



FORUM *World Psychiatry*¹:

Patofizjologia depresji: czy mamy jakieś solidne dowody naukowe interesujące dla klinicystów?

Pathophysiology of depression: do we have any solid evidence of interest to clinicians?

Patofizjologia depresji: czy mamy jakieś solidne dowody naukowe przydatne klinicystom?

Pathophysiology of depression: do we have any solid evidence of interest to clinicians?

GREGOR HASLER

Psychiatric University Hospital, University of Berne, Szwajcaria

STRESZCZENIE

Ze względu na kliniczną i etiologiczną różnorodność dużego zaburzenia depresyjnego trudno wyjaśnić jego patofizjologię. Dokonano przeglądu współczesnych teorii neurobiologicznych, które mają najbardziej rzetelne podstawy empiryczne i największe znaczenie dla praktyki klinicznej, pod kątem ich mocnych i słabych stron. Wybrane teorie opierają się na pracach, w których badano stres psychospołeczny i hormony stresu, neuroprzekaźniki takie, jak serotonina, norepinefryna, dopamina, glutaminian i kwas gamma-aminomasłowy (GABA), obwody neuronalne, czynniki neurotropowe oraz rytmy dobowe. Ponieważ wszystkie teorie depresji odnoszą się tylko do pewnych typów pacjentów z depresją, a pomijają inne, oraz ponieważ patofizjologia depresji może się znacznie zmieniać w przebiegu choroby, obecnie istniejąca wiedza podważa ujednoczoną hipotezę depresji. W konsekwencji leczenie przeciwdepresyjne, z podejściami psychologicznymi i biologicznymi włącznie, powinno być dostosowane do poszczególnych pacjentów i stanów chorobowych. Poszczególne hipotezy dotyczące depresji oparte na wiedzy neurobiologicznej omówiono z uwzględnieniem tego, co może zainteresować zarówno klinicystów w praktyce codziennej, jak i badaczy klinicznych opracowujących nowe metody terapii.

SUMMARY

Due to the clinical and etiological heterogeneity of major depressive disorder, it has been difficult to elucidate its pathophysiology. Current neurobiological theories with the most valid empirical foundation and the highest clinical relevance are reviewed with respect to their strengths and weaknesses. The selected theories are based on studies investigating psychosocial stress and stress hormones, neurotransmitters such as serotonin, norepinephrine, dopamine, glutamate and gamma-aminobutyric acid (GABA), neurocircuitry, neurotrophic factors, and circadian rhythms. Because all theories of depression apply to only some types of depressed patients but not others, and because depressive pathophysiology may vary considerably across the course of illness, the current extant knowledge argues against a unified hypothesis of depression. As a consequence, antidepressant treatments, including psychological and biological approaches, should be tailored for individual patients and disease states. Individual depression hypotheses based on neurobiological knowledge are discussed in terms of their interest to both clinicians in daily practice and clinical researchers developing novel therapies.

Słowa kluczowe: depresja / patofizjologia / genetyka / stres / serotonina / norepinefryna / dopamina / neuroobrazowanie / glutaminian / GABA

Key words: depression / pathophysiology / genetics / stress / serotonin / norepinephrine / dopamine / neuroimaging / glutamate / GABA

Duże zaburzenie depresyjne (*major depressive disorder; MDD*) jest pospolitym i kosztownym zaburzeniem zwykle związanym z nasilonymi i uporczywymi objawami prowadzącymi do znacznego pogorszenia funkcjonowania w rolach społecznych i do zwiększonej śmiertelności [1, 2]. Na całym świecie stanowi ono jedną z głównych przyczyn niepełnosprawności [3]. Poważny niepokój budzi nadal wysoki odsetek przypadków nieprawidłowego leczenia tego zaburzenia [1].

Celem przeglądu jest podsumowanie solidnych dowodów naukowych dotyczących etiologii i patofizjologii MDD, które mogą mieć znaczenie dla psychiatrii klinicznej. Dane z badań neurobiologicznych uważa się za solidne wówczas, gdy są one spójne i zbieżne, tzn. zostały potwierdzone w kilku pracach posługujących się tą samą metodą oraz pasują do wyników innych badań prowadzonych przy użyciu innych podejść metodologicznych.

¹ Przedruk z *World Psychiatry* 2010; 9(3):155-161 za życzliwą zgodą wydawcy i redakcji. *World Psychiatry* jest organem Światowego Stowarzyszenia Psychiatrycznego (WPA, *World Psychiatric Association*).

GENY I STRES PSYCHICZNY

Badania przeprowadzone na rodzinach, bliźniętach i dzieciach adoptowanych systematycznie dostarczają bardzo solidnych dowodów świadczących o tym, że MDD jest zaburzeniem rodzinnym i że występowanie tego zaburzenia w rodzinie jest spowodowane głównie lub wyłącznie przez czynniki genetyczne [4]. To doniosłe odkrycie wskazuje, że zachowanie społeczne rodziców i inne czynniki ryzyka związane ze środowiskiem rodzinnym nie są tak ważne w patogenezie MDD jak zakładano dawniej i że nie należy się na nich koncentrować w leczeniu tego zaburzenia.

Wyżej wymienione badania systematycznie pokazują, że wpływ czynników genetycznych wynosi około 30–40% [4]. Czynniki niegenetyczne wyjaśniające pozostałe 60–70% wariacji w podatności na MDD to indywidualne specyficzne efekty środowiskowe (kategoria ta obejmuje m.in. efekty spowodowane przez błędy pomiaru oraz interakcje geny-środowisko). Do wspomnianych efektów przeważnie należą niekorzystne zdarzenia z dzieciństwa z molestowaniem seksualnym włącznie, inne traumatyczne zdarzenia doznane w ciągu całego życia, niski poziom wsparcia społecznego, problemy małżeńskie oraz rozwód [5,6].

Wyniki te wskazują, że w zapobieganiu MDD istnieją ogromne możliwości wykorzystania interwencji psychospołecznych (np. w szkołach, w miejscu pracy). Wyniki badań są ponadto odzwierciedleniem empirycznie zweryfikowanych metod psychoterapii stosowanych w praktyce klinicznej w leczeniu depresji [7–9], takich, jak psychoterapia interpersonalna, psychodynamiczna i poznawcza, oraz psychoterapeutyczny system analizy poznawczo-behawioralnej – wszystkie te podejścia bezpośrednio lub pośrednio koncentrują się na trudnościach i umiejętnościach interpersonalnych. Nie wyklucza to faktu, że u niektórych pacjentów niezidentyfikowane nie-genetyczne i nie-psychospołeczne czynniki ryzyka mogą również odgrywać istotną rolę (np. zmiana klimatu, choroby somatyczne).

Podatność na stres w depresji częściowo zależy od płci. Chociaż kobiety i mężczyźni są na ogół jednakowo podatni na wywołujący depresję wpływ stresujących zdarzeń życiowych, ich reakcje różnią się w zależności od rodzaju stresora. Konkretnie, prawdopodobieństwo wystąpienia epizodów depresyjnych u mężczyzn jest większe po rozwodzie, separacji oraz wskutek trudności w pracy, podczas gdy kobiety są bardziej wrażliwe na zdarzenia zachodzące w ich najbliższej sieci społecznej, takie, jak np. trudności w ułożeniu sobie dobrych stosunków z jakąś osobą, poważna choroba, czy śmierć [10]. Dane te wskazują, że w zapobieganiu i leczeniu MDD duże znaczenie mają oddziaływania psychospołeczne uwzględniające płeć pacjenta.

W przeciwieństwie do bardzo solidnych dowodów uzyskanych w badaniach epidemiologicznych

nad szeroko rozumianymi kategoriami czynników ryzyka, nie ma rzetelnych dowodów świadczących o roli poszczególnych genów i określonych interakcji geny-środowisko w patogenezie MDD. Badania asocjacyjne w skali genomu wykazały, że w złożonych chorobach wchodzi w grę wiele genów o małym wpływie, co utrudnia identyfikację takich genów [11]. Wprawdzie mimo tego metodologicznego problemu osiągnięto postęp w poszukiwaniu czynników ryzyka dla kilku złożonych chorób [12], jednak zaburzenia psychiczne okazały się bardzo niepodatne na próby solidnej identyfikacji genów. Na przykład, na podstawie prospektywnego badania środowiskowego wysunięto przypuszczenie, że specyficzna zmienność genetyczna w obszarze promotora przekaźnika transportera serotoniny (cel oddziaływania leków przeciwdepresyjnych) wchodzi w interakcję ze stresującymi zdarzeniami życiowymi w patogenezie depresji [13]. Chociaż taka interakcja jest wysoce prawdopodobna klinicznie i neurobiologicznie, niedawno przeprowadzona meta-analiza nie potwierdziła, że gen transportera serotoniny – ani sam, ani w interakcji ze stresem psychicznym – ma związek z ryzykiem depresji [14].

Ograniczony sukces badań genetycznych nad depresją wiąże się ze stosowaniem obecnych systemów klasyfikacji, m.in. ICD-10 i DSM-IV. Te podręczniki diagnostyczne opierają się na wiązках objawów i właściwości przebiegu klinicznego, które niekoniecznie opisują zaburzenia jednorodne, natomiast odzwierciedlają wspólne końcowe ścieżki różnych procesów patofizjologicznych [15, 16]. Klinicysta powinien zachować świadomość, że rodzinny wywiad chorobowy nadal będzie najbardziej rzetelnym źródłem informacji umożliwiających ocenę genetycznego ryzyka zachorowania na MDD.

HORMONY STRESU I CYTOKINY

Hormon uwalniający kortykotropinę (CRH, kortykoliberyna) uwalniany jest z podwzgórza w odpowiedzi na stres psychiczny spostrzegany przez korowe okolicę mózgu. Hormon ten wywołuje wydzielanie przez przysadkę kortykotropiny, która pobudza nadnercza do uwalniania kortyzolu do osocza. Ta fizjologiczna reakcja na stres jest częściowo zależna od płci: kobiety generalnie wykazują większą reaktywność na stres niż mężczyźni, co jest zgodne z większą zachorowalnością na dużą depresję wśród kobiet [17]. Ponadto mężczyźni wykazują bardziej nasilone wydzielanie kortyzolu w odpowiedzi na wyzwania związane z osiągnięciami, podczas gdy kobiety wykazują większy poziom kortyzolu w odpowiedzi na odrzucenie społeczne [18].

Chociaż MDD uważana jest za zaburzenie stresowe, większość osób leczonych z powodu MDD nie

wykazuje dysfunkcji osi podwzgórzowo-przysadkowo-nadnerczowej (PPN) [19]. Niektóre osoby z MDD przejawiają jednak nieprawidłowości tej osi oraz poza-podwzgórzowego układu CRH [20]. Zmiany wydzielania hormonu stresu wydają się najbardziej nasilone u osób z depresją, które przeżyły traumę w dzieciństwie [21]. Podwyższony poziom kortyzolu może działać jako czynnik pośredniczący między dużą depresją a jej długotrwałymi następstwami somatycznymi takimi, jak choroba wieńcowa serca, cukrzyca typu II, oraz osteoporoza [22].

Znaczenie dysfunkcji osi PPN dla skuteczności leków przeciwdepresyjnych jest przedmiotem dyskusji [23]. Oś ta jest regulowana przez podwójny system receptorów minrealokortykoidowych (MR) i glikokortykoidowych (GR). Obniżenie funkcji limbicznego receptora GR [24, 25] i podwyższenie aktywności funkcjonalnej układu MR [26] wskazuje na nierównowagę proporcji MR/GR w związanych ze stresem zaburzeniach takich, jak MDD. Epigenetyczną regulację receptorów glikokortykoidowych wiązano z doznawaniem przemocy w dzieciństwie [27]. Takie środowiskowe zaprogramowanie ekspresji genów może stanowić jeden z możliwych mechanizmów związku między stresem doznawanym we wczesnym okresie życia a nieprawidłowym funkcjonowaniem osi PPN oraz podwyższonym ryzykiem zachorowania na MDD u dorosłych.

Chociaż test stymulacji CRH (test dex/CRH) jest czułą metodą pomiaru dysfunkcji osi PPN w depresji, specyficzność tej próby dla MDD jest niska. Brak supresji w teście dex/CRH był jednak systematycznie predyktorem nawrotu depresji w okresie remisji klinicznej [23]. Ponadto wykazano, że pomiar stężenia kortyzolu w ślinie w stanie czuwania jest prostym i czułym testem do oceny nadczynności osi PPN w depresji [29]. Hiperkortyzolemię stwierdza się niemal wyłącznie u osób z ciężką i psychotyczną depresją, u których podanie antagonistów glikokortykoidowych może przynieść pewne efekty terapeutyczne [30].

Zbieżne dane świadczą o tym, że CRH odgrywa istotną rolę w patogenezie niektórych rodzajów depresji. U niektórych osób z depresją poziom CRH w płynie mózgowo-rdzeniowym jest podwyższony [31]. Badania sekcyjne wykazały zwiększoną liczbę neuronów wydzielających CRH w limbicznych okolicach mózgu w przypadkach depresji [32], co prawdopodobnie jest przejawem kompensacyjnej reakcji na podwyższone stężenie CRH [33]. Ponadto CRH wywołuje szereg zmian fizjologicznych i w zachowaniu, które przypominają objawy dużej depresji, m.in. spadek łaknienia, zaburzenia snu, obniżenie libido, oraz zmiany psychomotoryczne [34]. Istnieją również wstępne dowody świadczące o tym, że antagoniści receptora CRH1 zmniejszają nasilenie objawów depresji i lęku [35].

„Zachowanie chorobowe” (*sickness behaviour*) w wyniku aktywacji układu reakcji zapalnej ma wiele wspólnych objawów z depresją, takich, jak zmęczenie, anhedonia, spowolnienie psychoruchowe, oraz pogorszenie funkcji poznawczych. W wystąpieniu zachowania chorobowego pośredniczą cytokiny prozapalne, m.in. interleukina-1 α , czynnik nekrozy guza α , oraz interleukina-6, które aktywują oś PPN i osłabiają działanie ośrodkowego układu serotoninowego [36]. Wskaźnik rozpowszechnienia depresji jako niepożądanego skutku działania interferonów rekombinowanych wynosi około 30% [37]. Dane kliniczne nasuwają przypuszczenie, że cytokiny mogą odgrywać pewną rolę w patofizjologii podgrupy chorych z depresją, zwłaszcza tych ze współwystępującymi chorobami somatycznymi [36]. Kwas acetylosalicylowy wzmacnia działanie leków przeciwdepresyjnych [39], co wskazuje, że psychoneuroimmunologia może mieć znaczenie kliniczne w badaniach nad depresją kliniczną.

Podsumowując, badania laboratoryjne, które mogą być najbardziej przydatne klinicznie w opiece nad osobami z depresją, opierają się na nieprawidłowościach układu neuroendokrynnego i neuroimmunologicznego. Mimo uzyskanych w naukach podstawowych licznych danych wskazujących, że oś PPN pełni ważną rolę w patofizjologii depresji, efekty farmakologicznej modulacji tego układu neuroendokrynnego były rozczarowujące. Związek między traumą dziecięcą a trwałymi zmianami w fizjologicznym układzie stresu wskazują, że w leczeniu pacjentów z depresją, którzy doświadczyli traumy we wczesnym okresie życia, należy stosować specyficzne metody psychoterapeutyczne.

POŚREDNICZĄCA ROLA MONOAMIN

Większość neuronów serotoninergetycznych i dopaminergicznych zlokalizowana jest w jądrach śródmózgowia i pnia mózgu, z projekcjami do rozległych obszarów całego mózgu. Taka budowa anatomiczna wskazuje, że układy monoaminergiczne uczestniczą w regulacji wielu rozmaitych funkcji mózgu, takich jak nastrój, uwaga, przetwarzanie informacji związanych z nagrodą, sen, łaknienie, oraz procesy poznawcze. Udowodniono, że niemal każdy specyfik, który hamuje zwrotny wychwyt monoamin, prowadząc do zwiększonego stężenia monoamin w szczelinie synaptycznej, jest klinicznie skutecznym lekiem przeciwdepresyjnym [19]. Hamowanie enzymu oksydazy monoaminowej, zwiększające dostępność monoamin w neuronach presynaptycznych, ma również działanie przeciwdepresyjne. Na podstawie tych obserwacji powstała teoria depresji mająca największe znaczenie z farmakologicznego punktu widzenia, a mianowicie hipoteza niedoboru monoamin.

Teoria niedoboru monoamin zakłada, że patofizjologicznym podłożem depresji jest spadek poziomu neuroprzekaźników: serotoniny, norepinefryny lub dopaminy w ośrodkowym układzie nerwowym.

Serotonina jest neuroprzekaźnikiem, któremu poświęcono najwięcej badań nad depresją. Najbardziej bezpośrednie dowody świadczące o patologicznym osłabieniu funkcji ośrodkowego układu serotonergicznego pochodzą z badań, w których poprzez obniżenie poziomu tryptofanu ograniczano syntezę serotoniny w OUN. Takie ograniczenie prowadzi do wystąpienia objawów depresyjnych u osób z grupy wysokiego ryzyka (tzn. u osób z MDD w pełnej remisji, oraz u ludzi zdrowych z depresją rodzinną w wywiadzie) [41,42], w czym może pośredniczyć zwiększenie metabolizmu w brzuszno-przyśrodkowej korze przedczołowej oraz w podkorowych strukturach mózgu. Eksperymentalne obniżenie poziomu serotoniny w OUN wiązało się z odpowiednimi do nastroju zniekształceniami pamięci, zmianami zachowań związanych z nagrodą oraz zaburzeniem procesów hamowania afektywnego – wszystko to zwiększa wiarygodność kliniczną hipotezy o niedoborze serotoniny. Istnieją również dane świadczące o nieprawidłowościach receptorów serotoninowych w depresji, przy czym najbardziej rzetelne dowody wskazują na receptor serotoninowy 1A, który reguluje funkcję serotoniny. Zmniejszenie liczby tych receptorów stwierdzono w wielu okolicach mózgowych u pacjentów z MDD [43], chociaż to odchylenie od normy nie jest szczególnie specyficzne dla MDD – stwierdzono je także u pacjentów z zespołem lęku panicznego [44], oraz z padaczką skroniową [45], co być może przyczynia się do znacznej współchorobowości tych jednostek chorobowych. Nie ma jednak wyjaśnienia dla mechanizmu spadku poziomu serotoniny u pacjentów z depresją, zaś badania nad stężeniem metabolitów serotoniny w osoczu, moczu i płynie mózgowo-rdzeniowym, a także badania sekcyjne dotyczące układu serotonergicznego w depresji przyniosły niespójne wyniki. Wstępne dane świadczą o tym, że poziom metabolizującej serotoninę oksydazy monoaminowej w mózgu jest podwyższony, co może powodować niedobór serotoniny [46]. Ponadto, mutacje genu kodującego specyficzny dla mózgu enzym, hydroksylazę-2 tryptofanu polegające na utracie funkcji, mogą wyjaśnić niewytwarzanie serotoniny jako rzadki czynnik ryzyka dla depresji [47]. Hipotezę, że dysfunkcja ośrodkowego układu noradrenergicznego odgrywa pewną rolę w patofizjologii MDD wysunięto na podstawie danych świadczących o obniżonym metabolizmie norepinefryny, podwyższonej aktywności hydroksylazy tyrozynowej, oraz zmniejszeniu gęstości transportera norepinefryny w miejscu sinawym u pacjentów z depresją [48]. Co więcej, w badaniach sekcyjnych mózgu chorujących na de-

presję ofiar samobójstwa stwierdzono spadek liczby neuronów w miejscu sinawym, zwiększenie gęstości receptorów alfa-2-adrenergicznych, oraz zmniejszenie gęstości receptorów alfa-1-adrenergicznych [49]. Ponieważ nie ma metody umożliwiającej wybiórcze obniżenie poziomu norepinefryny w OUN, a także technik neuroobrazowania pozwalających na badanie ośrodkowego układu norepinefryny, brak solidnych dowodów świadczących o patologii tego układu w depresji.

Podczas gdy klasyczne neurobiologiczne teorie depresji koncentrują się głównie na serotoninie i norepinefrynie, coraz większe zainteresowanie budzi rola dopaminy [50]. Inhibitory wychwytu zwrotnego dopaminy (np. nomifensyna) oraz agoniści receptora dopaminowego [np. pramipeksol] miały działanie przeciwdepresyjne w kontrolowanych z użyciem placebo badaniach nad MDD [51]. W płynie mózgowo-rdzeniowym i osoczu z żyły szyjnej poziomy metabolitów dopaminy były systematycznie obniżone u osób z depresją, co nasuwa przypuszczenie o zmniejszonym tempie obrotu dopaminy [52]. Wiązanie transportera dopaminy w prądkowiu oraz wychwyt dopaminy były ograniczone w MDD, co jest zgodne z ograniczeniem neuroprzekaźnictwa dopaminy [53]. Degeneracja projekcji dopaminowych do prądkowia w chorobie Parkinsona, związana z zespołem dużej depresji w około połowie przypadków, zwykle poprzedzana była przez wystąpienie objawów ruchowych [54]. Eksperymentalne ograniczenie przekaźnictwa dopaminergicznego do jądra półleżącego wiązało się z objawami anhedonii oraz deficytami wykonania zadań polegających na przetwarzaniu informacji o nagrodzie u osób z grupy zwiększonego ryzyka zachorowania na depresję [55,56]. Wyniki tych badań są zgodne z obserwacjami klinicznymi wskazującymi, że pacjenci z depresją charakteryzują się słabszym reakcją na wzmocnienia pozytywne oraz patologiczną reakcją na negatywne informacje zwrotne [57].

Niemal wszystkie znane leki przeciwdepresyjne celowane są na układy monoaminowe [58]. Częściowa i całkowita oporność na te leki oraz odroczone początek ich działania nasuwają jednak przypuszczenie, że dysfunkcje układów przekaźnictwa monoaminergicznego stwierdzane w MDD stanowią odległe następstwa innych, bardziej pierwotnych odchyleń od normy. Mimo tego ograniczenia hipoteza niedoboru monoamin okazała się teorią neurobiologiczną o największym znaczeniu klinicznym. Nowe wyniki badań nad rolą dopaminy w depresji podkreślają potencjał naukowy tej teorii, zaś o jej znaczeniu klinicznym świadczą obiecujące doniesienia o przeciwdepresyjnych efektach leków modulujących układ dopaminergiczny (takich, jak np. pramipeksol, modafinil) w przypadkach depresji trudnej do leczenia [51,59].

NEUROOBRAZOWANIE DEPRESJI

Chociaż wiele historycznych prób zlokalizowania funkcji psychicznych nie powiodło się, badania te w dużej mierze przyczyniły się do współczesnego rozumienia zaburzeń psychicznych w neuronaukach [60]. Rozwój technik neuroobrazowania otworzył możliwości badania strukturalnych i funkcjonalnych nieprawidłowości u żyjących pacjentów z depresją. Niestety, ze względu na różnorodność technik obrazowania, stosunkowo małe i niejednorodne badane próby, oraz niewielki zakres, w jakim pokrywają się wyniki uzyskiwane przy użyciu różnych paradygmatów obrazowania [61] trudno rzetelnie zidentyfikować okolice lub sieci neuronalne, które w MDD systematycznie wykazywałyby nieprawidłową strukturę lub funkcję.

Badania z użyciem metod obrazowania funkcjonalnego przyniosły najmniej zbieżnych wyników. Może to wynikać z ograniczeń metodologicznych i/lub ze złożoności obwodów neuronalnych w MDD. W niedawnej pracy meta-analitycznej stwierdzono, że najbardziej rzetelne dane wykazują w MDD nieprawidłową aktywność mózgu w korze płatów czołowych i skroniowych, wyspie, oraz mózdzku. W tych okolicach mózgu aktywność spoczynkowa była obniżona, stwierdzano też względny brak aktywacji podczas wywoływania negatywnych emocji oraz wzrost aktywacji po leczeniu inhibitorami zwrotnego wychwytu serotoniny. Odwrotne zmiany mogą występować w brzuszno-przyśrodkowej części płatów czołowych, w prążkowie i być może w innych strukturach podkorowych [61].

Solidniejsze dowody uzyskano przy użyciu obrazowania strukturalnego i w badaniach sekcyjnych. W niedawnym badaniu meta-analitycznym dotyczącym odchylenia od normy w objętości mózgu w MDD stosunkowo duży ubytek objętości stwierdzono w brzuszno-przyśrodkowej korze przedczołowej, zwłaszcza w przedniej części zakrętu obręczy w lewej półkuli, oraz w korze orbitalno-czołowej. Umiarkowany ubytek objętości zaobserwowano w obrębie bocznej kory przedczołowej, hipokampa i prążkowie [62]. W badaniach sekcyjnych systematycznie stwierdzano zmniejszenie gęstości komórek w korze przedczołowej – grzbietowej, oczodołowej oraz podkolanowej, a także w ciałach migdałowatych [63,64].

Ogólnie biorąc, badania strukturalne i sekcyjne wskazują, że najsolidniejszym wynikiem neuroanatomicznym w MDD są strukturalne i funkcjonalne nieprawidłowości w korze lewej półkuli – w części zakrętu obręczy poniżej kolana ciała modzelowatego. Ubytek objętości w tej okolicy stwierdzono we wczesnym stadium choroby oraz u młodych ludzi z wysokim rodzinnym ryzykiem zachorowania na MDD [65], co nasuwa przypuszczenie o jakiejś

pierwotnej nieprawidłowości neurobiologicznej związanej z etiologią tej choroby. U ludzi z lezjami kory przedczołowej umiejscowionymi poniżej kolana ciała modzelowatego występowały patologiczne reakcje układu autonomicznego na bodźce społeczne [66], zaś szczury z lewostronnymi lezjami w tej okolicy wykazywały zwiększone pobudzenie układu współczulnego oraz silniejsze reakcje sterydowe kory nadnerczy na stres spowodowany przez ograniczenie swobody działania [67]. Co najważniejsze, przewlekła głęboka stymulacja mózgu w celu zredukowania potencjalnie zwiększonej aktywności kory zakrętu obręczy pod kolanem ciała modzelowatego przyniosła kliniczną poprawę u pacjentów z depresją oporną na leczenie [68].

Podsumowując, mimo znacznej różnorodności wyników badań neuroobrazowych istnieją zbieżne dane świadczące o obecności odchylenia od normy w korze przedczołowej pod kolanem ciała modzelowatego u niektórych pacjentów z MDD. Badania neuroanatomiczne w depresji są ogromnie interesujące z klinicznego punktu widzenia, ponieważ nowe metody leczenia przeciwdepresyjnego, takie jak głęboka stymulacja mózgu, mogą być ukierunkowane na określone okolice mózgu. Ponadto obiecująco zapowiadają się wyniki badań neuroobrazowych wskazujące na możliwość przewidywania prawdopodobieństwa odpowiedzi na konkretne metody leczenia [69].

NEUROTROFICZNA HIPOTEZA DEPRESJI

Czynniki ryzyka dla epizodów depresyjnych zmieniają się w przebiegu tej choroby. Pierwszy epizod depresyjny zwykle bywa „reaktywny”, tzn. wywołany przez istotne stresory psychospołeczne, natomiast późniejsze epizody stają się coraz bardziej „endogenne”, tzn. występują samoistnie, lub w odpowiedzi na pomniejsze spustowe czynniki stresowe [70]. Spójne dane z badań świadczą o tym, że zmniejszenie objętości hipokampa i innych struktur mózgowych ma związek z czasem trwania depresji [71], co nasuwa przypuszczenie, że nieleczona depresja prowadzi do ubytku objętości hipokampa, a w rezultacie być może do wzrostu podatności na stres [72] i zwiększonego ryzyka nawrotu [73].

Jako możliwe mechanizmy wyjaśniające ubytek objętości mózgu w depresji proponowano neurotoksyczność glikokortykoidową, toksyczność glutamatergiczną, spadek poziomu czynników neurotroficznych, oraz zmniejszenie neurogenetyki. Brak solidnych dowodów potwierdzających rolę któregośkolwiek z tych mechanizmów, ponieważ nie mamy metod obrazowania umożliwiających bezpośrednio zbadanie procesów neurotoksycznych i neurotroficznych in vivo. Duże zainteresowanie wzbudził czynnik neu-

retroficzny pochodzenia mózgowego (*brain-derived neurotrophic factor*, BDNF). Konkretnie, badania przedkliniczne wykazały istnienie korelacji między wywołanymi przez stres zachowaniami typu depresyjnego a spadkiem poziomu BDNF w hipokampie, a także zwiększoną ekspresję BDNF po leczeniu przeciwdepresyjnym [74]. Klinicysta powinien zdawać sobie sprawę, że następstwem depresji może być uszkodzenie mózgu, wobec czego powinien leczyć pacjentów z depresją jak najwcześniej i możliwie najbardziej skutecznie.

ZMIANY NEUROPRZEKAŹNICTWA GLUTAMATERGICZNEGO I GABAERGICZNEGO

Seria badań przeprowadzonych przy użyciu spektroskopii rezonansu magnetycznego systematycznie wykazywała obniżenie ogólnego stężenia kwasu gamma-aminomasłowego (GABA) w korze przedczołowej i potylicznej w ostrej depresji [75]. Może to być następstwem ostrego stresu, ponieważ, jak się wydaje, stres psychiczny wywołuje presynaptyczne ograniczenie neuroprzebieżnictwa GABA-ergicznego w okolicy przedczołowej [76]. Według innej hipotezy, niski ogólny poziom stężenia GABA może wynikać ze zmniejszenia gęstości i wielkości interneuronów GABA-ergicznych [77]. Ponadto, przewlekły stres może ograniczać funkcje receptora GABA-A, być może poprzez zmiany w syntezie steroidów neuroaktywnych [78]. Do danych przeczących hipotezie o roli GABA w depresji należy brak wpływu leków GABA-ergicznych na osiowe objawy depresji [79] oraz normalne stężenie GABA w korze przedczołowej u pacjentów z MDD w okresie remisji [80].

Dowody pochodzące z kilku kierunków badań wskazują na dysfunkcję układu neuroprzebieżnictwa glutaminianu w MDD: jedna dawka ketaminy, będącej antagonistą glutaminianowego receptora NMDA (kwasu N-metylo-D-asparaginowego), miała szybkie i silne działanie przeciwdepresyjne u pacjentów z lekoopornym MDD [81]; inhibitory uwalniania glutaminianu (np. lamotrygina, riluzol) wykazały właściwości przeciwdepresyjne [82]; przy użyciu spektroskopii rezonansu magnetycznego u osób z depresją stwierdzono nieprawidłowe poziomy glutaminianu [75]; są także dane świadczące o nieprawidłowej sygnalizacji NMDA w sekcyjnych preparatach tkankowych [83]. Ponieważ glutaminian jest głównym neuroprzebieżnikiem pobudzającym, który uczestniczy w prawie wszystkich rodzajach aktywności mózgu, charakterystyka specyficznej roli glutaminianu w depresji zasługuje na dalsze badania [np. obiecujące wstępne dane wskazują, że metabotropowy receptor glutaminianu 5 ma szczególne znaczenie w MDD [84]].

RYTMY DOBOWE

Zaburzenia snu i zmęczenie podczas dnia są diagnostycznymi kryteriami dla MDD, co sugeruje nieprawidłową regulację cyklu sen-czuwanie u pacjentów z depresją. Niektóre objawy depresyjne mogą ponadto wykazywać zmienność dobową (nastroj, aktywność psychoruchowa, dostępność wspomnień o doświadczeniach pozytywnych i negatywnych), a pewna podgrupa pacjentów z MDD może mieć zaburzenia rytmów dobowych [85]. U młodych zdrowych ludzi umiarkowane zmiany w porach snu i czuwania miały określony wpływ na późniejszy nastrój [86]. U pacjentów z depresją manipulacja rytмами dobowymi (terapia światłem, deprywacja snu, leczenie wyprzedzania w fazie) może mieć skuteczne działanie przeciwdepresyjne.

Opierając się na tych wynikach badań wysunięto hipotezę, że nieprawidłowości rytmów dobowych są etiologiczne związane z MDD [16]. Do biologicznych podstaw tej hipotezy można zaliczyć związek między przyspieszeniem faz w cyklu snu i czuwania a przyspieszeniem faz w nocnym wydzielaniu kortyzolu; skrócenie latencji REM u niektórych osób z MDD; oraz wpływ leków przeciwdepresyjnych na rytmy dobowe w zakresie zachowania, fizjologii i endokrynologii [85, 87, 88]. Mimo wielu obiecujących wyników badań niewiele wiadomo o molekularnych i genetycznych podstawach tej hipotezy. Pozostaje do zbadania, czy przeciwdepresyjne działanie takich nowych leków, jak agomelatyna, ma bezpośredni związek z normalizacją rytmów dobowych [87].

WNIOSKI

Najważniejsze mocne i słabe strony różnych neurobiologicznych hipotez dotyczących depresji podsumowano w Tabeli 1. Liczne teorie depresji oraz stosunkowo mały odsetek pacjentów, u których stwierdzono odpowiedź na wszystkie dostępne metody leczenia przeciwdepresyjnego stanowią wyraźny argument przeciw „ujednocionej hipotezie depresji” i nasuwają przypuszczenie, że depresja jest zaburzeniem niejednorodnym klinicznie i etiologicznie.

Stanowi to zachętę do podjęcia badań nad predyktorami odpowiedzi na interwencje terapeutyczne, przy użyciu takich biomarkerów, jak techniki neuroobrazowania i testy neuroendokrynne w połączeniu z genotypowaniem zmienności międzyosobniczej pod względem podatności na stres i działania leków przeciwdepresyjnych.

Zidentyfikowanie rzetelnych predyktorów wyników leczenia pozwoli na rozwój medycyny spersonalizowanej, która umożliwi dobieranie odpowiednich interwencji dla poszczególnych pacjentów i otworzy nowe drogi do ewaluacji nowatorskich podejść terapeutycznych.

Tabela 1. Klinicznie istotne neurobiologiczne hipotezy dotyczące dużego zaburzenia depresyjnego (*major depressive disorder, MDD*)

Hipoteza	Najważniejsze mocne strony	Najważniejsze słabe strony
Podatność genetyczna	Solidne dowody z badań nad bliźniętami świadczą, że ryzyko zachorowania na MDD w 30–40% uwarunkowane jest genetycznie	Nie zidentyfikowano w rzetelny sposób żadnego specyficznego genu ani interakcji gen-środowisko, które warunkowałyby ryzyko zachorowania na MDD
Zmiany aktywności osi PPN	Wiarygodne wyjaśnienie wskazujące na wczesny i niedawny stres jako czynnik ryzyka zachorowania na MDD	Brak spójnych przeciwdepresyjnych efektów działania leków celowanych na oś PPN
Niedobór monoamin	Niemal każdy lek hamujący wychwyty zwrotny monoamin ma właściwości przeciwdepresyjne	Niedobór monoamin jest prawdopodobnie wtórnym, dalszym skutkiem innych, bardziej pierwotnych nieprawidłowości
Dysfunkcja określonych okolic mózgu	Stymulacja określonych okolic mózgu może mieć działanie przeciwdepresyjne	Opisane w literaturze wyniki badań neuroobrazowych w MDD są zbieżne w niewielkim stopniu
Procesy neurotoksyczne i neurotroficzne	Wiarygodne wyjaśnienie zjawiska „rozniecania” (<i>kindling</i>) oraz ubytku objętości mózgu w przebiegu choroby depresyjnej	Brak dowodów świadczących o istnieniu specyficznych mechanizmów neurobiologicznych u ludzi
Ograniczenie aktywności GABA-ergicznej	Zbieżne dowody uzyskano za pomocą spektroskopii rezonansu magnetycznego i w badaniach sekcyjnych	Brak spójnych przeciwdepresyjnych efektów działania leków ukierunkowanych na układ GABA
Zaburzenia regulacji układu glutaminianowego	Potencjalnie szybkie i silne efekty działania leków celowanych na układ glutaminianowy	Wątpliwa swoistość, ponieważ glutaminian bierze udział w prawie każdej aktywności mózgu
Zaburzenia rytmów dobowych	Manipulacja rytmami dobowymi (np. deprywacja snu) może mieć skuteczne działanie przeciwdepresyjne	Na poziomie molekularnym nie rozumiemy związku między zaburzeniem rytmów dobowych a MDD

Oś PPN – podwzgórzowo-prysadkowo-nadnerczowa; GABA – kwas gamma-aminomasłowy

PIŚMIENNICTWO

- Kessler RC, Berglund P, Demler O et al. The epidemiology of major depressive disorder: results from the National Comorbidity Survey Replication (NCS-R). *JAMA* 2003; 289:3095–105.
- Angst F, Stassen HH, Clayton PJ et al. Mortality of patients with mood disorders: follow-up over 34–38 years. *J Affect Disord* 2002; 68:167–81.
- Lopez AD, Mathers CD, Ezzati M et al. Global and regional burden of disease and risk factors, 2001: systematic analysis of population health data. *Lancet* 2006;367: 1747–57.
- Sullivan PF, Neale MC, Kendler KS. Genetic epidemiology of major depression: review and meta-analysis. *Am J Psychiatry* 2000; 157:1552–62.
- Kendler KS, Gardner CO, Prescott CA. Toward a comprehensive developmental model for major depression in men. *Am J Psychiatry* 2006;163:115–24.
- Kendler KS, Gardner CO, Prescott CA. Toward a comprehensive developmental model for major depression in women. *Am J Psychiatry* 2002; 159:1133–45.
- Elkin I, Shea MT, Watkins JT et al. National Institute of Mental Health Treatment of Depression Collaborative Research Program. General effectiveness of treatments. *Arch Gen Psychiatry* 1989;46:971–82.
- Leichsenring F, Rabung S, Leibling E. The efficacy of short-term psychodynamic psychotherapy in specific psychiatric disorders: a meta-analysis. *Arch Gen Psychiatry* 2004; 61:1208–16.
- Thase ME, Rush AJ, Manber R et al. Differential effects of nefazodone and cognitive behavioral analysis system of psychotherapy on insomnia associated with chronic forms of major depression. *J Clin Psychiatry* 2002;63:493–500.
- Kendler KS, Thornton LM, Prescott CA. Gender differences in the rates of exposure to stressful life events and sensitivity to their depressogenic effects. *Am J Psychiatry* 2001;158:587–93.
- Donnelly P. Progress and challenges in genome-wide association studies in humans. *Nature* 2008;456:728–31.
- Wellcome Trust Case Control Consortium. Genome-wide association study of 14,000 cases of seven common diseases and 3,000 shared controls. *Nature* 2007;447:661–78.
- Caspi A, Sugden K, Moffitt TE et al. Influence of life stress on depression: moderation by a polymorphism in the 5-HTT gene. *Science* 2003;301:386–9.
- Risch N, Herrell R, Lehner T et al. Interaction between the serotonin transporter gene (5-HTTLPR), stressful life events, and risk of depression: a meta-analysis. *JAMA* 2009;301:2462–71.
- Hasler G, Drevets WC, Gould TD et al. Toward constructing an endophenotype strategy for bipolar disorders. *Biol Psychiatry* 2006;60:93–105.
- Hasler G, Drevets WC, Manji HK et al. Discovering endophenotypes for major depression. *Neuropsychopharmacology* 2004;29: 1765–81.
- Young EA. Sex differences and the HPA axis: implications for psychiatric disease. *J Gend Specif Med* 1998;1:21–7.
- Stroud LR, Salovey P, Epel ES. Sex differences in stress responses: social rejection versus achievement stress. *Biol Psychiatry* 2002;52:318–27.
- Belmaker RH, Agam G. Major depressive disorder. *N Engl J Med* 2008;358:55–68.
- Pariante CM, Lightman SL. The HPA axis in major depression: classical theories and new developments. *Trends Neurosci* 2008; 31:464–8.
- Heim C, Newport DJ, Mletzko T et al. The link between childhood trauma and depression: insights from HPA axis studies in humans. *Psychoneuroendocrinology* 2008;33:693–710.
- Gold PW, Chrousos GP. The endocrinology of melancholic and atypical depression: relation to neurocircuitry and somatic consequences. *Proceedings of the Association of American Physicians* 1999;111:22–34.
- Schule C. Neuroendocrinological mechanisms of actions of antidepressant drugs. *J Neuroendocrinol* 2007;19:213–26.
- Mizoguchi K, Ishige A, Aburada M et al. Chronic stress attenuates glucocorticoid negative feedback: involvement of the prefrontal cortex and hippocampus. *Neuroscience* 2003;119:887–97.
- Modell S, Yassouridis A, Huber J et al. Corticosteroid receptor function is decreased in depressed patients. *Neuroendocrinology* 1997;65:216–22.
- Young EA, Lopez JF, Murphy-Weinberg V et al. Mineralocorticoid receptor function in major depression. *Arch Gen Psychiatry* 2003;60:24–8.

27. McGowan PO, Sasaki A, D'Alessio AC et al. Epigenetic regulation of the glucocorticoid receptor in human brain associates with childhood abuse. *Nature Neurosci* 2009;12:342–8.
28. Heuser I, Yassouridis A, Holsboer F. The combined dexamethasone/CRH test: a refined laboratory test for psychiatric disorders. *J Psychiatr Res* 1994;28:341–56.
29. Bhagwagar Z, Hafizi S, Cowen PJ. Increased salivary cortisol after waking in depression. *Psychopharmacology* 2005;182:54–7.
30. Schatzberg AF, Lindley S. Glucocorticoid antagonists in neuropsychiatric [corrected] disorders. *Eur J Pharmacol* 2008;583:358–64.
31. Nemeroff CB, Widerlov E, Bissette G et al. Elevated concentrations of CSF corticotropin-releasing factor-like immunoreactivity in depressed patients. *Science* 1984;226:1342–4.
32. Raadsheer FC, Hoogendijk WJ, Stam FC et al. Increased numbers of corticotropin-releasing hormone expressing neurons in the hypothalamic paraventricular nucleus of depressed patients. *Neuroendocrinology* 1994;60:436–44.
33. Nemeroff CB, Owens MJ, Bissette G et al. Reduced corticotropin-releasing factor binding sites in the frontal cortex of suicide victims. *Arch Gen Psychiatry* 1988;45:577–9.
34. Nemeroff CB. The corticotropin-releasing factor (CRF) hypothesis of depression: new findings and new directions. *Mol Psychiatry* 1996;1:336–42.
35. Holsboer F, Ising M. Central CRH system in depression and anxiety – evidence from clinical studies with CRH1 receptor antagonists. *Eur J Pharmacol* 2008;583:350–7.
36. Dantzer R, O'Connor JC, Freund GG et al. From inflammation to sickness and depression: when the immune system subjugates the brain. *Nature Rev Neurosci* 2008;9:46–56.
37. Loftis JM, Hauser P. The phenomenology and treatment of interferon-induced depression. *J Affect Disord* 2004;82:175–90.
38. Krishnan V, Nestler EJ. The molecular neurobiology of depression. *Nature* 2008;455: 894–902.
39. Mendlewicz J, Kriwin P, Oswald P et al. Shortened onset of action of antidepressants in major depression using acetylsalicylic acid augmentation: a pilot open-label study. *Int Clin Psychopharmacol* 2006;21: 227–31.
40. Nemeroff CB, Heim CM, Thase ME et al. Differential responses to psychotherapy versus pharmacotherapy in patients with chronic forms of major depression and childhood trauma. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003;100:14293–6.
41. Neumeister A, Konstantinidis A, Stastny J et al. Association between serotonin transporter gene promoter polymorphism (5HTTLPR) and behavioral responses to tryptophan depletion in healthy women with and without family history of depression. *Arch Gen Psychiatry* 2002;59:613–20.
42. Neumeister A, Nugent AC, Waldeck T et al. Neural and behavioral responses to tryptophan depletion in unmedicated patients with remitted major depressive disorder and controls. *Arch Gen Psychiatry* 2004; 61:765–73.
43. Drevets WC, Frank E, Price JC et al. PET imaging of serotonin 1A receptor binding in depression. *Biol Psychiatry* 1999;46:1375–87.
44. Neumeister A, Bain E, Nugent AC et al. Reduced serotonin type 1A receptor binding in panic disorder. *J Neurosci* 2004;24: 589–91.
45. Hasler G, Bonwetsch R, Giovacchini G et al. 5-HT_{1A} receptor binding in temporal lobe epilepsy patients with and without major depression. *Biol Psychiatry* 2007; 62:1258–64.
46. Meyer JH, Ginovart N, Boovariwala A et al. Elevated monoamine oxidase A levels in the brain: an explanation for the monoamine imbalance of major depression. *Arch Gen Psychiatry* 2006;63:1209–16.
47. Zhang X, Gainetdinov RR, Beaulieu JM et al. Loss-of-function mutation in tryptophan hydroxylase-2 identified in unipolar major depression. *Neuron* 2005;45:11–6.
48. Charney DS, Manji HK. Life stress, genes, and depression: multiple pathways lead to increased risk and new opportunities for intervention. *Sci STKE* 2004;2004:re5.
49. Pandey GN, Dwivedi Y. Noradrenergic function in suicide. *Arch Suicide Res* 2007; 11:235–46.
50. Nutt DJ. The role of dopamine and norepinephrine in depression and antidepressant treatment. *J Clin Psychiatry* 2006;67 (Suppl. 6): 3–8.
51. Goldberg JF, Burdick KE, Endick CJ. Preliminary randomized, double-blind, placebo-controlled trial of pramipexole added to mood stabilizers for treatment-resistant bipolar depression. *Am J Psychiatry* 2004; 161:564–6.
52. Lambert G, Johansson M, Agren H et al. Reduced brain norepinephrine and dopamine release in treatment-refractory depressive illness: evidence in support of the catecholamine hypothesis of mood disorders. *Arch Gen Psychiatry* 2000;57:787–93.
53. Meyer JH, Kruger S, Wilson AA et al. Lower dopamine transporter binding potential in striatum during depression. *Neuroreport* 2001; 12:4121–5.
54. Santamaria J, Tolosa E, Valles A. Parkinson's disease with depression: a possible subgroup of idiopathic parkinsonism. *Neurology* 1986; 36:1130–3.
55. Hasler G, Fromm S, Carlson PJ et al. Neural response to catecholamine depletion in unmedicated subjects with major depressive disorder in remission and healthy subjects. *Arch Gen Psychiatry* 2008;65:521–31.
56. Hasler G, Luckenbaugh DA, Snow J et al. Reward processing after catecholamine depletion in unmedicated, remitted subjects with major depressive disorder. *Biol Psychiatry* 2009;66:201–5.
57. Murphy FC, Michael A, Robbins TW et al. Neuropsychological impairment in patients with major depressive disorder: the effects of feedback on task performance. *Psychol Med* 2003;33:455–67.
58. Mann JJ. The medical management of depression. *N Engl J Med* 2005;353:1819–34.
59. Fava M, Thase ME, DeBattista C. A multicenter, placebo-controlled study of modafinil augmentation in partial responders to selective serotonin reuptake inhibitors with persistent fatigue and sleepiness. *J Clin Psychiatry* 2005;66:85–93.
60. Simpson D. Phrenology and the neurosciences: contributions of F. J. Gall and J. G. Spurzheim. *ANZ J Surg* 2005;75:475–82.
61. Fitzgerald PB, Laird AR, Maller J et al. A meta-analytic study of changes in brain activation in depression. *Hum Brain Mapp* 2008;29:683–95.
62. Koolschijn PC, van Haren NE, Lensvelt-Mulders GJ et al. Brain volume abnormalities in major depressive disorder: a metaanalysis of magnetic resonance imaging studies. *Hum Brain Mapp* 2009;30:3719–35.
63. Rajkowska G, Miguel-Hidalgo JJ, Wei J et al. Morphometric evidence for neuronal and glial prefrontal cell pathology in major depression. *Biol Psychiatry* 1999;45:1085–98.
64. Hercher C, Turecki G, Mechawar N. Through the looking glass: examining neuroanatomical evidence for cellular alterations in major depression. *J Psychiatr Res* 2009;43:947–61.
65. Price JL, Drevets WC. Neurocircuitry of mood disorders. *Neuropsychopharmacology* 2009;35:192–216.
66. Damasio AR, Tranel D, Damasio H. Individuals with sociopathic behavior caused by frontal damage fail to respond autonomically to social stimuli. *Behav Brain Res* 1990;41:81–94.
67. Sullivan RM, Gratton A. Lateralized effects of medial prefrontal cortex lesions on neuroendocrine and autonomic stress responses in rats. *J Neurosci* 1999;19:2834–40.
68. Mayberg HS, Lozano AM, Voon V et al. Deep brain stimulation for treatment-resistant depression. *Neuron* 2005;45:651–60.
69. MacQueen GM. Magnetic resonance imaging and prediction of outcome in patients with major depressive disorder. *J Psychiatry Neurosci* 2009;34:343–9.
70. Kessing LV, Hansen MG, Andersen PK et al. The predictive effect of episodes on the risk of recurrence in depressive and bipolar disorders – a life-long perspective. *Acta Psychiatr Scand* 2004;109:339–44.
71. Sheline YI, Gado MH, Kraemer HC. Untreated depression and hippocampal volume loss. *Am J Psychiatry* 2003;160:1516–8.

72. Hasler G, Fromm S, Alvarez RP et al. Cerebral blood flow in immediate and sustained anxiety. *J Neurosci* 2007;27:6313–9.
73. Frodl TS, Koutsouleris N, Bottlender R et al. Depression-related variation in brain morphology over 3 years: effects of stress? *Arch Gen Psychiatry* 2008;65:1156–65.
74. Martinowich K, Manji H, Lu B. New insights into BDNF function in depression and anxiety. *Nature Neurosci* 2007;10:1089–93.
75. Hasler G, van der Veen JW, Tumonis T et al. Reduced prefrontal glutamate/glutamine and gamma-aminobutyric acid levels in major depression determined using proton magnetic resonance spectroscopy. *Arch Gen Psychiatry* 2007;64:193–200.
76. Hasler G, van der Veen JW, Grillon C et al. Effect of acute psychological stress on prefrontal gamma-aminobutyric acid concentration determined by proton magnetic resonance spectroscopy. *Am J Psychiatry* (in press).
77. Rajkowska G, O'Dwyer G, Teleki Z et al. GABAergic neurons immunoreactive for calcium binding proteins are reduced in the prefrontal cortex in major depression. *Neuropsychopharmacology* 2007;32:471–82.
78. Eser D, Schule C, Baghai TC et al. Neuroactive steroids in depression and anxiety disorders: clinical studies. *Neuroendocrinology* 2006;84:244–54.
79. Birkenhager TK, Moleman P, Nolen WA. Benzodiazepines for depression? A review of the literature. *Int Clin Psychopharmacol* 1995;10:181–95.
80. Hasler G, Neumeister A, van der Veen JW et al. Normal prefrontal gamma-aminobutyric acid levels in remitted depressed subjects determined by proton magnetic resonance spectroscopy. *Biol Psychiatry* 2005;58:969–73.
81. Zarate CA, Jr., Singh JB, Carlson PJ et al. A randomized trial of an N-methyl-D-aspartate antagonist in treatment-resistant major depression. *Arch Gen Psychiatry* 2006; 63:856–64.
82. Kendell SF, Krystal JH, Sanacora G. GABA and glutamate systems as therapeutic targets in depression and mood disorders. *Expert Opin Ther Targets* 2005;9:153–68.
83. Feyissa AM, Chandran A, Stockmeier CA et al. Reduced levels of NR2A and NR2B subunits of NMDA receptor and PSD-95 in the prefrontal cortex in major depression. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2009;33:70–5.
84. Deschwanden A, Hasler G. Metabotropic glutamate receptor 5: role in depression? Presented at the 22nd European College of Neuropsychopharmacology Meeting, Istanbul, May 2009.
85. Bunney WE, Bunney BG. Molecular clock genes in man and lower animals: possible implications for circadian abnormalities in depression. *Neuropsychopharmacology* 2000;22:335–45.
86. Boivin DB, Czeisler CA, Dijk DJ et al. Complex interaction of the sleep-wake cycle and circadian phase modulates mood in healthy subjects. *Arch Gen Psychiatry* 1997;54:145–52.
87. Germain A, Kupfer DJ. Circadian rhythm disturbances in depression. *Hum Psychopharmacol* 2008;23:571–85.
88. Duncan WC, Jr. Circadian rhythms and the pharmacology of affective illness. *Pharmacol Ther* 1996;71:253–312.

K O M E N T A R Z E – C O M M E N T A R I E S

Przekładanie postępów w badaniach nad depresją na praktykę kliniczną: krok po kroku na bardzo długiej drodze

Translating progress in depression research to the clinic: one step at a time on a very long road

WAYNE C. DREVETS

Laureate Institute for Brain Research, Oklahoma University College of Medicine, Tulsa, OK., USA

W swoim artykule G. Hasler dokonuje przeglądu mocnych stron i ograniczeń głównych teorii dotyczących neurobiologii depresji. Zgodnie z podstawowym, niewątpliwie uzasadnionym przez istniejące dane założeniem, na którym opiera się artykuł, nie jest prawdopodobne, aby model zunifikowany mógł wyjaśnić rozbieżne wyniki różnych badań nad depresją czy też zmienne odpowiedzi na leczenie środkami farmakologicznymi działającymi na odmienne receptory u pacjentów z zaburzeniami nastroju. Jak twierdzi Hasler, każda z dominujących teorii depresji prawdopodobnie odnosi się tylko do jakiegoś podtypu zaburzeń nastroju. W konsekwencji metody leczenia przeciwdepresyjnego, m.in. podejścia psychologiczne i biologiczne, będą nadal wymagały dostosowania do poszczególnych pacjentów.

Hasler na przykładach pokazuje, jak kilka głównych modeli psychopatologii depresji ukierunkowało badania nad opracowaniem nowych metod terapii dla osób cierpiących na duże zaburzenie depresyjne. Tak

więc, w rezultacie badań nad funkcją osi podwzgórzowo-przysadkowo-nadnerczowej, funkcjonowaniem neuroprzekaźnika monoaminergicznego oraz nad przekąźnictwem glutamatergicznym powstały niedawne doniesienia, że antagoniści hormonu uwalniającego kortykotropinę, agoniści receptora dopaminy, oraz antagoniści receptora NMDA/inhibitory uwalniania glutaminianu mają działania przeciwdepresyjne [1,2]. Ponadto wyniki badań neuroobrazowych wskazujące na rolę obwodów neuronowych, w których skład wchodzi drogi projekcyjne między korą przedniej części zakrętu obręczy umiejscowionej pod kolanem ciała modelowatego, ciałami migdałowatymi, brzusznią częścią prążkowiec i przyśrodkową częścią wzgórza, ukierunkowały opracowanie metod terapeutycznych polegających na głębokiej stymulacji mózgu w leczeniu lekoopornej depresji [3–6].

Jak wskazuje Hasler, wyniki genetycznych badań asocjacyjnych sugerują, że w większości przypadków

dużego zaburzenia depresyjnego mamy do czynienia z jakąś kombinacją licznych wariantów, które z osobna wywierają mały wpływ, a razem wchodzi w interakcję z czynnikami środowiskowymi powodując podatność na chorobę afektywną. Wobec tego, każda linia rodowodowa, w której występuje nadreprezentacja depresji może być niepowtarzalna, wyjątkowa pod względem kombinacji polimorfizmów pojedynczego nukleotydu i/lub zmienności liczby kopii genu, które w interakcji zwiększają podatność na depresję. Ta obserwacja zwraca uwagę na duże znaczenie badań mających na celu zidentyfikowanie obwodów lub układów neuronowych, których dysfunkcja o różnorodnej etiologii może doprowadzić do choroby afektywnej.

Na podstawie tych wyników Hasler dochodzi do wniosku, że „klinicysta powinien mieć świadomość, że rodzinny wywiad chorobowy nadal będzie najbardziej rzetelnym źródłem informacji umożliwiających ocenę genetycznego ryzyka zachorowania na duże zaburzenie depresyjne”. Tym niemniej, w dalszej części artykułu omawia dane świadczące o tym, że mutacje genowe polegające na utracie funkcji i powodujące znaczne zmiany funkcjonalne mogą odpowiadać za niektóre przypadki dużego zaburzenia depresyjnego, jak np. mutacja genu kodującego specyficzny enzym mózgowy, hydroksylazę tryptofanu-2, która upośledza syntezę serotoniny [7]. Takie dane badawcze budzą nadzieję na odkrycie mutacji genetycznych, które będą miały nie tylko duży wpływ na ryzyko zachorowania na depresję, ale także implikacje dla farmakoterapii, co łącznie uzasadni przeprowadzanie badań genetycznych w postępowaniu w przypadkach depresji.

Innym omawianym w artykule Haslera wątkiem budzącym optymistyczne oczekiwania, że można będzie ograniczyć chorobowość psychiatryczną jest wniosek autora, iż w znacznym odsetku przypadków dużego zaburzenia depresyjnego, w których patogeneza obejmuje interakcje czynników genetycznych i środowiskowych „istnieją ogromne możliwości zapobiegania dużemu zaburzeniu depresyjnemu za pomocą interwencji psychospołecznych”. W tym kontekście Hasler omawia w swoim przeglądzie dowody świadczące o tym, że podejścia psychospołeczne okażą się w końcu najskuteczniejsze w profilaktyce i leczeniu dużego zaburzenia depresyjnego, jeśli będą uwzględniały płeć pacjenta. Wątek ten podkreślają wyniki badań świadczące, że neuroendokrynne reakcje na stres są specyficzne dla płci oraz że podatność na depresję zwiększają zdarzenia życiowe inne u kobiet niż u mężczyzn.

Integracja danych omawianych w przeglądzie Haslera pokazuje, jak kilka pozornie niepowiązanych

konstruktów patologicznych może mieć ze sobą związek poprzez interakcje między systemami mózgowymi stanowiącymi neurobiologiczne podłoże depresji. Tak więc rosnąca liczba dowodów świadczących o tym, że zwiększona ekspresja prozapalnych cytokin odgrywa pewną rolę w patofizjologii zaburzeń nastroju wskazuje również na mechanistyczne powiązania ze stwierdzanymi w tych zaburzeniach nieprawidłowościami układów neuroendokrynnych reagujących na stres oraz neuroprzebiegu monoaminergicznego [8]. Ten konstrukt patologiczny może również powodować podatność na zmiany neuroplastyczne, o których świadczy zmniejszenie objętości istoty szarej widoczne w badaniach neuroobrazowych, oraz komórek glejowych i neuropilu w badaniach neuropatologicznych w zaburzeniach nastroju [4,9,10]. Interakcje między tymi systemami prawdopodobnie umożliwią wyjaśnienie mechanizmów leżących u podstaw chorób somatycznych współwystępujących z depresją, a także jasno pokażą cele oddziaływania nowatorskich interwencji terapeutycznych.

PIŚMIENNICTWO

- Goldberg JF, Burdick KE, Endick CJ. Preliminary randomized, double-blind, placebo-controlled trial of pramipexole added to mood stabilizers for treatment-resistant bipolar depression. *Am J Psychiatry* 2004; 161:564–6.
- Kendell SF, Krystal JH, Sanacora G. GABA and glutamate systems as therapeutic targets in depression and mood disorders. *Expert Opin Ther Targets* 2005;9:153–68.
- Mayberg HS, Lozano AM, Voon V et al. Deep brain stimulation for treatment-resistant depression. *Neuron* 2005;45:651–60.
- Price JL, Drevets WC. Neurocircuitry of mood disorders. *Neuropsychopharmacology* 2010;35:192–216.
- Schlaepfer TE, Cohen MX, Frick C et al. Deep brain stimulation to reward circuitry alleviates anhedonia in refractory major depression. *Neuropsychopharmacology* 2008; 33:368–77.
- Malone DA, Jr., Dougherty DD, Rezaei AR et al. Deep brain stimulation of the ventral capsule/ventral striatum for treatment-resistant depression. *Biol Psychiatry* 2009;65: 267–75.
- Zhang X, Gainetdinov RR, Beaulieu JM et al. Loss-of-function mutation in tryptophan hydroxylase-2 identified in unipolar major depression. *Neuron* 2005;45:11–6.
- Drexhage RC, Knijff EM, Padmos RC et al., The mononuclear phagocyte system and its cytokine inflammatory networks in schizophrenia and bipolar disorder. *Expert Rev Neurother* 2010;10:59–76.
- Gabbay V, Liebes L, Katz Y et al. The kynurenine pathway in adolescent depression: preliminary findings from a proton MR spectroscopy study. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2010;34:37–44.
- Savitz J, Drevets WC. Bipolar and major depressive disorder: neuroimaging the developmental- degenerative divide. *Neurosci Biobehav Rev* 2009;33:699–771.

Biologiczne badania nad depresją: komentarz klinicysty

Biological research into depression: a clinician's commentary

JULES ANGST

Zurich University Psychiatric Hospital, Zurich, Szwajcaria

Ten komentarz przedstawia pogląd klinicysty na biologiczne badania nad depresją. Zamiarem autora było pokazanie słabych stron korelowania wysoce wyrafinowanych badań biologicznych z prostymi i budzącymi wątpliwości rozpoznaniem depresji według kryteriów DSM.

W swoim szeroko zakrojonym przeglądzie dotyczącym patofizjologii depresji G. Hasler wielokrotnie podkreśla, że depresja jest niejednorodna. W gruncie rzeczy uderzająca jest ogromna rozbieżność między symplicystycznymi diagnozami dużego zaburzenia depresyjnego według DSM-IV [gdzie stosuje się podejście odgórne, od ogółu do szczegółu, *top-down*] z jednej strony, a z drugiej – baterią wysoce wyrafinowanych, kosztownych technik, których używa się w badaniach biologicznych nad patofizjologią tego zaburzenia (stosując podejście oddolne, od szczegółu do ogółu, *bottom-up*). Ze względu na tę niespójność metodologiczną nic dziwnego, że z badań biologicznych bardzo niewiele wynika dla wczesnego rozpoznawania, zastosowania w praktyce klinicznej i leczenia depresji.

Bardziej obiecujące byłoby kliniczne podejście oddolne. Polegałoby na: (a) starannym i wyczerpującym opisie psychopatologicznym wszelkich objawów depresyjnych, z somatycznymi włącznie; (b) diagnozie zespołów depresyjnych (np. depresja z zahamowaniem, pobudzeniem, hipochondryczna, somatyczna, atypowa, neurasteniczna, zgodna z nastrojem i niezgodna z nastrojem, depresja psychotyczna); oraz (c) bardziej precyzyjnej subklasyfikacji dużego zaburzenia depresyjnego, w ramach której można oczekiwać zidentyfikowania dużej podgrupy z ukrytą podprogową dwubiegunowością, będącej ważnym elementem diagnostycznego spektrum rozciągającego się od depresji poprzez kilka podgrup zaburzenia dwubiegunowego aż do czystej manii [1].

Pierwszym i wykonalnym krokiem we właściwym kierunku powinno być sprawdzenie wszystkich biologicznych badań nad depresją pod kątem rozpoznania podprogowej dwubiegunowości w dużym zaburzeniu depresyjnym, oraz ponowne przeanalizowanie danych biologicznych. Istnieją zbieżne dane z trzech badań epidemiologicznych [2–4] wskazujące, że 40% do 50% osób z rozpoznaniem dużego zaburzenia depresyjnego według DSM-IV ma podprogowe zaburzenie dwubiegunowe. Te wyniki badań epidemiologicznych potwierdza międzynarodowy program

BRIDGE, w którym zbadano 5.635 pacjentów z epizodami dużej depresji [5]. Badanie to również wykazuje, że kryterium wykluczenia według DSM polegające na przejściu w hipomanię pod wpływem leków przeciwdepresyjnych, jest mylące: w rzeczywistości pacjenci, u których obserwuje się takie przejścia bardzo się różnią od innych osób z dużą depresją pod dwoma względami: mają epizody manii w wywiadzie rodzinnym oraz cechy przebiegu choroby odróżniające depresję dwubiegunową od jednobiegunowej. Co więcej, w niedawno opublikowanych przeglądach nie stwierdzono rzetelnych dowodów wskazujących, że pacjenci, u których przejście w stan hipomaniakalny nastąpiło pod wpływem placebo różnią się od tych, którzy przechodzą w hipomanię po lekach przeciwdepresyjnych [6,7].

Hasler podsumowuje również uzyskane w badaniach biologicznych nad depresją dowody świadczące o istotnych różnicach związanych z płcią. Rozpowszechnienie dużej depresji wśród kobiet jest mniej więcej dwukrotnie wyższe niż wśród mężczyzn, podczas gdy w zaburzeniu dwubiegunowym stwierdza się tylko niewielką przewagę kobiet. Zuryskie dane epidemiologiczne wskazują, że pewne komponenty lub podtypy dużej depresji, a mianowicie pozycje DSM dotyczące somatycznych objawów depresji atypowej [8] oraz depresji somatycznej [9] mogą wyjaśnić istnienie tych różnic. Niewątpliwie w badaniach biologicznych powinno się brać pod uwagę takie dane. Oprócz tego znaczne różnice między płciami stwierdza się w odniesieniu do niekorzystnych zdarzeń w dzieciństwie, które mogą spowodować biologiczną i psychiczną podatność na stresory w okresie dorostania i w dorosłości.

Hasler podaje, że 60% do 70% zmienności w zakresie podatności na depresję nie ma podłoża genetycznego. Pozostawia to obiecującą przestrzeń dla badań epigenetycznych i środowiskowych, w których równocześnie należy uwzględniać różnice związane z płcią. Wyniki prospektywnego badania zuryskiego potwierdziły, że niekorzystne zdarzenia życiowe w dzieciństwie mają związek zarówno u kobiet, jak u mężczyzn z wcześniejszym początkiem zachorowania na depresję i zaburzenie dwubiegunowe, ale także z częstszą przewlekłością tych zaburzeń. Zmiennymi częściowo pośredniczącymi w poziomie ryzyka mogą być lękowe cechy osobowości, słabe radzenie sobie

ze stresem oraz niską samooceną. Trauma seksualna w dzieciństwie/okresie dorastania (głównie u kobiet) oraz zaburzenia zachowania (*conduct problems*, głównie u mężczyzn) nie miały związku z przewlekłością [10].

Jak wskazuje Hasler, na całym świecie depresję uważa się obecnie za jedną z najważniejszych przyczyn niepełnosprawności. Ale czy ten wniosek byłby nadal słuszny, gdyby prawidłowo zdiagnozowano podprogowe zaburzenie dwubiegunowe u osób z depresją i zidentyfikowano je jako chorych na zaburzenie dwubiegunowe? Przegląd, jakiego dokonali Pini i in. [11] sugeruje, że w porównaniu z dużą depresją zaburzenie dwubiegunowe wiąże się z obciążeniem równie dużym, o ile nie większym. Wyżej wspomniane badania epidemiologiczne [3–5] wykazały, że kiedy prawidłowo zdiagnozuje się osoby z zaburzeniem dwubiegunowym, następuje znaczne przesunięcie wskaźników współchorobowości z grupy depresyjnej do dwubiegunowej; okazuje się na przykład, że zaburzenia związane z nadużywaniem alkoholu i niektóre zaburzenia lękowe mają znacznie silniejszy związek z dwubiegunowością niż z czystą depresją. Wynikające stąd obniżenie wskaźników rozpowszechnienia i współchorobowości prawdopodobnie pokaże, że czysta depresja jest mniejszym obciążeniem niż zaburzenia dwubiegunowe, co być może będzie wymagało dużej korekty oszacowań dokonanych przez Światową Organizację Zdrowia [WHO, 12].

PIŚMIENNICTWO

1. Angst J. The bipolar spectrum. *Br J Psychiatry* 2007;190:189–91.
2. Angst J, Gamma A, Benazzi F et al. Toward a re-definition of sub-threshold bipolarity: epidemiology and proposed criteria for bipolar-II, minor bipolar disorders and hypomania. *J Affect Disord* 2003;73:133–46.
3. Zimmermann P, Brückl T, Nocon A et al. Heterogeneity of DSM-IV major depressive disorder as a consequence of subthreshold bipolarity. *Arch Gen Psychiatry* 2009; 66:1341–52.
4. Angst J, Cui L, Swendsen J et al. Major depressive disorder with sub-threshold bipolarity in the National Comorbidity Survey Replication. *Am J Psychiatry* [in press].
5. Angst J, Azorin JM, Bowden CL et al. Prevalence and characteristics of undiagnosed bipolar disorders in patients with a major depressive episode: the Bridge Study. Submitted for publication.
6. Licht R, Gijsman H, Nolen WA et al. Are antidepressants safe in the treatment of bipolar depression? A critical evaluation of their potential risk to induce mania or cycle acceleration. *Acta Psychiatr Scand* 2008; 118:337–46.
7. Gijsman HJ, Geddes JR, Rendell JM et al. Antidepressants for bipolar depression: a systematic review of randomised controlled trials. *Am J Psychiatry* 2004;161:1537–47.
8. Angst J, Gamma A, Benazzi F et al. Atypical depressive syndromes in varying definitions. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2006; 256:44–54.
9. Silverstein B. Gender differences in the prevalence of somatic versus pure depression: a replication. *Am J Psychiatry* 2002; 159:1051–2.
10. Angst J, Gamma A, Rössler W et al. Childhood adversity and chronicity of mood disorders. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* [in press].
11. Pini S, de Queiroz V, Pagnin D et al. Prevalence and burden of bipolar disorders in European countries. *Eur Neuropsychopharmacol* 2005;15:425–34.
12. Üstün TB, Ayuso-Mateos JL, Chatterji S et al. Global burden of depressive disorders in the year 2000. *Br J Psychiatry* 2004;184: 386–92.

Psychiatria biologiczna: ciągle maszeruje naprzód w ślepych zaułku

Biological psychiatry: still marching forward in a dead end

HERMAN M. van PRAAG

Department of Psychiatry and Neuropsychology, University of Maastricht, Holandia

W swoim przeglądzie danych na temat patofizjologii depresji G. Hasler dochodzi do wniosku, że „obecnie istniejąca wiedza przeczy jednolitej hipotezie depresji”. I rzeczywiście tak jest. Zakładam, że dlatego, iż jest to konstrukt źle zdefiniowany. Odnosi się to do wszystkich współcześnie rozpoznawanych typów depresji. Weźmy na przykład dużą depresję. W kategoriach symptomatologii, przebiegu, rokowania, wyników badań biologicznych, odpowiedzi na leczenie konstrukt ten jest nadzwyczaj niejednorodny. Szansa na to, że tak niezwykle heterogeniczne konstrukty psychopatologiczne powstaną wskutek dobrze zdefiniowanych zaburzeń mózgowych wydaje mi się tak mała, że nie ma znaczenia.

To, co odnosi się do depresji, stosuje się również do prawie wszystkich zaburzeń definiowanych według kryteriów DSM. Mimo to psychiatria biologiczna, odkąd odrodziła się w latach pięćdziesiątych ubiegłego wieku aż dotychczas opiera się na założeniach Kraepelina, czyli na koncepcji, że patologię psychiczną można podzielić na podrzędne odrębne jednostki chorobowe, z których każda ma własną patofizjologię. Podejście to nie jest konstruktywne. Patofizjologia patologii psychicznej jest nadal przeważnie nieznaną. Uważam i uważałem przez większość swego zawodowego życia, że proces diagnostyczny w psychiatrii powinien zmienić kierunek, zwłaszcza jeśli celem jest eksploracja biologicznego podłoża patologii psychicznej. Proponowaną

strategię, która ma ukierunkować te dążenia, nazwałem funkcjonalizacją. Proces ten implikuje, że diagnozowanie w psychiatrii powinno przebiegać krokowo [1–3].

Po pierwsze, należy określić grupę diagnostyczną, do której należy dane zaburzenie; inaczej mówiąc, trzeba sformułować diagnozę kategoryjną. Na przykład uznaje się, że dany stan psychiczny należy do zbioru zaburzeń depresyjnych. Ten pierwszy krok diagnostyczny daje tylko ogólne wskazanie diagnostyczne, nic więcej.

Następnie definiuje się syndrom [zespół objawów]. Również ta informacja diagnostyczna jest bardzo nieprecyzyjna. Zespoły często występują w postaci niepełnej, a wielu pacjentów cierpi na więcej niż jeden pełny lub niepełny syndrom.

Wydaje mi się zatem, że kluczowy jest trzeci krok, który nazwałem funkcjonalizacją diagnozy. Funkcjonalizacja oznacza zdefiniowanie, przede wszystkim, objawów psychopatologicznych stanowiących syndrom, a następnie – co najważniejsze – zbadanie i jeśli to możliwe, zmierzenie dysfunkcji psychicznych leżących u podstaw objawów psychopatologicznych. Objawy psychopatologiczne i dysfunkcje psychiczne nie są synonimami. Objaw psychopatologiczny jest konsekwencją dysfunkcji psychicznych. Jest to sposób, w jaki owa dysfunkcja psychiczna jest doświadczana przez pacjenta i spostrzegana przez badacza. Ostatni krok uważam za kwintesencję. Jeśli nie ma dostępnych metod pomiaru przypuszczalnych dysfunkcji, to należy takie metody opracować.

Kilka przykładów. W przypadku objawów otępienia należy wychwycić i zmierzyć leżące u ich podstaw zaburzenia poznawcze. W przypadku omamów to samo odnosi się do zaburzeń percepcyjnych stanowiących ich podłoże. W przypadku anhedonii należy poszukiwać defektu powiązań między określonym spostrzeżeniem a odpowiadającymi mu emocjami.

Moim zdaniem, badania biologiczne w psychiatrii powinny koncentrować się na dysfunkcjach psychicznych, które leżą u podstaw objawów psychopatologicznych. Wydaje się znacznie bardziej prawdopodobne, że dysfunkcje mózgowe odpowiadają zaburzeniom w systemach regulacji psychicznej niż jednostkom kategoryjnym, przeważnie sztucznie stworzonym, lub zespołom objawów dość arbitralnie uznanym za syndrom.

Poszukiwanie biologicznych determinantów dysfunkcji psychicznych rzeczywiście okazało się znacznie bardziej owocne niż poszukiwanie biologicznej przyczyny określonej jednostki nozologicznej, takiej, jak depresja czy schizofrenia.

Jako przykład mogą służyć nasze własne badania [3–5]. Ustaliliśmy, jakie są zaburzenia serotoninowe w dużej depresji. Przynajmniej u niektórych pacjentów, chociaż u innych nie. Przy użyciu klasyfikacji kategoryjnej lub syndromologicznej te podgrupy były

nie do odróżnienia. Można je było jednak odróżnić na poziomie bardziej podstawowym. Wykazaliśmy, że zaburzenia serotoninowe wiążą się z określonymi komponentami syndromu depresyjnego, tzn. z zaburzeniami w regulacji lęku i agresji. Ten związek nie ograniczał się do depresji, lecz istniał również w zespołach nie-depresyjnych. Zaburzenia serotoninowe okazały się funkcjonalnie specyficzne, lecz nieswoiste nozologicznie lub syndromatycznie.

Dzięki funkcjonalizacji diagnostyka psychiatryczna będzie bardziej precyzyjna, bardziej naukowa i lepiej dostosowana do ukierunkowanych na cel badań biologicznych i zogniskowanych interwencji terapeutycznych. Bardziej precyzyjna i bardziej naukowa, ponieważ dysfunkcje psychiczne są znacznie bardziej mierzalne niż kategorie chorobowe i syndromy, często nawet ilościowo.

Po drugie, to podejście daje klinicyście szczegółową mapę tych dziedzin psychiki, które nieprawidłowo funkcjonują, oraz tych, które działają w granicach normy. Takie podejście w rezultacie doprowadzi do czegoś, co nazwałem fizjologią psychiatryczną, czyli do szczegółowej mapy dysfunkcji mózgu, które leżą u podstaw nieprawidłowo funkcjonujących systemów regulacji psychicznej.

Podejście to mogłoby być również korzystne dla leczenia. Zarówno farmakoterapia, jak i psychoterapia w zasadzie nie są obecnie precyzyjnie ukierunkowane. Zapisujemy na receptę leki, bo ktoś jest psychotyczny, w depresji, ma lęki, albo jest jakoś jeszcze inaczej niezrównoważony. Na ogół brak jakiegokolwiek dalszej specyfikacji, albo uważa się, że jest niepotrzebna. Nie jest to dobry sposób na posuwanie badań psychofarmakologicznych do przodu, ani też na powiększanie szans wynalezienia nowych, innowacyjnych i psychopatologicznie bardziej specyficznych leków psychotropowych.

To samo rozumowanie odnosi się do leczenia psychologicznego. Możemy zalecać psychoterapię. Rzadko bywa jasne, na co mianowicie ma być nastawiona. Co mamy nadzieję osiągnąć w sensie poprawy objawów? Rzadko definiuje się szczegółowo cele terapii. Funkcjonalizacja diagnozy umożliwiłaby systematyczne uszczegóławianie celów terapii.

Sztuczne podejście nozologiczne miało już swój dobry okres, zwłaszcza w psychiatrii biologicznej. Musi teraz ustąpić miejsca dynamiczno-funkcjonalnej koncepcji choroby. W centrum uwagi nie powinna znaleźć się ani jednostka chorobowa, przeważnie sztucznie stworzona, ani syndrom, tak często charakteryzujący się kapryśną kompozycją symptomatologiczną, ani też wymiar psychopatologiczny, niemal z definicji nieostry, o trudnych do określenia granicach, lecz raczej dysfunkcja psychiczna stanowiąca podłoże objawów psychopatologicznych. Zakładam, że to podejście doprowadzi do przyspieszonego unaukowania rozpoznań psychiatrycznych oraz do większych pło-
nów w badaniach psychiatrii biologicznej.

PIŚMIENNICTWO

1. van Praag HM. Over the mainstream: diagnostic requirements for biological psychiatric research. *Psychiatry Res* 1997;72:201–12.
2. van Praag HM, de Kloet R, van Os J. *Stress, the brain, and depression*. Cambridge: Cambridge University Press, 2004.
3. van Praag HM. Nosologomania: a disorder of psychiatry. *World J Biol Psychiatry* 2000; 1:151–8.
4. van Praag HM. Anxiety/aggression-driven depression. A paradigm of functionalization and verticalization of psychiatric diagnoses. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2001;12:28–39.
5. van Praag HM, Kahn RS, Asnis GM et al. Denosologization of biological psychiatry or the specificity of 5-HT disturbances in psychiatric disorders. *J Affect Dis* 1987;13:1–8.

Wielkie bieganie w miejscu

Major running on the spot

GORDON PARKER

University of New South Wales and Black Dog Institute, Sydney, Australia

Przeglądowy artykuł G. Haslera ilustruje mocne strony i ograniczenia najnowszych badań nad zaburzeniami depresyjnymi. Do mocnych stron należą bardzo inteligentni, wytrwali i oddani swej pracy badacze. Ograniczenia wynikają z paradygmatów, na których opierają się nasze obecne (DSM i ICD) modele klasyfikacji zaburzeń nastroju. W rezultacie powstaje rozbieżność przywodząca na myśl stare bawarskie przysłowie: „Co za pożytek z biegania, kiedy się jest na złej drodze?”

Będę dowodził, że dokonany przez Haslera złożony przegląd badań patofizjologicznych został zdyskredytowany przez nieudany paradygmat diagnostyczny. W konsekwencji po skosztowaniu wielu przystawek czytelnik jest nadal głodny, bo brak strawnego dania głównego.

W rzeczywistości, duże zaburzenie depresyjne nie jest jednostką, nie można go zatem opisywać jako „to”, jak robi to Hasler oraz jak je sytuuje i reifikuje większość badaczy, którzy chcą opublikować swoje prace. Jest to w gruncie rzeczy diagnoza „dziedziny”, skutecznie homogenizująca wielorakie heterogeniczne przejawy depresji. Pojęcie „dużej depresji” jest tak samo nieprecyzyjne, ma podobnie nieostre granice i wątpliwy status jednostki chorobowej, jak określenie, powiedzmy, „znaczne trudności oddechowe”. Warto przyjrzeć się bliżej tej analogii. Rozpoznanie „znacznych trudności oddechowych” obejmuje szereg stanów chorobowych – ostrych (np. astma, zapalenie płuc, zator płucny) i przewlekłych (np. rozedma płuc), może także powstać ryzyko, że do tej kategorii zostaną zaliczone przejściowe stany normatywne (np. słaba kondycja podczas wspinaczki wysokogórskiej). Kryteria diagnostyczne DSM dla dużej depresji są stosunkowo nieliczne, a każde kryterium jest zoperacjonalizowane na niskim poziomie wnioskowania, wskutek czego szacunkowe wskaź-

niki rozpowszechnienia są dosyć wysokie, a granice z „normalną depresją” – zamazane [1]. Można przyjąć, że diagnoza dziedziny „duża depresja” obejmuje więcej stanów chorobowych należących do określonej kategorii (np. depresja psychotyczna lub melancholiczna), a także wiele zaburzeń niemelancholicznych (np. ostre i przewlekłe reaktywne stany depresyjne, depresje wtórne w stosunku do predysponujących stylów osobowości). Takie zaburzenia będące elementami składowymi dziedziny mogą mieć zupełnie odmienne przyczyny (np. pierwotne czynniki biologiczne jako podłoże melancholii; pierwotne przyczyny społeczne i psychologiczne jako przyczyny, odpowiednio, depresji reaktywnej i depresji wynikającej z osobowości). Niejednorodność diagnozy dotyczącej dziedziny zaciemnia identyfikację czynników przyczynowych specyficznych dla zaburzenia i udaremnia próby identyfikacji jakiegokolwiek specyficznego leczenia.

We wszelkich próbach badania przyczyn „dużej depresji” należy również respektować fakt, (jak w badaniach „znacznych trudności oddechowych”), że wyniki będą w dużej mierze zależały od rozpowszechnienia zaburzeń wchodzących w skład diagnozowanej dziedziny. Gdyby zatem w badaniach nad osobami ze „znacznymi trudnościami oddechowymi” dominovali, powiedzmy, chorzy na astmę, nie można byłoby zidentyfikować przyczyn astmy w próbie zdominowanej przez osoby z infekcją dróg oddechowych. Ponieważ różne zaburzenia depresyjne będą w różnym stopniu reprezentowane w różnych próbach o całkiem odmiennym rozkładzie składowych zaburzeń depresyjnych (np. wśród pacjentów hospitalizowanych, pacjentów przychodni psychiatrycznych, pacjentów przyjmowanych przez lekarza pierwszego kontaktu, w grupach środowiskowych), to sam dobór próby będzie miał wpływ na wyniki.

W gruncie rzeczy, jeśli diagnoza jakiegoś zaburzenia jest zasadniczo „nieswoista”, to owa nieswoistość udaremni identyfikację jego przyczyn i leczenia, oraz doprowadzi do niespecyficznych wyników badań naukowych. Można by przeanalizować artykuł Haslera pokazując niespecyficzne wyniki badań przy każdym przytoczonym dowodzie, lecz ponieważ zawęziłoby to przedmiot zainteresowania, przedstawiony zostanie tylko jeden przykład.

W trzecim paragrafie – przypisującym wpływ czynnikiem genetycznym – Hasler stwierdza, że „duże zaburzenie depresyjne jest zaburzeniem rodzinnym i że ów rodzinny charakter zaburzenia spowodowany jest głównie lub całkowicie przez czynniki genetyczne”, powołując się na meta-analizę, którą opublikowali Sullivan i in. [2]. Być może formułując wniosek Hasler powiada, że takie wyniki badań wskazują, iż zachowania rodzicielskie i inne środowiskowe czynniki ryzyka nie są tak ważne, „jak dawniej zakładano” i że nie powinno się na nich koncentrować leczenia. Jeśli jednak bliżej przyjrzeć się metaanalizie, jaką przeprowadzili Sullivan i in. [2], okazuje się, że doszli oni do wniosku, iż „czynniki środowiskowe specyficzne dla jednostki są również istotne etiologicznie”. Te dwie interpretacje są poniekąd wzajemnie sprzeczne. Nieco dalej Hasler przenosi nacisk na dominację czynników niegenetycznych, które „wskazują na ogromne możliwości” interwencji psychospołecznych w zapobieganiu dużej depresji. W dwóch paragrafach Hasler opowiada się za dominacją najpierw czynników genetycznych, a następnie czynników niegenetycznych. Później, w trzech kolejnych paragrafach sugeruje, że czynniki środowiskowe nie powinny być głównym celem oddziaływania terapeutycznego, a potem powiada, że interwencje psychospołeczne ukierunkowane na trudności i umiejętności interpersonalne dają „ogromne możliwości”.

Podtytuł artykułu Haslera świadczy, że praca ta miała być pomocna klinicytom. Kolejny przykład

pokazuje, że ten zamiar budzi wątpliwości. Na zakończenie paragrafu *Geny i stres psychospołeczny* Hasler stwierdza: „Klinicyta powinien mieć świadomość, że rodzinny wywiad chorobowy nadal będzie najbardziej rzetelnym źródłem informacji umożliwiających ocenę genetycznego ryzyka zachorowania na duże zaburzenie depresyjne”. Ale co znaczy w tym kontekście „rodzinny wywiad chorobowy”? Czy to oznacza „dużą depresję” lub jakieś inne zaburzenie psychiczne któregoś z członków rodziny? Czy też oznacza, że ktoś z rodziny był hospitalizowany z powodu zaburzenia psychicznego, próby usiłowania samobójstwa, albo był leczony przez psychiatrę (wszystko to jest trudne do ustalenia i ma całkiem różną wartość diagnostyczną)? Albo czy oznacza to znacznie mniej uchwytnie przypadłości (np. ktoś z członków rodziny był „nerwowy i zamartwiał się z byle powodu”)? Ze względu na niespecyficzność tego „rzetelnego źródła” zalecanego przez autora, użyteczność kliniczna artykułu jest wątpliwa.

Postawiwszy pytanie (czy istnieją solidne neurobiologiczne podstawy „depresji”), Hasler skutecznie głosuje przeciwko takiemu stwierdzeniu, konkludując, że „depresja jest klinicznie i etiologicznie zaburzeniem niejednorodnym”. I rzeczywiście.

Czy powinniśmy zatem nadal prowadzić badania nad tym rozpoznaniem niespecyficznej dziedziny i ryzykować, że otrzymamy kolejne niespecyficzne wyniki? Moim zdaniem nie, jeśli chcemy przestać uprawiać bieganie w miejscu.

PIŚMIENNICTWO

1. Horwitz AV, Wakefield JC. The loss of sadness. How psychiatry transformed normal sorrow into depressive disorder. New York: Oxford University Press, 2007.
2. Sullivan PF, Neale MC, Kendler KS. Genetic epidemiology of major depression: review and meta-analysis. *Am J Psychiatry* 2000;157:1552–62.

Odpowiedź tak lub nie

A yes or no answer

ROBERT H. BELMAKER

Ben Gurion University of the Negev, Beersheva, Izrael

Studenci medycyny odznaczają się, przynajmniej przeważnie, zdolnościami do nauki i potencjałem naukowym, a większość lekarzy lubi czytać literaturę i stara się być na bieżąco w swojej dziedzinie. Ponieważ jednak medycyna jest sztuką praktyczną, lekarze

czytają po to, by aktualizować swoją wiedzę i jak najlepiej leczyć pacjentów.

Literatura na temat biologicznej patofizjologii depresji rosła w postępie geometrycznym w ciągu ostatnich 30 lat, a lekarze, którzy ukończyli studia w latach

siedemdziesiątych, osiemdziesiątych i dziewięćdziesiątych ubiegłego wieku mieli przed sobą potężną liczbę publikacji obiecujących gruntowną znajomość problematyki depresji, czyli jednego z najczęstszych obszarów ich praktyki zawodowej [1]. Wyrafinowana genetyka molekularna, rewolucyjne techniki obrazowania, erudycyjne analizy neuroendokrynologiczne oraz liczne inne podejścia wystawiły na ciężką próbę poczucie wielu klinicystów, że są w stanie nadażyć i być na bieżąco w swojej dziedzinie. W ciągu ostatnich paru lat w serca i umysły wielu klinicystów na całym świecie wkrađa się wątpliwość, czy ta góra nowych danych rzeczywiście ma jakąś wartość dla praktyki klinicznej psychiatrii. Tytuł artykułu G. Haslera gwarantuje zatem przyciągnięcie ogromnej rzeszy czytelników, jak na *World Psychiatry* przystało.

Moim zdaniem jednak ten artykuł nie chwytą byka za rogi i unika odpowiedzi na postawione przez autora pytanie. W streszczeniu powiada się, że leczenie przeciwdepresyjne powinno być dostosowane do poszczególnych pacjentów, ale nigdzie w artykule autor nie mówi, jak to zrobić. Wniosek odnosi się do tabeli, w której przedstawiono różne hipotezy neurobiologiczne oraz argumentację przeciwko jednolitej hipotezie depresji. W porządku. Dalej w artykule pada stwierdzenie, że „zachęca to do badań nad predyktorami odpowiedzi” i że „zidentyfikowanie rzetelnych predyktorów umożliwi rozwój medycyny spersonalizowanej”. Obietnice, obietnice, obietnice. Miałem nadzieję, że artykuł ten powie mi, czy mamy jakiegokolwiek solidne dowody interesujące dla klinicystów *już teraz*. Osobiście uważam, że odpowiedź brzmi „nie” i że musimy dzielnie spojrzeć prawdzie w oczy.

Podzielam przekonanie Haslera, że depresja jest niejednorodna oraz jego nadzieję, że dalsze badania umożliwią w przyszłości lepsze metody leczenia. Klinicyści będą jednak uczciwsi wobec samych siebie, wobec swoich pacjentów i społeczeństwa, jeśli wyraźnie odpowiemy „nie” na pytanie postawione w artykule. Nie ma dziś żadnego testu genetycznego, badania krwi, płynu mózgowo-rdzeniowego, czy badania obrazowego, które mogłyby dopomóc w diagnozowaniu depresji. Istnieje wiele doniesień o zmianach w płynie

mózgowo-rdzeniowym, w metabolitach krwi, białkach, czy w funkcjonalnym obrazowaniu mózgu w grupach pacjentów z depresją. Niewiele z tych wyników daje się jednak systematycznie replikować (o ile w ogóle jest to możliwe), nie są one powtarzalne. Wiele może być wtórnych w stosunku do potężnych zmian w stylu życia spowodowanych przez depresję, takich, jak spadek wagi ciała, brak aktywności, oraz zaburzenia snu [2]. Dla klinicysty jeszcze ważniejsze jest zrozumienie, że średnia różnica opisana jako wynik w doniesieniu z badań, nawet jeśli jest wysoce istotna statystycznie, często kryje w sobie duży obszar wspólny dla pacjentów i populacji kontrolnej, co powoduje, że przydatność diagnostyczna takiego wyniku jest żadna.

Osoby, które zgadzają się z powyższym stwierdzeniem czasami mówią mi, że nie powinienem publicznie wygłaszać swoich poglądów, aby nie narażał na szwank prestiżu psychiatrii czy przysługującego nam przydziału funduszy na badania naukowe. Taka opinia ma oczywiście więcej wspólnego z etyką czy wartościami niż z nauką. Zawsze jednak wydawało mi się, że istniejące w tradycji psychoanalitycznej przekonanie, iż prawda daje człowiekowi wolność, jeszcze bardziej odnosi się do psychiatrii biologicznej. Nasi stażyści, pacjenci i opinia publiczna są coraz bardziej zdezorientowani przez wzajemnie sprzeczne twierdzenia, że znaleziono biologiczne podłoże depresji w genetyce, obrazowaniu, neuroendokrynologii, lub w czynnikach neurotroficznych.

Musimy stworzyć nowy styl rozmowy, gdzie wyniki badań, nawet najbardziej ekscytujące, będą przekładane na właściwe zrozumienie, że prawdopodobnie będziemy powoli dochodzić długą drogą do poznania psychofizjologii depresji [3].

PIŚMIENNICTWO

1. Belmaker RH, Agam G. Major depressive disorder. *N Engl J Med* 2008;358:55–68.
2. Belmaker RH. The lessons of platelet monoamine oxidase. *Psychol Med* 1984;14:249–53.
3. Belmaker RH. The future of depression psychopharmacology. *CNS Spectr* 2008;13:682–7.

Kliniczny pleomorfizm dużej depresji jako wyzwanie dla badań nad jej patofizjologią

Clinical pleomorphism of major depression as a challenge to the study of its pathophysiology

J. JOHN MANN

Department of Psychiatry, Columbia University, Nowy Jork, USA

Wiele badań wykazuje, że duże zaburzenie depresyjne jako grupa jest związane z odchyleniami od normy

w takich systemach neuroprzekaźników, jak serotonina, norepinefryna, dopamina, GABA oraz glutaminian,

a także w zakresie czynników neurotroficznycy, na które z kolei oddziałuje nadreaktywność takich układów odpowiedzi na stres, jak oś podwzgórzowo-przysadkowo-nadnerczowa oraz zmiany funkcji cytokin. Wreszcie, występują zmiany rytmów dobowych oraz architektury snu, które mogą być konsekwencją owych odchyłeń od normy, albo przyczyniają się do ryzyka zachorowania, albo zmieniają przebieg dużej depresji.

Od dawna było zagadką, jak pogodzić podejścia badawcze zajmujące się pojedynczym biologicznym modelem wyjaśniającym z niejednorodnością obrazu klinicznego dużej depresji. Wydawałoby się, że ten pleomorficzny obraz musi znaleźć swój odpowiednik w podobnej różnorodności patofizjologii. Analiza kryteriów DSM-IV dla epizodu dużej depresji wykazuje, że istnieje ponad 1000 kombinacji cech umożliwiających postawienie takiego rozpoznania. Co więcej, badacze wskazują na międzyosobniczą zmienność profilu wyników w takich skalach, jak *Hamilton Depression Rating Scale* (HDRS, Skala depresji Hamiltona). Ale to tylko część zagadnienia.

Opisaliśmy brak związku ilościowego między poszczególnymi epizodami depresji u tego samego pacjenta [1]. Odnosiło się to zarówno do globalnego nasilenia kolejnych epizodów (mierzonych np. jako ogólny wynik w skali HDRS), jak i do czynników uzyskanych w analizie czynnikowej, w której poszukiwano względnie niezależnych obszarów psychopatologii, a nawet do analizy poszczególnych itemów. Kluczowym wnioskiem jest to, że intra- i interindywidualna zmienność obrazu klinicznego wydaje się mniej więcej taka sama – różnice między kolejnymi epizodami u danego pacjenta są podobne jak różnice między pacjentami.

Implikacje tego zjawiska dostrzegł Eugen Bleuler w swojej przełomowej książce o schizofrenii [2]. Połączył katatonię, schizofrenię paranoidalną, hebefrenię i to, co nazwał defektem psychicznym, ponieważ zaobserwował, że z biegiem czasu wszystkie te stany występują w różnych kombinacjach u tego samego pacjenta. Inaczej mówiąc, chociaż wszystkie te obrazy kliniczne wyglądały bardzo odmiennie, wydawały się częścią jednej choroby, ponieważ pojawiały się u tego samego pacjenta. Jeśli uznamy, że takie choroby, jak duże zaburzenie depresyjne lub schizofrenia spowodowane są przez czynniki genetyczne oraz zgłaszane przez pacjenta niekorzystne wydarzenia życiowe w dzieciństwie, m.in. głód, maltretowanie fizyczne lub molestowanie seksualne, i że te czynniki środowiskowe działają we wczesnym okresie życia, to biologiczna predyspozycja do choroby powinna być utrwalona u takiej osoby przed okresem dorastania. Jeśli założymy, że owo podłoże biologiczne jest dosyć stabilne, to trudno wyjaśnić, dlaczego istnieje taka zmienność obrazu klinicznego u poszczególnych osób. Jedną z możliwości jest to, że każdy epizod powoduje zmia-

ny w biologii mózgu, pozostawiając jakieś trwałe ślady lub wywołując sensytyzację. Efekty epigenetyczne mogą stanowić mechanizm wyjaśniający trwałe zmiany. Ale wówczas można by przewidywać podobną serię etapów w rozwoju choroby z biegiem czasu (jak ma to miejsce w schizofrenii, gdzie następuje ewolucja w kierunku większej liczby objawów negatywnych przy spadku liczby objawów pozytywnych). Nie wydaje się, aby w dużej depresji zmiany obrazu klinicznego przebiegały według prostego schematu, może oprócz dłuższego czasu trwania poszczególnych epizodów.

Badania przy użyciu technik obrazowania mózgu przynoszą pewne wskazówki i nasuwają dalsze pytania. Opisaliśmy, jak nasilenie różnych klinicznych dziedzin dużej depresji, zdefiniowanych na podstawie czynników wyodrębnionych albo w HDRS, albo w Skali Depresji Becka [BDI], koreluje ze względnym regionalnym wychwytem spoczynkowym glukozy w mózgu mierzonym za pomocą [¹⁸F]-FDG pozytronowej tomografii emisyjnej [PET] [3]. Stopień, w jakim wyniki uzyskane w tych czynnikach są ze sobą skorelowane, wykazuje silny związek ze stopniem, w jakim częściowo pokrywają się okolice mózgowe odpowiadające za poszczególne czynniki. Każdy czynnik ma związek z częściowo niezależną okolicą mózgową [3]. Niejednorodność kliniczna znajduje odzwierciedlenie w odpowiadającym jej zróżnicowaniu względnej spoczynkowej regionalnej aktywności mózgu w dużej depresji. Nic dziwnego, że skuteczne farmakologiczne leczenie przeciwdepresyjne lub psychoterapia mogą zmienić ten rozkład aktywności tak, by przypominał wzór obserwowany u zdrowych ochotników, zaś smutek wywołany u zdrowych ochotników może odtworzyć niektóre zmiany obserwowane w dużej depresji [4].

Dane te świadczą o biologicznym podłożu zmienności w obrazie klinicznym, ale nie dają wyjaśnienia przyczynowego lub wyjaśnienia mechanizmu. Istnieją bardziej stałe biologiczne odchylenia od normy, obecne zarówno podczas epizodów, jak i między epizodami. Najlepszym przykładem jest nieprawidłowość układu serotoniny, którą wykazano w postaci: nawrotu depresji w okresie remisji po ostrym spadku poziomu tryptofanu w mózgu, osłabienia odpowiedzi prolaktyny na podanie fenfluraminy (leku pośrednio uwalniającego serotoninę) podczas epizodu i między epizodami oraz silniejszego wiązania z receptorami 5-HT_{1A} w badaniach obrazowych przy użyciu PET u osób z depresją i pacjentów w okresie remisji, nieprzyjmujących leków.

W dalszych badaniach nad kliniczną i biologiczną niejednorodnością różnicującą pacjentów warto byłoby skupić się na regionalnym zróżnicowaniu mózgu widocznym w badaniach PET FDG, a następnie na poszukiwaniu przyczyny tego zróżnicowania w poziomach serotoniny, norepinefryny i dopaminy, oraz funkcjonowaniu docelowych neuronów GABA i glutaminianergicznych.

PIŚMIENNICTWO

1. Oquendo MA, Barrera A, Ellis SP et al. Instability of symptoms in recurrent major depression: a prospective study. *Am J Psychiatry* 2004;161:255–61.
2. Bleuler E. *Dementia praecox or the group of schizophrenias*. New York: International Universities Press. 1950.
3. Milak MS, Parsey RV, Keilp J et al. Neuroanatomic correlates of psychopathologic components of major depressive disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2005;62:397–408.
4. Mayberg HS, Liotti M, Brannan SK et al. Reciprocal limbic-cortical function and negative mood: converging PET findings in depression and normal sadness. *Am J Psychiatry* 1999;156:675–82.