



VICEVERSA

48

LJUBLJANA

MAREC 2006

SLOVENSKE PSIHIATRIČNE PUBLIKACIJE

VICEVERSA

Slovenske psihiatrične publikacije

ISSN 1318-5764

Izdajata:

Razširjeni strokovni kolegij za psihiatrijo Ljubljana
(predsednik doc. dr. Slavko Zihelr, dr. med.)

in

Psihiatrična bolnišnica Idrija

Glavni urednik:
Prim. Jože Felc, dr. med.

Odgovorni urednik:
Prof. dr. Miloš F. Kobal, dr. med.

Uredniki:
As. mag. Urban Groleger, dr. med., mag. Brigita Novak, dr. med.,
as. dr. Maja Rus-Makovec, dr. med.

Uredniški odbor:
Prim. Jože Darovec, dr. med., doc. dr. Andrej Marušič, dr. med. in
univ. dipl. psih., mag. Marko Pišljar, dr. med., prof. dr. Martina Tomori,
dr. med., prim. Andrej Žmitek, dr. med., doc. dr. Slavko Zihelr, dr. med.

Sponzor:
Eli Lilly (Suisse) S.A.
Podružnica v Ljubljani
Dunajska 156
1000 Ljubljana

Tisk: Littera picta d.o.o., Ljubljana

VSEBINA

Anita Trpin Katarić

Nevrobiologija depresivnih motenj..... 3

Marinka Rudolf

Velika depresivna motnja brez psihotičnih simptomov in s psihotičnimi simptomi 12

Blanka Kores Plesničar

Vloga Cymbalte (duloksetina) – SNRI antidepressiva pri zdravljenju depresije..... 29

NEUROBIOLOGIJA DEPRESIVNIH MOTENJ

Anita Trpin Katarić*

UVOD

Depresija je zapletena motnja z značilnimi spremembami duševnih in mnogih telesnih funkcij, ki globoko posega tudi v svet bolnikovih socialnih odnosov. Pri depresiji najdemo množico bioloških, psiholoških in socialnih teorij za njen nastanek, vendar vse teorije še do danes niso v celoti pojasnile zapletenega dogajanja. Vse manj verjetno je, da je osnova zanje enotna, postaja pa jasno, da gre za multifaktorsko pogojeno bolezensko stanje, za katerega vzroki niso vedno enaki. Vse to se kaže v različnih pojavnih oblikah depresivnih motenj, v različni stopnji dednosti in različnih načinih odzivanja na zdravljenje.

GENETSKI FAKTORJI

Genetski podatki, pridobljeni iz študij družin, dvojčkov in posvojencev, dokazujejo, da igrajo genetski faktorji v etiologiji razpoloženskih motenj pomembno vlogo. Vzorec dedovanja je zelo kompleksen, poleg tega je nemogoče izključiti psihosocialne in druge negenetske faktorje, ki imajo vsaj pri nekaterih ljudeh pomembno vlogo v razvoju motenj razpoloženja. Genetske komponente igrajo pomembnejšo vlogo pri bipolarni motnji kot pri veliki depresivni motnji. Obstajajo epidemiološki podatki za vpliv genetskih faktorjev pri bipolarni motnji, kjer je dednost ocenjena kar na 80% (1).

Dedovanje pri motnjah razpoloženja ne sledi klasičnemu mendeljevemu vzorcu, kjer se genotip direktno prevede v fenotip, torej ne prispeva k povečanemu družinskemu tveganju za motnje razpoloženja le en genski lokus. Bolj verjeten je model kompleksnega multifaktorskega dedovanja, kjer se medsebojno prepleta vpliv več genov z zmernim učinkom. Poleg tega k nastanku motnje prispevajo še faktorji okolja, kar poveča družinsko dovzetnost za razpoložensko motnje. Verjetnost, da bo nekdo z določenim genotipom tudi razvil to lastnost (trait), se imenuje penetranca gena. Afektivne motnje imajo »znižano penetranco« (manj kot 100%). Penetranca genov za motnje razpoloženja je najnižja v otroštvu in se povečuje s starostjo. Družine z motnjami razpoloženja vključujejo posameznike, ki imajo gene za motnje razpoloženja, vendar motnje ne razvijejo. To so nepenetrantni nosilci genov. Nasproti tem pa obstajajo osebe z afektivno motnjo, ki sicer niso nosilci genov. Posameznike, pri katerih afektivno motnjo sprožijo izključno faktorji okolja, imenujemo fenokopije. Za motnje razpoloženja je značilna tudi variabilna ekspresivnost genov, kjer se isti gen ali skupina genov izraža z različnimi oblikami bolezni. Pri monozigotnih dvojčkih z identičnim genomom lahko eden zbolí za bipolarno motnjo, drugi z unipolarno depresijo. Anticipacija je genetski fenomen, ki ga tudi opažajo pri afektivnih motnjah. Značilno zanj je, da se v vsaki naslednji generaciji resnost bolezni povečuje, bolezen pa se pričena bolj zgodaj. Fenomen si razlagajo z dinamičnimi ali ekspanzijskimi mutacijami genov, ki vključujejo pomnoževanje trinukleotidnih ponovitev, zaradi česar geni postanejo nestabilni (3, 15).

S študijami v zadnjih letih so ugotovili, da k razvoju bipolarnih motenj verjetno prispevajo geni na kromosomih 4, 5, 11, 12, 18, 21 in X. Vpliv genov pri veliki depresivni motnji ni tako razjasnjen kot pri bipolarni motnji. Čeprav so v študijah ugotavljali znaten vpliv dednosti tudi pri veliki depresiji, pa k razvoju unipolarne velike depresije prispevajo v znatnejši meri negenetski faktorji, vplivi okolja, pomembni življenjski dogodki (1).

Družinske študije

Ugotavljali so, da se pri potomcih bolnikov z unipolarno depresijo pogosteje pojavlja unipolarna depresija, ne pa bipolarna motnja, pri potomcih z bipolarno motnjo pa je pogostejša tako depresivna kot bipolarna motnja. Genetske raziskave v družinah bolnikov z veliko depresivno motnjo kažejo 2-3 krat večje tveganje za obolenje za veliko depresivno motnjo in 1.5-2.5 krat večje tveganje za bipolarno motnjo kot v splošni populaciji. Potomci bolnikov z bipolarno motnjo pa zbolelevajo 8-18 krat pogosteje za bipolarno motnjo in 2-10 krat pogosteje za veliko depresivno motnjo. 50% bolnikov z bipolarno motnjo ima vsaj enega od staršev z motnjo razpoloženja, najpogosteje z unipolarno depresijo. Če imata oba starša bipolarno motnjo, obstaja 50%-75% verjetnost, da bo otrok zbolel za motnjo razpoloženja. Če pa ima bipolarno motnjo eden od staršev, je verjetnost za obolenje otroka okrog 25% (3,4).

Študije dvojčkov

Družinske študije jasno dokazujejo, da se motnje razpoloženja pojavljajo familiarno. Vendar na osnovi teh študij ne moremo razlikovati, ali k družinskemu pojavljanju prispevajo genetski faktorji ali faktorji okolja. Na družine lahko vplivajo različni faktorji okolja, ki povzročajo bolezen, npr. vedenjski faktorji, izpostavljenost raznim infekcijskim agensom, toksinom ali drugim možganskim vplivom. Študije dvojčkov zagotavljajo pristop, s katerim lahko ločimo genetske faktorje od faktorjev okolja. Najbolj pogosta strategija je študija monozigotnih in dizigotnih dvojčkov, pri katerih ima eden od para

* Anita Trpin Katarić, dr.med., Psihiatrična bolnišnica Idrija, Pot sv. Antona 49, 5280 Idrija

afektivno motnjo. Razmerje dvojčkov, kjer sta prizadeta oba v paru, se imenuje konkordantnost ali skladnost. Javljanje motenj razpoloženja je pogostejše pri monozigotnih kot pri dizigotnih dvojčkih, vendar konkordantnost pri monozigotih ni 100%, kar kaže tudi na vpliv faktorjev okolja. Študije dvojčkov kažejo, da je verjetnost za pojav motenj razpoloženja pri monozigotih 67%, pri dizigotih 20%. Skladnost pojavljanja bipolarnе motnje pri monozigotih je 79%, pri dizigotih 19%. Verjetnost pojavljanja unipolarnе depresije pa je pri monozigotih 54%, pri dizigotih 24% (3,4).

Študije posvojencev

Študije posvojencev predstavljajo alternativni pristop za razlikovanje vpliva genetskih faktorjev in faktorjev okolja na družinsko pojavljanje različnih bolezni in motenj. Študije posvojencev z motnjo razpoloženja so pokazale, da so pri njihovih starših prisotne motnje razpoloženja enako pogosto kot v splošni populaciji, pri bioloških starših pa so ugotovljali pogostejše pojavljanje razpoloženskih motenj. Mendlewicz in Ranier sta ugotavljala trikrat pogostejše pojavljanje bipolarnе motnje pri bioloških starših posvojencev z bipolarno motnjo in dvakrat pogostejše pojavljanje depresivnih motenj. Wender in sod. pa so ugotavljali trikrat pogostejše pojavljanje unipolarnе depresije pri bioloških starših posvojencev z unipolarno depresijo. Biološki starši posvojencev z afektivno motnjo so šestkrat pogosteje storili samomor kot njihovi krušni starši (3,4).

MONOAMINSKA HIPOTEZA

S prvo hipotezo o biološki etiologiji depresije (Schildkraut, 1965) so predpostavljali, da se simptomi depresije pojavijo zaradi funkcionalnega pomanjkanja monoaminskih neurotransmiterjev v CZS: noradrenalina, serotonina in dopamina, manj pa je posledica funkcionalnih presežkov teh monoaminov v določenih sinapsah in možganih. Do teh ugotovitev so prišli posredno. Zdravila, ki so znižala koncentracijo monoaminov v možganih, so sprožila depresijo. Takrat znani klasični antidepressivi: triciklični antidepressivi in MAO inhibitorji, so na različne načine zviševali koncentracijo monoaminov in lajšali simptome depresije. Triciklični antidepressivi zavirajo ponovni privzem noradrenalina in serotonina z blokado črpalke za njun ponovni privzem na presinaptični membrani in tako zvišujejo koncentracijo noradrenalina in serotonina v CZS. MAO inhibitorji pa zavirajo razgradnjo monoaminov z inhibicijo encima MAO in na ta način povečajo razpoložljivost monoaminov v sinapsah.

Monoaminsko hipotezo so skušali potrditi z merjenjem neurotransmiterjev in njihovih metabolitov v cerebrospinalnem likvorju, krvi in urinu ter v avtopsijskih vzorcih možganskega tkiva.

Prva biokemična hipoteza depresije je bila noradrenalinska hipoteza. Prve raziskave so bile usmerjene v zasledovanje 24-urnega izločanja presnovka noradrenalina (MHPG) v urinu. Približno 20% v urinu izločenega MHPG izvira iz možganov. V pretežnem delu raziskav so pridobili rezultate o manjšem izločanju MHPG pri bipolarni depresiji v depresivni fazi in o večjem izločanju MHPG v manični fazi. Pri unipolarni depresiji pa v povprečju ni bilo razlik v primerjavi s kontrolno skupino, odstopanja so bila tako v smeri nizke kot visoke koncentracije MHPG v urinu (7).

V nedavni raziskavi bolnikov z rezistentno depresijo so ugotavljali bistveno znižano koncentracijo metabolitov noradrenalina in dopamina v notranji jugularni veni. Poleg tega so prikazali zmanjšan metabolizem v možganih, pri čemer možgani teh pacientov ne uporabljajo glukoze kot vir energije. Po zdravljenju s tricikličnim antidepressivom desipraminom, ki blokira črpalke za ponovni privzem noradrenalina, se stanje normalizira (12).

Po noradrenalinski hipotezi so objavili serotoninsko hipotezo depresije. Vir za sintezo serotonina je esencialna aminokislina triptofan. Pomanjkanje triptofana v hrani povzroči znižanje koncentracije serotonina v CZS in ponovitev depresije pri tistih pacientih z depresijo, ki so predhodno že odreagirali na zdravljenje s SSRI, medtem ko pri zdravih ljudeh pomanjkanje triptofana v hrani ne sproži depresije (1).

Z drugimi študijami so ugotavljali nizke vrednosti serotoninskega metabolita (5HIAA) v cerebrospinalni tekočini, vendar le v podskupini depresivnih bolnikov, ki zajema (po raznih avtorjih) od 35-50% preiskanih bolnikov. Ugotavljali so, da so nizke vrednosti 5-HIAA v cerebrospinalnem likvorju povezane z motnjami kontrole impulzov, tveganje za samomor naj bi bilo pri teh bolnikih večje (1). Zmanjšano obračanje serotonina je lahko vzročno povezano z depresijo, lahko pa je samo kazalec večje dovzetnosti za depresijo.

Raziskujejo tudi vlogo dopamina v patofiziologiji depresije. Reserpin in inhibitorji MAO delujejo tudi na dopaminske nevrone, neselektivni inhibitorji ponovnega privzema monoaminov pa razmeroma šibko zavirajo tudi privzem dopamina. V cerebrospinalnem likvorju depresivnih bolnikov so našli znižano koncentracijo homovanilne kisline (HVA), ki je presnovek dopamina. HVA je zlasti znižana pri psihomotorični zavrtosti. HVA v cerebrospinalnem likvorju izvira pretežno iz n. kavdatusa in ne iz mezolimbicnega sistema, zato domnevajo, da znižana raven HVA odraža zmanjšano motorično aktivnost bolnikov (11).

Glavna pomanjkljivost monoaminske hipoteze je, da je predstavljala aplikacija farmakološkega mehanizma delovanja antidepressivnih zdravil podlago za razlago etiopatogeneze bolezni. Posebnosti farmakoterapije pa narekujejo previdnost pri uporabi farmakoloških mehanizmov za razlago etiopatogeneze bolezni. Primarni farmakološki učinek antidepressivnih zdravil nastopi namreč takoj v začetku zdravljenja, klinično izboljšanje pa se pokaže šele čez nekaj tednov. Uspešna terapija torej ni neposredni odsev zvečanega priliva monoaminov na receptorje, ampak s terapijo izzvanega prilaganja monoaminskih sinaps povečanemu prilivu serotonina in noradrenalina. Možni pa so še drugi mehanizmi učinkov antidepressivnih zdravil.

TRANSPORTNI PROTEINI ZA PONOVI PRIVZEM NEVROTRANSMITERJEV

Transportni proteini za ponovni privzem monoaminov igrajo pomembno vlogo v nevrottransmisiji, saj deaktivirajo nevrottransmitterje s ponovnim privzemom v presinapso. Dokazana je zmanjšana aktivnost serotoninskega transportnega sistema na trombocitih in v možganih pacientov z depresijo.

Vzrok za disfunkcionalni serotoninski transport je lahko v polimorfizmu gena za serotoninski transportni protein, kar vodi k zmanjšani ekspresiji tega gena. Polimorfizem za zmanjšano funkcijo tega gena je bil pogosteje ugotovljen pri depresivnih pacientih. V avtopsijских vzorcih možganskega tkiva post mortem so pri bolnikih, ki so storili samomor, ugotavljali spremembe v serotoninskih transporterjih in serotoninskih 5HT1A receptorjih, locirane v prefrontalnem korteksu. To je mesto, ki je vpleteno v inhibicijo vedenja in potencialno mesto za nastanek suicidalnega vedenja (1,13). Zdravila, ki zavirajo transportne proteine ali črpalke za ponovni privzem monoaminov, zvišujejo njihovo koncentracijo v sinapsi in tako delujejo antidepresivno.

NEVROTRANSMITERSKA RECEPTORSKA HIPOTEZA

Ker klinični učinek antidepresivov nastopi mnogo kasneje (več dni ali tednov) od farmakodinamskega (dvig koncentracije nevrottransmitterjev v nekaj urah) so začeli raziskovati vlogo receptorjev in postsinaptične transdukcijske kaskade v etiologiji depresije.

Napaka v receptorjih za monoaminske nevrottransmitterje lahko vodi v depresijo. Receptorji niso statične komponente, njihovo število in afiniteta so regulirani s številnimi faktorji, npr. koncentracijo nevrottransmitterjev.

Zaradi domneve o hipoaktivnosti noradrenergičnega sistema bi pričakovali, da bi bila koncentracija adrenergičnih receptorjev pri depresiji zvišana. Meritve na možganskih vzorcih pri žrtvah samomora pa so pokazale nasprotno si rezultate. Zdi se, da sama koncentracija adrenergičnih receptorjev ne pove zadosti o delovanju receptorjev, saj so lahko spremenjeni postreceptorski celični mehanizmi. Pri živalskem modelu depresije, pri katerem je bila poskusna žival izpostavljena blagemu kroničnemu stresu, se je povečala gostota adrenergičnih receptorjev beta v možganski skorji, poleg tega pa se je zvečala aktivacija adenilatne ciklaze, povezane z adrenergičnimi receptorji beta. S podaljšanim zdravljenjem z imipraminom so pri poskusnih živalih povrnili koncentracijo receptorjev beta in aktivnost adenilatne ciklaze na raven kontrolne skupine (8). S farmakološkimi poskusi so pokazali, da vrsta antidepresivnih terapij (neselektivni in selektivni inhibitorji ponovnega privzema noradrenalina, inhibitorji MAO, elektrokonvulzivna terapija) po prolongiranem zdravljenju znižajo koncentracijo postsinaptičnih adrenergičnih receptorjev beta (down-regulacija) in odgovor adenilatne ciklaze na stimulacijo z noradrenalinom.

V vzorcih možganskega tkiva post mortem so pri pacientih, ki so storili samomor, ugotavljali povečano število serotoninskih 5HT2 receptorjev v frontalnem korteksu, kar naj bi odražalo up-regulacijo receptorjev zaradi zmanjšane obratnega serotonina. Antidepresivi povzročajo takojšen dvig koncentracije nevrottransmitterjev, ki s časovnim zamikom povzročijo down-regulacijo receptorjev. Down-regulacija receptorjev na nekaterih nevronih sovpada z začetkom kliničnih učinkov antidepresiva, na drugih nevronih pa sovpada z razvojem tolerance na stranske učinke antidepresiva (1,2). Prolongirano dajanje antidepresivnih učinkovin poskusnim živalim je povzročilo postopno zmanjšanje občutljivosti serotoninskih somatodendritičnih avtoreceptorjev 5HT1A v nucleus raphe, prek katerih je z negativno povratno zvezo regulirana dejavnost serotoninskih nevronov (9). V takšnih razmerah je učinkovitost serotoninskega sinaptičnega prenosa kljub hiposenzitivnosti postsinaptičnih 5HT2 receptorjev zvečana.

V treh kliničnih študijah depresivnih bolnikov, v katerih so proučevali 5HT2 receptorje s PET, pa so ugotovili znižano gostoto 5HT2 receptorjev. Učinkovito antidepresivno zdravljenje z desipraminom in EKT je povzročilo še dodatno down-regulacijo 5HT2 receptorjev. Predpostavljajo, da je znižanje gostote 5HT2 receptorjev kompenzatorni odziv možganov na depresijo. Ta kompenzatorni mehanizem bi pri nekaterih pacientih hipotetično lahko induciral spontano remisijo depresivne epizode. V večini primerov pa je za down-regulacijo 5HT2 receptorjev in doseganje kliničnega učinka potrebno antidepresivno zdravljenje (14).

Po mnenju nekaterih avtorjev je depresija lahko posledica hiperaktivnosti postsinaptičnih 5HT2 receptorjev in hipoaktivnosti postsinaptičnih 5HT1 receptorjev. Hiperaktivnost 5HT2 receptorjev povečuje občutljivost za kazen, zavira mehanske nagrade, povzroča anksioznost in anhedonijo. Hipoaktivnost 5HT1 receptorjev pa povzroča apatijo, znižano toleranco za stres in prispeva k razvoju naučene nemoči.

Poseben problem za razumevanje mehanizmov delovanja antidepresivnih zdravil se je pojavil z antidepresivno učinkovino tianeptinom, ki pospeši privzem serotonina v živčne končiče, kar vodi v znižanje sinaptične koncentracije serotonina. Poskusi na živalih so pokazali, da ima tianeptin vsaj en skupen mehanizem delovanja s SSRI. Prolongirano dajanje tianeptina znižajo sintezo proteina serotoninskega membranskega prenašalca, kar se pokaže tudi v nevronih kot znižana koncentracija mRNA za serotoninski prenašalec (10).

MONOAMINSKA HIPOTEZA GENSKE EKSPRESIJE

Pojavljajo se dokazi, da se v nekaterih primerih sistem ne odziva normalno kljub normalnim koncentracijam monoaminov in njihovih receptorjev. Te ugotovitve podpirajo idejo, da lahko depresijo povzroči motnja v kaskadi molekularnih procesov in regulaciji genske ekspresije, ki jo sproži vezava nevrottransmitterja na receptor. Antidepresivi, ne glede na njihovo začetno

V možganih sta prisotna še nevrokinin A in B, ki jih uvrščamo med peptidne nevrotransmiterje. Nevrokinini so vpleteni v številne fiziološke procese. V ČZS delujejo kot nevrotransmiterji in nevromodulatorji. Ena izmed novejših hipotez o patofiziologiji depresije in drugih stanj emocionalne disfunkcije se nanaša na aktivnost nevrokininov. To hipotezo so postavili ob ugotovitvi, da imajo antagonisti substance P antidepresivno delovanje. Ugotovitve, da antagonisti substance P lahko izboljšajo razpoloženje pri bolnikih z migreno, so vodile k nadaljnim kontroliranim študijam takih zdravil pri bolnikih z depresijo. Substanca P in sorodni nevrokinini so prisotni v področjih možganov, ki so odgovorni za uravnavanje čustev, v amigдали, hipotalamusu, bazalnih ganglijah, nucleusu accumbensu, možganski skorji (1).

Sekundarni prenašalci informacije

Sekundarni prenašalci informacije, npr. cAMP, cGMP, fosfatidilinozitol, kalcij-kalmodulin, regulirajo funkcijo ionskih kanalov na membrani nevronov, sintezo in sproščanje nevrotransmiterjev in aktivnost proteinskih kinaz. Verjetno so vpleteni tudi v patofiziologijo depresije. Pri depresiji je cAMP v urinu znižan, pri maniji zvišan. Z zdravljenjem depresije se vrednosti cAMP normalizirajo. Znižan cAMP lahko odraža spremenjeno funkcijo receptorjev pri depresiji. Antidepresivi s svojim delovanjem v postsinaptičnih celicah sprožajo ojačanje kaskade sekundarnega prenašalca cAMP, ki preko vmesnih stopenj, npr. transkripcijskega faktorja CREB, vpliva na regulacijo genov. Končna posledica je med drugim tvorba nevrotrofnih faktorjev BDNF, ki spodbujajo nevroplastičnost omrežja, torej rast, diferenciacijo in preživetje nevronov (1).

NEUROENDOKRINA REGULACIJA DEPRESIVNIH MOTENJ

Hipotalamus je center za regulacijo neuroendokrinih osi, kamor se stekajo informacije iz številnih nevronov, ki kot nevrotransmiterje vsebujejo monoamine. Pri pacientih z motnjami razpoloženja ugotavljajo različne motnje v regulaciji neuroendokrinih osi, ki so lahko posledica motenega delovanja monoaminskih nevronov. Endokrine motnje so sicer lahko vzrok razpoloženskim motnjam, vendar so motnje v regulaciji neuroendokrinih osi bolj verjetno posledica motenj v delovanju nevronov. Pri depresivnih motnjah ugotavljajo številne hormonske spremembe, zlasti disfunkcije v hipotalamo-hipofizno-suprarenalni osi, ščitničnih hormonih in rastnem hormonu, pa tudi spolnih hormonih, melatoninu in prolaktinu (1,4).

Hipotalamo-hipofizna-suprarenalna os

Hipotalamo-hipofizna-suprarenalna os ima osrednjo vlogo v psihoendokrinologiji. Nivoji CRH, ACTH in kortizola narastejo kot odgovor na različne oblike stresa, na ta način se ponovno vzpostavi homeostaza v organizmu in razvijejo adaptacijski odzivi na nove dražljaje. Hormonske spremembe pa niso odvisne le od narave stresa, pač pa tudi od posameznikovega odziva nanj.

Nevroni v paraventricularnem jedru hipotalamusa izločajo CRH, ki preko CRHR1 receptorjev stimulira sproščanje ACTH iz srednjega dela hipofize, skupaj z beta-endorfinom in beta-lipotropinom. ACTH pa pulzirajoče stimulira sproščanje kortizola iz skorje nadledvičnice. Kortizol z negativno povratno zvezo na dva načina uravnava delovanje hormonske osi. Hitri povratni (feedback) mehanizem se odziva na spremembe koncentracije kortizola, deluje na kortikosteroidne receptorje v hipokampusu in zavira izločanje ACTH. Počasni povratni mehanizem pa se odziva na stalno koncentracijo kortizola in deluje verjetno preko hipofiznih in suprarenalnih receptorjev (4,5,20).

Glede pomena aktivacije osi hipotalamo-hipofiza-nadledvičnica se ponujata najmanj dve možni razlagi. Prva, da je razvoj depresije pogojen s prolongiranim stresom, in druga, da je depresija stresor, ki se ojačuje s stresnim odgovorom (17).

Povezava med depresijo in hipersekrecijo kortizola je ena najstarejših ugotovitev biološke psihiatrije. Pri približno 50% pacientov z depresivno motnjo ugotavljajo zvišano koncentracijo kortizola, jutranji vrh kortizola je povišan in razširjen, lahko tudi pomaknjen na zgodnejšo uro (phase-shift). Ti pacienti na deksametazonski supresijski test ne reagirajo s supresijo kortizola, kar kaže na možnost, da je spremenjen mehanizem negativne povratne zveze, ki prek receptorjev za glukokortikoide v hipokampusu zavira odgovor na stres. Depresivni pacienti, pri katerih se deksametazonski supresijski test istočasno s kliničnim odgovorom na zdravljenje ne normalizira, imajo večjo verjetnost ponovitve bolezni (19).

Hiperkortizolemija verjetno poškoduje nevrone v hipokampusu. Pri veliki depresivni motnji so pogosto vidni kognitivni izpadi (v vidnem spominu in višjih živčnih funkcijah), ki so povezani z nivojem hiperkortizolemije, njenim direktnim toksičnim učinkom na nevrone hipokampusa in zmanjšanim volumnom hipokampusa. Hiperkortizolemija, ki je povezana s travmo v zgodnjem otroštvu, lahko permanentno zmanjša sintezo glukokortikoidnih receptorjev ali povzroči atrofijo vulnerabilnih nevronov. Hipotalamo-hipofizno-suprarenalne spremembe se normalizirajo pri zdravljenju z antidepresivi, ki med drugim stimulirajo ekspresijo genov za kortikosteroidne receptorje (18).

Pomembni elementi v regulaciji hipotalamo-hipofizno-suprarenalne osi so poleg CRH receptorjev tudi kortikosteroidni receptorji. Delijo se v dva tipa; mineralokortikoidni receptorji (MR ali tip I) in glukokortikoidni receptorji (GR ali tip II). MR so večinoma lokalizirani v hipokampusu in posredujejo tonični inhibični vpliv na paraventricularno jedro hipotalamusa. GR so razširjeni po celotnem ČZS in sodelujejo v negativni povratni zvezi glukokortikoidov na hipotalamo-hipofizno-suprarenalno os. Odkrita je bila povezava med CRH neuropeptidnim sistemom in hipokampalnimi MR. 8 ur po stresu akutni stresorji (npr. CRH) preko CRHR povzročijo dvig koncentracije MR v hipokampusu, kar je povezano s pojačano inhibicijo hipotalamo-hipofizne-suprarenalne osi. Vrsta in lokalizacija receptorjev ni znana. Hiperaktivnost hipotalamo-hipofizno-suprarenalne osi pri depresiji se lahko razvije zaradi down-regulacije MR ob zvišanem nivoju CRH. Število receptorjev se normalizira po zdravljenju s tricikličnimi antidepresivi, litijem in EKT (1,20).

Hipotalamo-hipofizna-ščitnična os

Ščitnični hormoni so vpleteni v regulacijo skoraj vseh organskih sistemov, zlasti v regulacijo metabolizma in so odgovorni za optimalni razvoj in funkcijo tkiv. Poleg endokrine funkcije ima TRH tudi direkten vpliv na vzdražnost nevronov in regulacijo nevrotrosmiterjev. Hipotalamični TRH stimulira izločanje TSH iz sprednjega dela hipofize, ta pa deluje na ščitnico in stimulira izločanje ščitničnih hormonov T3 in T4. Ščitnični hormoni z negativno povratno zvezo uravnavajo izločanje TRH.

Prange in sodelavci (1970) so postavili hipotezo, da so motnje ščitnične funkcije vpletene v patogenezo afektivnih motenj zaradi interakcij med ščitničnimi hormoni, kateholamini in adrenergičnimi receptorji v CZS (6).

Ščitnične motnje so prisotne pri 5-10% pacientov z depresijo. Pri približno 25% pacientov z veliko depresivno motnjo, ki so imeli sicer normalno ščitnično os, so ugotavljali zmanjšano izločanje TSH na TRH stimulacijski test, ki je verjetno posledica zmanjšane senzitivnosti TRH receptorjev zaradi povečane sekrecije TRH. Povečana TRH sekrecija pa je verjetno posledica homeostatskega odziva, s katerim bi se povečala noradrenergična nevrotrosmisija. Z zdravljenjem depresije se ta odziv normalizira. Ščitnični hormon trijodtironin T3 pa se uporablja kot dodatek antidepressivom za zdravljenje depresivne motnje, tudi pri pacientih, ki nimajo hipotiroidizma (3,5).

Povezava med ščitničnimi hormoni in nevrotrosmiterji se dogaja predvsem na nivoju noradrenergičnega in serotonergičnega sistema. Ščitnični hormoni povečajo kortikalno sproščanje serotonina in delujejo kot kotrosmiter noradrenalinu. Ugotovitev, da je serotoninska aktivnost močno znižana pri depresivnih pacientih brez motenj v hipotalamo-hipofizno-ščitnični osi kažejo na to, da so še drugi mehanizmi vpleteni v zmanjšano sekrecijo TSH (1).

Deprivacija spanja inducira kratkotrajno remisijo pri približno polovici pacientov z depresijo. V ta odziv je lahko vpletena hipotalamo-hipofizna-ščitnična os. Sekrecija TSH ima navadno cirkadiani ritem izločanja z vrhom med začetnim spanjem. Pri depresiji je nočni vrh izločanja TSH zmanjšán, vendar se dvigne ob odtegnitvi spanja (21).

NEVROTROFNI FAKTORJI

Nevrotrofni faktorji spadajo med rastne faktorje v CZS, ki regulirajo diferenciacijo in preživetje nevronov ter delujejo modulatorno na sinaptično transmisijo in sinaptično plastičnost. Učinke na preživetje celic nevrotrofni faktorji posredujejo v večji meri preko inhibicije kaskade programirane celične smrti (apoptoze). Nevrotrofina BDNF (brain-derived neurotrophic faktor) in NT3 (neurotrophin-3) se nahajata praktično v vseh predelih možganov, največjo ekspresijo pa ugotavljajo v možganski skorji in hipokampusu. Ekspresija nevrotrofinov doseže svoj vrh med razvojem možganov, nato pa persistira skozi vse življenje. Njihova ekspresija se poveča kot odgovor na poškodbe nevronov, kar kaže na njihovo vlogo pri obnavljanju nevronov. Ugotovili so, da se nevrotrofni sproščajo iz dendritov in delujejo retrogradno na presinaptične živčne končiče. Med temi endogenimi proteini so za BDNF in NT3 ugotovili, da pospešujeta funkcijo in rast serotoninskih nevronov v možganih odraslih ljudi (6).

Potencialni mehanizem depresije, ki je bil predstavljen kot mesto možne napake v prevajanju signala z monoaminskega receptorja, je tarčni gen za BDNF. Normalno BDNF vzdržuje vitalnost možganskih nevronov, akutni in kronični stresni dejavniki pa gen za BDNF zavrejo. Kronični stres poveča ranljivost nevronov za različne kvarne vplive (npr. metabolne toksine, hipoksijo), ki jo vsaj deloma posredujejo cirkulirajoči glukokortikoidi. Vse to vodi do atrofije in verjetne apoptoze vulnerabilnih nevronov v hipokampusu, kjer ekspresije gena za BDNF ni več. Pojavi se atrofija hipokampusa in značilne kognitivne spremembe, ki se pojavijo kot odgovor na stres. Vse to vodi do depresije oziroma ponavljajočih depresivnih epizod ter manjše odzivnosti na antidepressivno zdravljenje. Zmanjšanje velikosti in funkcije hipokampalnih nevronov med depresijo potrjujejo nedavne klinične slikovne študije, ki kažejo zmanjšán volumen teh struktur. Stresni dejavniki torej zavrejo ekspresijo gena, ki kodira zapis za BDNF in je bistvenega pomena za preživetje in funkcioniranje nevronov.

V študijah na živalih so ugotovili, da kronično zdravljenje z različnimi vrstami antidepressivov poveča ekspresijo BDNF v limbicnem sistemu, zlasti v hipokampusu in blokira s stresom inducirano down-regulacijo BDNF v hipokampusu. V nedavnih postmortem študijah pri pacientih, ki so bili zdravljeni z antidepressivi, so našli zvišano ekspresijo BDNF. Ker BDNF igra pomembno vlogo v regulaciji strukturne plastičnosti nevronov v CZS, obstaja možnost, da antidepressivi preko učinkov na rastni faktor povzročajo strukturne spremembe v možganih (1,2).

KRONOBIOLOGIJA DEPRESIVNIH MOTENJ

Cirkadiani ritmi

Biološki sistemi konstantno oscilirajo med različnimi stanji v različnih razmerjih. Naravni ciklusi, katerim se prilagodijo človekovi biološki ritmi, so cirkadiani in sezonski ritmi, npr. ciklus dan-noč, lunarni mesec, sončno leto in biofizikalni dejavniki, ki določajo frekvenco dihanja in bitja srca. Spanje je eden izmed številnih bioloških ritmov v telesu. Cirkadiani biološki ritmi so naravnani z notranjimi in zunanji silami, ki jih imenujemo zeitgebers in sestavljajo skupino razpršenih jeder. Glavni cirkadiani vplivi izhajajo iz suprachiasmatskega jedra v hipotalamusu in retikularne formacije v ponsu. Novejše raziskave kažejo, da lahko nucleus suprachiasmaticus natrenira cirkadiane ritme. V odsotnosti zunanjih vplivov je perioda cirkadianega ritma pri človeku nekoliko daljša kot traja dan (24,5 ur) (4).

Ciklus budnosti in spanja je usklajen s cikličnimi spremembami v nivoju številnih cirkulirajočih hormonov. Serumska

koncentracija kortizola je najnižja med spanjem in najvišja zjutraj, sekrecija TSH se poveča v začetku spanja, melatonin pa se izloča ponoči in preneha z izločanjem ob stimulaciji mrežnice s svetlobo. Rastni hormon se v velikih količinah izloča med globokim spanjem v otroštvu, tudi prolaktin in LH (luteinizirajoči hormon) dosežeta najvišje koncentracije med spanjem (5,6).

Kronobiologija duševnih motenj

Depresija je med psihičnimi motnjami najbolj povezana z motnjami v bioloških ritmih. Porušena arhitektonika spanja, zgodnje jutranje prebujanje, skrajšana REM (rapid eye movement) latentca (obdobje med uspavanjem in prvo REM fazo) in neuroendokrine spremembe pri depresiji so motnje, ki so posledica izravnateženja bioloških ritmov.

Dnevne variacije simptomov so značilne za endogeno depresijo, pri kateri se bolniki zlasti slabo počutijo zjutraj, medtem ko se jim proti večeru razpoloženje popravi. Redkejši in manj znan je fenomen 48-urne alternacije pri depresivnih bolnikih, pri katerih se »slab« (depresivni) dan izmenjuje z »dobrim« (brez simptomov) ali s hipomaničnim dnevom.

Sezonska afektivna motnja je sindrom, za katerega je značilna ponavljajoča depresija v istem obdobju vsakega leta. Raziskave kažejo, da spremembe v ciklusu svetloba-tema lahko olajšajo simptome, npr. z izpostavljenjem pacienta umetni svetlobi ali s spremembami pacientovega ciklusa budnosti-spanja. Pri sezonski afektivni motnji gre verjetno za fazno zakasnitev ciklusa budnosti in spanja, kar se kaže kot fazni zamik izločanja melatonina. Poleg tega iz študij na živalih ugotavljajo, da so številna antidepressivna zdravila učinkovita v spreminjanju nastavitve internih bioloških ur (endogeni zeitgeberji) (22).

Kronobiološke hipoteze in modeli depresije

Hipoteza o premiku faze naprej govori, da je depresija posledica premika cirkadiane faze oziroma oscilatorja naprej, kar se odraža v zgodnjem pojavljanju REM faze in s premikom cirkadianega ritma izločanja hormonov in regulacije telesne temperature.

Naturalistični (hibernacijski) model depresije pa predstavlja depresijo kot patološko manifestacijo primitivnega, hibernaciji podobnega stanja (HLS-hibernation like state), ki je funkcionalno v zgodnjih obdobjih filogeneze. Številni pojavi so prisotni tako v depresiji kot v HLS, npr. značilnosti spanja, spremembe v motorični aktivnosti, konzumiranje hrane, ščitnične in seksualne funkcije (22).

NEVROIMUNOLOŠKA REGULACIJA DEPRESIVNIH MOTENJ

Za živčni in imunski sistem je vse do leta 1980 veljalo, da delujeta vzporedno, vendar neodvisno drug od drugega. V zadnjih dvajsetih letih pa se pojavlja vse več dokazov o direktni povezavi med tema dvema sistemoma in oblikovalo se je področje psihonevroimunologije (6).

Klinični potek depresije je dokaj variabilen, pri nekaterih pacientih se dolga obdobja remisije izmenjujejo z depresivnimi epizodami, lahko pa se pojavljajo zelo pogoste depresivne epizode, ki preidejo v kronično depresivno stanje. Tako spremenljiv potek bi bil lahko posledica vnetnega procesa. Znano je, da sta stres in depresija povezana z zmanjšano funkcijo imunskega sistema in povečano dovzetnostjo za infekcije in neoplastične bolezni. Kljub začetnim ugotovitvam, da je depresija povezana z imunosupresijo, v nekaterih študijah navajajo, da pri pojavu depresivnih simptomov lahko igra vlogo tudi imunska aktivacija. Kot dokaz temu so v serumu depresivnih pacientov našli zvišane vrednosti citokinov: interleukina-1 (IL-1) in interleukina-6 (IL-6) ter proteinov akutne faze: C-reaktivni protein, haptoglobin, alfa-kisli glikoprotein. Vzrok imunske aktivacije pri veliki depresiji ni znan.

V nekaterih študijah so prikazali, da porušena hipotalamična regulacija lahko vpliva na imunski sistem, pri čemer stres in CRH inducirata proinflammatory citokine. Poleg humoralne so preučevali tudi celično imunost in ugotavljali, da izpostavitve stresnim življenjskim dogodkom okvari funkcijo celične imunosti, saj so ugotavljali zmanjšano število limfocitov in celic NK (natural killer).

Domnevajo, da odziv akutne faze lahko prispeva k zmanjšanju razpoložljivosti L-tryptofana, zaradi česar pride do zmanjšanja koncentracije serotonina v možganih.

Imunski sistem je pomemben posrednik interakcij med možgani in telesom. Citokini vplivajo na različne funkcije CZS, ki so izravnatežene pri veliki depresiji, npr. spanje, apetit, kognitivne funkcije, telesno temperaturo in neuroendokrine regulacije. Eksperimentalna aplikacija IL-1 v CZS povzroči stresu podoben učinek na vedenje, monoaminske neurotransmiterje, aktivnost hipotalamo-hipofizne-suprarenalne osi in imunske funkcije. IL-1 je tudi regulator gena za serotoninski transporter. Namig za povezavo med imunskim sistemom in čustvi prihaja tudi iz opazovanj, da veliko število predhodno psihično zdravih ljudi ob zdravljenju z eksogenimi citokini, kot so IL-2 in interferon-alfa (IFN-alfa), razvije depresiji podobne simptome. Ti vključujejo depresivno razpoloženje, somatske pritožbe, nezainteresiranost, nemotiviranost, težave v mišljenju. Dejstvo, da so ti simptomi prehodni in izginejo po končanem zdravljenju, kaže na vzročno povezanost med depresivnimi simptomi in citokini (1).

ZAKLJUČEK

Depresivna motnja je posledica številnih nevrobioloških sprememb, kar se kaže v različnih kliničnih slikah in različnih oblikah učinkovitega zdravljenja. Njene oblike dosega visoko pojavnost v populaciji, večinoma težijo h kroničnemu

poteku, obenem pa močno onemogočajo bolnike pri njihovem vsakodnevnem funkcioniranju. V zvezi z dosedanjimi odkritji nevrobiološke podlage depresivnih stanj se postopoma oblikuje mnenje, da lahko veliko depresijo pojmujejo kot motnjo v delovanju širšega nevrnskega omrežja. Zdravljenje torej zahteva ponovno uravnoteženje njegovega delovanja, do česar lahko teoretično pridemo na različne načine in na različnih mestih omrežja. Izsledki genetskih raziskav, študije nevrobioloških faktorjev in študije vpliva stresnih faktorjev na razvoj depresivne motnje domnevajo, da pri genetsko ranljivih posameznikih zunanji dejavniki preko kroničnega stresnega odgovora lahko vodijo v strukturne spremembe omrežja in sprožijo kronično obliko depresije s funkcionalnimi in organskimi spremembami v možganih. Pri razvoju depresivne motnje se torej prepletajo genetski dejavniki z nevrobiološkimi faktorji in psihosocialnimi dejavniki.

V prihodnosti lahko ob napredku razumevanja mehanizmov boleznih in funkcionalnega dogajanja v možganih bolnikov z depresijo pričakujemo nove pristope zdravljenja. Glede farmakološkega zdravljenja potekajo študije številnih novih antidepressivov, pri katerih skušajo izboljšati njihovo specifičnost za posamezne nevrotransmitterske sisteme in odstraniti vpliv na druge sisteme ter s tem zmanjšati ali odstraniti neželjene stranske učinke.

LITERATURA:

1. Macher JP, Schulz P. Pathophysiology of Depression and New Treatments. *Dialogues in clinical neuroscience* 2002; Vol 4: 1-116.
2. Stahl ME. *Essential Psychopharmacology of Depression and Bipolar Disorder*. Cambridge: Cambridge University Press, 2001.
3. Akiskal SH. Mood Disorders. In: Sadock BJ, Sadock VA. *Comprehensive Textbook of Psychiatry* 7th ed. Vol 1. Philadelphia: Williams&Wilkins, 2000: 1284-440.
4. Sadock BJ, Sadock VA. Mood Disorders. In: Sadock BJ, Sadock VA. *Synopsis of Psychiatry* 9th ed. Philadelphia: Williams&Wilkins, 2002:534-90.
5. Trimble RM. Affective Disorders. In: Trimble RM. *Biological Psychiatry* 2nd ed. New York: John Wiley&Sons, 1996:226-65.
6. Grebb AJ. Neural Sciences. In: Sadock BJ, Sadock VA. *Comprehensive Textbook of Psychiatry* 7th ed. Vol 1. Philadelphia: Williams&Wilkins, 2000: 1-220.
7. Siever LJ. Role of noradrenergic mechanisms in the etiology of the affective disorders. In: Meltzer HY ed. *Psychopharmacology: the third generation of progress*. New York: Raven Press, 1987: 493-504.
8. Papp M, Nalepa I, Vetulani J. Reversal by imipramine of beta-adrenoceptor up-regulation induced in a chronic mild stress model of depression. *Eur J Pharmacol* 1994; 261: 141- 7.
9. Goodwin GM, De Souza RJ, Green AR. Presynaptic serotonin receptor-mediated response in mice attenuated by antidepressant drugs and electroconvulsive shock. *Nature* 1985; 317: 531-3.
10. Kuroda Y, Watanabe Y, McEwen BS. Tianeptine decreases both serotonin transporter mRNA and binding sites in rat brain. *Eur J Pharmacol* 1994; 268: 3-5.
11. Willner P. Dopaminergic mechanisms in depression and mania. In: Bloom FE, Kupfer DJ eds. *Psychopharmacology: the fourth generation of progress*. New York: Raven Press, 1995: 921-31.
12. Lambert G, Johansson M, Agren H, Friberg P. Reduced brain norepinephrine and dopamine release in treatment refractory depressive illness. *Arch Gen Psychiatry* 2000; 57: 787-93.
13. Mann JJ, Huang Y, Underwood DM, Kassir A S, Oppenheim S, Kelly MT, Dwork JA, Arango V. A serotonin transporter gene promoter polymorphism (5-HTTLPR) and prefrontal cortical binding in major depression and suicide. *Arch Gen Psychiatry* 2000; 57: 729-38.
14. Yatham NL, Liddle FP, Shiah S, Scarrow G, Lam WR, Adam JM, Zis PA, Ruth JT. Brain serotonin₂ receptors in major depression. *Arch Gen Psychiatry* 2000; 57: 850-8.
15. Margolis RL, McInnis GM, Rosenblatt A, Ross A C. Trinucleotide repeat expansion and neuropsychiatric disease. *Arch Gen Psychiatry* 1999; 56: 1019-31.
16. Sanacora G, Mason FG, Rothman LD, Behar LK, Hyder F, Petroff A CO, Berman MR, Charney SD, Krystal HJ.

Reduced cortical gamma-aminobutyric acid levels in depressed patients determined by proton magnetic resonance spectroscopy. *Arch Gen Psychiatry* 1999; 56: 1043-7.

17. Sket D. Patofiziološke osnove antidepresivnega zdravljenja. In: Psihiatrična bolnišnica Begunje. Zdravljenje z antidepresivi. Begunje: Medium d.o.o, 1996: 30-56.
18. Sapolsky MR. Glucocorticoids and hippocampal atrophy in neuropsychiatric disorders. *Arch Gen Psychiatry* 2000; 57: 925-35.
19. Cowen JP. Cortisol, serotonin and depression: all stressed out? *Br J psychiatry* 2002; 180: 99- 100.
20. McQuade R, Young HA. Future therapeutic targets in mood disorders: the glucocorticoid receptor. *Br J Psychiatry* 2000; 177: 390-5.
21. Orth ND, Shelton CR, Nicholson EW, Beck-Peccoz P, Tomarken JA, Persani L, Loosen TP. Serum thyrotropin concentrations and bioactivity during sleep deprivation in depression. *Arch Gen Psychiatry* 2001; 58: 77-83.
22. Garfield E. *Current Research on Seasonal Affective Disorder and Phototherapy*. Philadelphia: Institute for Scientific Information, 1988.

VELIKA DEPRESIVNA MOTNJA BREZ PSIHOTIČNIH SIMPTOMOV IN S PSIHOTIČNIMI SIMPTOMI

Marinka Rudolf*

UVOD

Depresija in depresivnost v psihiatričnem smislu sta motnji razpoloženja oziroma čustvovanja. Sama beseda depresija je latinskega izvora. *Depressio* pomeni znižanje, glagol *deprimere* pa torej znižati ali tlačiti. Depresija naj bi torej pomenila "znižanje" razpoloženja. Slovenska beseda, ki bi najbolje označila depresijo, bi lahko bila potrtost ali pobitost (23).

Pod nazivom motnje razpoloženja razumemo duševne motnje, pri katerih se osnovne psihopatološke spremembe izražajo v razpoloženju, spremljajo pa jih tudi spremembe v drugih duševnih in telesnih funkcijah. Razpoloženje se lahko spreminja v dve smeri:

- k zvišanemu: tedaj govorimo o hipomaniji ali maniji ali
- k znižanemu: tedaj govorimo o depresiji.

Razpoloženje je dolgotrajno, notranje in predvidljivo emocionalno stanje posameznika, čustvo pa je zunanji izraz tega stanja. Lahko bi rekli tudi tako: razpoloženje je v odnosu do čustva to, kar je klima v odnosu do vremena.

Razpoloženje v vsakodnevem normalnem življenju niha (lahko je nekoliko bolj žalostno ali bolj veselo), vendar se nekako nahaja v družbeno sprejemljivih mejah in ga oseba zmore kontrolirati. Spremembe razpoloženja, ki jih klasificiramo kot duševne motnje, se od normalnih nihanj razpoloženja razlikujejo po intenziteti, po trajanju in po nezmožnosti, da oseba lahko razpoloženje kontrolira. Te spremembe se lahko pojavijo brez očitnega vzroka ali v očitnem neskladju z vzrokom (8).

Depresiven bolnik je potr, energetsko iztrošen, zmanjšanege interesa in volje, z močnimi občutki krivde in samooboževanja, z motnjami koncentracije, motnjami spanja in apetita, pogosto s suicidalnimi razmišljanji in poskusi. Ostali znaki in simptomi so spremembe v aktivnosti, spremembe kognitivnih sposobnosti, govora in vegetativnih funkcij. Vse skupaj privede do znatnih posledic v socialni funkciji.

Kadar pacienti izražajo težko klinično sliko depresije, ki jih pomembno onespasblja v vsakdanjem življenju, govorimo o veliki depresivni motnji (1, 2, 3, 8).

Veliko depresivno motnjo v sedanji klasifikaciji MKB-10, ki jo uporabljamo tudi pri nas, najdemo v poglavju Razpoloženske motnje F30 – 39, kjer so depresije opredeljene kot blage, zmene in hude ter kot posamezne ali rekurentne epizode, pri hudih oblikah pa je možna še dodatna oznaka glede prisotnosti ali odsotnosti psihotičnih simptomov (9).

EPIDEMIOLOGIJA

Velika depresivna motnja (VDM) je pogosta, ponavljajoča se oz. kronična ter "draga" bolezen.

Epidemiološki podatki v literaturi so različni, kar lahko deloma pripišemo spremenjenemu diagnostičnemu pristopu in spremembam v klasifikacijah (9).

Po Kaplanu je življenjska prevalenca velike depresivne motnje 15 %, za ženske celo do 25 %.

Incidenca je 1/100 moških ter 3/100 žensk splošne populacije. Incidenca je višja pri bolnikih v primarni zdravstveni mreži, kjer dosega 10 % ter pri hospitaliziranih bolnikih do 15 % (1, 2, 17).

a) *Spot:*

Ne glede na geografsko lego ali kulturo je prevalenca VDM v razmerju ženske proti moškimi 2 : 1.

Natančnih vzrokov za to razliko ne poznamo. Pripisujejo jo hormonskim razlikam, porodom, različnim psihosocialnim stresom, ki so jim izpostavljeni moški in ženske ter vedenjskemu vzorcu naučene nemoči, ki je pogostejši pri ženskah. Nekatere izmed teorij so razlike pripisale dejstvu, da ženske lažje poiščejo pomoč, da pogosteje poročajo o simptomih. Morda gre tudi za popačenje pri postavljanju diagnoze. Razlike lahko nastanejo tudi na račun bioloških razlik: v zgradbi in delovanju možganov, v genetskih dejavnikih in v reprodukciji (13, 14, 15).

Od leta 1981 so v ZDA opravili številne epidemiološke študije v, katerih so uporabili RDC, DSM-III in DSM-III R kriterije za veliko depresivno motnjo in potrdili prevladovanje žensk v razmerju proti moškimi v prevalenci VDM. Vendarle nekatere študije tega razmerja niso potrdile. Romanoski s sodelavci (1982) v svoji študiji ne ugotavlja razlik

* Marinka Rudolf, dr.med., Psihiatrična bolnišnica Idrija, Pot sv. Antona 49, 5280 Idrija.

med spoloma v prevalenci VDM, ki so jo potrdili psihiatri, ugotavlja pa bistveno prevladovanje žensk z manj izraženo klinično sliko depresije, torej tistih, ki ne zadoščajo kriterijem velike depresivne motnje. Poleg tega dve študiji (Fenning et al. 1994, Iacomo and Baiser 1992) ne ugotavljata razlik med spoloma pri prvič hospitaliziranih bolnikih s psihotično depresijo.

Fenning s sodelavci (1994) v svoji študiji preučuje ali je prevladovanje žensk v prevalenci depresivne motnje morebiti povezano z:

- razliko med moškimi in ženskami v načinu poročanja o simptomih (ženske navajajo več simptomov, imajo sposobnost spominskega priklica za bolj oddaljene epizode) in
- z diagnostičnimi kriteriji, uporabljenimi v študijah.

Zaključuje, da bodo rezultati razmerja M : Ž v posameznih študijah lahko različni glede na definicijo primera, vendar prevladovanje žensk je in obstaja ne glede na intenzivnost izraženih simptomov (16).

b) Starost:

Povprečna starost, pri kateri se pojavi VDM, je 40 let. V 50 % se bolezen začne v starosti od 20 – 50 let. Sicer redko, vendar se lahko pojavi tudi že v otroštvu ali pa v pozni starosti (pribl. 10 % po 60-letu starosti).

Nekateri podatki govorijo, da narašča pojavljanje VDM pod 20-im letom starosti. Ta pojav bi lahko povezali z naraščajočim uživanjem alkohola in drugih psihoaktivnih substanc v tej starostni skupini.

c) Stan:

VDM se dokaj pogosteje pojavlja pri ljudeh, ki nimajo tesnejših vezi z drugimi ljudmi, ki so ločeni ali živijo sami ter pri emigrantih.

d) Socioekonomski položaj:

Ne ugotavljajo povezave med socioekonomskim položajem in pojavljanjem VDM. Neznatno povečano tveganje obstaja v nižjih socioekonomskih skupinah.

e) Sociokulturološki položaj:

Večje tveganje ugotavljajo, kjer je v družinski anamnezi alkoholizem, depresija in izguba enega od staršev pred 13-im letom starosti (1, 2, 3, 17).

Zanimiva so opažanja, da se VDM lahko pojavlja v različnih geografskih in sociokulturoloških področjih z različno intenzivnostjo. V študiji ODIN so C. Dowrick in sodelavci proučevali prevalenco depresije v splošni populaciji v mestu in na podeželju v različnih področjih Evrope. V državah Severne Evrope (Norveška, Finska) ne ugotavljajo bistvenih razlik v prevalenci depresije na podeželju in v urbanih področjih. V otoških državah (Anglija, Irska) je prevalenca depresije v urbanih področjih 2 – 3-krat višja kot na podeželju (18).

f) Rasa:

Ni razlik.

g) Dednost:

Tveganje za sorodnike 1. stopnje je približno 10 – 13 %. Stopnja dedovanja je višja pri enojajčnih dvojčkih kot pri dvojajčnih, vendar ne tako visoka kot pri bipolarni motnji 1 (17).

h) Ponavljajoča se VDM je pogosteje povezana s stresnimi življenjskimi dogodki pred izbruhom bolezni.

KLASIFIKACIJA

Omeniti je treba dve pomembnejši klasifikaciji bolezni, ki se uporabljata v psihiatriji:

1. MKB – 10 R: deseta revizija mednarodne klasifikacije bolezni, ki jo uporabljamo pri nas ter
2. DSM – IV R: četrta revizija Diagnostic and statistical manual of mental disorders, ki ga v Ameriki uporablja ameriško psihiatrično združenje (4,5).

V MKB – 10 R najdemo VDM v poglavju F30 – 39, in sicer pod sledečimi skupinami:

- F32.2 – Velika depresivna epizoda (VDE) brez psihotičnih simptomov
- F32.3 – Velika depresivna epizoda (VDE) s psihotičnimi simptomi
- F33.2 – Ponavljajoča se depresivna motnja, trenutna epizoda je huda, brez psihotičnih simptomov
- F33.3 – Ponavljajoča se depresivna motnja, trenutna epizoda je huda, s psihotičnimi simptomi

F32 – Depresivna epizoda

Diagnozo depresivne epizode postavimo takrat, ko je depresivno stanje ugotovljeno prvič in v anamnezi ni podatkov o možnih preteklih motnjah razpoloženja, niti depresivnih, niti maničnih, hipomaničnih ali mešanih. Epizoda naj bi trajala

najmanj dva tedna. Glede na število in izrazitost simptomov lahko opredelimo depresivno epizodo kot blago, zmerno ali hudo.

- Telesni simptomi in znaki:
 - utrudljivost, pomanjkanje energije, sprememba apetita in telesne teže, motnje spanja, psihomotorična upočasnjeno, prebavne motnje, somatizacija, hipohondrična naravnost, izguba libida
- Motnje duševnih funkcij
 - potrtost in pobitost, brezvoljnost, tesnoba, jokavost, razdražljivost, izguba veselja, nezmožnost uživanja, motnje zbranosti, motnje spomina, izguba interesov, vsiljevanje negativnih misli, poglobljanje v boleče teme, negativna samopodoba, občutja lastne nevednosti, občutja krivde, negotovost vase, zanemarjanje sebe in svojega zdravlja, brezbriznost do okolja, črnogledost in brezupnost, izguba občutja smisla, samomorilne misli (19, 20)

F32.2 VDE brez psihotičnih simptomov

Epizoda depresije, pri kateri je kar nekaj prej naštetih izrazitih in mučnih simptomov, običajno izguba samospoštovanja in ideje lastne ničvrednosti ter občutje krivde. Pogoste so samomorilne ideje in suicidalna dejanja. Navadno ugotavljamo številne somatske simptome.

F32.3 VDE s psihotičnimi simptomi

Epizoda depresije, kot je opisana pod F32.2, vendar s halucinacijami, blodnjami, psihomotorno upočasnjeno ali stuporjem, ki je lahko tako izrazit, da pacient ni sposoben za običajne socialne aktivnosti. Pacient je lahko ogrožen zaradi samomora, dehidracije ali sestradanja. Halucinacije in blodnje lahko ustrezajo obstoječemu razpoloženju ali pa ne.

F33: Ponavljajoča se depresivna motnja (DM)

Kadar se depresivne epizode ponavljajo brez podatkov o menjavi z obdobji manije, razvrstimo motnje med ponavljajoče se depresivne epizode, pri katerih je simptomatika lahko različno močno izražena. Motnje lahko trajajo tudi po več mesecev, vmesna obdobja remisije so različno dolga. Pri večini bolnikov je v obdobjih remisije čustvovanje in razpoloženje ustrezno, pri nekaterih, posebno starejših, pa lahko ostaja raven razpoloženja trajno znižana. Nikdar ni mogoče docela izključiti možnosti, da bo pacient s ponavljajočo se depresivno motnjo doživel manično epizodo.

F33.2 Ponavljajoča se DM, trenutna epizoda je huda, brez psihotičnih simptomov

Motnja, za katero so značilne ponovne epizode depresije, trenutna epizoda je huda, brez psihotičnih simptomov, kot v F32.2.

F33.3 Ponavljajoča se DM, trenutna epizoda je huda, s psihotičnimi simptomi

Motnja kot F33.2, pri kateri so izraženi tudi psihotični simptomi.

DSM-IV R

Kriteriji za VDM:

- Simptomatika:
VDE oz. motnjo označuje najmanj pet (ali več) od naslednjih simptomov, ki morajo trajati vsaj 14 dni in pomenijo pomembno spremembo predbolezenskega funkcioniranja. Vendar pa mora biti med temi simptomi vsaj eden od prvih dveh naštetih.
 1. Depresivno razpoloženje (ali razdražljivost pri otrocih in adolescentih), ki ga bolnik navaja subjektivno ali ga opazijo drugi ljudje. Tako razpoloženje se pojavlja skoraj vsak dan in večji del dneva.
 2. Precej zmanjšani interesi ali zadovoljstvo skoraj pri vseh dejavnostih, skoraj vsak dan oziroma večji del dneva.
 3. Značilna izguba apetita in zmanjšanje telesne teže (5 % mesečno). Značilen pa je lahko tudi povečan apetit. Simptom se pojavlja skoraj vsak dan.
 4. Nespečnost ali pretirana želja po spanju, skoraj vsak dan.
 5. Psihomotorična zavrtost ali agitacija, skoraj vsak dan.
 6. Občutek brezvrednosti ali hude krivde, lahko vse do blodnjavosti, skoraj vsak dan.
 7. Zmanjšana sposobnost mišljenja oziroma osredotočenja misli in neodločnost, skoraj vsak dan.
 8. Ponavljajoče se razmišljanje o smrti, ponavljajoče se samomorilne ideje brez načrta ali specifičen načrt za izvršitev samomora ali samomorilni poskus.
- *Izključitveni kriteriji:*
V depresivno epizodo ne sodijo depresivna stanja, ki nastanejo kot neposredna posledica kake organske bolezni ali zdravljenja neke bolezni, ali stanja, ki so posledica zlorabe drog ali alkohola.

- **Intenziteta:**
 - Huda brez psihotičnih simptomov: več simptomov, ki so potrebni za diagnozo, pomembno vpliva na poklicno udejstvovanje oziroma običajne socialne aktivnosti in odnose z drugimi ljudmi,
 - Huda s psihotičnimi simptomi: blodnje ali halucinacije. Če je možno, določijo, ali so psihotični znaki skladni z razpoloženjem ali ne:
 - z razpoloženjem skladni psihotični znaki: blodnje ali halucinacije, čigar vsebina je v celoti prežeta s tipičnimi depresivnimi temami o nesamozadostnosti, krivdi, boleznih, smrti, nihilizmu ali zasluženih kazni.
 - z razpoloženjem neskladni psihotični znaki: blodnje ali halucinacije, ki ne vsebujejo tipičnih depresivnih tem. Pogostejše so preganjalne blodnje (ne direktno povezane z depresivnimi temami), vstavljanje misli, odvezemanje misli, oddajanje misli, blodnje kontroliranja.
- **Remisija:**
 - delna: Simptomi VDM so izraženi, vendar ne zadoščajo kriterijem v celoti ali obdobje brez pomembnejših simptomov VDM, ki traja manj kot dva meseca po izzveneli epizodi VDM.
 - popolna: Brez pomembnejših simptomov ali znakov depresije v preteklih dveh mesecih (4, 5, 7).

ETIOLOGIJA

Ob razmišljanju o vzrokih depresije se nam zastavlja vprašanje: “Kaj je pravzaprav značilno za depresivne osebe v njihovih telesnih in duševnih zasnovah in njihovem razvoju v primerjavi s t. i. zdravimi, normalnimi ljudmi?”

Pri depresiji niso odkrili enega samega vzročnega dejavnika, temveč se pri njenem nastanku prepletajo določeni biološki, psihološki in socialni dejavniki. Prisotnost teh dejavnikov pomeni, da ima posameznik povečano “psihobiološko dispozicijo” in da ob dodatnih sprožilnih dejavnikih lahko zbolijo za depresijo (21, 22).

Biološki dejavniki

Med biološke dejavnike uvrščamo:

- genske,
- nevrobiokemične,
- endokrine faktorje.

Biološke teorije izhajajo iz predpostavk, da so razpoloženske motnje nasploh predvsem genetsko pogojene, pri patogenezi pa ima osnovno vlogo reverzibilna funkcionalna motnja osrednjega živčevja z disfunkcijo v diencefalonu in limbičnem sistemu oziroma v tistih predelih živčevja, ki uravnavajo afektivne in nagnonske funkcije, splošno raven in dinamiko duševnih aktivnosti ter vegetativne in endokrine funkcije (3).

a) *Dednost*

Znano je, da “se nihče ne rodi kot prazen list papirja”, temveč da starši prenesejo na otroke določene telesne in psihične značilnosti (21).

Rezultati epidemiooloških genetičnih študij razpoloženskih motenj prepričljivo kažejo, da imajo dedni dejavniki pomembno vlogo. V večini raziskav so ugotovili, da je v družinah pacientov z VDM 2 – 3-krat večje tveganje za obolenje z VDM kot v splošni populaciji.

Sorodniki pacientov z VDM v prvem kolenu zbolevalo 2 – 10-krat pogosteje kot je pogostost obolenja v splošni populaciji. Če ima eden od staršev VDM, je verjetnost, da otrok zbolijo 10 – 13 % (1, 7, 24, 25).

- Študije posvojencev: Dve od treh študij posvojencev ugotavljata močno genetično komponento za dedovanje VDM. Posvojeni otroci staršev, ki so zboleli za VDM, pogosteje zbolevalo zaradi motenj razpoložjenja kljub temu, da so posvojitelji zdravi. Prav tako študije otrok, ki so zboleli zaradi razpoloženske motnje, ugotavljajo, da je pogostost obolenja zaradi razpoloženskih motenj pri bioloških starših višja kot pri posvojiteljih. Prevalenca razpoloženskih motenj pri posvojiteljih je enaka kot v splošni populaciji.
- Študije dvojčkov: Konkordanca pri monozigotnih dvojčkih je 50 %, pri dizigotnih dvojčkih pa 25 %.

Do danes znanstvenikom še ni uspelo pojasniti načina dedovanja. Prav tako so ostali neuspešni poskusi, da bi odkrili genske markerje (1).

- **Konstitucija:**
Zaobjema vse človekove in duševne lastnosti, ki so prisotne ob njegovem rojstvu ali se oblikujejo neposredno po njem. To pomeni njegove reaktivne potenciale in pomembno določa bazične vzorce človekovega vedenja. Kretschmer je osnoval koncepcijo o povezanosti telesnih posebnosti in človekovih značajskih lastnosti oz. nekaterih duševnih motenj. W. Sheldon je za razvrstitev habitusov uporabil enake kriterije. Na razpolago je še nekaj drugih opisov telesnega habitusa. Opazili so, da so bolniki z maničnimi in depresivnimi fazami, pa tudi tisti s t. i. ciklotimnim ali cikloidnim karakterjem pogosto pinične konstitucije (3).

b) *Neurobiokemična teorija*

govori o tem, da je depresija posledica dogajanj v sinapsah oz. številnih neurotransmiterjev, moderatorjev, encimov in receptorjev.

Na podlagi mehanizmov delovanja reserpina in antidepresivnih zdravil so domnevali pomanjkljivo sproščanje ali delovanje noradrenalina in serotonina pri depresiji in manijo pri povečanem sproščanju (kateholaminska oziroma indolaminska teorija).

Ta hipoteza ni mogla pojasniti, zakaj antidepresivi, ki takoj po zaužitju zvišajo nivo biogenih aminov v sinapsi, ne uspejo izboljšati kliničnega stanja bolnika takoj, temveč šele 3 – 4 tedne stalnega uživanja.

- *Serotoninska hipoteza:*
Raziskave so usmerjene v iskanje dokazov, da je razpoložljivost triptofana (vir za sintezo serotonina) pri bolnikih z depresijo zmanjšana. Možen je povečan katabolizem triptofana v jetrih.
- *Dopaminska hipoteza:*
Aktivnost dopamina je znižana pri depresiji. Zdravila, ki znižujejo koncentracijo dopamina (npr. Rezerpin) in bolezn, pri katerih je reducirana koncentracija dopamina (npr. Parkinsonova bolezen) so povezane z depresivnimi simptomi. Nasprotno zdravila, ki zvišujejo koncentracijo dopamina, npr. tirozin, amfetamini, bupropion, zmanjšujejo simptome depresije. Dve novejši teoriji govorita, da je pri depresiji mezolimbčna dopaminska pot nefunkcionalna in da so dopaminski receptorji D1 hipoaktivni (1, 27).
- *Holinergična hipoteza:*
Temelji na domnevi o porušenem ravnotežju med (nor)adrenergičnim in holinergičnim sistemom. Prevladovanje holinergične funkcije naj bi vodilo v depresijo, prevladovanje noradrenergične pa v manijo.
- *GABA-ergična hipoteza:*
Novejša GABA-ergična hipoteza se opira na znižano koncentracijo GABA v CST depresivnih bolnikov, zvišano koncentracijo vezavnih mest za benzodiazepine v frontalnem korteksu, zmanjšanje vezavnih mest za benzodiazepine po terapiji z antidepresivnimi zdravili. Ker so vsi monoaminergični nevroni pod kontrolo inhibitorjev GABA-ergičnih nevronov, je mogoče, da bi zmanjšanje te inhibicije z delnimi agonisti na benzodiazepinskih receptorjih delovalo antidepresivno (27, 33).
- *Neuropeptidi in sekundarni prenašalni sistem (adenilat ciklaza, fosfatidilinositol, regulacija kalcija)*
Nekateri raziskovalci posvečajo vse več pozornosti omenjenim snovem pri proučevanju patofiziologije depresije (1, 27).

c) *Neuroendokrina regulacija*

- Hormonske raziskave so pokazale, da je pri delu depresivnih bolnikov mogoče ugotoviti hiperaktivnost osi hipotalamus – hipofiza – nadledvična žleza (26, 34).

Glede pomena aktivacije osi hipotalamus-hipofiza-nadledvična žleza se ponujata najmanj dve možni razlagi. Prva, da je razvoj depresije pogojen s prolongiranim stresom, in druga, da je depresija stresor, ki se ojačuje s stresnim odgovorom.

- *Tireoidna os:*
Motnje v delovanju ščitnice so pogosto povezane s čustvenimi simptomi. Približno 1/3 pacientov z VDM, ki sicer niso imeli motenj v delovanju ščitnice, ob infuziji TRH ni imelo odgovora v sproščanju TSH. Podobno je opisano tudi pri drugih duševnih motnjah, zato test nima diagnostične vrednosti.
- *Rastni hormon:*
Nekaj študij je dokazovalo statistično razliko med depresivnimi pacienti in ostalimi v sproščanju ravnega hormona (1, 27).
- *Melatonin:*
Pri bolnikih z unipolarno depresijo so v večini raziskav našli zmanjšano sekrecijo hormona melatonina. Melatonin

je derivat serotonina, izloča ga epifiza. Njegovo izločanje je regulirano s ciklusom svetloba/tema in je odvisno od dolžine faze svetlobe in teme. Melatonin se izloča v temi, svetloba zavira izločanje. Ali je melatonin vključen v mehanizem depresije ali pa je samo kazalec motenega cirkadianega ritma oziroma zmanjšane aktivnosti noradrenergičnih nevronov, ne vemo. V terapiji depresije sam melatonin še ni bil preizkušen. Domnevajo, da pride pri bolnikih s sezonsko depresijo pozimi do faznega zamika cirkadianih ritmov, kar se kaže kot fazni zamik izločanja melatonina. Zdravljenje s svetlobo omogoči popraviljanje faznega zamika izločanja melatonina in zdravi sezonsko depresijo (37, 1, 27, 26).

d) Spanje in depresija:

Značilni motnji pri depresiji sta nespečnost in zgodnje jutranje prebujanje. Elektroencefalografija v spanju pokaže zvečano latenco do nastopa spanja, skrajšan čas spanja, zmanjšan delež faz spanja s počasnimi valovi, skrajšano latenco spanja REM (čas med začetkom spanja in prvo REM periodo), skrajšano dolžino posamezne faze spanja REM in povečano frekvenco faz spanja REM.

Spremembe spanja so verjetno odraz spremenjene dejavnosti neurotransmiterskih sistemov, vključno z motnjami v sekreciji neuropeptidov. Bolniki z depresijo imajo izrazito skrajšane latence spanja REM in povečanje frekvence faz spanja REM po aplikaciji muskarinskega agonista, kar govori za zvečano senzitivnost muskarinskih receptorjev. Spremembe v nočni sekreciji CRH in GHRH (gonadotropnega hormona sproščujoči hormon) pa naj bi zavirale spanje s počasnimi valovi.

e) Cirkadiani ritmi:

Abnormalna arhitektura spanja ter prehodno klinično izboljšanje po privaciji spanja vodita do teorij o abnormalnih cirkadianih ritmih.

f) Nevroimsunska regulacija:

Dokazujejo imunske abnormnosti pri depresivnih ljudeh in tistih, ki so prizadeti zaradi izgube svojca, moža ali žene ter tesnega prijatelja.

Disregulacija v osi kortizola prizadene imunski status (1, 26, 17).

g) Slikanje možganov:

Številne študije magnetno resonančnih posnetkov možganov bolnikov z razpoloženskimi motnjami ugotavljajo povečano razmerje ventrikli/možganovina in druge znake cerebralne atrofije ter večje število poškodb. Poškodbe so pogosteje lokalizirane v frontalnem lobusu in v bazalnih ganglijih, kar govori za motnjo v krogu: bazalni gangliji - frontalni lobus (38).

SPECT in PET (meritve možganskega pretoka krvi)

V eni izmed študij ugotavljajo povečan pretok krvi v možganski skorji bolnikov z VDM, medtem ko ostale študije na splošno ugotavljajo pri bolnikih z motnjami razpoloženja zmanjšan pretok, še posebno v frontalnem delu skorje.

h) Nevroanatomska razlaga:

Da so v patologiji razpoloženskih motenj vključeni limbični sistem, bazalni gangliji in hipotalamus, dokazujejo simptomi in ugotovitve bioloških raziskav. Ljudje z nevrološkimi motnjami bazalnih ganglijev in limbičnega sistema imajo pogosto simptome depresije. Limbični sistem in bazalni gangliji so tesno povezani, limbični sistem igra glavno vlogo v produkciji čustev. Spremembe v spanju, apetitu, spolnem vedenju ter biološke spremembe v endokrinem, imunološkem ter kronobiološkem funkcioniranju kažejo na spremembe v hipotalamusu.

Depresivni bolniki vključene držje, z motorično upočasnenostjo, minimalnimi kognitivnimi motnjami imajo podobne znake kot bolniki z motnjami v delovanju bazalnih ganglijev, npr. pri Parkinsonovi bolezni in drugih subkortikalnih demencah (1).

Psihosocialni dejavniki

Dolgotrajna opazovanja ugotavljajo predvsem pogostejše socialne strese v mesecih pred izbruhom prve epizode velike depresivne motnje. To so lahko:

- stresni življenjski dogodki (npr. pomembna sprememba v dosedanjem življenju – zakonsko nesoglasje, ločitev, sprememba delovnega mesta, resna bolezen ali smrt v družini, odhod enega od družinskih članov, pomembna sprememba premoženjskega stanja).
- kronični stres, ki vključuje npr. trajne gmotne težave, težave v medosebnih odnosih, težave na delovnem mestu in z zaposlitvijo, trajne ogrožajoče situacije.

Ob tem je treba poudariti, da nekatere od teh dogodkov res lahko povežemo z depresijo in je ta njihova razumljiva posledica, pri nekaterih pa ta povezava ni povsem jasna. Najbrž pa je bolj pomembno predvsem to, da imajo opisani stresni dogodki sprožilni vpliv za pojavljanje depresije pri tistih osebah, ki imajo za takšno odzivanje določeno predispozicijo, ki so torej ranljivi zaradi že opisanih biokemičnih primanjkljajev (3).

Ne obstaja enostavna predispozicijska struktura za depresijo. Vsak človek, ne glede na osebnostno strukturo, lahko postane depresiven pod določenimi pogoji. Določeni osebnostni tipi: oralno-odvisni, obsesivno-kompulzivni, konverzivni, imajo

večji riziko kot disocialni, paranoidni in drugi osebnostni tipi, ki uporabljajo projekcije in druge eksternalizirajoče obrambne mehanizme, ki jih ščitijo pred njihovim notranjim besom.

- Vpliv družine
Številne teorije povezujejo funkcioniranje družine ter pojavljanje oziroma potek razpoloženskih motenj, še zlasti VDM.

Psihopatologija v družinah obolelega člana vztraja ne glede na okrevanje pacienta. Še več, stopnja psihopatologije v družini lahko vpliva na stopnjo izboljšanja, ponovitev simptomov in celotno pacientovo rehabilitacijo. Kliniki poudarjajo pomen družinske anamneze, vključno z iskanjem stresnih dogodkov za družino (1).

Psihološki dejavniki

Poznana sta psihodinamski in kognitivni koncept.

Psihodinamični model

V psihodinamičnem modelu nastanka dispozicije za depresijo igrajo pomembno vlogo zgodnje otroške izkušnje "eksistencialnega čustvenega prikrajšanja", ki nastanejo v odnosu s primarnim objektom oz. materjo. Čustveno prikrajšanje razumemo kot pomanjkanje čustvene sprejetosti in empatije, pomanjkanje spodbud in priznanj, nestabilnost in nepredvidljivost čustvenih odnosov ali preveliko čustveno odmaknjenost staršev (npr. depresivna mati). Omenjene izkušnje pripeljejo do frustracije otrokovih legitimnih čustvenih potreb in do fiksacije na oralnem štadiju psihoseksualnega razvoja, zaradi česar otrok ne more razviti občutja lastne vrednosti. Osnovna izkušnja, ki si jo čustveno prikrajšan otrok pridobi, je: "Zame se nihče ne briga, torej nikomur nič ne pomenim, torej sem nič ... in nihče ne bi opazil, če me ne bi bilo več." Nastane torej občutje "eksistencialnega čustvenega prikrajšanja", občutje, da ni ljubljen, da zanj nihče ne skrbi, da ni spoštovan. Posledica je majhno samospoštovanje, ki je pri mnogih, kasneje depresivno obolelih ljudeh osnova za njihove težave s samospoštovanjem, za nagnjenje k samorazvrednotenju, njihovo negativno in resignativno naravnost do samega sebe in do sveta nasploh.

Ob tem so pretirano čustveno odvisni od pomembnih oseb, kar se kaže v tako močni potrebi po naklonjenosti in bližini, da jo okolje pogosto težko zadovoljuje. S problematiko samospoštovanja in pretirane odvisnosti je povezan osrednji strah, ki se pojavlja pri depresivnih. To je strah pred:

- osamljenostjo, biti sam, biti brez varnega zavetja;
- izgubo ljubezni pomembnega drugega;
- izgubo bližine, pred ločitvijo;
- izgubo spoštovanja, priznanja;
- nemočjo;
- izgubo telesne integritete.

Psihično ravnovesje poskuša za depresijo disponirani doseči z dvema kompenzatornima mehanizmoma. Skrajna storilnostna naravnost, delavnost, redoljubnost in pedantnost mu pomagajo vzpostaviti samospoštovanje, s tesnimi, simbiotičnimi ljubezenskimi odnosi vse do zlitja in s podrejenostjo v teh odnosih pa umirja svoj strah pred izgubo objekta. Oba kompenzatorna mehanizma sta v naši družbi dobro sprejeta in cenjena. Pri tem pa še ne depresivno oboleli neredko doživlja svojo pomanjkljivo avtonomijo in svojo odvisnost kot omejitev, kar pripelje do nezavednega konflikta avtonomij a – preveliko prilagajanje. Te značilnosti predstavljajo psihološko dispozicijo za nastanek depresivnih motenj, niso pa še bolezen sama. Šele če depresivno strukturiran človek naleti na omejevanje svojih čustvenih zahtev v odnosih ali na omejevanje svoje storilnostne naravnosti, pride do dekompenzacije. Takrat ponovno oživi njegovo osnovno občutje čustvene prikrajšanosti.

Poseben problem predstavlja pri depresivno strukturiranih ljudeh (in pri depresivnih bolnikih) agresija. Razočarani nad objekti in hkrati močno odvisni od njih, razvijejo depresivni pogosto sovražno odvisnost od objekta. Njihov odnos do objekta je izrazito ambivalenten. Iz strahu pred izgubo objekta si sovražnosti in agresije ne upajo izraziti, temveč jo potlačijo in obrnejo proti sebi. Ambivalenca in potlačena agresija do objekta pa pomenita plodna tla za nastanek občutij krivde.

Dejavnike, ki privedejo depresivno strukturirano osebo do dekompenzacije, imenujemo sprožilni dejavniki. Klasični sprožilni dejavniki so tisti dejavniki, ki porušijo obrambne mehanizme in oživijo problematiko samospoštovanja in vrednotenja sebe ter problematiko odvisnosti v odnosih. Med najpogostejše sprožilne dejavnike depresivnih motenj uvrščamo:

- doživetja izgub in ločitev (realna in imaginarna),
- konflikte in obremenitve različnih vrst,
- osamljenost,
- življenjske dogodke – "life events",
- razbremenitve po večjih obremenitvah,
- reakcije, vezane na obletnice – "anniversary reactions".

Tudi druge vrste konfliktov in obremenitev, ki samo asociirajo na ločitev, ali pa se dotikajo bolnikovega samospoštovanja, lahko sprožijo depresivno motnjo. Vsaka kritika delovnih nesposobnosti, tudi vsaka nesposobnost izpolniti visoko zastavljene norme, npr. kot posledica telesne bolezni (depresija po srčnem infarktu), sproži občutja nemoči, brezupa, občutje nesposobnosti za življenje, občutje za vrnjenosti, nepriznanja.

Te reakcije so najpogostejše nezavedne in lahko pripeljejo do depresivnosti in suicidalnih kriz na način, da se pojavijo "kot z vedrega neba". V resnici se v teh primerih regresivni fenomeni različnih vrst časovno gledano ne pojavljajo naključno, ampak v smiselnem časovnem in datumskem odnosu do dogodkov in doživetij v preteklosti.

Kognitivni model

- Kognitivni koncept je uvedel Beck s sodelavci. Skušal je dokazati, da depresivne misli lahko povzročijo depresivno čustvovanje. Izhaja iz tega, da je oseba z depresijo v otroštvu in mladosti na temelju negativnih izkušenj pridobila negativno sliko o sebi. Zato se depresivni nagiba k temu, da sebe, svojo delovno sposobnost, svojo prihodnost ocenjuje negativno. To negativno samopodobo lahko sprožilni dogodki aktivirajo in vzdržujejo z negativnimi mislimi in kognitivnimi izkrivljenji.

Beck deli spoznavno funkcioniranje pri depresivnem na tri dele:

1. tok negativnih misli (npr. "nesposoben"),
2. pretirana pričakovanja (npr. da ga bodo imeli vsi radi in ga spoštovali),
3. kognitivna izkrivljanja (napake v logiki, npr. sklepanje nasproti dokazom ali pretirano posploševanje). Kdor sebe doživlja kot prikrajšanega, kot tistega, ki samo izgublja, kot manjvrednega in neljubljenega, ta razvije nespečnost, slabo počutje, občutja seksualno-erotične neatraktivnosti in se vse bolj umika iz socialnih odnosov. Omenjene težave depresivni doživlja kot dokaz lastne ničvrednosti. Takšno krožno podpiranje simptomov pogloblja depresivnost in pogojuje nastanek samoobtoževanja in občutij krivde (21, 39).

DIAGNOZA

Za postavitev diagnoze uporabljamo avtoanamnestične in heteroanamnestične podatke, vzporedno opazovanje, kako bolnik opisuje svoje težave, njegovo telesno držo, nadalje lestvice za ocenjevanje depresivnosti in psihološke teste. Pri zajemanju podatkov je treba znati postavljati vprašanja. Zanesljivo so najbolj pomembni avtoanamnestični podatki. Obvezna je ocena somatskega stanja, vključno z upoštevanjem mnenj in izvidov drugih specialistov (v naši praksi najpogosteje izvid nevrološkega in internističnega pregleda in preiskav).

Lestvice, ki jih uporabljamo za ocenjevanje depresivnosti, so dragocen pripomoček. Različne lestvice za ocenjevanje depresij testirajo kognitive, sociološke, vedenjske ali čustvene sestavine bolezni. Najpogosteje se uporablja Hamiltonova lestvica depresivnosti (HADRS), ki poudarja fiziološke simptome bolezni in je s tem preveč usmerjena v določene vidike depresije (motnje spanja, anksioznost, somatske motnje), po drugi strani pa je premalo usmerjena v oceno kognitivnih funkcij.

Druga, prav tako pogosto uporabljena lestvica je Montgomery-Ašbergerjeva lestvica depresivnosti (MADRS), ki ocenjuje bolj psihološke simptome bolezni. Od ostalih lestvic velja omeniti še Beckovo lestvico depresivnosti, ki je bolj usmerjena v ocenjevanje kognitivnih funkcij, Zungovo samoocenjevalno lestvico in druge.

V diagnozi depresij se opiramo na kriterije MKB-10, revizija ter Diagnostični in statistični priročnik ameriškega psihiatričnega združenja (DSM IV R) (4, 5, 40).

KLINIČNA SLIKA

V klinični sliki VDM so izraženi simptomi in znaki, ki vključujejo motnje razpoloženja in čustvovanja, nevegetativnih funkcij, spoznavnih funkcij in psihomotornih aktivnosti.

a) Čustveno in motivacijsko področje

Na čustvenem področju gre za depresivno razpoloženje, ki sestoji iz množice neprijetnih čustvenih doživljanj: potrtost, brezupnost, zaskrbljenost, občutje nemoči in anksioznost. Spremljajo ga občutja pesimizma, brezvrednosti, nizkega samospoštovanja, nebogljenosti in občutja krivde ter potreba po samokaznovanju. Razloge za tako razpoloženje najdejo pacienti v svoji preteklosti, ki ji pripisujejo same negativne karakteristike. Tudi sedanjost se zdi bolniku siva in neobvladljiva, prihodnost pa izvor še hujše negotovosti, tpljenja in nesrečnih dogodkov.

Kadar v klinični sliki prevladuje anksioznost, je bolnik prestrašenega videza in postaja psihomotorično agitiran. Kadar prevladuje zavrtost, se klinična slika poveša k stuporju. Takrat najdemo bolnika ležečega ali sedečega, sključenega v dve gubi, z reducirano mimiko ali trpečim izrazom obraza, reduciranih kretenj, jokajočega ter izčrpanega in postaranelega. Skoraj večina bolnikov toži o zmanjšani energiji (97 %).

Bolnik z VDM je lahko povsem imobiliziran in opusti tudi najosnovnejše dejavnosti, tudi oblačenje, umivanje, vedno bolj je nebogljen. Tak bolnik skoraj brez izjeme razmišlja o samomoru ali kaže manifestno samomorilno vedenje.

b) Spoznavno področje

Na tem področju se depresivna simptomatika odraža z zavrtim mišljenjem in depresivnim razmišljanjem, ki v primeru psihoze preide v pravo blodnjavost, predvsem s samoobtoževalnimi blodnjami, blodnjami ekonomskega propada ter hipohondričnimi in nihilističnimi blodnjami. Redkeje se pojavljajo halucinacije, ki pa so praviloma sintimne, torej v skladu z osnovnim razpoloženjem. Opisana psihotičnost se pojavlja pri 20 – 40 % bolnikov z VDM in je tudi zelo pomemben vzvod za samomorilno razmišljanje in vedenje.

Depresivni bolniki vedno tožijo o motnjah koncentracije in zaradi motenj spomina.

c) **Telesno oz. vegetativno področje**

Približno 80 % bolnikov ima težave s spanjem. Značilno je predvsem zgodnje jutranje prebujanje (terminalna insomnia) in pogosto zburjanje ponoči, med katerim ruminirajo o svojih problemih. Večina pacientov ima zmanjšan apetit in izgubijo na telesni teži, nekateri pa imajo povečan apetit in pridobijo na teži ter spijo dlje kot ostali. Neredko so izražene razne bolečine, parestezije in distezije. Opazne so tudi razne funkcionalne motnje kardiovaskularnega sistema (motnje ritma, spremembe RR), gastrointestinalne motnje (slabosti, obstipacije, diareje, ...), respiratorne funkcionalne motnje, motnje libida in potence, motnje menstrualnega cikla itd.

d) **Samomorilnost**

75 % depresivnih bolnikov razmišlja o samomoru, 10 – 15 % jih samomor poskuša narediti.

Poseben problem, o katerem velja resno razmišljati, je pojav razširjenega samomora, pri katerem globoko depresiven bolnik, običajno psihotičen, lahko pa tudi brez psihoze, razmišlja nekako v tej smeri, da zaradi hudega trpljenja ni več vredno živeti niti njemu niti njegovim najbližjim in je torej smrt zanje in za njega samega edina rešitev.

Že zelo stare izkušnje nas učijo, da globoko depresivni bolnik zaradi svoje psihomotorične zavrтости pogosto še ne zmore samomorilnega dejanja. Nevarnost, da ga bo izvršil, pa se poveča ravno takrat, ko se depresija začne izboljševati in je bolnik manj zavrt.

Dejavniki, ki povečajo tveganje za poskus samomora:

1. Bolnik, ki je pred tem že poskušal delati samomor (nevarnost je tem večja glede na to, ali je bil način izvedbe nasilen in če je bilo že več poskusov. Tudi manipulativni poskusi se lahko končajo usodno).
2. Samomori v družini.
3. Obup in anksioznost v klinični sliki.
4. Kombinacija depresije in alkoholizma.
5. Načrtovanje samomora in govorjenje o takih namerah.
6. Agitiranost (1, 3, 43).

DIFERENCIALNA DIAGNOZA

1. VDM moramo ločiti od depresivnih stanj, ki jih povzročata splošno somatsko stanje in uživanje različnih substanc. Pri tem je pomembna natančna anamneza.

Številne nevrološke in druge somatske motnje ter farmakološki preparati povzročajo depresivne simptome.

- Nevrološki vzroki za depresijo:
 - Ekstrapiramidne bolezni (Parkinsonova bolezen, Huntingtonova bolezen, Progressivna supranuklearna paraliza), Alzheimereva bolezen, Cerebrovaskularna bolezen, Cerebralne neoplazme, Cerebralne travme, Infekcije CZS, Demenca, Migrena, Multipla skleroza, Epilepsija, Narkolepsija, Hidrocefalus, Nočna apnea, Wilsonova bolezen
- Sistemske vzroke
 - infekcije: bakterijske, virusne
- Endokrine motnje:
 - Cushingova bolezen, Addisonova bolezen, Hiperaldosteronizem, Motnje menstrualnega cikla, Hipoparatiroidizem, Hiperparatiroidizem, Poporodne motnje
- Bolezni avtoimunskega sistema
 - SLE, Temporalni arteritis, Sjögrenov sindrom, Revmatoidni artritis
- Pomanjkanje vitaminov
 - Folatov, Vit. B12, Niacin, Vit. C, Tiamin
- Druge bolezni
 - Maligna obolenja, Kardiopulmonalne bolezni, Ledvične bolezni in uremija, Sistemske neoplazme, Porfirija, Klinfoelterjev sindrom, AIDS, Poporodne razpoloženske motnje, Pooperativne razpoloženske motnje
- Zdravila (vedeti moramo, da kakršnokoli zdravilo, ki ga pacient uživa, lahko povzroči depresivne simptome)

Depresivni simptomi so najpogosteje izraženi pri naslednjih nevroloških boleznih: Parkinsonovi bolezni, demencah, epilepsijah, cerebrovaskularnih boleznih in tumorjih. 50 – 75 % bolnikov s Parkinsonovo boleznijo ima pomembne znake

depresije, ki pa niso v povezavi s stopnjo telesne prizadetosti, starostjo ali trajanjem bolezni, so pa v povezavi z odstopanji, ugotovljenimi na nevropsiholoških testiranjih. Simptomi depresije so lahko prekriti s skoraj enakimi motoričnimi simptomi PB.

Pseudodemenca: Kliniki ločijo pseudodemenco pri VDM od demence, ki jo povzročajo druge bolezni. Kognitivni simptomi pri VDM imajo nenaden začetek. Prisotni so tudi simptomi, kot je npr. samoobtoževanje. Dnevno nihanje v izraženi motenj kognitivnih funkcij pri primarnih demencah ni izraženo. Depresiven bolnik se pogosto ne potruzi odgovoriti na vprašanje (»ne vem«), medtem ko dementen konfabulira.

2. VDM se pojavlja tudi v sklopu drugih duševnih motenj:
 - bipolarna motnja 1
 - bipolarna motnja 2
3. Klinično sliko, podobno VDM s psihotičnimi simptomi ali brez, opažamo pri sledečih duševnih stanjih:
 - shizofrenija
 - žalovanje
 - motnja razpoloženja, povzročena s PAS
 - osebnostne motnje
 - shizoafektivne motnje

LABORATORIJSKE PREISKAVE

Opisane so številne preiskave in laboratorijski testi, pri katerih so pri depresivnih bolnikih možni patološki izvidi. Rutinsko uporabo onemogočajo številni lažno pozitivni in lažno negativni rezultati pri telesno bolnih osebah. Vendar so nekateri od testov našli svoje mesto v selektivnih kliničnih pogojih in raziskovanjih. Med te teste spadajo: DST, TRH – TSH test ter nočno snemanje EEG (1).

POTEK IN PROGNOZA

Razpoloženske motnje na sploh so dolgotrajnega poteka in nagibajo k ponovitvam.

Potek in trajanje VDM:

- V približno 50 % se prva epizoda pojavi pred 40-im letom starosti. Pri kasnejšem pojavljanju prve epizode ugotovljamo povezavo z negativno družinsko anamnezo, z disocialno osebnostno motnjo in z zlorabo alkohola.
- Približno 50 % bolnikov, ki so preboleli prvo epizodo velike DM, je imelo pomembno izražene simptome depresije pred ugotovljeno prvo epizodo.
- Pri bolnikih z VDM običajno ne ugotovljajo premorbidne osebnostne motnje.
- Nezdravljena epizoda traja 6 – 13 mesecev. Večina zdravljenih epizod traja 3 mesece.
- Ob prekinitvi terapije z antidepresivi, preden potečejo 3 meseci, se simptomi skoraj vedno ponovijo.
- Sam potek ponavljajoče se depresivne motnje je zelo različen. Nekateri imajo posamezne izolirane epizode z nekajletnimi popolnimi remisijami, drugi pa pogoste epizode, ki so s starostjo navadno še številčnejše. Remisije so torej v začetku bolezni navadno daljše, pozneje pa se krajšajo. Za obdobje 20-ih let je povprečno število epizod pet do šest.

Prognoza:

VDM ni benigna motnja. Teži h kroničnemu poteku, pogosti so relapsi.

50 – 60 % bolnikov s prvo depresivno epizodo lahko prej ali slej v prihodnosti pričakuje ponovitev depresivnih epizod in se bo torej razvila ponavljajoča se depresivna motnja.

Bolniki z dvema epizodama imajo 70 % možnosti, da bodo zboleli še za tretjo. Po treh epizodah je možnost za četrto 90 %.

Bolniki, ki so ob prvi epizodi hospitalizirani, imajo 50 % možnosti za ozdravitev v prvem letu. Delež ozdravljenih bolnikov po prvi hospitalizaciji pada s pretečenim časom.

Okrog 25 % bolnikov zbolijo v prvih šestih mesecih po odpustu iz bolnišnice.

Okrog 30 – 50 % bolnikov ponovno zbolijo v prvih dveh letih, 50 – 75 % pa v petih letih.

Pri 10 – 15 % bolnikov ne pride do ozdravitve v petih letih po hospitalizaciji. Mnogi imajo še določeno blažjo depresivno simptomatiko v smislu distimije. Takšno kombinacijo depresivne motnje z distimijo imenujemo »dvojna depresija«.

Incidenca relapsov je nižja pri tistih bolnikih, ki nadaljujejo s profilaktičnim psihofarmakološkim zdravljenjem in pri bolnikih, ki imajo samo eno ali dve depresivni epizodi.

Pomembno je zgodnje odkrivanje in zgodnje zdravljenje depresije, s tem preprečimo hujše oblike.

Prognostični kazalci VDM:

a) Dobri:

- blaga epizoda
- odsotnost psihotičnih simptomov
- kratka hospitalizacija
- psihosocialni faktorji
 - o anamneza trdnih prijateljstev v adolescenci
 - o stabilne družine
 - o na splošno solidno socialno funkcioniranje v obdobju 5-ih let pred nastopom bolezni
- ostali dejavniki
 - o da ni komorbidnosti z drugimi psihiatričnimi ali osebnostnimi motnjami
 - o ne več kot ena hospitalizacija zaradi VDM
 - o višja starost ob nastopu prve epizode

b) Slabi:

- spremljajoča distimična motnja
- zloraba alkohola in drugih substanc
- simptomi anksiozne motnje
- zgodovina več kot ene depresivne epizode
- moški bolj kot ženske nagibajo h kroničnemu poteku
- družinska zgodovina (bolezni) depresije
- razveza, smrt svojcev ali partnerja
- somatske bolezni (1, 42)

ZDRAVLJENJE

Osnovo v zdravljenju VDM predstavljajo zdravila, vendar ne smemo pozabiti, da daje »najboljši« rezultat kombinacija farmakoterapije in psihoterapije. Že na samem začetku je treba bolnika poučiti, da so njegove težave verjetno rezultat medsebojnega delovanja različnih biokemičnih in psiholoških dejavnikov. V okviru zdravljenja mora biti zagotovljena bolnikova varnost, potrebna je kompleksna diagnostična obdelava, pripraviti moramo načrt zdravljenja, ki je usmerjen v čimboljše rehabilitacijo bolnika. Pomembno je omiliti stresne dejavnike v bolnikovem življenju (8).

Prvi korak pri zdravljenju je odločitev, kje se bo zdravljenje izvajalo: v bolnišnici ali ambulantno. Hospitalizacija je potrebna, ko ugotavljamo:

- suicidalno ogroženost,
- ko je bolnik nesposoben skrbeti zase, vključno s prehranjevanjem, oblačenjem in osebno higieno,
- kadar bolezen hitro napreduje in ko je potreben diagnostični postopek (8),
- nesodelovanje družine je dodatno priporočilo, da se zdravljenje izvede v bolnišnici,
- bolnike z VDM s psihotičnimi simptomi praviloma zdravimo v bolnišnici (43).

Bolniki so pogostokrat hospitalizirani proti volji. Nesposobni so se odločati zaradi upočasnjenega mišljenja, negativnega doživljanja okolice in občutja nemoči.

Zdravljenje z antidepresivi

Antidepresive delimo glede na njihovo kemično strukturo oziroma primarni mehanizem delovanja, ki se vedno ne pokrivata, razlikujeta pa se tudi v profilu stranskih učinkov.

Klasifikacija antidepresivov glede na primarni mehanizem delovanja:

1. heterociklični antidepresivi (neselektivna inhibicija ponovnega privzema noradrenalina in serotonina ter z učinkom na hitre Na kanale)
2. selektivni inhibitorji ponovnega privzema serotonina (SSRI)
3. blokatorji ponovnega privzema noradrenalina in serotonina (SNRI)
4. selektivni inhibitorji ponovnega privzema noradrenalina (NARI)
5. inhibitorji monoaminoooksidaze – neselektivni in ireverzibilni (MAOI)
6. selektivni in reverzibilni inhibitorji MAOI (RIMAO)
7. inhibitorji ponovnega privzema noradrenalina in dopamina (NDRJ)
8. serotoninergična zdravila

9. antagonisti serotoninskih – 2 receptorjev in inhibitorji ponovnega privzema serotonina (SARI)
10. noradrenergični in specifični serotoninski antidepresivi (NaSSI)
11. parcialni agonisti serotoninskih receptorjev 5HT1A
12. benzodiazepinski analogi
13. mimetiki gamaaminobutirične kisline (43)

Med posameznimi AD ne ugotavljajo pomembnejših razlik v učinkovitosti (1, 45–49). Bistvene so razlike v profilu stranskih učinkov. Za posameznega bolnika je lahko učinkovit en antidepresiv, drugi pa ne. Večina AD deluje ali na serotonergični ali noradrenergični sistem ali na oba. Stimulacija enega izmed omenjenih sistemov spodbuja posredno tudi drugega.

Novejši AD so varnejši, njihovo doziranje je enostavnejše (1, 50).

Glavna indikacija za uporabo AD je VDM, pri depresijah s psihotičnimi znaki pa v kombinaciji z antipsihotiki.

O uporabi določenega AD se odločamo s pomočjo:

1. pripravljenosti bolnika na sodelovanje pri zdravljenju – stranski učinki, način jemanja,
2. starosti bolnika,
3. življenjskega stila,
4. sočasnih telesnih bolezni,
5. učinkovitosti AD pri morebitnem prejšnjem zdravljenju,
6. družinske anamneze odzivnosti na zdravljenje,
7. potenciala za součinkovanje z drugimi zdravili,
8. stroškov (1, 43, 44).

Zdravljenje vedno začnemo z novejšimi AD, ki imajo manj stranskih učinkov in so varni pri morebitnem prekomernem odmerjanju. Ne vplivajo v večji meri na kognitivne funkcije. Šele, ko z novejšimi AD ne dosežemo primerne učinka, se odločimo za uporabo tricikličnih AD.

Triciklični AD se že 40 let uspešno uporabljajo za zdravljenje VDM. Posebna pozornost je potrebna ob uporabi TCA pri zdravljenju VDM pri starejših bolnikih, saj pri njih obstaja večja nevarnost antiholinergičnih stranskih učinkov (43).

Faze zdravljenja:

Zdravljenje z antidepresivi poteka v treh fazah:

1. akutna faza
2. nadaljevalna faza
3. vzdrževalna faza

Akutna faza zdravljenja traja 12 tednov. V tem obdobju uporabimo antidepresiv, ki ga postopno višamo do maksimalnega odmerka, s katerim dosežemo učinek. Če po 4 – 6 tednih zdravljenja ni ustreznega odziva, ga zamenjamo z AD druge skupine. Za antidepresive iz skupine TCA velja, da se med seboj lahko zamenjujejo. Omenjajo tudi možnost zamenjave AD iz skupine SSRI, če eden od njih ni dovolj učinkovit (53).

Akutno zdravljenje se nadaljuje z nadaljevalnim, ki traja od 4 – 6 ali 9 mesecev in v obdobju katerega bolnik jemlje AD v istem odmerku, s katerim je dosežena evtimija. V tem času naj bo bolnik pregledan vsaj 1-krat na 3 mesece. Ta faza je namenjena stabilizaciji dosežene evtimije in s tem preprečitvi ponovitve bolezni. Zaradi velike nevarnosti poslabšanja bolezni antidepresivna terapija v tem obdobju ne bi smela biti ukinitvena. Če že razmišljamo o ukinitvi terapije, mora biti bolnik brez simptomov bolezni vsaj 16 – 20 tednov. Narejenih je nekaj raziskav o nadaljevalnem zdravljenju, čeprav so te še vedno precej redke. Po ukinitvi zdravil v tej fazi pride v kratkem času pri več kot 50 % bolnikov do ponovitve bolezni (praviloma že v prvih dveh mesecih po ukinitvi).

Vzdrževalna faza zdravljenja je enako pomembna kot nadaljevalna. Z njo preprečimo ponovitev bolezni. Tudi po večletnem dajanju antidepresivnih zdravil je po postopni ukinitvi terapije prišlo v visokem procentu do ponovitve bolezni.

V vzdrževalni fazi zdravljenje nadaljujemo z istim antidepresivom, s katerim je dosežena evtimija. Traja 9 do 12 mesecev in dlje. Če gre za prvo epizodo, traja zdravljenje vsaj 1 leto. Ko gre za drugo epizodo, traja zdravljenje 3 leta in če gre za tretjo epizodo, 5 let in več.

Danes prevladuje mnenje, da bi zdravljenje moralo potekati doživljenjsko v primeru:

- tretje ponovitve bolezni;
- če so bolniki starejši od 60 let;
- če se je bolezen ponovila drugič v kratkem času;
- imajo bolniki družinsko zgodovino bolezni;
- imajo simptomatiko dvojne depresije.

Splošne smernice:

Ko začnemo zdravljenje, se moramo zavedati, da bo bolnik jemal antidepresiv dlje časa. To mora odločiti o izboru antidepresivnih zdravil, ker ta vplivajo na bolnikovo sodelovanje v zdravljenju. Čim več stranskih učinkov (SU) ima določen AD, toliko večja je verjetnost neustreznega sodelovanja v zdravljenju in ponovitve bolezni. Vsaka nova ponovitev pomeni večjo nevarnost rezistentnosti na zdravila in kroničnost bolezni (42).

Za uspešno zdravljenje je pomembno bolnika poučiti o antidepresivih. Povedati mu moramo, da je to bolezen, ki se ne zdravi hitro in da zdravila ne učinkujejo tako kot tista proti glavobolu. Učinek AD nastopi s latenco dveh, treh, štirih in včasih tudi šest tednov. Opozoriti je treba bolnika, da zapozneli terapevtski učinek še ne pomeni, da zdravilo ni učinkovito. Povedati mu je treba, da zdravila povzročajo določene stranske učinke, ki večinoma niso prijetni, vendar je to znak, da je zdravilo prisotno v organizmu in da deluje. Ker nam je poznano, v kakšnem vrstnem redu se pojavlja izboljšanje, to povemo tudi bolniku. Povedati mu je treba, da bo njegovo depresivno razpoloženje izzvenelo nazadnje, izboljšanje spanja in apetita bodo prvi znaki izboljšanja (1). Bolnik doseže remisijo, ko se v akutnem zdravljenju odpravijo vsi znaki in simptomi trenutne depresivne epizode in ko ponovno vzpostavi psihosocialne in zapolnitvene funkcije (43).

Najpogostejši vzrok za neuspešno zdravljenje je prenizek odmerek zdravila ter prekratek čas zdravljenja. Odmerek zdravila se lahko zvišuje do priporočene mere, dokler to dopuščajo SU. Na tem odmerku se vztraja vsaj 4 – 5 tednov, predem se zdravilo oceni za neučinkovito.

Če po 2 – 3 tednih ni kliničnega odgovora, se določi plazemska koncentracija zdravila, če je to možno, da se ugotovi, ali gre za nesodelovanje pacienta ali neobičajno farmakokinetično preddispozicijo, ki zahteva drugačno odmerjanje (1).

Ob predpisovanju AD mora zdravnik vedno oceniti suicidalno ogroženost. Večina AD povzroči smrt ob zaužitju večje količine, zato le-te nikoli ne predpisujemo v večjih količinah (npr. ob odpustu iz bolnišnice ali če bolnik nima nadzora svojcev). To velja predvsem za antidepresive iz skupine HCA in IMAO in je zato ta zdravila treba pazljivo odmerjati. HCA v odmerku 1500 mg in več lahko povzročijo smrt. To pomeni, da je že 10-kratni povprečni dnevni odmerek, ki ga zaužijejo v samomorilne namene, lahko letalen. Razen tega imajo HCA številne nevarne stranske učinke na kardiovaskularni sistem, antiholinergične in histaminergične SU itn. Zato se uporabljajo le v ozkih terapevtskih odmerkih. SSRI so danes verjetno najpogosteje uporabljeni AD zaradi velike varnosti, enostavnosti v odmerjanju in učinkovitosti. Imajo relativno blage SU, od katerih so najpogostejše v ospredju gastrointestinalne težave, nespečnost in nemir. Učinkoviti so tudi v težjih oblikah depresij. Čeprav so v predoziranju varni, je tudi s temi zdravili uspelo nekaj samomorov. Kljub temu veljajo za varna zdravila. V višjih odmerkih od predpisanih ne povečajo inhibicije privzema 5-HT. Zato z dajanjem višjih odmerkov od predpisanih le v manjši meri povečamo njihovo učinkovitost.

Zdravljenje rezistentnih depresij:

Ugotovili so, da se okoli 30 % bolnikov z VD ne odziva na zdravljenje z AD. Obstaja več različnih razlag oz. pojmovanj, kaj je terapevtsko odporna depresija, vsekakor pa je to stanje, ki frustrira tako bolnika kot zdravnika.

Residualni depresivni znaki pogosto pomenijo večjo nevarnost relapsov in prizadenejo medosebne odnose. V procesu zdravljenja ima poleg odmerka in časa določen pomen tudi sodelovanje bolnikov.

Možnosti so:

1. Zvečanje odmerka
2. Podaljšanje zdravljenja (običajni čas zdravljenja podaljšamo še za dva do štiri tedne, vendar podaljševanje z istim AD na več kot šest tednov ni priporočljivo, razen če bolnik pokaže vsaj minimalno odzivnost)
3. Zamenjava AD:
 - zamenjava enega TCA z drugim TCA
 - zamenjava TCA s SSRI
 - zamenjava SSRI s TCA
 - zamenjava enega SSRI z drugim SSRI
4. Zvečanje učinka (zvečevalne strategije)

SSRI z delovanjem na jetrne encime zvišujejo plazemsko raven TCA. Kombinacija TCA in MAOI ter SSRI in MAOI so kontraindicirane. Terapevtska učinkovitost litija in AD (predvsem TCA) v zdravljenju odpornih depresij, ki je bila potrjena v številnih raziskavah, je morda posledica akutnega sinergističnega učinka in počasnega antidepresivnega učinka. S kombinacijo TCA in litija so dosegali 50 – 60 odstotno odzivnost odpornih depresij v najmanj 4-tedenskem kombiniranem zdravljenju. Manj je podatkov o kombinaciji litija in SSRI.
5. Dodajanje drugih zdravil

npr. antipsihotično zdravljenje pri odpornih depresijah. Uspešnost je 20 – 30 odstotna in to tudi pri hudih nepsihotičnih depresijah, kjer nevroleptiki povzročajo anksiolizo, sedacijo in zmanjšanje psihomotorične agitacije. Občasna uporaba nevroleptikov in AD pri odpornih depresijah s psihotičnimi znaki poveča terapevtsko odzivnost za 70 – 80 %.

Tako kot dodajanje litija se je izkazalo učinkovito tudi dodajanje I-trijodtironina (T3) v terapiji s TCA, ne da bi bila učinkovitost omejena samo na bolnike z motenimi funkcijami ščitnice. Lahko dodamo tudi natrijev valproat ali

karbamazepin. Psihostimulansi se kot možni dodatek k antidepresivnemu zdravljenju niso izkazali, prav tako ne rezerpin in estrogeni (23).

Nekateri nemedikamentozni biološki načini zdravljenja

- *Deprivacija spanja:*

biološka osnova kliničnega učinka deprivacije spanja ni zadovoljivo pojasnjena. Obstaja več hipotez, vendar nobena ne upošteva vseh dognanj s področja spanja pri depresivnih bolnikih.

V kliniki je mogoče uporabiti deprivacijo spanja v različne namene:

- za potenciranje antidepresivnega učinka zdravil (pri rezistentni depresiji),
- skrajšanje latence antidepresivnega učinka zdravil (ki pogosto traja 2 – 3 tedne),
- preprečevanje pojavljanja cikličnih sprememb razpoloženja,
- alternativa antidepresivnim zdravilom (pri redkih bolnikih, ki zaradi kontraindikacije ali nizke tolerance ne smejo jemati antidepresivov)
- diferencialna diagnostika (ločevanje psevdodemence pri depresiji od kognitivnih motenj s pridruženo depresivnostjo).
- napoved terapevtskega učinka antidepresivov (bolj teoretičen kot praktičen pomen).

- *Zdravljenje s svetlobo:*

Že dolgo je znano, da letni časi vplivajo na incidenco depresije, manije, samomora in samomorilskega poskusa. Rosental in sodelavci so se v svojem poskusu opirali na zdravljenje sezonske depresije z umetnim podaljševanjem svetlega dela dneva. Kasnejše študije so potrdile ugoden učinek močne bele svetlobe.

- *Elektrokonvulzivno zdravljenje (EKZ):*

Velika depresija je danes glavna indikacija za EKZ, saj je razlog za 80 – 85 % vseh aplikacij. EKZ je metoda prve izbire, kadar je zaradi agitacije, hude telesne izčrpanosti bolnika, stuporja ali visokega tveganja za samomor potrebno hitro doseči ublažitev simptomatike. EKZ je smiselno aplicirati tudi v primeru rezistentne depresije (to je verjetno najpogostejši razlog za uporabo), nizke tolerance na antidepresivna zdravila ali če so ta kontraindicirana.

Poleg akutnega obstaja tudi vzdrževalno EKZ. Indicirano je pri ponovitvah velike depresije in pri manično-depresivni psihozi s hitrim obratom faz, kadar vzdrževalno zdravljenje z zdravili ni učinkovito, ali je kontraindicirano. Pri tem načinu aplicirajo EKZ enkrat do štirikrat mesečno. Opisani so primeri večletne uporabe vzdrževalnega zdravljenja (57).

Psihoterapevtsko zdravljenje

Psihoterapija je pomemben del antidepresivne terapije bolnikov z depresijo, vendar se moramo vedno vprašati, ali je bolnik v težkem depresivnem stanju sploh dostopen za neko psihoterapevtsko metodo. Prezgodnje siljenje težkega depresivnega bolnika z diferentnejšo psihoterapevtsko metodo mu lahko celo škoduje in ga še dodatno in po nepotrebnem obremenjuje z občutji brezvrednosti, krivde ter s samomorilnimi razmišljanji in dejanji. Odločitev o navedenih dilemah je vsekakor odgovorno dejanje.

Ob upoštevanju teh pripomb pa velja, da je psihoterapija nepogrešljiva v celostni obravnavi bolnika in ima svoje trdno mesto pri odpravljanju občutij neprimernosti in brezupnosti, pri izgubi interesov in pri bolnikovi socialni prilagoditvi in izboljššanemu komuniciranju. Predvsem pa mora psihoterapija depresivnemu bolniku zvečati odpornost na stresne situacije, ga prilagoditi na potek njegove bolezni oziroma ga z njo sprijazniti ter mu pomagati, da bo lažje prebrodil težave v zvezi s stranskimi učinki zdravil.

Psihoterapija je seveda potrebna tudi v času remisije, predvsem zaradi obvladovanja novih stresnih okoliščin, ki bi utegnile bolezen ponovno sprožiti ali poslabšati (3).

Specifični psihoterapevtski pristopi, ki se uporabljajo v zdravljenju:

a) *Kognitivna psihoterapija:*

temelji na spoznanju, da je kognitivna disfunkcija zelo pomembna v nastanku depresije. Predpostavlja se npr., da sta apatija in zmanjšana energija rezultat pričakovanja posameznika oz. občutij neuspeha na vseh življenjskih področjih. Cilj kognitivne terapije je, da se depresija ublaži in da preprečuje ponovitve s tem, da bolniku pomaga, da spozna in odpravi negativno razmišljanje, oblikuje alternativne in bolj fleksibilne načine razmišljanja in vadi nove kognitivne in vedenjske odgovore.

b) *Vedenjska psihoterapija:*

je zelo strukturirana in kratkotrajna. Temelji na teoriji učenja. Usmerjena je na določeno, nezaželjeno vedenje, kar se smatra kot ključno v zdravljenju depresije.

c) *Interpersonalna psihoterapija:*

Kratkotrajna terapija, ki običajno obsega 12 – 16 seans v razmaku 1 tedna. Značilen je aktiven terapevtski pristop. Poudarja se vloga trenutnega bolnikovega stanja v interpersonalnih odnosih.

- d) *Psihoanalitično orientirana psihoterapija:*
Terapija je usmerjena k osebi, dolžina trajanja je nedoločljiva. Usmerjena je na razumevanje nezavednih konfliktov in motivov, ki povzročajo in vzdržujejo depresijo.
- e) *Supportivna psihoterapija:*
Terapija nedoločene trajanja s primarnim ciljem nudenja emocionalne podpore. Indicirana je, ko se bolnik v okviru izboljšanja VDE še ne more vključiti v aktivno, zahtevnejšo terapevtsko tehniko.
- f) *Skupinska psihoterapija:*
Kontraindicirana pri akutno suicidalnih bolnikih. Ostali depresivni bolniki imajo lahko koristi od supporta, ventilacije ali krepitve pozitivnih vzpodbud v skupini, kakor tudi od medosebnih interakcij in neposrednega korigiranja kognitivnih motenj in destruktivnega zadržanja s strani drugih članov skupine.
- g) *Družinska psihoterapija:*
Indicirana v primerih, kjer sta zaradi bolnikovega stanja pomembno ogrožena stabilnost in funkcioniranje družine (17).

Socioterapija

Cilj različnih socioterapevtskih prizadevanj (aktivacijska in rekreativna terapija, muzikoterapija, biblioterapija itd.) je, da z njimi poskušamo prekiniti bolnikovo socialno izolacijo in ga spodbuditi h komuniciranju. Vendar smo tudi pri teh postopkih, predvsem pri huje depresivnih ali psihotičnih bolnikih, previdni in bolnikov pretirano ne silimo k aktivnostim, ki jih v začetni fazi bolezni še ne zmorejo, saj bi s tem lahko poglobili njihova občutja krivde ali celo povečali samomorilno nevarnost (3).

LITERATURA

1. Kaplan HI, Sadock BJ. Synopsis of Psychiatry, 8th Ed. Williams and Wilkins, 1998, Baltimore, USA.
2. Akiskal HS. Mood disorders: Introduction and overview. In: Kaplan HJ, Sadock BJ eds. Comprehensive Textbook of Psychiatry, 6th ed. Vol 1. Baltimore – Philadelphia – Hong-Kong – London – Munich – Sydney – Tokio: Williams and Wilkins, 1995: 1076-1115.
3. Žvan V. Razpoloženske (afektivne) motnje. V: Tomori M, Ziherl S (ur). Psihiatrija. Ljubljana, Litterapicta; 1999: 207-222.
4. Svetovna zdravstvena organizacija. Mednarodna klasifikacija bolezni – 10. revizija. Ljubljana: Inštitut za varovanje zdravja RS, 1995: 335-339.
5. American Psychiatric Association Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 4th Ed. Washington: American Psychiatric Association, 1994:320-350.
6. Eduin T. Problematika klasifikacije i diagnostike depresija. U: Kecmanović D. Psihiatrija Beograd – Zagreb: Medicinska knjiga, 1989: 963-998.
7. Buchwald MA, Rudick-Davis D. The symptoms of major depression. J of abn psychology 1993; Vol. 102, No. 2: 197-205.
8. Hotujac L. Poremećaji raspoloženja. Medicus 1998. Vol. 7, No. 1: 59-69.
9. Kocmur M. Klasifikacija in prepoznavanje depresij. V: Romih J, Žmitek A. Zdravljenje z antidepresivi. Begunje: Psihiatrična bolnišnica, 1996: 18-29.
10. Angst J. Epidemiology of Depression. Psychopharm 1992; 106: Suppl: 71-74.
11. Angst J. Epidemiology of Depression. V: Smeets RMW. Focus on Depression, 1992. Vol. 3, No. 4: 89-90.
12. Weissman MM, Bland R, Canino GJ, et al. Cross – national epidemiology of major depression and bipolar disorder. JAMA 1996; 276: 293-299.
13. Pogorevc J. Specialistična naloga. Depresija pri ženskah v različnih življenjskih obdobjih. Maribor 2002.
14. Nolen-Hoeksema S, Larson J, Grayson C. Explaining the gender difference in depressive symptoms. J Pers soc Psychol 1999; 77: 1061-1072.

15. Silverstein B. Gender difference in the prevalence of clinical depression: The role played by depression associated with somatic symptoms. *Am J Psychiatry* 1999; 156: 480-482.
16. Fenning S, Schwartz JE, Bromet EJ. Are diagnostic criteria, time of episode and occupational impairment important determinants of the female: male ratio for major depression. *Journal of Affective Disorders* 1994; 30: 147-154.
17. Kaplan HI, Sadock BJ. Poremečaji raspoloženja. V: Arbanas G. Priručnik kliničke psihiatrije. Jastrebarsko, Naklada Slap; 1998: 97-111.
18. Dowrick C, Ayuso-Mateos JL, Vazquez-Barquero JL, Dunu G, Dalgard OS, Lehtinen V, Casey P, Wilkinson C, Page H, Lara L, Michalak EE, Wilkinson G and the ODIN GROUP. From epidemiology to intervention for depressive disorders in the general population. *World psychiatry* 2002; Vol. 1, No.3: 169-174.
19. Tomori M. Klinična slika depresije in njeno prepoznavanje v ambulantni zdravnik splošne prakse. V: Drinovec J. Krka v medicini in farmaciji: Obravnava depresij v ambulantni zdravnik splošne prakse. Ljubljana 1998; 19, Suppl 1: 4-13.
20. Kaplan HI, Sadock BJ eds. *Concise Textbook of Clinical Psychiatry*. Baltimore: Williams and Wilkins, 1996: 159-188
21. Žunter-Nagy AM. Etiologija depresije. V: Drinovec J. Krka v medicini in farmaciji: Obravnava depresij v ambulantni zdravnik splošne prakse. Ljubljana 1998; 19, Suppl 1: 14-20.
22. Kaplan HI, Sadock BJ. *Pocket Handbook of Clinical Psychiatry* 2nd ed. Baltimore: Williams and Wilkins, 1996.
23. Kores Plesničar B, Zihelr S. *Depresije*, Ljubljana: Lek 1997.
24. Geashon ES. The genetic of affective disorders. V: *Psychiatric update*, vol. 2. American Psychiatric Press, Washington, DC 1983.
25. Tsuang M, Faraone SV. The genetic of mood disorders. John Hopkins University Press, Baltimore 1990.
26. Sket D. Patofiziološke osnove antidepresivnega zdravljenja. V: Romih J, Žmitek A, ed. *Zdravljenje z antidepresivi*. Begunje: Psihiatrična bolnišnica, 1996: 30-56.
27. Green AI, Mooney JJ, Posener JA, Schildkraut JJ. Mood disorders: biochemical aspects. V: Kaplan HI, Sadock BJ. *Comprehensive textbook of psychiatry*. 6th Ed. Baltimore: Williams and Wilkins, 1995: 1089-1102.
28. Strange PG. Brain biochemistry and brain disorders. Chapter 14. Affective disorders. Oxford: Oxford University Press, 1992: 258-292.
29. Heninger GR, Charney DS. Mechanism of action of antidepressant treatments: implications for the etiology and treatment of depressive disorders. In: Metzger HY, ed. *Psychopharmacology: The third generation of progress*. New York: Raven Press, 1987: 535-544.
30. Stahl SM. Depression and bipolar disorders. In: Stahl SM ed. *Essential psychopharmacology*. 2nd ed. Cambridge: Cambridge University Press, 2000: 135-197.
31. Darovec J, Terzič D. Biokemični vidiki depresij. *Zdrav Vest* 1986; 55: 603-606.
32. Maes M, Metzger HY. The serotonin hypothesis of major depression. In: Bloom FE, Kupfer DJ, eds. *Psychopharmacology; the fourth generation of progress*. New York: Raven Press, 1995: 933-944.
33. Lloyd KG, Zivkovic B, Scaton B, Morselli PL, Bartholini G. The GABA-ergic hypothesis of depression. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 1989; 13: 341-351.
34. Charlton BG, Ferrier IN. Hypothalamus-pituitary-adrenal axis abnormalities in depression: a review and a model. *Psychol Med* 1989; 19: 331-336.
35. Nelson JC, Davis HJ, DST studies in psychotic Depression: A metaanalysis. *Am J Psychiatry* 1997; 154: 1497-1503.
36. Nelson JC, Mazure MC, Jatlow IP, Value of the DST for predicting response of patients with major depression to hospitalization and Desipramine. *Am J Psychiatry* 1990; 147: 1488-1492.
37. Beck-Früs J, Kjellman E, Aperia B et al. Serum melatonin in relation to clinical variables in patients with major depressive disorder and a hypothesis of a low melatonin syndrome. *Acta Psychiatr Scand* 1985; 71: 319-330.

38. Videbech P. MRI findings in patients with affective disorder: a meta-analysis. *Acta Psychiatr Scand* 1997; 3: 157-168
39. Anič N. Vedenjsko – kognitivna terapija depresije. V: Romih J, Žmitek A. ed. *Zdravljenje z antidepresivi*. Begunje: Psihiatrična bolnišnica, 1996: 188-195.
40. Leonhard BE. Drug treatment of depression. In: Leonhard BE ed. *Fundamentals of psychopharmacology*. 2nd ed. Chichester - New York – Weinheim – Brisbane – Singapore - Toronto: John Wiley and sons, 1997: 107-142.
41. Gara AM, Woolfolk LR et al. Perception of self and other in major depression. *J of Abn Psychology* 1993, Vol. 102, No. 1: 93-100.
42. Sitsen A d JM and Montgomery S. Long-term and prophylactic treatment of depression. In: Boer den AJ, Sitsen A d MJ eds. *Handbook of depression and anxiety*. New York – Basel – Hong Kong; Marcel Dekker, 1994: 366-367.
43. Kores Plesničar B. Najpogosteje uporabljene skupine zdravil. V: Tomori M, Zihel S (ur). *Psihiatrija Ljubljana, Literapicta*; 1999: 411-482.
44. Healy D. The Origin of antidepressants. In: Freeman H ed. *A century of psychiatry*. London: Mosby-Wolfe Medical Communication, 1999: 169-172.
45. Bech P, Cialdella P, Hangh MC, Birkett MA, Hours A, Boissel JP, Tollefson GD. Meta-analysis of randomised controlled trails of fluoxetine v. placebo and tricyclic antidepressants in the short – term treatment of major depression *British journal of psychiatry* 2000; 176: 421-428.
46. Siegfried K. Efficacy of Antidepressants in the treatment of the Severe Depression: The place of Mirtazapine. *Journal of clinical psychopharmacology*, 1997; Vol 17, No. 2, Suppl.1, 195-285.
47. Perry P. Pharmacotherapy for major depression with melancholic features: relative efficacy of tricyclic versus selective serotonin reuptake inhibitor antidepressants. *J Affect Disord* 1996; 39:1-6.
48. Rothschild AJ, Samson JA, Bessette MP, Carter-Campbell JT. Efficacy of the combination of fluoxetine and perphenazine in the treatment of psychotic depression. *I Clin psychiatry* 1993; 54: 338-342.
49. Parker G, Roy K, Hadzi-Pavlovic D, Pedic F. Psychotic (delusional) depression: a meta analysis of physical treatments. *J Affect Disord* 1992; 16: 17-24.
50. Frazer A. Pharmacology of Antidepressants. *J clin Psychopharmacology* 1997; Vol. 17; No. 2, Suppl. 1, 125-185.
51. Janknegt R, Hoes M, Hooymans PM, Meyer JAMJ, Notem J. Antidepressant drugs. Drug Selection by means of the SOJA method. *Journal of Drug Assessment* 2001; 4: 539-570.
52. Preskorn HS. *Clinical Pharmacology of Selective Serotonin Reuptake Inhibitors*. 1th Ed. Professional Communications, Inc. 1996, USA.
53. Anderson HI, Edwards GJ. Guidelines for choice of selective serotonin reuptake in depressive illness. *Advances in psychiatric treatment* 2001; 7: 170-180.
54. Filtean MJ. Optimizing therapeutic outcomes in the management of depression. *Canadian I of Diagnosis* 2001; Suppl: 1-8.
55. Markočič L. *Specialistična naloga. Zdravljenje rezistentnih depresij*. Ljubljana 1991.
56. Beasley CM, Holman SL, Potrin JH. Fluoxetine compared with imipramine in the treatment of inpatient depression. *Am clin Psychiatry* 1993; 5: 199-207.
57. Žmitek A. Nekateri nemedikamentozni biološki načini zdravljenja depresij. V: Romih J, Žmitek A. *Zdravljenje z antidepresivi*. Begunje: Psihiatrična bolnišnica, 1996: 196-210.
58. Reynolds CF, Lebowitz BD, Schneider LS. Diagnosis and treatment of depression in late life. *Psychopharmacology Bulletin* 1993; 29: 83-85.
59. Kogoj A. Zdravljenje z antidepresivi pri starejših. V: Romih J, Žmitek A. *Zdravljenje z antidepresivi*. Begunje: Psihiatrična bolnišnica, 1996: 155-166.

Vloga Cymbalte (duloksetina) – SNRI antidepresiva pri zdravljenju depresije

*Blanka Kores Plesničar**

Ekonomski pomen depresivnih motenj

Depresija prizadene okoli 10 do 15% ljudi. Približno ena tretjina teh bolnikov trpi za kronično obliko depresije, ki se kaže tudi v zmanjšanju delovne kapacitete. Ta se v praksi odraža kot bolniška odsotnost z dela približno 7 dni na mesec. Zato je zelo pomembno, da se simptomi depresije zdravijo z učinkovitimi, varnimi, kakovostnimi in stroškovno primernimi zdravili.

Zdravljenje depresivnih bolnikov posledično vpliva tako na neposredne stroške (strošek zdravila, strošek obiska zdravnika, ipd.) kot tudi na posredne stroške zdravljenja (zmanjšana produktivnost, odsotnost z dela, ipd.), ki pa so zelo težko izračunljivi.

Pomen komorbidnosti depresije in drugih simptomov

Komorbidnost kronične depresije in kronične bolečine se pojavlja pri približno 50% bolnikov (1). Kronične bolečine, ki spremljajo depresijo, poslabšajo njeno stanje, povzročajo večjo oškodovanost in slabšajo dnevno funkcioniranje bolnikov ter obratno, depresija poslabša kronično bolečinsko stanje. Pri bolnikih s hudo depresijo je tveganje, da trpijo zaradi kroničnih bolečinskih stanj štirikrat večje kot pri nedeprativnih posameznikih, povečano pa je tudi tveganje za dolgotrajnost obolenja (2). Pri opisovanju soopojavnosti telesnih bolečin pri depresiji ali anksioznosti uporabljamo različne izraze, kot so boleči telesni simptomi (PPS - painful physical symptoms), kronična boleča telesna stanja (CPPC - chronic painful physical conditions) ali pa medicinsko nepojasneni simptomi (MUS - medically unexplained symptoms). Bolniki z motnjami iz afektivnega in anksioznega spektra najpogosteje poročajo o bolečinah v hrbtu, glavobolu, bolečinah v želodcu in o slabo lokaliziranih mišičnoskeletnih bolečinah (3,4,5). Številni bolniki pa lahko trpijo zaradi bolečih somatskih simptomov (funkcionalni somatski sindrom), ki niso vedno nujno del (so pa tudi lahko) afektivnih ali anksioznih motenj (fibromialgija, kronični sindrom cervikalne ali lumbalne bolečine, sindrom iritabilnega kolona, sindrom temporomandibularnega sklepa, intersticijski uretritis, vulvodonija, primarna dismenoreja, omejene mišičnoskeletne bolečine, kronični tenzijski glavobol, ipd.) (6).

Možna razlaga povezave med bolečino in depresijo je v tem, da imajo bolniki s hudo depresivno motnjo moteno nevrotransmittersko uravnavanje serotonina in noradrenalina, ki predstavljata del telesnega endogenega analgetičnega sistema, kar prispeva k značilnemu pojavu kognitivnih in čustvenih simptomov ter vpliva na občutljivost za bolečino v descendnih inhibitornih poteh (7).

Mehanizem delovanja dvojno delujočih antidepresivov oz. selektivnih inhibitorjev ponovnega privzema noradrenalina in serotonina

Cymbalta (duloksetin) je najnovejši antidepresiv iz skupine t.i. SNRI (selektivni inhibitorji ponovnega privzema noradrenalina in serotonina). SNRI antidepresivi spadajo v širšo kategorijo – v skupino dvojno delujočih antidepresivov (dual-acting), kamor prištevamo tudi NaSSRI in NDRI antidepresive. SNRI antidepresivi podobno kot TCA, blokirajo ponovni privzem noradrenalina in ponovni privzem serotonina oz. njuni črpalke ter na ta način povečujejo njuni koncentraciji v sinapsah. Nimajo učinkovanja na alfa 1 adrenergične, muskarinske holinergične in H1 histaminske receptorje, torej nimajo neželenih učinkov, povezanih s temi receptorji. V svojem dvojnem delovanju so namreč selektivni.

V številnih kliničnih študijah so pokazali, da kombinirana terapija z zdravili, ki blokirajo ponovni sinaptični privzem serotonina in noradrenalina, s čimer se poveča aktivnost v obeh nevrotransmitterskih sistemih, izboljša terapevtsko učinkovitost in hitrost pričetka delovanja v primerjavi z zdravili, ki delujejo le na en nevrotransmitterski sistem (8).

Sposobnost zdravila, da sočasno blokira privzem serotonina in noradrenalina, pomeni dodatno učinkovitost v zdravljenju depresije in tudi nekaterih drugih simptomov. Serotonergične in noradrenergične poti se namreč v osrednjem živčevju prekrivajo v številnih funkcijah, kot so spanje, deloma anksioznost, razpoloženje in odgovor na stres. Lahko pa imajo divergentne poti in funkcije, saj je noradrenalin zajet v motivacijo, serotonin pa bolj v aspekte vedenja. Oba sistema usklajeno vplivata na spanje, bolečino, kognitivne funkcije, učenje, razpoloženje ter anksioznost.

V tej skupini so trenutno tri zdravila: venlafaksin, milnacipran in duloksetin. Milnacipran ima relativno večjo afiniteto za noradrenergično kot za serotonergično črpalke. Duloksetin je edini uravnoteženi SNRI, ki približno v enaki meri vpliva na noradrenalinški kot tudi na serotoninski sistem, kar so dokazale raziskave in vitro ter in vivo (9). Venlafaksin ima relativno nizko afiniteto za privzem noradrenalina v primerjavi s serotoninom (8,9). V študiji Bymasterja s sodelavci so ugotavljali, da je duloksetin blokiral človeški serotoninski transporter/črpalke s $K_i = 0.8$ nM, venlafaksin pa je bil 106-krat manj potenten

* doc. dr. Blanka Kores Plesničar, dr. med., SB Maribor, Oddelek za psihiatrijo, Ob železnici 30, 2000 Maribor

(9). Duloksetin je bolj potentno blokiral tudi človeški noradrenalinški transporter s $K_i = 7,5$ nM, velafaksin pa s $K_i = 2480$ nM, kar je 331-krat manjša afiniteta za ta transporter, kot je afiniteta duloksetina (8,9). Bolj potentna in bolj enakomerna blokada obeh nevrotansmitterjev verjetno pripomore k večji učinkovitosti in skrajšanju časa do pričetka delovanja. Nižja afiniteta za noradrenergični transporter pa pomeni potrebo po višjih odmerkih za doseg bolj uravnotežene inhibicije privzema serotonina in noradrenalina.

Pri zdravih prostovoljcih je 75 mg/dan venlafaksina zadoščalo za blokado privzema serotonina v trombocitih, le pri odmerkih 375 mg/dan pa je bilo vključeno delovanje na noradrenergični sistem (10).

	serotonin	noradrenalin	razmerje K_i
duloksetin	0.8	7.5	9,4
venlafaksin	82	2480	30,2

Venlafaksin torej ni uravnoteženi SNRI, saj šele v višjih odmerkih deluje na oba nevrotansmitterska sistema, kar je razvidno iz primerjave K_i (nižja vrednost K_i pomeni, da substrat bolj inhibira nevrotansmisijo). V nižjih terapevtskih odmerkih deluje bolj kot SSRI in ne kot SNRI.

Terapevtska učinkovitost duloksetina

Razlike v učinkovitosti med enojno in dvojno delujočimi antidepresivi so najbolj izrazite v populaciji bolnikov s hudo depresivno motnjo (11). Duloksetin je v odmerkih 60 mg dnevno izkazal svojo učinkovitost v dvehrandomiziranih, s placebom kontroliranih kliničnih študijah (12,13). Stopnja odgovora/odzivnosti (odgovor je bil opredeljen kot 50% zmanjšanje števila izhodiščnih točk na HAM-D) je bila pomembno višja pri bolnikih, zdravljenih z duloksetinom (45% in 50%) kot pri bolnikih, ki so prejeli placebo (23% in 35%) ($p < 0,05$). Analiza šestih randomiziranih, dvojno slepih, s placebom kontroliranih kliničnih študij, kjer sta fluoksetin (20 mg/dan) in paroksetin (20 mg/dan) služila kot aktivni primerjalni zdravili, je pokazala, da je bila stopnja remisije za duloksetin (80 do 120mg/dan), fluoksetin in paroksetin pomembno večja kot pri placebo (14). V podskupini bolnikov s hujšo depresijo pa je bilo zdravljenje z duloksetinom povezano s pomembno večjo stopnjo remisije kot zdravljenje s SSRI antidepresivi.

Podatki kažejo, da so SNRI antidepresivi učinkoviti tudi v zdravljenju fizičnih simptomov, prisotnih pri depresiji. Največ podatkov o klinični učinkovitosti pri bolnikih z depresivno motnjo in kroničnim bolečinskim sindromom (PPS - painful physical symptoms), je za duloksetin, manj pa za venlafaksin in mirtazapin (15). Duloksetin se je izkazal v zdravljenju nevropatične bolečine in fibromialgije tudi pri bolnikih, ki niso imeli depresivne motnje (16,17).

Običajni priporočeni terapevtski odmerek duloksetina je 60 mg dnevno. V primeru, da bolnik zdravilo v začetku zdravljenja slabo prenaša (ima slabost, drisko, nespečnost) lahko uporabimo nižje 30 mg dnevne odmerke. Nekateri bolniki potrebujejo višje odmerke, maksimalno do 90 do 120 mg dnevno. Klinične študije s temi odmerki so omejene.

Prenosljivost SNRI antidepresivov

Prenosljivost je pri izbiri antidepresiva pomemben dejavnik. Številni antidepresivi vplivajo na kardiovaskularne funkcije. Venlafaksin ima zaradi prilagajanja odmerka do 375 mg/dan tudi neželeni učinek na kardiovaskularni sistem, ki se kaže s hipertenzijo (incidenca $> 10\%$), kar je posledica delovanja na noradrenalinški sistem, podobno tudi TCA in milnacipran (10, 18, 19). Duloksetin sicer nekoliko poviša krvni pritisk, kar pa ni odvisno od odmerkov. V kliničnih študijah je le nekaj bolnikov imelo povišan krvni pritisk, vendar je bila incidenca primerljiva s placebom (15). Sposobnost povišanja krvnega pritiska bi naj bila povezana s potenciacijo noradrenergične aktivnosti (18). Razlike v povišanju krvnega pritiska med duloksetinom in venlafaksinom so morda povezane tudi z vezavo na plazemske proteine. Le majhen delež duloksetina je prostega v plazmi (98% vezava na beljakovine plazme), medtem ko je le 25-30% venlafaksina vezanega na beljakovine plazme (18). V primerjavi s SSRI antidepresivi (fluoksetin, paroksetin) duloksetin nima statistično značilnega učinka na krvni tlak (18). Duloksetin v primerjavi s placebom ni povzročal podaljšanje QTc intervala (12).

V kliničnih študijah z duloksetinom so ugotavljali blago znižanje telesne teže v času akutnega zdravljenja, v vplivu na spolne funkcije pa niso ugotavljali pomembnih razlik s placebom (20).

Zaključek

Do sedaj je bilo zdravljenje depresije in anksioznosti usmerjeno predvsem v izboljšanje čustvenih simptomov. Iz tega relativno enostavnega modela zdravljenja akutnih simptomov moramo preiti v model, v katerem zdravimo do polne remisije vse simptome – do resnično asimptomatskega stanja. Dual acting – dvojno delovanje antidepresivov na serotoninski in noradrenalinški sistem je pomembno v zdravljenju depresije, vendar ne le čustvenih simptomov, temveč celega spektra simptomov, ki so pridruženi depresiji (anksioznost, boleči telesni simptomi ali kronična boleča telesna stanja). Popolna remisija vseh simptomov tudi omogoča, da se zmanjšajo nekateri neposredni stroški (obisk zdravnika), predvsem pa imajo velik vpliv na posledne stroške – odsotnost z dela, zmanjšano produktivnost.

SNRI antidepresivi so pokazali višjo stopnjo remisije kot SSRI antidepresivi, učinkovitost pri širokem spektru bolnikov in olajšanje številnih čustvenih in fizičnih simptomov depresije.

Literatura

1. RuoffGE. Depression in the patient with chronic pain. *J Fam Pract* 1996; 43 Suppl 6: 25-33.
2. Patten SB. Long-term medical conditions and major depression in a Canadian population study at waves 1 and 2. *J Affect Disord* 2001; 63: 35-61.
3. Silverstein B. Gender difference in the prevalence of somatic versus pure depression: a replication. *Am J Psychiatry* 2002; 159: 1051-2.
4. Fava M. Somatic symptoms, depression and antidepressant treatment. *J Clin Psychiatry* 2002; 63: 305-7.
5. Ohayon MM. Specific characteristics of the pain/depression association in the general practice. *J Clin Psychiatry* 2004; 65 Suppl 12: 5-9.
6. Stahl SM. Antidepressants and somatic symptoms: therapeutic actions are expanding beyond affective spectrum disorders to functional somatic syndromes. *J Clin Psychiatry* 2003; 64: 745-6.
7. Bridges KW, Goldberg DP. Somatic presentation of DSM III psychiatric disorders in primary care. *J Psychosom Res* 1985; 29: 563-9.
8. Tran PV, Bymaster FP, McNamara RK, Potter WZ. Dual monoamine modulation for improved treatment of major depressive disorder. *J Clin Psychopharmacol* 2003; 23: 87-86.
9. Bymaster FP, Dreshfield-Ahmad LJ, Threlkeld PG, et al. Comparative affinity of duloxetine and venlafaxine for serotonin and norepinephrine transporters in vitro and in vivo, human serotonin receptor subtypes, and other neuronal receptors. *Neuropsychopharmacology* 2001; 25: 871-80.
10. Harvey AT, Rudolph RL, Preskorn SH. Evidence of the dual mechanism of action of venlafaxine. *Arch Gen Psychiatry* 2000; 57: 503-9.
11. Zajecka JM, Albano D. SNRIs in the management of acute major depressive disorder. *J Clin Psychiatry* 2004; 65 Suppl 17: 11-8.
12. Detke MJ, Lu Y, Goldstein DJ, et al. Duloxetine, 60mg once daily, for the major depressive disorder: a randomized, double-blind placebo-controlled trial. *J Clin Psychiatry* 2002; 63: 308-15.
13. Detke MJ, Lu Y, Goldstein DJ, et al. Duloxetine 60 mg once daily dosing versus placebo in the acute treatment of major depression. *J Psychiatr Res* 2002; 36: 383-90.
14. Thase ME, Lu Y, Joliat M, et al. Remission in placebo controlled trials of duloxetine with an SSRI comparator. Presented at 156th APA Annual Meeting; May 17-22, 2003; San Francisco
15. Burt VK. Plotting the course of remission: the search for better outcomes in the treatment of depression. *J Clin Psychiatry* 2004; 65 Suppl 12: 20-25.
16. Raskin J, Pritchett YL, Wang F, et al. A double-blind, randomized multicenter trial comparing duloxetine with placebo in the management of diabetic peripheral neuropathic pain. *Pain Med* 2005; 6: 346-56.
17. Arnold LM, Lu Y, Crofford LJ, et al, for the Duloxetine Fibromyalgia Trial Group. A double-blind, multicenter trial comparing duloxetine with placebo in the treatment of fibromyalgia patients with or without major depressive disorder. *Arthritis Rheum* 2004; 50: 297-84.
18. Thase ME, Tran PV, Wiltse C, et al. Cardiovascular profile of duloxetine, a dual reuptake inhibitor of serotonin and norepinephrine. *J Clin Psychopharmacol* 2005; 25: 132-40.
19. Kent J. SNRIs, NaSSAs, and NaRIs: new agents for the treatment of depression. *Lancet* 2000; 1: 116-21.
20. Hirschfeld RMA, Vornik LA. Newer antidepressants: review of efficacy and safety of escitalopram and duloxetine. *J Clin Psychiatry* 2004; 65 Suppl 4: 46-52.



ново

Cymbalta®

duloksetin

ker depresija boli



**POMEMBEN KORAK NAPREJ
PRI ZDRAVLJENJU DEPRESIJE**

Podrobnejše informacije o zdravilu
se na voljo pri:

Boehringer Ingelheim Pharma
Podružnica Ljubljana
Goče Dečova 1
1000 Ljubljana, Slovenija

El Lilly (Suisse) S.A.
Podružnica v Ljubljani
Dunajske 156
1000 Ljubljana, Slovenija

