

# VÝSKYT DEPRESE U NEMOCNÝCH S ROZTROUŠENOU SKLEROZOU

MUDr. Alena Novotná, doc. MUDr. Edvard Ehler, CSc.

Neurologické oddělení, Krajská nemocnice, Pardubice

U nemocných s roztroušenou sklerózou se kromě ložiskových příznaků vzniklých na podkladě ohraničených zánětlivých lézí vyskytují také celkové příznaky – únava, bolesti hlavy, nespavost a psychologické změny. Nejčastějšími psychologickými změnami jsou kognitivní poruchy, které však jen u malé části nemocných postupně progredují až do vyslovené demence. Dříve popisovaná euforie nemocných s roztroušenou sklerózou je v současnosti diagnostikována u necelých 10% a častěji se váže na kolísání emočních změn na fázi deprese. Výskyt anxiety a deprese je u nemocných s RS velmi častý a blíží se až 75%. Ataky deprese se častěji vyskytují v začátku onemocnění, dále při přechodu do chronicko-progredientního stadia a jsou v časové koincidenci s léčbou. Autoři předkládají jednak soubor všech nemocných (187) léčených v poradně pro demyelinizační onemocnění neurologického oddělení KN Pardubice v roce 2000. U 60 z nich jsme diagnostikovali poruchu afektivity (deprese 46, emoční labilita 10, euforie 4). Další soubor tvoří 89 nemocných léčených imunomodulační léčbou v MS Centru Pardubice v roce 2005. U těchto nemocných byla deprese diagnostikována u 27 nemocných. Autoři se v diskuzi zabývají provokačními podněty deprese, vztahem fokálních i difúzních mozkových změn na depresi, psychosociálními faktory, nebezpečím suicidia a zejména léčbou deprese u nemocných s RS. V práci je uvedeno několik typických kazuistik. **Klíčové slova MeSH:** sclerosis multiplex – komplikácie; depressia; komorbidita.

Psychiatr. prax, 2005, roč. 6 (6): 294–296

## Uvod

Roztroušená skleroza (RS) je charakterizována výskytem ložiskových změn v bílé hmotě centrálního nervového systému (mozku, míchy a optických nervů), jejichž podkladem je demyelinizační léze při autoprodukcii protilátek proti myelinu. Následně může docházet k axonální lézi a zániku jednotlivých neuronů a glije. Klinicky je roztroušená skleroza definována ložiskovými příznaky, které se objevují v různém časovém sledu a postihují různé oblasti CNS. Kromě ložiskových symptomů vzniklých na podkladě ohraničených fokálních zánětlivých lézí se vyvíjejí také příznaky celkové – únava, bolesti hlavy, nespavost, psychologické změny (6, 9).

Nejčastějšími psychologickými změnami u roztroušené sklerózy jsou kognitivní poruchy, které se nacházejí u značné části (40–70%) (9) a v některých případech až u všech nemocných s RS (11). Vyslovená demence s nálezem pokročilé difúzní atrofie mozku se vyvíjí jen u malé části nemocných, a to až po mnohaletém chronicko-progredientním průběhu RS. Výskyt psychóz u RS je často vázán na léčbu, a to zejména na podání vysokých dávek kortikosteroidů (2). Jen vzácně se RS sdružuje s výskytem typických psychóz jako schizofrenie. Dříve často popisovaná euforie nemocných s RS, kteří si (naštěstí) ani neuvědomují tíži své choroby, je nyní pouze vzácností (7, 11). Její výskyt nepřevyšuje 10% a častěji se váže v rámci kolísajících emočních změn na fázi deprese. Časté jsou rychlé změny nálady, zvýšená dráždivost nemocných a někdy i neovladatelné střídání pláče a smíchu. Ty jsou důsledkem oboustranné poruchy inhibičních kortikobulbárních drah (pseudobulbární afektivní změny).

Výskyt anxiety a deprese u nemocných RS je velmi častý a blíží se až 75% (9). Nejsou vázány na kognitivní deficit, ani na tíži klinického postižení či na lokalizaci a případný objem MRI lézí. I když bývá většina depresí u nemocných s RS lehkého až středního stupně, může se u některých jednat o těžkou depresi. Riziko sebevraždy však je zvýšeno až 7,5krát (2). U mužů s rozvojem onemocnění do 30 let a u žen s nástupem RS po 30. roce věku je riziko deprese velké. Tyto deprese na začátku onemocnění, a to včetně sdělení diagnózy, bývají klinicky závažné. V tomto období až 40% nemocných splňuje kritéria pro velkou depresi, 22% má poruchu přizpůsobení a pouze 37% nemívá žádné poruchy nálady. Deprese bývají také vázány na klinicky závažné relapsy nemoci, na přechod z atakovitého stadia RS do sekundární progredující fáze nemoci. Často uváděná zhoršení depresí či provokace léčbou bývají spíše spojena s nerealistickým očekáváním nemocných než se samotným vlivem medikamentů (zejména interferonu beta).

Podle některých autorů se deprese vyskytují častěji v souvislosti s postižením určitých struktur mozku. Při depresi u RS se často nacházejí zánětlivé změny v levé suprainzulární bílé hmotě s postižením fasciculus arcuatus. V depresivní fázi se prokazují asymetrie regionálního mozkového průtoku v limbickém kortexu. Etiologie deprese u RS má však multifaktoriální původ (2, 3, 10). Je to jednak zánětlivý proces, který spolu s imunologickými faktory přispívá k rozvoji anxiety i deprese. U nemocných s depresí byly prokázány typické imunologické abnormality: snížená aktivita NK-lymfocytů (natural killers), zvýšená aktivace T-lymfocytů

či produkce prozánětlivých cytokinů (např. interleukin-1, tumor nekrotizujícího faktoru – TNF). Tyto změny mohou ovlivňovat serotoninový systém. V rámci RS se aktivizuje hypotalamo-hypofyzo-adrenální systém, což může dále přispívat k rozvoji deprese. Výskyt deprese v souvislosti s léčbou (kortikoidy, interferony-beta) může být právě způsoben jak ovlivněním zánětlivých faktorů (buněčných i humorálních), tak i modulací hypofyzo-adrenální osy.

Diagnostika i léčba velké většiny anxiózních a depresivních projevů nemocných s RS patří do rukou neurologů a praktických lékařů. Proto i diagnostické prostředky (testy) i výsledná úroveň diagnostiky a léčby bude odpovídat daným možnostem. Pro tyto účely se dobře hodí Beckova posuzovací škála s hodnocením lehké (10–15 bodů), středně těžké (16–23) a těžké deprese. V léčbě deprese se nejčastěji užívají SSRI, v menší míře tricyklická antidepresiva a při větším podílu anxióznosti nižší dávky benzodiazepinů. I psychoterapie s ovlivněním nálady i aktivizací nemocného může pomoci při zvládnutí deprese. U těžších depresí, při výskytu suicidálních tendencí či při déletrvajícím nedostatečném efektu anti-depresivního postupu je konzultace psychiatra jen dalším logickým postupem.

## Soubor nemocných

V roce 2000 bylo v naší poradně pro léčbu demyelinizačních onemocnění vedeno celkem 187 nemocných. U 60 z nich jsme diagnostikovali poruchu afektivity. Jednalo se o 41 žen a 19 mužů. Nejčastěji byla stanovena diagnóza deprese – u 46 nemocných, pak emoční labilita u 10 a euforie pouze u 4 nemocných.

Průměrný věk nemocných s depresí byl 48 let a EDSS skóre v rozmezí 2,0–6,5 stupně. U 4 nemocných s euforií bylo EDSS skóre 5,5–6,5 stupně (tabulka 1).

V souboru MS Centra Krajské nemocnice Pardubice z roku 2005 jsme hodnotili výskyt afektivních poruch u nemocných léčených imunomodulační terapií (DMD) – tedy interferonem beta (Betaferon, Avonex, Rebif) či glatiramer acetátem (Copaxone). Jednalo se o 89 nemocných, kteří již měli dlouhodobou DMD léčbu, a to v kombinaci s další terapií (imunosupresivní, symptomatickou). Náš soubor tvoří 61 žen a 28 mužů s remituující relabující formou RS ve věku 16 až 55 let. EDSS skóre těchto nemocných je v rozmezí 2,0–5,0 a medián trvání RS je 7 let.

V souboru nemocných s dlouhodobou DMD terapií byla diagnostikována deprese u 27 nemocných (20 žen a 7 mužů). Deprese středně těžká byla u 11 a lehká u 16 nemocných. V terapii jsme použili antidepresiva SSRI (citalopram, escitalopram, paroxetin, sertralin, fluoxetin) a u dvou nemocných amitriptylin. V začátku léčby jsme pro anxieta s neklidem byli často přinuceni nasadit anxiolytika benzodiazepinového typu. U nemocných s dlouhodobou léčbou SSRI jsme pozorovali stabilizaci klinického stavu a u části nemocných došlo i ke zlepšení neurologického nálezu – až o 0,5 stupně dle EDSS. V případě ukončení léčby jsme se neřídko setkali s rychlým rozvojem relapsu deprese.

U 13 nemocných našeho souboru (na DMD) byla diagnostikována emoční labilita, která si vyžádala krátkodobé podávání anxiolytik.

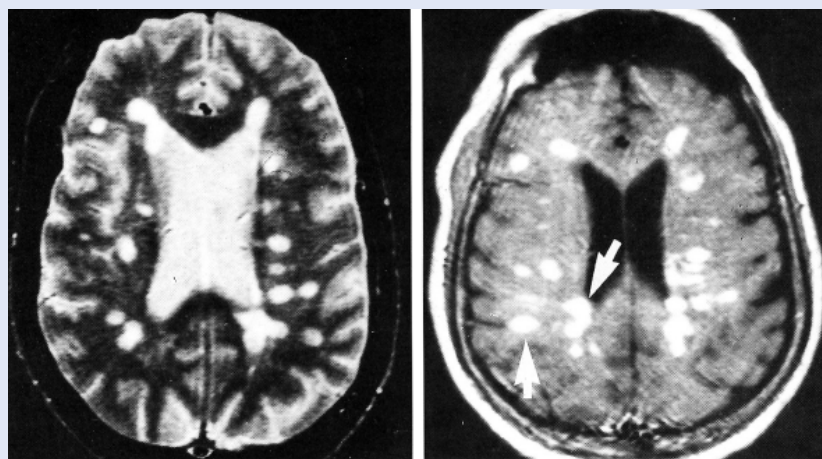
### Kazuistiky

Pětatřicetiletá žena byla přijata na neurologické oddělení pro recentně vzniklou první klinickou ataku RS (těžká retrobulbární neuritida vpravo). Pomocná vyšetření svědčila pro jistou diagnózu RS (MRI – 9 lézí, VEP – těžký nálezu vpravo, likvor došel později – avšak nalezeno 7 IgG pásovů v alkalické oblasti). Po intravenózním podání pulzní dávky 2 g Solumedrolu došlo k rozvoji akutního psychotického stavu s neklidem a následně vznikla těžká deprese. Nemocná musela být přeložena na psychiatrické oddělení. Dlouhodobě medikována SSRI (obrázek 1, obrázek 2).

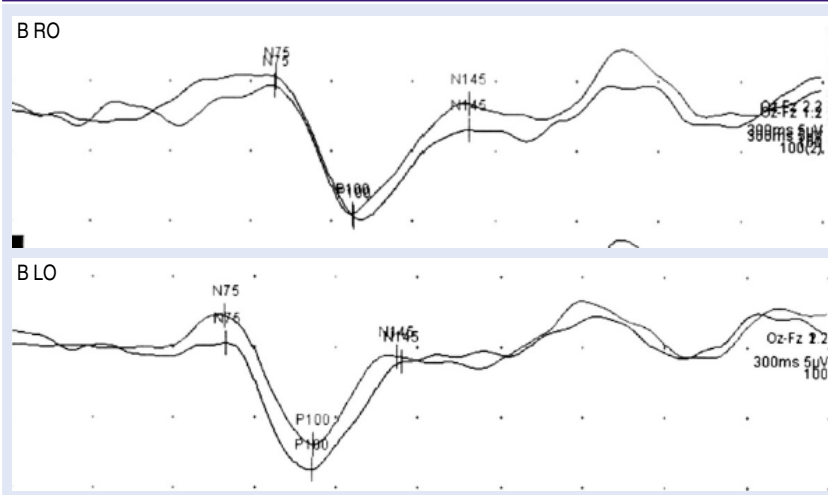
U 38leté ženy s dvouletým trváním remituující-relabující formy RS došlo k rozvoji těžkého depresivního stavu po podání pulzní dávky 3,5 g Solumedrolu intravenózně. Jednalo se o 3. ataku RS a interval mezi 2. a 3. atakou byl pouhé 2 měsíce. Depresi se podařilo zvládnout podáním SSRI při prodloužené hospitalizaci na neurologii.

Šestatřicetiletá žena s pětiletým trváním RR formy RS byla po 2 roky úspěšně léčena SSRI (citalopram) pro depresi. Avšak pro závažné rodinné problémy došlo k náhlému rozvoji těž-

**Obrázek 1.** Ložiska demyelinizace na MRI u nemocné s RS. Vlevo: T2 vážený obraz s nálezem vícečetných hyperintenzních ložiskových změn s maximem v periventrikulární oblasti. Vpravo: Po podání gadolinia se objevují ovoidní enhancing léze v bílé hmotě periventrikulárně. T2 vážený obraz. Jedná se o aktivní léze s poruchou hematoencefalické bariéry



**Obrázek 2.** Patologický nálezu na VEP vpravo (BRO) – posun komplexu N75 – P100 – N145 o 20 ms k delším latencím, a to při zachovaném tvaru komplexu. Vlevo (BLO) je nálezu v normě.



**Tabulka 2.** VEP

OKO	SVODY	N75 (ms)	P100 (ms)	N145 (ms)	P100 (uV)
Pravé	Oz-Fz	98.70	130.50	168.90	7.4
Pravé	Oz-Fz	99.30	128.40	170.40	10.1
Levé	Oz-Fz	79.80	111.60	141.90	6.1
Levé	Oz-Fz	79.50	111.00	144.30	9.1

kého depresivního stavu. Po psychiatrické konzultaci byl vysazen SSRI a nově nasazen mirtazapin v dávce 30 mg. V průběhu dvou týdnů se psychický stav výrazně zlepšil. Nadále byla nemocná ponechána dosavadní kombinované imunosupresivní a imunomodulační terapie.

### Diskuze

V průběhu života se u nemocných s RS vyskytuje deprese v 50%, přičemž „roční prevalence deprese“ dosahuje až 20% (10). U našich nemocných se afektivní porucha vyskytla ve 32%. Většinou se jednalo o lehkou až střední depresi, často v kombinaci s úzkostí, méně často o dystymii. S těžkou depresí (BDI > 23)

jsme se u našich nemocných s dlouhodobou DMD terapií setkali pouze u 12% nemocných.

Únava je výrazným příznakem nemocných s RS a nemá prokázaný vztah ani k disabilitě a ani k depresi. Téměř 75% nemocných s RS mívá v průběhu života nadměrnou únavu. Únava kolísá v průběhu dne ve vztahu k tělesné teplotě – nejvíce je vyjádřena v odpoledních hodinách a pozdě večer ustupuje (9).

Vztahem ložiskového poškození určitých mozkových oblastí a zvýšeného výskytu deprese se zabývají četní autoři (4, 5, 6). Ve starších pracích se udávalo typické postižení levé temporální kortikosubkortikální oblasti, jindy bílé hmoty selektivně v oblasti fasciculus arcuatus vlevo,

**Tabuľka 1. Škála úrovně invalidity u sclerosis multiplex (EDSS skóre)**

0.	Neurologické vyšetření v normě Funkční systémy (FS) – stupně 0
1.0	Bez invalidity Minimální příznaky v jednom FS
1.5	Bez invalidity Více než 1 x 1 FS
2.0	Minimální invalidita V jednom FS
2.5	Minimální invalidita Ve dvou FS
3.0	Středně těžká invalidita Pacient zcela samostatně chodí
3.5	Středně těžká invalidita Samostatně chodící
4.0	Relativně těžká invalidita Schopen ujit 500 metrů, nezávislý
4.5	Relativně těžká invalidita Ujde 300 metrů, vyžaduje pomoc
5.0	Závažná invalidita Ujde 200 metrů, vyžaduje častou pomoc, pomůcky
5.5	Těžká invalidita Ujde 100 metrů, závislý
6.0	Jednostranná asistence (hůl, berle) Ujde 100 metrů s odpočinkem
6.5	Konstantní oboustranná asistence Ujde 20 metrů bez odpočinku
7.0	Odkázán na invalidní vozík Ujde 5 metrů s pomocí osoby
7.5	Striktně odkázán na inv. vozík Schopen jen několika kroků
8.0	Omezen na lůžko, křeslo, vozík Mimo lůžko po většinu dne
8.5	Omezen na lůžko po většinu dne V některých úkonech soběstačný
9.0	Odkázán na lůžko a pomoc druhých Může jíst a komunikovat
9.5	Totálně nesoběstačný, ležící Nesvede jíst a komunikovat
10.0	Smrt v důsledku sclerosis multiplex

další autoři zdůrazňovali vztah objemu léze periventriculárně v pravé temporální krajině k rozvoji deprese. V současných pracech se již nepřikládá důležitost vztahu lokalizace cerebrální léze ani objemu MRI lézí k rozvoji a tíži afektivních poruch (1, 9). Avšak ani těžší disabilita způsobená mnohočetnými a objemově výraznými MRI lézemi není podstatnějším důvodem deprese. Na depresi se podílí jen asi 10% (4).

Etiologie deprese je multifaktoriální a na jejím vzniku se podílejí faktory biologické (včetně vlastního autoimunitního procesu), psychosociální i sociální. Z imunologických faktorů byl opakovaně prokázán vztah snížené aktivity NK buněk, zvýšené aktivity makrofágového systému i T-lymfocytů k depresi u RS. Z humorálních zánětlivých faktorů se uvádí interleukin-1 a TNF (2, 4).

Psychosociální faktory se nepochybně účastní na vzniku anxiety i deprese při vzniku nemoci, při poruchách funkce centrálního nervového systému, se kterými se dosud zdravý jedinec setkává (třes, ataxie, závratě, výpadky zorného pole, dvojité vidění). Následuje období, kdy si nemocný uvědomí svou chorobu, přijme ji do svého dalšího životního plánu včetně typického progresivního průběhu choroby a objeví možnosti aktivního zvládnání jednotlivých symptomů a zmenšujících se fyzických i psychických schopností. Pro tyto nemocné je spolehlivá pomoc a podpora členů rodiny, přátel, komunity nemocných i lékařů a dalších zdravotních pracovníků MS centra důležitým faktorem, který snižuje anxiety a tíži deprese (2, 7, 10).

Útlum hypofyzo-adrenálního systému po podání kortikoidů může provokovat jak kognitivní deficit, tak rovněž afektivní poruchy (2, 7, 8, 11). Euforizující účinek kortikoidů se vyskytuje častěji než účinky psychotické a depresogenní. U nemocných léčených kortikoidy by bylo vhodné intenzivnější sledování těch osob, které jsou léčeny vysokými dávkami poprvé. Nelze totiž rozpoznat, u koho se vyvinou nežádoucí vedlejší účinky. S provokací deprese, ale také anxiety, vztahovačného vnímání i epizody konfliktního chování jsme se setkali u našich nemocných. Samotné obavy z kortikoidů (resp. jejich vedlejších účinků) jsou totiž často příčinou nedostatečné dávky těchto léků nebo jejich předčasného vysazení. Vztah léčby interferony-beta a rozvoje depresivních poruch až suicidálního jednání je stále předmětem zájmu odborníků. V začátcích léčby RS pomocí interferonů-beta se objevilo několik suicidálních pokusů a jedno dokončené suicidium. Deprese v předchorobí a další psychické změny se včlenily do kontraindikací léčby interferony-beta a nemocní léčení touto imunomodulační léčbou byli pravidelně sledováni, zda se u nich

neobjevují známky deprese. Ve studii PRISMS bylo prokázáno, že interferon-beta-1a nevede k rozvoji příznaků deprese. Avšak může zhoršit depresivní příznaky, které již byly v mírném stupni přítomny i před nasazením imunomodulační terapie. Léčba pomocí SSRI vede v průběhu roku ke snížení deprese z 21% na 6%. Na podkladě současných poznatků není léčba interferonem beta kontraindikována u pacientů, kteří by z této léčby mohli profitovat, i když mají psychické změny. Pokud se na depresi myslí a je adekvátně diagnostikována a léčena, léčba interferonem beta není problémem. Imunomodulační léčba pomocí glatiramer acetátu není zatížena výskytem deprese (1, 8, 10).

V léčbě deprese u RS – včetně prevence suicidia – se používá jak medikamentózní léčba, tak i psychoterapie. Z klasických tricyklických antidepresiv byla provedena studie s desimipraminem. V průběhu šestitýdenní léčby došlo k signifikantnímu zlepšení deprese ve skupině léčené desimipraminem proti skupině s placebem. Ze skupiny SSRI byl prokázán efekt 100 mg sertralínu denně podávaného po dobu 3 měsíců. Z psychoterapeutických postupů se používají skupinová terapie či kognitivně-behaviorální postupy. V 16-týdenní studii byla srovnána skupina léčená kognitivně-behaviorální terapií se skupinou léčenou sertralínem (150 mg denně). U obou skupin byl efekt na depresi ekvivalentní. Navíc byl efekt léčby hodnocen změnou produkce interferonu-gama (T-lymfocyty) (1).

Afektivní poruchy u nemocných s RS se mohou projevit anxiety, dystymií i depresi různého stupně. Deprese se vyskytují až u 50% nemocných a mají multifaktoriální etiologii. Příznaky afektivních poruch je však nutno aktivně vyhledávat. V léčbě je možno využít jak psychoterapii, tak zejména antidepresivní léky (SSRI). Adekvátně léčená deprese není kontraindikací léčby interferony beta ani kortikoidy.

#### Literatura

1. Goldman Consensus Group. The Goldman Consensus statement on depression in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis* 2005; 11: 328–337.
2. Havrdová E. Organická depresivní porucha u nemocných s roztroušenou sklerózou mozkomíšni. In: Anders M, Havrdová E, et al. Deprese v neurologické praxi. Galén Praha 2001; 5–10.
3. Joffe RT. Depression and multiple sclerosis: a potential way to understand the biology of major depressive illness. *J Psychiatry Neurosci* 2005; 30: 9–10.
4. Lynch SG, Kroenke DG, Denney DR. The relationship between disability and depression in multiple sclerosis: the role of uncertainty, coping, and hope. *Multiple Sclerosis* 2001; 7: 411–416.
5. Mohr D, Epstein L, Luks T, et al. Brain lesion volume and neuropsychological function predict efficacy of treatment for depression in multiple sclerosis. *J Consult Clin Psychol* 2003; 71: 1017–1024.
6. Mumenthaler M, Mattle H. Demyelinizační choroby. In: Mumenthaler M, Mattle H. *Neurologie*. Grada Publishing Praha 2001; 337–351.
7. Novotná A, Ehler E. Afektivní poruchy u nemocných s roztroušenou sklerózou. *Čes a slov Neurol Neurochir* 2000; 63/96: 396–399.
8. Pandya R, Pattern S. Depression in multiple sclerosis associated with interferon beta-1a (Rebif). *Can J Psychiatry* 2002; 47: 686.
9. Pirko I, Noseworthy JH. Demyelinating disorders of the central nervous system. In: Goetz CG. *Textbook of clinical neurology*. Saunders Philadelphia 2003; 1059–1082.
10. Siegert R, Abernethy DA. Depression in multiple sclerosis: a review. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 2005; 76: 469–475.
11. Uttner I, Muller S, Zinser C, et al. Reversible impaired memory induced by pulsed methylprednisolone in patients with MS. *Neurology* 2005; 64: 1971–1973.