



Depresja w stwardnieniu rozsianym, chorobie Parkinsona oraz chorobie Huntingtona

*Depression in sclerosis multiplex, Parkinson's disease
and in Huntington's chorea*

JAN JARACZ, JANUSZ RYBAKOWSKI

Z Kliniki Psychiatrii Dorosłych AM w Poznaniu

STRESZCZENIE. Przedstawiono współczesny stan wiedzy na temat rozpowszechnienia, patogenezy oraz leczenia w przypadku zespołów depresyjnych występujących w przebiegu stwardnienia rozsianego, choroby Parkinsona i choroby Huntingtona. Autorzy wyrażają pogląd, że badania tego typu dają wyjątkową możliwość obserwacji zależności między zmianami strukturalnymi o.u.n.ego, a występowaniem zmian w zakresie funkcji psychicznych, co stanowi impuls do rozwoju interdyscyplinarnej dziedziny nazywanej niekiedy neuropsychiatrią.

SUMMARY. The state-of-the art knowledge about prevalence, pathogenesis and treatment of depressive syndromes associated with sclerosis multiplex, Parkinson's disease and Huntington's chorea is outlined in the paper. In the authors' opinion this type of research provides an exceptional opportunity to study the relationship between structural changes in the central nervous system and changes in psychological functions, thus contributing to the development of an interdisciplinary science termed „neuropsychiatry” by some.

Słowa kluczowe: depresje / stwardnienie rozsiane / choroba Parkinsona / choroba Huntingtona
Key words: depressions /sclerosis multiplex / Parkinson's disease / Huntington's chorea

W ostatnich latach obserwuje się wzrost zainteresowania problemami z pogranicza psychiatrii i neurologii, a jednym z częściej badanych zagadnień jest współwystępowanie chorób neurologicznych oraz zaburzeń psychicznych. Badania tego typu dają wyjątkową możliwość obserwacji zależności między zmianami strukturalnymi ośrodkowego układu nerwowego (o.u.n.) a występowaniem zmian w zakresie funkcji psychicznych. Na tej podstawie powstaje nowa, interdyscyplinarna dziedzina, niekiedy zwana neuropsychiatrią.

Depresja należy do najczęstszych fenomenów psychopatologicznych w psychiatrii i w ogóle w medycynie, a dane z literatury wskazują, że jej rozpowszechnienie u osób ze schorzeniami neurologicznymi jest wysokie. Wydaje się zatem, że problem współwystępo-

wania depresji w schorzeniach neurologicznych, tak ze względów poznawczych, jak i praktycznych, wart jest zainteresowania.

W opracowaniu niniejszym prezentujemy przegląd literatury na temat występowania depresji w stwardnieniu rozsianym, chorobie Parkinsona oraz chorobie Huntingtona.

DEPRESJA W STWARDNIENIU ROZSIANYM

Stwardnienie rozsiane (*sclerosis multiplex* – SM) jest jedną z najczęstszych chorób neurologicznych. Wskaźnik rozpowszechnienia tej choroby w Polsce ocenia się od 0,2% do 0,6%. Charakterystyczne ogniska demielinizacyjne w o.u.n. powodują zaburzenia czynności ruchowych, sensorycznych oraz poznawczych i emocjonalnych.

Jednym z pierwszych, którzy zaobserwowali częste współwystępowanie depresji i SM był Charcot. Początkowo uważano, że najczęstszym psychiatrycznym powikłaniem SM są stany euforii, która – jak twierdził Bilikiewicz [1979] – „jaskrawo odbija od tragicznego stanu zdrowia chorego”. Ten sam autor zauważa jednak, że u części chorych na SM może również występować przygnębienie. W latach siedemdziesiątych zaczął dominować pogląd, że do najczęstszych zaburzeń psychicznych w przebiegu SM należy depresja.

Rozpowszechnienie depresji w stwardnieniu rozsianym

Badania Joffe i wsp. [1987] przeprowadzone na grupie 100 chorych z SM pokazały, że depresja należy do najczęstszych psychiatrycznych powikłań tego schorzenia. Także inne badania potwierdzają, że wskaźnik rozpowszechnienia depresji w przebiegu SM wynosi 40–50% [Schiffer i wsp. 1986, Minden i wsp. 1987]. Objawy depresji mogą pojawić się już we wczesnych stadiach SM. W grupie 46 chorych, których badano w okresie 2 miesięcy po rozpoznaniu SM, kryteria diagnostyczna DSM-III-R dużej depresji spełniało 40% badanych [Sullivan i wsp. 1995]. Skłonność do występowania depresji wykazano także w grupie osób młodych, u których SM nie spowodowało jeszcze upośledzenia czynności ruchowych [Faustman i wsp. 1995]. Badania nad ryzykiem wystąpienia depresji u chorych z SM przeprowadzone na grupie 221 osób wykazały, że 50% badanych spełniało w jakimś okresie choroby kryteria diagnostyczne dużej depresji wg DSM-III-R. Wystąpienie depresji w tej grupie chorych nie wiązało się z obciążeniem dziedzicznym zaburzeniami afektywnymi wśród krewnych pierwszego stopnia [Sadovnick i wsp. 1996]. Metaanaliza badań nad występowaniem depresji u chorych z SM przeprowadzona przez Schuberta i Foliarta [1993] potwierdziła częstsze występowanie depresji w tej grupie chorych niż w grupach osób z innymi schorzeniami układu ruchu.

Obecność depresji w przebiegu SM wiąże się ze zwiększonym ryzykiem popełnienia samobójstwa. Badania przeprowadzone na przełomie lat sześćdziesiątych i siedemdziesiątych w Izraelu wykazały, że u chorych z SM ryzyko samobójstwa jest 14 razy większe w porównaniu z ogólną populacją. Analiza przyczyn zgonów 3125 chorych z SM przeprowadzona przez Sadovnicka i wsp. [1991] wykazała, że ryzyko samobójstwa w tej grupie chorych było 7,5 razy większe niż w populacji ogólnej. Badania epidemiologiczne wykonane na podstawie duńskiego rejestru chorych na SM objęły 5525 chorych, u których choroba rozpoczęła się w okresie 1953–1985 r. W grupie tej liczba osób, które popełniły samobójstwo, była prawie dwukrotnie wyższa niż wynikałoby to z ryzyka oszacowanego dla populacji ogólnej. Skumulowane ryzyko samobójstwa dla całego okresu obserwacji oceniono na 2%. Prawdopodobieństwo samobójstwa było największe w grupie mężczyzn, u których początek choroby miał miejsce przed 30 rokiem życia [Stenager i wsp. 1992]. Opublikowano także prace, z których wynika, że samobójstwa i myśli samobójcze nie są w tej grupie chorych szczególnie szeroko rozpowszechnione. Zaliczyć tu można m. in. badania retrospektywne 238 chorych na SM wykonane przez Scotta i wsp. [1996], które ujawniły, że tylko 12 badanych miało myśli samobójcze, a jedna osoba próbowała popełnić samobójstwo [Scott i wsp. 1996].

W praktyce istotną kwestią wydaje się ocena czynników ryzyka samobójstwa wśród chorych z SM. Wykazano, że w grupie mężczyzn, którzy chorowali na stwardnienie rozsiane, częściej popełniali samobójstwo chorzy w wieku 40–49 lat, a także osoby, u których w wywiadzie stwierdzano próby samobójcze oraz zaburzenia psychiczne. Czynniki ryzyka samobójstwa dla kobiet z SM nie były tak jednoznacznie określone. Niezależnie od płci, czynnikiem zwiększającym ryzyko samobójstwa były wczesny początek i ciężki przebieg choroby [Stenager i wsp. 1992, 1996].

Patogeneza depresji w stwardnieniu rozsianym

W rozważaniach na temat przyczyn depresji w SM uwzględnia się kilka czynników patogenetycznych. Depresja może wynikać z reakcji na chorobę, na związaną z nią niesprawność, a także na jej skutki rodzinne, zawodowe i społeczne. Jako inne przyczyny wymienia się uszkodzenie o.u.n. spowodowane procesami demielinizacyjnymi oraz skutki uboczne leków stosowanych w terapii SM.

Celem wielu badań była ocena zależności między nasileniem objawów SM a występowaniem depresji. Część badaczy wykazała, że u większości badanych pierwszy epizod depresji wystąpił w okresie zaostrzenia objawów SM [Scott i wsp. 1996]. Porównując stopień niesprawności ruchowej u osób z depresją i bez depresji wykazano, że większe nasilenie niesprawności wiąże się z większym ryzykiem wystąpienia depresji [Millefiorini i wsp. 1992]. W badaniu Noya i wsp. [1995], spośród zmiennych związanych z długością trwania choroby i jej nasileniem ocenianym przy pomocy skali niesprawności, jedynie aktywność schorzenia mierzona liczbą zaostrzeń w ciągu roku wiązała się z częstszym występowaniem depresji. Autorzy kilku innych badań nie wykazali zależności między długością choroby, nasileniem niesprawności a depresją [Lyon-Caen i wsp. 1986, Joffe i wsp. 1987, Huber i wsp. 1993, Moller i wsp. 1994].

Interesujące wydaje się spostrzeżenie, że u części chorych objawy depresji pojawić się mogą w okresie poprzedzającym wystąpienie objawów neurologicznych. W grupie osób badanych przez Skegga i wsp. [1988] ok. 16% chorych przed postawieniem ostatecznego rozpoznania SM otrzymało skierowanie do psychiatrii. Uzasadniony wydaje się zatem pogląd, że depresji w SM nie należy traktować jako prostej reakcji psychologicznej na chorobę oraz na jej konsekwencje, choć wydaje się, że czynniki psychologiczne zajmować mogą w jej patogenezie ważne miejsce.

W ostatnim dziesięcioleciu, dzięki zastosowaniu metod obrazowania, u chorych z depresją wykazano liczne zmiany strukturalne

mózgu, których znaczenie w patogenezie tej choroby nie zostało do końca wyjaśnione. Ocena zależności między zmianami strukturalnymi w przebiegu SM a występowaniem depresji przeprowadzona przy użyciu metod obrazowania mózgu nie pozwalają na wyciągnięcie jednoznacznych wniosków. Większości badaczy nie udało się znaleźć zależności między ilością ognisk demielinizacyjnych oraz ich lokalizacją stwierdzoną badaniem przy zastosowaniu magnetycznego rezonansu jądrowego (MRJ) a występowaniem depresji [Clark i wsp. 1992, Moller i wsp. 1994, Feinsten 1995]. Nie stwierdzono także zależności pomiędzy zwiększeniem komórek oraz innymi zmianami strukturalnymi mózgu w badaniu MRJ a występowaniem depresji [Sabatini i wsp. 1996]. Jedynie badania Honera [1987] przeprowadzone na 8-osobowej grupie chorych ze stwardnieniem rozsianym wskazywały na związek między nasileniem zmian demielinizacyjnych zlokalizowanych na podstawie badania MRJ w płatach skroniowych a wystąpieniem zaburzeń psychicznych, w tym depresji. Zastosowanie metod czynnościowego obrazowania mózgu przy użyciu tomografii emisyjnej pojedynczego fotonu (SPECT) pozwoliło na stwierdzenie w grupie 10 chorych z depresją w przebiegu stwardnienia rozsianego asymetrii w zakresie miejscowego przepływu mózgowego w części korowej układu limbicznego [Sabatini i wsp. 1996]. Zdaniem autorów pracy depresja w przebiegu SM spowodowana może być przerwaniem połączeń między ośrodkami korowymi i podkorowymi związanymi funkcjonalnie z układem limbicznym.

Patogenezę stwardnienia rozsianego wiąże się m. in. z zaburzeniami funkcji układu immunologicznego. Niektórzy autorzy wykazali, że także w przebiegu depresji dochodzi może do nieprawidłowości w tym zakresie [Służewska i wsp. 1997]. Badanie niektórych parametrów funkcjonowania układu immunologicznego u chorych z SM leczonych cyklosporyną, u których wystąpiła depresja, wskazują, że w okresach większego nasilenia depresji dochodzi do zmniejszenia ilości komórek CD8+

oraz zwiększenia wskaźnika CD4/CD8. W grupie chorych, którzy otrzymywali placebo w okresach depresji liczba komórek CD4+ wzrastała [Foley i wsp. 1992].

W grupie chorych ze stwardnieniem rozsianym i depresją, Fassbender i wsp. [1998] wykazali cechy nadczynności układu podwzgórze-przysadka-nadnercza, takie jak zaburzenia uwalniania kortyzolu po podaniu deksametazonu oraz kortykoliberyny. Nasilenie depresji i zaburzeń neuroendokrynnych korelowało z ilością limfocytów w płynie mózgowo-rdzeniowym oraz występowaniem ognisk demielinizacyjnych w badaniu MRJ, co wydaje się potwierdzać udział zmian strukturalnych o.u.n. w patogenezie depresji w przebiegu SM.

Analizie poddawano także znaczenie czynników dziedzicznych w powstawaniu depresji w przebiegu SM. Pojawiały się także hipotezy zakładające możliwość wspólnych mechanizmów etiologicznych tych dwóch schorzeń. W badanej przez Minden i wsp. [1989] grupie 50 chorych z SM, u 54% rozpoznano objawy depresji w jakimś okresie życia, z czego 44% miało krewnych pierwszego stopnia z depresją, alkoholizmem lub z depresją i alkoholizmem. Autorzy pracy uważają, że wyniki te sugerują możliwość genetycznych powiązań między SM oraz depresją. Odmienny pogląd reprezentują Sadovnick i wsp. [1996], którzy zbadali psychiatrycznie 221 chorych z SM. W grupie tej u 34% osób w przebiegu choroby występowała depresja, jednak częstość występowania depresji u krewnych pierwszego stopnia nie różniła się w porównaniu z populacją porównawczą. Nie potwierdza to, zdaniem autorów, tezy o roli czynników genetycznych w patogenezie depresji w przebiegu SM.

W leczeniu SM zastosowanie znalazły takie leki, jak kortykosterydy oraz interferon. Istnieją dowody, że depresja może być objawem ubocznym w trakcie leczenia kortykosterydami. Alam i wsp. [1993] wykazali, że podawanie metyloprednizolonu w dawce 500 mg/dobę powodowało objawy depresji o lekkim nasileniu. Inni autorzy stwierdzili,

że w trakcie terapii interferonem beta 1b w grupie 72 chorych z SM wystąpienie depresji było czynnikiem, który najsilniej wiązał się z koniecznością przerwania leczenia [Neilley i wsp. 1996].

Leczenie depresji w stwardnieniu rozsianym

Jedynym przeprowadzonym do tej pory kontrolowanym badaniem nad skutecznością leków przeciwdepresyjnych w leczeniu depresji w przebiegu SM była ocena skuteczności dezypraminy. Badaniem objęto dwie grupy: w pierwszej stosowano dezypraminę w połączeniu z psychoterapią indywidualną, w drugiej – psychoterapię indywidualną z podawaniem placebo. Poprawa stanu psychicznego była istotnie lepsza w grupie chorych, którzy przez 5 tygodni leczenia byli dezypraminą. Czynnikiem ograniczającym stosowanie dezypraminy były objawy niepożądane, typowe dla trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych (TLPD) [Schiffer, Wineman 1990]. Warto jednak zauważyć, że działanie antycholinergiczne TLPD może mieć korzystny wpływ na zaburzenia zwieraczy pęcherza w przypadku nietrzymania moczu. Próby zastosowania leków nowszej generacji przyniosły również zachęcające rezultaty. Sertralina podawana w dawce 100 mg na dobę w badaniach otwartych w grupie 11 chorych z SM oraz towarzyszącą dużą depresją okazała się skutecznym i dobrze tolerowanym lekiem przeciwdepresyjnym [Scott i wsp. 1995].

Przeprowadzone przez Scotta i wsp. [1996] badania skuteczności różnych leków przeciwdepresyjnych u chorych z depresją w przebiegu SM wykazały wysoką skuteczność farmakoterapii u 51 spośród 52 chorych zakwalifikowanych do badań. Próba odstawienia leków wiązała się z wysokim ryzykiem nawrotów depresji.

DEPRESJA W CHOROBIE PARKINSONA

Choroba ta została opisana po raz pierwszy przez Jamesa Parkinsona w roku 1817.

Zaliczana jest do schorzeń zwyrodnieniowych o.u.n. o nie do końca poznanej etiologii. Wskaźnik rozpowszechnienia choroby Parkinsona ocenia się na 1–2% populacji ogólnej. Zmiany zwyrodnieniowe dotyczą jąder podkorowych, głównie układu nigrostriatalnego, co prowadzi do osłabienia przekazywania dopaminergicznego.

Rozpowszechnienie depresji w chorobie Parkinsona

Zaburzenia psychiczne w przebiegu choroby Parkinsona (ch.P.) nie należą do rzadkości, przy czym najczęściej współwystępują tu otępienie i depresja. Przed 1991 r. ukazało się 26 prac poświęconych rozpowszechnieniu depresji w ch.P. Krytycznego przeglądu tych doniesień dokonał Cummings [1992], szacując na tej podstawie, że depresja występuje u 40% osób z ch.P. Opublikowane nieco później wyniki badań, którymi objęto 339 chorych z ch.P. potwierdziły wcześniejsze spostrzeżenia, wykazano bowiem, że 47% osób badanych spełniało kryteria diagnostyczne depresji [Dooneief 1992]. Badania przeprowadzone w Norwegii ujawniły u 5% spośród 245 chorych z ch.P. depresję o nasileniu umiarkowanym lub znacznym, natomiast u 45% depresja miała nasilenie łagodne [Tandberg i wsp. 1996]. Nie wszystkie badania potwierdzają tak duże rozpowszechnienie depresji wśród chorych z ch.P. Autorzy australijscy w grupie 73 chorych z rozpoznaniem ch.P. jedynie u 2,7% stwierdzili depresję spełniającą kryteria DSM-III-R, co stanowiło wskaźnik rozpowszechnienia podobny jak w w grupie kontrolnej dobranej odpowiednio pod względem wieku oraz stopnia niepełnosprawności [Hantz i wsp. 1994].

Zróznicowanie wyników badań nad występowaniem depresji w przebiegu ch.P. może być związane ze stosowaniem odmiennych kryteriów diagnostycznych i różnych skal psychometrycznych do oceny nasilenia depresji. Badane grupy chorych są trudne do porównania pod względem wieku, nasilenia schorzenia podstawowego itp.

Badania nad etiopatogenezą depresji w przebiegu choroby Parkinsona

Patogeneza depresji w przebiegu ch.P. bywa zwykle analizowana w płaszczyznach psychologicznej i biologicznej. W opinii części autorów depresja w ch.P. ma charakter reaktywny i jest psychologiczną reakcją na chorobę i związaną z nią niesprawność. Związek między nasileniem niesprawności a depresją próbowano wykazać porównując częstość jej występowania w grupie chorych z ch.P. oraz u osób z innymi schorzeniami, ale o podobnym funkcjonalnym upośledzeniu układu ruchowego.

Porównanie występowania depresji w grupie 104 chorych z ch.P. oraz w grupie kontrolnej 64 osób, u których niesprawność miała podobne nasilenie, ale spowodowana była innymi czynnikami wskazuje, że w grupie osób z chorobą Parkinsona depresja była istotnie częstsza [Manza i wsp. 1994]. Na większą częstość występowania depresji w ch.P., w porównaniu z innymi schorzeniami układu ruchu, wskazują także inne badania [Ehmann i wsp. 1990]. W celu zbadania zależności między niesprawnością i depresją w ch.P. posługiwano się także metodą korelacji między wykładnikami ich nasilenia. Uzyskane wyniki nie pozwalają na wyciągnięcie jednoznacznych wniosków. Część badaczy nie stwierdziła zależności między nasileniem depresji a stopniem niesprawności [Robins i wsp. 1976, Santamaria i wsp. 1986], podczas gdy inni wykazali niewielką korelację między obniżeniem nastroju a ograniczeniami funkcjonowania, które spowodowane były objawami ch.P. [Brown i wsp. 1988, Starkstein i wsp. 1990]. Wyniki te zdają się sugerować, że niesprawność nie jest jedynym i najważniejszym czynnikiem, który sprzyja ujawnianiu się depresji u osób z chorobą Parkinsona.

Uważa się, że przeżyta w przeszłości depresja jest obok zamieszkiwania na wsi, stosowania pestycydów oraz obciążenia rodzinnego schorzeniami neurologicznymi jednym z czynników ryzyka wystąpienia ch.P. [Hubble i wsp. 1993]. Wg niektórych autorów

u ok. 25% chorych depresja poprzedza wystąpienie pierwszych objawów zaburzeń ruchowych [Mayeux 1981]. Zdaniem Cumminga [1992] może to wskazywać na istnienie wspólnych mechanizmów patogenetycznych tych schorzeń. Udokumentowanym elementem patogenezy choroby Parkinsona są zmiany zwyrodnieniowe okolic podkorowych, Zmiany morfologiczne mózgu w chorobie Parkinsona dotyczą wielu jąder podkorowych, jak: substancja czarna, jądro podstawne, brzuszna okolica pokrywki, część podwzgórza, jądro szypułkowo-mostowe, jądra szwu, miejsca sinawe oraz jądro środkowe mostu. Substancja czarna oraz brzuszna okolica pokrywki tworzą projekcje do prążkowiec oraz okolic mezokortykalnych i mezolimbicznych. Związane z ch.P. zmiany zwyrodnieniowe tych struktur powodują zmniejszenie ilości dopaminy w jądrze ogoniastym, skorupie, podwzgórzu oraz środkowych częściach płatów skroniowych. Zmniejszeniu ulegają także stężenia noradrenaliny w miejscu sinawym, substancji czarnej i w tylnej części podwzgórza oraz serotoniny w jądrze ogoniastym, hipokampie oraz płatach czołowych i skroniowych [Cumming 1992]. Można więc przypuszczać, że podłoże biologiczne depresji w przebiegu choroby Parkinsona związane jest z zaburzeniami przekazywania serotoniny, noradrenergicznej i dopaminowej. Dlatego w badaniach nad patogenezą depresji w przebiegu ch.P. wiele uwagi poświęcono tym zagadnieniom. Jedną z lepiej udokumentowanych hipotez zakłada udział zaburzeń przekazywania serotoniny w patogenezie depresji.

Pośmiertne badania morfometryczne mózgow osób, u których w przebiegu ch.P. rozpoznano depresję, wykazały u nich silniej wyrażone zmiany zanikowe w jądrze szwu (głównym skupiskiem neuronów serotoniny) w porównaniu z grupą osób, u których depresja nie wystąpiła [Jellinger i wsp. 1992]. Stężenie metabolitu serotoniny kwasu 5-hydroksyindolooctowego w płynie mózgowo-rdzeniowym u chorych z ch.P.

było o 50% niższe w porównaniu z grupą kontrolną osób zdrowych, a w grupie chorych z towarzyszącą depresją o 20% niższe niż w grupie chorych bez depresji. Wg autorów pracy, niskie poziomy metabolitów serotoniny w płynie mózgowo-rdzeniowym stanowią jeden z czynników ryzyka wystąpienia depresji u chorych z ch.P. [Mayeux i wsp. 1986].

Na dysfunkcję układu serotoniny u chorych z depresją w przebiegu ch.P. wskazują także badania, w których oceniano wpływ podawanej jednorazowo fenfluraminy na poziom prolaktyny i kortyzolu. U chorych z depresją krzywa stężenia prolaktyny i kortyzolu była bardziej płaska niż w grupie chorych bez depresji, co wskazywać może na zmniejszenie u tych chorych aktywności układu serotoniny [Kostic i wsp. 1996].

Współwystępowanie ch.P. i depresji może być w opinii niektórych autorów dowodem trafności dopaminergicznej hipotezy patogenezy depresji. Zdaniem Manna i wsp. [1995] liczne obserwacje potwierdzone badaniami na zwierzętach, jak również badaniami klinicznymi wskazują, że przyczyną depresji może być niedobór dopaminy. Mózgowe mechanizmy dopaminergiczne związane są z układem nagrody, który tworzą włókna mezolimbiczne oraz mezokortykalne wywodzące się z brzusznej części okolicy nakrywkowej. Fibiger [1984] uważa, że u niektórych chorych do wystąpienia depresji w przebiegu ch.P. usposabiać mogą zmiany degeneracyjne szlaków mezokortykalnych i mezolimbicznych. W rezultacie tych zmian dochodzi do zaburzenia funkcji układu nagrody, co może być powodem występowania takich objawów depresji jak anhedonia. Innym dowodem potwierdzającym tę hipotezę może być fakt, że osobowość przedchirurgowa pacjentów z chorobą Parkinsona cechuje się często sztywnością i przejawami anhedonii oraz osłabieniem potrzeby poszukiwania nowych form zachowania. Zgodnie z przedstawioną hipotezą, zaburzenia układu nagrody, którego neurony pochodzą

z brzusznej części okolicy nakrywkowej, są przyczyną anhedonii i innych objawów depresji [Manza i wsp. 1994].

W jednym z badań nie potwierdzono różnic poziomów metabolitów serotoniny oraz dopaminy i noradrenaliny w płynie mózgowo-rdzeniowym w grupie osób z chorobą Parkinsona z depresją i bez depresji, którzy nie byli dotąd leczeni lekami przeciwparkinsonowskimi [Kuhn i wsp. 1996].

Źródłem cennych informacji na temat funkcjonowania mózgu w chorobach psychicznych i neurologicznych są badania neuroobrazowe. Ocena metabolizmu mózgowego glukozy u chorych z depresją w przebiegu innych schorzeń neurologicznych wykazała, że obniżenie metabolizmu w okresie depresji dotyczy tych samych okolic mózgu, niezależnie od tego, czy depresja ma charakter pierwotny (endogeny) czy wtórny (objawowy).

Hipometabolizm stwierdzano najczęściej obustronnie w korze przedczołowej oraz części przedniej okolic skroniowych, co zdaniem niektórych autorów wskazywać może na udział w patogenezie depresji zaburzeń przekąźnictwa w tych szlakach paralimbicznych, które łączą korę czołową, skroniową oraz prążkowie [Ring i wsp. 1994, Mayberg 1994]. Na zaburzenia w zakresie funkcji płatów czołowych wskazują również badania przy zastosowaniu testów neuropsychologicznych. U chorych z ch.P. i towarzyszącą depresją pamięć, generowanie słów oraz wzrokowe funkcje przestrzenne były bardziej zaburzone niż w grupie bez depresji, a także w grupie z depresją bez towarzyszących schorzeń somatycznych [Wertman i wsp. 1993].

Leczenie depresji w przebiegu choroby Parkinsona

Jak wynika z przeprowadzonej przez Klaassena i wsp. [1995] metaanalizy wyników badań poświęconych skuteczności leczenia farmakologicznego depresji w przebiegu ch.P. do 1995 r. opublikowano 12 kontrolowanych badań poświęconych tej tematyce. W badaniach przeprowadzonych metodą po-

dwójnej ślepej próby z użyciem placebo wykazano skuteczność nortryptyliny u chorych z ch.P., u których równocześnie stosowana była L-dopa. Leki te podawane łącznie były przez chorych dobrze tolerowane [Anderson i wsp. 1980]. W leczeniu depresji w przebiegu choroby Parkinsona wykazano także skuteczność imipraminy, nortryptyliny, dezypraminy oraz bupropionu (niezarejestrowanego w Polsce). Zastosowanie bupropionu w leczeniu depresji w przebiegu ch.P. wydaje się uzasadnione z uwagi na jego działanie dopaminergiczne. Goetz i wsp. [1984] w trakcie leczenia bupropionem wykazali poprawę zarówno w zakresie objawów depresji, jak również zaburzeń ruchowych choroby Parkinsona.

Pod koniec lat osiemdziesiątych pojawiły się doniesienia o możliwości wystąpienia objawów pozapiramidowych w trakcie leczenia fluoksetyną, lekiem z grupy inhibitorów wychwyty zwrotnego serotoniny (SSRI) [Brod 1989, Bouchard i wsp. 1989]. Wywołało to wątpliwości co do bezpieczeństwa zastosowania tego leku u chorych z ch.P. i towarzyszącą depresją. Także niektóre z później opublikowanych prac wskazują na możliwość zaostrzenia objawów ch.P. w trakcie podawania fluoksetyny i związaną z tym konieczność zachowania ostrożności podczas tego typu terapii [Anderson]. Ukazały się jednak i takie doniesienia, które nie potwierdziły negatywnego wpływu fluoksetyny na stan neurologiczny chorych z ch.P. W badaniach Caley i wsp. [1992] spośród 23 chorych jedynie u 3 stwierdzono zaostrzenie objawów ch.P. w trakcie leczenia fluoksetyną w dawce do 40 mg, głównie w postaci nasilenia drżenia, akinezji i sztywności. Innym lekiem z grupy SSRI, który zastosowano u 21 chorych z depresją w ch.P. była sertralina, która posiada także właściwość blokowania zwrotnego wychwyty dopaminy. U 13 badanych nastąpiła istotna poprawa stanu psychicznego, przy czym nie zaobserwowano w trakcie leczenia pogorszenia objawów parkinsonowskich [Meara i wsp. 1996].

Istnieją doniesienia wskazujące, że selegilina, będąca selektywnym inhibitorem monoaminooksydazy (MAO-B) i stosowana w leczeniu ch.P. wywiera także pewne działanie przeciwdepresyjne. Włączenie selegiliny do leczenia ch.P. spowodowało istotne zmniejszenie występowania depresji w badanej grupie osób – z 35% do 21% [Rugieri i wsp. 1986]. Problemem wymagającym dalszych badań są interakcje między selektywnymi inhibitorami wychwytu zwrotnego serotoniny i selektywnym inhibitorem MAO-B – selegiliną. Zaobserwowano, że w wyższych dawkach selegilina traci swą selektywność, w wyniku czego u chorych leczonych jednocześnie lekami z grupy SSRI dojść może do istotnego zwiększenia ryzyka wystąpienia zespołu serotoninowego [Suchowersky i de Vries 1990].

Skutecznym sposobem postępowania w depresji u osób z ch.P. okazały się także elektrowstrząsy. Niezależnie od poprawy nastroju obserwowano także zmniejszenie nasilenia objawów parkinsonowskich, takich jak: drżenie, wzmożenie napięcia mięśni oraz bradykineza [Asnis 1977, Douyon i wsp. 1989].

DEPRESJA W CHOROBIE HUNTINGTONA

Choroba ta została opisana w 1872 r. przez Georgea Huntingtona. Jest to schorzenie występujące rodzinnie i dziedziczone w sposób dominujący, zgodny z prawami Mendla. Schorzenie występuje z częstością 1 przypadek na 100 000 populacji. Geny odpowiedzialne za wystąpienie choroby Huntingtona (ch.H.) zlokalizowano na krótkim ramieniu chromosomu 4. W mózgu osoby dotkniętej tym schorzeniem zwyrodnieniu ulegają neurony cholinergiczne prądkowia oraz GABA-ergiczne drogi nigrostriatalne, w wyniku czego dochodzi do względnej przewagi układu dopaminowego, z czym wiąże się m. in. występowanie zaburzeń motorycznych w postaci ruchów mimowolnych (płasawicy). Fakt występowania zaburzeń psychicznych w przebiegu ch.H. znany był od dawna.

Rozpowszechnienie depresji w chorobie Huntingtona

W chorobie Huntingtona obserwuje się zwiększoną częstość występowania psychoz podobnych do schizofrenii, depresji, zaburzeń osobowości oraz otępienia. Etiologia tych zaburzeń pozostaje niewyjaśniona. Mogą one zarówno poprzedzać wystąpienie ch.H., jak i jej towarzyszyć. Liczne badania wykazały, że depresja występuje w jakimś okresie życia u ok. 40% osób z ch.H. [Peysner i Folstein 1990, Shiwach i wsp. 1994, Di Maio i wsp. 1993]. Depresja często pojawia się na wiele lat przed wystąpieniem objawów płasawicy [Folstein i wsp. 1983].

Populacja osób z ch.H. cechuje się wysokim ryzykiem popełnienia samobójstwa, na co zwracał już uwagę Huntington. Jak wynika z badań przeprowadzonych w Stanach Zjednoczonych, spośród 2793 osób z tym rozpoznaniem 7,3% popełniło samobójstwo [Di Maio 1993a]. Wydaje się, że większe ryzyko samobójstwa dotyczy także członków rodzin, którzy nie odziedziczyli genów odpowiedzialnych za wystąpienie choroby, a także osób bez objawów choroby, ale z wysokim ryzykiem jej wystąpienia [Lipe i wsp. 1993]. Nie wszyscy jednak zgadzają się z tym poglądem. Nie stwierdzono większego ryzyka zaburzeń psychicznych u osób poddanych testom genetycznym, które okazały się heterozygotycznymi nosicielami genów ch.H., w porównaniu ze zdrowymi homozygotami pochodzącymi z rodzin obciążonych [Shiwach i wsp. 1994].

Wśród 28 członków rodzin, w których występowała ch.H., a którzy nie mieli objawów, u 30% stwierdzono objawy lękowe i depresyjne, a 25% badanych osób rozważało popełnienie samobójstwa w przypadku gdyby testy genetyczne wykazały wysokie ryzyko ujawnienia objawów choroby [Wong i wsp. 1994].

Patogeneza depresji w chorobie Huntingtona

Patogeneza zaburzeń psychicznych w przebiegu ch.H. wiąże się z charakterystycznymi dla tego schorzenia zmianami strukturalnymi

mózgu. Zdaniem Mendeza [1994] zaburzeniu ulega funkcja szlaków neuronalnych, które łączą korę przedczołową z jądrami podkorowymi i jądrem ogoniastym. Potwierdziły to badania obrazowe mózgu wykonane u osób z ch.H. i towarzyszącą depresją, które wykazały obniżenie metabolizmu glukozy w dolnej części oczodołowej kory przedczołowej. Podobne wyniki uzyskano u chorych z depresją w przebiegu choroby Parkinsona. Zdaniem niektórych autorów, wskazuje to na znaczenie dróg łączących korę przedczołową z jądrami podstawy w regulacji nastroju [Mayberg 1994].

U chorych z dużą depresją rozpoznawaną wg kryteriów DSM-III rozmiary jądra ogoniastego w badaniach przy użyciu magnetycznego rezonansu jądrowego były istotnie mniejsze w porównaniu z grupą kontrolną [Krishnan i wsp. 1992]. Świadczyć to może o znaczeniu zaburzeń funkcji jądra ogoniastego w patogenezie depresji. Badania histopatologiczne mózgow osób z ch.H. wykazały zmniejszenie ilości neuronów w warstwach V i VI kory czołowej, co może przynajmniej częściowo tłumaczyć występowanie takich zaburzeń, jak: otępienie, drażliwość, apatia i depresja [Hedreen i wsp. 1991].

Jednym z biologicznych wykładników depresji jest nadczynność osi limbiczno-podwzgórzowo-przysadkowo-nadnerczowej. U większości chorych na depresję obserwuje się podwyższone poziomy kortyzolu we krwi oraz brak hamowania jego sekrecji przez deksametazon. U chorych z ch.H., nawet u tych, u których depresja nie występowała, stwierdzono podwyższone, w porównaniu z grupą kontrolną, poziomy ACTH oraz kortyzolu, co świadczy o zaburzeniach funkcji osi stresowej w tej grupie chorych [Heuser i wsp. 1991].

W badaniach nad patogenezą depresji w ch.H. dużo uwagi poświęcono znaczeniu predykcyjnych badań genetycznych, w wyniku których osoba obciążona rodzinnie tą chorobą dowiadyuje się o prawdopodobieństwie jej wystąpienia. U ok. 15% osób w ciągu roku po uzyskaniu wyników badań gene-

tycznych ujawniła się depresja, myśli samobójcze oraz zwiększone spożycie substancji psychoaktywnych. Wśród osób, u których ryzyko wystąpienia objawów ch.H. określono na podstawie badań genetycznych jako wysokie, częstość występowania depresji i prób samobójczych była podobna jak w grupie osób, u których ryzyko określono jako mniejsze. Wyniki tych badań wskazują na konieczność zapewnienia osobom obciążonym genetycznie ch.H. wsparcia i wielospecjalistycznej opieki medycznej [Lawson i wsp. 1996].

Leczenie depresji w przebiegu choroby Huntingtona

Jak dotąd, niewiele uwagi poświęcono ocenie skuteczności leczenia farmakologicznego depresji w przebiegu ch.H. Istnieje tu możliwość zastosowania trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych lub preparatów przeciwdepresyjnych nowszej generacji. Istnieją też doniesienia, w których opisano pojedyncze przypadki zastosowania elektrowstrząsów w ciężkiej postaci depresji u osoby z chorobą Huntingtona [Lewis i wsp. 1996, Ranen i wsp. 1994].

PODSUMOWANIE

Badania nad występowaniem depresji w schorzeniach neurologicznych wydają się zajęciem tyleż fascynującym, co trudnym. Trudności metodologiczne tego typu badań wynikają z wielu przyczyn. Jedną z najczęstszych jest niespecyficzność niektórych objawów, które mogą być alternatywnie traktowane przez badacza jako objaw depresji lub schorzenia neurologicznego. W tej sytuacji, takie objawy, jak: zmęczenie, osłabienie, bóle głowy zwiększać mogą sumę punktów w skali depresji. Stwierdzenie depresji w niektórych doniesieniach oparte było na ocenie punktacji uzyskanej przez badanego w skali samooceny (np. skali Becka), a nie na podstawie kryteriów diagnostycznych DSM lub innych. Takie podejście sprzyjać może rozpoznawaniu depresji tam, gdzie jej

w rzeczywistości nie ma. W praktyce jednak mamy prawdopodobnie do czynienia z niedostatecznym rozpoznawaniem depresji u chorych ze schorzeniami neurologicznymi i co za tym idzie z niepodejmowaniem właściwego leczenia.

W latach dziewięćdziesiątych wprowadzono kolejne wersje systemów diagnostycznych ICD-10 i DSM-IV. Cechą wspólną tych systemów jest położenie większego nacisku na opis stwierdzanych zaburzeń psychicznych niż na domniemaną ich etiologię. Zawierają one także precyzyjnie określone kryteria diagnostyczne dla poszczególnych zaburzeń. Zastosowanie ICD-10 lub DSM-IV w badaniach nad występowaniem depresji w schorzeniach neurologicznych pozwala na ujednoczenie kryteriów doboru do badań. Także w codziennej praktyce znajomość opisów klinicznych zaburzeń afektywnych oraz ich kryteriów diagnostycznych ułatwić może rozpoznanie depresji i podjęcie odpowiedniego leczenia.

Jak wykazano w ostatnich latach, depresja w przebiegu chorób neurologicznych może być skutecznie leczona, co w istotny sposób przyczynić się może do poprawienia jakości życia tej grupy chorych. Ogromny postęp w leczeniu depresji, jaki dokonał się w ostatnim dziesięcioleciu, a wyrażający się wprowadzeniem nowych grup leków, stwarza możliwości bezpiecznego leczenia osób ze schorzeniami somatycznymi.

Nasza wiedza na temat przyczyn depresji w przebiegu chorób neurologicznych pozostaje fragmentaryczna. Na podstawie dotychczas przeprowadzonych badań można jednak przypuszczać, że czynniki etiologiczne mieszczą się na kontinuum: zmiany struktury mózgu – czynniki genetyczne – czynniki reaktywne, a udział każdego z nich u różnych chorych może być inny. Duże zainteresowanie tym problemem wśród badaczy, wyrażające się rosnącą liczbą publikacji, pozwala przypuszczać, że wiedza na temat przyczyn depresji w przebiegu chorób neurologicznych będzie coraz pełniejsza, a jej leczenie coraz bardziej skuteczne.

PIŚMIENNICTWO

1. Alam S.M., Kyriakides T., Lawden M., Newman P.K.: Methylprednisolone in multiple sclerosis: A comparison of oral with intravenous therapy at equivalent high dose. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 1993, 56, 1219–1220.
2. Anderson J., Aabro E., Gulmann N.: Antidepressive treatment in Parkinson's disease: a controlled trial of the effect of nortryptiline in patients with Parkinson's disease treated with L-dopa. *Acta Neurol. Scand.* 1980, 62, 210–219.
3. Asnis G.: Parkinson's disease, depression and ECT: a review and case study. *Am. J. Psychiatry* 1977, 134, 191–195.
4. Bilikiewicz T.: *Psychiatria kliniczna*. PZWL, Warszawa 1979.
5. Bouchard R.H., Pourcher E., Vincent P.: Fluoxetine and extrapyramidal side effects. *Am. J. Psychiatry* 1989, 146, 399–400.
6. Brod T.M.: Fluoxetine and extrapyramidal side effects. *Am. J. Psychiatry* 1989, 146, 1352–1353.
7. Brown R.G., MacCarthy B., Gotham A.M., Der G.J., Marsden C.D.: Depression and disability in Parkinson's disease: a follow-up study of 132 cases. *Psychol. Med.* 1988, 18, 49–55.
8. Caley C.F., Friedman J.H.: Does fluoxetine exacerbate Parkinson's disease? *J. Clin. Psychiatry* 1992, 53, 278–282.
9. Clark C.M., James G., Li D., Oger J., Paty D., Klonoff H.: Ventricular size, cognitive function and depression in patients with multiple sclerosis. *Can. J. Neurol. Sci.* 1992, 19, 352–356.
10. Cummings J.L.: Depression and Parkinson's disease: A review. *Am. J. Psychiatry* 1992, 149, 443–454.
11. Di Maio L., Squitieri F., Napolitano G., Campanella G., Trofatter J.A., Conneally P.M.: Onset symptoms in 510 patients with Huntington's disease. *J. Med. Genet.* 1993, 30, 289–292.
12. Di Maio L., Squitieri F., Napolitano G., Campanella G., Trofatter J.A., Conneally P.M.: Suicide risk in Huntington's disease. *J. Med. Genet.* 1993, 30, 293–295.
13. Dooneief G., Mirabello E., Bell, Marder K., Stern Y., Mayeux R.: An estimate incidence

- of depression in idiopathic Parkinson's disease. *Arch. Neurol.* 1992, 49, 305–307.
14. Douyon R., Serby M., Klutchko B., Rotrosen J.: ECT and Parkinson's disease revisited: a „naturalistic” study. *Am. J. Psychiatry* 1989, 146, 1451–1455.
 15. Ehmann T.S., Beninger R.J., Gawel M.J., Riopelle R.J.: Depressive symptoms in Parkinson's disease: a comparison with disabled control subjects. *J. Geriatr. Psychiatry Neurol.* 1990, 2, 3–9.
 16. Fassbender K., Schmidt R., Mossner R., Kischka U., Kunen J., Schwartz A., Hennerici M.: Mood disorders and dysfunction of hypothalamic-pituitary-adrenal axis in multiple sclerosis: association with cerebral inflammation. *Arch. Neurol.* 1998, 55, 66–72.
 17. Faustmann P.M., Ganz R.E.: Depressivität im Schubstadium der multiplen Sklerose. *Aktuel. Neurol.* 1995, 22, 173–175.
 18. Feinstein A.: Depression associated with multiple sclerosis: An Etiological conundrum. *Can. J. Psychiatry* 1995, 40, 573–576.
 19. Fibiger H.C.: The neurobiological substrates of depression in Parkinson's disease: A hypothesis. *Can. J. Neurol. Sci.* 1984, 11, 105–107.
 20. Foley F.W., Traugott U., La Rocca N.G., Smith C.R., Perlman K.R., Caruso L.S., Scheinberg L.C.: A prospective study of depression and immune dysregulation in multiple sclerosis. *Arch. Neurol.* 1992, 49, 238–244.
 21. Folstein S.E., Abbott M., Chase G.A., Folstein M.F.: The association of affective disorder with Huntington's disease in a case series and in families. *Psychol. Med.* 1983, 13, 537–542.
 22. Goetz C.G., Tanner C.M., Klawans H.: Bupropion in Parkinson's disease. *Neurology* 1984, 34, 1092–1094.
 23. Hantz P., Caradoc-Davies G., Caradoc-Davies T., Weatherall M., Dixon G.: Depression in Parkinson's disease. *Am. J. Psychiatry* 1994, 151, 1010–1014.
 24. Hedreen J.C., Peyser C.E., Folstein S.E., Ross C.A.: Neuronal loss in layers V and VI of cerebral cortex in Huntington's disease. *Neurosci. Lett.* 1991, 133, 257–261.
 25. Heuser I.J.E., Chase T.N., Maral Mouradian M.: The limbic-hypothalamic-pituitary-adrenal axis in Huntington's disease. *Biol. Psychiatry* 1991, 30, 943–952.
 26. Honer W.G., Hurwitz T., Li D.K.B., Palmer M., Paty D.W.: Temporal lobe involvement in multiple sclerosis patients with psychiatric disorders. *Arch. Neurol.* 1987, 44, 187–190.
 27. Hubble J.P., Cao T., Hassanein R.E.S., Neuberger J.S., Koller W.C.: Risk factors for Parkinson's disease. *Neurology* 1993, 43, 1693–1697.
 28. Huber S.J., Rammohan K.W., Bornstein R.A., Christy J.A.: Depressive symptoms are not influenced by severity of multiple sclerosis. *Neuropsychiatry Neuropsychol. Behav. Neurol.* 1993, 6, 177–180.
 29. Jellinger K.A., Paulus W.: Clinico-pathological correlations in Parkinson's disease. *Clin. Neurol. Neurosurg.* 1992, 94, suppl., S86–S88.
 30. Joffe R.T., Lippert G.P., Gray T.A., Sawa G., Horvath Z.: Mood disorder and multiple sclerosis. *Arch. Neurol.* 1987, 44, 376–378.
 31. Kahana E., Leibowitz U., Alter M.: Cerebral Multiple Sclerosis. *Neurology* 1971, 21, 1179–1185.
 32. Klaassen T., Verhey F.R.J., Sneijders G.H. J.M., Rozendaal N., De Vet H.C.W., Van Praag H.M.: Treatment of depression in Parkinson's disease: A meta-analysis. *J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci.* 1995, 7, 281–286.
 33. Kostic V.S., Lesic D., Doder M., Marinkovic J., Filipovic S.: Prolactin and cortisol response to fenfluramine in Parkinson's disease. *Biol. Psychiatry* 1996, 40, 768–775.
 34. Krishnan K.R.R., McDonald W.M., Escalona P.R., Doraiswamy P.M., Na C., Husain M.M., Figiel G.S., Boyko O.B., Ellinwood E.H., Nemeroff C.B.: Magnetic resonance imaging of the caudate nuclei in depression: Preliminary observations. *Arch. Gen. Psychiatry* 1992, 49, 553–557.
 35. Kuhn W., Muller Th., Gerlach M., Sofic E., Fuchs G., Heye N.: Depression in Parkinson's disease: Biogenic amines in CSF of 'de novo' patients. *J. Neural Transm.* 1996, 103, 1441–1445.
 36. Lawson K., Wiggins S., Green T., Adam S., Bloch M., Hayden M.R., Klimek M., Suchoversky O., Grover S., Bamforth S., Shokeir M.H.K., Greenberg C., Kane J., Soltan H., Eisenberg D., Whelan D., MacGregor D., Summers A., Meschino W.: Adverse psychological events in the first year after predictive testing for Huntington's disease. *J. Med. Gen.* 1996, 33, 856–862.

37. Lewis C.F., De Quardo J.R., Tandon R.: ECT in genetically confirmed Huntington's disease. *J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci.* 1996, 8, 209–210.
38. Lipe H., Schultz A., Bird T.D.: Risk factors for suicide in Huntington's disease: A retrospective case controlled study. *Am. J. Med. Gen.* 1993, 48, 231–233.
39. Lyon-Caen O., Jouvent R., Hauser S.: Cognitive function in recent onset demyelinating disease. *Arch. Neurol.* 1986, 43, 1138–1141.
40. Mann J.J., Kapur S., Schatzberg A.F., Schwartz J.-C., Willner P.: A dopaminergic hypothesis of major depression. *Clin. Neuropharmacol.* 1995, 18, suppl., S57–S65.
41. Manza M.A., Mark M.H.: Parkinson's disease and depression: The relationship to disability and personality. *J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci.* 1994, 6, 165–169.
42. Mayberg H.S.: Frontal lobe dysfunction in secondary depression. *J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci.* 1994, 6, 428–442.
43. Mayeux R., Stern Y., Williams J.B.W., Cote L., Frantz A., Dyrenfurth I.: Clinical and biochemical features of depression in Parkinson's disease. *Am. J. Psychiatry* 1986, 143, 756–759.
44. Meara R.J., Bhowmick B.K., Hobson J.P.: An open uncontrolled study of the use of sertraline in the treatment of depression in Parkinson's disease. *J. Serotonin Res.* 1996, 2, 243–249.
45. Mendez M.F.: Huntington's disease: Update and review of neuropsychiatric aspects. *Int. J. Psychiatry Med.* 1994, 24, 189–208.
46. Mayberg H.S.: Frontal lobe dysfunction in secondary depression. *J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci.* 1994, 6, 428–442.
47. Mayberg H.S., Starkstein S.E., Peyser C.E., Brandt J., Dannals R.F.: Paralimbic frontal lobe metabolism in depression associated with Huntington's disease. *Neurology* 1992, 42, 1791–1797.
48. Millefiorini E., Padovani A., Pozzilli C., Lorio C., Bastianello S., Buttinelli C., Di Piero V., Fieschi C.: Depression in early phase of MS: Influence of functional disability, cognitive impairment and brain abnormalities. *Acta Neurol. Scand.* 1992, 86, 354–358.
49. Minden S., Orav J., Reich P.: Depression in multiple sclerosis. *Gen. Hosp. Psychiatry* 1987, 9, 426–434.
50. Minden S.L., Orav J., Reich P.: Characteristics and prediction of depression in multiple sclerosis. W: Jensen K., Knudsen L., Stenager E., Grant I. (red.): *Mental disorders and cognitive deficits in multiple sclerosis.* John Libbey & Co., London 1989, 129–135.
51. Moller A., Wiedemann M.A., Rohde U., Backmund H., Sonntag A.: Correlates of cognitive impairment and depressive mood disorder in multiple sclerosis. *Acta Psychiatr. Scand.* 1994, 89, 117–121.
52. Neilley L.K., Goodin D.S., Goodkin D.E., Hauser S.L.: Side effect profile of interferon beta 1b in MS: Results of an open label trial. *Neurology* 1996, 46, 552–554.
53. Noy S., Achiron A., Gabbay U., Barak Y., Rotstein Z., Laor N., Sarove-Pinhas I.: A new approach to affective symptoms in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Compr. Psychiatry* 1995, 36, 390–395.
54. Peyser C.E., Folstein S.E.: Huntington's disease as a model for mood disorders. Clues from neuropathology and neurochemistry. *Mol. Chem. Neuropathol.* 1990, 12, 99–119.
55. Ranen N.G., Peyser C.E., Folstein S.E.: ECT treatment for depression in Huntington's disease. *J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci.* 1994, 6, 154–159.
56. Ring H.A., Bench C.J., Trimble M.R., Brooks D.J., Frackowiak R.S.J., Dolan R.J.: Depression in Parkinson's disease. A positron emission study. *Br. J. Psychiatry* 1994, 165, 333–339.
57. Robins A.H.: Depression in patients with parkinsonism. *Br. J. Psychiatry* 1976, 128, 141–145.
58. Rugieri S., Stocchi F., Denaro A., Baronti F., Agnoli A.: The role of MAO-B inhibitors in the treatment of Parkinson's disease. *J. Neural. Transm. Suppl.* 1986, 22, 227–233.
59. Sabatini U., Pozzilli C., Patano P., Koudriavtseva T., Padovani A., Millefiorini E., Di Biasi C., Gualdi G.F., Salvetti M., Lenzi G.L.: Involvement of limbic system in multiple sclerosis with depressive disorders. *Biol. Psychiatry* 1996, 39, 970–975.
60. Sadovnick A.D., Eisen K., Paty D.W., Ebers G.C.: Cause of death in patients attending multiple sclerosis clinics. *Neurology* 1991, 41, 1195–1196.
61. Sadovnick A.D., Remick R.A., Allen J., Swartz E., Yee I.M.L., Eisen K., Farquhar R., Hashimoto S.A., Hooge J., Kastrukoff L.F., Morrison W., Nelson J.: Depression and multiple sclerosis. *Neurology* 1996, 46, 628–632.

62. Santamaria J., Tolosa E., Valles A.: Parkinson's disease with depression: a possible subgroup of idiopathic parkinsonism. *Neurology* 1986, 36, 1130–1133.
63. Schiffer R.B.: The spectrum of depression in multiple sclerosis: an approach for clinical management. *Arch. Neurol.* 1987, 44, 596–599.
64. Schiffer R.B., Wineman N.M.: Antidepressant pharmacotherapy of depression associated with multiple sclerosis. *Am. J. Psychiatry* 1990, 147, 1493–1497.
65. Schubert D.S.P., Foliart R.H.: Increased depression in multiple sclerosis: A meta-analysis. *Psychosomatics* 1993, 34, 124–130.
66. Scott T.F., Nussbaum P., McConnell H., Brill P.: Measurement of treatment response in depressed multiple sclerosis using the Carol Scale. *Neurol. Res.* 1995, 17, 421–422.
67. Scott T.F., Allen D., Price T.R.P., McConnell H., Lang D.: Characterization of major depression symptoms in multiple sclerosis patients. *J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci.* 1996, 8, 318–323.
68. Shiwach R.S., Norbury C.G.: A controlled psychiatric study of individuals at risk for Huntington's disease. *Br. J. Psychiatry* 1994, 165, 500–505.
69. Skegg K., Corvin P.A., Skegg D.C.: How often is multiple sclerosis mistaken for a psychiatric disorder? *Psychol. Med.* 1988, 18, 733–736.
70. Służewska A., Rybakowski J., Sobieska M.: Immune activation in major depression. *Psychiatr. Pol.* 1997, 31, suppl., 15–24.
71. Starkstein S.E., Preziosi T.J., Bolduc P.L., Robinson R.G.: Depression in Parkinson's disease. *J. Nerv. Ment. Dis.* 1990, 178, 27–31.
72. Stenager E.N., Stenager E., Koch-Henriksen N., Bronnum-Hansen H., Hyllested K., Jensen K., Bille-Brahe U.: Suicide and multiple sclerosis: an epidemiological investigation. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 1992, 55, 542–545.
73. Stenager E.N., Koch-Henriksen N., Stenager E.: Risk factors in multiple sclerosis. *Psychother. Psychosom.* 1996, 65, 86–90.
74. Stenager E.N., Koch-Henriksen N., Stenager E.: Risk factors for suicide in multiple sclerosis. *Psychother. Psychosom.* 1996, 65, 86–90.
75. Stenager E.N., Stenager E., Jensen K.: Suizid bei Patienten mit Multipler Sklerose. W: Wedler H., Muler H.J. (red.): *Krankheit und Suizid*. Roderer Verlag, Regensburg 1991, 171–176.
76. Suchowersky O., deVries J.D.: Interaction of fluoxetine and selegiline (letter). *Can. J. Psychiatry* 1990, 53, 571–572.
77. Sullivan M.J.L., Weinshenker B., Mikail S., Bishop S.R.: Screening for major depression in early stages of multiple sclerosis. *Can. J. Neurol. Sci.* 1995, 22, 228–231.
78. Tandberg E., Larsen J.P., Aarsland D., Cummings J.L.: The occurrence of depression in Parkinson's disease. A community-based study. *Arch. Neurol.* 1996, 53, 175–179.
79. Wertman E., Speedie L., Shemesh Z., Gilon D., Raphael M., Stessman J.: Cognitive disturbances in Parkinsonian patients with depression. *Neuropsychiatry Neuropsychol. Behav. Neurol.* 1993, 6, 31–37.
80. Wong M.T.H., Chang P.C.M., Yu Y.L., Chan Y.W., Chan V.: Psychosocial impact of Huntington's disease on Hong Kong Chinese families. *Acta Psychiatr. Scand.* 1994, 90, 16–18.

Adres: Dr Jan Jaracz, Klinika Psychiatrii Dorosłych AM im. K. Marcinkowskiego, ul. Szpitalna 27/33, 60-572 Poznań