

**VILNIAUS UNIVERSITETAS**  
**MEDICINOS FAKULTETAS**

**Baigiamasis darbas**

**Išsėtinės sklerozės ir afektinių sutrikimų ryšys**  
**Association Between Multiple Sclerosis and Affective Disorders**

Studentė, grupė: Milda Gataveckaitė, 12 grupė

Klinika, kurioje ruošiamas ir ginamas darbas: Klinikinės medicinos institutas, Psichiatrijos klinika

Darbo vadovas: lekt. Laurynas Bukelskis

Klinikos vadovė: prof. dr. Sigita Lesinskienė

Mokslo tiriamojo darbo įteikimo data:

Registracijos Nr.:

2022-05-20

Studentės elektroninio pašto adresas: [milda.gataveckaite@gmail.com](mailto:milda.gataveckaite@gmail.com)

## **SANTRUMPOS**

BAF – bipolinis afektinis sutrikimas

CNS – centrinė nervų sistema

D-KAH mėginys – kombinuotas deksametazono-kortrikotropiną atpalaiduojančio hormono mėginys

DS – depresinis sutrikimas

IS – išsėtinė sklerozė

KT – kompiuterinė tomografija

MRT – magnetinio rezonanso tyrimas

PBA – pseudobulbarinis sindromas

PHA ašis – pogumburio-hipofizės-antinksčių ašis

ŽLA – žmogaus leukocitų antigenas

## SANTRAUKA

Išsėtinė sklerozė – lėtinė uždegiminė centrinės nervų sistemos liga, sukianti nervų demielinizaciją. Ši liga siejama su nuotaikos sutrikimais, ypač – depresija. Nuotaikos sutrikimai yra susiję su išaugusia pacientų mirties rizika, vėlyva išsėtinės sklerozės diagnostika, padidėjusia ligos aktyvumo, jos progresavimo rizika bei didesne negalia. Norint tinkamai diagnozuoti ir gydyti afektinius sutrikimus, svarbu išsiaiškinti jų priežastį.

Šiame baigiamajame darbe nagrinėjamas 46 metų vyro, sergančio išsėtine skleroze bei depresiniu sutrikimu, klinikinis atvejis. Pacientas atvyko į gydymo įstaigą skųsdamasis nerimu, nemiga, sakė girdintis jį apkalbančius, keikiančius moteriškus balsus. Pacientas hospitalizuotas Ūmios psichiatrijos skyriuje. Iš gyvenimo anamnezės žinoma, kad jis yra baigęs teisę, trumpai dirbo tardytoju, vėliau dėstė universitete. Pacientas daug metų epizodiškai jaučia silpnumą, nuovargį. 2004 metais jam diagnozuota vidutinio sunkumo depresija, o 2016 metais – išsėtinė sklerozė. Nuo to laiko paciento nuotaika ryškiai pablogėjo, sutriko miegas, atsirado nerimas, nenoras užsiimti bet kokia veikla, beviltiškumo jausmas. Nuo 2016 metų pacientas daug kartų hospitalizuotas dėl nepastovios nuotaikos, epizodinio nerimo, greitai kylančio dirglumo, pacientą užvaldančių destruktivių, nekontroliuojamų emocijų, prasto miego.

Nuotaikos sutrikimų kilmė sergant išsėtine skleroze – labai įvairi, tačiau daugiausiai ji yra susijusi su centrinėje nervų sistemoje vykstančiais patologiniais išsėtinės sklerozės sukeltais pokyčiais. Šiame darbe aprašomo paciento atveju, jo depresijos pasireiškimas daugiausia gali būti siejamas su aktyviu židiniu, esančiu galvos smegenyse bei psichosocialiniais išsėtinės sklerozės faktoriais.

**Raktažodžiai:** depresija, išsėtinė sklerozė, nuotaikos sutrikimai.

## SUMMARY

Multiple sclerosis is an inflammatory demyelinating disease of the central nervous system. This disease is associated with mood disorders, especially depression. Mood disorders are associated with a higher risk of death, late diagnosis of multiple sclerosis, higher risk of disease activation, progression, and increased disability. In order to properly diagnose and treat affective disorders, it is important to find out their cause.

This final thesis examines the clinical case of a 46-year-old man with multiple sclerosis and depressive disorder. The patient came to the treatment facility complaining of anxiety, insomnia and said that he was hearing women's voices that were berating him. He was hospitalised. From the patient's *anamnesis vitae* it is known that he had graduated in law, worked briefly as an interrogator and later he taught students at university. The patient feels weakness and fatigue episodically for many years. In 2004, he was diagnosed with moderate depression, and in 2016, multiple sclerosis. Since then, the patient's mood has deteriorated markedly, his sleep has been disturbed, anxiety has arisen, and a feeling of hopelessness appeared. Since 2016, the patient has been hospitalized many times due to unstable mood, episodic anxiety, irritability, destructive, uncontrollable emotions that are overwhelming the patient, and poor sleep.

The origins of mood disorders in multiple sclerosis vary widely, but it is mainly related to the pathological changes in the central nervous system caused by multiple sclerosis. In the case of the patient described in this paper, the onset of depression may be mainly associated with an active multiple sclerosis focus in the brain and psychosocial factors.

**Keywords:** depression, mood disorders, multiple sclerosis.

## **IVADAS**

Išsėtinė sklerozė (IS) – tai lėtinė uždegiminė centrinės nervų sistemos (CNS) liga, sukianti nervų demielinizaciją (1). IS pacientams būdingi psichikos sutrikimai (60%), tarp kurių dažniausi – nuotaikos sutrikimai (2, 3). Pastarieji yra susiję su išaugusia IS pacientų mirties rizika, vėlyva IS diagnostika, padidėjusia ligos aktyvumo, ligos progresavimo rizika ir didesne su IS susijusia negalia (4).

Rizika nusižudyti tarp IS pacientų yra daugiau nei du kartus didesnė nei bendroje populiacijoje, o depresija literatūroje įvardijama kaip vienas svarbiausių savizudybės rizikos faktorių (5, 6). Norint tinkamai diagnozuoti ir gydyti IS pacientų nuotaikos sutrikimus, svarbu išsiaiškinti jų etiologiją (7).

Šio darbo tikslas – įvertinti IS ir nuotaikos sutrikimų ryšį bei išanalizuoti pateiktą klinikinį atvejį.

Iškelti uždaviniai: 1) apžvelgti aktualiausius mokslinius straipsnius bei literatūrą apie galimas afektinių sutrikimų išsivystymo priežastis tarp IS sergančių pacientų ir 2) rastą informaciją palyginti su aprašytu klinikiniu atveju.

## LITERATŪROS APŽVALGA

### 1. BENDRIEJI IŠSĖTINĖS SKLEROZĖS BRUOŽAI

Išsėtinė sklerozė (IS) – tai lėtinė uždegiminė demielinizuojanti centrinės nervų sistemos (CNS) liga, pasireiškianti neurologiniais bei psichiatriniais sutrikimais (1). Tai yra dažniausia netrauminė negalią sukelianti liga jaunų suaugusių žmonių tarpe, įprastai prasidedanti 20-55-aisiais gyvenimo metais (8).

Šiuo metu pasaulyje sergančiųjų yra apie 2,5-2,8 mln. ir šis skaičius nuolatos auga (8, 9). Moterų ir vyrų, sergančių IS, santykis yra apie 3:1 – įdomu tai, jog XX a. pradžioje šis santykis buvo beveik lygus, tačiau sergančių moterų skaičius pradėjo stabiliai didėti – šį reiškinį bandoma paaiškinti padidėjusiu rūkomojo tabako produktų vartojimu tarp moterų po II-ojo Pasaulinio karo (10).

IS tarp baltaodžių europiečių paplitusi kur kas labiau negu tarp bet kurios kitos rasės žmonių (11). IS paplitimas priklauso ir nuo geografinės platumos – keliaujant nuo pusiaujo link šiaurinio ir pietinio polių, sergamumas didėja – didžiausios rizikos zonose yra JAV, Kanada, Didžioji Britanija, Skandinavija, Šiaurės Europa, Naujoji Zelandija ir Tasmanija (8).

IS tiksli etiologija nėra žinoma, tačiau manoma, jog ligos atsiradimą lemia genetiniai bei aplinkos veiksniai, sąveikaujantys tarpusavyje. Vitaminų (ypač D ir B12), saulės spindulių trūkumas, dieta, kurioje trūksta polinesočiųjų riebalų ir gausu sočiųjų riebalų, rūkymas, virusinės (Epštein-Bar, 6 tipo žmogaus herpeso viruso) bei bakterinės (*Mycoplasma pneumonia*) infekcijos laikomi svarbiais faktoriais, galinčiais turėti įtakos ligos pradžiai (1). Nustatyta daugiau nei 200 genų variantų, didinančių IS riziką, iš kurių reikšmingiausias – žmogaus leukocitų antigeno DRB1\*15:01 haplotipas (9, 10).

Manoma, jog anksčiau išvardinti veiksniai gali išprovokuoti autoimuninių reakcijų grandinę organizme. Periferinės imuninės ląstelės – T ir B limfocitai – yra mobilizuojamos ir į CNS patenka per pažeistą kraujo-smegenų barjerą subarachnoidiname tarpe. Patekusios į CNS, ten išskiria uždegiminius mediatorius, aktyvina komplemento sistemą ir taip sukelia uždegimą. Uždegimas skatina aksonų degeneraciją ir demielinizaciją. Susidaro ūmūs uždegimo židiniai baltojoje medžiagoje, kuriuose randami dideli kiekiai makrofagų, CD8<sup>+</sup> T ląstelių, kiek mažiau CD4<sup>+</sup> T ląstelių ir B ląstelių; formuojasi sklerozinės plokštelės (angl. *plaques*). Laikui bėgant, T ir B limfocitų infiltracija tampa labiau difuziška, o aksonų pažeidimas – labiau išplitęs, vyksta tiek baltosios, tiek pilkosios medžiagos atrofija. (12-14).

IS eiga yra labai įvairi ir nenuspėjama. Susidarę sklerozinės plokštelės CNS sutrikdo normalų nervinių impulsų perdavimą – atsiranda neuronų disfunkcija, kuriai būdingi autonominiai

bei jutimo defektai, regėjimo sutrikimai, ataksija, nuovargis, apsunktintas mąstymas bei emocinės problemos. (1, 13).

## **2. PSICHIKOS SUTRIKIMAI TARP SERGANČIŪJŲ IŠSĖTINE SKLEROZE**

Psichiatriniai IS simptomai pirmą kartą buvo pristatyti XIX a. žymaus prancūzų neurologo Jean-Martin Charcot paskaitoje *Salpêtrière* ligoninėje Paryžiuje. Kaip galimus su IS susijusius simptomus Charcot įvardijo pataloginį juoką ir verksmą, euforiją, maniją, haliucinacijas bei depresiją (15).

Neuropsichiatriniai sutrikimai tarp sergančiųjų IS sutinkami iki 60% atvejų (2). Marrie et al. atliktos sisteminės apžvalgos duomenimis, tarp IS pacientų dažniausiai pasireiškia afektiniai ir nerimo sutrikimai (depresija ir bipolinis afektinis sutrikimas – 23,7% ir 5,83%; nerimas – 21,9%; psichozė – 4,3% piktnaudžiavimas alkoholiu kitomis medžiagomis – 14,8% ir 2,5%) (3). Afektiniai sutrikimai, pasireiškiantys IS pacientams, gali būti suskirstyti į keturias plačias kategorijas: depresinį sutrikimą (DS), bipolinį afektinį sutrikimą (BAS), euforiją ir pseudobulbarinį afektą (16).

## **3. DEPRESINIS SUTRIKIMAS**

### **3.1. Depresinio sutrikimo apibrėžimas ir epidemiologija**

3.1.1 Depresinis sutrikimas (DS) yra dažniausia (iki 50%) gretutinė neuropsichiatrinė liga tarp sergančiųjų IS (17). DS būdinga prislėgta nuotaika, apatija, kognityvinės problemos bei vegetaciniai simptomai, tokie kaip sutrikęs miegas ir apetito pokyčiai (18).

3.1.2. Didesnis nei bendroje populiacijoje depresijos paplitimas tarp IS pacientų galimas dėl: 1) CNS vykstančių pataloginių procesų; 2) pogumburio-hipofizės-antinksčių (PHA) ašies disfunkcijos; 3) vaistų, naudojamų IS gydymui, poveikio; 4) psichosocialinių IS faktorių (reakcijos į stresą, sužinojus diagnozę bei IS sąlygotų fizinių simptomų); 5) bendro IS ir DS genetinio paveldimumo (19).

## **3.2. Didžiosios depresijos etiologija sergant išsėtine skleroze**

### **3.2.1. Centrinėje nervų sistemoje vykstantys pataloginiai procesai**

Tiriant kompiuterinės tomografijos (KT) tyrimo vaizdus, Rabins et al. pastebėjo, kad IS pacientai su pažeidimais galvos smegenyse buvo labiau prislėgti nei IS pacientai su pažeidimais tik nugaros smegenyse. Be to, buvo stebima teigiama koreliacija tarp depresijos ir neurologinio sutrikimo masto (15).

Vėliau, tiriant magnetinio rezonanso tomografijos (MRT) vaizdus, Bakshi et al. aptiko sąsają tarp frontalinės atrofijos bei demielinizuojančių baltosios medžiagos pažeidimų frontalinėje, temporalinėje, parietalinėje smegenų skiltyse ir depresinių nuotaikos sutrikimų (20).

Pujol ir et al. tyrimo duomenimis, galvos smegenyse esančiame arkiniame pluoštyje (angl. *arcuate fasciculus* - baltosios medžiagos pluoštas, jungiantis frontalinis, parietalines ir temporalines skiltis (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18619589/>)) lokalizuoti hiperintensiniai pažeidimai buvo vienintelis MRT kintamasis, išskyręs pacientus, kurių Beck'o depresijos inventoriaus (angl. *Beck's Depression Inventory*) balai viršijo 17 – vidutiniškai sunkios depresijos žymenį. Šis MRT atradimas galėjo paaiškinti tik 17% DS dispersijos. Kitoks rezultatas gautas Bakshi et al. tyrime, kuriame nustatyta, kad depresija sergantiems IS pacientams būdingas didesnis hipointensinis pažeidimo tūris, taip pat smegenų atrofijos sritys frontalinuose ir parietaliniuose smegenų galvos smegenų regionuose. Feinstein et al. DS susiejo su hiperintensiniu pažeidimo tūriu kairiajame medialiniame apatiniame prefrontaliniame regione kartu su dominuojančios priekinės temporalinės srities atrofija. Šis atradimas paaiškino kiek daugiau – apie 40% DS dispersijos. (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17415083/>).

Pozitronų emisijos tomografijos tyrimai suteikė įrodymų, kad depresija IS sergančiuose pacientuose yra susijusi su plačiu smegenų hipometabolizmu, ypač akivaizdžiu periventrikulinėje baltojoje medžiagoje (Bakshi et al., 1998) (20).

Vieno fotono emisijos kompiuterinės tomografijos tyrimai parodė ryšį tarp perfuzijos disfunkcijos limbinėje sistemoje ir depresijos tarp IS pacientų (Sabatini et al., 1996) (20).

### **3.2.2 Pagumburio-hipofizės-antinksčių ašies disfunkcija**

Pagumburio-hipofizės-antinksčių (PHA) ašis yra suaktyvėjusi daugumai IS pacientų ir yra susijusi su ligos progresavimu ir nuotaikos sutrikimais (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23812288/>). Nustatyta, kad PHA aktyvumas padidėja sergant kitomis uždegiminėmis ligomis ir iš tikrųjų gali veikti kaip apsauginis mechanizmas nuo pernelyg didelio imuninio atsako (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9217689/>).



Dėl suaktyvėjusios PHA ašies, IS pacientų kraujyje aptinkamas didelis kortizolio, adrenokortikotropinio hormono ir dehidroepiandrosterono sulfato kiekis, taip pat nenormalūs kortizolio kiekio pokyčiai dienos metu ([https://www.ms.org.au/getattachment/what-is-multiple-sclerosis/symptoms/common-symptoms/Depression-emotions/NatureNeurologyReview-\(1\).pdf.aspx?lang=en-US](https://www.ms.org.au/getattachment/what-is-multiple-sclerosis/symptoms/common-symptoms/Depression-emotions/NatureNeurologyReview-(1).pdf.aspx?lang=en-US)).

PHA ašies funkciją galima patikrinti neuroendokrininiais mėginiais. Fassbender et al. atlikus D-KAH (kombinuoto deksametazono-kortikotropiną atpalaiduojančio hormono) mėginius su IS pacientais buvo pastebėta, jog jų kortizolio koncentracijos kraujo serume gerokai viršija kontrolinių tiriamųjų kortizolio koncentracijas, o tai rodo HPA ašies grįžtamojo ryšio slopinimo sutrikimą. Nors tik 4 iš 24 tyrime dalyvavusių IS pacientų atitiko DS kriterijus, daugumai IS sergančių pacientų pasireiškė lengvi ar vidutinio sunkumo depresijos simptomai. Svarbu paminėti tai, jog kortizolio koncentracijos dydis Fassbender et al. tyrime koreliavo su nuotaikos sutrikimų sunkumu, o PHA ašies disreguliacija pacientams, sergantiems IS, buvo susijusi su CNS uždegimo mastu (pvz., uždegiminių ląstelių skaičiumi ir aktyvių, gadoliniu išryškinamų plokštelių buvimu), bet ne su neurologinės negalios laipsniu (<https://jamanetwork.com/journals/jamaneurology/fullarticle/773552>).

### 3.2.3. Vaistų poveikis

Ankstyvuose pranešimuose buvo skelbiama, kad gydymas beta-interferonu yra susijęs su depresija ir išaugusia savižudybės rizika tarp IS pacientų. Naujesni tyrimai, apžvelgiantys didelių kontroliuojamų tyrimų rezultatus parodė, jog taip nėra. Depresija pacientų anamnezėje, o ne ligą eigą modifikuojantis gydymas yra svarbiausias depresijos, atsirandančios po gydymo, prognozės žymuo. Be to, nėra įrodymų, kad glatiramerio acetatas ar antros eilės ligos eigą modifikuojantys vaistai sukelia depresiją ar padidina psichinį sergamumą (<https://www.cambridge.org/core/journals/bjpsych-advances/article/neuropsychiatry-of-multiple-sclerosis/9EE00B0415585D467F28B8BE47DA3CCD>). Nepaisant to, įprasta klinikinė praktika po beta-interferono gydymo dažnai apima asmenų psichoedukaciją dėl galimų šio vaisto sukeltų depresijos simptomų rizikos (19).

Kita vertus, vaistai, naudojami simptominiam IS gydymui, pavyzdžiui, kortikosteroidai (įskaitant baklofeną, dantroleną ir tizanidiną) literatūroje yra įvardijami kaip susiję su padidėjusia DS rizika (19).

### 3.2.4. Psichosocialiniai veiksniai

Psichosocialiniai veiksniai yra neabejotinai svarbūs ir gali paaiškinti apie 40% depresijos dispersijos (<https://www.cambridge.org/core/journals/bjpsych-advances/article/neuropsychiatry-of-multiple-sclerosis/9EE00B0415585D467F28B8BE47DA3CCD>). Su DS susiję psichosocialiniai veiksniai yra: žemesnis socialinis ir ekonominis statusas, ribota socialinė parama, nepakankami įveikos ir prisitaikymo mechanizmai, nenuspėjama ligos eiga, mėgstamos veiklos praradimas, sunki fizinė negalia ir suvokiamas fizinis nedarbingumas. Be to, įrodyta, kad beviltiškumas kartu su nežinomyste dėl prognozės sukelia dirglumą bei nusivylimą ir tai gali būti susijęs su depresijos simptomais ir mintimis apie savižudybę (19).

### 3.2.5. Paveldimumas

Genetinių veiksnių svarba vis dar nėra aiški, nes nėra įrodymų, jog depresija labiau paplitusi tarp IS pacientų giminaičių, o depresijos paplitimas tarp IS sergančių moterų ir vyrų yra panašus (lyginant su bendra populiacija, moterims depresija diagnozuojamos apie du kartus dažniau nei vyrams) (<https://www.cambridge.org/core/journals/bjpsych-advances/article/neuropsychiatry-of-multiple-sclerosis/9EE00B0415585D467F28B8BE47DA3CCD>, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5734537/>).

## 4. BIPOLINIS AFEKTINIS SUTRIKIMAS

### 4. 1. Bipolinio afektinio sutrikimo apibrėžimas ir epidemiologija

Bipolinis afektinis sutrikimas (BAS) – tai psichikos sutrikimas, kuriam būdingas manijos (bipolinės manijos), hipomanijos ir depresijos (bipolinės depresijos) epizodų derinys su subsindrominiais simptomais, pasireiškiančiais tarp pagrindinių nuotaikos epizodų.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK558998/> Svarbiausiu BAS požymiu laikoma manija. Tai būseną, kai pacientams pasireiškia liguistai pakili nuotaika ir padidėjęs energijos lygis. Manijai būdingi tokie simptomai kaip euforija ar dirgli nuotaika, pagreitėjusios mintys, per didelis aktyvumas ir sumažėjęs miego poreikis. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15282355/>

BAS įprastai susergama 20-ies metų amžiaus (dažniausiai intervale tarp 15-25-erių metų). Vyrai suserga kiek anksčiau (4-5-iais metais) nei moterys. Manijos pasireiškimas pirmą kartą

tarp vyresnio amžiaus žmonių yra labai retas. <https://nnjournal.net/article/view/1122> Joseph et al. atliktoje išsamioje sisteminėje apžvalgoje ir metaanalizėje buvo įvertintas BAS paplitimas tarp suaugusiųjų, sergančių IS – jis siekė beveik 3%. BAS paplitimas tarp moterų statistiškai reikšmingai nesiskyrė nuo vyrų, sergančių IS. Bendras IS pacientų sergamumas BAS per visą gyvenimą yra maždaug 8,4 % (4). BAS paprastai atsiranda praėjus maždaug vieneriems metams po nustatytos IS diagnozės, tačiau literatūroje aprašomi atvejai, kai manija išsivystė ir prieš patiriant pirmuosius IS simptomus. [https://sci-hub.se/10.1016/s0278-5846\(03\)00116-7](https://sci-hub.se/10.1016/s0278-5846(03)00116-7)

Literatūroje aprašomos šios galimos BAS etiologijos tarp IS sergančių pacientų : 1) CNS vykstantys patologiniai procesai, 2) vaistų poveikis; 3) paveldimumas.

## **4.2. Bipolinio afektinio sutrikimo etiologija sergant išsėtine skleroze**

### **4.2.1. Centrinėje nervų sistemoje vykstantys patologiniai procesai**

Kaip ir DS, BAS yra susijęs su baltosios medžiagos difuzijos anomalijomis, daugiausia dešiniojo pusrutulio užpakalinėje temporoparietalinėje srityje ir kairiojo pusrutulio pilkosios medžiagos sankaupoje juostiniame vingyje (angl. *cingulate area*). Nustatyta, kad pacientams, sergantiems BAS, stebimas žievės pilkosios medžiagos retėjimas abiejų pusrutulių frontalinuose, temporaliniuose ir parietalinuose regionuose. IS pažeidimai šiose smegenų srityse gali būti esminis veiksnys, prisidedantis prie didesnės BAS diagnozės šioje populiacijoje, tačiau ryšys tarp šių pažeidimų vietos ir psichiatrinių apraiškų kol kas nėra visiškai įrodytas (4).

### **4.2.2. Vaistų poveikis**

Gydymas steroidais IS pacientams dažnai gali sukelti vidutinio sunkumo manijos laipsnį. Pacientai, kurių šeimoje yra buvę alkoholio vartojimo sutrikimų ar kitų afektinių sutrikimų, yra labiau linkę į steroidų sukeltą maniją. Kiti vaistai, tokie kaip tizanidinas, baklofenas ir dantrolenas, taip pat gali sukelti hipomaniją. Manijos simptomai dėl vaistų dažnai priklauso nuo dozės ir pasireiškia netrukus po to, kai vaistas tik pradedamas vartoti.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7571873/>

### **4.2.3. Paveldimumas**

Ryšys tarp IS ir tam tikrų ŽLA (žmogaus leukocitų antigeno) alelių bei haplotipų yra gerai žinomas. Schiffer et al. (1988) buvo pirmieji ištyrę galimą genetinę priežastį, kuria grindžiamas klinikinis ryšys tarp IS ir afektinių sutrikimų. IS sergančius 56 tiriamuosius jie suskirstė į tris grupes atsižvelgiant į genetines savybes: pirmoji grupė buvo sudaryta iš pacientų, kurių giminėje buvo pasireiškę afektinių sutrikimų; antrąją grupę sudarė pacientai, sergantys

afektiniais sutrikimais, tačiau jų giminėje nebuvo sergančių afektinėmis ligomis; trečiąją grupę sudarė pacientai, nesergantys afektiniais sutrikimais ir neturėję gimiinių, sergančių afektiniais sutrikimais. Tarp visų trijų grupių buvo aptiktas didesnis ŽLA-DR2 ir ŽLA-DR3 dažnis, o tai atitiko nustatytą padidėjusį šių antigenų dažnį pacientams, sergantiems IS. <https://sci-hub.se/10.1001/archneur.1988.00520360063013>

ŽLA sistemos paveldėjimą lemia genai keliuose lokusuose trumpajame 6-osios chromosomos petyje. Kadangi jis yra atsakingas už paviršiaus antigenų raišką imunokompetentinėse ląstelėse, taigi – ir imuninį atsaką, o tai gali turėti įtakos daugelio autoimuninių ligų išsivystymui. [https://sci-hub.se/10.1016/s0278-5846\(03\)00116-7](https://sci-hub.se/10.1016/s0278-5846(03)00116-7)

## **5. KITI AFEKTINIAI SUTRIKIMAI**

### **5.1. Euforija**

Euforija – tai neįprastas džiaugsmas ir nerimo nebuvimas, nepaisant suvokimo apie savo negalią. [https://sci-hub.se/10.1016/s0278-5846\(03\)00116-7](https://sci-hub.se/10.1016/s0278-5846(03)00116-7)

Euforijos būseną skiriasi nuo BAS, nors ir turi tam tikrų paviršutiniškų panašumų. Pacientai palaimingai išreiškia įsitikinimą, kad viskas gerai ir kad jie vėl eis ir susiras darbą, nors jie turi pažengusią ligą ir dažnai yra prikaustyti prie invalido vežimėlio. [Fenstein, 2007](#)

Cottrell ir Wilson 1926 m. ištyrė šimto IS pacientų grupę ir nustatė, kad net 2/3 jų pranešė apie neįprastai gerą nuotaiką, nepaisant to, jog turėjo ryškią fizinę negalią. Nuo to laiko nedaug tyrimų pranešė apie tokius didelius rodiklius - apibendrinant iki šiol atliktus tyrimus, pranešama apie 25% euforijos paplitimo medianą tarp IS pacientų. [The neuropsychiatry of multiple sclerosis Kate Jefferie](#)

Euforijos pojūtis sergant IS yra susijęs su kognityvinių funkcijų prastėjimu, sunkia pažeidimų apkrova galvos smegenyse, ryškia smegenų atrofija bei reikšmingu frontalinės skilties įsitraukimu. Gydymo šiai būsenai nėra, tačiau ši būseną pacientams nerimo nesukelia. [Neuropsychiatric Symptoms of Multiple Sclerosis: State of the Art Celeste Silveira, 2019](#)

### **5.2. Pseudobulbarinis afektas**

Pseudobulbarinis afektas (PBA) yra apibūdinamas kaip patologinis juokas ar verksmas. PBA paveikia žmones, sergančius įvairiomis neurologinėmis ligomis, tarp jų – ir IS. Šiam sutrikimui būdingas staigus, trumpas, perdėtas ir nekontroliuojamas juokas ar verkimas. Kartais

tokia emocinė išraiška gali neatitikti esamos nuotaikos, pavyzdžiui, supykęs pacientas gali pradėti juoktis. PBA tarp IS pacientų yra susijęs su prastesne gyvenimo kokybe bei sunkesne ligos eiga.

Norėdami išsiaiškinti PBA paplitimą, K. C. Fitzgerald et al. atliko tyrimą su 8,136 IS sergančiais pacientais. Tyrimo dalyviai užpildė *The Center for Neurologic Study-Lability Scale* (CNS-LS), validuotą 7 klausimų skalę PBA buvimui įvertinti. Tyrimo rezultatai buvo gauti susumavus balus, skirtus už atsakymą į kiekvieną iš 7 klausimų. Kad būtų nustatytas PBA, dalyviai turėjo gauti suminį balą  $\geq 17$  ir neturėti depresijos. Iš 8 136 atsakiusiųjų, 574 (7%) surinko  $\geq 17$  balų; tačiau tik 200 (2,5%) iš šių asmenų nesirgo depresija. PBA buvo labiau būdingas jaunesniems, ne baltosios rasės ir turintiems žemesnį socioekonominį statusą asmenims.

Manoma, jog PBA atsiranda dėl pažeidimų frontalinėse skiltyse arba pažeidimų nusileidžiančiuose kortikobulbariniuose/smegenėlių laiduose, kurie reguliuoja motorinę kontrolę ir emocinės išraiškos koordinavimą. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4200065/>

Svarbu pabrėžti, jog PBA simptomai gali pasireikšti kartu arba persidengti su depresijos simptomais. Vertinant PBA buvimą, svarbu kartu vertinti ir nuotaiką.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6294530/>

## KLINIKINIS ATVEJIS

46-erių metų IS sergantis vyras atvyko į gydymo įstaigą skųsdamasis nerimu, nemiga, sakė girdintis apkalbančius, keikiančius moteriškus balsus. Pacientas hospitalizuotas Ūmios psichiatrijos skyriuje (2021 m. lapkričio mėn.).

Iš gyvenimo anamnezės žinoma, kad vyras baigęs teisę, trumpai dirbo tardytoju, vėliau dėstė universitete. Su žmona išsiskyrė prieš kelis metus, nes „labai skyrėsi charakteriai, gyvenimo vertybės“. Turi du paauglius sūnus.

Paskutinį kartą Ūmios psichiatrijos skyriuje gydytas 2021 m. rugsėjo mėn., tačiau dėl IS paūmėjimo turėjo būti išrašytas, kad galėtų atlikti plazmaferezės kursus. Po šių kursų, paciento teigimu, iš organizmo buvo „išvalyta viskas, ką pavyko pagerinti gydantis psichiatrijos ligoninėje“. Vyriui pablogėjo nuotaika, jis tapo verksmingas, prislėgtas, ateitį vėl ėmė matyti kaip beviltišką, niūrią, sustiprėjo besityčiojančio pobūdžio klausos haliucinacijos, todėl nusprendė atvykti pakartotinai.

Jau daug metų epizodiškai jaučia silpnumą, nuovargį. 2004 m. buvo atsiradę stiprūs galvos skausmai. Tyrėsi pas gydytojus, somatinė patologija nekonstatuota, tad buvo nukreiptas į Psichikos sveikatos centrą. Ligonii tada pirmą kartą diagnozuota vidutinio sunkumo depresija, skirtas gydymas escitalopramu 10 mg. Vaistus vartojo trumpai.

2016 m. vyriui buvo diagnozuota IS, jis pripažintas iš dalies nedarbingu. Pacientas nutraukė darbą kaip advokatas, nes greitai pajuto spaudimą išeiti iš darbo. 2017 m. gegužės-birželio mėn., atlikus galvos smegenų MRT, konstatuotas aktyvus židiny. Paciento nuotaika ryškiai pablogėjo, sutriko miegas, atsirado nerimas, nenoras užsiimti bet kokia veikla, beviltiškumo jausmas.

2017 m. birželio mėn. vyras sukonfliktavo darbe su vadove. Pacientas pajuto, jog vadovė prieš jį naudoja psichologinį smurtą ir dėl to labai išgyveno. Pacientas teigė, jog jam po konflikto „staiga paralyžiavo pusę kūno“, atsirado kūno tirpimo pojūtis, jis nebegalėjo kalbėti, galiausiai prarado sąmonę. Buvo hospitalizuotas Neurologijos skyriuje, vėliau po savaitės perkeltas į Psichiatrijos skyrių.

2018 m. pacientas buvo kelis kartus hospitalizuotas dėl nepastovios nuotaikos, epizodinio nerimo, greitai kylančio dirglumo, pacientą užvaldančių destruktivių, nekontroliuojamų emocijų, prasto miego. Po gydymosi psichiatrinėje ligoninėje pacientas teigė neišmokęs susitvarkyti su pykčiu, jautrumu, jautėsi nesugebantis atleisti.

2018 m. rugpjūčio mėn. vyras pakartotinai hospitalizuotas dėl tų pačių skundų Ribinių būsenų skyriuje. Vis dar gulint ligoninėje, pacientas išgėrė kvetiapino 25 mg 8 tabletes, alprazolamo 3 tabletes, mirtazapino 30 mg 2 tabletes ir venlafaksino 150 mg 3 tabletes „nusižudymo tikslu“. Po kelių dienų buvo sukviestas gydytojų konsiliumas dalyvaujant pacientui, ir, gavus jo sutikimą, vyras tolimesniam gydymui buvo perkeliamas į Ūmios psichiatrijos skyrių.

2021 m. rugsėjo mėn. pacientas vėl hospitalizuotas Ūmios psichiatrijos skyriuje dėl tokių pačių skundų. Ambulatoriškai gydymą tikino vartojęs reguliariai. Būklė katamnestiniu laiku buvusi patenkinama – vyras įsidarbino dviejose valstybinėse įstaigose, galėjo apsitarnauti, nuvykti į darbą. Pacientas po gydymo naujų skundų teigė neturintis, naktimis miegantis gerai, tačiau pradėjo jaudintis dėl blogėjančios neurologinės būklės. Abipusiu sutarimu su pacientu buvo vertinama, kad nuotaika ir visa psichikos būklė yra susijusiu IS paūmėjimu, todėl vyras buvo išrašytas iš psichiatrijos stacionaro ir nukreiptas III-io lygio gydytojo neurologo konsultacijai.

Paciento somato-neurologinė būseną: hipersteninio kūno sudėjimo. Širdies veikla ritmiška. Arterinis kraujo spaudimas – 130/80 mm Hg. Širdies susitraukimų dažnis – 82 k./min. Plaučiuose ausavimas vezikulinis, be karkalų. Kvėpavimo dažnis – 16 k./min. Pilvas minkštas, neskausmingas, nepapūstas, žarnų peristaltika išklausa, pilvaplovės dirginimo reiškiniai nestebima. Pasternackio simptomas neigiamas abipus. Židininės ir meninginės neurologinės simptomatikos nestebima. Edemų nematyti.

Psichikos būseną: vyras sąmoningas, kontaktiškas, visapusiškai teisingai orientuotas. Pokalbio metu kalba lėta, monotonišku balsu, įdėmiai žiūri į akis. Išsipasakoja, kad nuotaika labai prasta, galvoja, kad atlikus plazmaferezę kartu iš organizmo „išsivalė“ ir visi teigiami dalykai, kurių buvo pasiekęs besigydydamas skyriuje. Sako, jog girdi moterišką balsą, kuris vis žemina, komentuoja ir tai priverčia nemalonai jaustis. Nepajėgia išvardyti visų vartojamų vaistų. Mąstymas stokojantis nuoseklumo, produktyvumo. Dėmesio koncentracija išsenkanti. Suicidines mintis ir ketinimus šiuo metu neigia.

Taikytas gydymas venlafaksinu iki 225 mg/d., aripiprazolu iki 15 mg/d., trazodonu 215 mg/d., ličio karbonatu 1350 mg./d., kvetiapinu 400 mg/d., lorazepamu 2,5 mg/d., insulinu „Lantus“ – 36- 40 VV vakarais, insulinas „Humalog KWIK Pen“ 8 V 3 k./d. esant nepatenkinamai glikemijai, metforminu 1000 mg/d., atorvastatinu 20 mg/d.

Po gydymo pacientas teigė besijaučiantis stabiliau, neigė mintis ir ketinimus žudyti.

Pacientui diagnozuotas F33.3 Pasikartojantis depresinis sutrikimas, sunkios depresijos epizodas su psichozės simptomais. Gretutinės diagnozės: F07.0 Organinis asmenybės sutrikimas; G35 Išsėtinė sklerozė; 291.5 Buvęs asmeniui savęs žalojimas; N39.4 Kitas patikslintas šapimo

nelaikymas; E11.65 2 tipo cukrinis diabetas, blogai kontroliuojamas; H35.0 Foninė retinopatija ir tinklainės kraujagyslių pakitimai.

## **APTARIMAS**

Šio darbo tikslas buvo įvertinti IS ir nuotaikos sutrikimų ryšį bei išanalizuoti pateiktą klinikinį atvejį.

Atliekant literatūros paiešką, daugiausia mokslinių straipsnių rasta apie depresijos ir BAS etiologiją sergant IS ir kiek mažiau – apie kitus sutrikimus (euforiją, pseudobulbarinį afektą) bei jų etiologiją.

Apžvelgus atrinktus literatūros šaltinius, galima pastebėti, jog skirtingų nuotaikos sutrikimų etiologijos skiriasi. Depresiją tarp IS pacientų gali sukelti: 1) CNS vykstantys pataloginiai procesai; 2) PHA ašies disfunkcija; 3) vaistų, naudojamų IS gydymui, poveikis; 4) psichosocialiniai IS faktoriai (reakcija į stresą sužinojus diagnozę bei IS sąlygoti fiziniai simptomai). Kiek mažiau informacijos literatūroje pateikta apie genetinio paveldimumo tarp IS ir depresijos vaidmenį. Tarp bipolinį afektinį sutrikimą sukeliančių priežasčių išskiriamos šios: 1) CNS vykstantys pataloginiai procesai, 2) vaistų poveikis; 3) paveldimumas. Literatūroje aprašoma galima euforijos pojūčio priežastis - didelė pažeidimų apkrova galvos smegenyse, reikšminga smegenų atrofija bei frontalinės skilties įsitraukimas. Galima PBA atsiradimo priežastis - pažeidimai frontalinėse skiltyse arba nusileidžiančiuose kortikobulbariniuose/smegenėlių laiduose, kurie reguliuoja motorinę kontrolę ir emocinės išraiškos koordinavimą.

Šio darbo klinikinio atvejo dalyje aprašomas IS pacientas, sergantis pasikartojančia depresija su psichozės simptomais. Viena iš jau minėtų depresijos išsivystymo priežasčių – IS sąlygoti pataloginiai procesai, vykstantys CNS, kurių metu galvos smegenyse formuojasi IS židiniai bei vyksta žievinė atrofija (18). Paciento anamnezėje taip pat minimas aktyvus židinyje galvos smegenyse. Jo buvimas sutapo su ryškiu paciento nuotaikos pablogėjimu, bet ne su neurologinių simptomų pasireiškimu. Šie duomenys neatitinka Rabins et al. atlikto tyrimo stebėjimo, kur depresijos pasireiškimas teigiamai koreliavo su neurologinio pažeidimo mastu. Literatūros ir šio klinikinio atvejo palyginimas kalbant apie pataloginius procesus, vykstančius CNS, yra ribotas, kadangi iš paciento anamnezės nežinoma nei tiksli galvos smegenyse esančio židinio lokalizacija, nei kiti atliktų neurovizualinių tyrimų duomenys.

Tarp kitų galimų depresijos išsivystymo priežasčių sergant IS, minima PHA ašies disfunkcija, tačiau pacientui nebuvo atlikti neuroendokrininiai mėginiai ir apie jo PHA ašies funkciją duomenų nėra. Fassbender et al. tyrimas – vienas iš nedaugelio, kuriame buvo bandoma susieti PHA ašies disfunkciją su depresijos pasireiškimu tarp IS pacientų. Nors Fassbender et al.



tyrimo duomenimis, dauguma IS pacientų su sutrikusia PHA ašies funkcija jautė lengvus ar vidutinius depresijos simptomus – tyrimo imtis pernelyg maža, kad galėtume daryti prielaidą, jog PHA ašies funkcija gali būti sutrikusi ir čia aprašomam ligoniui.

Pacientas steroidinių vaistų simptominiam IS gydymui nevartojo, tad steroidų poveikis depresijos išsivystyme šiuo atveju nėra aktualus.

Literatūros duomenimis, psichosocialiniai veiksniai gali paaiškinti net apie 40% depresijos dispersijos (25). Iš anamnezės duomenų matyti, jog psichosocialiniai faktoriai galėjo daryti įtaką šio paciento depresijos išsivystymui – po gautos IS diagnozės vyras „pradėjo jausti spaudimą“ išeiti iš darbo, dėl ko apleido advokato pareigas. Kitoje darbovietėje jis skundėsi patiriantis vadovės psichologinį smurtą. Po įvykusio konflikto su ja, pacientas pradėjo jausti kūno tirpimą, „pusės kūno paralyžių“, teigė negalėjęs kalbėti ir galiausiai praradęs sąmonę.

## **IŠVADOS IR PASIŪLYMAI**

Depresija yra dažniausiai pasireiškiantis nuotaikos sutrikimas tarp išsėtine skleroze sergančių pacientų. Nuotaikos sutrikimai daugiausia susiję su galvos smegenyse vykstančiais patologiniais ligos sąlygotais procesais. Nagrinėtame klinikiniame atvejuje paciento depresija greičiausiai atsirado dėl išsėtinės sklerozės sukulto aktyvaus židinio galvos smegenyse bei psichosocialinių faktorių derinio.

Svarbus atidesnis pacientų, sergančių išsėtine skleroze, sekimas dėl nuotaikos sutrikimų, nes jų paplitimas šioje grupėje – labai didelis. Afektiniai sutrikimai tarp išsėtinės sklerozės pacientų yra susiję su didesne mirties rizika, įskaitant didesnę savižudybės riziką, taip pat – su padidėjusia ligos aktyvumo ir progresavimo rizika bei didesne negalia.

## LITERATŪROS SĄRAŠAS

1. Ghasemi N, Razavi S, Nikzad E. Multiple Sclerosis: Pathogenesis, Symptoms, Diagnoses and Cell-Based Therapy. *Cell J*. 2017 m.;19(1):1–10.
2. Marrie RA, Horwitz R, Cutter G, Tyry T, Campagnolo D, Vollmer T. The burden of mental comorbidity in multiple sclerosis: frequent, underdiagnosed, and undertreated. *Mult Scler*. 2009 m. kovo;15(3):385–92.
3. Marrie RA, Reingold S, Cohen J, Stuve O, Trojano M, Sorensen PS, ir kt. The incidence and prevalence of psychiatric disorders in multiple sclerosis: a systematic review. *Mult Scler*. 2015 m. kovo;21(3):305–17.
4. Joseph B, Nandakumar AL, Ahmed AT, Gopal N, Murad MH, Frye MA, ir kt. Prevalence of bipolar disorder in multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis. *Evid Based Ment Health*. 2021 m. gegužės;24(2):88–94.
5. Brønnum-Hansen H, Stenager E, Nylev Stenager E, Koch-Henriksen N. Suicide among Danes with multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2005 m. spalio;76(10):1457–9.
6. Kalb R, Feinstein A, Rohrig A, Sankary L, Willis A. Depression and Suicidality in Multiple Sclerosis: Red Flags, Management Strategies, and Ethical Considerations. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2019 m.;19(10):77.
7. Raimo S, Santangelo G, Trojano L. The emotional disorders associated with multiple sclerosis. *Handb Clin Neurol*. 2021 m.;183:197–220.
8. Lane M, Yadav V. Multiple Sclerosis. *Textbook of Natural Medicine*. 2020 m.;1587-1599.e3.
9. Walton C, King R, Rechtman L, Kaye W, Leray E, Marrie RA, ir kt. Rising prevalence of multiple sclerosis worldwide: Insights from the Atlas of MS, third edition. *Mult Scler*. 2020 m. gruodžio;26(14):1816–21.
10. Dobson R, Giovannoni G. Multiple sclerosis - a review. *Eur J Neurol*. 2019 m. sausio;26(1):27–40.
11. Amezcua L, McCauley JL. Race and Ethnicity on MS presentation and Disease Course: ACTRIMS Forum 2019. Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England). 2020 m. balandžio;26(5):561.
12. Zéphir H. Progress in understanding the pathophysiology of multiple sclerosis. *Rev Neurol (Paris)*. 2018 m. birželio;174(6):358–63.

13. Goldenberg MM. Multiple Sclerosis Review. P T. 2012 m. kovo;37(3):175–84.
14. Lassmann H. Pathogenic Mechanisms Associated With Different Clinical Courses of Multiple Sclerosis. *Front Immunol*. 2018 m.;9:3116.
15. Siegert R, Abernethy D. Depression in multiple sclerosis: a review. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2005 m. balandžio;76(4):469–75.
16. Feinstein A, Magalhaes S, Richard JF, Audet B, Moore C. The link between multiple sclerosis and depression. *Nat Rev Neurol*. 2014 m. rugsėjo;10(9):507–17.
17. Paparrigopoulos T, Ferentinos P, Kouzoupis A, Koutsis G, Papadimitriou GN. The neuropsychiatry of multiple sclerosis: focus on disorders of mood, affect and behaviour. *Int Rev Psychiatry*. 2010 m.;22(1):14–21.
18. Otte C, Gold SM, Penninx BW, Pariante CM, Etkin A, Fava M, ir kt. Major depressive disorder. *Nat Rev Dis Primers*. 2016 m. rugsėjo 15 d.;2:16065.
19. Murphy R, O'Donoghue S, Counihan T, McDonald C, Calabresi PA, Ahmed MA, ir kt. Neuropsychiatric syndromes of multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2017 m. rugpjūčio;88(8):697–708.
20. Zorzon M, Zivadinov R, Nasuelli D, Ukmar M, Bratina A, Tommasi MA, ir kt. Depressive symptoms and MRI changes in multiple sclerosis. *Eur J Neurol*. 2002 m. rugsėjo;9(5):491–6.