττωση ή αύξηση) με αντίστοιχες μεταβολές του βάρους.

Μέτριο καταθλιπτικό επεισόδιο

A. Πρέπει να πληρούνται τα γενικά κριτήρια χαρακτηρισμού ενός επεισοδίου ως καταθλιπτικού.

B. Τουλάχιστον δύο από τα τρία συμπτώματα του κριτηρίου B πρέπει να είναι παρόντα.

Γ. Επιπρόσθετα συμπτώματα από το κριτήριο Γ πρέπει να είναι παρόντα, ώστε το σύνολο των συμπτωμάτων να είναι τουλάχιστον έξι.

Σοβαρό καταθλιπτικό επεισόδιο χωρίς ψυχωσικούς συντελεστές

Η ύπαρξη σοβαρών συμπτωμάτων όπως η ψυχοκινητική διέγερση ή επιβράδυνση μπορεί να έχουν ως αποτέλεσμα την ανικανότητα ή έλλειψη διάθεσης του ασθενή περιγράψει λεπτομερώς τη συμπτωματολογία του. Σε αυτή την περίπτωση ο χαρακτηρισμός ενός καταθλιπτικού επεισοδίου ως σοβαρού μπορεί να δικαιολογηθεί.

A. Πρέπει να πληρούνται τα γενικά κριτήρια χαρακτηρισμού ενός επεισοδίου ως καταθλιπτικού.

B. Και τα τρία συμπτώματα του κριτηρίου B πρέπει να είναι παρόντα.

Γ. Επιπρόσθετα συμπτώματα από το κριτήριο Γ πρέπει να είναι παρόντα, ώστε το σύνολο των συμπτωμάτων να είναι τουλάχιστον οκτώ.

Δ. Δεν πρέπει να υπάρχουν ψευδαισθήσεις, παραληρητικές ιδέες ή καταθλιπτική εμβροντησία.

3. ΚΑΤΑΓΡΑΦΗ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗΣ ΑΓΩΓΗΣ

Η καταγραφή της φαρμακευτικής αγωγής αφορούσε κυρίως τη χρήση αντικαταθλιπτικών φαρμάκων και πιο συγκεκριμένα εκλεκτικών αναστολέων επαναπρόσληψης σεροτονίνης (SSRIs) από τις καταθλιπτικές περιεμμηνοπαυσιακές γυναίκες. Με τον τρόπο αυτό οι καταθλιπτικές περιεμμηνοπαυσιακές γυναίκες χωρίστηκαν σε δύο υποομάδες ανάλογα με το αν ελάμβαναν ή όχι SSRIs. Στην κατηγορία των SSRIs συγκαταλέγονται οι φαρμακευτικές ουσίες σιταλοπράμη, φλουοξετίνη, φλουβοξαμίνη, παροξετίνη και σερτραλίνη. Ο διαχωρισμός αυτός έγινε για να μελετηθεί η επίδραση που έχουν τα SSRIs στα επίπεδα των ανοσολογικών παραμέτρων που εξετάζει η μελέτη. Επίσης, αναφέρεται στη βιβλιογραφία ότι τα συγκεκριμένα φάρμακα βοηθούν στην αντιμετώπιση των εξάψεων. Μελετήθηκε,

λοιπόν κατά πόσον οι περιεμμηνοπαυσιακές γυναίκες που ελάμβαναν SSRIs είχαν λιγότερες εξάψεις από τις υπόλοιπες. Η καταγραφή της αγωγής συνίστατο στη φαρμακευτική ουσία που ελάμβαναν και στο χρονικό διάστημα για το οποίο την ελάμβαναν.

4. ΨΥΧΟΜΕΤΡΙΚΗ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ

Στα πλαίσια συλλογής πληροφοριών, χρήσιμων στην καλύτερη και ορθότερη εκτίμηση της ψυχικής κατάστασης και της περιεμμηνόπαυσης, έγινε χρήση συγκεκριμένων ερευνητικών και διαγνωστικών εργαλείων.

Αυτά είναι:

- Η κλίμακα HAM-D 17 (Hamilton Depression Rating Scale) για την εκτίμηση της κατάθλιψης.
- Η κλίμακα HAM-A (Hamilton Anxiety Rating Scale) για την εκτίμηση του άγχους.

Hamilton Depression Rating Scale 17

Η Hamilton Depression Rating Scale 17 (HDRS 17) χρησιμοποιείται για την εκτίμηση καταθλιπτικών συμπτωμάτων σε παιδιά και ενήλικες. Χρησιμοποιείται ευρύτατα για την καταγραφή της μεταβολής των καταθλιπτικών συμπτωμάτων κατά τη διάρκεια αντικαταθλιπτικών θεραπειών, καθώς επίσης και για τον έλεγχο της αποτελεσματικότητας νέων αντικαταθλιπτικών φαρμάκων. Δίδεται συνήθως πριν από τη χορήγηση του αντικαταθλιπτικού φαρμάκου καθώς και ύστερα από κάποιο ικανό διάστημα χορήγησης της θεραπείας, με σκοπό να καταγραφεί η μεταβολή των καταθλιπτικών συμπτωμάτων και να ρυθμιστεί κατάλληλα η φαρμακευτική αγωγή. Το μειονέκτημα της HDRS είναι το γεγονός ότι συμπληρώνεται από τον εξεταστή και όχι από τον ασθενή, με συνέπεια να υπεισέρχεται ο υποκειμενικός παράγοντας, σε αντίθεση με άλλες κλίμακες που τις συμπληρώνει ο ασθενής.

Υπάρχουν διάφορες μορφές της κλίμακας ανάλογα με τον αριθμό των ερωτήσεων. Στην παρούσα μελέτη οι ερωτήσεις ήταν 17 (HAM-D 17). Εκτός από τη συνέντευξη, χρήσιμες πληροφορίες για τη συμπλήρωση της κλίμακας μπορεί να δοθούν από φίλους και συγγενείς του ατόμου, καθώς και να αντληθούν από τον ιατρικό του φάκελο.

Η HAM-D 21 περιέχει τέσσερις επιπλέον ερωτήσεις, οι οποίες δεν αφορούν τη βαρύτητα της κατάθλιψης, αλλά εξετάζουν συμπτώματα που είναι δυνατόν να συνοδεύουν μία καταθλιπτική διαταραχή, όπως οι παρανοϊκές ιδέες και οι ιδεοληψίες.

Τα θέματα που τίγονται στις 17 ερωτήσεις της HAM-D αφορούν το καταθλιπτικό συναίσθημα, αισθήματα ενοχής, αυτοκτονία, εργασιακές δυσκολίες, ψυχοκινητική επιβράδυνση, άγχος, ανησυχία, γαστρεντερικές και άλλες σωματικές διαταραχές, απώλεια της λίμπιντο, υποχονδρίαση, έλλειψη εναισθησίας και απώλεια βάρους.

Από τις 17 ερωτήσεις οι 9 βαθμολογούνται από 0 έως 4, ενώ οι υπόλοιπες 8 από 0 έως 2. Στις 9 ερωτήσεις το 0 αντιπροσωπεύει την απουσία καταθλιπτικών συμπτωμάτων, το 1 εκφράζει αμφιβολία για την ύπαρξη καταθλιπτικών συμπτωμάτων, το 2 σημαίνει ήπια καταθλιπτικά συμπτώματα, το 3 σηματοδοτεί μέτρια συμπτώματα, ενώ το 4 σοβαρά. Στις υπόλοιπες 8 ερωτήσεις το 0 αντιπροσωπεύει την απουσία συμπτωμάτων, το 1 εκφράζει αμφιβολία για την ύπαρξη καταθλιπτικών συμπτωμάτων, ενώ το 2 σημαίνει την αδιαμφισβήτητη ύπαρξη συμπτωμάτων.

Το συνολικό αποτέλεσμα της κλίμακας αποτελεί έναν δείκτη της ύπαρξης και της βαρύτητας της κατάθλιψης. Συγκεκριμένα:

HAM-D score	Κατάθλιψη
<10	Απουσία
10-13	Ήπια
13-17	Μέτρια
>17	Σοβαρή

Hamilton Anxiety Scale

Η Hamilton Anxiety Scale (HAM-A) είναι μία κλίμακα με 14 θέματα που υπολογίζει τη βαρύτητα των συμπτωμάτων του άγχους σε παιδιά και ενήλικες.

Χρησιμοποιείται για την εκτίμηση της αποτελεσματικότητας των θεραπειών κατά του άγχους και κυρίως για τον έλεγχο της αποτελεσματικότητας των φαρμάκων που καταπολεμούν το άγχος. Αυτό γίνεται με τη χορήγηση της HAM-A πριν από την έναρξη της φαρμακευτικής καθώς και ύστερα από κάποιο ικανό διάστημα χορήγησης

της θεραπείας, με σκοπό να καταγραφεί η μεταβολή των συμπτωμάτων του άγχους και να ρυθμιστεί κατάλληλα η φαρμακευτική αγωγή.

Η HAM-A δημιουργήθηκε από το Max Hamilton το 1959. Υπολογίζει το συνολικό άγχος, το ψυχικό άγχος που εκδηλώνεται με ψυχοκινητική ανησυχία και ψυχική δυσφορία, καθώς και το σωματικό άγχος που αφορά σωματικά ενοχλήματα, τα οποία προέρχονται από το άγχος.

Το μειονέκτημα της HAM-A είναι το γεγονός ότι συμπληρώνεται από τον εξεταστή και όχι από τον ασθενή, με συνέπεια να υπεισέρχεται ο υποκειμενικός παράγοντας, σε αντίθεση με άλλες κλίμακες που τις συμπληρώνει ο ασθενής.

Αποτελείται από 14 ερωτήσεις που βαθμολογούνται από 0 έως 4. Το ψυχικό άγχος εξετάζεται από 7 ερωτήσεις, ενώ το σωματικό άγχος από τις υπόλοιπες 7.

Σύμφωνα με το Hamilton τομείς ψυχικού άγχους που εξετάζει η κλίμακά του είναι η γενική αγχώδης διάθεση, αυξημένος φόβος, αίσθημα έντασης και διαταραχές συγκέντρωσης. Αντίθετα, σωματικά συμπτώματα είναι τα μυϊκά άλγη, αίσθημα αδυναμίας, καρδιαγγειακά προβλήματα και υπερκινητικότητα.

Η βαθμολόγηση των 14 ερωτήσεων γίνεται από 0 έως 4. Το 0 σημαίνει ότι δεν υπάρχει άγχος, το 1 σημαίνει ήπιο άγχος, το 2 σημαίνει μέτριο άγχος, το 3 σοβαρό άγχος και το 4 πολύ σοβαρό άγχος που οδηγεί σε έκπτωση της λειτουργικότητας. Το συνολικό σκορ κυμαίνεται από 0 έως 56. Το σκορ για τις 7 ερωτήσεις ψυχικού άγχους είναι από 0 έως 28, ενώ για τις 7 ερωτήσεις σωματικού άγχους είναι και πάλι από 0 έως 28.

Η σοβαρότητα του άγχους καθορίζεται ως εξής:

HAM-A score	Άγχος
<17	Απουσία
18-24	Ήπιο
25-30	Μέτριο
>30	Σοβαρό

5. ΣΥΛΛΟΓΗ ΔΕΙΓΜΑΤΩΝ ΑΙΜΑΤΟΣ

Για τη μέτρηση των ορμονικών και ανοσολογικών δεικτών της μελέτης ήταν απαραίτητη η λήψη αίματος. Αυτή γινόταν τις πρωϊνές ώρες (8-12 π.μ) και το αίμα συλλεγόταν σε φιαλίδια. Στη συνέχεια γινόταν η φυγοκέντρωση των δειγμάτων στις

3.500 στροφές για 5 λεπτά σε θερμοκρασία δωματίου και η παραλαβή του ορού. Αυτός κατόπιν τοποθετείτο σε βαθιά ψύξη (-80°C). Το χρονικό διάστημα από την αιμοληψία μέχρι και την τοποθέτηση του ορού στο ψυγείο δεν ξεπερνούσε τα 30 λεπτά, για να μην αλλοιωθούν οι δείκτες που επρόκειτο να μετρηθούν.

6. ΜΕΤΡΗΣΗ ΑΝΟΣΟΛΟΓΙΚΩΝ ΔΕΙΚΤΩΝ

Μετά την συγκέντρωση ολόκληρου του πληθυσμού που αποτελείτο από 107 γυναίκες, άρχισε η διαδικασία μέτρησης των ανοσολογικών δεικτών. Συγκεκριμένα, έγινε απόψυξη του αποθηκευμένου ορού, ο οποίος μεταφέρθηκε στο Εργαστήριο Ανοσολογίας και Ιστοσυμβατότητας του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Λάρισας για τη μέτρηση των ανοσολογικών δεικτών.

ΑΝΟΣΟΛΟΓΙΚΟΙ ΔΕΙΚΤΕΣ

Οι ανοσολογικοί δείκτες που υπολογίστηκαν ήταν:

- TRF (τρανσφερίνη)
- AAT (α₁ αντιτρυψίνη)
- SAA (πρωτεΐνη Α του αμυλοειδούς του ορού)
- HPT (απτοσφαιρίνη)
- C3 (παράγων 3 του συμπληρώματος)
- C4 (παράγων 4 του συμπληρώματος)
- CRP (C-αντιδρώσα πρωτεΐνη)
- TgAb (αντιθυρεοσφαιρινικά αντισώματα)
- TPO-Ab (αντισώματα έναντι περοξειδάσης)
- TNF-α (παράγων νέκρωσης των όγκων α)
- IL-6 (ιντερλευκίνη-6)
- IL-10 (ιντερλευκίνη 10)

TgAb

Μέθοδος: ELISA

Η ανοσοενζυμική μέθοδος ELISA (QUANTA Lite™ Thyroid T ELISA) χρησιμοποιείται για τον προσδιορισμό αυτοαντισωμάτων θυρεοσφαιρίνης στον ανθρώπινο ορό.

Αρχή μεθόδου

Το κεκαθαρισμένο ανθρώπινο αντιγόνο της θυρεοσφαιρίνης είναι συνδεδεμένο στα πηγαδάκια της μικροπλάκας από πολυστυρένιο και 100 µl αραιωμένων δειγμάτων ασθενών προσθέτονται στα πηγαδάκια επιτρέποντας τα αντιθυροειδικά αντισώματα να συνδεθούν με το ακινητοποιημένο αντιγόνο. Μη αντιδρώντα αντισώματα ξεπλένονται και προστίθεται αντιανθρώπινο IgG αντίσωμα συνδεδεμένο με ένζυμο. Η δεύτερη επώαση επιτρέπει τη σύνδεση του αντιανθρώπινου IgG αντισώματος με τα σχηματισμένα συμπλέγματα αντισώματος-ακινητοποιημένου αντιγόνου. Στη συνέχεια η προσθήκη υποστρώματος υπεροξειδάσης προκαλεί χρωματική αλλαγή ανάλογη με τη συγκέντρωση των αντισωμάτων. Μετά τη διακοπή της ενζυματικής παραγωγής χρώματος, η παρουσία ή απουσία αντισωμάτων συγκρίνεται με την οπτική πυκνότητα των προτύπων αναφοράς.

Φυσιολογικές τιμές: 0-250 Units/ml

TPOAb

Μέθοδος: ELISA

Η ανοσοενζυμική μέθοδος ELISA (QUANTA Lite™ Thyroid M ELISA) χρησιμοποιείται για τον προσδιορισμό αυτοαντισωμάτων θυροειδικής υπεροξειδάσης στον ανθρώπινο ορό. Αντισώματα έναντι του θυροειδικού μικροσωματικού αντιγόνου μετρώνται σε αυτήν την εξέταση. Έχει διαπιστωθεί ότι το κύριο αντιγόνο των θυροειδικών μικροσωμάτων είναι το ένζυμο της θυροειδικής υπεροξειδάσης TPO.

Αρχή μεθόδου

Η ίδια με την TgAb.

Φυσιολογικές τιμές: 0-100 Units/ml

Πρωτεΐνες οξείας φάσης

Προσδιορίστηκαν με ανοσονεφελόμετρία (Nefelometer, BN II System, Dade Behring) σε δείγματα ορού οι ακόλουθες πρωτεΐνες οξείας φάσεως: CRP, αμυλοειδές Α του ορού (SAA), α₁-αντιθρυψίνη (AAT), τρανσφερίνη (TRF), απτοσφαιρίνη

(HPT), C3, C4. Τα δείγματα ορού συντηρούνταν σε aliquots στους -80°C και πριν την επεξεργασία τους γινόταν απόψυξη ώστε να βρίσκονται σε θερμοκρασία δωματίου.

Κυτταροκίνες

Οι κυτταροκίνες IL-6, IL-10 και TNF- α προσδιοίστηκαν με την ανοσοενζυμική μέθοδο ELISA (ELISA BM της εταιρίας Bender MedSystems).

Αργή μεθόδου

Ένα μονοκλωνικό αντίσωμα της κυτταροκίνης βρίσκεται προσροφημένο πάνω σε μικροπηγάδια πλακετών. Όταν το αντίσωμα έρθει σε επαφή με τον ορό που περιέχει την κυτταροκίνη, ενώνεται με αυτήν. Στη συνέχεια ένα πολυκλωνικό αντίσωμα της κυτταροκίνης προστίθεται και σχηματίζει δεσμό με την κυτταροκίνη που έχει ενωθεί με το πρώτο (μονοκλωνικό) αντίσωμα. Το προϊόν που προκύπτει έχει χρωματιστεί τόσο όσο αναλογεί στην ποσότητα της κυτταροκίνης που υπάρχει στο δείγμα.

7. ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ

Η στατιστική ανάλυση πραγματοποιήθηκε με τη βοήθεια του στατιστικού πακέτου SPSS 15.0. Το επίπεδο σημαντικότητας τέθηκε στο $\alpha=0.05$ για δίπλευρους ελέγχους, δηλαδή ο έλεγχος θεωρήθηκε ότι καταλήγει σε στατιστικά σημαντικό συμπέρασμα όταν Sig. ή p-τιμή ελέγχου μικρότερη του 0.05. Λόγω του μεγάλου πλήθους στατιστικών ελέγχων που πραγματοποιήθηκαν τιμές σημαντικότητας μεταξύ 0.01 και 0.05 θεωρήθηκαν οριακά σημαντικές.

Υπολογίστηκαν περιγραφικά στατιστικά μέτρα. Εφαρμόστηκε ο έλεγχος Shapiro-Wilk για την αξιολόγηση της υπόθεσης ότι τα δεδομένα για τις καταγεγραμμένες ποσοτικές μεταβλητές ακολουθούν την κανονική κατανομή. Εφαρμόστηκε το t-test για τη σύγκριση μεταξύ μέσων τιμών ποσοτικών μεταβλητών (π.χ. εργαστηριακών μετρήσεων). Εφαρμόστηκαν επίσης οι μη-παραμετρικοί έλεγχοι Wilcoxon-Mann-Whitney και Kruskal-Wallis για τη σύγκριση μεταξύ ποσοτικών μετρήσεων σε δύο και σε τρεις ομάδες αντίστοιχα. Για τον υπολογισμό των

συσχετίσεων μεταξύ ποσοτικών ή ποιοτικών διατεταγμένων μεταβλητών
υπολογίστηκε ο συντελεστής συσχέτισης κατά Spearman ρ .

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Δημογραφικά χαρακτηριστικά

Στη μελέτη πήραν μέρος 107 γυναίκες που βρίσκονταν στη φάση της κλιμακτηρίου.

Το δείγμα χωρίστηκε στις εξής ομάδες:

A. Περιεμμηνοπαυσιακές γυναίκες χωρίς ψυχοπαθολογία . (59 άτομα)

B. Περιεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με κατάθλιψη (47 άτομα)

B1. Περιεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με κατάθλιψη που ελάμβαναν φαρμακευτική αγωγή με εκλεκτικούς αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης (SSRIs). (21 άτομα)

B2. Περιεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με κατάθλιψη που δεν ελάμβαναν φαρμακευτική αγωγή. (26 άτομα)

Η κατάθλιψη διαχωρίστηκε σε ήπια, μέτρια ή μείζονα, σύμφωνα με το ταξινομικό σύστημα ICD-10.

Γ. Περιεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με άγχος. (46 άτομα)

Η ηλικία του δείγματος των εξεταζομένων είναι ένα από τα δημογραφικά χαρακτηριστικά που διερευνήθηκε. Το νεότερο άτομο της μελέτης ήταν 40 ετών και το μεγαλύτερο 58. Ο μέσος όρος ηλικίας του δείγματος ήταν 49,9 έτη και η τυπική απόκλιση ήταν 5,9.

Η ηλικιακή κατανομή των ομάδων του δείγματος είναι η παρακάτω:

Ομάδες	N	Min(yrs)	Max(yrs)	Mean(yrs)	SD
A	58	40	57	50,34	2,74
B	47	40	57	50,13	3,96
B1	21	43	57	51,04	3,85
B2	26	40	56	49,42	3,94
Γ	46	41	58	50,36	3,98
Σύνολο	107	40	58	49,90	5,90

Πίνακας 1. Ηλικιακή κατανομή των ομάδων του δείγματος

Η διερεύνηση της οικογενειακής κατάστασης των ατόμων της μελέτης έδειξε ότι 93 γυναίκες ήταν έγγαμες, 10 ήταν διαζευγμένες, 3 ήταν χήρες και 1 ήταν άγαμη.

Η ομάδα Α αποτελείτο από 58 γυναίκες εκ των οποίων οι 52 ήταν έγγαμες (89,6%), οι 5 ήταν διαζευγμένες (8,6%) και η 1(1,8%) ήταν άγαμη.

Η ομάδα Β αποτελείτο από 47 γυναίκες εκ των οποίων οι 39 ήταν έγγαμες (83%), οι 5 ήταν διαζευγμένες (10,6%) και 3 ήταν χήρες (7,6%).

Η ομάδα Γ αποτελείτο από 46 γυναίκες εκ των οποίων οι 38 ήταν έγγαμες (82,6%), οι 5 ήταν διαζευγμένες (10,86%) και 3 ήταν χήρες (6,5%).

Ομάδες	N	Έγγαμες	Άγαμες	Διαζευγμένες	Χήρες
A	58	52 (89,6%)	1 (1,8%)	5 (8,6%)	0 (0%)
B	47	39 (83%)	0 (0%)	5 (10,6%)	3 (7,6%)
Γ	46	38 (82,6%)	0 (0%)	5 (10,86%)	3(6,5%)
Σύνολο	107	93 (87%)	1 (0,9%)	10 (9,3%)	3 (2,8%)

Πίνακας 2. Οικογενειακή κατάσταση των ομάδων του δείγματος

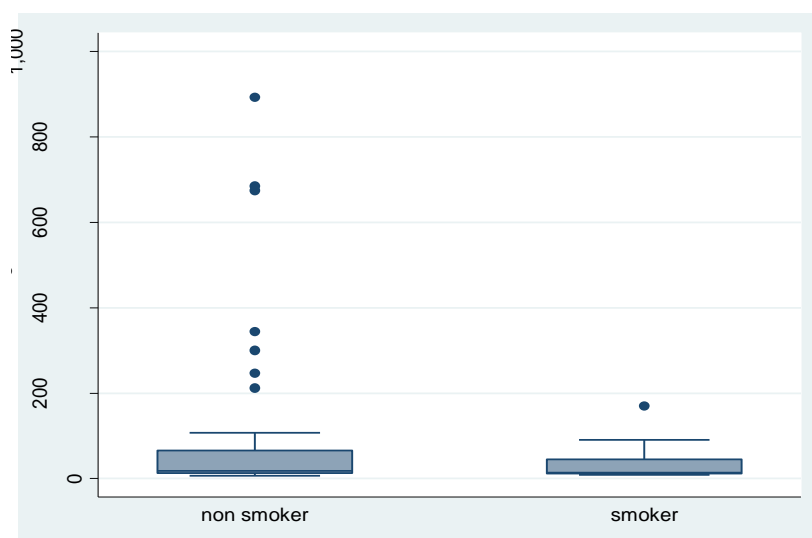
Το κάπνισμα ήταν ένα ακόμη δημογραφικό στοιχείο που μελετήθηκε. Από τις 107 γυναίκες που συμμετείχαν στη μελέτη οι 30 (28%) ήταν καπνίστριες και οι 77 (72%) δεν κάπνιζαν.

Στη συνέχεια ερευνήθηκε κατά πόσον το κάπνισμα συσχετιζόταν με τα επίπεδα των τιμών των ορμονικών και ανοσολογικών δεικτών που επρόκειτο να μελετηθούν.

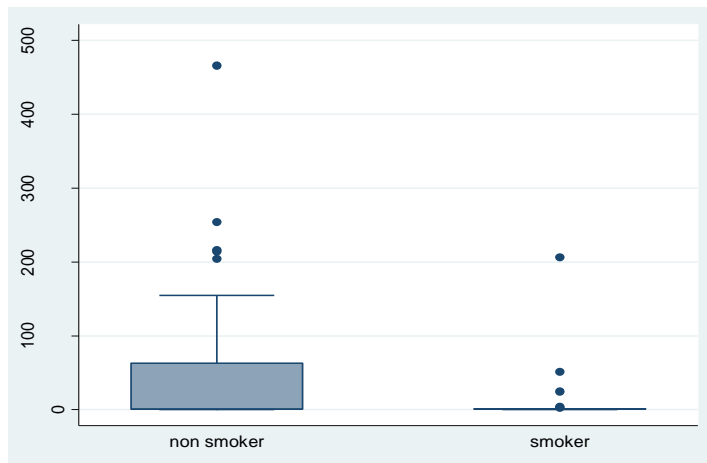
ΔΕΙΚΤΕΣ	ΚΑΠΝΙΣΤΡΙΕΣ	ΜΗ ΚΑΠΝΙΣΤΡΙΕΣ	t-test	p-value	CI (95%)
TRF (mg/dl)	261,13± 44,14	256,03± 49,94	-0,405	0,687	-30,29 - 20,08
AAT (mg/dl)	150,04± 17,19	149,15± 26,74	-0,143	0,887	-13,35 - 11,57
SAA (mg/dl)	0,87 ± 0,62	1,61 ± 4,94	0,717	0,476	-1,33 - 2,82
C3 (mg/dl)	160,87± 36,45	140,97± 41,25	-1,913	0,061	-40,70 - 0,91
HPT (mg/dl)	141,11± 41,49	145,22± 49,63	0,334	0,740	-20,50 - 28,73
C4 (mg/dl)	35,73 ± 16,10	35,02 ± 23,22	-0,130	0,897	-11,70 - 10,27
CRP (mg/dl)	0,30 ± 0,54	0,26 ± 0,38	-0,366	0,715	-0,28 - 0,19
TgAb (U/ml)	33,37 ± 38,88	105,36± 204,50	2,159	0,036	4,79 - 139,18
TPOAb(U/ml)	12,96 ± 43,59	52,03 ± 99,47	2,150	0,036	2,70 - 75,43
TNF-α (pg/ml)	2,81 ± 5,24	2,00 ± 3,44	-0,748	0,457	-2,96 - 1,34
IL-6 (pg/ml)	0,85 ± 1,63	1,09 ± 3,40	0,316	0,753	-1,29 - 1,78
IL-10 (pg/ml)	1,19 ± 3,26	1,43 ± 3,01	0,295	0,769	-1,37 - 1,85

Πίνακας 3. Μέση τιμή ± SD ανοσολογικών δεικτών στις καπνίστριες και στις μη καπνίστριες της μελέτης και διερεύνηση επηρεασμού της μέσης τιμής των συγκεκριμένων δεικτών από το κάπνισμα.

Σχετικά με τη θυρεοειδική λειτουργία βρέθηκε ότι οι καπνίστριες είχαν οριακά χαμηλότερες τιμές αντισωμάτων έναντι της θυρεοσφαιρίνης TgAb (t= 2,159, df=43,750, p διπλής κατεύθυνσης=0,036) και TPO-Ab (t= 2,150 , df=57,940, p διπλής κατεύθυνσης=0,036)



Γράφημα 1: Σύγκριση τιμών TgAb ανάμεσα σε καπνίστριες και μη καπνίστριες



Γράφημα 2: Σύγκριση τιμών TPO-Ab ανάμεσα σε καπνίστριες και μη καπνίστριες

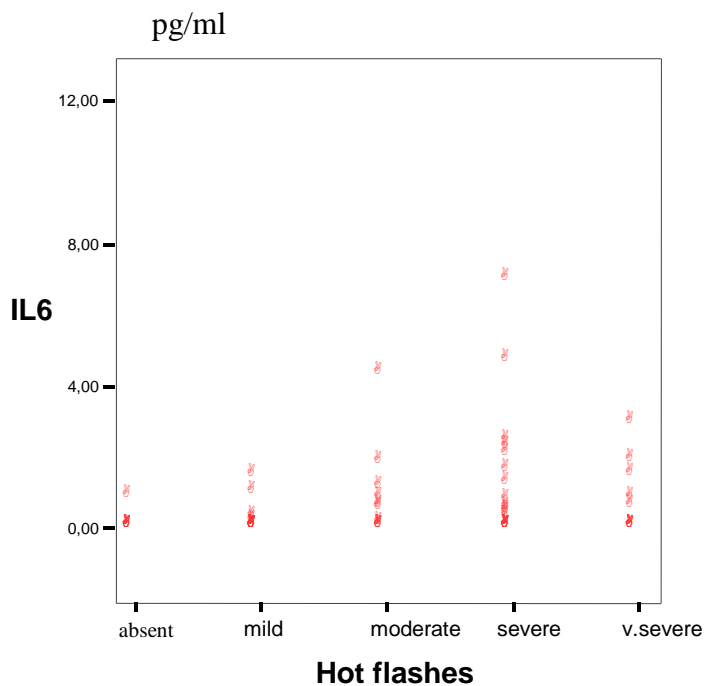
Η εμφάνιση των αγγειοκινητικών συμπτωμάτων (vasomotor symptoms) αποτελούν κύριο χαρακτηριστικό της περιεμμηνόπαυσης. Όπως αναφέρθηκε, ο όρος αγγειοκινητικά συμπτώματα περιλαμβάνει τις εξάψεις και τους νυκτερινούς ιδρώτες. Η βαθμολόγηση της βαρύτητας των αγγειοκινητικών συμπτωμάτων έγινε σύμφωνα με την κλίμακα Menopause Rating Scale ως εξής:

- 0: Καθόλου
- 1: Ήπια
- 2: Μέτρια
- 3: Έντονα
- 4. Σοβαρά (ανυπόφορα)

ΔΕΙΚΤΕΣ	ΑΠΟΥΣΙΑ	ΗΠΙΕΣ	ΜΕΤΡΙΕΣ	ΣΟΒΑΡΕΣ	ΠΟΛΥ ΣΟΒΑΡΕΣ	p
TRF (mg/dl)	259,45±52,30	266,00±63,30	263,90±41,95	243,76±31,36	264,70±46,91	0,421
AAT (mg/dl)	140,18±26,21	148,00±18,74	151,00±21,21	155,00±27,18	160,50±27,13	0,135
SAA (mg/dl)	3,44 ±9,19	0,96 ±1,02	0,86 ±0,49	0,76 ±1,06	0,82 ±0,65	0,682
C3 (mg/dl)	122,27±54,39	162,92±24,10	155,73±31,04	143,71±27,19	151,10±59,67	0,740
HPT (mg/dl)	144,79±74,37	151,98±53,83	147,45±26,21	133,18±30,59	148,03±47,32	0,450
C4 (mg/dl)	36,89 ±37,41	36,60 ±9,71	38,68 ±21,89	28,88 ±6,56	36,18 ±24,04	0,941
CRP (mg/dl)	0,30 ±0,72	0,33 ±0,49	0,27 ±0,26	0,24 ±0,32	0,21 ±0,36	0,714
TgAb (U/ml)	56,94 ±89,11	126,83±281,7	55,64 ±99,09	65,61±149,18	66,86 ±82,20	0,497
TPOAb(U/ml)	22,47 ±64,55	41,50 ±70,00	38,64 ±84,81	9,02 ±19,67	94,05±155,82	0,915
TNF-α(pg/ml)	2,17 ±4,77	1,76 ±2,44	1,17 ±2,34	1,69 ±2,70	5,78 ±7,47	0,139
IL-6 (pg/ml)	2,88 ±7,77	0,18 ±0,41	0,85 ±1,28	1,18 ±1,81	0,78 ±1,02	0,039
IL-10 (pg/ml)	2,12 ±4,57	0,13 ±0,47	2,39 ±4,01	1,08 ±2,39	2,19 ±3,88	0,143

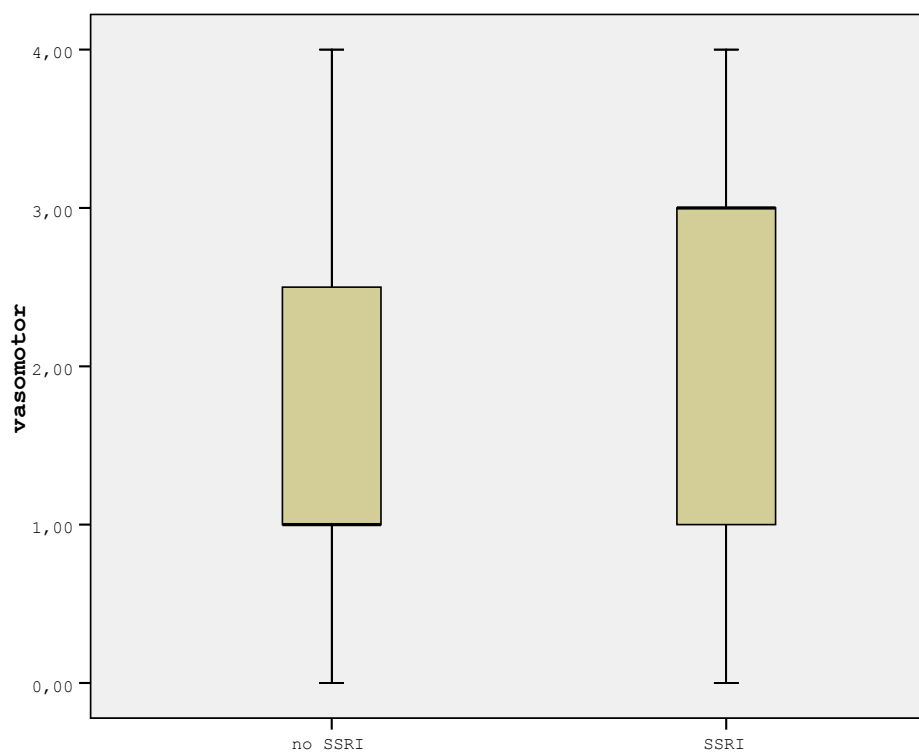
Πίνακας 4: Συσχέτιση ανοσολογικών δεικτών με την εμφάνιση και βαρύτητα των αγγειοκινητικών συμπτωμάτων. Ο πληθυσμός που μελετήθηκε χωρίστηκε σε κατηγορίες ανάλογα με την εμφάνιση και τη βαρύτητα των αγγειοκινητικών συμπτωμάτων [0: καθόλου, 1: ήπια, 2: μέτρια, 3: έντονα, 4: σοβαρά (ανυπόφορα)]. Ο πίνακας δείχνει αν η αύξηση της βαρύτητας των αγγειοκινητικών συμπτωμάτων σχετίζεται με στατιστικά σημαντική (Spearman's correlation) αύξηση ή μείωση των τιμών των ανοσολογικών δεικτών.

Αξιοσημείωτη είναι η παρατήρηση ότι βρέθηκε οριακή θετική συσχέτιση μεταξύ IL-6 και αγγειοκινητικών συμπτωμάτων (correlation coefficient= 0,257 , $p<0,05$).



Γράφημα 3: Η αύξηση της συγκέντρωσης της IL-6 έχει ως αποτέλεσμα την εμφάνιση σοβαρών εξάψεων

Επιπροσθέτως, ερευνήθηκε η ένταση των αγγειοκινητικών συμπτωμάτων σε γυναίκες που ελάμβαναν SSRI σε σχέση με αυτές που δεν έπαιρναν. Το αποτέλεσμα ήταν ότι οι γυναίκες που ελάμβαναν SSRI είχαν οριακά υψηλότερες τιμές αγγειοκινητικών συμπτωμάτων σε σχέση με τις υπόλοιπες. Η σύγκριση έγινε με τη στατιστική δοκιμασία Wilcoxon-Mann-Whitney (Wilcoxon $W= 4074,500$, $Z= -2,354$, $p<0,05$).



Γράφημα 4: Οι καταθλιπτικές γυναίκες που ελάμβαναν SSRIs είχαν σοβαρότερες εξάψεις

Συσχέτιση ανοσολογικών δεικτών με εμφάνιση κατάθλιψης και άγχους στην περιεμμηνόπαυση

ΔΕΙΚΤΕΣ	ΑΓΧΩΔΕΙΣ	ΜΑΡΤΥΡΕΣ	t-test	p-value	CI (95%)
TRF (mg/dl)	264,56 ± 45,05	246,77± 47,44	-1,527	0,132	-41,075 - 5,485
AAT (mg/dl)	152,77 ± 23,32	146,50± 25,04	-1,031	0,306	-18,420 - 5,882
SAA (mg/dl)	0,81 ± 0,85	2,01 ± 5,99	1,018	0,318	-1,229 - 3,636
C3 (mg/dl)	151,10 ± 39,00	142,20± 42,06	-0,874	0,385	-29,263 - 11,455
HPT (mg/dl)	137,74 ± 43,71	151,29 ± 50,42	1,151	0,254	-9,971 - 37,074
C4 (mg/dl)	34,62 ± 17,44	34,87 ± 24,64	0,049	0,961	-10,168 - 10,678
CRP (mg/dl)	0,27 ± 0,46	0,27 ± 0,39	-0,046	0,963	-0,226 - 0,216
TgAb (U/ml)	72,40 ± 130,60	83,58 ± 209,74	0,265	0,792	-73,105 - 95,447
TPOAb(U/ml)	45,11 ± 99,67	23,06 ± 51,37	-1,055	0,295	-63,813 - 19,700
TNF-α (pg/ml)	2,98 ± 4,86	1,03 ± 1,74	-2,353	0,022	-3,616 - -0,290
IL-6 (pg/ml)	0,74 ± 1,15	1,48 ± 4,63	0,764	0,452	-1,247 - 2,715
IL-10 (pg/ml)	1,46 ± 3,18	1,14 ± 2,91	-0,415	0,679	1,906 - 1,250

Πίνακας 5: Μέση τιμή ± SD ανοσολογικών δεικτών στις αγχώδεις και στους μάρτυρες της μελέτης και διερεύνηση επηρεασμού της μέσης τιμής των συγκεκριμένων δεικτών από το άγχος

ΔΕΙΚΤΕΣ	ΚΑΤΑΘΛΙΠΤΙ ΚΕΣ	ΜΑΡΤΥΡΕΣ	t-test	p	CI (95%)
TRF (mg/dl)	259,97± 47,54	253,65± 45,52	-0,534	0,595	-29,974 - 17,333
AAT (mg/dl)	153,95± 23,93	144,73 ± 23,55	-1,531	0,131	-21,250 - 2,814
SAA (mg/dl)	1,56 ± 4,93	0,88 ± 0,85	-0,689	0,493	-2,629 - 1,280
C3 (mg/dl)	147,41± 44,62	147,73 ± 33,21	0,031	0,976	-20,168 - 20,796
HPT (mg/dl)	142,66± 45,58	143,91 ± 49,02	0,105	0,917	-22,517 - 25,017
C4 (mg/dl)	36,14 ± 23,05	32,59 ± 15,94	-0,682	0,497	-13,931 - 6,839
CRP (mg/dl)	0,24 ± 0,31	0,32 ± 0,58	0,710	0,480	-0,142 - 0,298
TgAb (U/ml)	65,46 ± 125,29	93,99 ± 213,61	0,678	0,500	-55,494 - 112,540
TPOAb(U/ml)	46,63 ± 101,93	20,87 ± 43,19	-1,236	0,221	-67,378 - 15,871
TNF-α (pg/ml)	2,68 ± 4,64	1,11 ± 1,74	-1,939	0,058	-3,183 - 0,052
IL-6 (pg/ml)	0,67 ± 1,02	1,60 ± 4,66	1,229	0,224	-0,580 - 2,433
IL-10 (pg/ml)	1,10 ± 2,65	1,66 3,72	0,712	0,479	-1,020 - 2,150

Πίνακας 6: Μέση τιμή ± SD ανοσολογικών δεικτών στις καταθλιπτικές και στους μάρτυρες της μελέτης και διερεύνηση επηρεασμού της μέσης τιμής των συγκεκριμένων δεικτών από την κατάθλιψη.

Η συσχέτιση των ανοσολογικών δεικτών με την κατάθλιψη και το άγχος έγινε με τη βοήθεια της στατιστικής δοκιμασίας independent samples t-test.

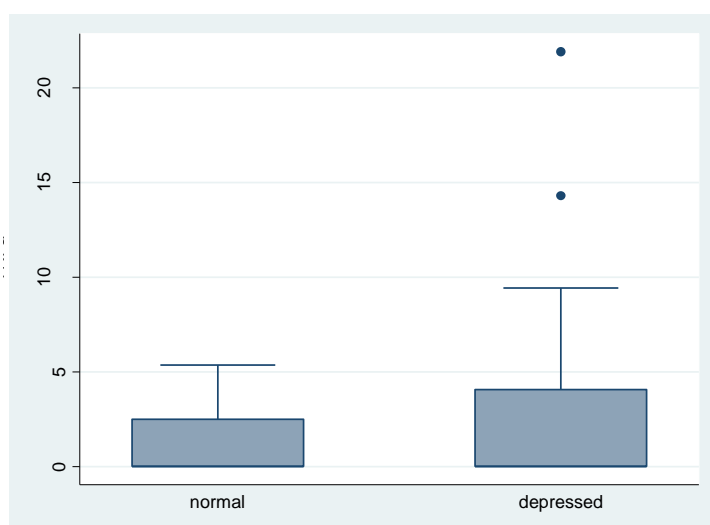
Επίδραση των πρωτεϊνών οξείας φάσεως στην περιεμμηνοπαυσιακή κατάθλιψη και το άγχος

Δε βρέθηκε κάποια συσχέτιση μεταξύ είτε των θετικών είτε των αρνητικών πρωτεϊνών οξείας φάσεως με την περιεμμηνοπαυσιακή κατάθλιψη και το άγχος.

Συγκεκριμένα, η τρανσφερίνη, η α₁-αντιτρυψίνη, η απτοσφαιρίνη, ο SAA και η CRP δε σχετίζονται με την εμφάνιση κατάθλιψης και άγχους στην περιεμμηνόπαυση. Το ίδιο ισχύει και για τους παράγοντες του συμπληρώματος C3 και C4.

Επίδραση των κυτταροκινών στην περιεμμηνοπαυσιακή κατάθλιψη και το άγχος

Από τις κυτταροκίνες βρέθηκε ότι μόνο ο TNF-α σχετίζεται οριακά θετικά με την εμφάνιση περιεμμηνοπαυσιακής κατάθλιψης (correlation coefficient= 0,225, $p < 0,05$). Η IL-6, όπως αναφέρθηκε, σχετίζεται θετικά με την εμφάνιση αγγειοκινητικών συμπτωμάτων. Η IL-10 δε φαίνεται να έχει κάποια συσχέτιση με τους παράγοντες που μελετήθηκαν.



Γράφημα 5: Συσχέτιση κατάθλιψης με TNF-a

Σχετικά με τη σοβαρότητα της κατάθλιψης, όπως αυτή ορίζεται από το ταξινομικό σύστημα ICD-10, δε βρέθηκε να υπάρχει κάποια συσχέτιση ανάμεσα στους εργαστηριακούς δείκτες που μελετήθηκαν και στη σοβαρότητα της κατάθλιψης.

ΔΕΙΚΤΕΣ	ΗΠΙΑ	ΜΕΤΡΙΑ	ΜΕΙΖΟΝΑ	r	p-value
	ΚΑΤΑΘΛΙΨΗ	ΚΑΤΑΘΛΙΨΗ	ΚΑΤΑΘΛΙΨΗ		
TRF (mg/dl)	267,87±52,01	258,10±52,69	254,31±40,61	-0,025	0,846
AAT (mg/dl)	148,92±26,00	143,80±13,01	159,05±25,87	0,180	0,151
SAA (mg/dl)	3,22 ± 8,39	0,60 ± 0,38	0,77 ± 1,08	-0,165	0,189
C3 (mg/dl)	157,92±71,10	142,90±26,98	142,16± 23,60	-0,088	0,485
HPT (mg/dl)	136,05±66,06	158,70±31,00	135,49± 37,83	-0,063	0,619
C4 (mg/dl)	48,35 ±35,87	30,04 ±11,50	31,38 ± 8,71	0,051	0,689
CRP (mg/dl)	0,25 ±0,32	0,20 ± 0,22	0,23 ± 0,33	-0,049	0,696
TgAb (U/ml)	71,61 ±112,45	44,29 ± 50,92	79,32 ± 162,10	0,057	0,650
TPOAb(U/ml)	58,30 ±97,90	13,53 ±38,87	48,84 ± 120,10	-0,071	0,569
TNF-α (pg/ml)	2,09 ± 4,02	1,76 ± 3,05	3,89 ± 5,81	0,212	0,087
IL-6 (pg/ml)	0,26 ± 0,37	0,99 ± 1,44	0,82 ± 1,01	0,186	0,135
IL-10 (pg/ml)	0,27 ± 1,02	1,84 ± 2,44	1,66 ± 3,50	0,071	0,571

Πίνακας 7: Μέση τιμή ± SD της συγκέντρωσης των ανοσολογικών δεικτών των καταθλιπτικών ασθενών, ανάλογα με τη βαρύτητα της κατάθλιψης (ήπια, μέτρια, μείζονα)

Η επίδραση των SSRIs στους ανοσολογικούς δείκτες των καταθλιπτικών και αγχωδών περιεμμηνοπαυσιακών γυναικών.

Η αντιμετώπιση της κατάθλιψης και του άγχους γίνεται κατά κύριο λόγο με τη χορήγηση αντικαταθλιπτικών φαρμάκων. Παλαιότερα χρησιμοποιούνταν ευρέως τα τρικυκλικά και τα τεταρτοκυκλικά αντικαταθλιπτικά. Τώρα τον κύριο λόγο έχουν οι εκλεκτικοί αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης (SSRIs). Οι SSRIs προτιμώνται γιατί έχουν καλύτερο προφίλ ανεπιθύμητων ενεργειών, χωρίς να υστερούν σε αποτελεσματικότητα.

Εξετάστηκε η επίδραση που μπορεί να έχουν οι SSRIs στους ανοσολογικούς δείκτες των περιεμμηνοπαυσιακών γυναικών.

Αρχικά ο πληθυσμός χωρίστηκε σε δύο ομάδες. Η πρώτη ομάδα αποτελείτο από τις γυναίκες που δεν ελάμβαναν φαρμακευτική αγωγή με SSRIs, Ενώ η δεύτερη ομάδα αποτελείτο από γυναίκες που ελάμβαναν αγωγή με SSRIs.

Στη συνέχεια χρησιμοποιήθηκε η στατιστική δοκιμασία independent samples t-test για την ανεύρεση διαφορών στις ανοσολογικές παραμέτρους που εξετάζονται.

ΔΕΙΚΤΕΣ	SSRI	OXI SSRI	t-test	p-value	CI (95%)
TRF (mg/dl)	264,83±45,62	254,62±46,99	-0,790	0,432	-36,043- 15,610
AAT (mg/dl)	157,66±24,97	147,42±23,30	-1,554	0,125	-23,406 – 2,924
SAA (mg/dl)	0,73 ± 1,10	1,50 ± 4,47	0,718	0,475	-1,370 - 2,908
C3 (mg/dl)	158,89±34,44	143,19±41,67	-1,421	0,160	-37,770- 6,375
HPT (mg/dl)	141,62±38,78	143,75±49,65	0,164	0,870	-23,880- 28,153
C4 (mg/dl)	34,43 ± 8,48	34,83 ±23,55	0,071	0,944	-11,006- 11,815
CRP (mg/dl)	0,25 ± 0,33	0,28 ±0,47	0,191	0,849	-0,219 - 0,265
TgAb (U/ml)	71,85 ±160,02	78,80 ±169,01	0,151	0,881	-85,348- 99,252
TPOAb(U/ml)	50,48 ±117,65	30,69 ±67,39	-0,855	0,396	-66,024- 26,444
TNF-α (pg/ml)	3,18 ± 4,04	1,91 ± 4,12	-1,142	0,258	-3,498 - 0,954
IL-6 (pg/ml)	0,94 ± 1,24	1,04 ± 3,38	0,126	0,900	-1,498 - 1,701
IL-10 (pg/ml)	1,04 ± 2,49	1,47 ± 3,29	0,513	0,610	-1,245 - 2,105

Πίνακας 8: Μέση τιμή ± SD ανοσολογικών δεικτών στις γυναίκες που ελάμβαναν φαρμακευτική αγωγή με εκλεκτικούς αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης (SSRIs) και στις γυναίκες που δεν ελάμβαναν SSRIs

Εν συνεχεία το η υπόθεση της χορήγησης των SSRIs εξετάστηκε κάτω από ένα διαφορετικό πρίσμα. Δηλαδή, ο πληθυσμός χωρίστηκε σε τρεις ομάδες. Η μία ομάδα αποτελείτο από γυναίκες που δεν εμφάνιζαν ψυχική διαταραχή και δεν έπαιρναν φάρμακα, η δεύτερη ομάδα από γυναίκες που είχαν κατάθλιψη, χωρίς να λαμβάνουν φαρμακευτική αγωγή και η τρίτη ομάδα από καταθλιπτικές γυναίκες που βρίσκονταν σε αγωγή με SSRIs. Στην περίπτωση αυτή εξετάστηκε κατά πόσο οι καταθλιπτικές που έπαιρναν SSRIs είχαν διαφορετικό ανοσολογικό προφίλ από τις γυναίκες που ανήκαν στις άλλες δύο ομάδες. Για τη σύγκριση αυτή χρησιμοποιήθηκε η στατιστική δοκιμασία Kruskal-Wallis.

ΔΕΙΚΤΕΣ	ΜΑΡΤΥΡΕΣ	ΚΑΤΑΘΛΙΠΤΙΚΕΣ (OXI SSRI)	ΚΑΤΑΘΛΙΠΤΙΚΕΣ (ΛΗΨΗ SSRI)	p-value (Kruskal Wallis)
TRF (mg/dl)	253,65±45,52	254,04 ± 49,35	267,65 ± 45,38	0,668
AAT (mg/dl)	144,73±23,55	150,27 ± 22,69	158,70 ± 25,33	0,110
SAA (mg/dl)	0,88 ± 0,55	2,19 ± 6,48	0,75 ± 1,13	0,239
C3 (mg/dl)	147,73±33,21	139,05 ± 49,81	158,23 ± 35,38	0,330
HPT (mg/dl)	143,91±49,02	143,08 ± 50,45	142,12 ± 39,91	0,967
C4 (mg/dl)	32,59 ± 15,94	37,99 ± 30,03	33,75 ± 8,22	0,395
CRP (mg/dl)	0,32 ± 0,59	0,22 ± 0,29	0,26 ± 0,34	0,775
TgAb (U/ml)	93,99±213,61	57,88 ± 87,80	75,28 ± 164,26	0,656
TPOAb(U/ml)	20,87 ± 43,19	41,36 ± 87,49	53,44 ± 120,58	0,943
TNF-α (pg/ml)	1,11 ± 1,74	2,62 ± 5,47	2,76 ± 3,30	0,240
IL-6 (pg/ml)	1,60 ± 4,66	0,44 ± 0,72	1,00 ± 1,30	0,209
IL-10 (pg/ml)	1,66 ± 3,72	1,22 ± 2,78	0,93 ± 2,52	0,807

Πίνακας 9: Σύγκριση μέσης τιμής ± SD ανοσολογικών δεικτών μεταξύ των μαρτύρων που δεν ελάμβαναν αντικαταθλιπτική αγωγή με SSRIs, των καταθλιπτικών που δεν έπαιρναν SSRIs και των καταθλιπτικών που έπαιρναν SSRIs.

Σύμφωνα με τον παραπάνω πίνακα δεν υπάρχουν διαφορές στους ανοσολογικούς δείκτες μεταξύ των τριών ομάδων.

Η αντίστοιχη διαδικασία ακολουθήθηκε και για τις γυναίκες που εμφάνιζαν άγχος. Δηλαδή, χωρίστηκαν σε τρεις ομάδες:

0: γυναίκες χωρίς άγχος

1: γυναίκες με άγχος που δε λαμβάνουν φαρμακευτική αγωγή

2: γυναίκες με άγχος που παίρνουν SSRIs.

Στην περίπτωση αυτή εξετάστηκε κατά πόσο οι αγχώδεις που έπαιρναν SSRIs είχαν διαφορετικό ορμονικό και ανοσολογικό προφίλ από τις γυναίκες που ανήκαν στις άλλες δύο ομάδες. Για τη σύγκριση αυτή χρησιμοποιήθηκε η στατιστική δοκιμασία Kruskal-Wallis.

ΔΕΙΚΤΕΣ	ΜΑΡΤΥΡΕΣ	ΑΓΧΩΔΕΙΣ (OXI SSRI)	ΑΓΧΩΔΕΙΣ (ΛΗΨΗ SSRI)	p-value (Kruskal Wallis)
TRF (mg/dl)	246,77± 47,44	264,33± 45,68	264,83± 45,62	0,460
AAT (mg/dl)	146,50± 25,04	148,57± 21,52	157,67± 24,97	0,155
SAA (mg/dl)	2,01 ± 5,99	0,87 ± 0,59	0,73 ± 1,10	0,221
C3 (mg/dl)	142,20± 42,06	144,42± 42,19	158,89± 34,44	0,306
HPT (mg/dl)	151,29± 50,42	134,42± 48,24	141,62± 38,78	0,625
C4 (mg/dl)	34,87 ± 24,64	34,78 ± 22,73	34,43 ± 8,48	0,303
CRP (mg/dl)	0,27 ± 0,39	0,29 ± 0,56	0,25 ± 0,33	0,678
TgAb (U/ml)	83,58± 209,74	72,88 ± 103,16	71,85± 160,02	0,659
TPOAb(U/ml)	23,06 ± 51,37	40,51 ± 84,03	50,48± 117,65	0,504
TNF-α (pg/ml)	1,03 ± 1,74	2,82 ± 5,53	3,18 ± 4,04	0,125
IL-6 (pg/ml)	1,48 ± 4,63	0,58 ± 1,07	0,94 ± 1,24	0,212
IL-10 (pg/ml)	1,14 ± 2,91	1,82 ± 3,67	1,04 ± 2,49	0,831

Πίνακας 10: Σύγκριση μέσης τιμής ± SD ανοσολογικών δεικτών μεταξύ των μαρτύρων που δεν ελάμβαναν αγωγή με SSRI, των γυναικών που εμφάνιζαν άγχος και δεν έπαιρναν SSRI και των γυναικών που εμφάνιζαν άγχος και έπαιρναν SSRI

Σύμφωνα με τον παραπάνω πίνακα δεν υπάρχουν διαφορές στους ανοσολογικούς δείκτες μεταξύ των τριών ομάδων.

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Εξετάζοντας τα αποτελέσματα της μελέτης συνάγονται τα ακόλουθα:

1. Τα αγγειοκινητικά συμπτώματα, δηλαδή οι εξάψεις και οι νυκτερινοί ιδρώτες, παίζουν καθοριστικό ρόλο στην εμφάνιση κατάθλιψης και άγχους στις περιεμμηνοπαυσιακές γυναίκες. Μάλιστα, όσο πιο έντονα είναι τα αγγειοκινητικά συμπτώματα τόσο πιο σοβαρή είναι η κατάθλιψη που εμφανίζεται.
2. Οι πρωτεΐνες οξείας φάσεως δεν παρουσιάζουν διαφορές ανάμεσα στις φυσιολογικές και στις αγχώδεις ή καταθλιπτικές.
3. Ο TNF-α ήταν αυξημένος στις καταθλιπτικές και στις αγχώδεις, κάτι το οποίο δεν παρατηρήθηκε με την IL-6 οι τιμές της οποίας δε διέφεραν μεταξύ των υπό μελέτη ομάδων. Όμως, η IL-6 ήταν αυξημένη στις γυναίκες που εμφάνιζαν έντονα αγγειοκινητικά συμπτώματα. Δεν παρατηρήθηκαν διαφορές της IL-10 στον πληθυσμό που μελετήθηκε.
4. Οι καπνίστριες του δείγματος εμφάνιζαν χαμηλότερες τιμές θυρεοειδικών αντισωμάτων TgAb και TPO-Ab.

Ξεκινώντας από τα αγγειοκινητικά φαινόμενα διαπιστώσαμε ότι συμβάλλουν σημαντικά στην εμφάνιση κατάθλιψης και άγχους. Μάλιστα, όσο πιο έντονες είναι οι εξάψεις τόσο βαριά είναι η κατάθλιψη που εμφανίζεται. Η διαπίστωση αυτή ταιριάζει με τη θεωρία του domino effect, η οποία υποστηρίζει ότι η περιεμμηνοπαυσιακή κατάθλιψη εμφανίζεται αντιδραστικά, ως αποτέλεσμα των αγγειοκινητικών φαινομένων που προκαλούν δυσφορία και επιδρούν αρνητικά στην ποιότητα ζωής των γυναικών.

Το ερώτημα που προκύπτει στο σημείο αυτό είναι ποιοι παράγοντες επηρεάζουν την εμφάνιση και την ένταση των εξάψεων καθώς και με ποιο τρόπο μπορούμε να τις αντιμετωπίσουμε. Ως γνωστό η ελάττωση της οιστραδιόλης αποτελεί καθοριστικό παράγοντα για τη δημιουργία των εξάψεων, κάτι το οποίο διαπιστώθηκε και στη δική μας μελέτη. Επιπλέον, παρατηρήσαμε ότι οι γυναίκες με τις έντονες εξάψεις είχαν υψηλότερα επίπεδα IL-6. Μέχρι τώρα έχει αναφερθεί αύξηση της IL-8 κατά κύριο λόγο, αλλά και της IL-6 σε γυναίκες που εμφάνιζαν εξάψεις (238). Όμως, η συγκεκριμένη μελέτη δεν εστίαζε στις περιεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, αλλά, αλλά

συμπεριλάμβανε και γυναίκες που είχαν υποστεί υστερεκτομή ανεξαρτήτου ηλικίας και γυναίκες που είχαν περάσει το στάδιο της κλιμακτηρίου και βρίσκονταν στην εμμηνόπαυση. Ακόμη, έχουν βρεθεί αυξημένα επίπεδα IL-6 στις εμμηνόπαυσιες γυναίκες καθώς και ότι η συγκέντρωσή της μεταβάλλεται αντιστρόφως ανάλογα με τη συγκέντρωση της DHEAS (239), συσχέτιση που δεν εμφανίστηκε στη δικιά μας έρευνα. Επίσης, αναφέρεται μείωση της παραγωγής IL-6 σε γυναίκες που ελάμβαναν θεραπεία με οιστρογόνα (240).

Σχετικά με τις κυτταροκίνες βρήκαμε μία οριακή αύξηση του TNF-α στις καταθλιπτικές και στις αγχώδεις. Αντίθετα, η IL-6 φαίνεται ότι επηρεάζει έμμεσα την εμφάνιση κατάθλιψης, με το να ενισχύει τη συχνότητα και την ένταση των εξάψεων. Δεν παρατηρούνται διαφορές στην τιμή της IL-10 καθώς και των θετικών ή αρνητικών πρωτεϊνών οξείας φάσης μεταξύ καταθλιπτικών και φυσιολογικών γυναικών. Από τη βιβλιογραφία αναφέρεται μία μελέτη που έγινε στην Ιαπωνία και βρήκε αυξημένη συγκέντρωση IL-6 και sIL-6R σε περιεμμηνόπαυσιες καταθλιπτικές γυναίκες (251). Διαπιστώνουμε λοιπόν ότι υπάρχει μία κινητοποίηση της φλεγμονώδους διεργασίας, η οποία όμως δεν είναι τόσο έντονη όσο στη μείζονα κατάθλιψη γενικά. Αυτό ίσως να οφείλεται στο γεγονός ότι η κατάθλιψη που εμφανίζεται στην κλιμακτήριο είναι κατά κύριο λόγο ήπια ή μέτρια, με συνέπεια να έχει και διαφορετικό ανοσολογικό προφίλ από τη μείζονα κατάθλιψη.

Επίσης, μελετήσαμε τη σχέση του καπνίσματος με τους ανοσολογικούς δείκτες των περιεμμηνόπαυσιων γυναικών. Βρήκαμε ότι οι καπνίστριες εμφάνιζαν χαμηλά επίπεδα αντιθυρεοειδικών αντισωμάτων TPO-Ab και Tg-Ab.

Συμπεράσματα

Από τα αποτελέσματα της μελέτης αυτής προκύπτει το ακόλουθο συμπέρασμα:

Σε ανοσολογικό επίπεδο δεν παρατηρείται η κλασσική φλεγμονώδης αντίδραση της κατάθλιψης με την αύξηση των θετικών πρωτεϊνών και την ελάττωση των αρνητικών πρωτεϊνών οξείας φάσης, καθώς και την αύξηση όλων των φλεγμονωδών κυτταροκινών.

Από τα παραπάνω προκύπτει ότι η περιεμμηνόπαυσιική κατάθλιψη έχει το δικό της ανοσολογικό προφίλ. Αυτό σημαίνει ότι η παθοφυσιολογία της κατάθλιψης δε θα

πρέπει να μελετάει γενικά την κατάθλιψη, αλλά να εξετάζει ξεχωριστά τα διάφορα είδη της κατάθλιψης, γιατί το καθένα από αυτά φαίνεται ότι έχει τα δικά του χαρακτηριστικά που χρήζουν περαιτέρω μελέτης.

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Σκοπός: Σκοπός της συγκεκριμένης μελέτης ήταν να διερευνηθούν οι ανοσιακές μεταβολές που εμφανίζονται στην περιεμμηνοπαυσιακή κατάθλιψη. Η παρούσα μελέτη προσπάθησε να διερευνήσει κατά πόσο οι μεταβολές του ανοσιακού συστήματος, μέσω της ενεργοποίησης της διεργασίας της φλεγμονής επιδρούν στην εμφάνιση περιεμμηνοπαυσιακής κατάθλιψης.

Υλικό και Μέθοδος: Η έρευνα διεξήχθη στο Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Λάρισας. Η επιλογή του πληθυσμού της μελέτης έγινε από επισκέφτηκαν το Εξωτερικό Ιατρείο Εμμηνόπαυσης της Γυναικολογικής Κλινικής καθώς και τα Εξωτερικά Ιατρεία της Ψυχιατρικής Κλινικής. 107 περιεμμηνοπαυσιακές γυναίκες συμμετείχαν στη μελέτη, από τις οποίες οι 47 ήταν ασθενείς και οι υπόλοιπες 60 ήταν υγιείς μάρτυρες. Όλες κυμαίνονταν μεταξύ 40 και 58 ετών, ενώ η περιεμμηνόπαυση ορίστηκε ως η εμφάνιση διαταραχών εμμήνου ρύσεως για τουλάχιστον 6 μήνες, χωρίς όμως την εμφάνιση αμηνόρροιας για χρονικό διάστημα μεγαλύτερο του έτους. Η διάγνωση της κατάθλιψης έγινε κατόπιν ψυχιατρικής συνέντευξης με βάση τα κριτήρια του ταξινομικού συστήματος ICD-10. Επιπροσθέτως, η κατάθλιψη ορίστηκε με τη βοήθεια της ψυχομετρικής δοκιμασίας, Hamilton Depression Rating Scale (Ham-D 17). Η ίδια διαδικασία ακολουθήθηκε για τον ορισμό μιας τρίτης ομάδας γυναικών, η οποία χαρακτηριζόταν από την εμφάνιση άγχους, δηλαδή με τη βοήθεια ψυχιατρικής συνέντευξης και της ψυχομετρικής δοκιμασίας Hamilton Anxiety Rating Scale (HAM-A). Η ομάδα των καταθλιπτικών γυναικών χωρίστηκε σε δύο υποομάδες ανάλογα με το αν ελάμβαναν ή όχι εκλεκτικούς αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης, που αποτελούν κατηγορία αντικαταθλιπτικών φαρμάκων. Στη συνέχεια έγινε αιμοληψία. Το δείγμα του αίματος (20 ml) φυγοκεντρήθηκε άμεσα στις 3500 στροφές για 5 λεπτά σε θερμοκρασία δωματίου. Ο ορός απομονώθηκε και καταψύχθηκε στους -80°C , μέχρι να γίνει η ανάλυσή του. Όταν η μελέτη ολοκληρώθηκε, ο κατεψυγμένος ορός αποψύχθηκε και στη συνέχεια υπολογίστηκαν οι ανοσολογικοί δείκτες. Συγκεκριμένα, μετρήθηκαν οι ανοσολογικές παράμετροι τρανσφερίνη, α_1 -αντιτρυψίνη, απτοσφαιρίνη, C3, C4, CRP, TNF- α , IL-6, IL-10, TgAb, TPOAb. Επιπλέον, εξετάστηκαν τα αγγειοκινητικά συμπτώματα του πληθυσμού, με τη βοήθεια της κλιμακας Menopause Rating Scale (MRS).

Αποτελέσματα: Τα αποτελέσματα της μελέτης έδειξαν ότι (α) Τα αγγειοκινητικά συμπτώματα, δηλαδή οι εξάψεις και οι νυκτερινοί ιδρώτες, παίζουν καθοριστικό ρόλο

στην εμφάνιση κατάθλιψης και άγχους στις περιεμμηνοπαυσιακές γυναίκες. (β) Οι πρωτεΐνες οξείας φάσεως, όπως η τρανσφερίνη, η α₁-αντιτρυψίνη, η απτοσφαιρίνη, ο SAA και η CRP καθώς και οι παράγοντες του συμπληρώματος C3 και C4 δεν παρουσιάζουν διαφορές ανάμεσα στις φυσιολογικές και στις αγχώδεις ή καταθλιπτικές. (γ) Ο TNF-α ήταν αυξημένος στις καταθλιπτικές και στις αγχώδεις, κάτι το οποίο δεν παρατηρήθηκε με την IL-6 οι τιμές της οποίας δε διέφεραν μεταξύ των υπό μελέτη ομάδων. Όμως, η IL-6 ήταν αυξημένη στις γυναίκες που εμφάνιζαν έντονα αγγειοκινητικά συμπτώματα. Δεν παρατηρήθηκαν διαφορές της IL-10 στον πληθυσμό που μελετήθηκε. (δ) Οι καπνίστριες του δείγματος χαμηλότερες τιμές θυροειδικών αντισωμάτων TgAb και TPO-Ab.

Συμπεράσματα: Η περιεμμηνοπαυσιακή κατάθλιψη έχει το δικό της ανοσολογικό προφίλ που τη διαφοροποιεί από τους άλλους τύπους κατάθλιψης. Ίσως, θα ήταν πιο φρόνιμο να μην αντιμετωπίζεται η κατάθλιψη σαν μία ενότητα, αλλά ως μία κλινική οντότητα που διαιρείται σε γνωστούς και καθιερωμένους τύπους, καθένας από τους οποίους χρειάζεται τη δική του προσέγγιση και θεραπεία.

Βιβλιογραφία

1. Smith RS. The macrophage theory of depression. *Med Hypotheses* 1991;35(4):298-306
2. Maes M, Smith R, Scharpe S. The monocyte-T-lymphocyte hypothesis of major depression. *Psychoneuroendocrinol* 1995;20:111-116
3. Schiepers O.J.G, Wischers M.C, Maes M. Cytokines and major depression. *Progress in Neuropsychopharmacology and Biological Psychiatry* 2005;29:201-217
4. Muller N, Schwarz M,J. A psychoneuroimmunological perspective to Emil Kraepelins dichotomy. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2008;258(S2):97-106
5. Sluzewska A, Rybakowski J, Bosmans E, Sobieska M, Berghmans R, Maes M, Wiktorowicz K. Indicators of immune activation in major depression. *Psychiatry Research* 1996;64:161-167
6. 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;85:1-74
7. Dunn A.J, Swiergiel A.H, de Beaupaire R. Cytokines as mediators of depression : What can we learn from animal studies ? *Neuroscience and Biobehavioral Reviews* 2005;29:891-909
8. Maes M, Delange J, Ranjan R, Meltzer H.Y, Desnyder R, Cooremans W, Scharpe S. Acute phase proteins in schizophrenia, mania and major depression: modulation by psychotropic drugs. *Psychiatry Research* 1997;66:1-11
9. Berk M, Wadee A.A, Kuschke R.H, O'Neill-Kerr A. Acute phase proteins in major depression. *Journal of Psychosomatic Research* 1997;43(5):529-534
10. Maes M, Scharpe S, Meltzer HY, Bosmans E, Suy E, Calabrese J, Cosyns P. Relationships between interleukin-6 activity, acute phase proteins and function of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in severe depression. *Psychiatry Res* 1993;49(1):11-27
11. Maes M. A review on the acute phase response in major depression. *Rev Neurosci* 1993;4(4):407-416

12. Maes M. Evidence for an immune response in major depression : a review and hypothesis. *Prog Neuropsychopharmacol & Biol Psychiat* 1995;19:11-38
13. Maes M, De Meester I, Verkerk R, De Medts P, Wauters A, Vanhoof G, Vandoolaeghe E, Neels H, Scharpe S. Lower serum dipeptyl peptidase IV activity in treatment resistant major depression: relationships with immune-inflammatory markers. *Psychoneuroendocrinol* 1997;22(2):65-78
14. Raison C.L, Capuron L, Miller A.H. Cytokines sing the blues : inflammation and the pathogenesis of depression. *Trends in Immunology* 2006;27:24-31
15. Suarez E.C, Krishnan P.R, Lewis J.G. The relation of severity of depressive symptoms to monocyte-associated proinflammatory cytokines and chemokines in apparently healthy men. *Psychosomatic Medicine* 2003;65:362-268
16. Pollac Y, Yirmiya R. Cytokine-induced changes in mood and behaviour: implications for “ depression due to a general medical condition”, immunotherapy and antidepressive treatment. *International Journal of Neuropsychopharmacology* 2002;5:398-399
17. Myers J.S. Proinflammatory cytokines and sickness behavior: implications for depression and cancer-related symptoms. *Oncology Nursing Forum* 2008;35(5):802-807
18. Charlton B.G. The malaise theory of depression: major depressive disorder is sickness behavior and antidepressants are analgesic. *Medical Hypotheses* 2000;54(1):126-130
19. Maes M, Yirmiya R, Norberg J, Brene S, Hibbeln J, Perini G, Kubera M, Bob P, Lerer B, Maj M. The inflammatory and neurodegenerative (I&ND) hypothesis of depression: leads for future research and new drug developments in depression. *Metab Brain Dis* 2009;24:27-53
20. Maes M. The cytokine hypothesis of depression: inflammation, oxidative and nitrosative stress (IO&NS) and leaky gut as new targets for adjunctive treatments in depression. *Neuro Endocrinol Lett* 2008;29(3):2877-291
21. Szuster-Ciesielska A, Stotwinska M, Stachura A, Marmurowska-Michalowska H, Dubas-Slemp H, Bojarska-Unak A, Kandefers-Szersen M. Accelerated apoptosis of blood leucocytes and oxidative stress in blood of patients with major depression. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry* 2008;32:686-694

22. Garcia-Bueno-B, Caso J.R, Leza J.C. Stress as a neuroinflammatory condition in brain: Damaging and protective mechanisms. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews* 2008;32:1136-1151
23. Oxenkrug G.F. Genetic and hormonal regulation of tryptophan-kynurenine metabolism. Implications for vascular cognitive impairment, major depressive disorder and aging. *Ann. NY. Acad. Sci.* 2007;1122:35-49
24. Leonard B.E, Myint A. The psychoneuroimmunology of depression. *Human Psychopharmacol Clin. Exp.* 2009;DOI :10.1002/hup
25. 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
26. Black P.H. Immune system-Central Nervous System interactions: Effect and immunomodulatory consequences of immune system mediators on the brain. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 1994;38(1):7-12
27. Stone E.A, Lin Y, Quartermain D. A final common pathway for depression ? Progress toward a general conceptual framework. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews* 2008;32:508-524
28. Gold PW, Chrousos GP. Organization of the stress system and its dysregulation in melancholic and atypical depression: high vs low CRH/NE states. *Molecular Psychiatry* 2002;7:254-275
29. Anisman H, Hayley S, Turrin N, Merali Z. Cytokines as a atressor: implications of depressive illness. *International Journal of Neuropsychopharmacology* 2002;5:357-373
30. Maes M, Van Bockstaele D.R, Van Gastel A, Song C, Schotte C, Neels H, DeMeester I, Scharpe S, Janca A. The effects of psychological stress on leucocyte subset distribution in humans: evidence of immune activation. *Neuropsychobiology* 1999;39:1-9
31. Miller A.H. Maletic V, Raison C.L. Inflammation and its discontents: the role of cytokines in the pathophysiology of major depression. *Biol Psychiatry* 2009 Article in press
32. Capuron L and Dantzer R. Cytokines and depression: the need for anew paradigm. *Brain, Behavior and Immunity* 2003;17:S119-S124

33. Himmerich H, Fulda S, linseisen J, Seiler H, Wolfram G, Himmerich S, Gedrich K, kloiber S, Lucae S, Ising M, Uhr M, Holsboer F, Pollmacher T. Depression, comorbidities and the TNF- α system. *Eur Psychiatry* 2008;23:421-429
34. Calder P.C. n-3 Polyunsaturated fatty acids, inflammation and inflammatory diseases. *Am J Clin Nutr* 2006;83(S):1505-1519
35. Maes M. Major depression and activation of the inflammatory response system. *Advances in experimental and medical biology* 1999;461:25-46
36. Lin PY, Su KP. A meta-analytic review of double-blind, placebo-controlled trials of antidepressant efficacy of omega-3 fatty acids. *J Clin Psychiatry* 2007;68(7):1056-1061
37. Dinan T, Siggins L, Scully P, O'Brien S, Ross P, Stanton C. Investigating the inflammatory phenotype of major depression: focus on cytokines and polyunsaturated fatty acids. *Journal of Psychiatric Research* 2009;43:471-476
38. Maes M, Vandoolaeghe E, Neels H, Demedts P, Wauters A, Meltzer HY, Altamura C, Desnyder R. Lower serum zinc in major depression is a sensitive marker of treatment resistance and of the immune/inflammatory response in that illness. *Biol Psychiatry* 1997;42(5):349-358
39. Pasic J, Levy W.C, Sullivan M.D. Cytokines in depression and heart failure. *Psychosomatic Medicine* 2003;65:181-193
40. Rao JS, Lee HJ, Rapoport SI, Bazinet RP. Mode of action of mood stabilizers : is the arachidonic acid cascade a common target ? *Mol Psychiatry* 2008;13(6):585-596
41. Kubera M, Maes M, Kenis G, Kim YK, Lason W. Effects of serotonin and serotonergic agonists and antagonists on the production of tumor necrosis factor α and interleukin-6. *Psychiatry Research* 2005;134:251-258
42. Simmons D.A and Broderick P.A. Cytokines, stressors and clinical depression: Augmented adaptation responses underlie depression pathogenesis. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry* 2005;29:793-807
43. Connor T.J and Leonard B.E. Depression, stress and immunological activation: the role of cytokines in depressive disorders. *Life Sciences* 1998;7:583-606

44. Miller A.H. Mechanisms of cytokine-induced behavioral changes: Psychoneuroimmunology at the translational interface. *Brain, Behavior and Immunity* 2009;23:149-158
45. Dunn A.J. Effects of cytokines and infections on brain neurochemistry. *Clin Neurosci Res* 2006;6(1-2):52-68
46. Wischers M and Maes M. The psychoneuroimmuno-pathophysiology of cytokine-induced depression in humans. *International Journal of Neuropsychopharmacology* 2002;5:375-388
47. Khairova R.A, Machado-Vieira R, Du J, Manji H.K. A potential role for pro-inflammatory cytokines in regulating synaptic plasticity in major depressive disorder. *International Journal of Neuropsychopharmacology* 2009;1-18 doi: 10.1017/S1461145709009924
48. Maletic V, Robinson M, Oakes T, Ivengar S, Ball SG, Russel J. Neurobiology of depression: an integrated view of key findings. *Int J Clin Practice* 2007;61(12):2030-2040
49. Kennis G and Maes M. Effects of antidepressants on the production of cytokines. *International Journal of Neuropsychopharmacology* 2002;5:401-412
50. O'Brien S.M, Scott L.V, Dinnan T.G. Cytokines: abnormalities in major depression and implications for pharmacological treatment. *Hum Psychopharmacol Clin Exp* 2004;19:397-403
51. Szuster-Ciesielska A, Tustanowska-Stachura A, Slotwinska M, Marmurowska-Michalowska H, Kandefor-Szerszen M. In Vitro immunoregulatory effects of antidepressants in healthy volunteers. *Polish Journal of Pharmacology* 2003;55:353-362
52. Kubera M, Lin A-H, Kenis G, Bosmans E, Van Bockstaele D, Maes M. Anti-inflammatory effects of antidepressants through suppression of the interferon- γ /interleukin-10 production ratio. *J Clin Psychopharmacol* 2001;21(2):199-206
53. Basterzi A.D, Aydemir C, Kisa C, Aksaray S, Tuzer V, Yazici K, Goka E. IL-6 levels decrease with SSRI treatment in patients with major depression. *Hum Psychopharmacol Clin Exp* 2005;20:473-476
54. Obuchowicz E, Kowalski J, Labuzek K, Krysiak R, Pendzich J, Herman Z.S. Amitriptyline and nortriptyline inhibit interleukin-1 β and tumour necrosis

- factor- α release by a rat mixed glial and microglial cell cultures. *International Journal of Neuropsychopharmacology* 2005;8:1-9
55. Reynolds J.L, Ignatowski T.A, Sud R, Spengler R.N. An antidepressant mechanism of desipramine is to decrease Tumor Necrosis Factor- α production culminating in increases in noradrenergic neurotransmission. *Neuroscience* 2005;133:519-531
56. Taler M, Bar M, Korob I, Lomnitski L, Baharav E, Grunbaum-Novak N, Weizman A, Gil-Ad I. Evidence for an inhibitory immunomodulatory effect of selected antidepressants on rat splenocytes: Possible relevance to depression and hyperactive-immune disorders. *Int Immunopharmacol* 2008;8:526-533
57. Eller T, Vasar V, Shlik J, Maron E. Pro-inflammatory cytokines and treatment response to escitalopram in major depressive disorder. *Progress in Neuropsychopharmacology & Biological Psychiatry* 2008;32:445-450
58. Tousoulis D, Drolas A, Antoniadis C, Vasiliadou C, Marinou K, Latsios G, et al. Antidepressive treatment as a modulator of inflammatory process in patients with heart failure: Effects on proinflammatory cytokines and acute phase protein levels. *Int J Cardiol* 2008 article in press
59. Castanon N, Leonard B.E, Neveu P.J, Yirmiya R. Effects of antidepressants on cytokine production and actions. *Brain, Behavior and Immunity* 2002;16:569-574
60. Huang Y-Y, Peng C, Yang Y, Wu C, Hsu W, Wang H, Chan K, Chou Y, Chen S, Chang Y. Desipramine activated Bcl-2 expression and inhibited lipopolysaccharide-induced apoptosis in hippocampus-derived adult neural stem cells. *J Pharmacol Sci* 2007;104:61-72
61. O'Sullivan J, Ryan K.M, Curtin N.M, Harkin A, Connor T.J. Noradrenaline reuptake inhibitors limit neuroinflammation in rat cortex following a systemic inflammatory challenge: implications for depression and neurodegeneration. *International Journal of Neuropsychopharmacology* 2008;1-13
62. Charlton B.G. The malaise theory of depression: major depressive disorder is sickness behavior and antidepressants are analgesics. *Medical Hypotheses* 2000;54(1):126-130

