

ROZTROUŠENÁ SKLERÓZA A DEPRESE

doc. MUDr. Eva Havrdová, CSc., MUDr. Zdena Čechová

Neurologická klinika 1. LF UK a VFN, Praha

NZZ Psychiatrická ambulance, Rakovník

Roztroušená skleróza (RS) je víceložiskové autoimunitní onemocnění CNS. Kromě neurologických příznaků je charakterizována i kognitivními a afektivními poruchami. V minulosti v učebnicích tradovanou euforii u pacientů s RS téměř nevidíme, deprese však postihuje kolem 50% pacientů. Není často diagnostikována a adekvátně léčena. Přes podíl zánětu na jejím vzniku je dobře ovlivnitelná moderními antidepresivy. Léčebné ovlivnění deprese mění zásadním způsobem kvalitu života pacienta s RS.

Klíčová slova: roztroušená skleróza, deprese, SSRI, imunopatogeneze, amitriptylin.

MULTIPLE SCLEROSIS AND DEPRESSION

Multiple sclerosis (MS) is a multifocal autoimmune disorder of CNS, characterized besides neurological signs also by both cognitive and affective dysfunction. In old text-books, MS is joined with euphoria which is nearly no more seen in clinical practice. On the contrary, at least 50% of MS patients experience depression during the course of their disease. Depression is very often underdiagnosed and undertreated. Part of the pathophysiology of depression in MS is the inflammation itself. Despite of this, depression in MS patients is very well treatable with modern antidepressants. The treatment of depression substantially improves the quality of life of MS patients.

Key words: multiple sclerosis, depression, SSRI, immunopathogenesis, amitriptylin.

Patogenetické poznámky

Roztroušená skleróza (RS) je považována za autoimunitní onemocnění, v němž se uplatňují jak děje imunopatogenetické, tak neurodegenerativní, přičemž jejich příčinný vztah není zatím zcela objasněn.

Na periferii dochází u geneticky disponovaných jedinců a za součinnosti faktorů zevního prostředí k aktivaci autoagresivních buněk, které jsou zaměřeny proti antigenům CNS, především bílé hmoty. Od počátku však nejde o prostý útok proti myelinu, ale i o zásadní axonální ztrátu, jejíž příčiny jsou nepochybně mnohočetné a individuálně (zřejmě geneticky) podmíněné. V každém případě je však axonální transsekce příčinou narůstajícího a trvalého neurologického deficitu u RS (6). V mnohočetných lézích v CNS dochází k rozpadu myelinových pochv a různé míře ztráty axonů. Na těchto dějích se podílejí imunitní buňky, aktivované makrofágy a mikroglie, protilátky, komplement, ale i porucha funkce iontových kanálů a nadbytek glutamátu, který v lézích není účinně včas odstraňován. Jako výsledek tohoto léta trvajícího procesu vidí patolog nejen rozsáhlá ložiska demyelinizace, ale také výraznou atrofii CNS, protože myelin je prostorově velmi náročný a kromě něj ubývají i axony (12).

Příčina onemocnění není známa. Z aktivace autoagresivních lymfocytů, jejichž nositeli jsou i zcela zdraví jedinci, se obviňují antigenní mimikry, např. při virových infekcích, i bakteriální superantigeny. Vyvolávajícím momentem onemocnění může kromě infekce být stres

a hormonální změny (porod, menopauza, menarche). Onemocnění se vyskytuje dvakrát tak často u žen, nepochybně částí příčin je celoživotní hormonální kolísání v organismu žen. Onemocnění se vyskytuje nejvíce v mírném pásmu, směrem k rovníku klesá. Jednou z příčin se zdá nedostatek vitamínu D v oblastech, jako je naše.

Klinický obraz

Klinická symptomatologie je určena lokalizací ložisek v bílé hmotě CNS a postižením příslušných drah. Jde o poruchy zraku (optická neuritida), senzitivní a motorické poruchy (výpadky citlivosti, parestezie, centrální obrny v různých kombinacích), poruchy vestibulo-cerebellárního aparátu (poruchy rovnováhy, ataxie, mozečkový třes), sfinkterové poruchy (urgence, retence, inkontinence), sexuální poruchy (především erektilní dysfunkce), ale také o únavu, poruchy kognitivní a afektivní (především deprese).

Kognitivní a afektivní poruchy u RS

Kognitivní poruchy jsou způsobeny lézemi v oblasti asociálních drah, v bílé hmotě temporálních a frontálních laloků, a zahrnují oblast pracovní paměti, pozornost, rychlost zpracování informací, týkají se výkonných funkcí i zrakově prostorového vnímání. Zpočátku nemusí být nápadné, ale mohou snižovat pracovní schopnost pacienta a vést bez jiné závažné invalidity ke ztrátě zaměstnání, a je proto důležité odhalit je pomocí neuropsychologických testů (2).

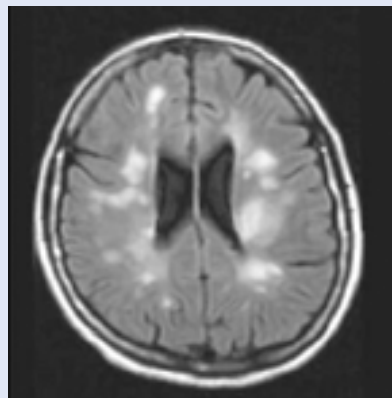
Z afektivních poruch je ve starých učebnicích zmiňována především euforie. Tento symptom však vidíme v méně než 2% případů, je vždy spojen s těžším hybným postižením a kognitivními poruchami a je vysvětlován rozsáhlým postižením frontálních laloků. Ve 45–55% případů RS však v průběhu nemoci narazíme na depresi.

Příčiny deprese u RS jsou nepochybně multifaktoriální. Jde jednak o reakci na onemocnění, jednak o přímý důsledek chorobného procesu, a nezanedbatelný může být i vedlejší účinek medikace. Deprese má u RS 3x vyšší incidenci než v ostatní populaci a je v největší korelaci se sociálním stresem (15). (Díky postupující invaliditě je důsledkem RS velmi často rozpad rodiny a ztráta zaměstnání, finanční zabezpečení a v konečném důsledku i soběstačnosti.) Nepředpokládá se genetická podmíněnost deprese.

Patologicky lze u depresivních pacientů s RS častěji najít primární cerebrální lokalizaci ložisek, léze v levé suprainulární bílé hmotě (oblasti fasciculus arcuatus) a regionální asymetrii cerebrálního krevního průtoku v limbickém kortexu. Zdá se určitá korelace mezi výskytem deprese a objemem postižené bílé hmoty mediálně v levém prefrontálním kortexu a větší korovou atrofií v oblasti přední části levého temporálního laloku (3). Častá je souvislost s akutním relapsem RS, tedy s aktivitou onemocnění (10, 13) (obrázek 1).

V mozku pacientů s RS i mimo ložiska patrná na MRI, tedy v tzv. normálně vypadající bílé hmotě, nacházíme určitý stupeň axonální ztráty, nadbytek zánětlivých cyto-

Obrázek 1. MRI pacientky s RS a depresí. Četná hyperintenzní ložiska v okolí rozšířených postranních komor (sekvence flair). Zapůjčeno z archivu Radiologické kliniky VFN a 1. LF UK Praha prof. MUDr. Zdeňkem Seidlem, CSc.



kinů (produktů imunitních buněk) a protilátek. U cytokinů i protilátek se předpokládá schopnost modulovat normální neurotransmisí vazbou na G-proteiny spojené s iontovými kanály. Přenos signálu tak může být zpomalen či změněn. Podobný mechanismus se předpokládá i při vzniku patologické únavy u RS. V imunitním systému lze během deprese najít sníženou aktivitu NK buněk, zvýšenou aktivaci buněk monocyt/makrofágového systému i T lymfocytů. Některé cytokiny pronikají do mozku (interleukin 1 je zčásti zodpovědný za hormonální změny při depresi a za poruchu HPA systému), jiné jsou tvořeny makrofágy a mikroglíí přímo v CNS (tumor nekrotizující faktor TNF). TNF je schopen vyvolat depresi, je-li podán zdravým dobrovolníkům (14).

V současné době jsou k dlouhodobé léčbě RS užívána biotechnologicky vyrobená farmaka, například interferon beta. V prvních klinických pokusech byla referována jejich schopnost zhoršit již existující depresi, eventuálně ji způsobit (což je velmi těžko prokazatelné, protože symptomy mohou časově souviset s faktem nepřiměřeného očekávání účinku od zkoušeného léčiva). Léčená deprese, která je díky farmakoterapii pod kontrolou, nepředstavuje při léčbě interferonem beta většinou problém.

I jiná farmaka užívaná v léčbě RS mohou přispět k rozvoji deprese. Jsou to především kortikosteroidy, užívané ve vysokých dávkách (krátkodobě) k léčbě akutního zhoršení choroby. Pokud je známa jakákoli psychopatologie, je třeba podávat je za hospitalizace, u pacientů s konkomitantní psychózou (schizofrenie, paranoidní psychóza) je třeba zvláštní opatrnosti, redukce dávek, eventuálně zvýšené kooperace s psychiatrem. Reakce na steroidy není u pacientů s RS uniformní. Velmi často vedou naopak ke zvýšené aktivitě a euforii a naopak jejich vysazení je provázáno depresivní symptomatologií.

Ačkoli se zdá, že u pacientů s klasickou depresí je vliv steroidů na mozkovou tkáň negativní a vede k atrofii CNS, u pacientů s RS, u nichž jde o zánětlivé poškození CNS, naopak vede opakované pravidelné podávání pulzních dávek kortikosteroidů k omezení atrofie CNS, která je jinak prominentním rysem RS (17).

Suicidalita je u pacientů s RS 7,5krát vyšší než v běžné populaci. Nejčastěji jde o muže s nástupem onemocnění před 30. rokem věku, ženy s nástupem onemocnění po 30. roce věku a o období prvních 5 let onemocnění (4).

Samotná deprese je nejčastěji diagnostikována první dva měsíce po stanovení diagnózy, kdy 40 % pacientů dokonce splňuje diagnostická kritéria pro velkou depresi a 22 % pacientů vykazuje poruchu přizpůsobení (16).

Diagnostika deprese u RS

Základem je samozřejmě rozhovor s pacientem, ale důležitá je i objektivizace podle reakce osob v jeho zázemí. Pacient s RS může mít obtíže v zaměstnání a osobním životě, způsobené depresí, ale na přímý dotaz symptomy deprese intenzivně popírá. Proto je velmi užitečné použití jednoduchých škál, které pacient často zcela pravdivě vyplní. Je třeba si uvědomit, že často bývá u pacienta přítomna kombinace deprese s únavou, což lékaři často diagnostiku ztěžuje. Někdy rozhodne až reakce na farmakoterapii. Pacient se suicidálními sklony patří do péče zkušeného psychiatra znalého problematiky RS.

Léčba deprese u RS

Nejprve je vhodné si připomenout roli serotoninu v ovlivnění imunitního systému. Lymfocyty mají na svém povrchu receptory pro serotonin. Použití fluoxetinu u experimentálního modelu RS, experimentální autoimunitní encefalomyelitidy (EAE) u myši, vede k přímému protizánětlivému efektu – omezení zánětlivé aktivity v mozku experimentálních zvířat. Použití léků typu SSRI je tedy v přímém synergistickém působení s ostatní imunomodulační léčbou RS (8, 9).

V dřívějších časech byl lékem první volby amitriptylin. V současnosti je téměř zce-

la opuštěn, a to především pro své vedlejší účinky, které u RS zhoršují únavu a snižují tak akceschopnost pacienta. Byl plně nahrazen léky typu SSRI (11). I tam, kde se amitriptylin zdál suverénní, u pseudobulbárního afektu – spastického pláče a smíchu – se ukázaly SSRI dostatečné, dokonce s nástupem účinku daleko rychlejší než v ovlivnění samotné deprese (7).

Pacienti s RS jsou velmi citliví k vedlejším účinkům řady farmak, v dávkování je proto třeba postupovat přísně individuálně. Vysoké dávky jsou potřeba jen výjimečně. Psychoterapie by měla farmakoterapii vhodně doplňovat, pacient často musí v důsledku diagnózy RS přehodnotit celý hodnotový žebříček a své plány do budoucna. Někdy je stejně tak třeba psychoterapeutického zásahu pro další členy rodiny, protože RS nepostihuje jen daného pacienta, ale i jeho okolí. I to musí přizpůsobit svůj život, život rodiny a často též plány do budoucna. I ve farmakoterapii je důležité udržet spolupráci pacienta. Často vidíme, jak pacient, který diagnózu deprese rázně odmítal, přichází po zahájení terapie jako člověk s novou kvalitou života.

V některých případech se především na počátku léčby osvědčuje kombinace antidepresiv s anxiolytiky.

Často lze antidepresivní terapii v průběhu času snížit, u mnoha pacientů (až 50%) však dojde po vysazení léčby k relapsu depresivní symptomatologie (13).

Další důvod, proč neváhat s léčbou

Pacienti s RS trpí v rámci kognitivních poruch často poruchami paměti. V procesu výběru a uchování paměťové stopy hraje klíčovou roli hipokampus, v jehož tkáni byla také prokázána neurogeneze v dospělosti. Zdá se, že v tom, co si zapamatujeme a zda dokážeme zapomenout negativní zážitky (a uchovat tak své duševní zdraví), hraje schopnost buněk gyrus dentatus hipokampu klíčovou roli. Snížená schopnost neurogeneze vede zřejmě u deprese k perpetuaci vyvolávání záporných zážitků. U těchto pacientů je prokázáno snížení objemu hipokampálního volumu na MRI. V současnosti zkoumáme vliv antidepresiv na

tuto strukturu a jejich potenciál podpořit neurogenezi u pacientů s depresivní symptomatologií u RS, tedy u původně zánětlivého onemocnění. Ověřujeme hypotézu o neuroprotektivním vlivu antidepresiv u těchto pacientů (1, 5).

Závěr

Deprese je u RS závažným, nedostatečně diagnostikovaným a nedostatečně léčeným problémem. Pacienti jsou často ponecháni sami sobě s nutností vyrovnat se v mladém věku s progredující, invalidizující chorobou. Zlepšení kvality jejich života ovlivněním depresivní symptomatiky je jedním z mála jednoduchých kroků, které pro ně lze udělat.

Literatura

1. Alfonso J, Pollevick GD, Van Der Hart MG, Flugge G, Fuchs E, Frasch AC. Identification of genes regulated by chronic psychosocial stress and antidepressant treatment in the hippocampus. *Eur J Neurosci*. 2004 Feb; 19(3): 659–666.
2. Benedict RH, Fischer JS, Archibald CJ, Arnett PA, Beatty WW, Bobholz J, Chelune GJ, Fisk JD, Langdon DW, Caruso L, Foley F, LaRocca NG, Vowels L, Weinstein A, DeLuca J, Rao SM, Munschauer F. Minimal neuropsychological assessment of MS patients: a consensus approach. *Clin Neuropsychol*. 2002 Aug; 16(3): 381–397.
3. Feinstein A, Roy P, Lobaugh N, Feinstein K, O'Connor P, Black S. Structural brain abnormalities in multiple sclerosis patients with major depression. *Neurology*. 2004 Feb 24; 62(4): 586–590.
4. Fisk JD, Morehouse SA, Brown Mg, et al. Hospital-based psychiatric service utilization and morbidity in multiple sclerosis. *Can J Neurol Sci* 1998; 25: 230–235.
5. Hashimoto K, Shimizu E, Iyo M. Critical role of brain-derived neurotrophic factor in mood disorders. *Brain Res Brain Res Rev*. 2004 May; 45(2): 104–114.
6. Havrdová E, Horáková D. Roztroušená skleróza. *Postgraduální medicína* 2004 (6) 4: 382–389.
7. Hornstein A, Seliger TG, Flax J, et al. Fluoxetine in treating emotional lability. *Brain Inj* 1993; 7/2: 189.
8. Kovářů H, Fišerová A, Kovářů F. Neuroimunomodulační změny vyvolané psychotropními látkami. In: Sikora J, Fišar Z. *Neurobiologie duševních poruch*, Galén 1999: 96–99.
9. Kovářů H, Fišerová A, Lisá V, et al. Fluoxetine induced changes in C-6 glioma cells and NK Lymphocytes. In: Sikora J, Fišar Z, Petrovický P, Jiráček R. *Biologické podklady psychických poruch*, Galén 1997: 108–111.
10. Noy S, Achiron A, Gabbay U. A new approach to affective symptoms in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Compr Psychiatry* 1995; 36: 390–395.
11. Patten SB, Metz LM. Depression in multiple sclerosis. *Psychother Psychosom* 1997; 66: 286–292.
12. Piňha J, Havrdová E. Axonální patologie u roztroušené sklerózy. *Čes a Slov Neurol a Neuroch* 68/101, 2005; No 3, 154–158.
13. Scott TF, Allen D, Price TR, McConnell H, Lang D. Characterization of major depression symptoms in multiple sclerosis patients. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 1996 Summer; 8(3): 318–323.
14. Smith RS. The macrophage theory of depression. *Med Hypotheses*. 1991 Aug; 35(4): 298–306.
15. Stenager EN, Koch-Henriksen N, Stenager E. Risk factors for suicide in multiple sclerosis. *Psychother Psychosom* 1996; 65: 86–90.
16. Sullivan MJ, Weinshenker B, Mikail S, Edgley K. Depression before and after diagnosis of multiple sclerosis. *Mult Scler* 1995; 1: 104–108.
17. Zivadinov R, Rudick RA, De Masi R, Nasuelli D, Ukmar M, et al. Effects of IV methylprednisolone on brain atrophy in relapsing-remitting MS. *Neurology*. 2001; 57(7): 1239–1247.