

BOLK KOMPENDIUMOK AZ ORVOSI GYAKORLATHOZ

Depresszív zavarok

Egy integrált pszichiátriai
megközelítés

Marko van Gerven MD
Christa van Tellingen MD



„A könyv egyértelműen leírja, hogy egy szisztémás megközelítés mennyivel gazdagabb képét tudja nyújtani a depresszív zavarok diagnosztikai ujjlenyomatának, felismervén a tünetek koherenciáját és összekapcsolódását. Ez válik az individualizáció alapjává a terápiában. A beteg szerepe és a beteg / terapeuta kapcsolat minősége a kezelés elengedhetetlen alkotóeleme. A könyv a depresszív zavarok területén fellelhető különböző tudományos perspektívák kiváló áttekintését adja. Az esettanulmányok illusztrálják, hogy a kibővített diagnosztikai ujjlenyomatok hogyan eredményeznek egy tökéletesített terápiás megközelítést a gyakorlatban.

Ennek a könyvnek az orvosképzésben kötelező olvasmánynak kell lennie. Minden mentális egészséggondozó, különösen a depresszív zavarok területén aktívak számára szintén tudásforrás.”

Dr. Jan van der Greef, professzor

A Leideni Egyetem Analitikai Biotudományok professzora

A TNO Rendszerbiológiai Kutatás tudományos igazgatója

„A könyv a depresszív zavarokban szenvedő betegek individuális megközelítésére inspirál és elősegíti azt, valamint segítséget nyújt a terapeuták számára a betegek felépülési folyamatát támogató módszerek felkutatásában!”

Anne-Marije Schat,

Az Utrechti Egyetem Egészségügyi Központjának

pszichiátriai rezidense

A Louis Bolk Intézetről

A Louis Bolk Intézet 1976 óta folytat tudományos kutatásokat az organikus és fenntartható mezőgazdaság, a táplálkozás és az egészségügy fejlesztésének előmozdítása érdekében. Alapvető elve, hogy az életről szóló tudás forrása a természet. Az Intézet országos és nemzetközi együttműködés keretében a tapasztalati tudás felhasználásával, és az adatok egy nagyobb egész részeként való felfogásával úttörő szerepet játszik a maga területén. Az Intézet innovatív kutatásaival keresi, hogy miként járulhat hozzá az emberek, az állatok és a környezet egészséges jövőjéhez. A Kompendiumok vonatkozásában az Intézet a Kingfisher Alapítvánnyal dolgozik együtt.

Publikációs szám: GVO 09

ISBN/EAN: 978-90-74021-40-1

Ár: 10€

Postaköltség: 3€

KvK 41197208

Triodos Bank 212185764

IBAN: NL77 TRI 0212185764

BIC kód/Swift kód: TRIONL 2U

Hitelkártyával való fizetés esetén keresse fel weboldalunkat a www.louisbolk.nl/companions címen

További információ:

Louis Bolk Institute

Hoofdstraat 24

NL 3972 LA Driebergen, Netherlands

Tel: (+31) (0) 343-523860

Fax: (+31) (0) 343-515611

www.louisbolk.nl

m.vangerven@kingfishergroup.eu

c.vantellingen@kingfishergroup.eu

Kolofon

© Louis Bolk Institute 2010

Angol fordítás: Sandy Reijnhart és Sherry Wildfeuer

Borító kép: Rob Otte, Man

Vízfestés 2006 21x15 cm

Elöljáróban a kompendiumhoz

A hála szavai

2007 június. Szívműtetre várok egy életveszélyes állapot következtében. Szokatlanul fogékony voltam. Ez alatt az időszak alatt két esemény történt. Részt vettem Brian Leonard az immunrendszer és a depresszió közötti viszonyról tartott előadásán, és megdöbbentett a mai depresszió kutatására vonatkozó kijelentése, miszerint az túlnyomórészt az agyra fókuszál. Mintha a test nem játszana nagy szerepet a depresszív szimptomákban. A másik esemény Guus van der Bie, Tom Scheffers és Christa van Tellingén "A gyógyító folyamat" ("The Healing Process") című könyvének olvasása volt, melyben a betegség folyamatát a fenomenológia és a rendszerbiológia szempontjából írták le. A szerzők egy modellt hoztak létre, melyben a betegség a felépülési folyamat négy szakasza közül az egyikben való stagnálás eredményének tekinthető, ahogyan ez a sebgyógyulás folyamatában illusztrálásra került.

Az egészségügyi problémám egy sikeres műtétet követően 2007 novemberében megoldódott, de csak azután, hogy még valamit felismertem: hogy milyen sok szerető ember vett engem körül. Újabb intenzív munkával telt időszak után nyugdíjba vonultam, és lett időm megírni ezt a Kompendiumot.

Mindenekelőtt köszönetet kell mondanom a sorsomnak és csodálatos útjainak. Az inspiráció megfelelő pillanatban jött, és volt időm megvalósítani az ideáimat. Elkezdtem Guus van der Bie-vel és Christa van Tellingennel dolgozni, akik bátorítottak, és segítettek a kezdeti kérdéseim kidolgozásában. Az első tervezet elkészítése után Christa társszerzővé lépett elő. A kutatás során egymás jó kiegészítőinek bizonyultunk.

Mivel már nem dolgozom aktívan a betegellátásban, vissza kellett térnem korábbi betegekhez, vagy együttműködésre kellett kérnem azokat a pácienseket, akiket más pszichiáterek szupervízoraként láttam el. Nagyon hálás vagyok nekik, hogy hozzájárultak eseteírásaik publikálásához.

Egészen más természetű segítséget nyújtott nekem az én drága feleségem, Marianne, aki soha sem mulasztott el szembesíteni azzal a szemponttal, hogy az élet nemcsak könyvírásról szól!

Marko van Gerven

A szerzőkről

Marko van Gerven MD (1947) pszichiáterként tevékenykedett számos klinika akut pszichiátriai osztályán, és magánpraxist is folytatótt. Egyik alapítója egy antropozófiai pszichiátriai kórháznak Hollandiában, a Lievegoed Klinikának. Marko van Gerven krónikus traumát elszenvedett páciensek kezelésére specializálódott. A közelmúltban történt nyugdíjba vonulása után kezdett művészet és szocioterápia hallgatókat oktatni. Tagja a Lievegoed Foundation „Networkuniversity” tanácsának.

Christa van Tellingena MD (1949) 1982 óta családorvos. Orvostanhallgatókat, orvosokat és terapeutákat oktatott az Egyesült Államokban, Kanadában és Európában. Orvostanhallgatókat és orvosokat tanít a németországi Witten/Herdecke Egyetemen. A Goetheanumban működő Szellemtudományi Iskola Orvosi Szekciójának tagja a svájci Dornachban.

A projektről

Az *Orvos Képzés Megújítása* című projekt célja, hogy olyan Kompendiumokat alkosson, melyek bemutatják, hogy a jelenleg érvényben lévő biomedicinális tudomány látásmódja mennyire szélesíthető a goethei fenomenológiai módszer alkalmazásával. Ez a módszer megújítja a jelenleg érvényben lévő felfogásokat, és tágítja az élő szervezetekben található biokémiai, fiziológiai, pszichológiai és morfológiai tényezőket, ill. ezek időbeli és térbeli fejlődésének megértését az egészség és a betegség folyamatában és a terápiában. A projektet a Kingfisher Foundation támogatja, mely a legszélesebb értelemben a goethei fenomenológiai kutatási módszer fejlesztésére, alkalmazására

és közzétételére törekszik, hogy kiegészítse és megújítsa az elfogadott tudományos nézetet és kutatási módszert.

A BOLK KOMPENDIUMOK AZ ORVOSLÁS TANULMÁNYOZÁSÁHOZ kiegészítik a jelenleg érvényben lévő orvosképzést, különösen az emberi minőségeket feltárva a mai, fundamentális biomedicinális tudományban.

A BOLK KOMPENDIUMOK A GYÓGYÍTÁS GYAKORLATÁHOZ hozzájárulnak ahhoz, hogy egy tudományos fenomenológiai alapot teremtsenek az integratív orvosláshoz és az integrált pszichiátriához.

Tartalomjegyzék

Elöljáróban a kompendiumhoz	4
A hála szavai - Marko van Gerven	4
Előszó	10
Köszönetnyilvánítás	12
Bevezető	13
1 Bevezetés	14
1.1 Depresszív zavarok ma	14
1.2 Rizikófaktorok csoportosítása (klaszterezés)	15
1.3 Funkcionális pszichiátria	15
1.4 Integratív rendszerbiológia	15
1.5 A kompendium áttekintése	16
2 A munka-modell	17
2.1 Depresszió a DSM szerint	17
2.1.1 A DSM osztályozás kritikája	18
2.1.2 Kezelési konzekvenciák a DSM modellen belül	19
2.2 Depresszív panaszok tünet szinten: a funkcionális pszichiátria megköze- lítése	20
2.2.1 A depresszív tünetek kidolgozása a funkcionális pszichiátriára alapozva: biológiai rizikófaktorok	20

2.3	A pszichológiai rizikófaktorok és depresszív tünetek McHugh szerinti csoportosítása	22
2.3.1	A depresszió kezelése McHugh szerint	23
2.4	Parker szerinti osztályozás	24
2.5	A sebgyógyító folyamat hozzájárulása a felgyógyuláshoz	25
2.6	A rizikófaktorok clustereinek szintézise és a depresszióból való felépülés; Ideiglenes munka-modell	27
2.7	Diszkusszió	30
3	Integratív folyamatok	32
3.1	Rendszerszintek	32
3.2	Önszabályozás rendszerszintenként: Rugalmasság (Reziliencia)	33
3.3	Reziliencia a négy szinten	34
3.3.1	Koherencia érzék: az integratív szint krízis és heterosztázis idején	34
3.3.2	Allosztázis: Stressz és az interaktív rendszer	36
3.3.3	Az allosztatikus teher kvantitatív megközelítése	38
3.3.4	Plaszticitás: Integráció az agyi betegség szintjén	39
3.4	Önszabályozás az időben	41
3.4.1	A depresszió kialakulásának modellje	41
3.5	Terápiás lehetőségek	42
3.6	Diszkusszió	43
4	Interaktív Folyamatok	44
4.1	Bevezetés	44
4.2	Hipotalamusz-hipofízis-mellékvese tengely (HPA-axis) hormonok	45
4.2.1	A prefrontális kortex és a hippocampusz a HPA-tengely hiperaktivitásában	45
4.2.2	A HPA-tengely hiperaktivitása és a CRH	46
4.2.3	Kortizol HPA-tengely hiperaktivitásában	47
4.2.4	Limbikus rendszer: HPA-tengely hiperaktivitás versus agyi eredetű neurotrop faktor	47
4.3	Fájdalomtünetek és a depresszió	47
4.4	Az immunrendszer stresszben	48
4.4.1	Változások az immunrendszerben depresszió idején	48
4.4.2	A CRH hatása az immunválaszra	49
4.4.3	A szimpatikus idegrendszer és az immunválasz	49
4.4.4	Betegség-viselkedés szisztémás betegségben	49
4.4.5	Kommunikáció az immunrendszer és az agy között	50
4.4.6	Változások az agyban a gyulladós folyamatok idején	51
4.4.7	Pro-inflammatorikus cytokinek hatásai az emberek viselkedésére	52
4.4.8	Autoimmun betegség és érzelmi zavarok	52
4.4.9	Gyermekbántalmazás	53

4.5	Alvás	53
4.5.1	Az alvás fiziológiája és pszichológiája	53
4.5.2	Néhány alvászavar neurobiológiája	54
4.6	Diszkusszió	54
5	Metabolikus Folyamatok	56
5.1	A neurotranszmitter rendszerek és a depresszió	56
5.2	Monoaminok	57
5.2.1	A szerotonin és a depresszió	58
5.2.2	Noradrenalin és depresszió	59
5.2.3	Dopamin és depresszió	59
5.2.4	A monoaminok összefoglalása	59
5.2.5	Monoamin-oxidáz gátlók és a depresszió	60
5.2.6	Anhedónia: A prefrontális kéreg és a monoaminok	60
5.2.7	Lehangoltság: az amygdala-hippocampalis komplexum	60
5.3	Depresszió fizikális betegségben szenvedő páciensekben	61
5.3.1	Depresszió és szívbetegség	62
5.3.2	Depresszió és egyéb fizikális körülmények	62
5.3.3	Iatrogen depresszió gyógyszeres kezelés következtében	63
5.3.4	Fizikális betegséggel összefüggő depresszió kezelése	63
5.4	Diszkusszió	63
6	Agyi megbetegedés, Genetika, Epigenetika és Krónikusság	65
6.1	Bevezetés	65
6.2	Genetikai faktorok	66
6.2.1	Genetikai kockázat és környezeti faktorok	66
6.3	Endofenotípus a genotípus és a fenotípus között	66
6.3.1	Epigenetikai változások	67
6.3.2	Kindling, anticipáció és szenzitizáció	67
6.3.3	A szerotonin transzporter gén (SERT gén)	68
6.3.4	Glükokortikoid receptor gén	68
6.3.5	A 22q11 kromoszóma deléció	69
6.4	Örökletesség a depresszió lefolyásával összefüggésben	69
6.4.1	Életkor és a depresszió lefolyása az örökletességgel összefüggésben	69
6.4.2	Krónikusság és visszaesés az örökletességgel összefüggésben	69
6.5	A depresszió komorbiditása	70
6.6	Diszkusszió	71
7	Módszer és összefoglalás	73
7.1	Egy individuális diagnózis felállítása	73
7.2	Esettanulmányok	75
7.2.1	Anna	75
7.2.2	Frederieke	76

7.3	Rendszerbiológia és a személyre szóló orvoslás	77
7.4	Integrált pszichiátria	78
7.5	A depresszió diagnózisának és terápiájának összefoglalt modellje	79
A	Függelék	81
A.1	Integratív kezelés (táblázat)	82
A.2	Interakciós kezelés (táblázat)	83
A.3	Metabolikus kezelés (táblázat)	84
A.4	Genetikai faktorok a kezelésben (táblázat)	85
A.5	A Trimbos Intézet által alkalmazott osztályozás megvilágítása, a depresszióra vonatkozó multidiszciplináris irányelveik alapján (Hollandia, 2007)	85
	Irodalomjegyzék	87

Előszó

Ugyan fontos előrelépéseket tett a hagyományos pszichiátria az elmúlt évtizedekben, ugyanakkor nem mindenki lett jobban, és sok páciens panaszkodik a szabványos gyógyszerek mellékhatásaira. Sőt az derül ki a legfrissebb publikációkból, melyek az eddigi közlemények torzításait vizsgálta felül, hogy a két legfontosabb hagyományos kezelés, az antidepresszánsok és a kognitív viselkedésterápia (cognitive behavioral therapy, CBT) hatékonysága alacsonyabb, mint gondolták (Turner és mások, 2008.; Kirsch és társai, 2008.; Cuijper és társai, 2010.). Ez még egy érv mellett, hogy a kutatásokat folytatni kell az új kezelések és a meglévők továbbfejlesztése érdekében.

Ez az egyik oka annak is, amiért nő a kiegészítő és alternatív orvoslás felé (complementary and alternative medicine, CAM) forduló páciensek száma: 1990-ben ez, az amerikai populáció 34%-a volt, mely 1997-ben 42%-ra nőtt (Eisenberg és társai, 1998.). Amikor a saját kutatásunk is azt mutatta, hogy Hollandiában a groningeni ambuláns páciensek 43%-ra is ugyanez igaz (Hoenders és társai, 2006.), a Lentis-i mentálhigiénés tisztiorvosi szolgálat úgy döntött 2006-ban, hogy létrehoz egy Integrált Pszichiátriai Központot (Center for Integral Psychiatry, CIP). Itt a hagyományos pszichiátriai kezeléseket mellett kiegészítésként felajánlották a biztonságosnak és hatékonynak bizonyult CAM-ot is az integrált kezelés részeként. Ezt az is elősegítette, hogy az orvoslás integrált megközelítését olyan szervezetek ösztönözték, mint az Európai Unió és a WHO (EP 1997, 2007; WHO 2003, 2006), és ezt jelenleg 44 akadémiai gyógyító kórház „Integratív Orvoslás” elnevezésű konzorciuma sikeresen valósítja meg Észak Amerikában (www.imconsortium.org).

A Lentis-i CIP egy ambuláns klinikából, egy évenkénti konferenciából, egy kutató csoportból és egy képzési tanfolyamból áll (Hoenders és társai, 2008.). A CAM körüli vitáknak és annak a ténynek köszönhetően, hogy itt nem csupán az elfogulatlan gondolkodásra van szükség, hanem egy kritikus szellemre is annak érdekében, hogy felelősségteljes döntésre jussunk, a CIP nemrégiben kidolgozott egy protokollt a CAM alkalmazására a standard mentális egészségügyben (Hoenders és társai, 2010.).

A CIP elképzelése és alapvető princípiumai megegyeznek Marko van Gerveen és Christa van Telligen elveivel. Ebben a könyvben pontos képet adnak a DSM-IV (Mentális betegségek diagnosztikai és statisztikai kézikönyvének 4. kiadása) korlátairól. A DSM valóban hasznos eszköze

az egész világon elterjedt kommunikációnak, osztályozásnak és a tudományos kutatásnak, de fennáll a „szakácskönyv orvoslás” veszélye is, melyben minden árnyalat és mélység eltűnik. Van Gerven és van Tellingen ennek a veszélynek az ellensúlyozását kínálja a depresszió idején fellépő különböző biológiai zavarok érdekes és kiterjesztett elképzelésének segítségével a régebbi és az újabb modellek szerint is. Rendkívüli gondossággal teszik ezt. Osztályozásuk új alapokat teremt az individualizáltabb („személyre szóló orvoslásnak” is nevezett) kezelés számára. Ez rendkívül értékes akkor, amikor egy egyoldalú tudományos megközelítés esetén fennáll annak a veszélye, hogy az redukcionizmushoz és a pszichiátria degenerálódásához vezessen.

Jól látható hasonlóságok vannak a jelen kompendium és a korábban leírt CIP módszerei között, ilyen például a differenciáltabb és a kezelések teljes palettáját felajánló szándék, ill. egy holisztikus/általános kereten belül való munkálkodás. Ugyanakkor vannak eltérések is. Van Gerven és van Tellingen az aprólékos differenciáldiagnosztikára helyezi a hangsúlyt, alkalmazva azokat a princípiumokat, melyek magukba foglalják a funkcionális orvoslást, mindazonáltal munkájuk alapját a rendszerbiológia képezi.

Remélem, hogy a mentális egészség gondozási szektorban ez a kompendium hozzájárul a sokoldalúbb és individualizáltabb kezelésekhez, melyek alkalmazzák a legújabb kutatásokból származó újító eredményeket a kínálgó, különböző kezelési módszerek legjobbjaival együtt.

Rogier Hoenders dr. med. univ., PhD

Köszönetnyilvánítás

Ez a Kompendium a Louis Bolk Institute-ban, a hollandiai Driebergenben íródott a Kingfisher Foundation pártfogása alatt.

A könyv megírása elképzelhetetlen lett volna a kollégák és barátok nagy csoportjának lelkes együttműködése nélkül. Ronald Baas, Geartsje Boonstra, Milou Dunselman, Jan van der Greef, Onno van der Hart, Rogier Hoenders, Henk Koers, Leo Reidsma, Marjory van Rinkhuyzen és Anne-Marije Schat jelentősen hozzájárultak a Kompendiumhoz. Ugyanakkor Guus van der Bie-vel, Loes van den Heuvellel, Wouter Endellel, Kore Luskevel és Tom Scheffers-zel, az orvosi kutatásokhoz újító szempontokat kereső, goethei fenomenológiát alkalmazó kollégáinkkal folytatott inspiráló gondolatsere eredménye is.

Ez a projekt pénzügyileg a Bernard Lievegoed Fonds, a Triodos Foundation, Iona Stichting, Stichting Phoenix és Brigitta Rogmanfonds nagylelkű adományainak segítségével vált lehetségessé.

Marko van Gerven MD
Christa van Tellingen MD

Bevezető

„Az oki terápia célja tüneteket olyan mértékben elnyomni amennyire csak lehet, az egészséget megtámogatni amennyire csak lehet, és a beteg számára hozzáférhetővé tenni a folyamattal összefüggő holisztikus és multidiszciplináris terápiákat.”

Dr. Thomas Breitzkreuz, Egyetemi Kórház, Witten, Németország

A depresszió a Mentális betegségek diagnosztikai és statisztikai kézikönyvének 4. kiadása (DSM-IV-TR; TR= text revised = jelenleg érvényben lévő átdolgozott kiadás) szerint egy heterogén diagnózis. A DSM minden irányelve ellenére semmilyen etiológiai alapot nem nyújt, csupán az enyhétől a közepesen súlyos depressziók hatékony kezelésére vonatkozó néhány releváns pontot. Az, hogy a pácienseknek azt mondják, hogy az agyban egy specifikus anyag hiánya okozza a depressziót, ez a különböző, már felderített rizikófaktorok számának komoly alábecslése. Annak ellenére, hogy ezeknek a szeparált rizikófaktoroknak mindegyike csak egy kis szerepet játszik a depresszió kialakulásában, ezeknek a faktoroknak klaszterbe (csoportosítás) rendezése az orvos kezébe jólláthatóan összekapcsolódó csoportokat adhat akkor, amikor egy megfelelő kezelés után kutat.

Arra jutottunk, hogy az ok és a kezelés közötti hiányzó láncszemet a seb gyógyító folyamatának modelljében találtuk meg. Az ebben a Kompendiumban kifejlesztett modell a rizikó faktorokat és a kezelési módszereket egy logikai viszonyban kapcsolja össze. Ami itt örömteli, az az, hogy a depresszív zavar kialakulásában ez a modell érvényre juttatja az egyén körülményeit is. Az ilyen módszer kiegészítő, ma ezt integratív pszichiátriának nevezzük, amelyben a páciens-terapeuta viszonya centrális. Tekintettel a jelenlegi gyakorlatra, azt reméljük, hogy ez a Kompendium a klinikailag depressziós betegek diagnosztizálásában és kezelésében előrelépést nyújt.

1 — Bevezetés

Ez a fejezet madártávlatból mutatja be a könyv kulcsfontosságú elemeit. Először a depresszív zavarok magas prevalenciáját tárgyalja. Majd megvitatásra kerül az a dilemma, miszerint a csoport-összefüggő kutatás nem szükségszerűen releváns az egyes depressziós beteg diagnózisa és kezelése szempontjából. Feltárunk egy alternatívát a rizikó faktorok kombinációjának nagyobb mintázataiban oly módon, amint az a rendszerbiológiában történik. A terápia is ugyanezen a módon érhető el, az általános fizikális sebgyógyítás modelljére alapozva.

1.1 Depresszív zavarok ma

A depresszió a kardiovaszkuláris megbetegedések után a legelterjedtebb betegség a nyugati világban. Hollandiában annak esélye, hogy valaki élete folyamán legalább egyszer átesik egy súlyos (major) depressziót 15,4% volt és 1,6% az esélye a dysthymiának (Bijl és munkatársai, 1997.). Az anyagi jólét ellenére a depresszió prevalenciája az általános populációban olyan erőteljesen megnőtt, hogy jelenleg a populáció körülbelül 25%-nak jelent kockázatot a depresszió egy vagy több variánsának kialakulása az élete során. „Depresszió járványról” beszélnek (Dehue, 2008.), ami a gyógyszeripar egyes marketing technikáinak is tulajdonítható Dehue szerint. Mindazonáltal többről van szó. Az életkor, melyben a kezdeti depresszió megjelenik, a 25-30 éves korról lement a korai serdülőkorra. Sőt, a depresszió gyakrabban tűnik krónikus állapotnak, mint azt korábban hitték.

Egy depresszió megtapasztalásának óriási kihatása van az élet minőségére:

1. A depresszív zavarok nagyon sok szenvedéssel járnak a páciensek és családjuk számára, beleértve az idő előtti elhalálozás rizikóját (betegség és/vagy öngyilkosság következtében).
2. A depresszió kedvezőtlen hatása van a testi betegségek lefolyására, mint például a kardiovaszkuláris betegségekre. Ez valószínűleg összefügg a gyógyszer helyes alkalmazására fordított csökkent figyelemmel és az életstílus megváltoztatására való képtelenséggel, de az egészségre gyakorolt biológiai konzekvenciákkal is. A depresszió módosítja, például a trombocytákban működő koagulációs mechanizmust, megemelve ezzel a myocardialis infarctus bekövetkezésének rizikóját.
3. A depresszió szociális költségei magasak a rendszeres távolmaradás és az orvosi kezelés miatt.

1.2 Rizikófaktorok csoportosítása (klaszterezés)

Annak ellenére, hogy a depresszív zavarok kezelésére rendelkezésre álló terápiás lehetőségek megnövekedtek, a sikeres kezelések százalékos aránya még mindig kicsi. A súlyos (major) depresszió kezelése a leghatékonyabb a múlt század első felében elindított terápiáknak, így a „klasszikus” antidepresszánsok és az elektrokonvulzív terápiák alkalmazásának köszönhetően. Kevésbé súlyos depresszió esetén az antidepresszánsokkal való kezelés eredménye alig emelkedik - ha egyáltalán - a placebo szint fölé (Fournier és munkatársai, 2010.). A kognitív viselkedésterápia hatása, miután helyesbítésre kerültek a publikációs torzítások, semmivel sem tűnik a placebo-nál jobbnak (Cuijpers és munkatársai, 2010.).

Az általános kezelési eredmények is kiábrándítóak, mert a depresszió egy „zagyva” koncepció, mely nem veszi figyelembe, hogy honnan ered és hogyan fejlődik ki. A DSM-IV-TR szerinti diagnosztikai osztályozás, végül is nem összpontosít a kauzális faktorokra. A depresszió rizikófaktorai bizonyosan a populáció széleskörű szűrésének segítségével kerültek meghatározásra, de ezen faktorok közül, mint például a genetikai hajlamok vagy a hipotalamusz-hipofízis-mellékvese tengely diszfunkciója a depresszió kialakulásában csak kis szerepet játszanak (Beekman és van Marwijk, 2008.). Mindazonáltal a depresszió lehetséges rizikófaktorai négy kauzális klaszterbe (csoportba) rendezhetők (McHugh, 2009.). A kauzális rizikófaktorok megfelelően kezelt csoportosítása nagymértékben növelhetné a létező terápiás lehetőségek hatékonyságát. Ha a depresszió jellemzően stressz helyzetekben nyilvánul meg, akkor ez megköveteli, hogy mindenekelőtt a stressz menedzselésében történjen a változtatás. Mindazonáltal azokban a depressziókban, melyben az örökletes elemek játszanak jelentős szerepet („agyi megbetegedés”), inkább a gyógyszer vonatkozású terápiás megközelítés útvonala indokolt. Ez lehetne az első lépés ahhoz, hogy fókuszált módon közelítsük egymáshoz a depresszió okát és kezelését, mintegy illeszkedő fogaskerekeket.

1.3 Funkcionális pszichiátria

Egy fontos, jelenleg is folyó kísérlet a depresszió szimptomáinak kategorizálására a funkcionális pszichiátriából ered, amely kapcsolatokat hoz létre a pszichiátriai szimptomák és az agyban bekövetkezett zavarok között:

1. A „borongós tűnődés” a hipotalamusz-prefrontális kéreg átkapcsolási kör funkcionális zavarának jele.
2. Az alvási zavarok a fény/metabolizmus 24-órás ritmusával lehetnek összefüggésben.
3. Hosszantartó stressz a kortizol menedzselésének megváltozásával lehet összefüggésben.

Speciális kezelési javaslatok eredhetnek ezekből a kapcsolattípusokból (Loonen és munkatársai, 2008.). A szomatikus orvoslásban a szimptóma patofiziológiai „alapon” való magyarázata az elfogadott módszer. A szimptomatikus megközelítésnek ez a típusa a páciensek nagy csoportjainak vizsgálatára alapozódik. A fent említett kapcsolatok a depresszív betegek csak egy részénél bizonyult alkalmazhatónak.

1.4 Integratív rendszerbiológia

A tradicionális fenomenológia egy betegség azon jellegzetességeinek összegzését kutatja, melyek a szimptomák egy készletét csoportosítják. Ez megegyezik azon tapasztalt orvosok által alkalmazott módszerrel, akik egy diagnózis felállításához minta-felismerést alkalmaznak. Részben intuitív módon, a páciens szimptomáiban mutatkozó, a prototipikus „depresszióval” összevetett hasonlóságok után kutatnak (Hengeveld, 2010.) A Hollandiában, Driebergenben található Louis Bolk Intézet (Louis Bolk Institute LBI) számos publikációjában tette közzé

részletes fenomenológiáját. Az angol nyelvű „Kompendium” sorozat fenomenológiai megközelítéssel kíséri végig az orvosképzés alapvető tantárgyainak, mint például az anatómiának, biokémiának, fiziológiának, immunológiának, embriológiának és a farmakológiának tanulmányozását. A „Gyógyító folyamatok” című Bolk Kompendium (Bie van der és munkatársai, 2008.) a patológikus progresszió megértésének modelljét fejleszti ki a sebgyógyító folyamat segítségével. A sebgyógyító folyamat a prototípusa annak, hogy a felépülési funkciók hogyan működnek az emberi szervezetben. A sebgyógyító folyamat idején különböző fázisok különböztethetők meg. A hemosztázis, az első fázis csak néhány percig tart, míg a végső felépülési fázis, a sebszövet képződése a sérülést követő egy évig is eltarthat. Az nem ismeretes, hogy a különböző fázisok hogyan vannak irányítva. Ezért egy metafora - a *helyreállítás szerve* terminus – kerül alkalmazásra a *gyógyító folyamatban*. Általában minden egyes fázis sorrendben sikeresen lezajlik. Mindazonáltal előfordulhat stagnálás a helyreállító folyamatban. Ha a *helyreállítás szerve* kudarcot vall, zavarttá válhat a „feloldódás” (például a megnövekedett vérzési tendencia) vagy a „megkeményedés” (például a rögzösödési tendencia) irányában. Ebben a Kompendiumban a rizikócsoportok csoportosítása összefüggésben van a sebgyógyulási folyamat modelljével. Ez elvezet a rendszerlátás módjának kifejlesztéséhez a depresszió eredete és kezelése vonatkozásában.

1.5 A kompendium áttekintése

- 2. Fejezet:** a depresszió különböző diagnosztikai és terápiás modelljeit vitatja meg és egy munka-modell bemutatásával zárul. Ez a modell tartalmazza a depresszió okok négy clusterének biológiai és pszichológiai szinten való leírását és a négy összefüggő helyreállító fázisát, melyek a sebgyógyító folyamat modelljére alapozódnak. A négy rizikó szint és helyreállító fázis alapos kikutatására és a kölcsönös viszonyaik vizsgálatára a 3., 4., 5. és a 6. fejezetben kerül sor.
- 3. Fejezet:** tárgyalja az integratív folyamatok cluster zavarait, melyek nem csak az agyban fordulnak elő, hanem a test más területein is. Az integratív folyamatok a tárgyalt négy szint mindegyikén működhetnek, és a négy szinten működő különböző mechanizmusok jellemezzék: az I. szinten az integratív mechanizmusok eredményezik a heterosztázist, a II. szinten az allostázist, a III. szinten a homeosztázist és a IV. szinten az epigenetika játszik szerepet az integratív folyamatokban. Az integratív folyamatok az önszabályozó felépülési mechanizmusok mögötti hajtóerőként vannak jellemezve.
- 4. Fejezet:** az interaktív folyamatok cluster zavarairól, mint rizikófaktorról foglalkozik. Ezek a folyamatok a messenger rendszerek segítségével felelősek a belső és a külső világ közötti harmóniáért. Fontos messenger rendszerek a hipotalamusz-hipofízis-mellékvese tengely és az immunrendszer. Úgy tűnik a hormonok, a neurotranszmitterek és a citokinek mint messengerek játszanak vezető szerepet. Az allostatisztikus felépülési mechanizmusok egy dinamikai egyensúly fenntartását biztosítják.
- 5. Fejezet:** a metabolikus folyamatok zavarairól mint a depresszió rizikófaktorainak kauzális clusterével foglalkozik. Itt fontos szerepet játszik egy zavart monoamin metabolizmus az agyban, mint fizikális betegséget csináló. A homeosztatisztikus önszabályozás megszakadása fontos betegséget elősegítő faktor.
- 6. Fejezet:** a genetikai aspektusok következtében bekövetkező zavarokkal, mint rizikófaktorok clusterével, az epigenetikával, mint rizikófaktorról és a depresszió helyreállításának lehetőségével foglalkozik, valamint leírja azokat a mechanizmusokat, melyek a depresszió krónikussá válásában vesznek részt.
- 7. Fejezet:** adja a végső munka-modellt, jó néhány gyakorlati irányelvet és ezek alkalmazását két esetben. A Kompendium egy táblázattal zárul, melyben a jelenleg ismeretes és kikutatott kezelések vannak felsorolva a rendszerszintnek megfelelően.

Depresszió a DSM szerint

Depresszív panaszok tünet szinten: a funkcionális pszichiátria megközelítése

A pszichológiai rizikófaktorok és depresszív tünetek McHugh szerinti csoportosítása

Parker szerinti osztályozás

A sebgyógyító folyamat hozzájárulása a felgyógyuláshoz

A rizikófaktorok clustereinek szintézise és a depresszióból való felépülés; Ideiglenes munka-modell

Diskusszió

2 — A munka-modell

Ebben a fejezetben először a depresszió DSM osztályozásának problémái kerülnek megvitatásra. Majd a funkcionális pszichiátriára összpontosítunk, amely némely depresszív tünetet összefüggésbe hoz neurofiziológiai vagy anatómiai változással, hasonlóan, ahogyan ez a szomatikus orvoslásban történik. A rizikó faktorok McHugh szerinti pragmatikus osztályozása négy területen kerül ajánlásra. Parker, farmakológiai megközelítésből, a depresszív zavarok csoportosítását kiterjedésük súlyossága szerint javasolja. A gyógyító folyamattal kiegészített rendszerbiológiai megközelítés egy olyan munka-modell kifejlesztését teszi lehetővé, amelyben a különböző megvilágítások összehangolódnak.

2.1 Depresszió a DSM szerint

Ha a depresszió diagnózisa inadekvát, érthető, hogy annak kezelése is közepes eredményekhez vezet. A DSM-III. pszichiáterek és tudósok számára létrehozott osztályozási rendszer. 1980-ban való létrehozása a különböző depresszív zavarok definíciójának világszerte elfogadott egyezségét eredményezte. Ez a tudományos kutatást szolgálja. Ugyanakkor a gyakorlatban a fő hátránya a depresszió diagnosizálásnak az elvártnál kisebb megbízhatósága, és a pathofiziológiai alap hiánya amint az amúgy szokásos a szomatikus medicinában.

A DSM-nek megfelelő osztályozási módszer (lásd a szürke táblázatot) azonos a madártani határozó kézikönyv módszerével: fenomenológiai kritériumokat használ megkülönböztető jegekként, mint például szín, méret és tollazat. Erre hivatkozva jó ötlet előbb annak mélyére ásni, hogy a fenomenológia mit mond a pszichiátriának. Velleman és De Wachter szerint (2009.) a fenomenológia terminus háromféle módon kerül alkalmazásra a pszichiátriában:

1. A pszichiátriai állapotok jeleinek és szimptomáinak *objektív* leírása egy semleges megfigyelő által (a DSM elmélete);
2. *Subjektív* tapasztalatok leírása (a páciens saját története);
3. Egy 20. század elején létrejött *filozófiai* iskolára hivatkozva (olyan nevekkkel, mint Husserl, Heidegger és Merleau-Ponty fémjelezve). Ebben a kontextusban a fenomenológia úgy kerül alkalmazásra, hogy egy minta, mint szervezeti egész lesz kijelölve.

A filozófus-pszichiáter Jaspers úgy vélte, hogy mind az objektív, mind a szubjektív fenomenológiai megközelítés alkalmazható a pszichiátriában attól függően, hogy valaki mit akar leírni. A

kutatónak mindenképp egy tudatosságot kellett kialakítania, mely módszerre egy jellegzetes helyzetben szüksége volt. Egy nemrégiben megjelent tanulmányban Nassir Ghaemi (2009.) bírálja a szubjektív megközelítés elvesztését az Engel-féle biopszichoszociális modell bevezetése óta (1977.). Antihumánusnak tarja ezt a modellt: Engelt csak a tudományos objektivitás érdekelte teljesen figyelmen kívül hagyva a medicina humanisztikus oldalát.

A DSM-nek egy kizárólagosan objektív fenomenológiai szemlélete van. A DSM osztályozás ellenére a depresszió diagnózisa nehéz. Bebizonyosodott, hogy a depresszió sok különböző kifejeződési formája van. A diagnózis semmit sem mond az okról és semmilyen kezelési eredményt sem jelez előre (Parker, 2009.). Egy patológiás okkal, mint táptalajjal való összekapcsolódás hiányában a rizikófaktoroknak csak néhány olyan páciensre lesz kihatásuk, akik a depresszív zavar egy adott formájával rendelkeznek.)

A gyógyszerek vagy a pszichoterápiás módszerek csak néhány páciensnek segítenek és enyhe, illetve mérsékelt depresszióban nincs jelentős eltérés a placebótól (40%-os hatás). Ugyanakkor ezekre a bizonytalan adatokra alapozva kerülnek kialakításra a depresszió diagnosztikájára és kezelésére vonatkozó általánosan alkalmazandó irányelvek. Noha a DSM nem az etiológi szerint szerkesztődött, nagyon sok dolog ismeretes a depresszió okairól. Miért ne kellene ezt az ismeretet alkalmazni a diagnosztikában? Ha a rizikófaktorok a rendező (koordináló) minták alapján vannak összekapcsolva, akkor megteremtődik a lehetőség egy differenciáltabb kezelésre (lásd a szürke táblázatot).

2.1.1 A DSM osztályozás kritikája

A DSM-ben kategorizált Depresszív Zavarok több, mint 200 klinikai képet foglalnak magukba. Ami problematikus, hogy nagyon eltérő etiológiával és szimptomáival rendelkező depresszív pácienseknek kellene ugyanazt a diagnózist adni. Az sem világos, hogy a co-morbid zavaroknak, mint például a szorongásos betegségek, addikció és személyiségzavarok, milyen hatásuk van a depresszió felismerésében és lefolyásában. Ezek gyakran fordulnak elő depresszióval együtt. Továbbiakban a komorbiditáson kívül az életkor, amelyben először manifesztálódik a depresszió, valamint egy megelőző depresszióból való felépülés foka fontos tényezők a betegség lefolyása szempontjából. Egy fiatal korban kezdődő depresszió vagy egy tökéletlen felépülés összefüggésben van egy krónikusabb – és ezért kevésbé előnyös – lefolyással (Wilkinson és munkatársai, 2009.). Ezekből az érvekből következően logikus, hogy a depresszió kialakulását magyarázó modelleket, az orvosi és a pszichoterápiás beavatkozások hatásairól szóló tanulmányokat a depressziós páciensek egy részére kellene csak alkalmazni.

A depresszió jelenleg érvényben lévő osztályozása a DSM szerint (APA 1994)

A depresszió két centrális tünete van:

1. „Depresszív hangulat”
2. „Az érdeklődés és az öröm nyilvánvaló csökkenése.”

Egy epizód diagnosztikához a centrális tünetek közül az egyiknek vagy mindkettőnek meg kell valósulnia a nap nagyrésztében és majdnem minden nap legalább két egymást követő héten át.

Hét kiegészítő tünet van:

- Súlyváltozás (súlyvesztés vagy súlygyarapodás) vagy változás az étvágyban (növekedés vagy csökkenés)
- Álmatlanság vagy túlzott alvás
- Nyugtalanosság vagy gátoltság

- *Fáradtság vagy energiavesztés*
- *Értéktelenség érzése vagy túlzott, illetve indokolatlan bűntudat*
- *Határozatlanság vagy koncentrációs problémák*
- *A halál, az öngyilkosság vagy az öngyilkossági kísérlet visszatérő gondolata*

Egy depressziós epizód diagnosztikájához kilenc tünet közül legalább ötnek meg kell lennie, beleértve egy vagy mind a két centrális tünetet is. Jelenleg az epizódok súlyosság szerint vannak megkülönböztetve: szubklinikai depresszió (2-4 tünet); enyhe depresszió (5-6 tünet); mérsékelt depresszió (6-8 tünet) és major depresszió (8-9 tünet). Azonkívül a teljes klinikai kép megállapítása érdekében a következők is vizsgálatra kerülnek: pszichotikus jellegzetességek; öngyilkossági tendenciák; általános szociális működések; az életsemények szerepe; komorbiditás; klinikai lefolyás; szociális támogatás és (korábbi) kezelésre adott válasz.

Egy másik probléma, hogy a DSM nem jelzi, hol ér véget a normális állapot és hol kezdődik a depresszió (Praag van, 2008.) A gyógyszeripar ezt az „úrt” használja ki, hogy rávegye az antidepresszáns gyógyszer felírására a kezelőorvosokat, akiknek kevés idejük van, de mégis szeretnének eleget tenni a szub-depresszív páciensek növekvő igényének. (Dehue, 2008.) Mindemellett a kezelőorvosok gondban vannak a depresszió diagnosztikájának felállításával a depresszió jelenségének sokszínűségén túl azért is, mert amikor a páciens panaszainak értelmezésére kerül sor a terápiás viszony minősége az egyik meghatározó tényező. Úgy tűnik, hogy a háziorvosok rendszeresen elvégzik a depresszió diagnosztikáját, de hasonló problémák adódnak a másodvonalbeli egészségellátással is. Így átlagban 12 évet vesz igénybe, míg a depresszió diagnosztikája megállapításra kerül a bipoláris zavar keretein belül (Postma és Schulte, 2008).

2.1.2 Kezelési konzekvenciák a DSM modellen belül

Az antidepresszánsok csak a placebóval összehasonlítva érnek el jobb eredményt a vitális tüneteket mutató depresszió és a pszichotikus depresszió kezelésében. A reakció 60-70%-os volt, amikor a depresszió ezen típusait a klasszikus antidepresszánsokkal kezelték az 1960-as évekből származó tanulmányok szerint, míg a placebóra adott reakció akkor 10%-os volt (ami közben 40%-ra emelkedett). A létező pszichoterápiás kezelések ugyanolyan hatékonyak a depresszió kezelésében, mint az antidepresszánsok. A kezelési módszerektől függetlenül a depresszió krónikusává válik a páciensek 25%-ában (First és munkatársai, 1996). A depresszió evidencia-alapú kezelése, mint például a pharmacoterapia, a kognitív viselkedésterápia (cognitive behavioral therapy CBT) és az interperszonális pszichoterápia (interpersonal psychotherapy ITP) kevesebb pozitív eredményt érnek el a depresszió krónikusabb formáiban szenvedő páciensekben, viszont a pharmacoterapia és a psychotherapia kombinációja valóban jobb eredményhez vezet, mint az egyik kezelés magában (43-48% javulás a 25-32%-al szemben) (Wiersma és munkatársai, 2009). Kirsch és munkatársai (2008) által nemrégiben elvégzett meta-analízisből az a következtetés vonható le, hogy az újabb antidepresszánsok semmivel sem hatékonyabbak, mint a placebo. Ez Parkerből (2009) azt a megjegyzést csalta elő, hogy be kellene szüntetni az arra az elgondolásra alapozott antidepresszánsok hatékonyságának kutatását, mely szerint azok minden depresszió típusra hatékonyak. Rámutat a betegkiválasztás hibájának problematikájára a randomizált klinikai vizsgálati eljárásokon belül (randomized clinical trial RCT). A kiválasztott páciensek nagyban különböznek a mindennapi klinikai gyakorlatban résztvevő páciensektől. Így a co-morbid pszichiátriai zavarokkal, mint például szorongással vagy függőséggel élő páciensek ki vannak zárva a vizsgálatban való részvételből, vagyis a kezelés hatékonyságának túlságosan rózsaszínű képe van. Ugyanakkor a co-morbid zavarokkal élő populáció számára készült kezelési útmutatók mégis ilyen kutatásokon alapulnak.

2.2 Depresszív panaszok tünet szinten: a funkcionális pszichiátria megközelítése

Amint már korábban megállapításra került, a világos biológiai markerek hiányában a pszichiátria fenomenológiai stratégiákat alkalmaz a klinikai képek ábrázolására (2.1. fejezet). A funkcionális pszichiátria megpróbálja megkülönböztetni magát ettől úgy, hogy kapcsolatot teremt - tünet szinten - a funkcionális zavarok és a neurofiziológiailag és/vagy anatómiailag megmagyarázott modellek között (lásd az 1.3.-at is). A funkcionális zavaroknak különböző okai vannak, mint például öröklődés, spontán mutációk, káros életesemények, az anatómiai struktúrában bekövetkezett változások vagy a neurofiziológiai folyamatok kiegyensúlyozatlansága. Az összes fenti etiológiai tényező befolyásolja a viselkedést és a szenzoros érzékelést. A kölcsönösségnek megfelelően az érzékelések és a viselkedés is befolyásolja a neurobiológiai folyamatokat.

A funkcionális pszichiátriában az olyan depresszív tünetek, mint például a lehangoltság, az energiavesztés és a kedvetlenség az agyban lévő ideghálózatok funkciózavaraival függenek össze. Az alvászavarok a cirkadián ritmusban bekövetkezett zavarokkal van kapcsolatban. A stresszel összefüggő panaszok a kortizol menedzselésében bekövetkezett fiziológiai változásokkal kapcsolatosak és a Hipotalamusz-hipofízis-mellékvese Tengely (HPA-axis) változásaiban fejeződnek ki. Ezekon a feltételezett etiológiai viszonyokon alapul a megfelelő funkciózavar kezelésének racionális kiválasztása (Loonen és munkatársai, 2008).

Biológiai funkcionális zavar	Tünetek	Kezelés
Prefrontális kéreg	Anhedónia	Monoaminok
Amygdala-hippokampusz komplex	Lehangoltság	Monoaminok, specifikusan noradrenalin
Cirkadián ritmus	Alvászavarok	Melatonin
Hipotalamusz-hipofízis-mellékvese-Tengely	Stressz	Interperszonális pszichoterápia

2.1. táblázat. A depresszió funkcionális zavarai és tüneteinek közötti viszony példái terápiai összefüggésekkel (Loonen és munkatársai szerint, 2008)

2.2.1 A depresszív tünetek kidolgozása a funkcionális pszichiátriára alapozva: biológiai rizikófaktorok

Alábbiakban öt különböző a depresszió biológiai etológiájára vonatkozó hipotézis található, melyeket az elmúlt évtizedekben dolgoztak ki és alkalmaztak a funkcionális pszichiátriában.

1. A depresszió etológiájára vonatkozó első hipotézis az 1960-as évekből származik (Schildkraut 1965) és Monoamin Hipotézisnek nevezik. Ez azt állítja, hogy van egy feltételezett monoamin hiány az agyban – specifikusan noradrenalin és szerotonin – mely nyomott hangulatot idéz elő.
2. A depresszió kialakulásának második hipotézise a bioritmus zavarai miatt bekövetkező alvászavarokra alapozódik.
3. A harmadik hipotézis pajzsmirigy problémákkal vagy Cushing-szindrómával élő páciensektől származik, akiknél a vártnál gyakrabban alakul ki depresszió. Itt a hipotalamusz, a hipofízis és a mellékvesekéreg vagy a pajzsmirigy közötti egyensúlyban bekövetkező zavarok állnak a középpontban.

4. A HPA-tengely és a hipotalamusz-hipofízis-pajzsmirigy tengely (HPT-axis) immunrendszerrel való szoros kapcsolata következtében a negyedik hipotézis azt állítja, hogy a depresszív zavarok krónikus gyulladáson alapulnak. A krónikus gyulladás olyan betegség-magatartással jár együtt, mely meglehetősen emlékeztet a depresszív magatartásra.
5. Az ötödik hipotézis a kindling mechanizmuson alapszik. Ez a hipotézis azt feltételezi, hogy a kindling (gerjesztés) egy olyan folyamat, melyet az epilepsziás pácienseknél lehet tapasztalni, ahol is a krónikus, tudatküszöb alatti stimulusok következtében a neuronaktivitás állandó növekedése van jelen, mely végül epilepsziás rohamhoz vezet azokban, akik hajlamosak erre. Az első depresszív epizódot követő traumatikus történések után, a következő epizódok könnyebbek és a kevésbé traumatikus eseményekre adott reakcióként következnek be (Loonen és munkatársai, 2008). A kindling velejárója az agyi neurotrofikus faktor (Brain Derived Neurotrophic Factor BDNF) megváltoztatott genetikai expressziója, mely maga után vonja, hogy az agyi neuronok könnyebben megsérülhetnek.

Organikus szint	Funkcionális zavar	Tünet/jel	Kezelés
Belső metabolikus	Monoamin metabolizmus	Noradrenalin és szerotonin hiány	Monoamin alkalmazása
Stresszre adott reakció	Deviáló bioritmus, deviáló alvásminta	Alvászavarok	Melatonin Fénykezelés
	Deviáló Hipotalamusz-hipofízis-mellékvese-Tengely	Megváltozott stressz menedzselés	Stressz csökkentése, Interperszonális pszichoterápia
	Az immunrendszer krónikus gyulladással állapota	„Betegség-magartás”	Ha lehetséges, kezelni kell a gyulladást Stressz csökkentése
BDNF gén-expresszió	Kindling	Csökkentett depresszió küszöb	Semmi

2.2. táblázat. A funkcionális zavarok depresszív tüneteinek és kezelési opcióiknak öt modellje (Loonen és munkatársai szerint, 2008)

A 2.2. táblázatban található, feltételezett funkcionális zavarok különböző biológiai szervezeti szinteken látszanak megjelenni.

1. A monoamin-diszreguláció főként belső metabolikus folyamatokon alapul.
2. A HPA-tengely, az immunrendszer és az eltérő alvásminta zavarai elsődlegesen a kortizol kiválasztás vagy az interleukinek termelésével függenek össze, mintegy az organizmuson kívülről jövő stresszre adott reakcióként.
3. A kindling egy gén-környezet interakciót tételez fel az átmásolást (transzcripció) szabályozó hálózat útján.

Ez a három különböző biológiai szint kölcsönösen interaktív lehet. A biológiai rendszerekben való gondolkodás, mindazonáltal nem része a funkcionális pszichiátriának. A szindrómás DSM-IV-TR osztályozás hiányzik a funkcionális pszichiátriából, mivel egyszerre egy tünetre összpontosít.

2.3 A pszichológiai rizikófaktorok és depresszív tünetek McHugh szerinti csoportosítása

McHugh (2009) négy kauzális clustert lát a páciensekben kialakuló depresszió alapjául. Ezek a clusterek összekapcsolódnak az evolúciós elméleten, pszichológián, idegtudományokon és a genetikán alapuló további szisztematikus kutatások érdekében.

1. Az első clusterben McHugh olyan pácienseket ír le, akik a depresszióhoz vezető negatív élmények által előidézett életproblémákkal küzdenek. Ezek a páciensek elveszítik a remény, szolidaritás és a belső ambíció érzését. Megterhelő élmények, mint például a gyász, a szituációs szorongás, honvágy, féltékenység vagy a post-traumatikus stressz meghíúsítják bármilyen pozitív feltevésüket és elvárásukat az élettől. A patogén tényező az a mód határozza meg, ahogyan a személy a traumás eseményre reagál („*encountering*”, *találkozás*). A depressziónak ezt a típusát korábban reaktív depressziónak nevezték.
2. A páciensek második clusterre olyan magatartás típusát „választ”, mely viszonylag állandó, de veszélyes életstílus. Ők olyan páciensek, akiknek korlátozott kapacitásaik vannak függőséggel társulva vagy anélkül. A választott (feszültséggel teli) életstílus következtében lehetnek lehangoltak. Amiatt betegszenek meg, amit „cselekednek” és ahogyan a saját cselekedeteik foglyaivá válnak (korábban a reaktív depresszió részeként is).
3. A harmadik cluster azokból az emberekből áll, akik érzékenyek a mentális stresszre és nyugtalanságra a veleszületett tulajdonságok miatt. Ezek defektusok az egyik veleszületett pszichológiai dimenzióban (temperamentum), mint például intelligenciában, az extrovertáltság fokában és az emocionális stabilitásban. Temperamentumuk természete miatt ezek a páciensek súlyosabb szorongással és levertséggel reagálnak megterhelő eseményekre, melyek amúgy a normális élet része. Nincsenek nekik szükségszerűen neuropathológiai defektusaik, azonban amiatt, ahogyan az agymintázataik kialakultak, maguk létezését „ilyennek” látják (ezt korábban neurotikus depressziónak nevezték).
4. A negyedik clusterbe azok a páciensek tartoznak, akiknek olyan „*agy betegség*” van, mely zavarja az alapvető pszichológiai funkciókat, mint például a megismerést és a percepciót. McHugh azokat a betegeket sorolja ide, akiknek bipoláris betegsége, pszichotikus depressziója és vitális depressziója (korábban „endogén depresszió” nevezett) van. A betegek ezen csoportjánál agyi strukturális vagy funkcionális patológiáról van szó.

	Negatív események	Életstílus	Temperamentum	Agyi betegség
Találkozás	+			
Cselekvés		+		
Létezés			+	
Birtoklás				+

2.3. táblázat. A depresszió, mint szindróma, lehetséges okai (McHugh szerint, 2009)

Ez a megközelítés azt jelenti, hogy a tünetek egy vagy több ok alapján magyarázhatóak, ami működhet a kezelési stratégia érdekében. Ráadásul ez szorosan összhangban áll a kóroki gondolkodással, amint az szokásos az orvos kollégák körében. McHugh a pácienseknek ezt a négy csoportját négy összegző szakkifejezésbe csomagolja, amelyek a depresszió rizikófaktorainak clustereit visszhangozzák: „találkozás”, „cselekvés”, „létezés” és „birtoklás”. Ezeknek a szakkifejezéseknek a jelentése, mint duális koncepció magyarázható. A birtoklás és a létezés

egy passzívabb szituációt jelöl: az agyi betegség „történik” veled, felfedezed, hogy reakció mechanizmusaid vannak, melyek veleszületetten determináltak vagy egy sajátos temperamen- tumnak köszönhető. Ennek megfelelően a negatív események feldolgozásakor a saját fókuszod megváltoztatása elérhetőnek látszik.

Ha ezt összehasonlítjuk a funkcionális pszichiátria hipotéziseivel, McHugh rizikófaktorai első clustere nincs semmilyen összhangban a funkcionális pszichiátria osztályozásával (2.2. Táblázat). A második cluster összhangban van Loonen stresszel összefüggő csoportjával, melyben megtalálhatók például az alvászavarok (eltérő bioritmus, eltérő alvásminta), a változások a stressz kezelésben (eltérő HPA-tengely) és a betegségmagatartás (az immunrendszer krónikus gyulladással állapotával együtt). A rizikófaktorok harmadik clustere összhangban van a noradrenalin és/vagy a szerotonin hiányával (eltérő monoamin metabolizmus az agyban). McHugh negyedik clustere Loonen csökkent depresszió küszöbével és a megváltozott transzkripciós hálózataival (kindling).

Biológiailag romboló tényezők (Loonen)	Rizikófaktorok pszichológiai clusterei (McHugh)	McHugh szerinti jellemzés	Depresszió típus korábbi megnevezése
	Életproblémák, negatív események	„Találkozás”	Reaktív depresszió
Megbomlott HPA-tengely, melatonin, deregulált immunrendszer, autonóm idegrendszer	Károsító életstílus mint ok vagy következmény	„Cselekvés”	Reaktív depresszió
Megbomlott monoamin metabolizmus, belső metabolikus probléma	Érzékeny a mentális stresszre, nyugtalan temperamentum	„Létezés”	Neurotikus depresszió
Megbomlott transzkripciós hálózatok, genetikai hajlam	Agyi betegség	„Birtoklás”	Endogén depresszió

2.4. táblázat. Loonen szerinti biológiai rizikófaktorok és a pszichológiai rizikófaktorok közötti összefüggés (McHugh szerint, 2009)

2.3.1 A depresszió kezelése McHugh szerint

A depresszió pont úgy pszichológiai tünet, mint fizikai tünet a láz vagy a köhögés. A depresszív hangulat követhet egy traumatikus eseményt vagy lehet egy nyugtalan temperamentumú ember megszokott emocionális válasza. A depresszió az addiktív mámor kísérő tünete lehet vagy a bipoláris zavar prominens jellemzője. McHugh álláspontja az, hogy a kezelés kulcsa nem lehet fel a tünetben – a depresszív hangulatban – magában, hanem főként az alap okokban.

1. A „negatív eseményeket elszenvedett, lehangolt páciensek” clusterének javára válik az olyan pszichológiai kezelés, mely a veszteség és a trauma élményeivel való foglalkozásra fókuszál. A trauma a legfontosabb tényező a krónikus depresszió kialakulásában (Adriaenssens, 2000).

2. A „káros életstílus” elnevezésű clusterbe tartozónak igyekezni kellene növelni a változtatások tudatosságát annak érdekében, hogy kialakuljon a változtatás megteremtésének motivációja. Ezeknek a változtatásoknak a társadalmi következményeit lehetséges beemlíteni a tudatba az interperszonálisan fókuszált pszichoterápia segítségével.
3. A kognitív viselkedésterápia (cognitive behavioral therapy CBT) az első választás a tudatosság nehézségeiben való megküzdésre és a megszokott reakciók megváltoztatására.
4. A temperamentum problémákkal és „agyi betegséggel”, mint például pszichotikus vagy vitális depresszióval élő páciensek javára legjobban a biológiai intervenciók, mint például az antidepresszánsok és az elektrokonvulziós terápia (electroconvulsive therapy ECT) válnak.

Természetesen egyes páciensekben több tényező kombinációja is előfordulhat, például egy depresszív epizód kialakulásának és annak krónikussá válásának esélye is megnő, következésképpen a kezelés komplexebb.

2.4 Parker szerinti osztályozás

Parker osztályozása (2009) összekapcsolja mind a DSM fenomenológiai osztályozását és a McHugh etiológiai osztályozását. Kutatásra alapozottan Parker vitatja, hogy a vitális depresszió / melancholia és a neurobiológiai tényekre alapozott pszichotikus depresszió megkülönböztethető a depresszió más formáitól. A vitális depresszióban a genetikai és biológiai okok nagyobb szerepet játszanak, mint a pszichoszociális stressz faktorok; gyakoribb a rendellenes HPA-tengely; pozitív a reakció a biológiai kezelésre (antidepresszánsok, ECT) és alacsonyabb a placebo ráta. Ezen tények alapján Parker vitatja, hogy a depresszióknak ez a formája megkülönböztethető más formáktól. Kutatásra alapozva bevezette a mérőeszköz, a „Core-measure” alkalmazását. Egy magas „Core eredmény” (pszichomotoros retardáció és kognitív problémák) a depresszióban megmutatózó vitális jellemzők nagyobb számát jelzi:

1. Kevesebb életesemény;
2. Veszélyeztetett reakció-idő;
3. A nonszuppresszió a dexamethason (DEX)-szuppresszió tesztben (a dexamethason adag beadására jelentkező nonszuppresszió a hiperaktív HPA-tengely mérését jelenti);
4. A prefrontális kéreg és a bazális ganglia deviációi az agyi képalkotásban;
5. Eltérő dopamin metabolizmus.

A vitális depresszió tehát a prefrontális kéreg ideghálójának strukturális és funkcionális defektusai alapján különböztethető meg a bazális gangliától, és depresszív hangulatokban, kognitív korlátozásokban és pszichomotoros zavarokban fejeződik ki.

Parker egy strukturális modellel foglalja össze magyarázatát, melyben egy dimenzionális látásmódot (a depresszió fokozatos növekedése) kapcsol össze egy kategorikus osztályozással a vitális és pszichotikus tünetek gyarapodásának segítségével jellemezve. Funkcionálisan a legmetabolikusabb deviációkra - mind dopaminerg- és noradrenalinerg- (NA-erg) illetve szerotoninerg-félékre - lel a pszichotikus depresszióban. A melancholia vonatkozásában azt veszi alapul, hogy NA-erg- és szerotoninerg-féle defektusok vannak; és csak szerotoninerg-féle hiányok állnak fenn a többi depresszióra. Ennek az osztályozásnak a jelentősége a gyógyszeres terápia különböző formáiban rejlik. A pszichotikus depresszióban az antipszichotikus gyógyszert kívánatos az NA-erg antidepresszánsal kombinálva, melancholia esetén az NA-erg antidepresszánt és a többi depresszióban pedig a szerotoninerg-féle antidepresszánt felírni.

	Depresszió	Motoros készségek	Pszichózis	Terápia
Depresszív zavarok	+	-	-	Szerotoninerg
Depresszív zavar vitális jellemzőkkel	++	+	-	Noradrenalinerg
Pszichotikus depresszió	+++	++	+	Szerotoninerg, noradrenalinerg és dopaminerg

2.5. táblázat. A depresszió és a terápia osztályozása (Parker szerint, 2009). Ezeknek a zavaroknak az osztályozása McHugh harmadik szintjébe illik bele.

Az teszi érdekessé Parker modelljét, hogy kapcsolatot teremt a depresszív zavar súlyossága és a különböző neurobiológiai tényezők között. Perspektívája ezért hozzájárul a kifejlesztendő munka modellünkhöz. A McHugh-féle okok csoportosításával együtt egy sikeres „rendszermodell” jön létre, mely nem csak a különböző jelenségek egymáshoz való viszonyára tekint, hanem a rendszerek egymáshoz való viszonyára is, ahogyan a goethei fenomenológiában és a rendszerbiológiában történik.

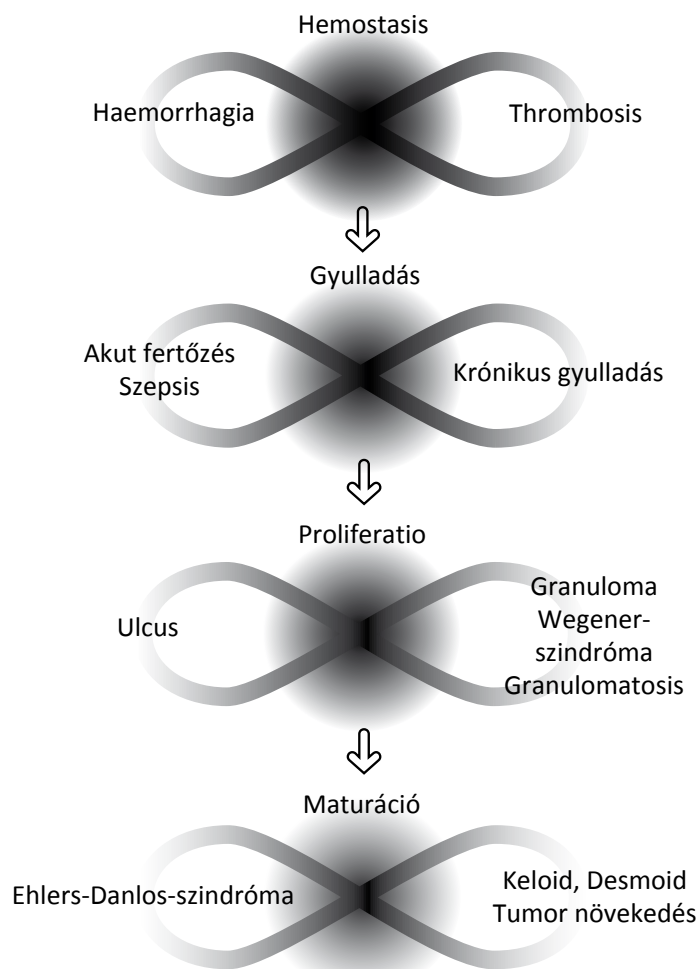
2.5 A sebgyógyító folyamat hozzájárulása a felgyógyuláshoz

A 2.4. és a 2.5. Táblázatban található McHugh, Loonen és Parker általi négy csoportba való kategorizálás összességében érdekes módon egybeesik a betegségek gyógyító folyamatainak általában négy felépülési fázisba való fenomenológiai osztályozásával. Az integráló, interaktív, metabolikus és maturációs fázisok (Bie van der és munkatársai, 2008) a sebgyógyító folyamatokból fejlődtek ki. Ez a négy, a felgyógyulást célzó mechanizmus kerül bemutatásra alább. A McHugh és mások általi csoportosításhoz kapcsolódó rizikófaktorok kidolgozása a 2.6. fejezetben, a munka modellé pedig a 2.7. Táblázatban következik.

1. A sebgyógyulás első lépése a thrombusképzés, hogy végbemenjen a hemosztázis, mely az organizmus integritásának helyreállítását szolgálja (integratív fázis), így segítve a saját túlélését. Ennek az akut fázisnak a zavarai manifesztálódnak a vérzésben vagy a rögzítés zavaraiiban (2. Fejezet, van der Bie és munkatársai, 2008). Ez a felépülési mechanizmus biológiai szinten azokat a folyamatokat írja le, melyek emlékeztetnek bennünket McHugh rizikófaktor clustereinek első csoportjára pszichológiai szinten. Ott a zavar az akut, negatív események integrálásának képtelensége.
2. Az interakciós fázis az újraépítés fázisa, melyben a seb területe elkezd kommunikálni az organizmus többi részével az immunrendszer és az idegrendszer segítségével. Ennek következményeképpen *gyulladás* zajlik és a necroticus szövet eltávolításra kerül. A zavaró tényezők a gyógyulásnak ebben a fázisában akut fertőzést vagy krónikus gyulladást okozhatnak: a környezettel való interakció elakad (3. Fejezet, Bie van der és munkatársai, 2008). Ennek a biológiai fázisnak a rendellenességei megfelelnek a pszichológiai rizikófaktorok McHugh-féle második clusterének, azaz összességében a (káros) életmód választásnak: azok a páciensek, akik korlátozott kapacitással rendelkeznek ahhoz, hogy kezeljék élethelyzeteiket, kisiklanak, amikor feszültséggel teli pillanatokra reagálnak.
3. A sebgyógyító folyamat metabolikus fázisában új szövet képződik, mely vegetatív jellegű, és a rendellenességek a metabolikus folyamatok hiányában vagy feleslegében fejeződnek

ki, azaz a szöveti *proliferációban* (4. Fejezet, Bie van der és munkatársai, 2008). A zavarok szintje ebben a fázisban megfelelnek McHugh féle harmadik, temperamentum clusterének. Itt a rendellenességek azért fordulnak elő, mert a metabolikus folyamatok deregulációja az agyban gátolja a hatékony reakciót, ami a mentális stresszre való érzékenységben fejeződik ki.

4. A *maturációs* fázist az jellemzi, hogy az organizmus vagy a seb az eredeti fizikai formátumába épül vissza (5. Fejezet, Bie van der és munkatársai, 2008). Ennek a gyógyulási fázisnak a rendellenességei a folyamatos hegeképződés, vagy a szövet fizikai plasztikusságának nem visszaépülése. Ez a fázis McHugh „az agy betegsége” clusterére emlékeztet bennünket, melyben a genetikai rizikófaktorok gátolják meg a felépülést a fizikai szinten.



2.1. ábra. Egészséges és zavart egyensúly a gyógyító folyamatban (Van der Bie és munkatársai szerint, 2008)

A sebgyógyító folyamatnak ez a négy fázisa - az integratív, az interaktív, a metabolikus és a fizikai fázis - az organizmus önszabályozó aktivitásán keresztül van koordinálva, melyben különböző biológiai rendszerszintek (2.4.) játszanak szerepet. Patológia alakul ki, ha ez az önszabályozás vagy rugalmasság, az „Önszabályozó képesség” a „Helyreállító Szerv” formá-

A sebgyógyító folyamat fázisai	A depresszió kauzális clusterei / Biológiai faktorok	Újjáépítés mechanizmusa
Integráció	Negatív események	Az organizmus integritásának újjáépítése
Interakció	Káros életmód/ Változások: a HPA-tengelyben, az immunrendszerben, az autonóm idegrendszerben és a melatonin ritmusban	A sebrégió és az organizmus többi része közötti interakció újjáépítése
Metabolikus	Szorongó temperamentum/ Változások a monoamin metabolizmusban	A sebrégióban elveszett szövet helyreállítása
Maturáció	Agyi betegség/Kindling jelenség	Az organizmus eredeti formájának újjáépítése

2.6. táblázat. A sebgyógyító folyamat négy fázisa és a McHugh szerinti csoportosítás (2009), beleértve a megfelelő felépülési mechanizmusokat (Van der Bie és munkatársai szerint, 2008)

jában (7. Fejezet, Bie van der és munkatársai, 2008) kudarcot vall a négy fázis egyikében. A kérdéses patológia kisiklása elméletileg két irányba történhet: egy oldódó / felgyorsított vagy egy megkeményítő / lelassított módon. Egy általános perspektívából nézve a „Helyreállító Szerv” vagy az újjáépítő folyamat szabályozó volta biztosítja, hogy a sebgyógyító folyamat helyesen halad át a különböző fázisokon.

Az egészség helyreállítása attól függ, vajon a károsító hatások semlegesíthetőek-e a specifikus - mind pszichológiai és mind fizikai - agyi tevékenység segítségével minden egyes fázisban. Erre a normális újjáépítő mechanizmusra alapozva a patológia leírható, mint a traumát követő alapvető felépülési fázisok egyikében vagy többjében bekövetkező deviáció.

Valószínű, hogy a pszichológiai traumát követő felépülési folyamat analógiát mutat a fizikális trauma utáni testi felépüléssel.

A depresszió tünetei tehát ennek a folyamatnak egyfajta deviációi, melyek vagy egy oldódó / felgyorsult vagy egy megkeményedő / lelassult módozatban manifesztálódnak a felépülési mechanizmus négy különböző szintjén. A sebgyógyító folyamat és lehetséges zavarai jó modellnek tűnnek a depresszió eredetének és kezelésének megértéséhez.

2.6 A rizikófaktorok clustereinek szintézise és a depresszióból való felépülés; Ideiglenes munka-modell

A McHugh-féle pszichológiai rizikófaktorok természete szerint clusterezett betegcsoportokból és a Loonen-féle biológiailag eltérő depressziós faktorokból származó depresszív patológia négy szintje figyelemreméltó hasonlóságot mutat a fizikai traumát követő felépülési folyamatokban a „Helyreállító Szerv” által irányított felépülés négy szintjével.

I. Szint A sebgyógyulás első rendszerszintjén, amit integratív fázisnak nevezünk, az organizmus akut reakciója a thrombus-képzés azért, hogy a nyílt sebet bezárja és a sebrégiót integrálja az egész szervezetbe. Az akut pszichológiai eseményekben („találkozás”) a terhelő faktor az akut stressz, mely a traumatikus történés integrálásának megkísérlésekor alakul ki. Az

akut stressz emocionálisan a veszély percepciójaként fejeződik ki, biológiailag pedig a stressz hormonok - adrenalint és kortizol - szérumszintjének növekedésében (lásd a 2.7. Táblázatot). A fizikai felépülés érdekében ezeknek a hormonoknak a nyugalmi szintjét

Szint	Biológiailag megszakító faktorok (Loonen)	Pszichológiai rizikófaktorok clusterei (McHugh)	McHugh-féle jellemzés	A depresszió korábbi elnevezése és a Parker-féle elnevezés	Felépülési folyamat a sebgyógyításban (Bie van der és munkatársai)
I Pszichológiai	Akut stressz hormonok	Életproblémák, akut negatív események	„Találkozás”	Reaktív	Az integráció visszanyerése
II Pszichológiai / Fizikai	Megszakadt HPA-tengely, melatonin, deregulált immunrendszer, autonóm idegrendszer	Károsító életmód mint ok vagy következmény	„Cselekvés”	Reaktív <i>Szerotoninerg (5-HT)</i>	Az interakció visszanyerése
III Fizikai/ Pszi- chológiai	Megszakadt monoamin metabolizmus, belső metabolikus problémák	Eltérő metabolikus agyi mintázatok, temperamentum problémák	„Létezés”	Neurotikus <i>Melankólia (NA)</i> <i>Pszichotikus (DA)</i>	A metabolikus egyensúly visszanyerése
IV Fizikai	Megszakadt transzkripciószabályozó hálózatok, genetikai hajlam, kindling	Agyi betegség, az agy struktúrális vagy funkcionális patológiája	„Birtoklás”	Endogén	A fizikai forma visszanyerése

2.7. táblázat. A munka modell: az okok és a depresszióból való felépülési képesség szintjeinek integrációja

helyre kell állítani. Emocionálisan az esemény értelmezése és amennyiben szükséges egy fókuszált tett nyújthatja a szükséges támogatást, hogy a traumából való felépülés lehetővé váljon. A traumára adott elsődleges reakció ebben a fázisban pszichológiai szinten van. A rugalmasság, nyitottság és a saját képességekben való bizakodás jelentik a mentális egészséget elősegítő elemeket a negatív események kezelése érdekében (Antonovsky, 1979). Antonovsky mindezt a „Koherencia Érzés” szakkifejezéssel foglalja össze. Az irodalomban ezt az integratív képességet resilienciának (rugalmasságnak) is nevezik (lásd a 3.3.1. fejezetet). Összegezve, az integratív felépülési mechanizmusok, mint például a *heterosztázis* egyrészt a szociokulturális folyamatok és élmények közötti egyensúly monitorozására és helyreállítására alkalmazhatók, másrészt pedig a viselkedési reakciókra.

II. Szint A második sebgyógyító fázisban, az interakciós fázisként leírt második rendszerszinten az egész organizmus bevonódik a lokális sebgyógyításba (a sebrégióból érkező stressz-

re adott reakcióban). Ennek kifejeződéséeként a leukociták és makrofágok a vér útján megjelennek a seb területén és egy katabolikus folyamat zajlik le.

Az újjáépítő folyamat második fázisának rendellenességei hasonlóak azokhoz a depressziós tünetekhez, amelyeket a személy, mint diszfunkcionális magatartásokat a külső és belső folyamatokra válaszként ad, ami magábaöleli a személy „cselekvés”-módját, életmód választását. Biológiai szinten itt három fontos „hírnök rendszer” aktív, melyeket Loonen részletesen leírt: a HPA-tengely, a melatonin és az immunrendszer. A regenerálódás interaktív fázisa hozza létre a mediációt a krónikus pszichológiai stressz következményei és az organizmus ehhez való adaptációja között fiziológiai szinten. Ebben a fázisban a mediáció a viselkedés és életstílus, a szorongás automatikus reakciói és az életstílussal összefüggő fezsültség között centrális. McHugh pácienseinek ez a második csoportja olyan, mintha be lennének börtönözve a saját választásaikba. A káros életstílus választások és a stressz kezelési problémák ebben a fázisban hozzájárulnak a folytonosabb reaktivitáshoz a depresszió okaként, mely egy *allosztatikus ekvilibriumot* (lásd a 3.3.2. fejezetet), egy új egyensúlyt tart fenn egy egészségtelen szinten. Ennek a felépülési folyamatnak a rendellenessége a reaktív depresszióra jellemző.

III. Szint A sebgyógyító folyamat harmadik felépülési fázisában, a metabolikus fázisban az anabolikus metabolizmus különösen megnövekedett. Új szövet nő miután a necroticus szövet el van takarítva. A fibroblast aktivitás fokozódik. Ez az új növekedés a növekedési faktorok segítségével stimulálódik. A gyógyulási fázis, mely az egész organizmust magába foglalta, befejeződik. Ez a harmadik fázis ismét magában a sebrégióban van lokalizálva. A rizikófaktorok harmadik szintjén a depresszió tüneteivel összefüggésben a hangsúly - amennyire tudomásunk van róla jelenleg - az agyban lejátszódó, fokozott metabolikus folyamatokra helyeződik, mely meghatározza az agyi mintázatokat (Loonen, 2008). Ezekben a metabolikus folyamatokban a neurotranszmitterek főszerepet játszanak, akárcsak a neurokémiai folyamatok, valamint a cortex és a subcorticalis területek aktivitásának fokai. A pácienseknek ez a csoportja szoros összefüggést mutat a metabolikus rizikófaktorok McHugh-féle clusterével: domináns temperamentumúak és így tapasztalják meg a maguk „létezését”. A napi történések túlreagálása - szorongás vagy ingerlékenység - ebben a fázisban a depresszió neurotikus színezetét ad: a *homeosztázis* rendellenes (lásd a 3.3.3. fejezetet). A metabolikus monoamin defektusok három típusára vonatkozó Parker-féle osztályozásnak az alapja ebben a clusterben rejlik.

IV. Szint A sebgyógyítás negyedik szakaszában, a maturációs fázisban, a sebrégióban lévő szövet újrastrukturálódik. A véredények és a fibroblastok aktivitása csökken; a kollagén a mechanikai stressz vonalak mintázatának megfelelően van bevezetve a seb területébe. A depressziós rizikófaktorok negyedik clusterében úgy értelmezzük a *transzkripciós szabályozó hálózatok* elégtelenségének következményeit, mint a BDNF-ben (Stel van der, 2009). Ezek a gén-környezet interakciójának kifejeződésai (lásd a 3.3.4. fejezetet). A feszültségi terület a molekuláris genetika és a környezeti hatások között, utóbbiak aktiválják vagy deaktiválják a géneket (epigenetika), itt centrális. A nevelés és a környezet minősége szintén hozzájárulhat ahhoz, hogy egy ártalmas örökletes tendencia fog-e kifejeződni. Ebbe a negyedik csoportba tartoznak azok a depressziós páciensek, akiket agyi betegség sújt McHugh szerint. A kindling szignifikáns patogén szerepet játszik itt (lásd a 2.7. táblázatot).

A depresszió kifejlődhet a McHugh-féle pszichológiai rizikófaktorok csoportosításával vagy a Loonen-féle biológiai faktorokkal jellemzett páciensekben, ha a felépülési folyamatok megszakadnak a sebgyógyító fázisoknak megfelelő négy szint (heterosztázis, allosztázis, homeosztázis

vagy genetikai /epigenetikai egyensúly) bármelyikében.

Átmenet van a négy szinten a tudatos kontrolltól a genetikai hálózatokon alapuló kontrollig. Minél fizikaibb a kérdéses fázis szintje, annál kevésbé tudatos a folyamat és annál kevesebb az esély, hogy a tudatos kontrollra alapozott változás sikeres. A negyedik szinten gyakran a kényszerítő kezelések a leghatékonyabbak, mint amilyenek az antidepresszánsok vagy az elektrokonvulzív terápia (ECT).

A tünetek fejlődhetnek a tudatos szinttől (I és II) kiindulva az öntudatlan / biológiai szintek (III és IV) felé, illetve fordítva.

A depresszió tüneteinek *pszichoszomatikus* kialakulása, például, eredhet az elkerülő magatartásból (I) és azután ez elvezethet a sérült önbecsüléshez, mely viszont a kisebbrendűségi érzéssel (II) jár, végül módosulásokkal a metabolikus szinthez, melyek a depresszív klinikai kép kialakulásához vezetnek a III. szinten. A negatív életmódbeli szokásokról való lemondás, mint például a dohányzás vagy az alkoholizmus, és a problémák kezelési stílusának megváltoztatása (II) segíthetnek megelőzni a depressziós tünetek krónikussá válását. Figyelemreméltó, hogy egy sikeres kognitív kezelés (*I. szint*) – ideértve a „mindfulness-alapú kognitív terápiát” (mindfulness-based cognitive therapy MBCT) – képes normalizálni a prefrontális kortex (IV) vérkeringését úgy, hogy a negatív gondolatokon való töprengés abbamarad, ami elősegíti a depresszióból való felépülést.

Az ellentétes folyamat, a depresszió szomatopszichológiai fejlődése is jól ismert. Fizikai betegség vagy egy genetikai hajlam (IV) depresszióhoz vezethet, oly módon, hogy azt nehéz kideríteni, mi magának a betegségnek a közvetlen következménye, és mi tulajdonítható a depressziónak, mely avval együtt zajlik. A metabolikus folyamatok rendellenességének szintjén antidepresszánsokat alkalmaznak, hogy a szerotonin vagy noradrenalin feltételezett hiányát helyreállítsák és így az agy metabolizmusát visszahozzák az egyensúlyi állapotba (Parker, 2009).

A következő fejezetekben erre az ideiglenes munka modellre alapozva vizsgálat alá vesszük, melyek a jelenleg ismert nézetek és látásmódok, melyben a felépülés négy szintjén fellelhető rendellenesség a depresszió rizikófaktorainak négy clustere mellé helyezhető biológiai és pszichológiai szinten. Ezt követően a terápiás látásmód, mint ennek a modellnek következménye kerül megvitatásra, alkalmazva a páciens öngyógyító képességét olyan optimális mértékben, amennyire csak lehetséges (lásd a 2.8. Táblázatot).

2.7 Diszkusszió

A mód, ahogyan a rizikófaktorok valakire hatnak, mindig a stressz és a congenitalis vagy szerzett jellemzők közötti egyensúly eredménye. Különböző rizikófaktorok hatnak arra az alapra, melyből kiindulva valaki egy negatív eseményre reagál.

A negatív események integrálása a velük való „találkozást” követően azonnal elkezdődik és olyan folyamat, mely időbe telik. Akiknek nehézségei vannak a negatív események integrálásával, folytonosan olyan problémákat élnek meg, melyek depressziót eredményezhetnek. Ezek a problémák felhalmozódnak a nem eléggé sikeres integráció következtében. Ez a másokkal való összetartozás érzésének és egy pozitív életre való törekvés iránti vágy elvesztéséhez vezet. Az akut stressz pszichológiai szinten igényel választ, amihez az aktív alkalmazkodás és a tanulási folyamatok centrálisak (a heterosztázis helyreállítása). A megújult önbizalom az adrenalin és a kortizol megnövekedett kiválasztásának normalizálásához vezethet (*I szint*).

Ha a stressz folytatódik, a következmények extenzívebbé válhatnak biológiailag. Bekövetkezhet a HPA-tengely, az immunrendszer és a melatonin kiválasztás ritmusának megbomlása (*II szint*). Egy megváltozott egyensúly alakul ki (allostázis) idővel az allostatisz terheléssel,

	Kauzális cluster / a depresszió rizikó-faktorai	Funkcionális reakció	Helyreállítási folyamatok	Kezelés, helyreállítás
I	Negatív események	Akut stressz hormonok, adrenalin	Integráció	Trauma-orientált pszichoterápia, EMDR, CGT, a <i>heterosztázisra</i> fókuszálva
II	Káros életmód	Az alvásban, a HPA-tengelyben és az immunrendszerben bekövetkező reakciók	Interakció	Melatonin, fényterápia, stressz csökkentés (IPT, CGT, MBCT) az <i>allostázisra</i> fókuszálva
III	Nyugtalan temperamentum	A monoamin metabolizmus zavara	A metabolikus minták helyreállítása	Antidepresszánsok, CGT, a <i>homeosztázis</i> helyreállítására fókuszálva
IV	Agyi betegségek	Strukturális és metabolikus változások az agyban	Maturáció a sebgógyulásban, a strukturális és funkcionális agyi patológia javítása	Antidepresszánsok, ECT, kedvező szociokulturális feltételek i.c. (initial conditions) epigenetikai faktorok

2.8. táblázat. A rendszerszintek munka modellje a terápiás opciók vonatkozásában

melyet gyakran fokoz a páciens által alkalmazott negatív életmód választás, mellyel megkísérli csökkenteni a terhelés következményeit (alkohol, dohányzás, mértéktelenül zsíros ételek túlzott fogyasztása).

A stressz elégtelen integrációja miatt bekövetkező depresszió kialakulásában a következő fázis a metabolikus folyamatok homeosztázisának zavarát tapasztalja az agyban. Ennek következményeként a krónikus stressz módosítja a cortex és a subcorticalis területek aktivitását. Ha veleszületett variáns merül fel a metabolizmusban, akkor a homeosztatis mechanizmus zavarai könnyebben előfordulhatnak (nyugtalan temperamentum). Ez példa a *III. szintre*.

Végül a genetikai faktorok és a transzkripció szabályozó hálózatok is meghatározzák a stresszre adandó reakcióképességet. Számos genetikai predispozíció létezik, melyek könnyebben okoznak depresszív reakciót. Mindazonáltal az ismételt depresszív epizódok stressze járul hozzá ahhoz, hogy a külső faktorok szerepe egyre csökken a következő depresszió előfordulásában. A depresszió azután azokat a jellegzetességeket veszi fel, melyeket McHugh agyi betegségeknek nevez (*IV. szint*) és a kindling kezd szerepet játszani (Loonen, 2008).

Mind a négy szinten a genetikai predispozíció kifejeződésében vagy a kindling jelenség megelőzésében az epigenetikai faktorok játszanak szerepet.

3 — Integratív folyamatok

Ez a fejezet az interaktív folyamatok aktivitását ábrázolja a négy különbözően leírt rendszerszinten. Figyelemre méltó, hogy a fizikai test szintjéről indulva a tudatosság foka növekszik.

3.1 Rendszerszintek

Az integratív kiegyensúlyozó folyamatok létfontosságúak a negatív események feldolgozásában. Az idegtudomány az agyra fókuszál, amikor az integratív képességeket magyarázza. Hol történik az agyban az integráció?

I. Rendszerszint Korábban azt gondolták, hogy az agy specifikus területei felelősek a szenzoros, motoros és intellektuális koordinációért. Ma már tudjuk, hogy a neurális hálózatok azok, melyek különböző helyeken és egyidejűleg különböző agyi rendszerekben aktiválódnak amint egy gondolat, egy emóció vagy cselekedet felbukkan. Az integráció nem az agy egy területéhez kötődik.

II. Rendszerszint Az agyon kívül más rendszerek is szerepet játszanak a pszichoszociális stresszt követő folyamatok integrálásában. A hírvivő rendszerek, mint például az autonóm idegrendszer, a HPA-tengely és az immunrendszer (a pszicho-neuro-immunrendszer) folyamatosan közvetítenek a belső és a külső világból származó benyomások között a változásokhoz való adaptáció elérése érdekében.

III. Rendszerszint A metabolikus folyamatok szintén szabályozzák az integratív mechanizmusokat. Az egészségi állapot mértéke nagyban befolyásolja az integratív kapacitást. A magas láz könnyen korlátozhatja a gondolkodási képességet. A test állapota fontos szerepet játszik az agy szabályozásában. Damasio (1995) azt állítja, hogy minden reggel szerveink, izmaink és inaink állapotának percepciója a vitalitás érzését fejezi ki. Servan-Schreiber a szívet mint integráló szervet írja le. A szív idegrendszere a percepciók alapján alkalmazkodik és azután azt a saját „emlékezetévé” változtatja. A szív, többek között, adrenalin (a stresszre adott reakcióban), oxytocint („a szeretet hormont”) és nátriuretikus peptidet termel, hogy szabályozza a vérnyomást. Ezek a hormonok, ugyanúgy, mint az autonóm idegrendszer is, közvetlenül az agyon dolgoznak és a szívvel együtt egy emocionális agyat formálnak (Servan-Schreiber, 2005) (lásd a 4.6. fejezetet is).

IV. Rendszerszint t Az integrációnak ez a szintje a külső világ és a genom között zajlik. A „külső világon” a test környezetét értjük, így tehát az uterust is a magzat számára.

Az egész test bevonódik az integratív folyamatokba. Az élethez való sikeres adaptáció érdekében, az integráció négy szintje egyidejűleg aktív. Az integráció tudatos és tudattalan szinten egyaránt történik és az integratív funkciók rendellenességei depresszióhoz vezethetnek. Azt is helyes figyelembe venni, hogy az integrációnak idő aspektusa is van. A korábban megemlített sebgyógyító folyamatban egy koordinált idő-szekvencia határozza meg az eseményeket, elindulva a rögzképzéssel és a hegyszövet képzéssel befejezve. Ebben a fejezetben a négy rendszerszint mögötti integratív folyamatok kerülnek vizsgálatra összpontosítva a fejlődési folyamatok időbeli fontosságára.

Integratív rendszerszint	Agy/Tudatosság
	Hírvivő rendszerek/viselkedés
	Temperamentum/szív/metabolikus folyamatok
	Genotípus/Transzkripció szabályozó hálózatok

3.1. táblázat. Az *integratív folyamatok a négy rendszerszinten*

3.2 Önszabályozás rendszerszintenként: Rugalmasság (Reziliencia)

Az önszabályozás minősége meghatározza a megváltozott körülményekhez való lehetséges adaptációt. Különböző formái léteznek az önszabályozásnak, melyek külső körülmények hatására lépnek működésbe.

1. Az élet által támasztott követelmények rugalmas megoldásainak jelentős szerepe van a reziliencia állapot elérésének megkísérlésében (*heterosztázis*);
2. Az adaptáció *allostázis*hoz vezethet: egy új metabolikus egyensúly vagy más viselkedés;
3. Puffer kapacitás szükséges a *homeosztázis* fenntartásához a metabolizmusban. Az adaptáció itt szűk határok között zajlik, mint például a testhőmérséklet szabályozás;
4. Az *epigenetikai adaptáció* a genom transzkripció szabályozó hálózatai útján zajlik.

A 3.1. Táblázatban felvázolt modellben az egészség akkor következik be, amikor a különböző rendszerek – az önszabályozás sokrétű mechanizmusaira alapozottan – egyensúlyba kerülnek. Így egy feszült helyzet reakcióhoz vezet a hírvivő rendszereken át. Ebben a pillanatban a stressz hormonoknak (a glükokortikoidoknak és a katekolaminoknak) fontos szerepe van a test aktiválásában, hogy a megfelelő viselkedés manifesztálódjon. A sürgős helyzet elmúltával, mely alatt a reziliencia tölt be fontos szerepet a sikeres akut alkalmazkodásban, a megnyugvás időszaka visszatér és a stressz hormonszintek normalizálódnak. Hasonlóképpen az ébredéskor jelentkező rossz közérzet legyőzhető egy félórás séta megtételének elhatározásával. Ezek az önszabályozó mechanizmusok részben tudatalatti módon funkcionálnak és részben az egyén saját akarásával befolyásolhatók.

Amikor az adaptáció elégtelennek bizonyul, fontos lehet megkeresni azt a szintet, amelyen ez történt. Ha a „töprengés” a depresszió feltűnő tünete, ez lehet például az előadóművész visszatérő lámpaláza által okozott elkedvetlenedés és alacsony önbecsülés következménye. A szereplés

visszatérő akut stressze végül a hírvívő rendszerek túlterheléséhez és azután lehangoltsághoz és az öröm elvesztéséhez vezet a depresszió keretén belül. A nyilvánvaló megoldás az, hogy csökkenteni kell ezt a túlterhelést a pszichoterápia vagy a mindfulness egyik formájának segítségével. Ha a hírvívő rendszerek túlterhelése sikeresen csökkenthető, akkor lehet arra számítani, hogy a szóban forgó személy felépül a depresszióból.

A reziliencia rendszerszinten is, és időfolyamatként is megközelíthető: Az „elakadás” vagy fordítva a „felpörgés” funkcionális zavarokhoz vezet. Az érzelmi zavarok esetében megkülönböztetés tehető a „megkeményítő” (krónikus depresszió) és a „feloldó” (mániás forma) hangulatkomponensek között. A 3.2. Táblázat azt mutatja, hogy mindenegyres rendszerszintnek megvan a saját szabályozása (lásd a 2.1. ábrát is).

	Rendszerszint	Integrációs mechanizmus
Integráció	Agy/Tudatosság	Koherencia érzék/heterosztázis
	Hírvívő rendszerek/viselkedés	Allosztázis
	Temperamentum/szív/metabolikus folyamatok	Homeosztázis
	Transzkripciós szabályozó hálózatok	Epigenetikai faktorok

3.2. táblázat. *Integratív folyamatok segítségével végbemenő adaptáció példái rendszerszintenként*

3.3 Reziliencia a négy szinten

3.3.1 Koherencia érzék: az integratív szint krízis és heterosztázis idején

A koherencia érzéket itt az integráció legmagasabb szintjének példajaként említjük. A tudatosságnak is a legmagasabb szintje. Antonovsky, orvosi szociológus volt a szalutogenezis kutatás (annak tanulmányozása, hogyan maradnak az emberek egészségesek) felbujtója, ellentétben az elterjedtebb pathogenesissel (hogyan betegszenek meg). A stressz hatásával kapcsolatban végzett kutatásának keretén belül készült egyik tanulmánya az 1914 és 1923 között született postmenopausalis nőkkel foglalkozott (Antonovsky, 1979). A csoport fele egészséges volt. Ezen csoport fele, fiatal felnőttként a koncentrációs táborok szörnyűségeit tapasztalta meg a második világháború idején. Meglepetésére az ebbe az al csoportba tartozó nők majdnem harmada, múltjuk ellenére, jó lelki és fizikai egészségben voltak. Azt a hipotézist állította fel, hogy ezek a nők bizonyosan ezt lehetővé tevő védő faktorokkal rendelkeztek. Antonovsky úgy vélte, ezek a védő faktorok határozzák meg, hogy az emberek hogyan kezelik az örökké jelenlévő stresszorokat.

Vitatta, hogy az emberek *általános ellenálló forrással* bírnak, mint például az individuális erő, kulturális stabilitás, pénz és szociális támogatás. A reziliencia ezen forrásai abban játszanak szerepet, hogy valaki kivédi-e a stresszt vagy aktívan kezeli-e azt. Ezekkel az általánosabb jellemzőkkel együtt felfedte interjúk segítségével a rugalmas individuális jellemzőket, melyeket a következő kifejezéssel összegzett: *koherencia érzék* (Sense of Coherence, SOC).

Egybehangzó élmények megtapasztalása a felnövekedés során olyan percepciót eredményez, mely szerint az élet érthető és előre látható (*érthetőség*). Annak a megfelelő egyensúlya, hogy az ember kihívások elé van állítva, de a hibázás is belefér, és elengedheti magát, segít megtanulni, hogy kompetensnek lássa magát (*kezelhetőség*) és higgyn magában. Az egyén aktív bevonása saját neveltetésébe és közben nem tapasztalva semmilyen szülői/gondozói közömbösséget, a jelentőségteljesség érzékét eredményezi. Egy erős *jelentőségteljesség* érzék, mely a legfontosabb része a koherencia érzék ezen három aspektusának, eredményezi azt a gondolatot, hogy a krízis

egy kihívás lehet, mely kognitív stratégiával kezelhető emocionális (szorongás-vezérelt) reakció helyett. A koherencia érzék a neveltetés és egyéb körülmények gyümölcseként fejlődik ki durván az élet első három évében (Antonovsky, 1979).

Érthetőség	Képesség az áttekintésre
Kezelhetőség	Bizakodás az egyén képességében, hogy képes eltalálni az odaillő reakciót
Jelentőségteljesség	Az egyén saját közreműködés számít

3.3. táblázat. A koherencia érzék (SOC) komponensei

Fontos kérdés, hogy a koherencia érzék a személyiség kialakulása után tovább tud-e fejlődni vagy nem. Képesek az emberek profitálni a sikeres élményekből? A felnőtt heroinfüggőkkel kapcsolatban végzett kutatás alapján ez lehetséges. A függőség időszakában a koherencia érzékük rendkívül alacsony volt, míg néhány évnyi „tisztá” állapot után a felnőttekre jellemző átlagos szintre emelkedett (Franke, 1977).

Antonovsky azt szeretné tudni, mi az a mechanizmus, ami e mögött a rugalmas alkalmazkodás mögött rejlik. A rendszerbiológus von Bertalanffy (1968) különbséget tesz a homeosztázis és a heterosztázis között. A homeosztázis egy szűk határok között beállított értéket tart fenn (mint például a testhőmérséklet külső hőmérsékletváltozások idején). A heterosztázis a változó külső körülményekhez való radikális fiziológiai és pszichológiai alkalmazkodást vonhatja maga után. Ez teljesen új viselkedés kialakulását eredményezheti. Azoknak az embereknek, akiknek folyamatosan alkalmazkodniuk kell a változó körülményekhez, ez egy előfeltétel a sikeres boldoguláshoz. A patogenetikus gondolkodás azt feltételezi, hogy a krízis egy kivételes és nemkívánatos helyzet. Antonovsky álláspontja az, hogy ez a valóság téves értelmezése. Krízis létezik mindenütt, ez az élet velejárója. Ha az ember azt hiszi, hogy a krízisnek – és az abból származó feszültségnek – nem kellene ott lennie a patogenetikus gondolkodás szerint, akkor hiányozni fog a kihívásokkal való megbirkózáshoz szükséges megfelelő hozzáállás. Ez egy potenciálisan veszélyes, a változó körülményekhez való passzív alkalmazkodáshoz vezet, melynek egyik következménye az lehet, hogy az egyén egyre jobban függővé válik, például, egy orvosi-technológiai modelltől. A *szalutogenezis* mint mozgás - Antonovsky szerint - válasz a páciensnek a technológiai támogatás jelentős megnövekedése miatti passzív, tehetetlen helyzetére. A heterosztázis a változó körülményekhez való dinamikus alkalmazkodás, melyben változás, differenciálás, evolúció, negatív entrópia (az entrópia, melyet a szervezet exportál azért, hogy alacsonyan tartsa a „zavar/káosz szintjét”), kreativitás, önmegvalósítás és érvényesülés (új jellemvonások kialakulása komplex rendszereken belül) mind szerepet játszanak.

A *szalutogenetikus gondolkodás* megköveteli a páciensektől az aktív részvételt a saját kezelésükben. A „narratív-alapú medicina”, melyben a páciensek megtanulják a radikális eseményeket a saját történetükbe transzformálni, az aktív részvétel példája, mely javulást eredményez mind a testi és mind a lelki egészségben (Pennebaker és Seagal, 1999). A páciens megtanulja a pozitív és a negatív emóciókat egyensúlyba hozni, és egy új látásmódhoz érkezik el saját történetének elmondásakor vagy leírásakor. A terapeuta előkészíti a páciens, hogy koncentrációval a szubjektív élményeire összpontosítson. A látásmód, melyet a páciens a saját történetére alapozottan kialakít, azután a jelentőségteljesség érzésének megerősödését eredményezi, mely növeli a magáról alkotott pozitív érzéseket.

Az elvárattal ellentétben a koherencia érzék nem csökken az olyan fizikai betegségeknél, mint például a rák vagy a rheumatoid arthritis. Mindazonáltal valóban csökken a pszichoszomatikus betegségeknél, anyagfüggőségénél (a legerősebben a heroin függőségénél) és a depresszióban

nyugtalan temperamentum esetén, 0,6 és 0,85 közötti magas korrelációs értékekkel (Franke, 1997). Azt a következtetést vonhatjuk le, hogy a koherencia mértéke a pszichológiai zavaroknak jobb előrejelzője, mint a szomatikus betegségeknek. A csökkent koherencia érzék rizikófaktor a depresszió tüneteit illetően (lásd a 6.4.2.-t is).

Patogenetikus gondolkodás	Járulékos és nemkívánatos krízis; passzív hozzáállás
Szalutogenetikus gondolkodás	Az étellel együtt járó krízis; aktív fejlődés

3.4. táblázat. *A krízis jelentésének különböző értékelései*

3.3.2 Allosztázis: Stressz és az interaktív rendszer

Az 90-es évek végén McEwen endokrinológus bevezette az „allosztázis” koncepcióját. Az allosztázis az képesség, mely a változás folyamatai során fenntartja a dinamikai stabilitást. Az „allosztatikus teher” az a várm, melyet meg kell fizetni a hosszantartó stresszhez való alkalmazkodásért. Fontos allosztatikus rendszerek az autonóm idegrendszer, a HPA-tengely, a kardiovaszkuláris rendszer, a metabolikus rendszer és az immunrendszer. A stressz jelentős kauzális szerepet játszik az érzelmi zavarokban és terhet rak az interperszonális kapcsolatokra. A stressz hormonok kiválasztása a diurnális (napi) ritmussal változik, melyet a fény-sötétség ciklus és az alvás-ébredés ritmus koordinál. A napszak, amikor a stressz hormonok mérésre kerülnek, ezért jelentős. Reggel általában szérumban a kortizol csúcs van, míg a szérumban a kortizol szint legalacsonyabb pontja a délután közepére esik (McEwen, 1998).

Allosztatikus rendszerszint	Autonóm idegrendszer
	HPA-tengely
	Kardiovaszkuláris rendszer
	Metabolikus rendszer
	Immunrendszer

3.5. táblázat. *Az allosztázisban résztvevő rendszerek áttekintése*

Az a mód, ahogyan egy szituációt kiértékelünk, és a saját egészségi állapotunkat megtagasztaljuk, a két legfontosabb faktor a stresszre adott reakcióban. Az adózás (taxation) először viselkedési válaszhoz vezet, melyet befolyásolnak az örökletes faktorok, a testi védekező mechanizmusok, a temperamentum, személyiségi stílus és a koherencia érzék. A fiziológiai válasz is, mint például a szívdobogás vagy a megemelkedett szérumban a kortizol szint, része az abszolút viselkedési válasznak. Az allosztatikus teher részben az határozza meg, hogy megtörténik-e az alkalmazkodás vagy sem. A magas vérnyomásra való genetikai predispozíció, például, meggátolhatja a visszatérő mindennapi stresszhez való alkalmazkodást a vérnyomás tünetek miatt.

Az általános egészségi állapot és a stresszrel való bánás képessége közvetlenül hatnak egymásra. A betegség meggátolhatja a feszültséggel teli szituációkhoz való hatékony alkalmazkodási képességet, a családon belüli feszültség fokozhatja az inzulinfüggő diabetes gyakoriságát és súlyosságát. A krónikus stressz, melyet energiahiány, fáradtság, ingerlékenység, demoralizáció és barátságatlanság jellemez, hozzájárulni látszik az insulin resistencia kialakulásához. Az ilyen folyamatos stressz az abdominalis zsír gyarapodását eredményezi és hozzájárulhat a kardiovaszkuláris betegséghez és a diabeteshez (McEwen, 2000), ami viszont közvetetten növeli a

depresszió esélyét. Normális körülmények között a stresszreakciónak van eleje és vége. Akármelyik oldalon található defektusok patológiához vezethetnek. A visszatérő akut stresszre adott válasz következtében megemelkedett vérnyomás atheroszklerózist és szívrohamot hívhat elő. A habituáció elmaradása nyilvánosság előtt történő beszéd során hozzájárulhat a szorongásos zavar kialakulásához. A folyamatos stressz válasz, következőképpen allosztatikus terheléshez vezet.

Korábbi depressziós történettel rendelkező nőkben egy ilyen teher a krónikus, mérsékelten megemelkedett szérum kortizol szint következményeként osteoporosishoz és feledékenységhez vezethet. Ha azonban a stresszre adott reakció esetén elégtelen a kortizol kiválasztás, akkor a test gyulladáshoz vezet. Ha azonban a stresszre adott reakció esetén elégtelen a kortizol kiválasztás, akkor a test gyulladáshoz vezet. Ha azonban a stresszre adott reakció esetén elégtelen a kortizol kiválasztás, akkor a test gyulladáshoz vezet. Ha azonban a stresszre adott reakció esetén elégtelen a kortizol kiválasztás, akkor a test gyulladáshoz vezet.

Kisgyermekkorai trauma okozta krónikus stresszben, depresszióban, posztraumatikus stressz szindrómában (posttraumatic stress disorder PTSD) vagy Cushing-szindrómában károsodás léphet fel a hippokampusz neuronjaiban, ahol a kortizol receptorok magas koncentrációja található. A hippokampusz károsodása a HPA-tengely hiperaktivitásán keresztül apoptosishoz vezethet. Ez a károsodás a verbális és kontextuális memória degenerációjaként fejeződik ki. A memória utóbbi formája az emóciók megfelelő kezelése szempontjából jelentős. Ezekből a példákból világos, hogy az allosztatikus teher következményei alapvető funkcionális és anatómiai változásokat idéznek elő, még a metabolikus szinten is.

Befejezésül, McEwen (2000) kvantitatíve mutat rá az allosztatikus teher lehetőségeire krónikus stresszben.

Mérés	Rendszer teher
Szisztolés/diasztolés vérnyomás	Kardiovaszkuláris rendszer
Derék-csípő arány	Glucocorticoid aktivitás
Serum HDL/cholesterol	Atheroszklerózis
HbA1C	Glucose metabolizmus
Serum DHEA-S	HPA-tengely aktivitás
Éjszakai kortizol a vizeletben	HPA-tengely aktivitás az eltelt 12 órában
Éjszakai NA és adrenalin a vizeletben	A vegetatív idegrendszer aktivitása az eltelt 12 órában

3.6. táblázat. Az allosztatikus teher kvantitatív megközelítése (McEwen szerint, 2000)

A genomból, a korai gyerekkorból, az élet- és munkakörülményekből, családi kapcsolatokból, étkezési szokásokból, a fizikai aktivitás mennyiségéből, az alvás minőségéből és az életmód egyéb tényezőiből összetevődő élettörténet a test metabolizmusában, a viselkedésében és az egyén rezilienciájában fejeződik ki, mellyel élete során rendelkezik. Az allosztatikus terhelés, mint amilyen a vérnyomás, arterioszklerózis és a megemelkedett kortizol szint, össze vannak csatolva a depresszió incidenciájának emelkedésével.

3.3.3 Az allosztatikus teher kvantitatív megközelítése (McEwen szerint, 2000)

Időskorban a különböző betegségekre való hajlam megnő, és a test funkcionális kapacitása csökken. A fizikai és kognitív dysfunciók határozottak és független előrejelzői a mortalitásnak. Ezeknek a dysfuncióknak a megléte, még mielőtt előállna egy súlyos betegség vagy rokkantság, „törékenységnak” nevezendő. A törékenység jelzi, hogy a különböző metabolikus rendszerek puffer kapacitása csökkent. A törékenység Medline szerinti definíciója így szól: A törékeny idős emberek olyan egyének, akik híján vannak az általános erőnek és szokatlanul érzékenyek a betegségekre vagy egyéb gyengeségre.”

A járás sebességét és az egyensúlyi problémákat a törékenység előrejelzésére alkalmazzák. Ez a két funkció szinergikusan látszik működni. A mobilitási problémák határozott előrejelzői a morbiditásnak, a kórházba vagy gondozó otthonba való belépésnek, az elesési előfordulásoknak és a mortalitásnak. A jó járóképesség az emberiség történetében a túlélés alapvető feltétele. Sok metabolikus rendszer működik közre, hogy a járást véghezvigye (Fried és munkatársai, 2009). Ezen okok miatt a járási defektusok a metabolikus rendszer csökkent „puffer kapacitásának” biztos első előrejelzői (Ferrucci, 2009). A járás és egyensúly funkcionális defektusai mellett az interleukin-6 (IL-6) mutatkozik a sérülékenység jó kvantitatív mértékének. Az IL-6 emelkedett az izomtömeg funkcionális csökkenésekor. Az izomsorvadás (muscle breakdown) kapcsolatban van az IL-6 izom metabolizmusra való katabolikus hatásával (Ferrucci, 2009).

Úgy tűnik a törékenység - nem lineáris módon - az *abnormálisan funkcionáló fiziológiai rendszerek számával* van viszonyban, és nem pedig valamilyen rendszeren belüli specifikus defektussal. Ez az eredmény a rendszerbiológia szabályait követi: amikor a fiziológiai rendszeren belül a homeosztatisz diszreguláció egy kritikus szintet túllép, más normálisan funkcionáló rendszerek is elkezdnek diszfunkcionálni. Ezen okból a rendszerek kiegyensúlyozása nem fog javulni, amikor csak egy rendszer kerül kezelésre, hacsak ez a rendszer nem egy negatív kaszkád eredeténél található. A kónikus betegségek száma szintén a törékenység előrejelzője, függetlenül a rendszertől, melyből a betegségek erednek.

A depresszió és a törékenység közötti viszony

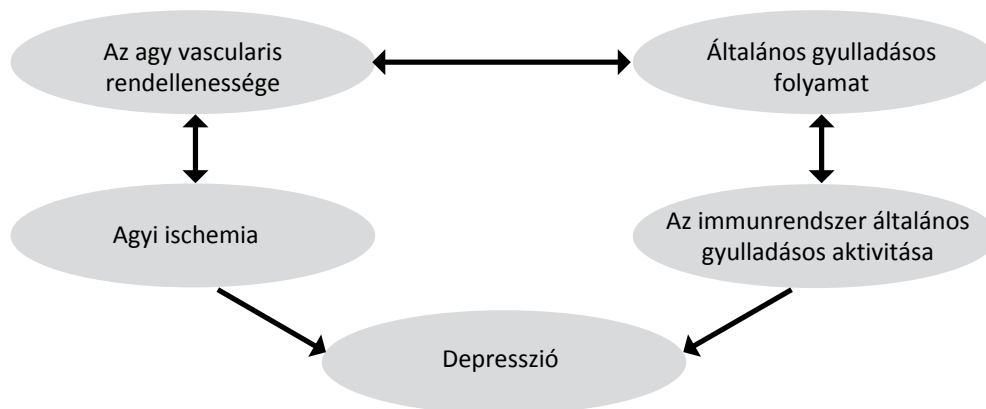
Az idősök körében tapasztalható depresszióval kapcsolatban feltűnő, hogy bár a felépülés százalékos aránya valóban megegyezik más korcsoportokéval, azonban a visszatérő depressziós rohammal rendelkező páciensek aránya sokkal magasabb. Ezt még tovább bonyolítja a kognitív problémák folyamatos megléte a depresszív epizódokon túl. Ez azt jelzi, hogy viszony van a törékenység és a depresszió között. Jonge és munkatársai kutatásából (2004) valami hasonló rajzolódik ki: Úgy tűnik, hogy a depressziós idősöknek problémát jelent *pszichológiailag* alkalmazkodni a szomatikus betegségekhez. A permanens kognitív elégtelenségek a boldogulás, az alkalmazkodás és a rugalmasság képességét befolyásoló további tényezők. Bevezetik a „pszichoszociális törékenység” kifejezést, mely ezeket a szituációkat írja le. A törékenység koncepciójához kapcsolódó két másik megközelítés, amint Katz (2004) tájékoztató jellegű áttekintésében tárgyalásra kerülnek, nagyobb hangsúlyt helyeznek a depresszió szomatikus oldalára.

1. Az első megközelítés Brown és munkatársaié (2000). Ők a törékenységi abnormalitásokat *szubklinikai vaszkuláris defektusoknak* tekintik. Az agy elülső részében bekövetkező vaszkuláris károsodás elsősorban depressziót okoz, a hátulsó részében bekövetkező pedig járási és egyensúlyi problémákat. E kettőnek a kombinációja megduplázza a kockázatot. Arra figyelmeztetnek, hogy az eleséseket túl könnyedén egy SSRI (Selective szerotonin re-uptake inhibitors = az antidepresszánsok újabb nemzedékébe tartozó szerek, melyek a szerotonin nevű neurotranszmitter gyors felszívódását gátolják/ lekt.) mellékhatásaként értelmezik, ahelyett, hogy vaszkuláris esetként értelmeznék.
2. Az *immunológiára* alapozott második megközelítés a fent említett Fried csoporttól ered

(2009). A törekenység a depresszió szomatikus komponense lenne, melyben a depresszió egyéb jelei, mint például a hangulati deviációk és a negatív gondolatok hiányoznak („szomorúság nélküli depresszió”). A depresszió tipikus jellemzőit, mint például a kimerültséget, a spontán súlyvesztést, lelassulást és a passzivitást itt a törekenység jellemzőiként tartják számon. A depresszió és a törekenység is lehet magyarázata az izomvesztésnek idős korban.

Összefoglalva, Katz ezeket a modelleket két úton csoportosítja, melyek elvezethetnek a sérülékenységtől a depresszióig. Az első út a vaszkuláris betegségből kiindulva vezet az agyi ischemiához és azután depresszióhoz. A második út az immunrendszerből kiindulva vezet depresszióhoz általános fertőzés útján. Természetesen interakció is lehetséges a vaszkuláris betegség és a fertőzéses folyamatok között. Jólehet a törekenység nem azonos a depresszióval, mégis metabolikus szinten (III szint) ez lehet egy lépés a depresszió kialakulásának útján. A depresszió ezen a rendszerszinten a homeosztázis hiánya és a különböző biológiai rendszerek közötti kapcsolat hiánya révén fejlődik ki azért, mert a puffer rendszer már többé nem képes a metabolikus változásokat elnyelni. Az érdekes, hogy a miközben a motoros rendellenesség jelentős mutatója a törekenységnek, a futás vagy egy jóleső félórás séta bizonyítottan hatékony kezelés (Bosscher, 1993).

A homeosztázis fenntartása a testben egy integratív funkció a metabolikus szinten. Ez a funkció lecsökkent az idős páciensekben, és a törekenység az időskorban kialakuló megváltozott metabolikus egyensúly kifejeződésékként fordul elő. A gyermekkori neurózisok növelik a krónikusság esélyét és az időskori sérülékenységet is (lásd a 6.4.2. is).



3.1. ábra. A depresszióhoz vezető utak sematikus bemutatása Katz szerint (2004).

3.3.4 Plaszticitás: Integráció az agyi betegség szintjén

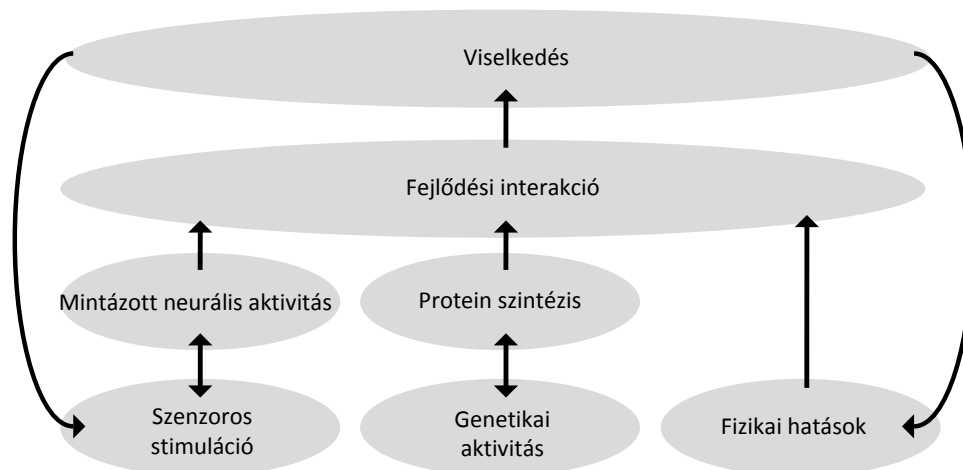
A külső körülményekhez való adaptáció végső formája epigenetikai faktorok útján valósul meg. Ennek az a konzekvenciája, hogy a genom különböző fenotípusokba fejlődhet a külső hatásoktól indítva. Tíz százalékos esélye van annak, hogy a schizophreniás anya gyermekei szintén megkapják ezt a betegséget. Egy jó adoptáló családnál való elhelyezés, mindazonáltal, 1 %-ra csökkenti a gyermek esélyét a schizophrenia kialakulására, mely százalékarány az általános népességre vonatkozik (Alanen és munkatársai, 1963). Így a kedvező fejlődési körülmények csökkentik a schizophrenia genetikai esélyét (fenotípus). Ez a 6.6. fejezetben kerül további tárgyalásra. Sajnos a fordítottja is igaz. Az epigenetikai változások például a gének lekapcsolá-

sával metiláció vagy „chromaticus remodeling” segítségével, melyek által a DNS másképpen csavarodik, nem eredményezi a genetikai anyag direkt mutációját. Mindazonáltal úgy tűnik, hogy az epigenetikai változások állatokban sok generáción át stabil túléléssel rendelkeznek. A hormonális változások, melyeket például a környezeti stressz okoz, megváltoztathatják azon gének válaszát, melyek később, az élet folyamán ezen hormonok szabályozása alatt állnak. Ez pedig szintén hatással van más hormonokra. Így nagyobb érzékenység alakulhat ki a megemelkedett kortizol szintekre.

Az epigenetika segítségével történő adaptáció a plaszticitás egy formája. A *plaszticitás* megkönnyíti az adaptációt a különböző fejlődési lépésekben.

Ha szerzett viselkedési jellemzők örökléséről van szó, a két szülő még mindig biztosíthat egyéb fenotipikus variációkat az „imprinting”(lenyomat) útján. Az egyik szülőtől származó „imprinted” gén előidézhetheti, hogy a normális metiláció a fogamzáskor részlegesen legyen kibocsátva úgy, hogy az egyik szülőtől származó recesszív jellegzetességek fölébe kerekedhessenek (Crews és McLachlan, 2006). Az aktivált vagy nem aktivált gének kombinációja határozza meg például azt, hogy valakinek vajon van-e Prader-Willi szindrómája vagy Angelman-szindrómája, mindkettő a 15. kromoszóma defektusán alapul. Az első esetben apai és a második esetben egy anyai géndefektusról van szó (Bos, 2008).

A genetikai aktivitás jelentős mértékben hat a fejlődési lépésekre a fogamzástól a felnőttkorig. Nincs közvetlen kauzális kapcsolat a genetikai hatások és a viselkedés között. A géneknek nevezetesen csak egy direkt hatása van, éspedig molekuláris szinten. Ezért különböző lépéseket kell megtenni ahhoz, hogy el lehessen jutni a génektől a viselkedési változásokhoz. Johnston és Edwards (2000) ezt egy fejlődési rendszer elméletnek nevezi. A molekuláris, celluláris, pszichológiai, viselkedési és környezeti hatások közötti interakciók komplex hálózatáról beszélnek.



3.2. ábra. A viselkedés-fejlődés modellje. A szenzoros stimuláció nyilvánvalóvá válik a neuronális aktivitás mintázatában. Ennek megfelelően, az olyan funkciók, mint a figyelem és az orientáció befolyásolják a stimulusok feldolgozásának módját. A genetikai aktivitás közvetlen következménye a protein szintézis. A létrejött proteinek hathatnak a génekre (Johnstontól és Edwardstól átvéve, 2002).

3.4 Önszabályozás az időben

3.4.1 A depresszió kialakulásának modellje

A depresszió kialakulásában a krízis tudatos integrálására való képtelenség a legfontosabb tényező az összes rizikófaktor közül. Valakinél az életkörülmények folytán az önmeghatározás hiánya előfordul, az önmagában semmilyen módon sem depresszió specifikus, ellenben hozzájárul egyéb pszichiátriai rendellenességekhez, mint például a szorongásos zavarokhoz, beleértve a poszt-traumás stresszt, fizikai betegségeket is.

A depresszió kialakulásának modelljében változatos rizikófaktorok kulminálnak különböző időben, melyek aláássák az önszabályozó mechanizmust, mert hogy az integráció hiányzik.

1. Kisgyermekkorban a depresszió rizikófaktorai közé tartoznak a melegség hiánya, egy másik ember kényszerítő magatartása fölötti kontroll hiányának érzése, trauma megtapasztalása és a szülő elvesztése. Weich és munkatársai (2009) által végzett, legalább tíz évig tartó nagyszabású prospektív tanulmányok nemrégiben készült áttekintése igazolja ezt. A gyermekkor ideje alatti visszaélések egy későbbi korban fellépő depresszió és szorongásos zavarok előrejelzői, beleértve a poszt-traumás stressz zavart (post-traumatic stress disorder PTSD). Az anya hiánya a kisgyermekkorban előrejelző értékkel bír a serdülőkorban öngyilkossági kísérletekre. Ezek az eredmények függetlenek voltak a szocio-gazdasági faktoroktól és a közvetett tényezőktől, mint amilyen a gyermek magatartás problémái, vagy a családon belüli feszültséggel teli körülmények.
2. A neurózis, az önbecsülés hiánya, a korai szorongás és a viselkedési zavarok a korai serdülőkorban a depresszió kialakulásának rizikófaktorai.
3. A késő serdülőkorban a depresszió kialakulásának előrejelzői közé tartoznak az alacsony iskolázottsági szint, a fiatalkori traumák, a szociális támogatás hiánya és a kábítószerrel való visszaélés.
4. Felnőtt korban a válás, egy korábbi depressziós epizód, házassági problémák, súlyos szociális események és magatartás problémák a depresszió előrejelzői.
5. Időskorban a depresszió kialakulásának legjelentősebb rizikófaktorai a törekenység, gyász, alvási zavarok, funkcionális korlátok, fizikális betegségek, kognitív zavarok, a társas kapcsolatok hiánya és korábbi depressziós epizódok (Lampe és munkatársai, 2008).

A különböző rizikófaktorok kölcsönösen hatnak egymásra. Így a magas genetikai rizikó összekapcsolódik a neurózissal, a család kontextusán belüli zavarokkal, a szexuális visszaélésekkel és a szülő elvesztésével (Kendler és munkatársai, 2002 és 2006). Ezek a szerzők a statisztikai analízis útján három különböző útvonalhoz érkeznek, ami depresszióhoz vezet:

- A „Internalizált útvonal”, melyen a neurózis és a korai szorongásos zavarok a meghatározó faktorok;
- B „Externalizált útvonal”, melyen a viselkedési zavarok és a kábítószerrel való visszaélés a legfőbb.
- C „Balsors útvonal”, amely a leggyakoribb útvonal. Ez a rendellenes családi szituációkat, gyermekkorban szexuális visszaélést, a szülő elvesztését, alacsony iskolázottsági szintet, életreszóló traumát, a szociális támogatás elvesztését, a partnertől való elválást és a súlyos depresszió megjelenését megelőző évben előforduló életeseményeket foglalja magába.

Természetesen ezeknek az útvonalaknak a kombinációja szintén lehetséges.

A szerzők azt vonták le, hogy a depresszió egy „végső közös út”, mely szétágazó fejlődési útvonalakból áll össze. Az életkörülményeken túl a neurobiológia (temperamentum és gyermekkorban szorongás) jelentős szerepet játszik. Hangsúlyozzák annak fontosságát, hogy a terapeuta ismerje

a páciens individuális élettörténetét azért, hogy a meghatározó faktorok sokaságát felölelje a végső diagnózisban.

3.5 Terápiás lehetőségek

A 2. Fejezetben tárgyalt sebgyógyító modellben megfogalmazásra kerül az idő szekvencia. Négy szakasz különböztethető meg időrendi sorrendben: A thrombusképzés, a gyulladás, a proliferáció és a maturáció fázisa. Önszabályozó folyamatok koordinálják a fázisok mindegyikét. Az önszabályozás úgy lett megfogalmazva, mint „a gyógyító folyamat különböző fázisainak koordinációja és integrációja, egy képesség, mely szabályozni tudja a különböző fázisokat a tudatos folyamatok metamorfózisán keresztül a metabolikus aktivitásba, majd újra vissza” (Bie van der és munkatársai, 2008). Általában az önszabályozás jól halad. Ezt mi az egészséggel, illetve a betegséggel szembeni ellenállás képességével kapcsoljuk össze. Az önszabályozás működésének módja komplex, és ennél fogva messze nem teljesen világos. Az önszabályozás terminológia nem több, mint egy metafora, mely mindazonáltal valóban világossá teszi, hogy bizonyosan jelen van egy komplex koordináló rendszer.

A különböző szinteken keresztül haladva az önszabályozás folyamatosan különböző formákat vesz fel. A sebgyógyító folyamatban zajló négy folyamat mindegyikének megvan a saját feladata az egészen belül. Amikor az egyik fázis sikeresen lezajlott, akkor a következő elkezdődhet. Így például az első fázist – az integratív vagy thrombus képző fázist – az organizmust a külvilágtól való védelem tendenciája jellemzi. A hemosztázis és a haemorrhagiás tendenciák közötti egyensúly alapvető szerepet játszik. A négy szint mindegyikénél az önszabályozás zavara a sebgyógyító folyamatban a betegségek két típusának egyikéhez vezet: túlzott megkeményedéshez vagy túlzott feloldódáshoz (lásd a 2.1. ábra).

Ez a kettéválás a hangulati zavarok tekintetében az alábbi táblázatban kerül részletezésre. A depresszív zavarok a „megkeményedés” túlzásával, a mániákus zavarok a feloldó tendenciák túlzásával kapcsolatosak.

Az alap terápiás megközelítések ebből a felosztásból vezethetők le, azaz a túlzott „megkeményítő” vagy a túlzott „feloldó” tendenciákból.

A depresszív zavarokban a gyógyítás fókuszusa annak „elindulására”, fénypótlására” és a „melegítésére” helyeződik, arra ami „megkeményedett”. Az automatikus negatív gondolatok legyőzése példa lehet az „elindulásra”. A fényterápia egy kipróbált és valódi kezelése az évszaktól függő depresszióknak. A lelkesedés és érdeklődés kiváltása a „melegítés” értelmében lehet a kreatív terápia feladata.

Viszont a mániás zavarok a „többlet struktúrára” való fókuszálást és a felesleges aktivitás tompítását igénylik. A nővéreknek jelentős a munkát ad, hogy korlátozzák a mániás pácienseket a határok túlzott átlépésében annak érdekében, hogy elősegítsék a szociálisabb viselkedést. Orvosilag a nyugtatókat sikeresen alkalmazzák a túlzott nyugtalanság és álmatlanság kezelésére. Ha mind a két oldal – a megkeményedés és a feloldás – egyidejűleg játszik szerepet, akkor az „egyensúly fokozása” a logikus mottó. A 3.7. Táblázat láthatóvá teszi a rendellenes egyensúly különböző szintjeit. Ezek egyik oldalról az emóciók és a memória, másrészt a vitális funkciók szabályozása között zajlanak (Whybrow, 1998).

Az alap terápiás megközelítések ebből a felosztásból vezethetők le, azaz a túlzott „megkeményítő” vagy a túlzott „feloldó” tendenciákból.

A depresszív zavarokban a gyógyítás fókuszusa annak „elindulására”, fénypótlására” és a „melegítésére” helyeződik, arra ami „megkeményedett”. Az automatikus negatív gondolatok legyőzése példa lehet az „elindulásra”. A fényterápia egy kipróbált és valódi kezelése az évszaktól függő depresszióknak. A lelkesedés és érdeklődés kiváltása a „melegítés” értelmében lehet a kreatív terápia feladata.

	„Feloldó”		Normál	„Megkeményítő”	
	Mánia	Hypománia		Minor depresszió	Major depresszió
Bipoláris I zavar					
Bipoláris II zavar					
Unipoláris mánia					
Unipoláris depresszió					
Hypomania					
Dysthymia					
Cyclothymia					
Temperamentum					

3.7. táblázat. *Integratív folyamatok segítségével végbemenő adaptáció példái rendszerszintenként*

Viszont a mániás zavarok a „többlet struktúrára” való fókuszálást és a felesleges aktivitás tompítását igénylik. A nővéreknek jelentős a munkát ad, hogy korlátozzák a mániás pácienseket a határok túlzott átlépésében annak érdekében, hogy elősegítsék a szociálisabb viselkedést. Orvosiilag a nyugtatókat sikeresen alkalmazzák a túlzott nyugtalanság és álmatlanság kezelésére. Ha mind a két oldal – a megkeményedés és a feloldás – egyidejűleg játszik szerepet, akkor az „egyensúly fokozása” a logikus mottó. A 3.7. Táblázat láthatóvá teszi a rendellenes egyensúly különböző szintjeit. Ezek egyik oldalról az emóciók és a memória, másrészt a vitális funkciók szabályozása között zajlanak (Whybrow, 1998).

3.6 Diszkusszió

A négy különböző integratív mechanizmus – a *heterosztázis*, az *allosztázis*, a *homeosztázis* és az *epigenetikai faktorok a transzkripciós szabályozó hálózatok útján* – ebben a fejezetben kerültek leírásra. Mindegyikük az önszabályozás különböző módját képviseli. A McHugh, Loonen és Parker által jellemezett és a 2. fejezetben csoportosított rizikófaktorok a specifikus önszabályozó mechanizmusok segítségével szintenként kiegyenlítődnek. Ennek a szabályozásnak a túlterhelése vagy hiánya egészségi következményekkel járhat. A páciens történetének segítségével a depresszió kezdődő kialakulása akként értelmezhető, ami a fent leírt négy rendszer egyikében bekövetkező sikertelen önszabályozás kudarcából ered. Idővel más szintek szintén túlterheltekké válhatnak és hozzájárulhatnak a symptomatológiához. A terapeuták gyakran kezdik a depresszió kezelését az aktuális symptomatológiára alapozva, de hajlamosak szem előtt téveszteni a tünetek kialakulásának történetét és ezzel a depresszió fontos okait figyelmen kívül hagyni. Egy rendszer-orientált szemlélettel lehetséges felállítani az aktuális diagnózist, és hozzájárulni a depresszió kialakulásának történetéhez is (lásd a 7.2.1. és 7.2.2. fejezeteket is).

Bevezetés

Hipotalamusz-hipofízis-mellékvese tengely (HPA-axis) hormonok

Fájdalomtünetek és a depresszió

Az immunrendszer stresszben

Alvás

Diskusszió

4 — Interaktív Folyamatok

A krónikus stressz reakciók fontos szerepet játszanak a depresszió kialakulásában. Ez a fejezet a három különböző messenger rendszer szerepét vizsgálja. A fény metabolizmus is kifejtésre kerül ebben a fejezetben, mivel az alvási zavarok prominens szerepet játszanak a depresszióban, és a fény metabolizmust is a „külső” világgal való interakció határozza meg.

4.1 Bevezetés

Ebben a fejezetben megvizsgáljuk, hogyan alakul ki a depresszió a három hírvivő rendszerrel összefüggésben: a HPA-tengellyel, az immunrendszerrel és a melatonin metabolizmussal. Ezek a rendszerek az interaktív rendszer szintjének részét képezik, és jelentős szerepet játszanak a stressz szabályozásában. Tanulmányozni fogjuk, hogyan alakul ki a depresszió, ha az ezen a szinten található védő faktorok, mint amilyen a stressz integrálásának képessége, az életmód, illetve ha a személyiségi jellegzetességek nem megfelelőek –más szavakkal, ha az allosztatikus teher túlságosan nagy (3.3.2. fejezet). Ennek érdekében a három hírvivő rendszer tevékenységét részletesen fogjuk jellemezni.

Némely depressziós páciens abnormálisan funkcionáló stressz rendszerrel rendelkezik. Az ennek eredményeként normalizálás nélkül maradó **HPA-tengely** (4.2. fejezet) a visszatérő depresszió esélyét jelentősen megnöveli. Főleg a visszatérő depressziós páciensek körében fokozott aktivitás van az **immunrendszerben** is (immune system, IS) (4.4. fejezet). Az érzelmi zavarok növelik az esélyét annak, hogy ezeknél a pácienseknél autoimmun betegségek alakuljanak ki, mivel az immunrendszer hosszantartóan gyulladós állapotban van. Ezen különböző rendszerek közötti egyensúly monitorozása az interaktív rendszer fontos feladata.

A **fény metabolizmus** és az alvás közötti kapcsolat depresszióban a 4.5. fejezetben kerül leírásra.

A HPA-tengely lehetővé teszi a *pszichoszomatikus fókuszálást* a stressz reakciókra. A szenzoros idegrendszer és az agy (a hipotalamusz és a hipofízis) útján a mellékvese aktiválódik az akut stressz idején (adrenalin). Ez olyan fiziológiai állapotot idéz elő, mely lehetővé teszi a cselekvést, küzdelmet, menekülést vagy a lefagyást. Az immunrendszer is belép az aktivitás fokozott állapotába.

Viszont a *krónikus stresszben* a kortizol hatás dominál. Emiatt a test visszatartja a tápanyagokat és az immunrendszer azután az aktivitás egy csökkent állapotába lép be. Az immunrendszeri reakció iránya *szomatopszichikus*.

4.2 Hipotalamusz-hipofízis-mellékvese tengely (HPA-axis) hormonok

A HPA-tengely a pszicho-neuro-endokrin rendszer része, mely a stressz reakciót szabályozza. Anatómiailag a HPA-tengelyt a hippokampusz (mely sok receptort tartalmaz a glükokortikoidok érdekében) a hipotalamusz, a hipofízis és a mellékvese alkotja.

A hipotalamusz kortikotropin-kibocsátó hormont termel (corticotropin releasing hormone **CRH**), mely szabályozza az adrenokortikotrop termelést (**ACTH**) a hipofízisfrontális lebenyében. Az **ACTH** létfontosságú a HPA-tengely működése számára. Amikor sorra kerül, biztosítja a kortizol (egy glükokortikoid) kiválasztását a mellékvese cortexből, valamint az adrenalinét a mellékvese medullából.

A kortizol a szénhidrát-anyagcsere szabályozó hormonja, ami mind fizikai, mind pszichológiai stressz során felszabadul. A kortizol a glukóz felszabadulással biztosítja, hogy a stresszhez való adaptációhoz szükséges energia rendelkezésre álljon, valamint lebontja a fehérjéket is. Az olyan hormonok, mint például a kortizol, fontos szerepet játszanak a szénhidrát rendszeren belül lejátszódó homeosztázis fenntartásában (Tellinge van, 2001). Perifériásan a kortizol összefüggésben van az izomlebonnással is, mely glukózt szabadít fel, ami pedig az intenzívebb stresszhez való adaptációhoz szükséges. Közponzilag a glükokortikoid receptorok (GR) az agyban (kortizol receptorok) aktiválódnak a stressz idején, ezek nemcsak a limbikus rendszerben találhatók, hanem az agyban mindenütt szétszóródva. Ez az aktivitás az agyban a neurotranszmisszió változásához vezet és következményekkel jár a viselkedésre.

Az ACTH hormon, melyet a hipofízis termel stressz idején, a mellékvese medulláját is stimulálja. Ez indítja el a katekolaminok, az **adrenalin** kiválasztását a mellékvesevelőből, amely aktiválja az állati védekező mechanizmusokat (küzdelem, menekülés, lefagyás, behódolás). Az adrenalin hormon hat az olyan autonóm funkciókra, mint például a vérnyomás és a pulzusszám. A specifikusan autonóm vagy neuro-vegetatív funkciók, mint például az evés, alvás, növekedés és a libidó, az adrenalin által gátoltak.

A *hipofízishátó lebenye termel* – a CRH hatására – egy másik hormont, mely a stressz menedzselésében játszik szerepet: a **vazopresszint**. A vazopresszin hormon funkciója, hogy a vesékben szabályozza a vizelet koncentrációját, mégpedig a víznek az ultrafiltrátumból a vérbe való visszajuttatásával. Mint neurotranszmitter az agresszió, a vérnyomás és a testhőmérséklet szabályozásában játszik szerepet.

A stresszben szerepet játszó egyéb hormonok az adrenalis cortexből származó mineralkortikoidok, mint például az **aldoszteron**, melyek, mint hormonok, funkciójukban a sók, különösen a nátrium koncentrációját szabályozzák a testben. Az aldoszteron hatása révén van fenntartva elsődlegesen a limbikus rendszerben a „nyugalmi állapot” az agyban.

Stressz alatt az agytörzsben neurotranszmitterként noradrenalin (NA) termelődik és a fent említett állati védekező mechanizmusokban működik közre.

4.2.1 A prefrontális cortex és a hippokampusz a HPA-tengely hiperaktivitásában

A prefrontális cortex (PFC) a jutalom vagy büntetés esélyének kiértékelésében játszik szerepet fenyegető helyzetekben, a belső és külső körülményeken alapuló hatást befolyásolja és komplex kognitív funkciókat segít elő. A PFC az amygdalára, az agytörzsben található noradrenalin magokra és a HPA-tengelyre is hat. A kortizol csökkenti a PFC funkciót a glükokortikoid receptorok blokádjával. A depressziós páciensek egyik problémája az, hogy ennek a blokádnak következtében a PFC-ben zajló vérkeringés csökken, mely magyarázza a depresszió részeként fellépő kognitív rendellenességeket, mint például a töprengést, a memóriazavarokat és a koncentrációs problémákat. A glükokortikoid receptorok mind mennyiségileg, mind minőségileg csökkennek és a HPA-tengely állandó hiperaktivitását idézik elő.

A depressziós páciensekben a PFC csökkent vérkeringésén kívül, az elülső lebenyben található fehér állomány csökkenése is megvan, negatív következményekkel az asszociatív

hálózatokra nézve az adott helyen (csökkent áttekintéssel és kreativitással kapcsolatban). Az emelkedő kortizol szint, pozitív feedback segítségével, további kortizol kiválasztás aktiválásához vezet.

Az emelkedett kortizol végül az agyban lévő neuronok sejt halálához vezet, különösen a hippokampusban, ahol a glükokortikoid receptorok magas koncentrációja található.

4.2.2 A HPA-tengely hiperaktivitása és a CRH

A HPA-tengely hiperaktivitása a CRH (kortikotropin-kibocsátó hormon) hiperszekréciónak tulajdonítható.

Laboratóriumi állatokban centrálisan az agyba adott CRH olyan viselkedést idéz elő, mely erősen emlékeztet a depressziós páciensekére, beleértve az alvási mintázatban, libidóban, étvágyban és aktivitási mintázatban bekövetkező változásokat.

A depressziós pácienseknél a spinalis folyadékban a CRH megemelkedett koncentrációja, a hipotalamusz paraventriculáris sejtmagjában emelkedett CRH-mRNS, és az intravénásan adott CRH-ra csökkent ACTH-válasz található. Az öngyilkossági esetekben a frontális kortexben a CRH-receptorok downregulációjáról számoltak be. A CRH viselkedést befolyásoló hatása szempontjából a depressziós pácienseket melankolikusként (a CRH-expresszió túl magas) és atipikusként (a CRH-expresszió túl alacsony) különböztetik meg (Gold és Chrousos, 2002). A CRH hiperaktivitás sokkal inkább a depressziós epizód idején előforduló tünet (állapot jellegzetesség), mint a depresszív epizódokon kívüli permanens változás (személyiségi jegy). Ez különösen érvényes a súlyos depressziós páciensekre akár rendelkeznek melankolikus/pszichotikus tulajdonságokkal akár nem. Sikeres hat hónapos antidepresszánsval való kezelés után a spinalis folyadékban lévő CRH-szint normalizálódik, míg a visszatérő depresszióban szenvedők egy emelt CRH-t tartanak fenn és egy permanens változásra (viselkedési sztereotípiás szituáció) váltanak át.

A depressziós pácienseknél elvégezhető a zavart Dexamethason-CRH teszt, a challenge-teszt, mely a HPA-tengely aktivitásának jó mérőeszköze. Ha a dexamethasonnal való provokáció után egy abnormális mennyiségű CRH termelődik, fokozott kortizol szintet előidézve a vérben vagy a nyálban, ez akkor a hiperaktív HPA-tengely jele.

Fokozott CRH csak bizonyos depressziós páciensekben (cirka 50%) található és a CRH emelkedés depresszió jelei nélkül is lehetséges, úgy hogy ennek az értéknek a mérése csak a páciens teljes klinikai képén belül bír jelentőséggel. A súlyos depressziós vagy bipoláris zavarban szenvedő páciensek első fokú rokonaival kapcsolatban az derült ki, hogy HPA-tengely hiperaktivitás található náluk, de tünetek nélkül. Ez a genetikai variációknak tulajdonítható (GR polimorfizmusa) (lásd a 6.3.4. fejezetet).

Emelkedett CRH	Ok
	Visszatérő depresszió
	Mint személyiség jegy: asymptomatic polymorph GR-al
	Mint állapot, amit prenatalis stressz, korai fejlődési trauma, krónikus stressz okozott

4.1. táblázat. *Emelkedett CRH okainak áttekintése*

A prenatalis stressz, a korai fejlődési trauma és a krónikus stressz szintén okozhat HPA-tengely hiperaktivitást, beleértve a CRH-t (Claes, 2008). Azonkívül, az abnormális életmód jegyek szerepet játszanak a stressz allosztatikus terhének fokozásában. Minden jel szerint a páciensek utóbbi kategóriájánál az autoimmun betegségnek megnövekedett esélye van a depresszióval együtt.

4.2.3 Kortizol HPA-tengely hiperaktivításban

A kortizol szignifikáns interakciókat mutat más neurotranszmitterekkel, neuropeptidekkel és agyi hálózatokkal, melyek a depresszív szimptomatológiához társulnak. A legtöbb depresszív zavarban szenvedő páciensnek, mindazonáltal, úgy tűnik nincs hypercortisonaemiája a keresztmetszeti kutatás alatt. Eltérően attól, ahogyan a Cushing-szindrómában történik, melyben folyamatosan magas a kortizol szint, néhány depressziós páciensben is található cirkadián fluktuáció (nevezetesen egy megemelkedett kortizol szint éjszaka és a kortizol reggeli csúcs kiemelkedése). A kortizol emelkedés főként a depressziós páciensek egy al csoportjában található, nevezetesen a pszichotikus depressziós páciensekben.

4.2.4 Limbikus rendszer: HPA-tengely hiperaktivitás versus agyi eredetű neurotrop faktor

A limbikus rendszeren belül a hippokampusz (HC) és az amygdala kifejezetten felelős az emóciók szabályozásáért. Az amygdala útján mind a HPA-tengely, mind a locus coeruleus (LC) (a legfontosabb NA-erg központ a medulla oblongataban - nyúltvelőben) aktiválható. Az NA stimulálja a CRH szekréciót, mely után további kortizol növekedés történik.

A HC volumene és aktivitása a depresszió idején csökken. Ezt a változást részlegesen a hypercortisonaemia idézi elő, leginkább a betegség hosszabban tartó lefolyása esetén. A glükokortikoidok, mint például a kortizol, gátolják a neurogenesist, dendrit atrophiat idéznek elő, korlátozzák a neuronok túlélési kapacitását az epileptikus rohamok idején, és neuron elhalást okoznak. A glükokortikoidok megfelelő mennyisége szükséges az optimális memóriateljesítményhez; ha felesleg (vagy hiány) következik be, a memória folyamatok megszakadnak (Kloet de és munkatársai, 1999).

Jelentős mértékig depressziós betegekben és Cushing páciensekben, amikor a kortizol szint csökken, kezeléssel a HC volumen csökkenése képes helyreállni. A Cushing-szindrómás betegek depresszív hangulata, memóriavesztése és alvászavarai pozitív korrelációban vannak a plazma kortizol szinttel.

Az agyi eredetű neurotrop faktor (brain derived neurotrophic factor BDNF) egyike azon növekedési faktoroknak, melyek az összejtől való idegsejt differenciálódást szabályozzák. Fontos szerepet tölt be a neuron hálózatok fenntartásában. A stressz és a depresszió a BDNF szintjének csökkenéséhez vezethet, és ezért hozzájárul a hippokampusz volumen csökkenéséhez. Az antidepresszánsok és az ECT elősegítik a BDNF genetikai expresszióját és a hippokampuszban található dendriteknek és neuronoknak a lokális összejtől való kinövését indukálják (Timmerman és Zitman, 2004) (lásd a 6.3.2. is)

4.3 Fájdalomtünetek és a depresszió

Mind a fájdalomnak mind az emócióknak egy közös neurobiológiai alapja van a talamuszban, a hipotalamuszban, az anterior cingularis cortexben, az insulában és a PFC-ben. A fizikai fájdalom olyan tünet, mely gyakran látható depressziós emberekben (65%). Egészséges emberekben a szorongás az endogén ópiumszármazékok kisebb felszabadulásával kapcsolatos, mint a neutrális állapotban. Ez érvényes depressziós páciensekre is. A csökkent ópiát kiválasztás és a fokozott CRH koncentráció pozitívan korrelál.

Kapcsolat van a depresszív epizód súlyossága és a fájdalomtünetek jelenléte között, függetlenül a co-morbid szomatikus állapotoktól. Sőt a fájdalommentes depressziós pácienseknek, úgy tűnik, ennek ellenére csökkent fájdalomküszöbe és fájdalomtolerancia szintje van. Másrészt a krónikus fájdalommal élő páciensek gyakran szenvednek co-morbid pszichiátriai állapotoktól, beleértve a depressziót (13-85%). Ezekben a depresszió súlyossága a fájdalom szubjektív fokával függ össze. Amikor a depresszió és a fájdalom együtt fordul elő, a mindkét panaszra adott kezelés eredménye negatív.

A stressz hormon rendszer és az endogén opiát rendszer fordítottan hat egymásra az emóciók szabályozásában. Egy traumás történet az endogén opiát kiválasztás vonatkozásában egy eltérő mintázattal van összefüggésben az agy fent- említett régióiban. Az endogén opiámszármazékok kiválasztása a fájdalom és az emóciók fontos, közös indikátorának tűnik. (Houdenhove van, 2008).

4.4 Az immunrendszer stresszben

A HPA-tengelyhez hasonlóan, az immunrendszer is fontos a test és a gondolkodás közötti interakcióban és az egészség fenntartásában. A patogén faktor (egy antigén, mint például egy vírus vagy baktérium) felderítése itt teljesen öntudatlanul történik. A nyirokcsomókban, a lépben, illetve a hírvívő molekulák, mint például a cytokinek, ottani termelésében zajló immunreakciók következményei nemcsak az immunrendszeren belül mutatkoznak meg, hanem az agyban is, például a szerotonin managementre gyakorolt hatásukon keresztül.

Az immunrendszerből az agyba vezető ezen útvonalon kívül az agy kommunikál az autonóm és endokrin idegrendszerrel, mégpedig a HPA-tengely, a hipotalamusz-pituitary-thyroid-tengely (HPT-axis) és a hipotalamusz-pituitary-gonad-tengely (HPG-axis) útján. Az agy is kapcsolódik a lymphaticus szövethez az efferens peripheralis idegrendszeren keresztül és a neurotranszmitterek receptorai segítségével az immunsejtek felszínén. Ez az egész térség képezi a pszicho-neuro-immunológia terepét.

Az immunrendszeren belül három különböző adaptív válasz különböztethető meg: az obszerváció, az adaptáció és végül a teljes folyamat hatása (Bie van der, 2006). E három funkció és a HPA-tengelyben található hormonok funkciói között hasonlóság van. Az obszerváció a PFC-ben lévő kortizol receptorokban és a HPA-tengelyre nézve a HC-ban történik; az adaptáció szabályozása a hipotalamuszban a CRH kiválasztás segítségével megy végbe; a hatás egy emelkedett kortizol kiválasztásban manifesztálódik. Így az immunrendszer és a HPA-tengely ebben az értelemben hasonló módon funkcionál.

Percepció	Kortizol recetorok a PFC-ben és a HC-ban
Adaptáció	CRH kiválasztás a hipotalamuszban
Hatás	Emelkedett kortizol

4.2. táblázat. *Percepció, adaptáció és a stressz hatása egy interakcionális szinten*

4.4.1 Változások az immunrendszerben depresszió idején

A lehangolt emberekben az immunrendszer hiperaktivitása a kardiovaszkuláris betegség esélyének megnövekedését is eredményezi. Akik traumatikus élményekkel és depresszióval terhelték csökkent természetes ölősejt (Natural Killer cell – NK sejt) aktivitással és egyéb celluláris immunválasz csökkenéssel rendelkeznek. A feszültséggel teli élményekre adott reakciók következtében kialakuló depresszió súlyossága az NK aktivitás csökkenésével összefüggésben van.

Az NK aktivitás csökkenése javul, amikor a depresszió gyógyulóban van. Itt az életmód egy súlyosbító tényező lehet. A depresszió és a dohányzás kombinációja nagyobb csökkenést okoz az NK aktivitásban, mint a dohányzás vagy a depresszió magában. Ez magyarázhatja a rák nagyobb prevalenciáját a dohányzás és a depresszió kombinációja esetében.

A depresszív zavarban szenvedő páciensekben a proinflammatorikus állapot a granulocyták és az aktivált T-lymphocyták magasabb koncentrációjához is vezet.

A visszatérő depressziós betegek csoportjában a permanens proinflammatorikus állapotba való átmenet alakul ki. Ezenkívül egy intenzívebb macrophag aktivitás és T-sejt aktiválás van jelen.

4.4.2 A CRH hatása az immunválaszra

Állatkutatásokban nyilvánvalóvá vált, hogy az IgM és az IgG specifikus antitest válaszok jelentősen csökkentek, amikor a CRH-t adták a patkányok agyába aktív immunizálás idején. A cytokin IL-1 beadása a laboratóriumi állatok agyába, mely a CRH központi termelését biztosítja, az antitestválasz szuppresszióját eredményezi. Stressztől vagy depressziótól szenvedő emberekben, illetve akiknél következményes endogén CRH termelés van, az immunválasz is gyengült, ezzel előidézve az immunológiai védelem elégtelenségét (Gool van és munkatársai, 2008).

4.4.3 A szimpatikus idegrendszer és az immunválasz

A lymphoid szövet NA-erg idegsejtekkel beidegzett, a lymphocyták α -adrenerg receptorokkal rendelkeznek. Emellett az is ismeretes az in vitro kutatásokból, hogy a katekolaminok és a neuropeptid Y (NPY, egy neurotranszmitter) elnyomják a celluláris és veleszületett immunválaszokat. Mind a depressziós, mind a stressz hatás alatt élő páciensekben megnövekszik az NPY a perifériás vérben. Az NPY negatívan viszonyul az NK aktivitáshoz, függetlenül a keringő katekolaminok szintjétől. Az NPY fontos szerepet tölt be az immunváltozásokban depresszió és stressz idején. Ezenkívül, a változásokban az α 2-adrenerg receptor aktiválás lényeges szerepet játszik az inflammatorikus reakcióban és az endothelialis aktiválásban, a chemotaxis növekedésével együtt. Az ilyen aktiválás az arterioszklerózis és a kardiovaszkuláris betegség előfordulását idézheti elő (Irwin, 2008). Öregedéskor megnövekszik a sympathicus output, mely csökkent celluláris reakciót és a fertőző betegségek megnövekedését okozza.

Percepció	Az autonóm idegrendszer és az immunsejtek α -adrenerg receptorai
Adaptáció	NPY \uparrow , Katekolaminok \uparrow , NK-sejtek \downarrow
Hatás	Proinflammatorikus állapot, depresszió, kardiovaszkuláris betegség, inflammatorikus betegség

4.3. táblázat. Meggyengült immunválasz az immunsejteken a neuropeptid Y (NPY) és a katekolaminok miatt, a perifériás adrenerg idegrendszer és az α -adrenerg receptorok útján. Ez támasztja alá a proinflammatorikus állapot kialakulását mind a testben, mind az agyban.

4.4.4 Betegség-viselkedés szisztémás betegségben

Egyebek között, a cytokinek (CK) vagy a láz okozta „betegség-viselkedés” a spontán aktivitás csökkenésében, a szociális és a helyzetfelismerő magatartás csökkenésében, a szexuális aktivitás csökkenésében, étvágyvesztésben és a megnövekedett alvásszükségletben mutatkozik meg. Egyidejűleg, jelentkezik az öröm stimulusok iránti csökkent és a fájdalom stimulusok iránt megnövekedett érzékenység. A résztvevő mechanizmusok ugyanazok, mint amikor fáradtság

és nyomott hangulat alakul ki érzelmi zavarokban, szomatikus betegségekben vagy olyan nehezen megmagyarázható egészségügyi panaszokban, mint a krónikus fáradtság (Gool van és munkatársai, 2008).

A betegség-viselkedés nagymértékben a cytokinek és az immunrendszer más hírvivő molekuláinak hatásával magyarázható és a depresszió viselkedési aspektusaival egyenlő. Ez a forrása a krónikus gyulladás hipotézisnek, mely szerint a depresszió az immunrendszerből származó perifériás molekulák, mint például a komplement faktorok, chemokinek és cytokinek, központi idegrendszerre gyakorolt hatásának eredménye lehet.

A cytokinek mind a specifikus és nem-specifikus immunrendszerben szerepet játszanak.

1. A nem-specifikus immunrendszerből származó proinflammatorikus cytokinek, mint például az IL-1, IL-6 és a TNF- α szabadulnak fel közvetlenül a patogénnel való kontaktust követően és főként a nem-specifikus immunitásban játszanak szerepet. Ezeknek a proteineknek a kiválasztása fogja elindítani az inflammatorikus folyamatot és előidézni a lázat.
2. A specifikus immunrendszer cytokinjei két csoportba oszlanak:
 - (a) Th-1 cytokinek (IL-2 és IFN- γ) vesznek részt az intracellularis patogénekre adott válaszban, mint például a vírusok
 - (b) Th-2 cytokinek (IL-4 és IL-10) vesznek részt a humoralis ellenállásban, amikor a B-lymphocyták antitesteket termelnek, specifikusan a bakteriális fertőzésekben.

Percepció	Patogén, stressz
Adaptáció	Komplement faktorok, Cytokinek (IL-6, TNF- α , Th1 és Th2)
Hatás	Betegségviselkedés

4.4. táblázat. *Percepció, adaptáció és a patogén vagy stressz hatása az immunrendszeren belül*

4.4.5 Kommunikáció az immunrendszer és az agy között

Különböző utak léteznek, melyek mentén az immunrendszer és az agy egymással kommunikálnak:

1. A *neurális útvonal*. Az afferens vagus idegek valószínűleg fontos szerepet játszanak az immunrendszerből az agyba való információ-transzferben. A vagus ideg átmetszése az előzőleg lipopolysaccharidokkal (LPS) kezelt laboratóriumi állatokban blokkolja a betegség-viselkedés viselkedési komponensét, de a hőmérséklet emelkedését nem. Az LPS-ek jelen vannak a Gram-negatív baktériumok külső rétegében és súlyos immunreakciót okoznak.
2. A *CK-mediált útvonal*. Amikor laboratóriumi állatokat lipopolysaccharidokkal (LPS) beoltjuk, akkor egy masszív pro-inflammatorikus CK termelés van jelen, például IL-1, IL-6 és TNF- α macrophagok által. Az agyat azokon a területeken keresztül befolyásolják, ahol a vér-agy gát hiányzik (circumventricularis területek). Az agyban a CK-k kölcsönösen a specifikus receptorokkal hatnak a neuronokra és a microgliára és más cytokinek (CK) képződését indukálják. A véráramban keringő CK-k valószínűleg elősegíthetik a másodlagos hírvivő szubsztanciák (prostaglandinok, NO) képződését az agyban található véredények endotheliumában, melyek belediffundálnak az agyba. A vér-agy gátnál LPS receptorok vannak, melyek a pro-inflammatorikus CK-k lokális szintéziséhez vezetnek.

3. *Az indolamin-2,3-dioxygenáz (IDO)-mediált útvonal.* Az IDO egy enzim, mely lebontja a belekben és a tüdőkből található triptofánt. A triptofán, mint esszenciális aminosav, szükséges a proteinek szintéziséhez és a neurotranszmitter szerotonin praecursora is. Az IDO aktivitásra pozitívan hat a pro-inflammatorikus CK, különösen az IFN- γ , és az immunaktiváció felgyorsítja a triptofán lebomlását. A májban a triptofán a triptofánpyrolase segítségével bomlik le.
- A perifériásan rendelkezésre álló triptofán a vér-agy gáton keresztül aktívan kerül szállításra (más Nagy Semleges Aminosavakkal, mint például a tyrosinnal és valinnal együtt). A triptofán szerotoninná alakul át a neuronokon belül. Az IDO perifériás aktivációja az agyban alacsonyabb szerotonin termeléshez vezet. A triptofán primer dekompozíciós terméke a kynurenine. Az IDO hatása alatt lévő kynurenine további lebomlása neurotoxikus, metabolikus termékeket eredményez, mely sérült neuronokhoz és sejthalálhoz vezet. Ez indította el a depresszió **neurodegenerációs hipotézisét** azon feltevés alapján, hogy az IDO szignifikáns szerepet játszhat az idegkárosodásban.
4. *Egyéb útvonalak.* Az IFN- γ -val való kezelés, több más funkció között, hat a MAO centrális aktivitására, mely lebontja a szerotonint. A MAO bizonyos protein-hasító enzimeket (endo- és exopeptidázok) szintén lebont és részt vesz a jelző funkciók peptidek, mint például a bradykinin, thyreotropin-kibocsátó hormon (TRH) és CRH lebomlásában (lásd az 5.2.5. fejezetet is). Az IFN- γ -nak is depresszió a mellékhatása, például, amikor krónikus hepatitis C kezelésében kerül alkalmazásra.

Útvonal	Hatás
Neuralis	Vagus ideg CK által való stimulálása
CK	NO és prostaglandinok indukciója az agyi vaszkuláris endotheliumban található CK által
IDO	triptofán csökkent rendelkezésre állása, mely szerotonin hiányt idéz elő
Egyéb	MAO és peptidázok szabályozó aktivitása

4.5. táblázat. Az immunrendszer agyhoz vezető kommunikációs útvonalai

4.4.6 Változások az agyban a gyulladós folyamatok idején

A gyulladás a peripheralis immunrendszeren keresztül változásokat idéz elő az agyban:

1. CK termelésén keresztül (a vagus ideg projekciós területén)
2. A HPA-tengely hiperaktivitásán keresztül (a GR (glükokortikoid receptorok) CK aktiválása)
3. vazopresszin termelésén keresztül (a növekedés vasoconstrictiot okoz az agyban)
4. Pro-inflammatorikus CK-en keresztül, mely megváltoztatja a monoaminerg neurotransmissiót (a szerotoninerg és NA-erg transmissio csökken)

Ezenkívül, pro-inflammatorikus cytokinekkal (CK) szembeni szenzibilizálás történik és az immunológiai stressz faktorok (CK vagy LPS beadásával) és a pszichológiai stressz faktorok közötti kereszt-szenzibilizálás súlyosabb HPA-tengely reakciókhoz vezet (Gool van és munkatársai, 2008). A negatív életmód, természetesen, hozzá fog járulni ezekhez a fejleményekhez.

Longitudinális kutatás az emberekben igazolta a kapcsolatot a gyermekbántalmazás és a felnőttkori autoimmun betegségek között. Ez az immunrendszer pszichológiai stressz követke-

tében megváltozott (allosztatikus) egyensúlyának kifejeződése lehet (Danese és munkatársai, 2007).

4.4.7 Pro-inflammatorikus cytokinek hatásai az emberek viselkedésére

Általános patogénnel (például Epstein-Barr-vírussal) fertőződött páciensekben kimutatásra került, hogy a betegség viselkedés súlyossága pozitívan korrelál a különböző pro-inflammatorikus CK-k szérumban koncentrációjával. Ennélfogva nyilvánvaló, hogy a CK-adása kezelésként összekapcsolható a depresszió megnövekedett rizikójával. Cytokineket intramuscularis vagy intravénás eradikációs terápiaként alkalmaznak különböző betegségekre: IFN- β (szklerózis multiplexben), IFN- α (máj cirrhosis vagy máj carcinoma megelőzésére krónikus vírusos hepatitisben; ribovarinál kombinálva veserák metastasban; M. Bechet-ben). A cytokinek hatástalanok, ha orálisan kerülnek alkalmazásra, mivel glycoproteinek. Az intramuscularis vagy intravénás terápia célja a vírus kiirtása.

Az IFN- β -nak valószínűleg nincsenek pszichiátriai mellékhatásai. Az IFN- α főleg depressziót okoz (a páciensek 40%, beleértve azokat is, akiknek nem volt előzetesen pszichiátriai története) továbbiakban alvászavarokat, szorongásokat, lelassult információfeldolgozást, delíriumot, mániát, öngyilkosságot és pszichózisokat. Az antidepresszánsok hatékonyak ezeknek a depresszióknak a kezelésében és profilaktikusan kerülnek alkalmazásra (Gool van és munkatársai, 2008).

Gyakorlatilag nem lehetséges különbséget tenni a fizikális betegség keretén belüli betegségviselkedés és a depresszió között. Ha egy fizikálisan beteg páciens olyan tüneteket mutat, melyek megfelelnek a DSM-IV-TR depresszióra vonatkozó kritériumainak, akkor javasolt ennek a diagnózisnak co-morbid zavarként való elfogadása és ezzel összhangban való kezelése (lásd az 5.3.-at is).

4.4.8 Autoimmun betegség és érzelmi zavarok

Hangulatzavarokkal küzdő pácienseknek gyakrabban van a **pajzsmiriggyel** szembeni autoimmun reakciójuk, mint azoknak, akik nem szenvednek hangulatzavarban. Thyroid peroxidáz (TPO) vagy thyreoglobulin (Tg) szembeni autoantitestek közös vonása mind a vitális depressziós, mind a bipoláris zavarban szenvedő pácienseknek. Ez bipoláris zavarokban többször párosul a hypothyreoidizmussal (Kupka és munkatársai, 2002). Vannak jelei annak, hogy a pajzsmiriggyel szembeni autoimmunitás gyakoribb bipoláris zavarban szenvedő szülők gyermekei körében összehasonlítva kontroll személyekkel (Hillegers és munkatársai, 2007).

Diabeteses embereknek több depresszív epizódjuk van, mint az átlag populációnak és a diabetes mellitusnak magasabb a prevalenciája hangulatzavarokkal élő páciensekben. A glutamát dekarboxiláz (GAD65) - a Langerhans-szigetekben található legfontosabb 1-es típusú diabetes antigén - szembeni antitestek gyakoribbak bipoláris zavarban szenvedő páciensekben, mint egészséges kontroll személyekben (Padmos és munkatársai, 2004).

Összefoglalva, vannak jelei annak, hogy mind a szervspecifikus, mind a szisztémás autoimmun betegségek gyakrabban fordulnak elő érzelmi zavarok esetén. A hangulatzavarokkal kapcsolatban az aktív macrophagokra és a pro-inflammatorikus cytokinekre vonatkozó eredmények a depresszió macrophag elméletének létrehozásához vezettek (Smith, 1991; Maes, 1997). Az elmélet szerint a monocyta- és macrophag cytokinek túlzott kiválasztása tartható felelősnek a depresszió tüneteierért. Mind a nem-specifikus immunrendszer (emelkedés az mRNS-szinten), mind a specifikus immunrendszer (a T- és B-sejt rendszerek aktiválása) aktivált állapotban van az érzelmi zavarokban szenvedő páciensekben.

Néhány kutató szerint (Leonard és Myint, 2006) kapcsolat teremthető a depresszió és a demencia között. E mellett érvek között szerepel az a tény, hogy az **Alzheimer** esetek 50%-át depresszió előzi meg, illetve mindkettő agyi inflammatorikus tünetekkel társul. Azonkívül, a kró-

nikus autoimmun betegségek, mint például a **reumatizmus**, gyakrabban fordul elő depressziósok körében, mint depressziómentes embereknél.

4.4.9 Gyermekbántalmazás

A Dunedin Multidisciplinary Health and Development Study keretén belül végzett prospektív kutatásban annak bizonyítékára találtak, hogy kauzális kapcsolat van a korai gyermekkorban elszenvedett gyermekbántalmazás különböző formái és a felnőtt kori gyulladásra való hajlam között, amit az akut fázisú C-reaktív protein (CRP) megemelkedett (és klinikailag szignifikáns) szintjeként meg is mértek. Fény derült arra, hogy egynél több gyermekkori traumatikus eseményről szóló beszámoló növelte az autoimmun betegség miatti kórházi ápolás kockázatát – összehasonlítva olyanokkal, akik nem számoltak be ilyen eseményekről – 70% a Th1 autoimmun betegségekben, mint amilyen például az **idiopathiás myocarditis** és 100% a **rheumatoid arthritisben** (Dube és munkatársai, 2009).

A lehetséges értelmező mechanizmusok szerint ezekben az esetekben a HPA-tengely végül elégtelen kortizolt termel vagy az immunrendszer viszonylagosan kortizolra érzéketlenné válik (glükokortikoid rezisztencia), melynek következtében abnormális immunaktiválás következhet be.

A HPA-tengely és az immunrendszer upregulációja - feltehetően életmód problémákhoz kapcsolódóan – szintén magyarázattal szolgálhat a depresszió gyakori előfordulására időskorú páciensekben, akik kórtörténetében gyermekbántalmazás szerepel. Egy másik, a Wisconsini Egyetemen végzett prospektív kutatásban azt fedezték fel, hogy különleges depressziókban az anyában volt egy előrejelzés a magas kortizol szintekre a gyermekében a negyedik életévben (Houdenrove van, 2008).

4.5 Alvás

Alvás közben egy dinamikus egyensúly van jelen a szimpatikus és a neuroendokrin aktivitás között. A depressziós páciensek obszervációs vizsgálataiból az derült ki, hogy az alvás szubjektíven megtapasztalt minősége és az elalvási problémák negatívan korrelálnak az NK sejt aktivitással és pozitívan korrelálnak az inflammatorikus markerekben bekövetkező növekedéssel. Ez az összefüggés nem érvényes a depresszió egyéb tüneteire, mint például a szomatizációra, súlyvesztésre, kognitív zavarokra vagy a diurnális variációkra (Irwin és munkatársai, 2003).

A depresszió és az emelkedett IL-6 szint között is van összefüggés, ami az elalváshoz szükséges idő növekedésében és a több REM-fázisban mutatkozik (Motivala és munkatársai, 2005). Azzal a ténnyel alátámasztva, hogy a primer insomniában szenvedő páciensek ugyanolyan inflammatorikus zavart mutattak, felvethető az a **hipotézis**, hogy az **alvászavarok** szerepet játszanak az immunsejtek és működésük deregulációjában (Irwin, 2008).

A delta alvási fázisok strukturális hiánya a páciensekben különösen a szimpatikus és proinflammatorikus aktivitás (emelkedett IL-6, TNF- γ és CPR, melynek meghatározott következményei vannak a kardiovaszkuláris és inflammatorikus betegségre) növekedéséhez vezet.

4.5.1 Az alvás fiziológiája és pszichológiája

Az alvás funkciója feltételezhetően a növekedés és felépülés elősegítése (Loonen, 2008). Azért van az alvásnak egy *fiziológiai* oldala, mert a növekedést elősegítő faktorok miriádjai, mint például a növekedési hormon, a prolactin és a nemi hormonok, akkor választódnak ki. Ez vonatkozik az olyan növekedési faktorokra is, mint a BDNF az agyban. Az alvás *pszichológiai* oldalának feltehetően a pszichológiai fejlődés elősegítéséhez van köze. Alvás közben álmok tevékenységek történnek, melyeknek funkciója lehet a napközbeni benyomások integrációjában

és a hosszú távú memória kialakulásában. Az életmód problémák lelassíthatják – akár meg is akadályozhatják – az ilyen feldolgozást.

Számos ciklus zajlik alvás közben. Amint az éjszaka halad, az alvás egyre felületesebbé válik, a ciklusok rövidülnek, a REM-alvás hosszabbodik és az ember néhányszor fel is ébredhet. Az éjszaka elején a növekedési hormon választódik ki; néhány óra elteltével ezt a TSH kiválasztása váltja fel. Az alvási szakasz végén, a TSH termelés leáll és az ACTH termelés elkezdődik. A hypnogramot jelentős mértékben befolyásolja a kor és a gyógykezelés. Az újszülöttek tizenhat órát alszanak egy nap, melynek felét a REM-alvás teszi ki. Az élet késői szakaszában a mély alvás (4-szakasz) kevesebbszer vagy akár egyáltalán nem fordul elő. Az alvási ciklusok száma is csökken és az alvási megszakítások száma is megnövekszik (Loonen, 2008).

4.5.2 Néhány alvászavar neurobiológiája

Néha az insomniia egy bioritmus zavar lehet, mint például dementiában szenvedő idős emberekben, mely lehet, hogy egy diszfunkcionális „agyi óra”. Ez játszódik le a késleltetett alvási fázis és a siettetett alvási fázis szindrómában: A normál alvási fázis visszafelé illetve előrefelé tolódik el. Ezek az alvászavarok jól reagálnak fény és/vagy melatonin kezelésre.

1. Az alvászavar, melyben a páciens *nem képes elaludni*, gyakran összefüggésben van egy megemelkedett aktivitási szinttel (emelkedett dopamin szint, hiperaktív adrenerg locus coeruleus) vagy nyugtalan láb szindróma (restless leg syndrome RLS), mely erősen emlékeztet az acathisiára. Ezekre a szimptomákra benzodiazepineket írnak fel, melyek fokozzák a GABA hatását. Relaxációs gyakorlatokkal és kognitív viselkedési terápiával igyekeznek csökkenteni az adrenerg aktivációt.
2. Alvászavarokban, melyekben a páciens *nem képes alvó állapotban maradni*, nemcsak a gyakori felébredési epizódok okoznak problémát, hanem általában az alvási architektúra is sérült és a 4-es alvási szakasz elégtelen. Az utóbbit az alvási apnoe szindróma szintén előidézheti. Az utóbbi csoportban található a fáradtság és a napközbeni aluszékonyság szimptomái, csak úgy, mint a paroxizmális láb izomclonus betegség (paroxysmal leg myoclonus disease PLMD) vagy éjszakai izomclonus. Ez a két utolsó állapot dopamin-agonistákkal kezelhető. Éjszakai izomclonusra az antiepileptikumok, mint például a clonazepam, is segíthetnek.
3. Végül, a *paraszomniák*. Szorongásos zavarokban a locus coeruleus komplexum aktivitása könnyen válik túl nagygyá, és az ember felébred a REM alvási fázis alatt (lehetséges, hogy a rémálmok magyarázata összefügg a PTSS-sel). A prazosin, egy $\alpha 1$ -adrenerg antagonist, specifikusan csökkenti a rémálmokat, mint ahogy a cyproheptadin is.

A narcolepsia a napközbeni álmoság ellenállhatatlan támadásainak napi előfordulása. A támadások idején akut REM alvás lép fel.

4.6 Diszkusszió

A depressziós páciensek egy csoportjában a hírvívő rendszerek közül egy vagy több abnormális szinten funkcionál. Alapvetően ennek negatív következményei vannak a stresszhez való adaptációra és egészségvesztést idéz elő, beleértve a depresszió többszöri előfordulását.

Az agyon belül a fentebb megnevezett változások a PTC subnormalis funkcionálásához vezet. Ismeretes, hogy az antidepresszánsokon kívül a pszichoterápiás intervenciók is a depresszió javulásához vezethetnek és ezzel egyidőben a PFC jobb vérellátásához is.

Késéggkívül feszültséggel terhes események „történnék” velünk; mindazonáltal, ezeket mi is életben tarthatjuk magunkban. Ezt önváddal tesszük vagy jelentős momentumokban tanúsított „buta” viselkedésünkkel kapcsolatban érzett büntudatunkkal, magunknak hatalmi

vagy tehetetlenségi pozíciót tulajdonítva és összefüggésbe hozva próbára tevő eseményeket életünk további folyásával. Ezen okok alapján Luyten és munkatársai (2009) válaszként a *narratív terápiát* javasolják a stressz ördögi körének megszakítására. Nagyon hangsúlyozzák, hogy a terapeutának narratív-kompetensnek kell lennie. Ez azt jelenti, hogy rendelkeznie kell a történetek figyelmes meghallgatásának, értelmezésének és azok „metabolizálásának” képességével. Itt a páciensre fordítandó idő elengedhetetlen feltétel, melyet biztosítani kell!

Az agy alvás közbeni működésén kívül a HPA-tengely az által van egyensúlyban tartva, amit Servan-Schreiber (2005) a III szintről származó *szív-agynak* nevez (lásd a 3.1.). Hangsúlyozza, hogy a szívnek szoros kapcsolata van az *emocionális aggyal*, mely főként a testen keresztül érhető el és kevésbé a tudaton keresztül.

A szív saját idegrendszerrel rendelkezik, melynek saját obszervációi vannak. Különböző hormonokat termel (beleértve az adrenalin és a „szeretet hormon” oxytocint), melyek hatást gyakorolnak az agyra. A szív erőteljes elektromágneses területtel is rendelkezik, melynek igazi jelentése és más szervekre gyakorolt hatása még nem tisztázott. A „szívre fókuszált figyelemteljesség” és a szív koherencia képesek a szimpatikus idegrendszer hiperaktivitását és az immunrendszer sérülékenységét javítani.

Ez elvisz bennünket a végső ponthoz: Idő előtti öregedés. Ebben a fejezetben említést tettünk depressziós páciensekben a szimpatikus aktivitás növekedéséről, az immunrendszerben lejátszódó csökkent celluláris aktivitásról és az inflammatorikus aktivitás növekedéséről. Ezek is olyan folyamatok, melyek az öregedésben megtalálhatók. Ebben az értelemben a stressz és a depresszió kombinációja az idő előtti öregedéshez vezet. Ez az öregedés jellemző a krónikus depresszióban szenvedő emberekre a kardiovaszkuláris betegség és a demencia megnövekedett veszélyével együtt.

Amint már a 2.6. fejezetben korábban leírtuk, úgy tűnik, összefüggés van a II szint hírvivő rendszerei, az életmód problémák és az allostázis jelensége között az interaktív folyamatokban, melyeket a sebgyógyító folyamatból is ismerünk. Az életmód problémák növelik az allostatis terhet. A depresszió ezen a szinten való kialakulásának módja jól magyarázható a krónikus stressz jelenségéből és az általa rágyakorolt allostatis teherből. Ezen különböző rendszerek közötti egyensúly monitorozása fontos feladata az interaktív rendszernek.

5 — Metabolikus Folyamatok

Ez a fejezet a metabolikus zavarokat kutatja a depresszió kialakulása vonatkozásában. A testben zajló sok metabolikus folyamat általában a homeosztázis állapotában van. A genetikai faktorok megzavarhatják a homeosztázist. Egy szorongó temperamentum, egy károsító életmód és a traumatikus élmények tovább befolyásolhatják.

A monoamin metabolizmus fontos elem az agy fiziológiájában, mely erősen hat az agy hálózataira. Néhány páciens, akiknek sérült a monoamin metabolizmus homeosztázisa, a depresszió észrevehető tüneteit tanúsítják. Néhány depressziós páciensben a monoaminok hiányát fedezték fel. Más lehangolt páciensek szorongó temperamentumot mutatnak fokozott feszültséggel és nyugtalansággal, és nem adják jelét patofiziológiai zavaroknak. A fizikális betegségek és az ezekre alkalmazott gyógyszerek szintén provokálhatnak depressziót a homeosztázis megzavarásával, ha ezek csökkentik azt a puffer-kapacitást, mely amúgy lehetővé tenné, hogy a homeosztatikus egyensúly felszívja ezeket a deviációkat (lásd a 3.3.3. fejezetet is).

5.1 A neurotranszmitter rendszerek és a depresszió

A monoamin norepinefrin vagy norepinefrin (NA), szerotonin és dopamin biztosítják a neurotranszmissziót az agyban található kisebb neurotranszmitter rendszerekben, melyek pedig szabályozzák az agy nagyobb neurotranszmitter rendszereit (glutamát, acetilkolin és gamma-amino-butirin sav) és a hozzájuk kapcsolódó neuroanatómiai struktúrákat. A nagyobb rendszerek funkciójába tartoznak az analízis, a szelekció és a szenzoros input tárolása, valamint ezeknek a rendszereknek a beindítása, koordinálása és monitorozása az agy motoros outputja részéről. A kisebb neurotranszmitter rendszerek mindegyikének más a feladata: az NA rövid-távú akciót biztosít a gyors akcelerációval; a dopamin fenntartja a magasabb aktivitás iránti motivációt hosszú-távon; míg a szerotonin a pihenést és a relaxációt indukálja, hogy a felépüléshez megteremtődjenek a feltételek (Loonen és munkatársai, 2008).

A szerotoninerg és a NA-erg antidepresszánsok hatnak a neurotranszmisszióra. Azonkívül a génexpresszióra is hatással bírnak oly módon, hogy az agyi neurotrofikus faktor (BDNF) mennyisége és a glükokortikoid receptor (GR) megváltoznak (Stel van der, 2009) (lásd a 6.3.2. fejezetet). Az antidepresszáns alkalmazásának eredményeként a BDNF képes stimulálni a hippocampuszt, hogy új agyi szöveteket hozzon létre.

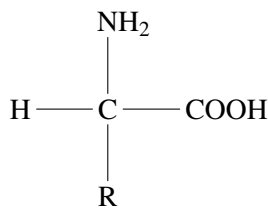
Az antidepresszánsok kifejlesztésének robbanása az 1950-es évek óta arra a monoamin hipotézisre alapozódik, mely szerint a **monoamin metabolizmusnak** hiányosságai vannak az agyban

depresszió idején. Ez a hipotézis a depresszió kialakulásának legrégebbi biotudományos magyarázata, de soha nem került igazolásra. Az első antidepresszáns, a phenelzine, a monoaminok monoamin-oxidázzal (MAO) való lebontásának késleltetésére alapult. Később megjelentek a NA-erg és szerotoninerg antidepresszáns szerek a piacon. Ezeket a gyógyszereket még mindig alkalmazzák és a MAO inhibitorok a második helyre szorultak a depresszió kezelésére vonatkozó irányelvekben a mellékhatásaik miatt, kivéve az atípusos depresszió kezelését (5.2.5. fejezet).

Széleskörű hatásuk következtében a monoaminnal összefüggő gyógyszereket nem csak depresszió kezelésére alkalmazzák. A szorongásos zavar és más stresszel kapcsolatos zavarok szintén reagálnak ezekre a szerekre. Ezeket az állapotokat gyakran tekintik a depresszió comorbid zavarainak.

5.2 Monoaminok

A monoaminok lehetnek aminosavak vagy más, egy amin-csoporttal rendelkező kis vegyületek. A monoaminok az α -ketoglutarát és glutamát aminosavakból transzaminációs reakciókban konvertálódnak, melyek után az organizmusban meglévő sok feladatukhoz alkalmasabbá válhatnak. A szerotonin a triptofán aminosavból képződik, míg a dopamin, adrenalin és NA katekolaminok a tirozinból.



5.1. ábra. Általános aminosav szerkezeti képlet. Az *R* az aminosav-specifikus oldalláncot jelenti.

A monoaminok maguk is lehetnek biológiailag aktívak vagy aminosavakként lehetnek a proteineknek *strukturális komponensei*. A biológiai aktivitás a *neurotranszmitter* funkciójukat foglalja magába, melyek kémiaiilag támogatják az elektromos impulzus szállítását az egyik neuron axonjától a következő neuron dendritjéhez, mint például a szerotonin, az NA és a dopamin esetében. Különböző monoaminok mediálnak a tudat felépítésében.

Hormonális funkciójuk is lehet a központi idegrendszeren belül vagy kívül, mint például az adrenalin esetében (Telling van, 2001).

Néhány monoamin perifériás aktivitása

Az adrenalin a vérnyomás emelkedését és a kipirulást idézi elő.

A méh vagy egyéb rovarcsípésektől származó fájdalmat és lokális gyulladást a szerotonin és a hisztamin okozzák.

A kávé stimuláló hatása annak tulajdonítható, hogy a kávé stimuláló hatással van mind az agyban, mind a metabolizmusban szerepet játszó monoaminok metabolizmusára.

A kokain és az LSD utánozzák a katekolaminok hatását az agyban és perifériásan ugyanolyan sympathomimeticus hatásuk van.

Ezek a példák megvilágítják, hogy a neurotranszmitter szubsztanciáknak fontos feladataik vannak, centrálisan és perifériálisan egyaránt.

A különböző monoaminok és aminosavak metabolizmusa az alvás-ébredés ritmusával változik és a cirkadián ritmus fontos szerepet játszik. A szerotonin és dopamin főleg napközben termelődik az agytörzsben.

5.2.1 A szerotonin és a depresszió

A szerotonin, a pihenésért és a kikapcsolódásért felelős neurotranszmitter – melyet 5-hidroxi-triptofánnak (5-HT) is neveznek – a medulla oblongatában lévő rostralis és caudalis raphe nucleusoknak a sejtjeiben található triptofánból termelődik. Ezek a nucleusok projekcióval bírnak a PFC-re, a cingularis cortexre, a talamuszra, a hipotalamuszra, a HC-ra, az amygdalára és a basalis gangliára. Így a depresszió kialakulásában fontosnak tekintett területek mind el vannak látva szerotoninerget kapcsolatokkal.

A szerotoninerget rendszer csökkent aktivitása – a szerotoninerget nucleusok és kapcsolataik gyűjtő neve – összekapcsolódik a szorongás, az öngyilkossági tendenciák, az ingerlékenység, a dühkitörés és türelmetlenség megnövekedett szintjével. Ezek a tünetek gyakran megelőzik a valódi depressziót. triptofán-szegény étrend előírása önkénteseknél az agyban a szerotonin koncentráció csökkenéséhez és a kedélyállapot romló tendenciájához vezet, a résztvevők 40%-a körében. A depressziójukból szerotoninerget antidepresszánsal felépülő pácienseknek súlyosbodik a melankóliája és szorongása, amikor triptofán-szegény ételeket fogyasztottak. Ez a fajta visszaesés nem következett be, ha a páciens NA-erget antidepresszánsal kezelték és azt követte egy ilyen étrend. Depresszív zavarban szenvedő páciensekben ezek az eredmények egyeznek a spinalis folyadékban (mint például az 5-hidroxi-indolacetatban) található szerotonin lebomlási termékek csökkent koncentrációjával.

A depresszív zavar ezen típusa a szerotonin elégtelenségen kívül a posztzinaptikus 5-HT_{1a}-receptorok hypofunctiójával is együtt jár (Lesch és munkatársai, 1996), mely nem normalizálódik teljes mértékben a teljes klinikai felépülést követően. Ezzel egyidejűleg a depressziós páciensekben van egy emelkedett 5-HT_{2a}-receptor-megkötő kapacitás. Az antidepresszánsal való kezelés az 5-HT_{2a}-receptorok csökkent expressziójához vezet párhuzamosan a klinikai hatás kezdetével. A szerotoninerget antidepresszánsok és az elektrokonvulzív kezelés is növelik a szerotoninerget neurotranszmissziót az agyban. Az atípusos antidepresszánsok, mint például a mianserin és a mirtazapin fokozzák a Szelektív Szerotonin Visszavétel Gátlók (Selective Szerotonin Reuptake Inhibitors SSRI'S) hatását. A krónikus stressz is az 5-HT_{2a}-receptorok megnövekedéséhez és az 5-HT_{1a}-receptorok csökkenéséhez vezet (Celada és munkatársai, 2004). A depresszió, a szorongás és a stressz közötti összefüggés alapvető. Ugyanúgy, mint ahogy a stressz-axisban és a depresszióból való felgyógyulás után az immunrendszerben permanens változások következtek

Szerotonin hiány oka	Tünet	Csökkenés	Növekedés	Kezelés
Gyulladás és krónikus stressz miatti triptofán hiány	Megnövekedett szorongás, öngyilkossági tendencia, depresszív kedélyállapot	5-HT 1a receptorok	5-HT 2a receptorok	Szerotoninerget AD
				Atípusos AD, mianserin vagy mirtazapin ECT kiegészítés

5.1. táblázat. Azoknak a faktoroknak az áttekintése, melyek a szerotoninerget rendszer variációit okozzák (Loonen és munkatársai, 2008; Timmerman és Zitman szerint, 2004)
AD=antidepresszáns

be (lásd a 4.4.), permanens metabolikus zavar következhet be a feltehetően temperamentum problémákkal összefüggő szorongásban és stresszben, melyek idővel hozzájárulhatnak a depresszió kiújulásához vagy a felépülési kapacitás csökkenéséhez.

A szerotonin lebomlása a 4.4.5.3. fejezetben került kifejtésre.

5.2.2 Noradrenalin és depresszió

A legfontosabb NA szekretáló nucleus a locus coeruleus, mely szintén a medulla oblongatában helyezkedik el. Ebből a központból a diencephalonban, a mesencephalonban (mint például a talamusz, a hipotalamusz, a HC és a szeptum) és a cortex cerebri számos területére történik projekció. A diencephalonban lévő NA-erg neuronok részt vesznek az emocionális és a neuroendokrin válaszban. A dopamin konvertálva van NA-vé az NA-erg neuronokban a dopamin- β -hidroxiláz segítségével. Mivel az antidepresszánsok alkalmazásakor megnő az NA- transzmisszió, azt gondolták, hogy az NA- elégtelenség része a major depresszióknak. Depresszióban perifériásan azonban NA hiperaktivitás volt kimutatva, mely a legkifejezettebb a melankolikus depresszióval és HPA-tengely hiperaktivitással élő páciensekben. Kevésbé világos, hogy vajon van vagy nincs NA hiperaktivitás a centrális agyban. A renyheség és a motoros gátlás olyan fontos tünetek, melyek az NA lehetséges cerebrális hiányával állnak összefüggésben. Ezenkívül a kognitív zavarok az NA-erg rendszerrel függenek össze (Timmerman és Zitman, 2004). Az ilyen rendellenességek manifesztálódhatnak mint egészségügyi állapot vagy mint temperamentum probléma, mely a páciens pszichéjének permanens részét alkotja.

Norepinephrin	Tünet	Csökkenés	Növekedés	Kezelés
	Kognitív zavarok	Feltehetően centrális	Feltehetően perifériális	NA-erg AD

5.2. táblázat. A norepinephrin elégtelenség lehetséges következményeinek áttekintése

5.2.3 Dopamin és depresszió

Az a feltételezés, hogy a dopaminerg (DA-erg) rendszer főként a pszichotikus depresszióban és mániákban játszik szerepet. Azt gyanítják, hogy mind a hangulatzavarok, mind a pszichózisok esetében, a DA-erg rendszeren belüli elégtelenségek játszanak szerepet néhány depressziós tünet kialakulásában és különösen az anhedónia (örömtelenség) esetében.

5.2.4 A monoaminok összefoglalása

A szerotonin, norepinephrin és dopamin monoaminok jelentősége összhangban van a 2.4.-ben leírt Parker-féle dimenzionális és kategóriákat felállító felosztással. Azt állapította meg, hogy egy leginkább eltérő *szerotonin metabolizmus* a depressziós zavarokban létezik; melankóliában

Monoaminok	Hatás
Szerotonin	Szorongás, öngyilkossági tendenciák, ingerlékenység, depresszív hangulat
Norepinephrin	Renyheség, motoros gátlás
Dopamin	Pszichotikus tünetek, anhedonia

5.3. táblázat. Különböző monoaminok hiánya miatti eltérő tünetek (Parker után, 2009)

és depresszióban, melyekben feltűnő motoros változások is szerepet játszanak, a *szerootoninerg és NA-erg metabolizmus* kiegyensúlyozatlansága áll fenn; ha a pszichotikus tünetek játszanak prominens szerepet, akkor *szerootoninerg, NA-erg és DA-erg* kiegyensúlyozatlanságról van szó. Erre alapozva javasolja a szerootoninerg, NA-erg vagy NA-erg és DA-erg antidepresszáns alkalmazását a depresszió megfelelő formája esetén.

5.2.5 Monoamin-oxidáz gátlók és a depresszió

A phenelzine és a tranlycypromine hatása a monoamin oxidáz (MAO) enzim aktivitásának csökkentésére alapozódik. Az enzim lebontja a szerointonint és az NA-t. Ezen enzim aktivitásának csökkenése a fentebb megnevezett monoaminok magasabb koncentrációjához vezet. Ezt a magyarázatot alkalmazzák a MAO- gátlók antidepresszáns hatásának megvilágítására. Mivel az organizmusban már jelenlévő MAO- gátlók inaktíválóak, problémák merülnek fel a tiramin lebontásával (lásd az 5.2.) olyan ételekben, mint a bor, a kék sajtok, a csokoládé és a hering. Ezeknek a termékeknek MAO- gátlókkal együtt való emésztése veszélyesen magas vérnyomást idézhet elő a dopamin perifériális hipertenzív hatásának köszönhetően. Ezért tiramin-szegény étrend szükséges. Ebből az a konzekvencia, hogy ez a gyógyszer a második választási lehetőséggé vált, kivéve az atipikus depresszió esetét.

5.2.6 Anhedónia: A prefrontális kéreg és a monoaminok

Az anhedónia – az élet utáni vágy hiánya – a DSM szerint a depresszió két fő tünete közül az egyik. Loonen (2008) azt feltételezi, hogy a depresszió, mint az „élet iránti vágy zavara” („lust for life disorder”) a PFC diszfunkciójának következménye lehet. Anatómiailag két különálló terület van különböző funkciókkal a PFC-ben.

1. A *dorsolateralis PFC*-ben a hipoaktivitás az apátiával (az élet iránti vágy zavara) és a kognitív diszfunkcióval van összefüggésben.
2. A *ventralis és orbitalis PFC* területeken lévő hipoaktivitás az emocionális válasz folytatódását eredményezi a diencephalonban lévő limbicus struktúrák gátlásának hiánya miatt (magnövekedett szorongást és ingerültséget okozva).

A szerootonin szuppresszálja a DA-erg idegsejteket a mesencephalonban és gátolja a terminalis synapsisokat a prefrontalis cortexben, úgy hogy ott több dopamin váljék elérhetővé és javulás következzen be mind a kezdeményező (dorsolateralis PFC), mind a jutalmazó percepcióban (medialis PFC és a nucleus accumbens). A hatás a közömbösség csökkenése.

A szerootonin az adrenerg locus coeruleus komplexum lefékezését (downregulation) szintén előidézi. Ennek következtében a HC a menekülési reakció kezdeményezésére való lehetősége redukálódik és a szorongási szint csökken.

5.2.7 Lehangoltság: az amygdala-hippocampalis komplexum

Az amygdala-hippocampalis komplexum, úgy tűnik, általánosan összefüggésben van a lehangoltság zavarával. A HC-n belül a szenzoros információ a „rég”, az „új” és a „váratlan” kategóriájába van sorolva. Ezekre a kategorizált információkra alapozva már a HC irányítja az amígdalát (a riasztó központot). A kapott információtól függően az amygdala aktiválódik („veszély”) vagy fordítva, gátlódik, ha semlegesebb információt kap. Mivel a HC a PFC-hez vezető kapcsolatokkal rendelkezik, a védőmechanizmus kognitív oldala is bekapcsol veszély esetén, de egy kicsit később, mint az amygdala.

A krónikus depresszió előidézhet neuron-sejthalált és a HC diszfunkcióját egyaránt (lásd a 3.3.2., 4.2.1., 4.2.4. és a 4.4.5.3. fejezeteket). Ez a hiperarousal és a szorongás krónikus állapotához vezet.

Szerotonin	A Raphe-magokból a hippocampusba	Az emocionális reakció helyreállítása
Szerotonin NA-n keresztül	A locus coeruleusban létrehozva	Az emocionális reakció helyreállítása
Szerotonin DA-n keresztül	A dorzolaterális prefrontális kortexben, a medialis prefrontalis kortexben és a nucleus accumbensben létrehozva	A kezdeményezés és a motiváció javulása

5.4. táblázat. A megemelkedett szerotonin helyreigazító szerepe (Loonen és munkatársai szerint, 2008)

A szerotoninnak védő, relaxáló hatása van, amikor stimulálja az 5-HT_{1a}-receptorokat és elnyomja a stressz receptorok (GR- glükokortikoid receptor) hatásait. Sőt a szerotonin növeli a BDNF-t, mely fontos a HC-ban elhelyezkedő őssejtek regenerációja szempontjából. Ha az amygdalát a HC alapvetően gátolja, akkor az eseményre adandó kognitív válaszra nagyobb esély van egy reflexív válasz helyett. Ez javítja az emocionális állapotot, csökkenti a negatív gondolatokon és a negatív, szorongás-hajtotta elvárásokon való töprengést. Egy ilyen mechanizmus adhat magyarázatot az SSRI-kezelés kognitív terápiával (CGT-vel) való kombinációjának hatékonyságára lehangoltság esetén. (Loonen és munkatársai, 2008).

Szerotonin és CGT	Javulás a HC funkciójában, az amygdala gátlása	A töprengés, negatív elvárások és szorongás csökkenése, A kognitív séma megerősödése
-------------------	--	--

5.5. táblázat. A kombinált szerotonin és kognitív viselkedési terápia (CGT) hatása a lehangoltságra (Loonen és munkatársai szerint, 2008)

5.3 Depresszió fizikális betegségben szenvedő páciensekben

Mara

Egy elfoglalt, kicsi gyerekekkel töltött élet közepette a negyvenéves Marát sötét gondolatok, az élet iránti vágy hiánya és a halállal kapcsolatos gondolatok zaklatták. Nem volt képes a dolgokat többé perspektivikusan látni. Napi feladatainak elvégzése egyre nagyobb erőfeszítésébe került. Étvágya csökkenése miatt fokozatosan leadott jó pár kilót. Három hónapos „lassulás” után kezdődtek szaporodni a nausea tünetei. Noha senki sem hitt igazán a fizikális betegség lehetőségében, családi orvosa elküldte egy belgyógyászhoz, a biztonság kedvéért. A specialista az epehólyag /máj tájékán duzzanat jelenlétére talált indikációkat. A sürgősségi műtét egy nagy, izolált epekövet igazolt az epehólyagban. A depresszió elmúlt a beavatkozást követő felépülés után. Nyilvánvalóan a metabolikus rendellenességek váltották ki a depressziót.

A fizikális betegségben szenvedő pácienseknek gyakran vannak metabolikus rendellenességei. Ezek az agyi hálózat működésében is változásokat idézhetnek elő, mint Mara esetében (lásd fent) és depresszióhoz vezetnek. A depresszió pont prevalenciája azok körében, akik fizikálisan betegek (gyakran idős emberek) 4-26% között változik valamint magasabb, mint az egészséges idős populációban. A fizikális betegséggel párosuló depresszió diagnosztizálása

nem könnyű feladat. A depresszió tünetei *fedhetik* a fizikális betegséget vagy lehetnek *a stressz megnyilvánulásai*, melyek a betegséggel birkózva előhívódnak, vagy a fizikális betegség, és a depresszió egyszerűen *együtt* létezhetnek. Amint korábban említettük, ezen okok miatt a kórházi pszichiátriában egy teljes körű megközelítés kerül alkalmazásra: Az összes depresszióra illő tünetet a depresszió tulajdonítják, függetlenül a fizikális betegségektől való átfedéstől, mint például a fáradtság, energiahiány vagy alvászavarok. Ez a megközelítés összhangban van a DSM-mel (nincs szó kauzális diagnosztikáról) és feltehetően csökkenti az aluldiagnosztizálás esélyét. Erre azután szomatogén depresszióként hivatkoznak.

Az előrehaladottabb korban fellépő depresszív zavarok a korábbi szomatikus rendellenességekre adott reakciónak tekinthetők, nem szükségszerűen a depresszív hangulat, hanem a fizikális tünetek, mint például az energiavesztés és a passzivitás az elsődlegesek.

A diagnosztika ezen teljes körű módszere ellenére a depresszió diagnózisát eltévesztik a fizikálisan beteg páciensek több, mint 50

A fizikális betegséggel párosuló depresszió lényegesen nem különbözik a pszichiátriai eredetű depressziótól. Az életet potenciálisan fenyegető betegség miatti halállal kapcsolatos gondolatok természetesen különbözőek. A fizikálisan beteg páciensekben a tevékenységek és az élvezet iránti csökkent érdeklődés a fizikális tünetek természetével és súlyosságával is magyarázható.

A kórházi pszichiátriában az apátiát, különös tekintettel a neurodegeneratív betegségekre, mint különálló tünetet írják le és amfetaminokkal kezelik anélkül, hogy a depresszió kérdése felmerülne (Leentjens, 2008).

5.3.1 Depresszió és szívbetegség

A szívbetegeket viszonylag gyakran sújtja depresszió (20-30%) (lásd a 3.3.2. fejezetet is). A depresszió megléte magasabb morbiditáshoz és mortalitáshoz vezet, mint az alap szívbetegségből származó. A depresszió úgy tűnik, csökkenti a szívfrekvencia variabilitását. A szívfrekvencia a sympatico-vagalis impulzusban bekövetkező finom változások következményeinek van kitéve. A szívfrekvencia variabilitásának csökkenése a szimpatikus autonóm idegrendszer megnövekedett tonicitásának kifejeződése. Ez képezi a szívbeteg páciensekben a ventricularis ritmuszavarok és a megemelkedett morbiditás lényeges okát. Ezenkívül a depresszió aktiválhatja a rögzítő mechanizmust a vérlemezkék szerotonin-indukálta aggregációjának növekedésével és ezzel növelheti a thrombosis esélyét. A depressziós pácienseknél úgy tűnik, kétszer annyi gyomortáji zsírtelődés jelenik meg, mint nem-depresszív társaiknál. A depresszióval kéz a kézben haladó stressz emelkedett kortizol szintet idéz elő, ez viszont a fokozott zsírraktározásért felelős: ami a kardiovaszkuláris betegség rizikó faktora. Az emelkedett kortizol szint is magyarázata lehet az immunrendszer aktivált státuszának szívbetegség esetén (Vogelzangs és munkatársai, 2009) (4.4.1. fejezet).

A depresszió négyszeresére növeli a szívbetegség okozta mortalitást. Bypass műtétet követően a szívkomplikációk legfontosabb előrejelzője a depresszió az első 12 hónapban. A bypass műtétet követő 5 éves időszakban a depresszió miatti mortalitás kétszeresére nő (van Melle és munkatársai, 2004).

5.3.2 Depresszió és egyéb fizikális körülmények

A rákos páciensek mintegy 25%-át sújtja depresszió, de a rák némely formájánál, mint például a hasnyálmirigy- és az oropharyngealis ráknál, sokkal magasabb a számarány.

A neurológiai szindrómákban, mint a Parkinson-kór, demencia, szklerózis multiplex, cerebrovaszkuláris rendellenességek és agyi trauma esetén a depresszió különösképpen gyakori.

Összefüggés van a diabetes mellitus hiperglikémiájának foka és a depresszió előfordulása között (8-27%).

A pajzsmirigy és a mellékpajzsmirigy rendellenességei, valamint a HIV (AIDS) kapcsolatban vannak a depresszióval.

5.3.3 Iatrogen depresszió gyógyszeres kezelés következtében

Magukon a betegségek kivül, a fizikális betegségek kezelésében alkalmazott majd minden gyógyszer indukálhat depressziót. Különösen ez történik a vérnyomáscsökkentő gyógyszerek (β -adrenerg blokkolók, Kalcium-csatorna blokkolók), koleszterincsökkentő gyógyszerek, antiarritmiás gyógyszerek, glükokortikoidok, mikrobaellenes szerek, központilag ható fájdalomcsillapítók, a Parkinson-ellenes szerek és antiepileptikum esetén (Reus, 2008).

Nem zárható ki, hogy hosszú-távon az antidepresszánsoknak is lehet mellékhatásuk. Egy nagyszabású megfigyeléses vizsgálatban arra derült fény, hogy bizonyos alkalmazott antidepresszánsok, mint például a triciklikus antidepresszánsok (TCAs) és a szelektív szerotoninerg és NA-erg reuptake gátlók (SSNRIs) határozottan erős összefüggésben vannak az eltérő koleszterin értékekkel, az abdominális zsírtöbblettel, a csökkent szívfrekvencia variabilitással, a megemelkedett pulzusszámmal és a fokozott vérnyomással. (Penninx és Dyck Van, 2010). Mindazonáltal a mai napig a kardiovaszkuláris mortalitásban semmilyen különbség nincs kimutatva az ezeket az antidepresszánsokat illetve a placebót szedő páciensek között (van Melle és munkatársai, 2007; Glassman, 2008).

5.3.4 Fizikális betegséggel összefüggő depresszió kezelése

A depresszió ezen típusának antidepresszánsokkal való kezelésének hatékonysága korlátozott. Néhány gyógyszer viszonylag kontraindikált lehet, mint például a TCAs a szívritmus zavarokban vagy hiperglikémiában vagy a MAO-gátlók hypoglykaemiában (Reus, 2008). Szív-betegek számára az antidepresszánsok akkor tűnnek a leghatékonyabbnak, ha a szívbetegséget megelőzően volt depressziós epizódjuk, melyet sikeresen kezeltek ezekkel a gyógyszerekkel. A sertralin és a citalopram hatékonyak és biztonságosak pangásos szívelégtelenségben (CHF) szenvedő, lehangolt páciensek számára. Ezek a gyógyszerek hozzájárulnak az együttműködés növeléséhez. Egy nemrégiben végzett széles-körű áttekintés szerint az antidepresszánsok, úgy tűnik, a depresszióknak ebben a típusában jobban működnek, mint a placebo (Cohrane, 2010). A kognitív terápia és a fizikai aktivitás szintén javíthatják a fizikális betegséggel összefüggő depresszió tüneteit.

Akár egyformán hatékony vagy nem bármelyik kezelés, mostanáig egyetlen vizsgálat sem bizonyította, hogy a javuló depresszió, javuló szív eredményekhez is vezet. Mindazonáltal egy friss vizsgálatban (COPEs, Davidson és munkatársai, 2010) az enyhe és mérsékelt depresszióra a „stepped care” kezelést alkalmazták akut coronaria szindrómában szenvedő pácienseknél a 3 hónapos megfigyelést követően 6 hónapon át. A végeredmény a nagyobb beteg megelégedettség, és a korábbi konklúzióval ellentétben egy alacsonyabb tendenciát mutató szív mortalitás és morbiditás (4%-ot a 165 helyett) voltak, összehasonlítva a hagyományos kezelési csoporttal, melyben a depresszív tünetek nem lettek kezelve. Ezzel egyidőben a fordított megállapítás világosan mutatja magát: A depresszió kezelésére nem reagáló lehangolt pácienseknek megnövekszik a rizikójuk negatív szív eseményekre és prognosztikusan csak a szívkezelés intenzifikálásával lehet segíteni rajtuk (Lichtman és munkatársai, 2008). Nem áll rendelkezésünkre értelmes magyarázat arra, hogyan alakul ki depresszió fizikális betegségben.

5.4 Diskusszió

A monoamin metabolizmus változásainak következtében létrejövő anyagcsere eltérések – a temperamentum, a fizikális betegség, a drogfüggőség vagy a gyógyszerhasználat következményeként – egy különálló terület a depresszió előfordulását elősegítő tényezők között. Akkor

lehet gyógyulást elérni az antidepresszánsokkal, ha a monoamin metabolizmus felborult. Egyéb módszerek is, mint például a kognitív viselkedés terápia, képesek visszaigazítani a felépülési mechanizmust. A szomatogén depresszió kifejezést mindkét, tehát ezen depresszió kategóriának mind az eredetének, mind különböző színezetének jelölésére használták. A depresszió különböző típusai az antidepresszáns gyógyszeres kezelés eltérő formáit követelik meg (szerotoninerg, a szerotoninerg és NA-erg kombinációját vagy akár a szerotoninerg, NA-erg és dopaminerg gyógyszerek kombinációját (2.4 fejezet).

Mostanában a *metabolikus depresszió* megnevezés szintén használatba jött (Vogelzangs és munkatársai, 2008). Az idősokban a metabolikus zavar (obesitas, magas koleszterin szint a vérben, hipertónia és hiperglikémia) és a depresszió kombinációja a depresszióból való felépülés szerényebb esélyéhez vezet.

A koszorúér betegséggel és post-traumatikus stressz zavarral (PTSD) küzdő páciensekben a metabolikus rendellenesség kezelésének érdekes példája a *megbocsátás* hatása a szimpatikus idegrendszerre (Waltman és munkatársai, 2009). A vizsgálat 17 myocardialis perfusio deficités veteránnal foglalkozott abban a pillanatban, amikor újra-átélték a katonai szolgálatban átélt traumájukat. Egy 10 hetes pszichoterápiás kezelés során támogatták őket az elkövetőknek való megbocsátás elsajátításában. A megbocsátás folyamán szignifikánsan javulni látszott a coronaria cirkuláció. A myocardialis perfusio klinikailag releváns javulása a kezelést követően még 10 hétig fennállt. Ez példa arra, hogy egy megváltozott mentális hozzáállás hogyan képes korrigálni a metabolikus abnormalitásokat. A szerzők azt gyanítják, hogy a stressz növeli a szimpatikus aktivitást, tehát a pulzus gyorsul, a vérnyomás nő és arterialis vasoconstrictio következik be. Fordítottjaként, a pozitív érzések csökkentik a szív metabolikus energia szükségletét, és csökkentik a vasoconstrictiot. Ezek a példák azt mutatják, hogy a metabolikus funkciók krónikus rendellenessége fontos szerepet játszik a depresszió fenntartásában, egyben rámutatnak vitális jellemzőjűkre; a temperamentum megváltozása javíthatja a metabolikus rendellenességeket, legalábbis ideiglenesen.

Bevezetés

Genetikai faktorok

Endofenotípus a genotípus és a fenotípus között

Örökletesség a depresszió lefolyásával összefüggésben

A depresszió komorbiditása

Diszkusszió

6 — Agyi megbetegedés, Genetika, Epigenetika és Krónikusság

Ez a fejezet a fizikai „agykárosodással” összefüggő depresszió okaival foglalkozik. Az ezen a szinten található defektusok fontos konzekvenciája, hogy a depressziót helyreállító folyamatok beindulásához gyakran szükség van egy kényszerű külső terápiára.

6.1 Bevezetés

Az agyi megbetegedés egy gyűjtőfogalom, McHugh szerint, ami a genetikai folyamatokat és azokat a mechanizmusokat foglalja magába, melyek krónikus depresszív zavarokhoz vezetnek (2.3. fejezet). Ezen a IV. rendszerszinten a felépülési folyamatokat az epigenetikai tényezők jellemzik. Ez magába foglalja a környezetből származó pozitív és negatív feltételek fejlődési hatását a transzkripciós szabályozó hálózatokra. Ezek a hálózatok tartalmazzák a genetikai kódolást. Ez a terület, ahonnan a kindling (lásd a 6.3.2.) ered. A fejezet célja, hogy megvizsgálja annak mértékét, hogy ez mennyire független terület a depresszió eredete szempontjából.

Sven, 35 éves, legyőzi az örökletes sorsát

Bipoláris zavarban ismeretes az anticipáció jelensége. Ez arra a szituációra vonatkozik, amikor az élet során a hangulati epizódok közötti idő rövidül, de arra is, hogy a betegség súlyosabb, mint a megelőző generációban. Az a gyanú merül fel, hogy a kindling-mechanizmus fontos szerepet játszik itt is. A genetikai anyag (plaszticitás) kifejeződésének változékonysága ugyancsak egy tényező (lásd a 3.3.4.).

Sven apjánál bipoláris zavart diagnosztizáltak és Svennek magának is valóban egyre gyakoribb és egyre súlyosabb epizódjai voltak. Sven már körül-belül hat éve lekerült a pszichotikus jellegű bipoláris zavarára szedett hangulatstabilizálóról (lítium karbonát). Valóban tapasztalt hangulati kilengéseket, de megtanulta ezeket időben felismerni, szükség esetén lelassulni és követni a felesége által adott jelzéseket. A múltban, depressziójának egy depresszív epizódjában, egy súlyos öngyilkossági kísérletben leugrott a magasból. Valamiféle csoda folytán túlélte. Ezt követően számos pszichotikus jellegű mániás epizód gyötörte. Mostanra már sikerült elérnie, hogy ne legyen egyszerűen kiszolgáltatva az átöröklésnek, de ehhez egy aktív erőfeszítésre volt szükség. A sok éven át tartó lítium karbonát szedésével (a modell IV szintjének kezelése), egy ácsműhelyben dolgozván (életmód változtatás, II szint) ellensú-

lyozta a gyorsan illuzórikussá váló gondolatmintákra való hajlamot. Pszichiátriai kezelése kiegészítésképpen különböző tréningekre járt, melyek arra fókuszáltak, hogy megtanulja a hangulatkilengéseket jobban kezelni (I és II szint). Amikor úgy érezte, hogy ez már elég jól megy, hat évvel ezelőtt abbahagyta a lítium karbonát szedését, ami után egyszeri, egy napig tartó mániás visszaesése volt. Egy antipszichotikus gyógyszer rövid-távú szedésével (IV szint) ez a visszaesés visszaszorítható volt. Korábbi kórtörténetében jelentőséggel bírt még az is, hogy az apja alkoholfüggő volt, és az, hogy fiatalságát meghatározta a család eredetének labilis volta. Az apja bipoláris zavarával összehasonlítva Sven betegségének lefolyása súlyosabb volt (a kórházi tartózkodások számával, jellegzetesebb hangulatingadozások és egy súlyosabb öngyilkossági kísérlet előfordulásával mérve). Ennek ellenére gyakorlatilag megszabadult a bipoláris zavar befolyásától.

6.2 Genetikai faktorok

6.2.1 Genetikai kockázat és környezeti faktorok

A major depresszióban szenvedő betegek családtagjainak *genetikai kockázata* az elsőfokú rokonokban 1:2,8-ra nő a különböző tanulmányok szerint, összehasonlítva a major depressziómentes családok közvetlen, elsőfokú rokonaival. Iker és örökbefogadott gyerekekkel végzett vizsgálatok alapján ezt a növekedést jobbra genetikai faktoroknak tulajdonítják. Az örökletességet 40%-ra becsülik, mely annak mértékeként van meghatározva, hogy mely individuális genetikai eltérések járulnak hozzá (vagy nem) a depresszió kialakulásához. A major depresszióra való sérülékenység további 60%-a a kórtörténet eseményeinek tulajdonítható. A bipoláris zavarban az örökletesség szerepét lényegesen magasabbra becsülik (61-93%).

A *környezeti faktorok* szerepe depressziós fiatal anyák vizsgálatából nyilvánvalóvá válik. Úgy tűnik, a babával kevésbé tartanak szemkontaktust, és érzékenységük a gyermekük viselkedésének felismerésében, illetve az arra való reagálásban alacsonyabb. Ez a csökkent érzékenység egyes anyáknál a gyermekükkel való kommunikálásban ellenséges vagy tovakodó, illetve másoknál passzív vagy közömbös kommunikációs stílust eredményez. A depressziós anyák gyermekei hajlamosabbak az elkerülő magatartás típus bizonytalan ragaszkodását kialakítani.

A gyermekkorukban lehangolt felnőttek első-fokú rokonainak kétszer nagyobb az esélyük az unipoláris depresszió kialakulására. A különböző genetikai régiók, melyek lehetséges szerepet játszhatnak a depresszió előfordulásában, nem specifikusak a depresszió vonatkozásában. A nemmel kapcsolatos pszichopatológiai jellegzetességek, mindazonáltal, kimutatásra kerültek. A férfiak hajlamosak olyan korai neuropszichiátriai fejlődési zavarokat mutatni, mint amilyen az autizmus, a figyelemhiányos zavar, a hiperaktivitás és a nyelvi fejlődési zavarok, míg a nőket gyakrabban sújtják az olyan zavarok, melyek a serdülőkorban manifesztálódnak, mint például a hangulatzavarok, a szorongás, és az étkezési zavarok. A genetikai faktorok játszanak szerepet ezekben az eltérésekben a bizonyos életesemények, mint például szexuális abúzus, okozta megnövekedett kockázat mellett (Nolen és Boks, 2004).

6.3 Endofenotípus a genotípus és a fenotípus között

Mivel nem egyértelmű a pszichiátriai diagnózis (vagy fenotípus) és a genetikai predispozíció közötti viszony, folyik az endotípusok kutatása: olyan mérhető biológiai komponensek keresése, melyek félúton vannak a körülmények (fenotípus) és a genotípus között (Swets és munkatársai, 2009). A *triptofán depléciós teszt* és a *kombinált dexametazon/CRH-teszt* (4.2.2.) az ilyen mérések példái. Mindkettőben egy csökkent szint függ össze egy megemelkedett stressz érzékenységgel. Mivel a triptofán a szerotonin precursora, a triptofán genetikai variációk általi

csökkenése eredményezi a csökkent szerotonin szintet az agyban. A DEX-CRH-teszt egy példa, a 4. Fejezetben tárgyalt „stressz axis” és HPA-tengely megbomlásának mérésére.

6.3.1 Epigenetikai változások

A gén-környezet interakción keresztül a környezet határozza meg, hogy egy személy genetikai sebezhetősége manifesztálódik-e vagy nem. Az epigenetikai változás ezen típusának egy példája a gyermekbántalmazás hatása a HPA-tengelyben bekövetkező maradandó változásokra (McGowan és munkatársai, 2009), a stresszre maradandóan megváltozott reakciókat idézve elő. Ezenkívül, mivel a HPA-tengely változásai gyakran együtt járnak krónikus immunrendszeri változásokkal, a stresszt differenciálni kell:

1. *Akut stressz* a negatív eseményekre adott reakcióban
2. *Krónikus stressz*, mint a kialakuló depresszió forrása
3. *Testi és / vagy szexuális bántalmazás, különösen gyermekkorban*

Megemelkedett stressz érzékenység alakul ki a stressznek a genetikai faktorokkal való kombinációja révén. Ezekből a példából világossá válik, milyen erősen meghatározottak a genetikai faktorok kifejeződése a nevelés minősége által.

6.3.2 Kindling, anticipáció és szenzitizáció

A kindling, az anticipáció és a szenzitizáció kombinációja annak magyarázó modelljeként került bevezetésre, hogy idővel megvan az esélye a visszaesésnek, különösen bipoláris zavar, de unipoláris depresszió esetén is. A depresszió ezen típusaiban úgy tűnik, hogy a kevésbé erős stressz faktorokra adott reakcióban a visszaesés gyorsabban következik be. Alapvetően a spontán epizódok világos provokáció nélkül is bekövetkezhetnek.

A *kindling* az epilepszia világából vett koncepció. Az a feltételezés, hogy jóval az első epileptikus roham bekövetkezése előtt a stimuláció egy krónikus forrása már jelen van az agyban. Ezek a krónikus stimulusok az agyban elvezetnek egy „pálya” felderítéséhez, ahol a roham előfordulásának stimulus-küszöbe nyilvánvalóan csökkentett. Valószínűleg itt epigenetikai változás is szerepet játszik. Ez azt jelenti, hogy az első roham után a következő könnyebben bekövetkezik. A kindling a bipoláris zavarban meglévő ciklus felgyorsulására és az epizódok súlyosbodására is magyarázatot adhat. A relapsus valószínűségének növekedését eredményező egyensúly eltolódást kiválthatja a visszatérő stressz, a betegség epizódok és a drogokkal való visszaélés (lásd a 4. Fejezetet, életmód problémák). Ebben a növekedésben az agyi eredetű védőfaktor, a neurotrop faktor (BDNF) csökkenése fontos szerepet játszhat mind genetikailag, mind pedig a környezeti faktorokra adott reakciókban. A BDNF mint fehérje és a BDNFmRNS felelősek a neuronok felépüléséért és növekedésért. A BDNF mennyiségére pozitívan hatnak a hangulatstabilizálók és az antidepresszánsok (Post, 2007) (lásd a 4.2.4.-et és az 5.1.-et is), de a fizikai aktivitás úgyszintén (Binder és Scharfman, 2004).

Még egyelőre nincs magyarázat a bipoláris zavarban (6.1. fejezet) fellépő *anticipáció* jelenségének meglétére. Az anticipáció olyan jelenség, mely esetében a hangulati epizódok közötti idő rövidebbé válik az élet során és minden egymást követő generációt a betegség egy súlyosabb formája súlyt (korábban bekövetkező jelentkezése és a kórházi ápolások nagyobb gyakorisága).

A *szenzitizáció* a feszültséggel teli körülményekre való olyan növekvő érzékenység, melyben *kereszt-szenzitizáció* (*cross-sensitization*) is kialakulhat. Ezzel, egy pszichológiai stimulus megnövekedett biológiai reaktivitást (a reagálás egy pszicho-szomatikus módja) idézhet elő. Az alapvető mechanizmus nem világos. Mivel a szenzitizáció hosszú időn át fennállhat, azt

lehet feltételezni, hogy ez a mechanizmus szerepet játszik abban a jelenségben, mely szerint egy kevésbé feszültséggel teli szituáció könnyebben indukálhatja a következő depressziós epizódot (Monroe és Harkness, 2005; Post, 2007).

6.3.3 A szerotonin transzporter gén (SERT gén)

Az endofenotípus egy másik példája a szerotonin transzporter gén expressziója. A gyermek abúzus következményei megnövelik a stresszre való érzékenységet a szerotonin transzporter génben (SERT). Emellett úgy tűnik, hogy a két hosszú alléllal rendelkező szerotonin transzporter gén nagyobb szerotonintermeléshez vezet, mint az egy vagy két rövid alléllal rendelkező formák. A gyakorlatban ez a szorongás és a depresszió kisebb esélyét eredményezi (Claes, 2008).

Caspi és munkatársai (2003) által végzett prospektív kutatásban a betegek három csoportját vizsgálták: az egyik csoport két hosszú allélt, a második egy rövid és egy hosszú allélt és a harmadik csoport két rövid allélt hordozott. Ebből az tűnt ki, hogy súlyos visszaesés nélkül a három csoportban a két éves periódus alatt a depresszió kockázata 10% volt. Ha mégis voltak negatív események ebben a periódusban, akkor a depresszió esélye 16%-ra nőtt a két hosszú allélt hordozók, 30%-ra az egy rövid és egy hosszú allélt és 40%-ra a két rövid allélt hordozók körében.

Egyéb stresszel összefüggő pszichiátriai állapotok, mint alkoholfüggőség és étkezési zavarok, megfelelő eredményeire alapozva az feltételezhető, hogy a SERT gén befolyásolja az egyén stressz faktorokkal megküzdő pszichológiai mechanizmusát. Ezzel a hipotézissel ellentétben áll Risch és munkatársainak (2009) a SERT gén depresszióval való összefüggését vizsgáló széleskörű meta-analízise. A vizsgálatból nyilvánvaló, hogy nincs önálló „depresszió gén”, és a SERT gén - magában vagy feszültséggel teli körülményekkel kombinálva – nem függ össze a depresszió megnövekedett rizikójával egyik nem esetében sem. Túl egyszerűnek tűnik arra számítani, hogy a már kereskedelmileg elérhető SERT gén vizsgálat jelentősen képes hozzájárulni a depresszió megnövekedett rizikójának korrekt előrejelzéséhez azoknál az embereknél, akik már korábban átéltek ilyen epizódot.

A SERT gén variációi	A depresszió százalékos esélye két évig tartó negatív eseményeket követően
Két hosszú allél	16%
Egy hosszú és egy rövid allél	30%
Két rövid allél	40%

6.1. táblázat. Azoknak a faktoroknak az áttekintése, melyek a szerotoninerg rendszer variációit okozzák (Loonen és munkatársai, 2008; Timmerman és Zitman szerint, 2004) AD=antidepresszáns

6.3.4 Glükokortikoid receptor gén

A glükokortikoid receptor gén a második példája egy olyan génnek, mely hozzájárul a stressz érzékenységhez a HPA-tengely funkcionálására való közvetlen hatása által. Vannak polimorfizmusok, melyeket a kortizol kiválasztás nyugalmi szintjét befolyásolóként írnak le, míg mások a HPA-tengely negatív visszacsatolására vannak hatással. Ha az tengelyben található aktivitás túlságosan magas, az a depresszióra lehet magyarázat, míg, ha túl alacsony, akkor a krónikus fáradtság szindrómára (CFS) (Claes, 2008). Itt is a depresszió megnövekedett stressz érzékenységgel jár. A 4.2.2. fejezetben már megtárgyalásra került az agyi glükokortikoid receptorokban található genetikai variációk létezése.

6.3.5 A 22q11 kromoszóma deléció

Az endofenotípusokon belüli heterogenitás a 22-es kromoszómán elhelyezkedő 22q11 locus hiányával (deléciójával) összefüggő különböző pszichiátriai fenotípusokból kerül ki. Ennek a locusnak a hiánya a klinikai képek egész sorát okozhatja, mint például a gyermekkori autizmust, az ADHD-t és a felnőttkori érzelmi pszichózist (GWAS Consortium, 2009).

Összefoglalva az mondható, hogy semmilyen egyértelmű endofenotípust sem találtak ez idáig.

6.4 Örökletesség a depresszió lefolyásával összefüggésben

Az örökletes faktorok abban az életkorban játszanak szerepet, melyben az első depresszív epizód manifesztálódik és az öröklődés a következő generációban befolyásolhatja a depresszió lefolyását.

6.4.1 Életkor és a depresszió lefolyása az örökletességgel összefüggésben

A depresszió első epizódja átlagosan körülbelül 30 éves korban manifesztálódik; nők esetében egy kicsit korábban (29), mint férfiaknál (32). A kezelésre jelentkező betegekben a depresszív epizód kialakulásához vezető tünetek felismerésének medián életkora 25 éves kor körül van (Spijker, 2008).

A depressziós betegek fele három hónapon belül felépül, akár kapnak kezelést, akár nem. Egy év elteltével hozzávetőlegesen a betegek 80%-a már többé nem lehangolt. Azután a gyógyulási görbe majdnem egyenletes. Ez a lefolyás emlékeztet a sebgyógyulás negyedik és végső maturációs fázisára, mely egy évig is eltarthat (hasonlítsd össze az 1.4-gyel). Mivel a felépülésre sokkal kisebb az esély az egy év elteltével, ezért logikusabb lenne ekkor krónikus betegséggént hivatkozni rá, mint két év elteltével, ami az elfogadott időkeret a DSM-IV-TR-ben.

A betegség hosszantartó lefolyása impresszív. Tizenkét éves követés után az tűnt fel, hogy a felnőtt betegek - akiknek már volt egy vagy több depresszív epizódja - közel 60%-a klinikailag releváns depresszív tüneteket tapasztalt meg ez időszak alatt (Spijker és munkatársai, 2002). Különböző alkalmakkor ezeknek a betegeknek a DSM-IV-TR-ben szereplő érzelmi zavarok elnevezésű csoport nagyon változatos diagnózisait adták.

Az idősebbekben a betegség lefolyása még rosszabb. Hat éven át intenzíven követett idősebb depressziós betegek egy csoportjának csak 23%-a gyógyult meg teljesen. 44% esetében a betegségnek ingadozó, de káros lefolyása volt, míg a maradék 32% krónikusan lehangolt maradt hat évig. Ez az idősebb kor sérülékenységéhez is kapcsolódhat (3.3.3. és 3.3.3.1.).

6.4.2 Krónikusság és visszaesés az örökletességgel összefüggésben

Az ifjúkori (I szint) negatív élmények és a gyermekkori neurózisok (III szint) depresszióval kórházi kezelésben részesült betegek körében előrejelzői a zavar hosszabb ideig való fennállásának. Korábbi pszichiátriai vagy egyéb krónikus állapotok miatti sebezhetőség, mint például a fizikai törékenység (3.3.3.1.) kapcsolatban van a depresszió krónikusabb lefolyásával. A depresszió korábbi hosszantartó epizódjai előrejelzői az elkövetkező depresszív epizódok hosszabb időtartamának. Nők esetében az élet elhúzódó nehézségeivel és a szociális támogatás hiányával is összefügg a depresszió fennállása. A depresszív epizód súlyossága és a szorongás tüneteivel járó komorbiditás szintén előrejelzői a krónikusságnak. Amiatt, hogy amint a legkedvezőtlenebb prognózisú csoport intenzívebb kezelést kap, szelekció történik, nem ismeretes, hogy milyen szerepet játszik a depresszió kezelése a depresszió időtartamának lerövidülésében (Spijker, 2008).

Egy depresszív vagy mániás epizódból való felépülés után a visszamaradó tünetek megléte növeli a bipoláris zavarban szenvedő betegekben a visszaesés lehetőségét egy 3-as faktorról (Judd és munkatársai, 2008). A kérdés, hogy vajon ez magában foglal-e különböző alcsoportokat, illetve, hogy a visszamaradó tünetekkel küzdők csoportjában a szuboptimális gyógyszeres kezelési szintek szerepet játszottak-e, megválaszolatlan marad (Meintjes és Schoevers, 2009). Az nyilvánvaló, hogy a depresszió lehet krónikus állapot.

A visszatérő depresszió fontos előjele egy korábbi epizód megtapasztalása. A depresszió minden új epizódja 16%-al növeli a visszaesés esélyét (Solomon és munkatársai, 2000).

Johan Johan most 45 éves. 32 éves korától kezdve, minden télen egy szezonális és súlyos depressziót élt át. A következőképpen írja le a rohamot: Általában könnyűnek és kipihentnek érzi magát, amikor felébred. Azonban egy depressziós epizód kezdetekor – mindig ősszel – nem sokkal ezen kellemes érzés után elnehezülés és feszültség uralkodik el rajta, mely akadályozza a beszédét. Lelassítja a mozgását és egész testében fájdalmat okoz. Néhány hét múlva más tünetek jelentkeznek, mint például nyomott hangulat, öröm hiánya, passzivitás, lehangoltság, szkepticismus, memória problémák, alvási nehézségek, étvágyvesztés és jellegzetes hangulatin-gadozások a nap folyamán. Estefelé jobban képes dolgokat elvégezni, mint napközben. Tavasz felé a depresszió fokozatosan javul. Az antidepresszánsok (amitriptilin), a fényterápia, az omega zsírsavak, vitaminok és intenzív testmozgás egy tolerálható szintre csökkentik mindezen tüneteket, de nem múlnak el. A szint olyan magas marad, hogy a munkavégzés lehetetlen.

Nem volt semmilyen nyilvánvaló kiváltó tényezője az első epizódnak és semmilyen felismerhető genetikai terhelés sem. Johannak valóban megemelkedik a stressz szintje, amikor a munkájáról kell prezentációt tartania tudományos konferenciákon. Attól a pillanattól, amikortól ismeretes a prezentáció időpontja fellépnek a szorongás, szívdobogás, verejtékezés, szájszárazság, alvás- és beszédzavar tünetei. Ezek a szorongások nagy energiát követelnek és tönkreteszik a munkájából fakadó örömet. Az ilyen jellegű szorongásokról szóló első emléke 4 éves korára nyúlik vissza. Feszültség volt a családjában, kiváltképpen akkor, amikor az apja megütötte vagy megfélemlítette őt, illetve más családtagjait. Az apa viselkedése különösen rossz volt, amikor ivott. Johan akkor úgy lebényt, hogy beszélni se tudott normálisan. Amikor a családi feszültség annyira megnőtt, hogy az apa elment, az anya órá kezdett, mint a legidősebb fiúra támaszkodni segítő az anyagi és a kisebb gyerekekkel kapcsolatos ügyekben.

Johan jelen problémái mellett, melyeken keresztül, figyelembe véve a visszaeséseket és a részleges terápiás választ is, a gyermekkori, családon belüli fizikai erőszak és az érzelmi elhanyagoltság jelentőségteljes hatással bír a stressz rendszer megváltozásának lehetőségére. Az is elképzelhető, hogy Johan túl sokat követel magától bizonyos szerepeiben. Közrejátszhatnak ezek a tényezők a depresszió előhívásában, még akkor is, ha a depressziókat alapvető jegyek és évszakhoz kötöttség jellemzik? Nem lehetetlen, hogy a transzkripció szabályozó hálózatok is megváltoznak.

6.5 A depresszió komorbiditása

A populációs vizsgálatokban a szorongásos zavarok prevalenciája jelentősen magasabb a depressziósak körében, mint azok körében, akik nem depressziósak. Depressziósokban a meglévő szorongások százalékos aránya nagyobb, mint 40%, melyre nézve a legkevésbé megerősített fóbiák a legelterjedtebbek (20%), melyet követ a generalizált szorongás (15%), a szociális fóbia (13%), a pánikbetegség agorafóbia nélkül (11%) és végül a pánikbetegség agorafóbiával

(3%). Genetikailag a depresszió leginkább a generalizált szorongással és a neurózissal van összefüggésben. Ez a három diagnózis a glutamát dekarboxiláz (GAD-1) gén egyes (single) nukleotid polimorfizmusaival egymásrautaltságban van, mely a GABA szintézisében játszik szerepet. A GABA tompító hatással bír az agyra. A depresszió co-morbid zavarainak százalékos arányait lásd a 6.2. táblázatban.

Komorbid zavarok	A depresszió százalékos előfordulása
Specifikus fóbia	20%
Generalizált szorongás	15%
Szociális fóbia	13%
Pánikbetegség agorafóbia nélkül	11%
Pánikbetegség agorafóbiával	3%
Személyiségzavar	31%
Alkoholfogyasztási zavar	40%
Nikotinfüggőség	30%
Egyéb anyagok használatának zavara	17%
Szívbetegség	17-27%
CVA (cerebrovascular accident – stroke)	14-19%
Alzheimer-kór	30-50%

6.2. táblázat. A depresszió komorbiditása egy populációs vizsgálatban (Zitman szerint, 2008)

Ezekkel a számokkal kapcsolatban szem előtt kell tartani, mennyire problematikus egy általános betegség tüneteitől megkülönböztetni a depresszió tüneteit. A depresszió növeli a fizikális megbetegedés esélyét az élet során későbbiekben, mint ahogy bebizonyosodott a myocardialis infarctus, a 2-es típusú diabetes és az arthritis esetében (Zitman, 2008). Itt is kérdésként vetődik fel a genetikai anyag kifejeződésének variabilitása (3.3.4.).

6.6 Diszkusszió

Úgy tűnik, hogy a transzkripciós szabályozó hálózatok kialakítják a saját rendszerüket, ahol is a külső faktorok, mint például a neveltetés, háború és az éhség szintén hosszútávon meghatározzák a fenotípusok kialakulását vagy nem, növelve a depresszió esélyét. Az is nyilvánvalóvá válik, hogy a védőfaktorok aktiválása hozzájárulhat a látszólag fix dinamika kedvezőbb lefolyásához, mint például az anticipáció a bipoláris zavar esetében. Ez a transzkripciós szabályozó hálózatok plaszticitásával van összefüggésben (6.3.).

Suomi (2006) azt állapította meg, hogy a SERT gén funkcionális polimorfizmusa bizonyos majmokat érzékenyvé tesz az anyai elhanyagolásra, míg másokat nem. Sőt kiderült, hogy a genetikailag szorongó majmok, akiket jó majom anyák neveltek fel, maguk is jó anyákká tudtak válni, ellentétben a genetikailag szorongó majmokkal, akiket szorongó anyák neveltek fel. Ha ezeket az eredményeket az életen át tartó stresszre való érzékenység felfedezése mellé tesszük, mely a gyermekabúzus okozta epigenetikai változások következménye, akkor ez kiemeli egy

kedvező gyermeknevelési légkör jelentőségét mint az egyik fontos feltételét a genotípusból a fenotípusba való pozitív fejlődésnek.

A „mindfulness-alapú” kognitív terápiának (Mindfulness Based Cognitive Therapy MBCT) és a pszichoterápia kognitív viselkedésanalízis rendszerének (Cognitive Behavioral Analysis System of Psychotherapy CBASP) pozitív hatása a depresszió krónikusságának javulására szintén figyelemre méltó. Mindkét kezelés különböző pszichoterápiás látásmódokat egyesít (MBTC, 2008; Wiersma és munkatársai, 2009). Ezenkívül, a rövidtávú kognitív csoportterápiának úgy tűnik, kedvező hatása van a depresszió reaktiválódására, illetve a töprengésre/törpölésre, és ezért csökkenteni látszik a visszaesés esélyét azon betegek esetében, akiknek már volt négy korábbi epizódjuk. A betegek al csoportjára, melynek fiatal korában volt az első depressziója, nem lenne könnyű ilyen módon hatni. Ez arra a nézetre alapozva érthető meg, hogy az ő depressziójuk inkább „agyi betegség” és kevésbé reakció a környezeti stresszre (Bockting és munkatársai, 2009).

Mindenki egyetért abban, hogy a visszamaradt tünetek szigorú kezelése fontos a visszaesés kockázatának csökkentésében. Hosszú távon az antidepresszánsokkal való fenntartó kezelés nem óvja meg a betegek többségét a visszaeséstől. Végül nincs azonnali genetikai kezelés a hangulatzavarokra. Az sem lehetséges, hogy gyermekeken preventív vizsgálatot végezzenek a depresszió kockázatának kiszűrésére. Mindazonáltal a depressziós gén nem létezik (Risch és munkatársai, 2009) és a specifikus endofenotípus létezése még nem bizonyított.

7 — Módszer és összefoglalás

Ez a fejezet a korábbi összes megidézett információt tartalmazza egy végső munka-modellben, mely depressziós betegek diagnózisában és kezelési tervének létrehozásában alkalmazható. Illusztrációként ennek a modellnek a segítségével két eset került kidolgozásra. Ezt követik az orvostudomány jelen fejlődésének példái, melyek a diagnosztika és a kezelés integráltabb látásmódja felé haladnak. A függelékbe olyan táblázatokat foglaltunk, melyek a depresszió jelenleg vizsgált kezeléseit a munka-modellben található szinteknek megfelelően csoportosítják. Remélhetőleg ez segít majd a napi praxisban.

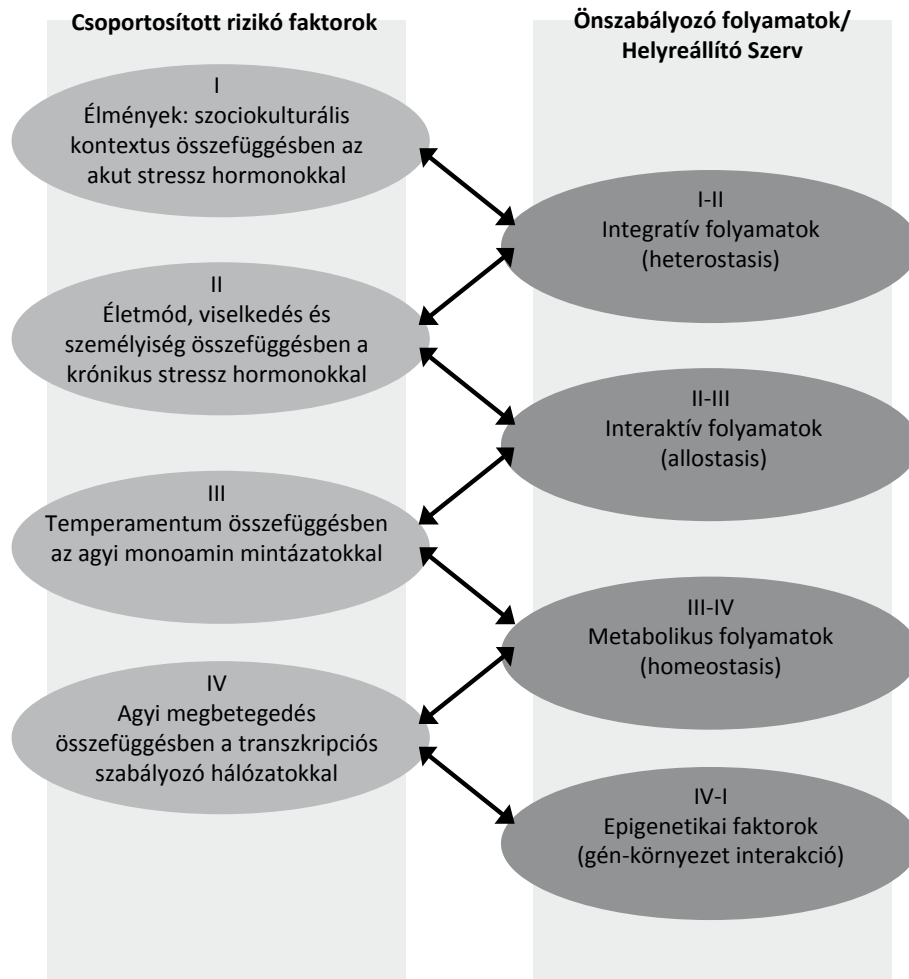
7.1 Egy individuális diagnózis felállítása

A depresszív zavar diagnózisának és kezelésének modellje a 2. Fejezetben került bemutatásra. A rizikó faktorok csoportosítása eltérő rendszerszintenként (McHugh), ugyanúgy, mint a hozzákapcsolódó funkcionális rendszerek (Loonen) és önszabályozó folyamatok (Bie van der és munkatársai). Az önszabályozó folyamatok minden szinten aktívak, amint a 3. Fejezetben bemutatásra kerültek. Valószínűleg minden szint egy eltérő önszabályozó mechanizmussal rendelkezik: heterosztázis, allostázis, homeosztázis és az epigenetikai faktorok a transzkripciós szabályozó hálózatokon keresztül.

Nem világos, hogy a rizikó faktorok és a felépülési folyamatok közötti egyensúly hogyan van fenntartva: ez az oka, hogy a „Gyógyító folyamat” szerzői (Bie van der és munkatársai, 2008) a „helyreállító szerv” metaforáját alkalmazták. A rizikó faktor szintek, a kapcsolódó funkcionális rendszerek megkülönböztetése, valamint a többi szintekre vonatkozó lehetséges következmények megkülönböztetése egyaránt jelentőséggel bír a kezelés megfelelő kiválasztására. Ezen Kompendium szerzői számára nyilvánvalóvá vált, hogy a biológiai és pszichológiai rizikó faktorok és a felépülési mechanizmusok közötti összefüggések további kutatást és felfedezést igényelnek. A 7.1. ábrán a 2. Fejezetből származó munka-modell kibővített verzióban kerül bemutatásra. A fizikális és pszichológiai okok minden egyes clustere valójában két önszabályozó folyamat segítségével van egyensúlyban tartva.

Egy diagnózis és egy kezelés felállításához a következő princípiumok kerülnek alkalmazásra:

1. A diagnózis elsősorban tüneti szinten kerül felállításra. Így, több mint egy kauzális clustert foglalhat magába. Az első lépés összhangban van a jelenleg érvényben lévő DSM



7.1. ábra. A depresszió tüneti kauzális osztályozása (McHugh szerint, 2009) a funkcionális osztályozással összefüggésben (Loonen szerint, 2009) és a fenomenológiai módszer szerinti felépülési folyamatok közötti interakció (Bie van der és munkatársai, 2008)

osztályozáson belüli diagnosztikai módszerrel. A biográfia (I szint) és a pszichológiai faktorok, különösen az életmód (II szint) feltárása a szomatikus anamnézissel (III) és a családi részletekkel együtt (IV) individualizálják az első diagnózist.

2. Ezekre az adatokra alapozva hozható egy feltételezés, mely szerint a kauzális clusterek benne vannak (és benne voltak) a jelenlegi depresszió kialakulásában. A kialakulás irányvonalából következik, hogy vajon van-e a szimptomatológiának *pszichoszomatikus* vagy *szomatopszichológiai* fejlődése. Egy pszichoszomatikus dinamikában a kezelés *indulási pontja* az integratív és interakciós folyamatokhoz való kapcsoláson és megerősítésen nyugszik. Egy szomatopszichológiai dinamikában a metabolikus folyamatok szolgálnak a terápia alapjául. Az a megközelítés, mely a 7.2. táblázatban illusztrált dimenziókat alkalmazza szintén ehhez a második diagnosztikai lépéshez tartozik.
3. Az a kérdés, hogy: van-e egy keményedési/lassulási dinamika, melyben a gyógyulás lelassul vagy elakad egy bizonyos szakaszban, illetve fordítva, egy feloldódási/gyorsulási fejlődés? A krónikusság egy keményedési dinamikát mutat. A depresszió akut epizódja

vagy a hypomaniás illetve a mániás epizódok feloldódási tendenciával rendelkeznek. Egy hosszantartó depresszív epizód, vagy egy bipoláris zavar is előidézhethet krónikusságot vagy keményedést, mely a kindling, szenzitizáció és anticipáció fent leírt mechanizmusára alapozódik. A krónikusság a rizikó faktorok két alsó szintje közreműködésének következménye (III és IV szintek) és teljesebb körű terápiás erőfeszítést igényel. Kevesebb a spontán felépülés.

4. A depresszió súlyosságának foka, időtartamával együtt meghatározza azt a szintet, amelyről a kezelést először indítani kell. A súlyos depressziók először is egy kényszerítő megközelítést igényelnek a biztonság és a közvetlen általános javulás érdekében. Mindazonáltal még a súlyosabb depressziókban is felmérhető, hogy a beteg passzívabb szerepbe legyen-e helyezve vagy lehet-e jobban folyamodni a beteg saját erőfeszítései felé.

7.2 Esettanulmányok

7.2.1 Anna

Anna jelenleg 63 éves asszony, aki tizenhat éve özvegy. Férje halála óta kezdett egyre hosszabb depresszív epizódoktól szenvedni; a jelenlegi 8 hónapja tart. Soha nem voltak pszichotikus tünetei. Általános depresszív hangulattól és az öröm elvesztésétől szenved. Fáradtságra, a koncentráció elvesztésére és lelassulásra panaszskodik.

Szerencsére még mindig reményteljes perspektívát táplál a jövő iránt és nincsenek halállal kapcsolatos gondolatai. Reménytelenül próbálja felvidítani magát, de úgy látszik, nem sikerül megvetni a lábát, olyannyira, hogy úgy érzi, alig tud megbirkózni a helyzettel. Étvágya elvesztése miatt nagyon sokat fogyott. Súlyos alvási problémái voltak, melyek végül teljes álmatlanságot idéztek elő. Annának mindig problémái voltak a kisebbrendűség és az önvád érzésével, melyek mostanra jelentősen megnöttek. Sőt az az érzése, hogy ő két részből áll: egy alsó részből a diafragmától lefelé abdominális fájdalommal, és egy felső rész mindenféle érzet nélkül, ahol úgy érzi, ő ott sincs. Főleg, amikor azok az emberek, akiket szeret, távoznak, - vagy bizonyos helyzetekben, melyekben erőtlennek érezte magát - úgy érzi, hogy egy kisgyerek szintjére ereszkedik, annak megfelelő viselkedéssel és gondolkodási mintákkal. Ezt súlyos szorongás kíséri. Gyermekként megtanulta úgy kontrollálni magát, hogy ne irritálja édesanyját. Azt hiszi, mások nem veszik észre depresszióját. Körülbelül tíz növekvő időtartamú depressziós epizódon felül az elmúlt néhány évben emelkedett energiaszintű, egymást követő epizódok, pénzköltés, sok beszélgetés és kevesebb alvási igény volt. Néhány évvel ezelőtt súlyos myocardialis infarktusa volt. Naponta 15 cigarettát szív.

Múltjára vonatkozóan, azt mondja, hogy a második világháború alatt fertőzőes megbetegedésben meghalt az édesapja, hat héttel az ő születése előtt. Az édesanyja, aki mindig is labilis volt, teljesen megzavarodott és elhanyagolta őt és a nővérét. Az anyja fizikailag is bántalmazta gyermekeit és az akkor velük élő mostohaapja szexuálisan megerőszakolta Annát. Ezenfelül egyszer családi környezetén kívül is megerőszakolták és egy más alkalommal szexuálisan zaklatták. Természetéből fakadóan vidám és kalandvágyó gyermek volt, akinek meg kellett tanulni elnyomnia a lázadó természetét annak érdekében, hogy ne kerüljön ellentétbe az anyjával. Az érzelmek elfojtása mindmáig megmaradt motívum a számára. Nem kapott a múltbeli eseményekre egyéni pszichoterápiás kezelést.

Anna esetének értelmezése

Meg kell kísérelni Anna jelen tüneteit megkülönböztetni az idővel kialakult tüneteitől. Azután a tüneteket és a fejlődési lépéseket a rendszerszintnek megfelelően elosztani: integratív rendszer, I; interakciós rendszer, II; metabolikus rendszer, III; és genetikai faktorok vagy krónikusság, IV.

Az itt és most tüneteinek az osztályozása a következő:

II. Szint: a személyiség elvesztése, csökkent önbecsülés, szorongás, alvási problémák, dohányzás;

III. Szint: depresszív hangulat, anhedónia, kimerültség, kognitív problémák, étvágy csökkenés, hypomania;

IV. Szint: krónikusság, myocardialis infarktus.

A kialakulási történetre nézve az osztályozás a következő:

I. Szint: özvegy, regresszió, apa halála, érzelmi elhanyagoltság a családban, melybe született, szexuális erőszak a családon belül, melybe született, családon kívüli megerőszakolás és szexuális zaklatás;

II. Szint: igénye a kontrollra, saját érzelmek elfojtása;

IV. Szint: a depresszió visszatérő epizódjai, myocardialis infarktus.

A valódi tünetek főként a metabolikus szinten (III.) játszanak szerepet, valamint található számos súlyos trauma is a kialakulásban (I. szint). Azon a kérdésem kívül, hogy vajon van-e bipoláris II zavar, a mostani tünetek elsősorban a jelenlegi elhúzódó depresszió hatékony kezelését (III-IV szint) követelik meg, természetesen a folyamatban lévő és növekvő krónikusságot is figyelembe véve. A gyógyszeres kezelésen felül a krónikusság talán csökkenthető a mindfulness terápiával (I. szint), mely a szenzitizációt is áttörheti (IV. szint). A mindfulness terápia elősegítheti a negatív gondolatok csökkentését is (III. szint). A futás érdekes opció lehet a metabolikus folyamatok (III.) stimulálására. A depresszió a dohányzással együtt növeli egy következő myocardialis infarktus kockázatát. A futás ugyanakkor növelheti az esélyét arra, hogy leszokjon a dohányzásról. A professzionális pszichoterápia hozzájárulhat az eltemetett spontaneitás (III.) helyreállításához, segíthet, hogy elkezdje a sok elszenvetett veszteségét meggyászolni (I.) és egy későbbi szakaszban talán segít neki integrálni a különböző traumatikus élményeit. Mindazonáltal, nem kevésbé fontos megerősíteni Anna szociális beágyazódását és segíteni neki abban, hogy egy új perspektívát találjon az életében (I.-II.).

Mivel az *okok* megjelennek az I. és a III./IV szintek közötti interakcióban, a kezelés először stabilizációval (III./IV.) kezdődik annak érdekében, hogy egy megfelelő gyászfolyamat segítségével (I.) saját maga új látásmódjához érkezzon el (II.), mely gyarapíthatja az életstílus változásokat. És valóban, a III./IV szint lítium kezelése jelentősen javította az állapotát.

7.2.2 Frederieke

Frederieke 60 éves asszony, aki 4 héttel ezelőtt az első depressziójával kórházi kezelés alatt állt egy pszichiátriai klinikán. Soványnak és valamelyest fiúsnak látszik, megjelenése megfelel a korának; könnyűjárású és légyszavú. Nem kelti azt a benyomást, mintha depressziós lenne; nincs semmilyen pszichomotoros retardáció. Feltűnő, hogy az interjú fő részében a mellkasa mozdulatlanul tűnt. Idáig az antidepresszánsoknak és a nyugtatóknak semmilyen pozitív hatása nem volt. A depresszív hangulat két évig folytatódott és munkából való távolléthez vezetett. A nyomott hangulattal együtt a szorongás és a pánik homályos érzéseitől is szenvedett minden este, amikor próbált elaludni, mely akkor is meg szokott jelenni, ha figyelmét a korlátozott légzésére összpontosítja. Súlyos elalvási gondjai vannak, fáj a feje és nem tud összpontosítani olvasás közben, melyre a szemész nem tud magyarázatot adni. Hetente egyszer igazán élvezzi, amikor unokáira vigyáz. Gyakran fáradt.

Elő történetét figyelembe véve azt mondja, hogy ő egy hatgyermekes család legidősebb tagja. Kisbabaként, csecsemőkori ekcémában és súlyos asthmában szenvedett, ami miatt kórházba kellett fekiüdnie kisgyermekkorában. Gyakran fordult elő, hogy levegő után kapkodott éjjel, így aludni sem tudott eleget. Ami érdekes, hogy nem emlékszik szorongásra, de arra igen,

hogy soha nem ébresztette fel szüleit azért, mert „úgy sem tudnának semmit sem tenni”. Az asthmája fokozatosan eltűnt, amint elérte az iskolás kort. Az általános iskola utolsó éveiben az egyik tanár leócsárolta őt. Erről sem beszélt soha. Tudja, hogy akkor már nem volt önbecsülése és ez olyan valami volt, amitől soha sem tudott megszabadulni. Ezen problémák ellenére, vidám gyermek volt, aki mindig beépült a csoportba. Amikor 24 éves volt, az első férje egy balesetben meghalt. Frederieke néhány hetes terhes volt akkor. Nagy sokkot jelentett ez számára és a hite, hogy a dolgok majd jól alakulnak, megrendült. Később ismét férjhez ment, ennek örült is és született még három gyermeke. Nagy örömet lelt az anyaságban. Miután a gyermekeknek már nem volt olyan nagy szükségük a gondoskodásra, elkezdett titkári munkát végezni, mindaddig, amíg nem volt képes azt folytatni. Depressziós tünetei következtében foglalkozásokra járt, ahol veszteség élményét kezdte feldolgozni. Ez szembesítette az örökké jelenlévő feszültségével, önbizalomhiányával és az erős kontroll ügyekkel.

Frederieke esetének értelmezése

Frederieke itt és most tünetei sokkal kevésbé krónikus jellegűek, mint például Annáé, annak ellenére, hogy egy kóros lehangoltság (dysthymia) megléte nem szabályozható:

- I. Szint:** nincs javulás antidepresszánsokkal és nyugtatókkal;
- II. Szint:** korlátozott légzés, fejfájások, szorongás és pánik érzése, problémás elalvás, karcsú felépítésű és „könnyedség”;
- III. Szint:** kognitív problémák, depresszió és fáradtság két éven át.

A tünetek kialakulásának történetével kapcsolatban:

- I. Szint:** a depresszió eme kezdő epizódja, valószínűleg egy elszenvedett veszteség jelentőségének, a gyermekként a szülői érzelmi támogatás hiányának, az első férj elvesztésének és az (adminisztratív) munka elvesztésének felismerésére adott reakció;
- II. Szint:** krónikus asthma, túlkompenzálás, kisebbségi érzések.

Ez vezet depressziójának következő értelmezéséhez.

Frederieke esetében úgy tűnik, hogy a szabványos gyógykezelés, a depressziójának reagáló elemével nem illeszkedik össze. Először is a kezelés a pszichoterápiás megközelítési vonalat indíthatja el, összpontosítva veszteség élményének integrálására. Azután, meg lehet nézni az I. szintet, hogy kiderüljön, hogyan alkalmazhatja adottságait a szociális kapcsolatai javítására. Egy „belső utazás” következtésképpen segíthet neki felfedezni belső világának különböző aspektusait és nem csak a negatívakat. Művészien irányított professzionális pszichoterápia nagyon megfelelő lenne itt. Az alvás javítható testgyakorlással, és a nap végén a jobb „kilégzés” érdekében pedig, javasolt az újságolvasgatás és relaxációs gyakorlatok végzése.

Összefoglalás

Így, a különböző szintek feltérképezése, ebben a két esetben, a változatos tünetek áttekintését adja, és egy kezelési terv megvalósításának kézikönyvét nyújtja.

7.3 Rendszerbiológia és a személyre szóló orvoslás

Van der Greef és Hankemeier (2009) egyik oldalon megkülönböztetik az általános homeosztatisz dinamikát kontinuumát rezilienciával (általános egészség promóció) és a másikon oldalon a betegség menedzselését a tünetekre összpontosítva. Amennyiben a homeosztázis fenntartása hatékony az önszabályozás aktiválásának segítségével, a személy egészséges marad. Az intervenciók alkalmazhatók maga a személy vagy a terapeuta által. Ezek a reziliencia támogatására

összpontosítanak, mint például stressz csökkentés, életmód változtatás, meditatív gyakorlatok. Egy akut depresszív epizód idején vagy krónikusságban előfordulhat egy megváltozott allosztatikus egyensúly, mely oka a kényszergyógykezelés előírásának. Van der Greef és Hankemeier szerint a „Személyre szóló Orvoslás” összhangban lehet egy biológiai alappal, ahol sok „biomarker”, mint egy ujjlenyomat feltérképezhető és így láthatóvá válik az általános homeosztázis elvesztésének folyamata és az önszervezésben bekövetkezett változás. Ők hasonlatosságokat látnak azzal, ahogyan az ősi gyógyító módszerek, mint a kínai és az ayurvédikus orvoslás hatottak az egyes betegeire. A nyugati orvoslás a „betegség menedzselés” megközelítést választotta. Az ebből eredő gyógyszerek nem individualizáltak; csoport vizsgálatok érvényesítik. Az olyan technikák segítségével, mint a „metabolomika”, a „proteomika” és a transzkriptomika – mind rendszerbiológiai diagnosztikai technikák – a nyugati orvoslás diagnosztikája is természetesen individualizálható és kikutatható, hogy mely gyógyszereknek van leginkább hatásuk a kérdéses betegeire.

A Kínai Orvoslásra vonatkozó rendszerbiológiai vizsgálatokból leszűrhető, hogy idáig nem bizonyított gyógyító módszerek relevánsnak és hatékonyak tűnnek ezzel a technikával. Így Wietmarschen (2009) felfedezte a modern biomarkerekkel végzett vizsgálatokra alapozva, hogy a reumatizmus diagnosztikájának kínai formái megegyeztek a rendszerbiológiai altípusokkal. Van der Greef és Hankemeier érvelése: „a rendszer-alapú molekuláris fenotípus étrenddel, pszichológiával és környezeti aspektusokkal együtt való integrálása egy „totális csomagba”, mindezt megtéve valakinek az életútja számára; forradalmi igény az egészségügyben.”

A módszerük az individuális beteg-követésre is összpontosít annak érdekében, hogy fel lehessen mérni, hogy a kezelés vajon hasznos-e. Természetesen évekbe fog telni, amíg egy ilyen megközelítés elterjedt gyakorlattá válik, de a fejlődés iránya egyértelmű: a hatékonyabb orvoslásnak az egyénre kell összpontosítania és amennyire lehetséges, a beteg öngyógyító erőire alapoznia.

7.4 Integrált pszichiátria

A depresszió egy integráló megközelítést igényel, amint azt minden terapeuta tudja. Mindazonáltal már a 2. Fejezetben láttuk, hogy a biopszichoszociális modellből (Engel, 1977) ez a téma eltűnt. Ez a modell nem egy explicit rendszerszemléleten alapul. Ha az egyén kerül a kezelés középpontjába, akkor az ember határozottan az orvoslás nem-konvencionális rendszereivel kerül szembe. Ezek a rendszerek nemcsak a fizikális vagy biológiai faktorokon alapulnak, melyek a betegség alapját képezik. Sőt, figyelembe veszik a komplex, nem-lineáris folyamatok szerepét és azt a gondolatot, hogy a tudatnak lehetnek nem-lokális hatásai az egészségre és a betegségre. Az agyműködés jelen tudományos modelljei nem képesek megmagyarázni a tudat szerepét a gyógyító folyamatokban.

Az integrált pszichiátria a következőkön alapul (Hoenders és munkatársai, 2010):

- a A terápiás kapcsolat optimalizálása
- b Nyitott, mégis kritikus hozzáállás minden terápiás diszciplínához és rendszerhez az *evidencia-alapú orvoslás* alapján
- c Összpontosítás az egészség és jó közérzet elősegítésére
- d Kezelés egy holisztikus látásmódon nyugvó *gyógyító környezetben*

Az integrált orvoslásban az egészséget a fizikális, a biológiai, a pszichológiai és a spirituális faktorok közötti többszörös hierarchikus szinteken időben és térben elrendezett komplex interakciók kifejeződésének tekintik (Bell és munkatársai, 2002; Reilly, 2001). A nem-konvencionális

kezelések iránti szükséglet azért nőtt meg, mert a hagyományos antidepresszánsoknak, úgy tűnik, korlátozott a hatékonyságuk, és az ezekkel a gyógyszerekkel járó kockázatok gyakran nagyobbak, mint a kívánt terápiás hatások (Keitner, 2004). Mindazonáltal fontos felismerni, hogy az integratív pszichiátriának nincs koherens, integráló elmélete ugyanúgy, mint ahogyan nincs egyetlen gyakorlati, klinikai módszer a kollektív kezelési módszerek kiértékelésére. Meglepő, hogy a standard antidepresszánsok kutatása a hatásosság egy feltételezett mechanizmusán alapszik, még azelőtt, hogy egy gyógyszert a piacra bocsátanak a biztosítók, illetve a kormány visszatérítési támogatásával, ugyanakkor a komplementer kezelésekkel kapcsolatban fordított a helyzet. Ebben az esetben már ott található egy klinikai gyakorlat, és utóbb kerül elvégzésre ezeknek a specifikus nem-konvencionális gyógyító módszereknek a biztonságára és összehasonlíthatóságára vonatkozó kutatás. A másik különbség az, hogy a biomedicinális kutatás inkább alapul egy gyógyszeren, mely aztán minden tünetet kezel. A nem-konvencionális módszerekben gyakran a kezelések rendszere kerül alkalmazásra, melyben a különböző kezelések szinergikusan támogatják egymást, tehát az egész jobb eredményt produkál, mint a részeinek összege.

Egyébként a standard kezelések variálása is rendelkezésre áll, melyekre nézve a gyakorlat-alapú kutatás alkalmasabb, mint egy kettős vak, randomizált, kontrollcsoportos vizsgálat (Fonnesbo és munkatársai, 2007). Amikor a kutatás az individuális betegre alapozódik, akkor a tapasztalt kezelőorvos iskolázott, fenomenológiai klinikai döntéséhez rendelkezésre áll egy központi módszertani terület a minta felismerés és a minta alkalmazás tekintetében (lásd a következőt is: Baars, 2009).

7.5 A depresszió diagnózisának és terápiájának összefoglalt modellje

A 7.1. Táblázat összefoglalja azokat az elemeket, melyek alapul szolgálnak egy olyan diagnózis felállításához, mely az egyénre összpontosít és elősegíti egy individuális kezelési terv kialakítását. A táblázatban a négy különböző szint kategorizálva van.

Rizikó faktor	Rendszerdinamik	Reziliencia	Integrált pszichiátriai kezelés
Negatív eseményekre való reakció	Integratív	Heterosztázis	Spirituális vagy bioenergetikai kezelés
Romboló válasz minták	Interakciós	Allostázis	Életmód változtatás
Szorongásra, stresszre, agitációra való érzékenység	Metabolikus	Homeosztázis	Biokémiai terápia
Agyi megbetegedés	Genetikai	Epigenetika	Biomechanikai terápia

7.1. táblázat. A depresszió diagnózisának és terápiájának összefoglalt modellje

A 7.2. táblázatban négy különböző dimenzió került megjelölésre, melyekkel a tünetek finomíthatók. Három különböző „agyi rendszer” leírásával segít irányítani a különböző szinteket: a központi agy, az érzelmi agy és a „tudattalan” agy. Az utóbbi magába foglalja az immunrendszert és különböző hormonokat.

Szomatopszichikus		Pszichoszomatikus
Feloldó		Keményedés
Betegség menedzselés		Önszabályozás
Tudattalan agy	Érzelmi agy	Központi agy

7.2. táblázat. *Kiegészítő felosztások*

A Függelék négy táblázatot tartalmaz, melyek meghatározzák a terápiás beavatkozások egy lehetséges felosztását, a hatékonyság négy leírt szintjének megfelelően elrendezve.

A — Függelék

A függelék a depresszió kikutatott kezelési módszereinek áttekintő táblázatait tartalmazza. A (T) a Trimbos Intézetből származó evidencia szintet jelöli (Hollandia, 2007). Az (L) a Lake szerinti evidencia szint (2007). Az (L&S) a Lake és Spiegel szerinti evidencia szint (2007). Az evidencia szintek az alábbi táblázatokban nyomon követhetők.

A.1 Integratív kezelés (táblázat)

Kezelés	Beigazolódási szint
EMDR	
Narratív terápia	
Biblioterápia	2(T)
Önmenedzselés	1-3(T)
Tanácsadás	3(T)
Pszichoszociális beavatkozás	3-4(T)
Művészetterápia	3(L)
Figyelmes zenehallgatás	3(L)
Spiritualitás, Vallásosság: major depresszió csökkent kockázata	1(L&S); 2(L)
Terápiás érintés: Csökkent súlyosságú depresszív hangulat	3(L)
Qigong: Javulás az általános jó közérzetben	3(L&S)
Enyhe depresszió probléma megoldó terápiája	1(T)
Pszicho-képzési csoport	1(T)
Internet pszicho-képzés	3(T)

A.2 Interakciós kezelés (táblázat)

Kezelés	Beigazolódási szint
Fénykezelés: 10 000 Lux; nem szezonális depresszióra	3(T); 3(L)
Tompított zöld, kék, vörös fény téli depresszióra	3(L)
D vitamin téli depresszióra	3 (L)
Magas sűrűségű, negatív ionok téli depresszióra	3(L)
IPT	1(T)
CBT	1(T)
Stressz csökkentés/Relaxáció	4 T)
Antidepresszánsok	1-3(T)
Benzodiazepinek	1(T)
Melatonin	
Thyroid hormon	
MBCT	2(L&S); 1-2(L)
Jóga	2(L&S); 1-2(L)
Szívkoherencia tréning EEG-biofeedback segítségével	2(T); 2(L)
Fény helyett St. John's Wort (orbáncfű) a depresszió moderálására	1(L&S); 2(L)
Alváshiány	1(T)
Futás terápia	2(T)

A.3 Metabolikus kezelés (táblázat)

Kezelés	Beigazolódási Szint
Antidepresszánsok	1 (T)
S-adenozil-metionin, vajon szinergikus-e a hagyományos antidepresszánsokkal vagy nem	1(L)
B6, B12, Folsav, C, D, E vitaminok, mint szinergikus terápia	2(L)
Omega-3 zsírsavak	1(L&S); 2-3(L)
Étrend: korlátozott mennyiségű kávé és cukor, több zsíros hal és tápláló ételek	1(L&S); 3(L)
Ayurvédikus gyógynövények	3(L)
5-hidroxi-triptofán	2-3(L)
L- triptofán	2-3(L)
Acetil-L-karnitin	2-3(L)
Inozitol	2-3(L)
Dehidroepiandroszteron (enyhétől a mérsékelt depresszióig)	2-3(L)
Kortizol csökkentők: Ketokonazol, Aminoglutemid, Metyrapon	3(L)
ECT	
TMR	
CBT	1(T)
MBCT	
CBAT	
Mindfulness	
Akupunktúra	3(L)
Klasszikus homeopátia	2(L&S); 3(L)
Hipertermikus fürdők	3 **
Lítium-pótlás triciklusos antidepresszánsokhoz (TCA)	1(T)
T3 pótlás	2-3 T)
Akupunktúra: nők számára	1(L&S)
Egyéb	3(L&S)

A.4 Genetikai faktorok a kezelésben (táblázat)

Kezelés	Beigazolódási Szint
Nevelés	
Vallás	
Kedvező szocio-gazdasági körülmények	
Fizikai aktivitás	2(T); 1(L)
CBASP	***

A.5 A Trimbos Intézet által alkalmazott osztályozás megvilágítása, a depresszióra vonatkozó multidiszciplináris irányelveik alapján (Hollandia, 2007)

Prevencióra illetve terápiára vonatkozó cikkek

- A1. szisztematikus áttekintések, melyek legalább néhány A2-es szintű vizsgálattal foglalkoznak, melyek független vizsgálatok eredményeivel megegyezők;
- A2. jó minőségű, randomizált összehasonlító klinikai vizsgálatok (randomizált, kettős vak, kontrollcsoportos vizsgálatok), melyek kielégítő méretűek és következetesek;
- B. gyenge minőségű vagy nem kielégítő méretű randomizált klinikai vizsgálatok, illetve egyéb összehasonlító tanulmány (nem-randomizált, összehasonlító kohorsz-tanulmány, eset-kontroll-tanulmány)
- C. nem-összehasonlító tanulmány;
- D. szakértők, például munkacsoportok tagjainak véleménye.

Konklúziók szintje

1. minimum 1 szisztémás áttekintés (A1) vagy legalább 2 tanulmány az alapja, melyek az A1 vagy A2 szinten egymástól függetlenek
2. legalább 2 tanulmány az alapja, melyek egymástól függetlenül valósultak meg a B szinten
3. 1 A2-es vagy B szintű, illetve C szintű tanulmány/tanulmányok az alapja
4. Szakértők publikált véleménye vagy munkacsoportok tagjainak véleménye

James Lake által alkalmazott osztályozás megvilágítása (2007)

Mivel a fenti terápiás táblázatok tartalmazzák az integrált pszichiátriából vett depressziós kezelési módszereket is, idézni fogunk Lake kiváló könyvéből, mely az integrált pszichiátriáról szól, és felidézzük azokat a kritériumokat, amelyekre alapozza a kvantitatív és kvalitatív vizsgálatokat (Lake, 75. oldal, 2007).

- 1. Szint.** A bizonyíték kielégítő igazolása. A módszert alkalmazzák és az hatékony. A szisztémás áttekintések eredményei meggyőzőek vagy nagyon sokatmondóak, illetve három vagy több szigorúan megszervezett kettős vak, randomizált, kontrollcsoportos vizsgálat állt rendelkezésre. A kérdéses kezelési módszert a gyakorlatban alkalmazó szakemberek reprezentatív csoportja is támogatja.
- 2. Szint.** A bizonyíték provizórikus igazolása. A módszert alkalmazzák és valószínűleg hatékony. A szisztematikus áttekintések nagyon sokatmondóak, de vagy nem teljesen következetesek, vagy túl kevés vizsgálat állt rendelkezésre, illetve a három vagy annál több szigorúan megszervezett kettős vak randomizált, kontrollcsoportos vizsgálat bár

erős indikációkat nyújtott, de nem egészen következetesek. Szakemberek reprezentatív csoportja támogatja a kérdéses kezelési típust.

- 3. Szint.** Provizórikusan hatékony. A módszert alkalmazzák és feltehetően hatékony. Kevesebb, mint három jól szervezett vizsgálat áll rendelkezésre. A vizsgálatok vagy az esetekről szóló jelentések eredményei korlátozottak és inkonzisztensek, illetve mennyiségileg túl kevés jó vizsgálat áll rendelkezésre, amelyekből egy szisztematikus áttekintés vagy meta-analízis elvégezhető. A kezelést alkalmazzák, de vitatható marad. Mindazonáltal van elegendő számú, a kezelésben járatos szakember.
- 4. Szint.** Megcáfolt. Annak ellenére, hogy a kezelést alkalmazzák a gyakorlatban, nincs semmilyen tudományos bizonyíték, mely alátámasztaná alkalmazását.

Lake megjegyzi, hogy íly módon a medicina minden formája kategorizálható a bizonyíték igazolásával összhangban. Rámutat, hogy a kettős vak, randomizált, kontrollcsoportos vizsgálat az arany standard a biomedicinális kutatásban. Mindazonáltal, a klinikai döntéshez a kohorsz vizsgálat az arany standard.

Lake és Spiegel által alkalmazott osztályozás megvilágítása (2007)

A Függelék A táblázata egy olyan táblázat, melyben a komplementer és alternatív medicina hatékonyságára vonatkozó tudományos bizonyítékok kerülnek osztályozásra a következő kritériumok szerint:

- 1. Szint.** Egy elfogadott, alkalmazott depressziós terápia, mely egy szisztematikus áttekintésen vagy három, illetve több randomizált, kontrollcsoportos vizsgálaton alapszik.
- 2. Szint.** Egy alkalmazott módszer, mely nyílt vizsgálatok, illetve háromnál kevesebb randomizált, kontrollcsoportos vizsgálat ellentmondásmentes eredményein alapszik.
- 3. Szint.** Egy alkalmazott módszer, mely szilárd tapasztalatok alapján támogatott, de kevés vagy semennyi vizsgálaton rendelkezik.

A függelékhez felhasznált irodalom

- ** Anthroposophic Medicine (Kienle, Kiene, Albonico, Stuttgart, New York, Schattauer, 2006). This describes the improvement of serious depression through the use of hyperthermia baths. Lake, JH, and Spiegel D. (Eds.). Complementary and alternative treatments in mental health care. Washington DC, American Psychiatric Publishing Inc., 2007.
- * Stammes, R, and Spijker J. Fysieke training bij depressie; een overzicht. Tijdschrift voor Psychiatrie, 2009, 51 (11), 821-830.
- *** Wiersma, JE, Schaik van DJF, Blom MJB et al. Behandeling voor chronische depressie: cognitive behavioral analysis system of psychotherapy (CBASP). Tijdschrift voor Psychiatrie, 2009, 51 (10), 727-736.

Irodalomjegyzék

Előszó

CAHCIM, 2009 : www.imconsortium.org

Cuijpers P Smit F, Bohlmeijer E, Hollon SD, Andersson G. Efficacy of Cognitive Behavioural Therapy and Other Psychological Treatments for Adult Depression: Meta-analytic Study of Publication Bias. *Brit J Psychiatry* 2010; 196:173-178.

Eisenberg DM, Davis RB, Ettner SL. Trends in Alternative Medicine Use in the United States, 1990-1997. *JAMA* 1998; 280 (18): 1569-1575.

European Parliament. “Resolution Regarding the Status of Non-Conventional Health Care” (A4-0075/97 (PB. Nr. C 182 of 16/06/1997 p. 0067)). Available at: www.europarl.eu.int

Hoenders HJR, Appelo MT, Milders CFA. Complementary and Alternative Medicine (CAM) and Psychiatry: Opinions of Patients and Psychiatrists. *Tijdsch Psychiatrie*, 2006; 48 (9):733-737.

Hoenders HJR, Appelo MT, Brink H van den. Integral Psychiatry in Practice; Investigate All and Keep What is Good. *Maandblad Geestelijke Volksgezondheid* 2008; (8), 9: 718-725.

Hoenders HJR, Appelo MT, Brink H van den et al. Guidelines for Complementary and Alternative Treatment; Towards Responsible Practice in Mental Health Care [Protocol voor complementaire en alternatieve geneeswijzen; naar een verantwoorde toepassing binnen de ggz]. *Tijdschrift voor Psychiatrie* 2010; (52), 5: 343-348.

Kirsch I, Deacon BJ, Huedo-Medina B et al. Initial Severity and Antidepressant Benefits: a Meta-analysis of Data Submitted to the Food and Drug Administration. *PLoS Med* 2008; 5: e45.

Turner EH, Matthews AM, Linardatos E et al. Selective Publication of Antidepressant Trials and its Influence on Apparent Efficacy. *New England J Med* 2008; 358: 252-260.

WHO 2003. “Traditional Medicine Strategy 2002 – 2005”. Available at: www.who.int

WHO 2008: <http://www.who.int/medicines/areas/traditional/congress/en/index.html>

1. fejezet

Beekman, ATF and Marwijk HWJ van. Epidemiology of Depression [De epidemiologie van depressie]. In: Huyser J, Schene AH, Sabbe B et al (Eds). *Handbook of Depressive Disorders [Handboek depressieve stoornissen]*. Utrecht: de Tijdstroom; 2008.p. 13-27.

- Bie G van der, Scheffers T, Tellingen C van. *The Healing Process. Organ of Repair*. Driebergen: Louis Bolk Instituut; 2008.
- Bijl RV, Zessen G van, Ravelli A. Psychiatric Morbidity among Adults in the Netherlands: the NEMESIS-Study II. Prevalence of Psychiatric Disorders. Netherlands Mental Health Survey and Incidence Study. *Ned Tijdschr Geneesk* 1997; 141: 2453-2460.
- Cuijpers P, Smit F, Bohlmeijer E et al. Efficacy of Cognitive-Behavioural Therapy and Other Psychological Treatments for Adult Depression: Meta-analytic Study of Publication Bias. *Br J Psychiatry* 2010; 196: 173-178.
- Dehue T. *The Depression Epidemic [De depressie-epidemie]*. Amsterdam: Augustus; 2008
- Fournier JC, DeRubeis RJ, Hollon SD et al. Antidepressant Drug Effects and Depression Severity: a Patient-Level Meta-Analysis. *JAMA* 2010; 303(1): 47-53.
- Hengeveld MW. Psychiatric Diagnostics: What is it All About? [Psychiatrische diagnostiek: waar gaat het eigenlijk over?] *MGV* 2010; 10 (5): 377-388.
- Loonen AJM, Hovens JE, Timmerman L. Anhedonia [Anhedonie]. In: *Handbook of Functional Psychiatry [Handboek Functionele Psychiatrie]*. Hovens J E (red). Utrecht: de Tijdstroom; 2008: 73-87.
- McHugh PR. Striving for Coherence. *JAMA* 2006; 293: 2526-2528.

2. fejezet

- Adriaenssens P. Depression and Trauma in Children and Adolescents [Depressie en trauma bij kinderen en adolescenten]. In: Wit C de, Braet C, Snaterse T (Eds). *Treatment of Depression in Children and Adolescents [Behandeling van depressie bij kinderen en adolescenten]*. Lisse: Swets en Zeitlinger; 2000.
- American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. Washington DC: APA ; 1994. 4th edition.
- Antonovsky A. *Health, Stress, and Coping*. San Francisco: Jossey Bass; 1979.
- Bie G van der, Scheffers T, Tellingen C van. *The Healing Process. Organ of Repair*. Driebergen: Louis Bolk Instituut 2008.
- Dehue T. *The Depression Epidemic [De depressie-epidemie]*. Amsterdam: Augustus; 2008.
- Engel GL. The Need for a New Medical Model: a Challenge for Biomedicine. *Science* 1977; 196: 129-136.
- First MB, Donovan S, Frances A. Nosology of Chronic Mood Disorders. *Psychiatric Clinics of North America* 1996; 19: 29-39.
- Kirsch I, Deacon BJ, Huedo-Medina TB et al. Initial Severity and Antidepressant Benefits: a Meta-Analysis of Data Submitted to the Food and Drug Administration. *PLoS Med* 2008; 5: e45.
- Loonen AJM, Hovens JE, Timmerman L. Anhedonia [Anhedonie]. In: Hovens JE (red). *Handbook of Functional Psychiatry [Handboek functionele psychiatrie]*. Utrecht: de Tijdstroom 2008. p. 73-87.
- McHugh PR. Striving for Coherence. *JAMA* 2006; 293: 2526-2528.
- Nassir Ghaemi S. The Rise and Fall of the Biopsychosocial Model. *Br J Psychiatry* 2009; 195: 3-4.
- Parker G. Antidepressants on Trial: How Valid is the Evidence? *Br J Psychiatry* 2009a; 194: 1-3.
- Parker G. Diagnosis of Depressive Disorders. In: Herman H, Maj M, Sartorius N (Eds). *Depressive Disorders, 2009 Third Edition*; Chicester, Wiley and Sons. p. 1-27.
- Postma DD en Schulte PFJ. The Mood Disorder Questionnaire [De stemmingsstoornisvragenlijst] (MDQNL), an Aid for Better Recognition of Bipolar Disorder [een hulpmiddel voor betere herkenning van een bipolaire stoornis]. *Ned Tijdschr Geneesk* 2008; 152: 1865-1870.

- Praag HM van. Nosologomania: A Disorder of Psychiatry. *World Journal of Biological Psychiatry* 2000; 151-158.
- Praag HM van. An Inspired Biological Psychiatrist [Een be—zielde biologische psychiater]. *Psyfar* 2008; 8-11
- Schildkraut JJ. The Catecholamine Hypothesis of Affective Disorders: A Review of Supporting Evidence. *Am J Psychiatry* 1965; 122: 509-522.
- Stel J van der. *Psychopathology [Psychopathologie]*. Meppel: Uitgeverij Boom; 2009.
- Velleman SA, Wachter D de. Phenomenology and Science; About the Foundations of Psychiatry in Heidegger's Zollikon Seminars [Fenomenologie en wetenschap; over de grondslagen van de psychiatrie in Heideggers Zollikoner Seminare]. *Tijdschrift voor Psychiatrie* 2009; 7: 433-442.
- Wiersma JE, Schaik DJF van, Blom MJB et al. Treatment of Chronic Depression [Behandeling voor chronische depressie]: the Cognitive Behavioral Analysis System of Psychotherapy (CBASP). *Tijdschrift voor Psychiatrie* 2009; 10: 727-736.
- Wilkinson P, Bernadka D, Kelvin R et al. Treated Depression in Adolescents: Predictors of Outcome at 28 Weeks. *Br J Psychiatry* 2009; 194: 334-341.

3. fejezet

- Alanen YO, Rekola J, Stewen A et al. Mental Disorders in the Siblings of Schizophrenic Patients. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 1963; 38 (169): 167-175.
- Antonovsky A. *Health, Stress, and Coping*. San Francisco: Jossey Bass; 1979.
- Antonovsky A. *Salutogenesis [Salutogenese]*. *Demystifying Health [Zur Entmystifizierung der Gesundheit]*. Tübingen: Dgvt Verlag; 1997.
- Bertalanffy L von. *General Systems Theory: Foundations, Development, Applications*. New York: George Braziller; 1968.
- Bie G van der, Scheffers T, Tellinghen C van. *The Healing Process. Organ of Repair*. Driebergen: Louis Bok Instituut; 2008.
- Boer F. Developmental Aspects of Depression [Ontwikkelingsaspecten van depressie] In: Huyser J, Schene AH, Sabbe B et al (Eds). *Handbook of Depressive Disorders [Handboek depressieve stoornissen]*. Utrecht: de Tijdstroom; 2008. p.145-157.
- Bos A. How Matter became Spirited [Hoe de stof de geest kreeg]. *The Evolution of Self [De evolutie van het ik]*. Zeist: Christofoor; 2008.
- Bosscher R. Running and Mixed Physical Exercises with Depressed Psychiatric Patients. *Int J Sport Psychology* 1993; 24: 170-184.
- Brown M, Sinacor DR, Binder EE et al. Physical and Performance Measures for the Identification of Mild- to Moderate Frailty. *J Geriatrie A Biological Sciences Medical Sciences* 2000; 55: 698-704.
- Crews D, McLachlan JA. Epigenetics, Evolution, Endocrine Disruption, Health and Disease. *Endocr* 2006; 147(6) Supplement : 4-10.
- Damasio A. *Descartes' Mistake [De vergissing van Descartes]*. *Emotion, Cognition, and the Human Brain [Gevoel, verstand en het menselijk brein]*. Amsterdam: Uitgeverij Wereldbibliotheek; 1995.
- Ferrucci L. <http://www.grc.nia.nih.gov/branches/irp/lferrucci.htm> 2009
- Franke E. The Status of Conceptual and Empiric Development of the Concept of Salutogenesis [Zum Stand der konzeptionellen und empirischen Entwicklung des Salutogenese-konzepts]. In: Antonovsky A. *Salutogenesis [Salutogenese]*. *Demystifying Health [Zur Entmystifizierung der Gesundheit]*. Tübingen: Dgvt Verlag; 1997.

- Fredrickson BL, Tugade MM, Waugh C et al. A Prospective Study of Resilience and Emotions Following the Terrorist Attacks on the United States on September 11th. 2002. *J Pers Soc Psychiatry* 2003; 84(2): 365-376.
- Fried LP, Xue Q-L, Cappola AR et al. Nonlinear Multisystem Physiological Dysregulation Associated with Frailty in Older Women: Implications for Etiology and Treatment. *J Ger Med Sciences* 2009; 1-9.
- Johnston TD, Edwards L. Genes, Interactions, and the Development of Behavior. *Psychiatric Rev* 2002; 109 (1): 26-34.
- Jonge P de, Ormel J, Slaets JPJ et al. Depressive Symptoms in Elderly Patients Predict Poor Adjustment after Somatic Events. *Am J Geriatric Psychiatry* 2004; 12: 57-64.
- Katz I. Depression and Frailty. *Am J Psychiatry* 2004; 12 (1): 1-5.
- Kendler K S, Gardner CO, Prescott CA. Toward a Comprehensive Developmental Model for Major Depression in Women. *Am J Psychiatry* 2002;159 (7): 1133-1145.
- Kendler KS, Gardner CO, Prescott CA. Toward a Comprehensive Developmental Model for Major Depression in Men. *Am J Psychiatry* 2006; 163(1): 115-124.
- Lampe IK, Kok RM, Mast RC van der et al. Developmental Aspects of Depression [Ontwikkelingsaspecten van depressie]. In: Huyser J, Schene A H, Sabbe B et al (Eds). *Handbook of Depressive Disorders [Handboek depressieve stoornissen]*. Utrecht: de Tijdstroom; 2008. p. 259-273.
- McEwen BS. Allostasis and Allostatic Load: Implications for Neuropsychopharmacology. *Neuropsychopharmacology* 2000; 22 (2): 108-124.
- McEwen BS. Protective and Damaging Effects of Stress Mediators. *New England J Med* 1998; 338 (3): 171-179.
- McHugh PR. Striving for Coherence. *JAMA* 2009; 293: 2526-2528. Pennebaker JW, Seagal JD. Forming a Story: The Health Benefits of Narrative. *J Cl Psychiatry* 1999; 55:1243-1254.
- Servan-Schreiber D. The Healing Power of Your Brain [Uw brein als medicijn]. *Overcoming Stress, Anxiety, and Depression [Zelf stress, angst en depressie overwinnen]*. Utrecht/Antwerpen: Kosmos- Z7K Uitgevers B.V; 2005.
- Weich S, Patterson J, Shaw R et al. Family Relationships in Childhood and Common Psychiatric Disorders in Later Life: Systematic Review of Prospective Studies. *Br J Psychiatry* 2009; 194: 392-398.
- Whybrow PC. *A Mood Apart [Een gevoel apart]*. Amsterdam: Uitgeverij Wereldbibliotheek; 1998.

4. fejezet

- Bie G van der. *Immunology. Self and Non-self from a Phenomenological Point of View*. Driebergen Louis Bolk Instituut; 2006
- Claes SJ. Neurobiology and Genetics of Depression [Neurobiologie en genetica van depressie]. In: Huyser J, Schene AH, Sabbe B en Spinhoven Ph (red). *Handbook of Depressive Disorders [Handboek depressieve stoornissen]*. Utrecht: de Tijdstroom; 2008. p. 157-173.
- Danese A, Pariante CM, Caspi A et al. Childhood Maltreatment Predicts Adult Inflammation in a Lifecourse Study. *Proc Nat Academy Science* 2007; 104:1314-1324.
- Duber SR, Fairweather D, Pearson WS et al. Cumulative Childhood Stress and Autoimmune Diseases in Adults. *Psychological Med* 2009; 1(2): 243-250.
- Gold PW and Chrousos GP. Organization of the Stress System and its Dysregulation in Melancholic and Atypic Depression: High vs Low CRH/NE States. *Molecular Psychiatry* 2002; 7:254-275.

- Gool AR van, Knijff EM, Drexhage HA. Malaise and Tiredness [Malaise en moeheid]. In: Hovens JE (red). Handbook of Functional Psychiatry [Handboek functionele psychiatrie]. Utrecht: de Tijdstroom; 2008. p. 149-167.
- Hillegers MH, Reichart CG, Wals M et al. Signs of a Higher Prevalence of Autoimmune Thyroiditis in Female Offspring of Bipolar Parents. *Eur Neuropsychiatry* 2007; 17:394-399.
- Houdenhove B van. 'Bad Start in Life': More Vulnerable for Stress Related Illness? ['Slechte start in het leven': kwetsbaarder voor stressgebonden ziekten?]. In: Houdenhove van B (red). Stress, the Body and the Brain [Stress, het lijf en het brein]. Leuven: Lannoo Campus; 2008. p. 75-95.
- Irwin MR, Clark, Kennedy B, Gillin JC, Ziegler M. Nocturnal Catecholamines and Immune Function in Insomniacs, Depressed Patients, and Control Subjects. *British Behavioral Immunology* 2003; 17: 365-372.
- Irwin MR. Human Psychoneuroimmunology: 20 Years of Discovery. *British Behavioral Immunology* 2008; 22:129-139. Kloet ER de, Oitzl MS, Joels M. Stress and Cognition: are Corticosteroids Good or Bad Guys? *Trends in Neurosciences* 1999; 22 (10): 422-426.
- Knijff E, Bergink V, Rijk R de, Drexhage H. Immunology and Endocrinology [Immunologie en endocrinologie]. In: Kupka R, Knoppert-van der Klein E, Nolen WA (red). Handbook of Bipolar Disorders [Handboek bipolaire stoornissen]. Utrecht: de Tijdstroom; 2008. p.137-156.
- Kupka RW, Nolen WA, Post RM et al. High rate of autoimmune thyroiditis in bipolar disorder: lack of association with lithium exposure. *Biological Psychiatry* 2002; 51: 305-311.
- Leonard BE, Myint A. Inflammation and Depression: Is There a Causal Connection with Dementia? *Neurotoxicity Research* 2006; 10(2): 149-160.
- Loonen AJM. Sleep and Sleepdisorders [Slaap en slaapproornissen]. In: Hovens J E. (red). Handbook of Functional Psychiatry [Handboek functionele psychiatrie]. Utrecht: de Tijdstroom; 2008. p. 139-149.
- Luyten P, Kempe S, Houdenhove B van. Stress Research in Psychiatry: a Complicated Story [Stressonderzoek in de psychiatrie: een complex verhaal.] *Tijdsch Psychiatrie* 2009; 8: 611-619. Maas DW, Westendorp RGJ, Mast RC van der. Immune Activation and Depression in the Elderly [Immuunactivatie en depressie bij ouderen]. *Ned Tijdsch Geneesk* 2008;152: 1413-1417.
- Motivala SJ, Sarfatti A, Olmos L, Irwin M. Inflammatory Markers and Sleep Disturbance in Major Depression. *Psychosomatic Med* 2005; 67 (2): 187-194.
- Padmos RC, Bekris L, Knijff EM et al. A High Prevelance of Organ-Specific Autoimmunity in Patients with Bipolar Disorder. *Biological Psychiatry* 2004; 56: 476-482.
- Servan-Schreiber D. The Healing Power of your Brain [Uw brein als medicijn]. Utrecht/Antwerpen: Kosmos- Z&K Uitgevers; 2005.
- Telling C van. Biochemistry from a Phenomenological Point of View. Driebergen: Louis Bolk Instituut; 2001.
- Timmerman L, Zitman FG. Unipolar Mood Disorders [Unipolaire stemmingsstoornissen]. In: Hovens JE, Loonen AJM, Timmerman L (red). Handbook of Neurobiological Psychiatry [Handboek neurobiologische psychiatrie]. Utrecht: de Tijdstroom; 2004. p. 239-253.

5. fejezet

- Celada P, Puig M, Margos-Bosch M et al. The Therapeutic Role of 4HT1A and 5HT2A Receptors in Depression. *J Psychiatric Neurosc* 2004;29: 252-265.
- Cochrane Database of Systematic Reviews 2010; do10.1002/14651858.CD007503.pub2

- Davidson K, Rieckmann N, Clemow L et al. Enhanced Depression Care for Patients with Acute Coronary Syndrome and Persistent Depressive Symptoms. *Arc Int Med* 2010; 170(7): 600-608.
- Glassman A. Depression and Cardiovascular Disease. *Pharmopsychiatry* 2008;41: 221-225.
- Leentjens AFG. Depression in Patients with Somatic Diseases [Depressies bij patiënten met lichamelijke aandoeningen]. In: Huyser J, Schene AH, Sabbe B, Spinhoven Ph (Eds). *Handbook of Depressive Disorders [Handboek depressieve stoornissen]*. Utrecht: de Tijdstroom; 2008. p. 301-317.
- Lesch KP, Bengel D, Heils A et al. Association of Anxiety-related Traits with a Polymorphism in the Serotonin Transporter Gene Regulatory Region. *Science* 1996; 274: 1527-1531.
- Lichtman JH, Bigger JT, Blumenthal JA et al. Depression and Coronary Heart Disease. Recommendations for Screening, Referral, and Treatment. *Circ* 2008; 118: 0-0. Via <http://circ.ahajournals.org>
- Loonen AJM, Hovens JE, Timmerman L. Anhedonia [Anhedonie]. In: Hovens JE (Ed) *Handbook of Depressive Disorders [Handboek functionele psychiatrie]*. Utrecht: de Tijdstroom; 2008. p. 73-87.
- Loonen AJM. Sleep and Sleep Disorders [Slaap en slaapstoornissen]. In: Hovens JE (Ed) *Handbook of Functional Psychiatry [Handboek functionele psychiatrie]*. Utrecht: de Tijdstroom ; 2008 p.139-149.
- Melle JP van, Jonge P de, Spijkerman TA et al. Prognostic Association of Depression Following Myocardial Infarction with Mortality and Cardiovascular Events: a Meta-Analysis. *Psychosomatic Medicine* 2004; 66: 814-822.
- Melle JP van, Jonge P de, Honig A et al. Effects of Antidepressant Treatment Following Myocardial Infarction. *Br J Psychiatry* 2007;190: 3106-3116.
- Parker G. Diagnosis of Depressive Disorders. In: Herman H, Maj M, Sartorius N (Eds). *Depressive Disorders, Third Edition*. Chichester: Wiley and Sons; 2009. p. 1-27.
- Penninx BWJ H and Dyck R van. Depression and Somatic Comorbidity [Depressie en somatische comorbiditeit]. *Ned Tijdsch Geneesk* 2010; 154 (15): 722-727.
- Reus VI. Mental Disorders. In: Fauci AS, Kasper DL, Longo DL et al (Eds) *Harrison's Internal Medicine*. New York: Mc Graw Hill; 2008. p. 2715-2716.
- Stel J van der. Psychopathology. Foundations, Determinants, Mechanisms. [Psychopathologie. Grondslagen, determinanten, mechanismen]. *Psychiatry and Philosophy [Psychiatrie en Filosofie]*. Amsterdam: Boom; 2009.
- Tellingena C van. Biochemistry. Bolk's Companions for the Study of Medicine. Driebergen: Louis Bolk Instituut; 2001.
- Timmerman L, Zitman FG. Unipolar Mood Disorders [Unipolaire stemmingsstoornissen]. In: Hovens JE, Loonen AJM, Timmerman L (Eds). *Handbook of Neurobiological Psychiatry [Handboek neurobiologische psychiatrie]*. Utrecht: de Tijdstroom; 2004. p. 239-253.
- Vogelzangs N, Kritchevsky SB, Beekman AT et al. Depressive Symptoms and Change in Abdominal Obesity in Older Persons. *Arch Gen Psychiatry* 2008 ; 65 (12): 1386-1393.
- Waltman MA, Russell DC, Coyle CT et al. The Effects of a Forgiveness Intervention on Patients with Coronary Artery Disease. *Psychology Health* 2009; 24 (1): 11-27.

6. fejezet

- Biner DK, Scharfman HE. Brain Derived Neurotrophic Factor. *Growth Factors* 2004; 22(3): 123-131.

- Bockting CLH, Spinhoven P, Wouters LF et al. Long-term Effects of Preventive Cognitive Therapy in Recurrent Depression: A 5.5 Year Follow-up Study. *J Clin Psychology* 2009; 70: 1621-1628.
- Caspi A, Sugden K, Moffitt TE et al. Influence of Life Stress on Depression: Moderation by a Polymorphism in the 5-HTT Gene. *Science* 2003; 301: 386-389.
- Claes SJ. Neurobiology and Genetics of Depression [Neurobiologie en genetica van depressie]. In: Huyser J, Schene AH, Sabbe B et al (Eds). *Handbook of Depressive Disorders [Handboek depressieve stoornissen]*. Utrecht: de Tijdstroom; 2008a. p. 157-172.
- Claes SJ. Neurobiology of Stress: Hormones and Genetics [Neurobiologie van stress: hormonen en genetica]. In: Houdenhove B van (Ed). *Stress, the Body, and the Brain [Stress, het lijf en het brein]*. Leuven: Lannoo Campus; 2008b. p. 35-51.
- Gool WA van, Drexhage HA. Immunologic Aspects of Psychiatric Illnesses [Immunologische aspecten van psychiatrische stoornissen]. In: Hovens JE, Loonen AJM, Timmerman L (Eds). *Handbook of Neurobiological Psychiatry [Handboek neurobiologische psychiatrie]*. Utrecht: de Tijdstroom; 2004. p. 89-109.
- GWAS Consortium. Dissecting the Phenotype in Genome-wide Association Studies of Psychiatric Illness. *Brit J Psychiatry* 2009; 195: 97-99.
- Judd LL, Schettler PJ, Akiskal HS et al. Residual Symptom Recovery from Major Affective Episodes in Bipolar Disorders and Rapid Episode Relapse/Recurrence. *Arch Gen Psychiatry* 2008; 65: 386-394.
- Loonen AJM, Hovens JE, Timmerman L. Anhedonia [Anhedonie]. In: Hovens JE (Ed). *Handbook of Functional Psychiatry [Handboek functionele psychiatrie]*. Utrecht: De Tijdstroom; 2008. p. 73-87.
- MBCT. Mindfulness Based Cognitive Therapy Prevents Depression [MBCT. Mindfulness-based cognitieve therapie voorkomt depressies]. <http://www.uzgent.be/wps/wcm/connect/nl/web/onderzoek/mbctonderzoek>.
- McGowan P, Sasaki A, D'Alessio AC et al. Epigenetic Regulation of the Glucocorticoid Receptor in Human Brain Associates with Childhood Abuse. *Nature neuroscience* 2009; 1342: 342-348.
- Meintjes A, Schoevers R. Residual Symptoms Predict a Quicker Relapse in Bipolar Disorder [Restsymptomen voorspellen snellere terugval bij de bipolaire stoornis]. *Tijdsch Psychiatrie* 2009; 5:345-346.
- Monroe SM, Harkness K L. Life Stress, the 'Kindling' Hypothesis, and the Recurrence of Depression: Considerations from a Life Stress Perspective. *Psychological Review* 2005; 2: 417-445.
- Nolen WA, Boks MPM. Bipolar Disorders [Bipolaire stoornissen]. In: Hovens JE, Loonen AJM, Timmerman L (Eds). *Handbook of Neurobiological Psychiatry [Handboek neurobiologische psychiatrie]*. Utrecht: De Tijdstroom; 2004. p. 225-239.
- Post RM. Kindling and Sensitization as Models for Affective Episode Recurrence, Cyclicity, and Tolerance Phenomena. *Neurosci Biobehavioral Reviews* 2007; 31: 858-873.
- Risch N, Herrell R, Lehner T et al. Interaction between the Serotonin Transporter Gene (5-HTTLPR), Stressful Life Events, and Risk of Depression. *JAMA* 2009; 23: 2462-2471.
- Solomon DA, Keller MB, Leon AC et al. Multiple Recurrences of Major Depressive Disorder. *Am J Psychiatry* 2000; 157: 229-233.
- Spijker J, Graaf R de, Bijl RV et al. Duration of Major Depressive Episodes in the General Population: Results from the Netherlands Mental Health Survey and Incidence Study (NEMESIS). *Br J Psychiatry* 2002; 181: 208-213.
- Spijker J. The Course of Depression [Beloop van depressie]. In: Huyser J, Schene AH, Sabbe B

- et al (Eds). Handbook of Depressive Disorders [Handboek depressieve stoornissen]. Utrecht: De Tijdstroom; 2008. p. 27-39.
- Swets M, Middeldorp CM, Schoevers RA. Heredity and Environmental Influences in Psychiatric Disorders [Erfelijkheid en omgevingsinvloeden bij psychiatrische stoornissen]. Tijdsch Psychiatrie 2009; 9: 651-665.
- Timmerman L and Zitman FG. Unipolar Mood Disorders [Unipolaire stemmingsstoornissen]. In: Hovens JE, Loonen AJM, Timmerman L (Eds). Handbook of Neurobiological Psychiatry [Handboek neurobiologische psychiatrie]. Utrecht: de Tijdstroom; 2004. p. 239-253.
- Wiersma JE, Schaik DJF van, Blom MJB et al. Treatment of Chronic Depression [Behandeling voor chronische depressie]: Cognitive Behavioral Analysis System of Psychotherapy (CBASP). Tijdsch Psychiatrie 2009; 10: 727-737.
- Zitman FG. Comorbidity of Depression [Comorbiditeit van depressie]. In: Huyser J, Schene AH, Sabbe B et al (Eds). Handbook of Depressive Disorders [Handboek depressieve stoornissen]. Utrecht: de Tijdstroom; 2008. p. 69-81.

7. fejezet

- Baars EW. Methodology for the Practice and Research of Individually Oriented Care [Methodologie voor de praktijk van en het onderzoek naar individu georiënteerde zorg]. In: Baars EW, Bie GH van der (Eds). Practice Based Research in Anthroposophic Health Care [Praktijkonderzoek in de antroposofische gezondheidszorg]. Hogeschool Leiden; 2009. p. 113-143.
- Bell I, Caspi O, Schwartz G et al. Integrative Medicine and Systematic Outcomes Research: Issues in the Emergence of a New Model for Primary Health Care. Arch Intern Med 2002; 162: 133-140.
- Bie G van der, Scheffers T, Tellingena C van. The Healing Process. Organ of Repair. Driebergen: Louis Bolk Instituut; 2008.
- Engel GL. The Need for a New Medical Model: a Challenge for Biomedicine. Science 1977; 196: 129-136.
- Fønnebo V, Grimsgaard S, Walach H et al. Researching Complementary and Alternative Treatments - the Gatekeepers are not at Home. BMC Medical Research Methodology 2007; 7:7.
- Greef J van der and Hankemeier T. Systems Biology as a Guide to Personalized Medicine [Systeembioologie als gids op weg naar gepersonaliseerde geneeskunde]. In: Baars EW, Bie G van der (Eds). Practice Based Research in Anthroposophic Health Care [Praktijkonderzoek in de Antroposofische Gezondheidszorg]. Hogeschool Leiden: 2009.
- Hoenders HRR, Appelo M, Brink H van der et al. Guidelines for Complementary and Alternative Treatment; Towards Responsible Practice in Mental Health Care [Protocol voor complementaire en alternatieve geneeswijzen; naar een verantwoorde toepassing binnen de ggz]. Tijdsch Psychiatrie 2010; 52: 343-348.
- Keitner G. Limits to the Treatment of Major Depression. Paper presented at the annual meeting of the APA, New York: 2004; abstract no. 34.
- Lake J. Textbook of Integrative Mental Health Care. New York: Thieme; 2007.
- McHugh PR. Striving for Coherence. JAMA 2009; 293: 2526-2528.
- Reilly D. Enhancing Human Healing. Brit Med J 2001; 322(20): 120-121.
- Wietmarschen H, Yuan K, Lu C et al. Systems Biology Guided by Chinese Medicine Reveals New Markers for Sub-typing Rheumatoid Arthritis Patients. J Clinical Rheumatology 2009; 15: 330-337.