

Ανασκόπηση Review

Ανοσοφλεγμονώδεις και αυτοάνοσοι μηχανισμοί στην επιλόχεια κατάθλιψη

Γερ. Κωνσταντίνου,^{1,2} Α. Σπυροπούλου,¹ Ι. Ζέρβας¹

¹Α΄ Ψυχιατρική Κλινική, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Αιγινήτειο Νοσοκομείο,
²Ψυχιατρική Κλινική, 251 Γενικό Νοσοκομείο Αεροπορίας, Αθήνα

Ψυχιατρική 2020, 31:47-56

Η επιλόχεια κατάθλιψη είναι η πιο συχνά εμφανιζόμενη ψυχική διαταραχή στη λοχεία. Μπορεί να αφορά σε πρωτοεμφανιζόμενο καταθλιπτικό επεισόδιο ή υποτροπή σε πλαίσιο μονοπολικής ή διπολικής διαταραχής. Στην υπάρχουσα βιβλιογραφία δεν αποσαφηνίζεται επαρκώς η παθοφυσιολογία της. Η παρούσα εργασία σκοπό έχει την ανασκόπηση των δεδομένων που αφορούν στην ενδεχόμενη εμπλοκή ανοσολογικών και αυτοάνοσων μηχανισμών στην εμφάνισή της. Η παρούσα ανασκόπηση βασίστηκε στη μελέτη της δημοσιευμένης βιβλιογραφίας στις βάσεις δεδομένων Pubmed και Google Scholar στα Αγγλικά και στα Ελληνικά, τη χρονική περίοδο 1990-2017. Η ανοσολογική θεώρηση της κατάθλιψης φαίνεται να λαμβάνει ερευνητική επιβεβαίωση τα τελευταία έτη. Ωστόσο η μελέτη για τους παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς που εμπλέκονται στην επιλόχεια κατάθλιψη είναι μια εξαιρετικά δύσκολη πρόκληση, καθώς η εγκυμοσύνη και η λοχεία αποτελούν εξ ορισμού μία περίοδο προσαρμοστικών αλλαγών στον γυναικείο οργανισμό, οι οποίες θα θεωρούνταν παθολογικές σε μη έγκυες γυναίκες. Τα δύο συστήματα που έχουν μελετηθεί ως δυνητικά συνεισφέροντα στην ανάπτυξη της επιλόχειας κατάθλιψης είναι η ενεργοποίηση του φλεγμονώδους απαντητικού συστήματος (Inflammatory Responce System, IRS) όσο και της απορρύθμισης του άξονα υποθάλαμος-υπόφυση-επινεφρίδια (HPA). Πειραματικά δεδομένα καταδεικνύουν διαταραχές στις συγκεντρώσεις των κυτοκινών και άλλων φλεγμονωδών παραγόντων σε ασθενείς με επιλόχεια κατάθλιψη ενώ επιπλέον τα μέχρι τώρα διαθέσιμα στοιχεία υποδηλώνουν στενή συσχέτιση των ανοσοφλεγμονωδών οδών και του μονοπατιού της κυνουρενίνης με τις διαταραχές της διάθεσης την περίοδο μετά τον τοκετό. Η επιλόχεια κατάθλιψη έχει συσχετιστεί με αυτοάνοσες νόσους, με πλέον μελετημένη τη θυρεοειδική αυτοανοσία. Είναι χαρακτηριστικό πως τα κοινά κλινικά χαρακτηριστικά της επιλόχειας κατάθλιψης με τα αυτοάνοσα νο-

σήματα όπως η γενετική προδιάθεση, η οικογενής εμφάνιση, η υψηλή συσχέτιση με τα υπόλοιπα αυτοάνοσα νοσήματα, η διακύμανση της πορείας με εξάρσεις και υφέσεις, η υπεροχή των γυναικών στον επιπολασμό τους, όσο και η πιθανή υποτροπή τους στην περίοδο της εγκυμοσύνης ή της λοχείας ιδιαίτερα σε πρωτοτόκες γυναίκες, ενθαρρύνουν την υπόθεση σχετικά με τη θεώρησή της ως νόσημα αυτοάνοσης αιτιολογίας. Υπάρχουν ενδείξεις πως ανοσοφλεγμονώδεις και αυτοάνοσοι μηχανισμοί αποτελούν ενδεχομένως το κλειδί για την αποκρυπτογράφηση των πολύπλοκων παθοφυσιολογικών οδών που σχετίζονται με την ανάδυση της νόσου. Οι λιγοστές μέχρι σήμερα κλινικές μελέτες δεν είναι επαρκείς προκειμένου να γίνουν πλήρως κατανοητές οι αιτιολογικές συσχετίσεις των εμπλεκόμενων συστημάτων. Η μελλοντική έρευνα θα μπορούσε να προσανατολιστεί αφενός στην αποσαφήνιση των ανοσο-φλεγμονωδών διεργασιών που εμπλέκονται στην εμφάνιση της νόσου, αφετέρου στην ανεύρεση βιοδεικτών για έγκαιρη διάγνωση και παράλληλα αποτελεσματική θεραπεία.

Λέξεις ευρητηρίου: Επιλόχεια κατάθλιψη, ανοσοφλεγμονώδεις μηχανισμοί, άξονας του στρες, αυτοανασία, κυτοκίνες, κυνουρενίνη, βιοδείκτες.

Εισαγωγή

Η κατάθλιψη της λοχείας ή επιλόχεια κατάθλιψη είναι η πιο συχνή ψυχιατρική επιπλοκή της λοχείας και εμφανίζεται στο 10-20% (ΜΟ=13%) των γυναικών μετά τον τοκετό.¹⁻⁵ Στις ΗΠΑ, όπου καταγράφονται 4.000.000 τοκετοί τον χρόνο, μισό περίπου εκατομμύριο γυναικών πάσχει από κατάθλιψη της λοχείας ετησίως.^{4,5} Αντίστοιχα ποσοστά παρατηρούνται και στον ελληνικό πληθυσμό.⁶⁻⁹ Το πλήθος των ασθενών αυτών καθώς επίσης και η κλινική φαινομενολογία της νόσου σε μια περίοδο ιδιαίτερος απαιτητική για τις νέες μητέρες, καθιστά αναγκαία την έγκαιρη και αποτελεσματική διάγνωση και θεραπεία τους.

Η επιλόχεια κατάθλιψη αφορά είτε σε ένα πρωτοεμφανιζόμενο καταθλιπτικό επεισόδιο είτε υποτροπή επεισοδίου στα πλαίσια ήδη γνωστής καταθλιπτικής ή διπολικής διαταραχής. Η υπάρχουσα βιβλιογραφία δεν αποσαφηνίζει επαρκώς την παθοφυσιολογία της. Πρόσφατες μελέτες καταδεικνύουν δυσλειτουργίες του ανοσολογικού συστήματος σε ασθενείς με διαταραχές της διάθεσης.^{1,10-13} Σε συνάφεια με τα δεδομένα των μελετών αυτών, η παρούσα εργασία σκοπό έχει την ανασκόπηση των δεδομένων που αφορούν στην εμπλοκή πιθανών ανοσολογικών και αυτοάνοσων μηχανισμών στην εμφάνιση της επιλόχειας κατάθλιψης, με δεδομένο ότι τόσο η κύηση, όσο ο τοκετός και η λοχεία είναι περίοδοι που συνδέονται με ποικίλες ορμονικές και ανοσολογικές μεταβολές στον οργανισμό της γυναίκας που επηρεάζουν τη σωματική και την ψυχική της ομοιόσταση.

Υλικό και μέθοδος

Η αναζήτηση της βιβλιογραφίας έγινε με τη χρήση των διαδικτυακών βάσεων δεδομένων Pubmed (Medscape) και Google Scholar. Η γλώσσα αναζήτησης ήταν η Αγγλική και η Ελληνική και τα λήμματα που αναζητήθηκαν μεταξύ άλλων ήταν: Immune And Postpartum Depression, Autoimmunity And Depression, Psychoneuroimmunology And Postpartum, Immune And Pregnancy, HPA Axis And Depression, HPA axis And Postpartum. Η αναζήτηση αφορούσε σε βιβλιογραφία δημοσιευμένη από το έτος 1990 έως και το έτος 2018.

Ανοσολογική θεώρηση κατάθλιψης

Οι παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί που ενοχοποιούνται για την εμφάνιση της κατάθλιψης δεν είναι σαφώς προσδιορισμένοι.^{6,7} Σύγχρονα δεδομένα υποστηρίζουν ότι το ανοσοποιητικό και το φλεγμονώδες απαντητικό σύστημα (Inflammatory Responce System, IRS) συμμετέχουν στην παθοφυσιολογία της νόσου. Παρά όλες τις ενδείξεις όμως, δεν μπορεί να καταστεί σαφής η αιτιολογική βάση αυτής της συσχέτισης και συνεπώς παραμένει το ερώτημα αν η φλεγμονώδης απάντηση προϋπάρχει ή έπεται της διαταραχής.

Η υπόθεση ενεργοποίησης του ανοσοποιητικού συστήματος μέσω κινητοποίησης φλεγμονωδών αποκρίσεων είναι γνωστή ως υπόθεση των μακροφάγων¹³ ή υπόθεση των μονοκυττάρων Τ-λεμφοκυττάρων¹⁴ και υποδεικνύει πως η κατάθλιψη συνοδεύεται από

αύξηση του αριθμού των κυκλοφορούντων λεμφοκυττάρων, από αύξηση της συγκέντρωσης στον ορό των θετικών πρωτεϊνών οξείας φάσης και μείωση της συγκέντρωσης των αρνητικών πρωτεϊνών οξείας φάσης, καθώς και από μεταβολές της συγκέντρωσης των φλεγμονωδών κυτοκινών [η ιντερλευκίνη 1 (IL-1), η ιντερλευκίνη 2 (IL-2), η ιντερλευκίνη 6 (IL-6), ο παράγοντας νέκρωσης όγκων - α (TNF-α)] από τα ενεργοποιημένα μακροφάγα και της ιντερφερόνης γ (IFN-γ) από τα ενεργοποιημένα Τ-κύτταρα.¹⁵⁻¹⁷ Σταθερό εύρημα αποτελεί η ανεύρεση υψηλών επιπέδων IL-6, ωστόσο φαίνεται να υπάρχουν διαφορετικά ανοσολογικά προφίλ ανάλογα με τους κλινικούς τύπους της νόσου και την παρουσία ή όχι αυτοκτονικότητας.^{14,15}

Οι φλεγμονώδεις κυτοκίνες επηρεάζουν τη λειτουργία των μονοαμινών ενώ σχετίζονται άμεσα με τους μηχανισμούς που αφορούν στη δραστηριότητα του άξονα Υποθάλαμος-Υπόφυση-Επινεφρίδια (HPA άξονας), γνωστός και άξονας του stress.¹⁷⁻²⁰ Η ενεργοποίηση του άξονα HPA περιλαμβάνει την απελευθέρωση TNF-α και IL-6.¹⁷⁻²⁰ Οι προφλεγμονώδεις αυτές κυτοκίνες αυξάνουν την απελευθέρωση της εκλυτικής ορμόνης της κορτικοτροπίνης (CRH), της φλοιοεπινεφριδιοτρόπου ορμόνης (ACTH) και της κορτιζόλης δρώντας απευθείας στον υποθάλαμο και την υπόφυση.¹³ Επιπλέον, οι IL-6 και TNF-α προάγουν τις φλεγμονώδεις μεταβολές στον εγκέφαλο, διεγείροντας το ένζυμο κυκλοοξυγενάση (COX) προς παραγωγή προσταγλανδίνης E2 (PGE2), η οποία με τη σειρά της ρυθμίζει την απελευθέρωση μονοαμινών στον εγκέφαλο. Τέλος, οι κυτοκίνες αυτές επάγουν την παραγωγή του ενζύμου ινδολαμίνη-2,3-διοξυγενάση (IDO), το οποίο με τη σειρά του καταλύει τη σύνθεση κυνουρενίνης από την τρυπτοφάνη.²⁰⁻²⁴ Αποτέλεσμα είναι η μείωση της διαθεσιμότητας της απαιτούμενης τρυπτοφάνης για τη σύνθεση σεροτονίνης και μελατονίνης και η παραγωγή νευροτοξικών μεταβολιτών, όπως το κινολινικό οξύ (QUINA).²²⁻²⁴ Το QUINA δρα ως ισχυρός ενδογενής αγωνιστής των υποδοχέων του N-μεθυλ-D-ασπαρτικού (NMDA-R), αυξάνει την απελευθέρωση γλουταμινικού οξέος και επάγει το οξειδωτικό στρες, προκαλώντας νευροεκφυλιστικές αλλοιώσεις, όπως μείωση του όγκου του ιπποκάμπου.¹⁴

Πειραματικά, η χορήγηση κυτοκινών²⁵ ή του λιποπολυσακχαρίτη S (LPS) του τοιχώματος των αρνητικών κατά gram βακτηρίων, οδηγεί στην ανάπτυξη

ενός «καταθλιπτικόμορφου» συμπεριφορικού συνδρόμου το οποίο στη διεθνή βιβλιογραφία αποδίδεται με τον όρο "sickness behavior".²⁶ Στην ελληνική βιβλιογραφία αποδίδεται με τον όρο «νοσοθυμική συμπεριφορά». Η επικάλυψη των συμπτωμάτων ανάμεσα στην επαγόμενη από κυτοκίνες νοσοθυμική συμπεριφορά και στην κατάθλιψη είναι αξιοσημείωτη, αφού και στις δύο καταστάσεις χαρακτηριστικά είναι το καταθλιπτικό συναίσθημα, η ανηδονία, η κοινωνική απόσυρση και απομόνωση, σωματικές ενοχλήσεις και δυσφορία.^{25,26}

Στη MKΔ επηρεάζεται επίσης και η δραστηριότητα του άξονα Υποθάλαμος-Υπόφυση-Θυρεοειδής αδένας, με αποτέλεσμα σε πολλούς ασθενείς να είναι παθολογική η δοκιμασία διέγερσης με TRH (μειωμένη απάντηση της TSH στην ενδοφλέβια χορήγηση TRH).^{27,28} Ως εκ τούτου, θεωρείται ότι η κατάθλιψη σχετίζεται με κάποιου βαθμού υποκλινικό υποθυρεοειδισμό και στην υπόθεση αυτή βασίζεται η χορήγηση θυρεοειδικών ορμονών ως συμπληρωματική θεραπεία σε περιστατικά κατάθλιψης που έχουν αναπτύξει ανθεκτικότητα στα αντικαταθλιπτικά.^{27,28}

Λοχεία, κατάθλιψη και ανοσοφλεγμονώδεις διεργασίες

Η περίοδος της εγκυμοσύνης και της λοχείας είναι από τα λίγα παραδείγματα φυσιολογικών δυναμικών μεταβολών του ανθρώπινου οργανισμού κατά την ενήλικη ζωή. Οι περίοδοι αυτές συνοδεύονται από ποικίλες μεταβολές του ανοσοποιητικού συστήματος και ενεργοποίηση του φλεγμονώδους απαντητικού συστήματος, αυξάνοντας τον κίνδυνο εμφάνισης ψυχοπαθολογίας, ιδιαίτερα σε γυναίκες με θετικό ατομικό ή/και οικογενειακό αναμνηστικό.^{3,12,29-31} Κατά την κύηση ο γυναικείος οργανισμός εκτίθεται σε πληθώρα ξένων αντιγόνων, καθώς το κύημα, φέροντας και πατρικά αντιγόνα, αποτελεί κατά το ήμισυ έναν ξένο οργανισμό. Παρόλ' αυτά υπάρχει, εκ μέρους της μητέρας, ανοσολογική ανοχή, για τη δημιουργία της οποίας φαίνεται ότι σημαντικό ρόλο παίζει η παραγωγή των Τ-ρυθμιστικών λεμφοκυττάρων (T regulatory cells - TREG). Η παραγωγή και η δράση των TREG ρυθμίζεται από τις ορμονικές αλλαγές της κύησης, κυρίως τη χοριακή γοναδοτροπίνη (hCG) και την προγεστερόνη.^{4,17} Αξίζει να σημειωθεί και ο ιδιαίτερος ρόλος της οξυτοκίνης, τα επίπεδα της οποίας αυξάνονται μετά τον τοκετό, οδηγώντας σύμφωνα με ορισμένες μελέτες, σε μειωμένη έκκρι-

ση προφλεγμονωδών κυτοκινών από τα κύτταρα της μικρογλίας, τα μακροφάγα και τα ενδοθηλιακά κύτταρα.^{32,33}

Η ρύθμιση του ανοσοποιητικού συστήματος κατά τη διάρκεια της φυσιολογικής κύησης ακολουθεί τρεις διαφορετικές φάσεις.³⁴ Σε αναλογία με την παθοφυσιολογία των ανοικτών τραυμάτων, η πρώτη φάση αντιπροσωπεύει μια προ-φλεγμονώδη κατάσταση.^{34,35} Κατά τη διάρκεια αυτής της φάσης, παράγονται χημειοκίνες, κυτοκίνες και αυξητικοί παράγοντες στο ενδομήτριο.^{34,36} Η δεύτερη φάση, που συμπίπτει με την ταχεία περίοδο ανάπτυξης του εμβρύου, χαρακτηρίζεται από μια «αντιφλεγμονώδη συνθήκη» και έχει συσχετιστεί με την περίοδο ευημερίας και ευεξίας για αρκετές κυοφορούσες.³⁵ Κατά την περίοδο αυτή ο πλακούντας διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην προσαρμογή του μητρικού ανοσοποιητικού συστήματος.³⁴ Στην τρίτη φάση, πριν από τον τοκετό, κύτταρα του ανοσοποιητικού μεταναστεύουν στο μυομήτριο δημιουργώντας μια «προφλεγμονώδη συνθήκη»³⁷ κατά τη διάρκεια της οποίας παρατηρείται αύξηση των προφλεγμονωδών κυτοκινών τόσο στον ιστό του τραχήλου της μήτρας³⁸⁻⁴⁰ όσο και στο περιφερικό αίμα.⁴¹ Η περίοδος της λοχειάς που ακολουθεί, χαρακτηρίζεται από την αναπροσαρμογή του γυναικείου οργανισμού. Οι φλεγμονώδεις διεργασίες που λαμβάνουν χώρα κατά την εγκυμοσύνη, επιταχύνονται κατά τη διάρκεια του τοκετού και συνεχίζονται στη λοχειά.³⁴

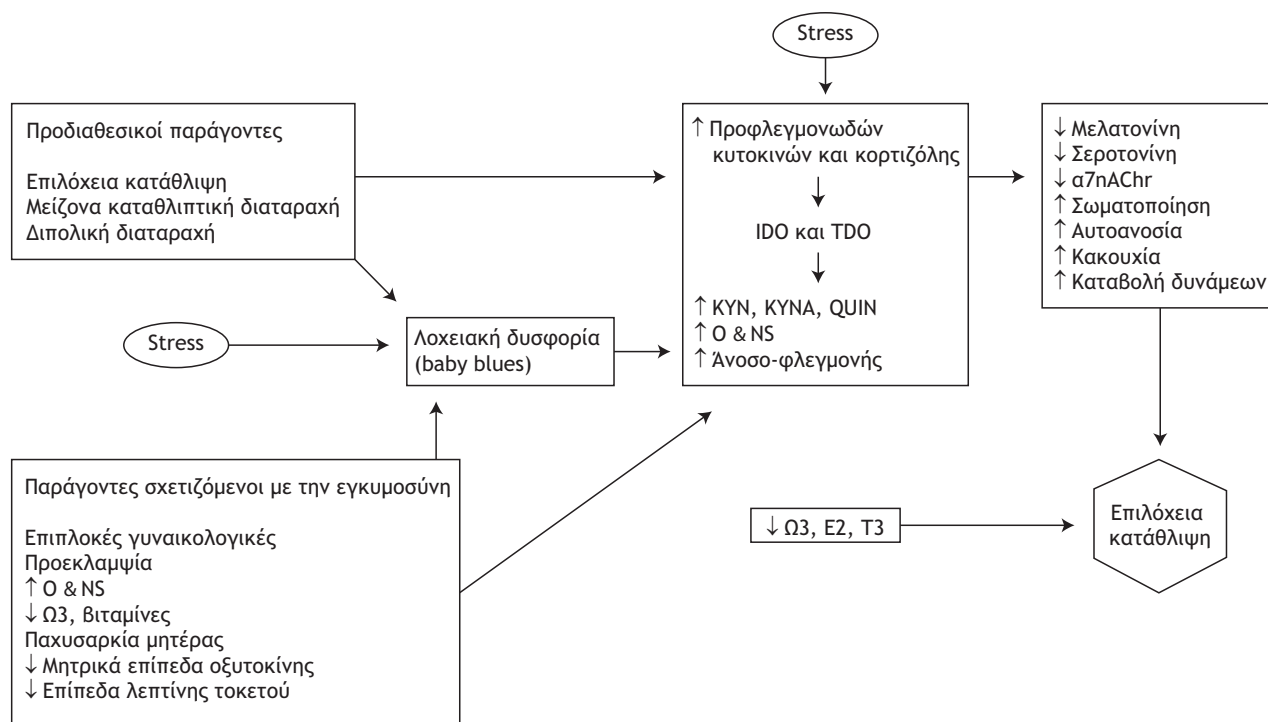
Το τέλος της κύησης φυσιολογικά συνοδεύεται από αυξημένα επίπεδα IL-6, IL-1RA, CRP και μειωμένα επίπεδα ψευδαργύρου.^{42,43} Τα ευρήματα αυτά συνηγορούν υπέρ της ενεργοποίησης του IRS και του άξονα HPA.^{42,44} Την ίδια περίοδο, τα επίπεδα της τρυπτοφάνης πλάσματος της μητέρας μειώνονται σημαντικά και η μείωση αυτή συνεχίζεται τις πρώτες ημέρες μετά τον τοκετό και επιπρόσθετα, το ηλικίο κυνυρενίνης/τρυπτοφάνης (K/T), που αποτελεί δείκτη ενεργότητας του IDO, είναι σημαντικά αυξημένο, με την αύξηση αυτή να συνεχίζεται και την περίοδο της λοχειάς.²²

Όπως γίνεται εύκολα αντιληπτό, η έρευνα για τους παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς που εμπλέκονται στην επιλόχεια κατάθλιψη, είναι μια εξαιρετικά δύσκολη πρόκληση, καθώς η εγκυμοσύνη και η λοχειά αποτελούν εξ ορισμού μία περίοδο προσαρμοστικών αλλαγών στον γυναικείο οργανισμό οι οποίες θα

θεωρούνταν παθολογικές σε μη έγκυες γυναίκες.⁴⁵ Τα δύο συστήματα που έχουν μελετηθεί ως δυνητικά συνεισφέροντα στην ανάπτυξη της επιλόχειας κατάθλιψης, είναι η ανοσοφλεγμονώδης απάντηση και ο άξονας HPA.^{1,12,32,45-48} Σύμφωνα με το ψυχοανοσολογικό μοντέλο που προτάθηκε αρχικά το 1995,⁴⁹ ο ρόλος του ανοσοποιητικού συστήματος είναι ζωτικής σημασίας. Τα μέχρι τώρα διαθέσιμα στοιχεία υποδηλώνουν στενή συσχέτιση των ανοσοφλεγμονωδών οδών και του μονοπατιού της κυνυρενίνης με τις διαταραχές της διάθεσης την περίοδο μετά τον τοκετό,^{1,12,22,44,50} ενώ επιπροσθέτως έχει μελετηθεί και ο ρόλος της μελατονίνης, της οιστραδιόλης, της βιταμίνης D και των Ω3 λιπαρών¹ (εικόνα 1).

Τα αυξημένα επίπεδα στον ορό νεοπτερίνης, λυσοζύμης, TNF-α και IL-1 που παρατηρούνται τόσο στην κατάθλιψη όσο και στη λοχειά, υποδεικνύουν τη συμμετοχή ανοσοφλεγμονωδών μηχανισμών στην επιλόχεια κατάθλιψη.^{1,3,10,22,24} Επιπρόσθετα, η εμφάνιση της νόσου έχει σχετιστεί με τη μείωση των επιπέδων της τρυπτοφάνης καθώς και την αύξηση της αναλογίας K/T κατά την περίοδο αυτή.^{44,51} Την πρώτη περίοδο της λοχειάς η ενεργοποίηση του ανοσοποιητικού συστήματος υποδεικνύεται επιπλέον από την αύξηση της IL-6, αύξηση του ανταγωνιστή του υποδοχέα της ιντερλευκίνης 1 (IL-1RA) καθώς και με μειωμένη παραγωγή της αντιφλεγμονώδους πρωτεΐνης των κυττάρων Clara.^{1,51} Οι τιμές τόσο της IL-6 όσο και του IL-1RA στη λοχειά, φαίνεται να αυξάνονται περισσότερο σε γυναίκες με επιλόχεια κατάθλιψη σε έδαφος προηγούμενου ιστορικού διπολικής διαταραχής.⁵¹ Έχει φανεί επίσης ότι σε πρωτοτόκες ασθενείς το αγχώδες συναίσθημα και η φλεγμονώδης απάντηση είναι εντονότερα.^{52,53}

Μελέτες αναφέρονται σε ανοσοφλεγμονώδεις παράγοντες κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης ως δυνητικούς βιοδείκτες πρόληψης για την επιλόχεια κατάθλιψη. Η IL-6 είναι ένας από τους πιο μελετημένους φλεγμονώδεις δείκτες που ενδεχομένως παρουσιάζει σημαντική συσχέτιση με την επιλόχεια κατάθλιψη σύμφωνα με ορισμένες μελέτες,⁴⁶ αλλά όχι σε όλες.⁵⁴ Οι Corwin et al⁵⁵ συσχέτισαν τα μειωμένα επίπεδα TNF-α με την εμφάνιση επιλόχειας κατάθλιψης, ενώ τέλος, οι Krause et al⁵⁶ μελετώντας τα προγεννητικά επίπεδα νεοπτερίνης παρατήρησαν πως αυτά αυξάνονται σε γυναίκες που αργότερα εμφάνισαν επιλόχεια κατάθλιψη.



Εικόνα 1. Σχηματική παράσταση παραγόντων που συντελούν στην εμφάνιση επιλόχειας κατάθλιψης. α7nAChR: νικοτινικοί υποδοχείς ακετυλοχολίνης, E2: οιστραδιόλη, T3: τριδωθυρονίνη, KYN: κυνουρενίνη, KYNA: κυνουρενικό οξύ, QUIN: κυνολινικό οξύ, O & NS: οξειδωτικό stress, IDO: ινδολαμίνη 2, 3 διοξυγενάση, TDO: 2, 3 διοξυγενάση της τρυπτοφάνης.

Επιλόχεια κατάθλιψη και θυρεοειδική αυτοανοσία

Η επιλόχεια κατάθλιψη έχει σχετιστεί στενά με αυτοάνοσες κλινικές οντότητες, με πλέον μελετημένη τη θυρεοειδική αυτοανοσία. Αρκετές λεχιδες με κατάθλιψη εμφανίζουν δυσλειτουργία της θυρεοειδικής τους λειτουργίας κατά τη διάρκεια των πρώτων 6 μηνών μετά τον τοκετό με αρχικά ήπια συμπτώματα υπερθυρεοειδισμού (δυσανεξία στη θερμότητα, αίσθημα παλμών, απώλεια βάρους και κόπωση) και επακόλουθη υποθυρεοειδική φάση.⁵⁷ Ο κίνδυνος για επιλόχεια κατάθλιψη έχει συσχετιστεί οριακά μεν, αλλά στατιστικώς σημαντικά, με τα επίπεδα αντισωμάτων έναντι της θυρεοειδικής υπεροξειδάσης (αντιμικροσωματικά αντισώματα) στον ορό, υποδηλώνοντας ότι αυτές οι διαταραχές της διάθεσης θα μπορούσαν να θεωρηθούν ως «συνέπειες» μιας αυτοάνοσης επίθεσης.⁵⁷ Αύξηση της θυρεοειδοτρόπου ορμόνης (TSH) που συνδέεται με θυρεοειδική αυτοανοσία, έχει προταθεί ως πιθανός βιοδείκτης στον τοκετό σχετικά με την πρόβλεψη εκδήλωσης επιλόχειας κατάθλιψης.¹ Η

αύξηση της TSH θα μπορούσε να συνδέεται με τα μειωμένα επίπεδα της τριδωθυρονίνης (T3), που ανευρίσκεται στην επιλόχεια κατάθλιψη σε αρνητική συσχέτιση με τη βαρύτητα της νόσου.¹⁸ Ο ήδη διεγερμένος άξονας του stress (HPA) την περίοδο αυτή στη ζωή της ασθενούς, εκκρίνει κατεχολαμίνες και γλυκοκορτικοειδή που ασκούν μεταξύ άλλων αντιφλεγμονώδεις και ανοσοτροποποιητικές δράσεις καταστέλλοντας την κυτταρική ανοσία και τροποποιώντας τη χυμική ανοσία με εκτροπή της διαφοροποίησης των βοηθητικών T-λεμφοκυττάρων από τον Th1 φαινότυπο, στον Th2 φαινότυπο. Η ισορροπία μεταξύ της Th1 και της Th2 ανοσολογικής απάντησης θα οδηγήσει σε διαφορετική φαινοτυπική έκφραση της θυρεοειδικής αυτοανοσίας. Υπερίσχυση της Th1 ανοσολογικής δραστηριότητας οδηγεί σε καταστροφή των θυρεοειδικών κυττάρων και εκδήλωση θυρεοειδίτιδας Hashimoto ενώ αντίθετα, η υπεροχή της Th2 ανοσολογικής δραστηριότητας προάγει την παραγωγή διεγερτικών του υποδοχέα της θυρεοειδοτρόπου ορμόνης αντισωμάτων και την εκδήλωση νόσου Graves.⁵⁸⁻⁶¹ Αξίζει επιπλέ-

ον να αναφερθεί πως η αύξηση του λόγου Th1/Th2 έχει σχετισθεί με παλίνδρομες κυήσεις.^{62,63}

Φαινομενολογικές ομοιότητες επιλόχειας κατάθλιψης και αυτοάνοσων νοσημάτων

Αρκετές αυτοάνοσες κλινικές οντότητες αναδύονται κατά της διάρκεια της εγκυμοσύνης και δύναται να επανεμφανιστούν σε επόμενες κυήσεις,^{64,65} όπως η αυτοάνοση θυρεοειδίτιδα που αναφέρθηκε, η αυτοάνοση ηπατίτιδα και ο συστηματικός ερυθηματώδης λύκος. Είναι αξιοσημείωτο το γεγονός πως η κλινική φαινομενολογία της επιλόχειας κατάθλιψης έχει οδηγήσει στην υπόθεση ότι η συγκεκριμένη κλινική οντότητα μπορεί ενδεχομένως να αφορά σε αυτοάνοσο νόσημα.⁶⁶

Τα αυτοάνοσα νοσήματα διακρίνονται από ορισμένα κοινά χαρακτηριστικά όπως:⁶⁶⁻⁶⁸

1. Η γενετική προδιάθεση.
2. Η οικογενής εμφάνιση.
3. Η υψηλή συσχέτισή τους με τα υπόλοιπα αυτοάνοσα νοσήματα.
4. Η προοδευτική εξέλιξη από υποκλινική μορφή σε πλήρη εκδήλωση της κλινικής φαινομενολογίας τους.
5. Η διακύμανση της πορείας τους με εξάρσεις και υφέσεις.
6. Η υπεροχή των γυναικών στον επιπολασμό τους.
7. Τα εργαστηριακά ευρήματα που επικυρώνουν τη διάγνωσή τους.
8. Το γεγονός πως τόσο η έναρξη του αυτοάνοσου όσο και πιθανή υποτροπή συχνά συμπίπτουν με την περίοδο της εγκυμοσύνης ή την περίοδο της λοχείας ιδιαίτερα σε πρωτοτόκες γυναίκες ενώ αυξημένη είναι και η πιθανότητα υποτροπής τους σε επόμενη εγκυμοσύνη.⁶⁷ Χαρακτηριστικό είναι πως σε ασθενείς με Ρευματοειδή Αρθρίτιδα και Πολλαπλή Σκλήρυνση έχει παρατηρηθεί ύφεση των συμπτωμάτων κατά την εγκυμοσύνη και υποτροπή μετά τον τοκετό.^{69,70}

Φαίνεται πως αρκετά από τα προαναφερθέντα χαρακτηριστικά απαντώνται στις ασθενείς με επιλόχεια κατάθλιψη.⁶⁶ Εξ ορισμού, η επιλόχεια κατάθλιψη εμφανίζεται σε γυναίκες και η εκδήλωσή της σχετίζεται χρονικά με την περίοδο της εγκυμοσύνης και της λοχείας. Δύναται να εμφανίζεται με εξάρσεις και υφέσεις, όπως κάθε μορφή κατάθλιψη. Οι γυναίκες με

ατομικό αναμνηστικό επιλόχειας κατάθλιψης καθώς και οι ασθενείς εκείνες με οικογενειακό αναμνηστικό επιλόχειας κατάθλιψης έχουν αυξημένη πιθανότητα εμφάνισής της σε επόμενη εγκυμοσύνη, δίνοντας μια χροιά οικογενούς εμφάνισης της νόσου. Η συμμετοχή γενετικών παραγόντων στην κατάθλιψη της λοχείας έχει αρχίσει να μελετάται τα τελευταία χρόνια, με κύρια εστία ενδιαφέροντος τα γονίδια και τους πολυμορφισμούς που ενέχονται στη μείζονα κατάθλιψη (π.χ. 5HTT και 5HTTLPR), ωστόσο χρειάζεται περαιτέρω έρευνα προκειμένου να αποσαφηνιστούν οι εμπλεκόμενοι μηχανισμοί.⁷¹ Επιπρόσθετα, είναι γνωστή η συσχέτιση της επιλόχειας κατάθλιψης με άλλες αυτοάνοσες κλινικές οντότητες, με πλέον μελετημένη την αυτοάνοση θυρεοειδίτιδα. Η παρουσία των αντισωμάτων του θυρεοειδούς (αντιυπεροξειδάσης) έχει σχετιστεί στενά με την εμφάνισή της, παρόλο που η προφυλακτική χορήγηση θυροξίνης δεν φαίνεται να μειώνει τον κίνδυνο.^{60,72} Η προκλινική και η υποκλινική αυτοάνοση νόσος τυπικά διαγιγνώσκεται με ανίχνευση εργαστηριακών δεικτών της ασθένειας πριν την εκδήλωση της κλινικής φαινομενολογίας της νόσου. Δεδομένου ότι για την κατάθλιψη δεν υπάρχουν ακόμα εργαστηριακοί βιοδείκτες, είναι δύσκολο να εξαχθούν αναλογίες. Η πρόσφατη βιβλιογραφία επισημαίνει τις διαταραχές των επιπέδων των κυτοκινών σε δείγμα περιφερικού αίματος των ασθενών ακόμα και πριν την πλήρη εκδήλωση τής κλινικής εικόνας της νόσου ως μελλοντικό δυνητικό εργαστηριακό βιοδείκτη.^{1,66,73,74}

Συμπεράσματα

Η επιλόχεια κατάθλιψη είναι μια μορφή κλινικής κατάθλιψης η οποία βρίσκεται σε στενή χρονική συσχέτιση με μια σειρά από ορμονικές και ανοσολογικές μεταβολές που λαμβάνουν χώρα στον οργανισμό της γυναίκας την ιδιαίτερη αυτή περίοδο. Υπάρχουν ενδείξεις πως ανοσοφλεγμονώδεις και αυτοάνοσοι μηχανισμοί ενδεχομένως αποτελούν το κλειδί για την αποκρυπτογράφηση των πολύπλοκων παθοφυσιολογικών οδών που σχετίζονται με την ανάπτυξη της νόσου. Άλλοι ερευνητές επισημαίνουν τα κοινά φαινομενολογικά χαρακτηριστικά της νόσου με τα αυτοάνοσα νοσήματα διατυπώνοντας μία υπόθεση σχετικά με τη θεώρηση της επιλόχειας κατάθλιψης ως νόσημα αυτοάνοσης αιτιολογίας. Οι λιγοστές μέχρι σήμερα κλινικές μελέτες δεν είναι επαρκείς

προκειμένου να γίνουν πλήρως κατανοητές οι αιτιολογικές συσχετίσεις όλων αυτών των συστημάτων. Η μελλοντική έρευνα θα μπορούσε να προσανατολιστεί αφενός στην αποσαφήνιση των ανοσο-φλεγμο-

νωδών διεργασιών που εμπλέκονται στην εμφάνιση της νόσου, αφετέρου στην ανεύρεση βιοδεικτών για έγκαιρη διάγνωση και παράλληλα αποτελεσματική θεραπεία.

Immune-inflammatory and autoimmune mechanisms in postpartum depression

Ger. Konstantinou,^{1,2} A. Spyropoulou,¹ I. Zervas¹

¹1st Department of Psychiatry, Medical School, National and Kapodistrian University of Athens, Eginition Hospital, Athens,

²Department of Psychiatry, 251 Hellenic Airforce V. A. General Hospital, Athens, Greece

Psychiatriki 2020, 31:47–56

Postpartum depression is a debilitating mental disorder with a high prevalence, usually related with a past psychiatric history of major depressive disorder, postpartum depression, bipolar disorder, premenstrual syndrome (PMS), and perinatal depressive symptoms during gestation. However, the existing literature does not sufficiently elucidate the pathophysiology of this clinical entity which appears in such a crucial period of woman's life. This review aims to search the available data regarding the involvement of immunological and autoimmune mechanisms in its onset. A literature review was conducted using web-based search engines provided by PubMed (for Medline database) and Google Scholar. Manuscripts in English and Greek language were included for the period 1990-2017. Nowadays, a large body of evidence indicates that depressive disorders are accompanied by activated neuro-immune, neuro-oxidative and neuro-nitrosative stress (IO&NS) pathways. However, clinical research regarding the biological mechanisms associated with PPD is a tough challenge as pregnancy and puerperium are periods of adaptive changes in pregnant women by definition. Two of the systems that have been studied as potentially contributing to the onset of PPD are: the activation of the Inflammatory Response System (IRS) and the deregulation of the Hypothalamic-Pituitary-Adrenal axis (HPA). Controversial data indicate dysregulation of cytokines and other inflammatory agents in patients with PPD, as well as, a close correlation of immune-inflammatory mechanisms and kynurenine pathway. PPD has been closely associated with autoimmune diseases. It is notable that this entity shares many common traits with autoimmune diseases such as the genetic susceptibility, family history, the high correlation with other autoimmune diseases, clinical exacerbations and remissions, women's superiority in prevalence, and the possible re-occurrence during a future pregnancy. These facts suggest that the typical postpartum flare pattern, and other clinical characteristics, point towards an autoimmune etiology for PPD. There are indications that immune-inflammatory and autoimmune mechanisms may be the key to deciphering the complex pathophysiological pathways associated with the onset of PPD. Clinical studies have been insufficient to make clear the causative correlations of the underlying mechanisms involved. Future research could focus on the immune-inflammatory processes associated with the onset of the disease, as well as on potential biomarkers for an early diagnosis and an effective treatment of PPD.

Key words: Postpartum depression, immuno-inflammatory, stress, autoimmunity, cytokines, kynurenine, biomarkers.

Βιβλιογραφία

1. Maes M, Anderson G. Postpartum depression: psychoneuroimmunological underpinnings and treatment. *Neuropsychiatr Dis Treatment* 2013, 9:277–287, doi: 10.2147/ndt.s25320
2. Lancaster CA, Gold KJ, Flynn HA, Yoo H, Marcus SM, Davis MM. Risk factors for depressive symptoms during pregnancy: a systematic review. *Am J Obstet Gynecol* 2010, 202:5–14, doi: 10.1016/j.ajog.2009.09.007
3. Brummelte S, Galea LA. Depression during pregnancy and postpartum: contribution of stress and ovarian hormones. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2010, 34:766–776, doi: 10.1016/j.pnpbp.2009.09.006
4. Halbreich U. Postpartum disorders: multiple interacting underlying mechanisms and risk factors. *J Affect Disord* 2005, 88:1–7, doi: 10.1016/j.jad.2005.05.002
5. O'Hara MW, Swain AM. Rates and risk of postpartum depression: a meta-analysis. *Int Rev Psychiatry* 1996, 8:37–54, doi: 10.3109/09540269609037816
6. Leonardou AA, Zervas YM, Papageorgiou CC, Marks MN, Tsartsara EC et al. Validation of the Edinburgh Postnatal Depression Scale and prevalence of postnatal depression at two months postpartum in a sample of Greek mothers. *J Reprod Inf Psychol* 2009, 27:28–39, doi: 10.1080/02646830802004909
7. Gonidakis F, Rabavilas AD, Varsou E, Kreatsas G, Christodoulou GN. A 6-month study of postpartum depression and related factors in Athens Greece. *Compr Psychiatry* 2008, 49:275–282, doi: 10.1016/j.comppsy.2007.05.018
8. Vivilaki VG, Dafermos V, Gevorgian L, Dimopoulou A, Patelarou E, Bick D et al. Validation of the Greek Maternal Adjustment and Maternal Attitudes Scale for Assessing Early Postpartum Adjustment. *Women & Health* 2012, 52:369–390, doi: 10.1080/03630242.2012.674089
9. Koutra K, Vassilaki M, Georgiou V, Koutis A, Bitsios P, Kogevinas M et al. Pregnancy, perinatal and postpartum complications as determinants of postpartum depression: the Rhea mother-child cohort in Crete, Greece. *Epidemiol Psychiatr Sci* 2018, 27:244–255, doi: 10.1017/S2045796016001062
10. Skalkidou A, Sylvén SM, Papadopoulos FC, Olovsson M, Larsson A, Sundstrom-Poromaa I. Risk of postpartum depression in association with serum leptin and interleukin-6 levels at delivery: A nested case – control study within the UPPSAT cohort. *Psychoneuroendocrinology* 2009, 34:1329–1337, doi: 10.1016/j.psyneuen.2009.04.003
11. Skrudz M, Boltzen M, Nast I, Hellhammer DH, Meinlschmidt G. Plasma oxytocin concentration during pregnancy is associated with development of postpartum depression. *Neuropsychopharmacology* 2011, 36:1886–1893, doi: 10.1038/npp.2011.74
12. Groer MW, Morgan K. Immune, health and endocrine characteristics of depressed postpartum mothers. *Psychoneuroendocrinology* 2007, 32:133–139, doi: 10.1016/j.psyneuen.2006.11.007
13. Meyer SE, Chrousos GP, Gold PW. Major depression and the stress system: a life span perspective. *Dev Psychopathol* 2001, 13:565–580, doi: 10.1017/s095457940100308x
14. Miller AH, Maletic V, Raison CL. Inflammation and its discontents: the role of cytokines in the pathophysiology of major depression. *Biol Psychiatry* 2009, 65:732–741, doi: 10.1016/j.biopsych.2008.11.029
15. Dowlati Y, Herrmann N, Swardfager W, Liu H, Sham L, Reim EK et al. A meta-analysis of cytokines in major depression. *Biol Psychiatry* 2010, 67:446–457, doi: 10.1016/j.biopsych.2009.09.033
16. Charmandari E, Tsigos C, Chrousos G. Endocrinology of the stress response. *Annu Rev Physiol* 2005, 67:259–284, doi: 10.1146/annurev.physiol.67.040403.120816
17. Elenkov IJ, Chrousos GP. Stress hormones, proinflammatory and anti-inflammatory cytokines, and autoimmunity. *Ann NY Acad Sci* 2002, 966:290, doi: 10.1111/j.1749-6632.2002.tb04229.x
18. Maes M, Ringel K, Kubera M, Berk M, Rybakowski J. Increased autoimmune activity against 5-HT: a key component of depression that is associated with inflammation and activation of cell-mediated immunity, and with severity and staging of depression. *J Affect Disord* 2012, 136:386–392, doi: 10.1016/j.jad.2011.11.016
19. Anisman H, Merali Z. Cytokines, stress and depressive illness: Brain-immune interactions. *Ann Med* 2003, 35:2, doi: 10.1080/07853890310004075
20. Chrousos GP, Gold PW. The concepts of stress and stress system disorders. *JAMA* 1992, 267:1244, doi: 10.1001/jama.1992.03480090092034
21. Anisman H, Merali Z, Hayley S. Neurotransmitter, peptide and cytokine processes in relation to depressive disorder: Comorbidity between depression and neurodegenerative disorders. *Progr Neurobiol* 2008, 85:1–74, doi: 10.1016/j.pneurobio.2008.01.004
22. Maes M, Verkerk R, Bonaccorso S, Ombet W, Bosmans E, Scharpé S. Depressive and anxiety symptoms in the early puerperium are related to increased degradation of tryptophan into kynurenine, a phenomenon which is related to immune activation. *Life Sci* 2002, 71:1837–1848, doi: 10.1016/s0024-3205(02)01853-2
23. Laugeray A, Launay JM, Callebort J, Surget A, Belzun C, Barone PR. Evidence for a key role of the peripheral kynurenine pathway in the modulation of anxiety- and depression-like behaviours in mice: focus on individual differences. *Pharmacol Biochem Behav* 2011, 98:161–168, doi: 10.1016/j.pbb.2010.12.008
24. Maes M, Rief W. Diagnostic classifications in depression and somatization should include biomarkers, such as disorders in the tryptophan catabolite (TRYCAT) pathway. *Psychiatr Res* 2012, 196:243–249, doi: 10.1016/j.psychres.2011.09.029
25. Pollak Y, Yirmiya R. Cytokine-induced changes in mood and behaviour: implications for 'depression due to a general medical condition', immunotherapy and antidepressive treatment. *Int J Neuropsychopharmacol* 2002, 5:389–399, doi: 10.1017/s1461145702003152
26. Hines DJ, Choi HB, Hines RM, Phillips AG, MacVicar BA. Prevention of LPS-induced microglia activation, cytokine production and sickness behavior with TLR4 receptor interfering

- peptides. *PLoS One* 2013, 8:e60388, doi:10.1371/journal.pone.0060388
27. Musselman DL, Nemeroff CB. Depression and endocrine disorders: focus on the thyroid and adrenal system. *Br J Psychiatry* 1996, 30(Suppl):123–128, doi: 10.1192/s0007125000298504
 28. Helmreich DL, Parfitt DB, Lu XY, Akil H, Watson SJ. Relation between the hypothalamic-pituitary-thyroid (HPT) axis and the hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis during repeated stress. *Neuroendocrinology* 2005, 81:183–92, doi: 10.1159/000087001
 29. Robertson Blackmore E, Moynihan J, Rubinow D, Pressman E, Gilchrist M, O'Connor T. Psychiatric symptoms and proinflammatory cytokines in pregnancy. *Psychosomat Med* 2011, 73:656–663, doi: 10.1097/psy.0b013e31822fc277
 30. Boufidou F, Lambrinouadaki I, Argeitis J, Zervas IM, Pliatsika P, Leonardou AA et al. CSF and plasma cytokines at delivery and postpartum mood disturbances. *J Affect Disord* 2009, 115:287–292, doi: 10.1016/j.jad.2008.07.008
 31. Kim P, Strathearn L, Swain JE. The maternal brain and its plasticity in humans. *Horm Behav* 2016, 77:113–123, doi: 10.1016/j.yhbeh.2015.08.001
 32. Yuan L, Liu S, Bai X, Gao Y, Liu G, Wang X et al. Oxytocin inhibits lipopolysaccharide-induced inflammation in microglial cells and attenuates microglial activation in lipopolysaccharide-treated mice. *J Neuroinflammation* 2016, 13:77, doi: 10.1186/s12974-016-0541-7
 33. Akman T, Akman L, Erbas O, Terek MC, Taskiran D, Ozsaran A. The preventive effect of oxytocin to Cisplatin-induced neurotoxicity: an experimental rat model. *Biomed Res Int* 2015, 2015:167235, doi: 10.1155/2015/167235
 34. Bränn E, Papadopoulos F, Fransson E, White R, Edvinsson E, Hellgren C et al. Inflammatory markers in late pregnancy in association with postpartum depression - A nested case-control study. *Psychoneuroendocrinology* 2017, 79:146–159, doi: 10.1016/j.psyneuen.2017.02.029
 35. Mor G, Cardenas I, Abrahams V, Guller S. Inflammation and pregnancy: the role of the immune system at the implantation site. *Ann N Y Acad Sci* 2011, 1221:80–87, doi: 10.1111/j.1749-6632.2010.05938.x
 36. Hannan NJ, Evans J, Salamonsen LA. Alternate roles for immune regulators: establishing endometrial receptivity for implantation. *Expert Rev Clin Immunol* 2011, 7:789–802, doi: 10.1586/eci.11.65
 37. Brewster JA, Orsi NM, Gopichandran N, McShane P, Ekbote UV, Walker JJ. Gestational effects on host inflammatory response in normal and pre-eclamptic pregnancies. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2008, 140:21–26, doi: 10.1016/j.ejogrb.2007.12.020
 38. Dubicke A, Fransson E, Centini G, Andersson E, Byström B, Malmström A, et al. Pro-inflammatory and anti-inflammatory cytokines in human preterm and term cervical ripening. *J Reprod Immunol* 2010, 84:176–185, doi: 10.1016/j.jri.2009.12.004
 39. Malmström E, Sennström M, Holmberg A, Frielingsdorf H, Eklund E, Malmström L et al. The importance of fibroblasts in remodelling of the human uterine cervix during pregnancy and parturition. *Mol Hum Reprod* 2007, 13:333–341, doi: 10.1093/molehr/gal117
 40. Sennström MB, Ekman G, Westergren-Thorsson G, Malmström A, Byström B, Endrösen U et al. Human cervical ripening, an inflammatory process mediated by cytokines. *Mol Hum Reprod* 2000, 6:375–381, doi: 10.1093/molehr/6.4.375
 41. Fransson E, Dubicke A, Byström B, Ekman-Ordeberg G, Hjelmstedt A, Lekander M. Negative emotions and cytokines in maternal and cord serum at preterm birth. *Am J Reprod Immunol* 2011, 67:506–514, doi: 10.1111/j.1600-0897.2011.01081.x
 42. Roomruangwong C, Anderson G, Berk M, Stoyanov D, Carvalho AF, Maes M. A neuro-immune, neuro-oxidative and neuro-nitrosative model of prenatal and postpartum depression. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2018, 81:262–274, doi: 10.1016/j.pnpbp.2017.09.015
 43. Roomruangwong C, Kanchanatawan B, Sirivichayakul S, Mahieu B, Nowak G, Maes M. Lower serum zinc and higher CRP strongly predict prenatal depression and psychosomatic symptoms, which all together predict postnatal depressive symptoms. *Mol Neurobiol* 2016, 54:1500–1512, doi: 10.1007/s12035-016-9741-5
 44. Maes M, Ombelet W, Verkerk R, Bosmans E, Scharpé S. Effects of pregnancy and delivery on the availability of plasma tryptophan to the brain: relationships to delivery-induced immune activation and early post-partum anxiety and depression. *Psychol Med* 2001, 31:847–858, doi: 10.1017/s0033291701004007
 45. Skalkidou A, Hellgren C, Comasco E, Sylven S, Sundstrom Poromaa I. Biological aspects of postpartum depression. *Womens Health (Lond)* 2012, 8:659–672, doi: 10.2217/whe.12.55
 46. Osborne LM, Monk, C. Perinatal depression—the fourth inflammatory morbidity of pregnancy? Theory and literature review. *Psychoneuroendocrinology* 2013, 38:1929–1952, doi: 10.1016/j.psyneuen.2013.03.019
 47. Corwin EJ, Pagar K. The psychoneuroimmunology of postpartum depression. *J Womens Health* 2008, 17:1529–1534, doi: 10.1089/jwh.2007.0725
 48. Okun ML, Luther J, Prather AA, Perel JM, Wisniewski S, Wisner K. Changes in sleep quality but not hormones predict time to postpartum depression recurrence. *J Affect Disord* 2011, 130:378–384, doi: 10.1016/j.jad.2010.07.015
 49. Chrousos GP. The hypothalamic-pituitary-adrenal axis and immune-mediated inflammation. *N Engl J Med* 1995, 332:1351, doi: 10.1056/nejm199505183322008
 50. Yim IS, Glynn LM, Dunkel-Schetter C, Hobel CJ, Chicx-DeMet A, Sandman CA. Risk of postpartum depressive symptoms with elevated corticotropin-releasing hormone in human pregnancy. *Arch Gen Psychiatry* 2009, 66:162–169, doi: 10.1001/archgenpsychiatry.2008.533
 51. Raison CL, Capuron L, Miller AH. Cytokines sing the blues: inflammation and the pathogenesis of depression. *Trends Immunol* 2006, 27:24–31, doi: 10.1016/j.it.2005.11.006
 52. Magiakou MA, Mastorakos G, Rabin D, Dubbert B, Gold PW, Chrousos GP. Hypothalamic corticotropin-releasing hormone suppression during the postpartum period: Implications for the increase in psychiatric manifestations at this time. *J Clin Endocrinol Metab* 1996, 81:1912, doi: 10.1210/jcem.81.5.8626857
 53. Nielsen FD, Videbech P, Hedegaard M, Dalby SJ, Secher NJ. Postpartum depression: Identification of women at risk. *Br J Obstet Gynaecol* 2000, 107:1210–1217, doi: 10.1111/j.1471-0528.2000.tb11609.x

54. Skalkidou A, Sylven SM, Papadopoulos FC, Olovsson M, Larsson A, Sundstrom-Poromaa I. Risk of postpartum depression in association with serum leptin and interleukin-6 levels at delivery: a nested case-control study within the UPPSAT cohort. *Psychoneuroendocrinology* 2009, 34:1329–1337, doi: 10.1016/j.psyneuen.2009.04.003
55. Corwin EJ, Pajer K, Paul S, Lowe N, Weber M, McCarthy DO. Bidirectional psychoneuroimmune interactions in the early postpartum period influence risk of postpartum depression. *Brain Behav Immun* 2015, 49:86–93, doi: 10.1016/j.bbi.2015.04.012
56. Krause D, Jobst A, Kirchberg F, Kieper S, Härtl K, Kästner R et al. Prenatal immunologic predictors of postpartum depressive symptoms: a prospective study for potential diagnostic markers. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2014, 264:615–624, doi: 10.1007/s00406-014-0494-8
57. Le Donnel M, Mento C, Settineri S, Antonelli A, Benvenga S. Postpartum mood disorders and thyroid autoimmunity. *Front Endocrinol* 2017, 8:91, doi: 10.3389/fendo.2017.00091
58. Bloch M, Daly RC, Rubinow DR. Endocrine factors in the etiology of postpartum depression. *Compr Psychiatry* 2003, 44:234–246, doi: 10.1016/s0010-440x(03)00034-8
59. Carter CS, Altemus M, Chrousos GP. Neuroendocrine and emotional changes in the post-partum period. *Prog Brain Res* 2001, 133:241–249, doi: 10.1016/s0079-6123(01)33018-2
60. Davies TF. The thyroid immunology of the postpartum period. *Thyroid* 1999, 9:675–84, doi: 10.1089/thy.1999.9.675
61. Lucas A, Pizzaro E, Granada ML, Salinas I, Sanmarti A. Postpartum thyroid dysfunction and postpartum depression: are they linked disorders? *Clin Endocrinol (Oxf)* 2001, 55:809–814, doi: 10.1046/j.1365-2265.2001.01421.x
62. Raghupathy R, Makhseed M, Azizieh F, Omu A, Gupta M, Farhat R. Cytokine production by maternal lymphocytes during normal human pregnancy and in unexplained recurrent spontaneous abortion. *Hum Reprod* 2000, 15:713–718, doi: 10.1093/humrep/15.3.713
63. Marzi M, Viganò A, Trabattini D, Villa ML, Salvaggio A, Clerici E et al. Characterization of type 1 and type 2 cytokine production profile in physiologic and pathologic human pregnancy. *Clin Exp Immunol* 1996, 106:127–133, doi: 10.1046/j.1365-2249.1996.d01-809.x
64. Sliwa K, Fett J, Elkayam U. Peripartum cardiomyopathy. *Lancet* 2006, 368:687–693, doi: 10.1016/s0140-6736(06)69253-2
65. Schramm C, Herkel J, Beuers U, Kanzler S, Galle PR, Lohse AW. Pregnancy in autoimmune hepatitis: outcome and risk factors. *Am J Gastroenterol* 2006, 101:556–560, doi: 10.1111/j.1572-0241.2006.00479.x
66. Gleicher N. Postpartum depression, an autoimmune disease? *Autoimmun Rev* 2007, 6:572–576, doi: 10.1016/j.autrev.2007.04.002
67. Davidson A, Diamond B. Autoimmune diseases. *N Engl J Med* 2001, 345:340–350, doi: 10.1056/nejm200108023450506
68. Gleicher N, Barad DH. Gender as risk factor for autoimmune diseases. *J Autoimmunity* 2007, 28:1–6, doi: 10.1016/j.jaut.2006.12.004
69. Hazes JM, Coulie PG, Geenen V, Vermeire S, Carbonnel F, Louis E et al. Rheumatoid arthritis and pregnancy: evolution of disease activity and pathophysiological considerations for drug use. *Rheumatology (Oxford)* 2011, 50:1955–1968, doi: 10.1093/rheumatology/ker302
70. Voskuhl R, Momtazee C. Pregnancy: Effect on Multiple Sclerosis, Treatment Considerations, and Breastfeeding. *Neurotherapeutics* 2017, 14:974–984, doi: 10.1007/s13311-017-0562-7
71. Couto TC, Brancaglioni MY, Alvim-Soares A, Moreira L, Garcia FD, Nicolato R et al. Postpartum depression: A systematic review of the genetics involved. *World J Psychiatry* 2015, 5:103–111, doi: 10.5498/wjp.v5.i1.103
72. Sylven SM, Elenis E, Michelakos T. Thyroid function tests at delivery and risk for postpartum depressive symptoms. *Psychoneuroendocrinology* 2013, 38:1007–1013, doi: 10.1016/j.psyneuen.2012.10.004
73. Saleh E, El-Bahei W, El-Hadidy M, Zayed A. Predictors of postpartum depression in a sample of Egyptian women. *Neuropsychiatric Dis Treat* 2013, 9:15–24, doi: 10.2147/NDT.S37156
74. Serati M, Redaelli M, Buoli M, Altamura AC. Perinatal Major Depression Biomarkers: A systematic review. *J Affect Disord* 2016, 193:391–404, doi: 10.1016/j.jad.2016.01.027

Αλληλογραφία: Γερ. Κωνσταντίνου, Ψυχίατρος, 251 Γενικό Νοσοκομείο Αεροπορίας, Λεωφ. Π. Κανελλόπουλου 3, 115 25 Αθήνα, Τηλ: 6983 519 996, e-mail: gerkonst@gmail.com