

Depresija: klinička slika i etiopatogeneza

Ivana Timotijević

Institut za mentalno zdravlje, Palmotićeve 37, Beograd

Kratak sadržaj

Depresija se može javiti kao simptom ili sindrom u okviru različitih psihijatrijskih bolesti, ili kao samostalan entitet. Koncept depresivnih stanja uključuje veliki broj kliničkih fenomena (od osećanja tuge, beznadežnosti i bespomoćnosti do poremećaja sna, apetita, libida i suicidalnih ideja), koji prema intenzitetu i kvalitetu određuju da li se depresivni poremećaj odvija na neurotičnom ili psihotičnom nivou.

U integralnom modelu predstavljen je složeniji pristup afektivnim poremećajima u kome je depresija shvaćena kao posledica interakcija tri grupe varijabli, na biohemijskom, iskustvenom i bihevioralnom nivou.

Integralni model depresije podrazumeva negativni „feedback” mehanizam u kome je diencefalon mesto ukrštanja procesa.

Ključne reči: depresija, noradrenalin, serotonin, dopamin, integralni model.

Uvod

Depresija se može javiti kao simptom ili sindrom u okviru različitih psihijatrijskih bolesti, ili kao samostalan entitet. Koncept depresivnih stanja uključuje veliki broj kliničkih fenomena (od osećanja tuge, beznadežnosti i bespomoćnosti do poremećaja sna, apetita, libida i suicidalnih ideja), koji prema intenzitetu i kvalitetu određuju da li se depresivni poremećaj odvija na neurotičnom ili psihotičnom nivou.

Pitanje pojave anksioznosti u toku depresije ostaje kontroverzno i nije adekvatno objašnjeno ni jednim teoretskim modelom jer se smatra da se ovaj fenomen javlja pre svega kod neurotičnih poremećaja. Činjenica je ipak, da se tokom većine depresivnih epizoda manično-depresivne bolesti javlja generalizovana anksioznost, ponekad kao vodeći simptom. U manjem broju slučajeva mogu se javiti fobični simptomi ili panični napadi. Moguća je i pojava opsesivno kompulzivnog sindroma, posebno sa opsesivnim ruminacijama što komplikuje prepoznavanje depresivnih faza manično-depresivnog poremećaja. Od neurotične simptomatologije (termin „neurotično” odnosi se na nepsihotičnu psihopatologiju koja u osnovi ima psihološke i dinamske mehanizme nastanka pa se zbog toga stavlja pod znake navoda) moguća je pojava i konverzivnih simptoma ali se oni retko javljaju prvi put zajedno sa depresijom. Ukoliko ovi neurotični simptomi dominiraju kliničkom slikom teško je dijagnostikovati manično-depresivni poremećaj. Takođe je teško proceniti kada je kod bolesnika „primarni neurotični poremećaj” ili „maskirana” depresija. Odnos depresije i anksioznosti, kao pokretača razvoja mnogih nepsihotičnih simptoma, komplikuje to što i anksioznost ima svoje biološke korelate i odgovarajuću medikamentoznu terapiju koja se preklapa sa depresijom.

Neurotični oblici depresija imaju najvećim delom istu simptomatologiju vezanu za afekat, mišljenje i voljno-nagonske dinamizme kao i endogene ili major depresije samo mnogo blažeg intenziteta. Kod takvih bolesnika moguće je identifikovati precipitirajući razlog i odgovarajuću strukturu ličnosti, prepoznati neurotičnu dinamiku i aktivirane mehanizme odbrane. U ovakvim slučajevima takođe je pokrenut biološki mehanizam transmesterskih promena ali uz umerenu antidepresivnu terapiju psihoterapija je osnovi način lečenja.

Neurotične i reaktivne depresije po definiciji poremećaja kao zajednički imenitelj imaju provocirajući stresni faktor. Tradicionalno, manično-depresivni poremećaji (BAP) se smatraju bolestima koje se javljaju bez nekog vidljivog razloga. Ispitivanja su međutim pokazala da mada stresogeni životni događaji značajno utiču na razvoj depresivnosti u gotovo istoj meri provociraju bipolarni afektivni poremećaj, reaktivne ili neurotične depresije. U tom smislu se depresivni oblici BAP ne razlikuju bitno od reaktivne ili neurotične depresije.

Čak i kada se prati jedan od najsnažnijih životnih stresova kao što je žalost i gubitak bliske osobe njihova incidenca se nalazi u 5% klinički značajnih depresivnih stanja. To bi značilo da se depresivne faze bipolarnog afektivnog poremećaja od neurotičnih i reaktivnih depresija diferenciraju tumačenjem kliničkih simptoma što određuje pre razliku u dimenziji poremećaja nego u kategoriji. Odgovori na ova pitanja se za sada mogu sagledati u okviru klasifikacionih sistema i integrativnih modela afektivnih bolesti gde početak bolesti može biti u različitim psihološkim, socijalnim, biološkim i somatskim stresovima pri čemu se poremećaj odvija u zajedničkim biohemijsko-neurofiziološkim strukturama a simptomi zavise od individualnih iskustava i psihološko-socijalnih karakteristika ličnosti.

Klinička slika depresije

Depresivni poremećaj može se manifestovati u obliku blaže depresije, kao teža ili akutna depresija, ili u ređim slučajevima kao depresivni stupor. Depresivni bolesnici tuguju, deluju potišteno i nezainteresovano. Potpuno su okrenuti prema prošlosti u kojoj nalaze potvrdu i dokaze o sopstvenoj nesposobnosti, manjoj vrednosti i greškama koje su činili. Osnovno depresivno raspoloženje često može biti praćeno uočljivom unutrašnjom napetošću i anksioznošću, neprijatnim predosećanjem da će se desiti nešto strašno, ili ono najgore. Nekada, kod bolesnika dominira ravnodušnost i apatična utučenost, osećanje praznine i beznadežnosti. Opadaju svi vitalni dinamizmi ličnosti. Depresivni bolesnici uzimaju veoma malo hrane, smanjen je nagon samoodržavanja i seksualna aktivnost. Kada je izražena psihomotorna inhibiranost bolesnici se veoma malo kreću, zapuštaju svoj spoljašnji izgled i prostor u kome žive. Ukoliko je prisutna anksioznost zapaža se napetost u pokretima i bolesnici su kao u grču.

Depresivni bolesnik veoma teško prenosi pažnju na nešto izvan kruga depresivnih sadržaja na koje je potpuno usmeren. Misaoni tok depresivnih bolesnika je usporen. Govore tiho, monotonim glasom, sem u agitiranim stanjima kada glasno jadikuju i zovu u pomoć. Sumanute ideje depresivnog bolesnika predstavljaju odraz njegovog raspoloženja. To su sumanute ideje sopstvene krivice, greha, samooptuživanja, depresivno-hipohondrične i nihilističke ideje do razvijanja Kotarovog sindroma. Očuvane su intelektualne funkcije i senzorium, dok je sposobnost upamćivanja izmenjena. U kvalitativnom pogledu izmenjena je i funkcija sećanja. Interpretiraju se događaji iz prošlosti pod uticajem depresivnog stanja. Percepcija depresivnih bolesnika je očuvana. Kod endogene depresije sreću se vegetativne smetnje i funkcionalne organske tegobe: gubitak apetita, gubitak na težini, bolovi u glavi, mišićima, abdomenu, usporen puls, pojačano znojenje, suvoća usta, poremećaj varenja,

opstipacija, smetnje mikcije, dizmenoreja i impotencija. Spavanje je poremećeno, javljaju se teške nesanice i rano jutarnje buđenje. Za depresivne bolesnike je karakteristično da su im tegobe najizraženije u jutarnjim časovima i da one tokom dana popuštaju.

Simptomi depresije: Patološko tugovanje ili plačljivost bez razloga; Izražene promene u apetitu i spavanju; Razdražljivost, bes, zabrinutost, agitiranost, anksioznost; Pesimizam, apatija; Gubitak energije; Dugotrajna usporenost; Osećanje krivice gubitak samopoštovanja; Gubitak životne radosti; Bolovi bez somatske osnove; Nametanje misli o smrti ili samoubistvu.

Etiopatogeneza depresija

Transmiteri (noradrenalin, dopamin i serotonin) pod određenim uslovima učestvuju u razvoju oba modaliteta bipolarnog afektivnog poremećaja (depresija i manija) i mada se oni javljaju kao modulatori različitih ponašanja njihov međusobni odnos i reakcije sa brojnim neurofiziološkim i biohemijским parametrima, određuju oblik i tok afektivnog poremećaja.

Prvu kateholaminsku teoriju o afektivnim bolestima kao poremećaju funkcije neurotransmitera u CNS formulisao je Čildkraut (Schildkraut) (1): „Određena, ako ne sva depresivna stanja povezana su sa relativnim deficitom kateholamina, posebno noradrenalina, na određenim funkcionalno važnim, receptorskim mestima u mozgu”.

Primarna, prvobitna kateholaminska hipoteza o biohemijскоj osnovi afektivne bolesti tokom godina je dopunjavana i menjana u skladu sa novim saznanjima i otkrićima procesa u CNS. Sve teorije su uglavnom povezane sa funkcijom receptora, metabolizmom monoamina i ostalih neurotransmitera:

Afektivni poremećaji su biohemijски heterogeni i pored kateholamina učestvuju i indolamini. U tom smislu se mogu podeliti na Tip I gde dominira disfunkcija noradrenergičnog sistema i Tip II sa primarnim poremećajem u koncentracijama serotonina (2, 3).

Afektivne bolesti se razvijaju zbog smanjene senzitivnosti receptora. Deficit je prvenstveno u funkciji α -adrenergičnih receptora.

Aktivnost serotonina je snižena u svim oblicima afektivnih poremećaja i označava predisponiranost za razvoj bipolarnog afektivnog poremećaja. Depresija se razvija kad dođe do pada koncentracija noradrenalina, povećanje dovodi do maničnih stanja (3, 4).

Poremećaj funkcije serotonergičnog sistema dovodi do promena u raspoloženju, a noradrenalina utiče na poremećaj motorike i ponašanja (agitirana ili retardirana stanja).

Neurofiziološki sistem nagrade i kazne: u sistemu nagrade medijator je transmitter noradrenalin koji podstiče različite oblike ponašanja i aktivnosti praćene prijatnim nagrađujućim iskustvima. Serotonin deluje u sistemu kazne, dovodeći do inhibirajućeg ponašanja praćenog neprijatnim osećanjima. Redukcija noradrenergične aktivnosti dovodi do opadanja stimulišućih oblika ponašanja (reinforsementa) i dominacije serotonergičnog sistema.

Dopamin ima bitnu ulogu u procesima prelaženja depresije u maniju i obratno („switch” procesima). Povećanje koncentracija dopamina dovodi do oporavljanja od depresije i mogućeg razvoja maničnog stanja.

Pored biogenih amina i enkefalini imaju ulogu u razvoju depresivnosti. To su endogene, morfinu slične supstance koje smanjenjem koncentracija mogu dovesti do pojave disforičnog raspoloženja.

Afektivni poremećaji i kateholamini

Noradrenalin (NA)

Ključna uloga kateholamina u etiopatogenezi afektivnih poremećaja formulisana je još šezdesetih godina prošlog veka u teoriji da afektivne bolesti nastaju kao posledica poremećene funkcije kateholaminskih transmitera u CNS (1, 3, 4). Dok su depresivna stanja povezana sa deficitom, posebno noradrenalina (NA), u maničnim stanjima biohemijski procesi se odvijaju u suprotnom pravcu. Hipoteza se delimično zasnivala na rezultatima neurofarmakoloških i kliničkofarmakoloških ispitivanja da triciklični antidepressivni i inhibitori monoamino oksidaze (MAO), delujući različitim mehanizmima povećavaju slobodni, funkcionalni noradrenalin u području hipotalamusa i limbičkog sistema, sprečavajući njegovo sniženje pod uticajem rezerpina (5, 6).

Razumevanje složenih biohemijskih i neurofizioloških zbivanja u afektivnim poremećajima zahtevaju poznavanje metabolizma kateholamina, njihove distribucije u CNS i funkcije receptora (7, 8, 9).

Dopamin

Dopamin nema direktnu ulogu u modulaciji afektivnih ispoljavanja, ali u dinamičnom odnosu sa biogenim aminima utiče na kliničku sliku afektivnih poremećaja. U ispitivanju mogućih uticaja dopamina kod depresivnih bolesnika primenjivani su prekursori noradrenalina, dihidroksifenilalanin, DOPA i dopamin (DA), sa idejom da mogu dovesti do povećanja koncentracije noradrenalina u CNS, a time i do povlačenja depresivnih simptoma. Poboljšanja su, međutim, registrovana samo u malom procentu i to kod bolesnika sa unipolarnom depresijom, dok su kod depresivnih sa bipolarnim poremećajem

ove supstance izazvale prolazne simptome manije bez uklanjanja depresivnosti. Kliničko farmakološke studije sa lekovima koji deluju preko dopaminergičnog sistema takođe su pokazale da dopamin indukuje mehanizme u nastanku maničnih poremećaja (10, 11).

Afektivni poremećaji i indolamini

Serotonin, 5-hidroksitriptamin (5-HT)

Serotonin je značajan činilac u pojavi maničnih i depresivnih simptoma. Serotonin utiče na regulaciju različitih bioloških funkcija u toku depresivnih i maničnih faza kao što su spavanje, apetit, seksualno ponašanje, psihomotorna aktivnost i raspoloženje (12, 13).

Serotonergične sinapse su po svojoj funkcionalnoj organizaciji vrlo slične noradrenergičnim. Sličnosti se ogledaju u mnogim detaljima kao što su receptori, različiti presinaptički i postsinaptički autoreceptori, zatim u reagovanju na negativni „feedback” ili u načinu preuzimanja transmitera u vezikule presinaptičkog završetka.

Integralni model depresija

U integralnom modelu predstavljen je složeniji pristup afektivnim poremećajima u kome je depresija shvaćena kao posledica interakcija tri grupe varijabli, na biohemijskom, iskustvenom i bihejvioralnom nivou. Ovaj model su predložili Akiskal i saradnici 1975. godine i još uvek je zadržao svoju aktuelnost.

Integralni model depresije podrazumeva negativni „feedback” mehanizam u kome je diencefalon mesto ukrštanja procesa. On je sistemom reinforcementa (neurofiziološki sistem uslovljavanja) čiji su anatomske supstrat periventrikularni snovi (PVS, holinergični sistem – sistem kazne) i srednji snopovi (fasciculus medialis longitudinalis telencephali, noradrenergični sistem sistem nagrade), povezan neposredno sa drugim sistemima.

Funkcionalno oštećenje u nekom sistemu može dovesti do funkcionalnih promena u jednom ili više ostalih sistema. Za njegovo pravilno funkcionisanje neophodno je da nivo biogenih amina bude uravnotežen (smanjenje količine dovodi do hiperarouzala – specifična ekscitabilnost i aktivacija sistema), kao i intraneuronalna akumulacija natrijuma (njegovo povećanje dovodi do poremećaja potencijala mirovanja). U ovom modelu se značajno mesto pridaje sledećim faktorima: **genetskim** (oni omogućavaju „metaboličke slabe tačke” koje dovode do značajnih promena u biogenim aminima ili intraneuronalnom natrijumu), **zbivanja u toku razvoja** (stvaranje predispozicije za depresivno

reagovanje) i **fiziološkim, psihološkim ili socijalnim stresogenim događajima**. Navedeni faktori i anatomofiziološki sistemi su u stalnom dinamičkom odnosu. Na primer, stres ili neka frustracija koja prevazilazi sposobnost individue da je podnese, zajedno sa psihološkim (anksioznost, nezadovoljstvo, osećanje bespomoćnosti) i neuroendokrinološkim korelatima (povećani kortizol, retencija natrijuma, smanjenje biogenih amina) dovodi do povećanog arouzala (povećane ekscitabilnosti) i remećenja funkcionalnog integriteta reinforšmenta. To pokreće homeostatske mehanizme u pravcu pozitivnog „feedbacka” što znači da se sada promene u jednom sistemu prenose na ostale, izazivajući njihove specifične manifestacije (u održavanju negativnog „feedbacka” svaki sistem je rešavao aktuelnu situaciju u okviru svoje funkcije) i dovodi do ispoljavanja depresivnih stanja čija slika zavisi od aktivnosti pojedinih sistema, genetske podloge i specifičnih patogenetskih faktora. Neurotične depresije, kao i reaktivna depresivna stanja se prema ovom modelu odvijaju bez posebne genetske predispozicije, dok je za endogene depresije potrebna specijalna genetska podloga da bi se pokrenuo finalni zajednički put dekompenzacije. Metabolički poremećaji u afektivnim stanjima su reverzibilne prirode i dozvoljavaju u većini slučajeva potpuno oporavljanje do nivoa pre depresivne dekompenzacije.

Smatra se da je zajednički diencefalični finalni put razlog što se u heterogenim grupama depresivnih poremećaja sreću zajedničke kliničke karakteristike. Na taj način integralni model pokušava objedinjavanje različitih konceptualnih modela depresije dopuštajući fenomenološku heterogenost (objašnjava se razlikama u patogenetskim faktorima, njihovom interakcijom i specifičnim životnim iskustvom individue). Smatra se, takođe, da blaže forme depresija mogu da pogode svakoga, dok duboke endogene depresije uključuju genetske faktore, psihološki strukturiranu depresivnu predispoziciju i razvoj ličnosti kao i bihejvioralne mehanizme maladaptacije; ovi faktori dovode do specifične osetljivosti i vulnerabilnosti diencefaličnih mehanizama reinforšmenta i „feedback” veza koje se inače održavaju u homeostazi sa srodnim neurofiziološkim sistemima.

Literatura

1. Schildkraut F. Catecholamine Hypothesis of Affective Disorders. *Am J Psychiatry* 1965; 13, 483.
2. Maas JW, Fawcett JA, Dekirmenjian H. Catecholamine Metabolism, Depressive Illness and Depressive States: A pilot Study. *Arch Gen Psychiatry* 1968; 19, 129.
3. Maas JW, Fawcett JA, Dekirmenjian H, Landis DH. Catecholamine Metabolism and Depressive States: Current Studies. In T. Williams, J. Shields and M. Katz (ed): *Recent Advances in the Psychobiology of the Depressive Illness*, Washington DC, Government Printing Office, 1971.
4. Mendels J, Frazer A. Brain Biogenic Amine Depletion and Mood. *Arch Gen Psychiatry* 1974; 30, 447.
5. Prange AJ Jr et al. L-tryptophan in Mania; Contribution to a Permissive Hypothesis of Affective Disorders. *Arch Gen Psychiatry* 1974; 30, 56-62.
6. Bunney WE Jr et al. A Neuronal Receptor Sensitivity Mechanism in Affective Illness (a review of evidence). *Commun. In Psychopharm* 1977; 1, 393-405.
7. Maas JW, Fawcett JA, Dekirmenjian H. 3-Methoxy-4-Hydroxy Phenylglykol (MHPG) Excretion in Depressive States: A Pilot Study. *Arch Gen Psychiatry* 1968; 19, 129.
8. Maas J, Fawcett J, Dekirmenjian H. Catecholamine Metabolism, Depressive Illness, and Drug Response. *Arch Gen Psychiatry* 1972; 26, 252-262.
9. Schildkraut J. *Neuropsychopharmacology and the Affective Disorders*. Boston, Little Brown and Co., 1970.
10. Goodwin FK, Post RM, Dunner DL, Gordon EK. Cerebrospinal Fluid Amine Metabolites in Affective Illness: the Probenecid Technique. *Am J Psychiatry* 1973; 130, 73-79.
11. Dahlstorm A, Fuxe K. Evidence for the Existence of Monoamine - Containing Neurones in the Central Nervous Systems I Demonstration of Monoamines in the Cell Bodies of Brain Stem Neurones. *Acta Physiol Scand* 62 1964; (suppl 232), 1-55.
12. Stof JC, Keabian JW. Two Dopamine Receptors: Biochemistry, Physiology and Pharmacology. *Life Sci* 1984; 35, 2281-96.
13. De Leon-Jones F, Maas JW, Dekirmenjian H. Diagnostic Subgroups of Affective Disorders and Their Urinary Excretion of Catecholamine Metabolites. *Am J Psychiatry* 1975; 132, 1141-1148.

Depression: clinical picture and etiopathogenesis

Ivana Timotijević

Institute of Mental Health

Summary

Depression can occur as a symptom or a syndrome in different psychiatric disorders or as independent entity. Concept of depressive states includes a great number of clinical phenomena (from feeling sad, hopeless and helpless through disturbance of sleep, appetite, libido and suicidal thoughts), which depending on magnitude and quality determine whether the depressive disorders is on neurotic or psychotic level.

Integrative model gives a more complex approach to affective disorders and depression is understood as a result of interaction of three groups of variable, on biochemical, empirical and behavioral level.

Integrative model of depression assumes a negative feedback mechanism in which diencephalon is a place where processes are crossed.

Key words: depression, noradrenaline, serotonin, domapone, integral model.
