

# Etiologija depresije

---

**Miko, Ivan**

**Master's thesis / Diplomski rad**

**2015**

*Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj:* **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:496070>

*Rights / Prava:* [In copyright](#)

*Download date / Datum preuzimanja:* **2021-12-03**



*Repository / Repozitorij:*

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
MEDICINSKI FAKULTET**

**Ivan Miko**

# **Etiologija depresije**

**DIPLOMSKI RAD**



**Zagreb, 2015.**

**Ovaj diplomski rad izrađen je u Kliničkom bolničkom centru Zagreb, na Klinici za psihijatriju, pod vodstvom prof. dr. sc. Alme Mihaljević-Peleš i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2014./2015.**

## **POPIS KRATICA**

**5-HIAA** – 5-hidroksiindol-octena kiselina

**5-HT** – 5-hidroksitriptamin

**5-HTTLPR** (engl. *serotonin-transporter-linked polymorphic region*) – polimorfizam u regiji za serotoniniski transporter

**BDNF** (engl. *brain-derived neurotrophic factor*) – neurotrofni čimbenik moždanog podrijetla

**COMT** – katekol-O-metiltransferaza

**CRH** – kortikotropin oslobađajući hormon

**DAT** – specifični dopaminergički transporter

**DLPFC** – dorzolateralni prefrontalni korteks

**fMRI** (engl. *functional magnetic resonance imaging*) – funkcionalna magnetska rezonancija

**GABA** – gama-aminobutirična kiselina

**HHN** – hipotalamus-hipofiza-nadbubrežna žlijezda os

**IL-1** – interleukin-1

**IL-6** – interleukin-6

**INF- $\alpha$**  – interferon alfa

**MAO** – monoaminooksidaza

**Met** – aminokiselina metionin

**MHPG** – 3-metoksi-4-hidroksifenilglikol

**MKB-10** – Međunarodna klasifikacija bolesti, 10. revizija

**MRI** – magnetska rezonancija

**NAT** – specifični noradrenergički transporter

**NMDA** – N-metil-D-aspartat

**PET** (enlg. *positron emission tomography*) – pozitronska emisijska tomografija

**PFC** – prefrontalni korteks

**REM** (engl. *rapid eye movement*) – brzi pokreti očiju

**SERT** (engl. *serotonin transporter*) – specifični serotoniniski transporter

**SWS** (engl. *slow wave sleep*) – sporovalno spavanje

**TNF- $\alpha$**  – tumor nekrotizirajući faktor alfa

**TRH** – tireotropin oslobađajući hormon

**Val** – aminokiselina valin

**VMPFC** – ventromedijalni prefrontalni korteks

## SADRŽAJ

|   |    |
|---|----|
| 1. SAŽETAK.....                                   |    |
| 2. SUMMARY.....                                   |    |
| 3. UVOD.....                                      | 1  |
| 4. EPIDEMIOLOGIJA.....                            | 2  |
| 5. KLINIČKA SLIKA .....                           | 3  |
| 6. DIJAGNOZA DEPRESIJE.....                       | 6  |
| 7. ETIOLOGIJA DEPRESIJE .....                     | 8  |
| 7.1    BIOLOŠKE TEORIJE U RAZVOJU DEPRESIJE ..... | 8  |
| 7.1.1    Genska predispozicija.....               | 8  |
| 7.1.2    Neurobiokemijske promjene .....          | 9  |
| 7.1.3    Neuroendokrinološke promjene .....       | 13 |
| 7.1.4    Neuroanatomija depresije.....            | 14 |
| 7.1.5    Poremećaj cirkadijanog ritma .....       | 16 |
| 7.1.6    Citokinska hipoteza.....                 | 17 |
| 7.2    PSIHOANALITIČKI MODELI DEPRESIJE .....     | 18 |
| 7.3    MODELI ODNOSA/SOCIJALNI MODELI.....        | 21 |
| 7.4    KOGNITIVNO-BIHEVIORALNI MODELI.....        | 23 |
| 8. ZAKLJUČAK .....                                | 27 |
| 9. ZAHVALE.....                                   | 28 |
| 10. LITERATURA.....                               | 29 |
| 11. ŽIVOTOPIS.....                                | 31 |

## 1. SAŽETAK

Etiologija depresije

Ivan Miko

Danas je prihvaćena hipoteza da je patofiziološki mehanizam nastanka depresije heterogen i da usprkos brojnim istraživanjima, još uvijek se precizno ne znaju svi etiološki procesi koji su u podlozi ovog poremećaja. Biološki, psihološki i socijalni faktori su najviše doprinijeli shvaćanju depresivnog poremećaja, a nova istraživanja na području genetike, slikovnih prikaza mozga i molekularne biologije objašnjavaju utjecaj stresa i životnih okolnosti na gene i neurobiološke procese mozga. Biološke teorije objašnjavaju nastanak depresije poremećajem ravnoteže monoamina, hipotalamo-hipofizno-nadbubrežna žlijezda osi i glutamata a podupiru ih nalazi mozgovnih slikovnih tehnika. Psihološki je pristup usmjeren na krivnju, potisnutu ljutnju, nisko samopoštovanje, nesposobnost zamišljanja budućnosti i pesimizam kao karakteristike depresivnog pogleda na svijet. Društvene teorije naglašavaju gubitak kao presudni pokretač depresije, koji pojačavaju poteškoće u međuljudskim odnosima, a sve to prati osjećaj nezadovoljavajućeg društvenog djelovanja i potpore. Predrasude i društvena isključenost povećavaju vjerojatnost aktiviranja depresivnih simptoma.

**Ključne riječi:** depresija, etiologija depresije, patofiziologija depresije, teorija monoamina

## 2. SUMMARY

Etiology of depression

Ivan Miko

Based on current knowledge the pathophysiology of depressive disorder is believed to be heterogeneous, and despite numerous studies the exact etiological processes are still unknown. Biological, psychological and social factors have influenced depressive disorder, but new research in genetics, neuroimaging and molecular biology have clarified some of the relationships between these factors, particularly in the modulation of stress and life events on neurobiologic processes. Biological theories explain the imbalance of monoamines, hypothalamic–pituitary–adrenal axis and glutamate followed by neuroimaging proof. Psychological factors include guilt, repressed anger, low self-esteem, inability to imagine the future and pessimistic view of the world. Social theories emphasize loss as a major trigger of depression which can be aggravated with difficulties in interpersonal relationships, which are followed by sense of inadequate social functioning and deprivation of social support. Prejudice and social exclusion can increase the risk of developing depressive symptoms.

**Key words:** depression, etiology of depression, pathophysiology of depression, monoamine theory



### 3. UVOD

Promjenu raspoloženja s pridruženom odgovarajućom vegetativnom i psihomotornom disfunkcijom svrstavamo u poremećaje raspoloženja. Danas se za ovu grupu bolesti preferira naziv „poremećaji raspoloženja“ (engl. *mood disorders*) a ne afektivni poremećaji kako bi se istaknula trajnost emotivnog stanja bolesnika. Raspoloženje se može mijenjati u dva smjera – prema povišenom (hipomanija, manija) ili prema sniženom (depresija). Najbolje ih je opisati kao sindrome jer se sastoje od grupe simptoma i znakova koji se provlače kroz određeni period života, a imaju sklonost opetovanom javljanju. Interes za njih seže gotovo 2500 godina u prošlost, a svakim danom postaju sve veći javno zdravstveni problem.

Veliki depresivni poremećaj (ili unipolarna depresija) je jedan od najčešćih poremećaja raspoloženja. Depresivni bolesnici imaju 23 puta veću šansu da budu „socijalno disfunkcionalni“ i 2 puta veći mortalitet od opće populacije (Cuijpers et al. 2002).

Depresija je uzrok duboke patnje i većina stručnjaka se slaže da je jedno od najboljih životnih iskustava. Ne radi se o običnoj tuzi, jer se depresija može javiti bez pravog razloga ili je razlog nesrazmjerni jačini tuge i onemogućuje svakodnevno funkcioniranje oboljelog pojedinca.

#### 4. EPIDEMIOLOGIJA

Depresivni poremećaj je veoma čest i rizik za oboljevanje tijekom života iznosi oko 15%. Najviše oboljelih je registrirano kod onih koji su rođeni iza drugog svjetskog rata. Također se pomiče granica prema sve mlađim dobnim skupinama što rezultira povećanom broju hospitalizacija adolescenata na psihijatrijskim odjelima.

Prevalencija depresije je kod žena nešto veća u odnosu na muškarce. Raspon se kreće od 1,6 do 3,1 s višim vrijednostima u SAD-u i zapadnoj Europi. S druge strane, niže vrijednosti vrijede u mlađoj i starijoj (50+) životnoj dobi. Hipoteze koje objašnjavaju ovakvu razliku su: hormonski status, porođaj i dojenje (Altemus 2006).

U svjetskoj populaciji između 18. i 64. godine prosječna dob razvoja depresije je 27 godina. Prati se trend sve ranijeg javljanja prvih simptoma. Tako je 40% oboljelih svoju prvu epizodu depresije imalo s manje od 20 godina, 50% u dobi 20-50 godina, a preostalih 10% s više od 50 godina.

U trećine bolesnika s velikim depresivnim poremećajem će se stanje samo dijelom poboljšati ili će ostati kronično bolesni.

U depresiji je znatno otežano svakodnevno funkcioniranje. Lošiji je ishod za druge tjelesne bolesti koje se javljaju u komorbiditetu s depresijom. Bolesnici s nestabilnom anginom imaju 3 puta veći rizik da umru od infarkta miokarda ako pri tome boluju i od depresije.

## 5. KLINIČKA SLIKA

Simptomi depresije se dijele na somatske (vezani uz san, energiju, apetit, libido), emocionalne (raspoloženje, tjeskoba, plakanje) i kognitivne (krivnja, pesimizam, suicidalne misli).

Tijek bolesti može prilično varirati. Polovica bolesnika u svojoj prvoj epizodi ima prodromalni period s blaže izraženim depresivnim simptomima i tjeskobom. Ovi simptomi mogu trajati tjednima pa čak i godinama prije nego se postavi dijagnoza. Epizoda neliječene blaže do umjerene depresije obično traje od 4 do 30 tjedana, a neliječeni teži oblik 6-8 mjeseci. Skoro 25% oboljelih će simptome trpjeti i po godinu dana dok ne zatraže stručnu pomoć. Kod liječenih bolesnika teža depresivna epizoda prestane za 3 mjeseca, ukoliko se liječenje antidepresivima u tom periodu ne prekine.

Sniženo raspoloženje se kvalitativno razlikuje od svima poznate tuge a kreće se od stalne potrebe za plakanjem do potpune emocionalne otupjelosti.

Sniženi su i interes i uživanje u aktivnostima ili društvenoj interakciji koji su prije činili zadovoljstvo. Anhedonija se može ispoljiti i kao dosada ili zaravnjenost. Smanjuje se ili gubi seksualna želja i funkcija.

Većina depresivnih bolesnika ima teškoće sa snom. Tipično se bude ujutro, par sati prije uobičajenog vremena i ne mogu ponovo zaspati (terminalna insomnija), ali također mogu imati nemiran san sa čestim buđenjem u toku noći (engl. *middle insomnia*). Bolesnici s anksiozno-depresivnim poremećajem teško usnivanju (rana insomnija). Previše spavanja ili hipersomnija se isto može javiti, ali u atipičnim oblicima bolesti.

Umor i manjak energije kao i teško započinjanje bilo kakve aktivnosti su često prisutni u depresivnih bolesnika. Umor može biti psihički i fizički, a može se povezati sa slabijim apetitom ili lošim snom. U težim slučajevima bolesnici ne mogu održavati higijenu, oblačiti se ni hraniti. Najteži oblici bolesti izazivaju „olovnu paralizu“ – pacijenti opisuju da su im udovi kao od olova te ih ne mogu pomaknuti.

Osjećaj krivnje i bezvrijednosti okupiraju um depresivnog bolesnika. Oni često krivo protumače životne događaje i preuzimaju odgovornost za negativne ishode koji su izvan njihove kontrole. Pretjerana zabrinutost i tjeskoba još više pojačavaju osjećaj krivnje.

Javljaju se i teškoće u koncentraciji i pri donošenju odluka, bolesnici su rastreseni i ne mogu zadržati pažnju. U starijih bolesnika se ovakvi kognitivni simptomi često znaju pripisati demenciji.

Gubitak apetita i okusa hrane dovode do smanjenja tjelesne težine, pa se često i sami znaju tjerati da jedu. S druge strane neki se prejedaju ugljikohidratima i slatkijima kako bi ublažili patnju. Višak ili manjak kilograma su povezani s lošim izgledom i još dodatno pogoršavaju samopouzdanje bolesnika.

Psihomotorna retardacija se ogleda u usporavanju pokreta tijela, dugim pauzama u govoru ili licu bez mimike, a u krajnjim slučajevima može doći do mutizma i katatonije. Anksiozno-depresivni bolesnici mogu biti psihomotorno agitirani (brz govor, nemir, nemogućnost mirnog sjedenja, hipervigilnost).

Ideje o samoubojstvu se javljaju u dvije trećine oboljelih a kreću od misli kako bi najbolje bilo da svemu dođe kraj do detaljno isplaniranog scenarija

samoubojstva. Bolesnici s jakom željom za smrću često nemaju dovoljno energije da bi izvršili samoubojstvo, na što treba paziti jer se često na početku liječenja prvo oporave tjelesni simptomi a tek poslije kognitivni (želja za smrću). U hospitaliziranih depresivnih bolesnika postoji rizik da će počiniti samoubojstvo oko 15%.

Simptomi variraju ovisno o godinama. Tako djeca imaju više somatske tegobe kombinirane s iritabilnošću i socijalnim povlačenjem, dok adolescenti imaju više atipične znakove (prejedanje, hipersomnija,...). U starijoj populaciji se javlja gubitak interesa, manjak zadovoljstva, tromost i drugi.

U većini slučajeva se radi o kroničnoj bolesti s relapsima koji se javljaju u idućih 6 mjeseci (25% bolesnika), 5 godina (58% bolesnika) ili 15 godina (85% bolesnika). Oni koji su imali dvije epizode imaju šansu od 70% da će razviti i treću, a oni koji su imali 3 epizode će razviti četvrtu u 90% slučajeva. Kako godine prolaze tako se interval između epizoda smanjuje, a simptomi se intenziviraju.

## 6. DIJAGNOZA DEPRESIJE

U našem zdravstvenom sustavu koristi se MKB-10 klasifikacija. Depresija se pojavljuje u epizodama i kada se pojavi prvi put simptomi trebaju trajati barem 2 tjedna. Za dijagnosticiranje nove depresivne epizode mora postojati razdoblje od bar 2 mjeseca bez simptoma i tada se radi o ponavljajućem depresivnom poremećaju.

Depresivne epizode:

- Blaga depresivna epizoda ima najmanje 4 simptoma: 2 tipična + 2 druga + blaži poremećaj socijalnog funkcioniranja.
- Umjeren depresivna epizoda ima najmanje 5 simptoma: 2 tipična + 3 druga simptoma + umjeren poremećaj socijalnog funkcioniranja.
- Teška depresivna epizoda bez psihotičnih simptoma ima najmanje 7 simptoma: 3 tipična simptoma + najmanje 4 druga. Često je prisutna jača uznemirenost ili usporenost, a somatski sindrom je učestalo prisutan. Socijalne i radne aktivnosti osobe u teškoj depresivnoj epizodi su znatno ograničene.
- Teška depresivna epizoda sa psihotičnim simptomima. Isti kriteriji kao za tešku depresivnu epizodu bez psihotičnih simptoma samo ovaj put uz prisutnost psihotičnih simptoma (sumanutosti, halucinacija ili depresivnog stupora).

#### Tipični simptomi ( A-simptomi):

1. depresivno raspoloženje
2. gubitak interesa i zadovoljstva u uobičajenim aktivnostima
3. smanjena životna energija

#### Drugi česti simptomi ( B-simptomi):

1. poremećaj spavanja
2. poremećaj apetita
3. poremećaj koncentracije i pažnje
4. smanjeno samopoštovanje i samopouzdanje
5. ideje krivnje i bezvrijednosti
6. pesimističan pogled na budućnost
7. ideje o samoozljeđivanju ili samoubojstvu

#### Tjelesni simptomi koji čine tjelesni sindrom:

1. anhedonija – gubitak interesa ili zadovoljstva u aktivnostima koje su se ranije doživljavale ugodnima
2. nedostatak reaktivnosti na uobičajeno ugodnu okolinu i događaje
3. rano buđenje – dva ili više sati ranije nego uobičajeno
4. jutarnje pogoršanje depresije
5. psihomotorna usporenost ili nemir
6. gubitak apetita – u značajnoj mjeri
7. gubitak na težini – minimalno 5% u zadnjih mjesec dana
8. smanjenje libida

## 7. ETIOLOGIJA DEPRESIJE

Posljednjih 50-ak godina pojavile su se mnoge teorije pri čemu je svaka pokušala dati odgovor na pitanje: Koji je uzrok depresije? Napretkom tehnologije uspijeva se sve više saznati o radu mozga i njegovoj interakciji s okolinom. Postalo je jasno da su biološki i psihosocijalni faktori međusobno isprepleteni i povezani u patogenezi depresivnog poremećaja. Ipak, etiologija depresije ostaje još uvijek nedovoljno poznata.

### 7.1 BIOLOŠKE TEORIJE U RAZVOJU DEPRESIJE

#### 7.1.1 Genska predispozicija

Istraživanja na obiteljima pokazuju da je relativni rizik 2-3 puta veći za biološke potomke u prvom koljenu da obole od depresije s ranim početkom i ponavljajućim epizodama. Istraživanja na monozigotnim i dizigotnim blizancima govore da se depresija nasljeđuje na genskoj osnovi od 33% do 70% neovisno o spolu. Zbog malog broja adekvatnih ispitanika i ograničenosti molekularne dijagnostike nije se uspio odrediti točan lokus odgovoran za depresivni poremećaj. Razlog je vjerojatno i u tome što se radi o poligenom nasljeđivanju gdje je važna i ekspresivnost gena. Danas se najviše istražuju polimorfizmi poput polimorfizma gena BDNF Val66Met (engl. *brain-derived neurotrophic factor*) i polimorfizam serotoninskog transportera 5-HTTLPR (engl. *serotonin-transporter-linked polymorphic region*). Neutrofin BDNF ima utjecaja na određene moždane strukture koje su bitne za raspoloženje i emocije, a Met alel ovog gena je povezan sa smanjenom aktivnosti BDNF i oštećenjem memorije kao i s povišenom večernjom razinom kortizola. Polimorfizam serotoninskog transportera smješten u



promotorskoj regiji 5-HTTLPR sadrži S alel (short) i L alel (long). S alel karakterizira manja transkripcijska aktivnost u odnosu na L alel i stoga smanjene ekspresije SERT i posljedično povećane razine serotonina. Homozigoti SS s oba mutirana alela imat će odgođen i slabiji odgovor na terapiju selektivnim inhibitorima ponovne pohrane serotonina, a češće će reagirati depresivnim ili (auto)naslinim ponašanjem na stresne situacije (Levinson 2006).

### 7.1.2 Neurobiokemijske promjene

Stari grčki liječnici su prvi depresivnom raspoloženju pripisali biokemijski mehanizam nastanka. Vjerovali su da je melankolični temperament nastao djelovanjem planeta Saturna koji tjera slezenu da izlučuje crnu žuč koja ometa funkciju mozga. Joseph J. Schildkraut je 1965. godine objavio rad *Kateholaminska hipoteza afektivnih poremećaja* (engl. *The Catecholamine Hypothesis of Affective Disorders*) gdje je povezoao niske razine kateholamina s depresijom. Monoaminska hipoteza je osnova neurobiokemijske teorije depresije. Sasvim slučajno je uočeno da se pacijenti oboljeli od tuberkuloze liječeni iproniazidom bezrazložno osjećaju sretnima. Tako je iproniazid (ireverzibilni inhibitor enzima monoaminoooksidaze) postao prvi službeni antidepresiv. Proučavanjem mehanizma djelovanja nekih drugih antidepresiva, znanstvenici su došli do zaključka da je uzrok depresije u manjkavoj funkciji ili količini monoamina (serotonina, noradrenalina i dopamina) u određenim regijama mozga (**monoaminska hipoteza**). Tako lijekovi koji inhibiraju serotoninski transporter (inhibitori ponovne pohrane serotonina) povećavaju

koncentraciju serotonina u sinaptičkoj pukotini te dolazi do povlačenja depresivnih simptoma.

Najviše istraživanja na području monoamina u razjašnjavanju etiologije depresije posvećeno je serotoninu (5-hidroksitriptamin, 5-HT). Sintetizira se iz aminokiseline triptofana, a metabolizira ga enzim monoaminooksidaza u 5-hidroksiindol-octenu kiselinu (5-HIAA) koja se može mjeriti u cerebrospinalnom likvoru i 24-satnom urinu. Specifični serotoninški receptor (SERT) se nalazi na presinaptičkom neuronu i regulira pohranu i koncentraciju serotonina u sinaptičkoj pukotini. Serotonin je povezan s raspoloženjem, agresivnim ponašanjem, prisilnim mislima, regulacijom spavanja i tjelesne temperature, apetitom, povraćanjem, kontrolom pokreta i libidom. Promjene u serotoninškom sustavu mogu dovesti do sniženog raspoloženja, osjećaja krivnje, suicidalnih misli, straha, napetosti, nesanice, usporenosti, promjena apetita i slično. Osim u mozgu (najviše neurona u nuclei raphe) serotonin se nalazi i u perifernom živčanom sustavu, trombocitima, probavnom sustavu i drugim organima. U nekim istraživanjima je uočena povezanost smanjene koncentracije serotonina i 5-HIAA u trombocitima s depresivnim simptomima.

Noradrenalin se sintetizira iz aminokiseline tirozina, a metabolizira ga katekol-O-metiltransferaza (COMT) i monoaminooksidaza (MAO-A i -B). Specifični noradrenergički transporter (NAT) je odgovoran za uklanjanje noradrenalina iz sinaptičke pukotine i njegovu pohranu u presinaptički neuron. Najviše noradrenergičkih neurona ima u locus coeruleus. Noradrenergički sustav ima ulogu u održavanju budnosti organizma te u sustavu nagrade, a u stresnim situacijama aktivira amigdale. Iako je uloga noradrenalina u patofiziologiji depresije manje poznata u usporedbi sa serotoninom, zna se da promjene u njegovoj

aktivnosti dovode do otežanog pamćenja i učenja, dekoncentriranosti, anergije. U nekim istraživanjima je u krvi i likvoru pronađena povišena koncentracija jednog od metabolita noradrenalina, 3-metoksi-4-hidroksifenilglikol (MHPG) u bolesnika s depresivnim poremećajem. Isto tako su oboljeli s povišenom koncentracijom MHPG pokazali bolje rezultate u liječenju s noradrenergičnim antidepresivima. Kako se povišen MHPG nalazi i u nekih bolesnika sa shizofrenijom, a isto tako nemaju svi depresivni bolesnici povišen MHPG, on se ne može koristiti kao specifični marker za depresiju.

Kao i noradrenalin i dopamin nastaje iz aminokiseline tirozina, a razgrađuju ga COMT i MAO. Kao i prethodna dva monoamina tako i dopamin ima svoj specifični dopaminergički transporter (DAT) koji se nalazi na presinaptičkom neuronu. U mozgu je jasno definirano 5 ključnih dopaminskih neuronskih puteva: mezolimbčki, mezokortikalni, nigrostrijatalni, tuberoinfundibularni i talamički dopaminski put. Uloga dopamina je, slično noradrenalinu, kod pamćenja, učenja, koncentracije, motivacije i interesa. Nedostatak dopamina može se očitovati anhedonijom, anergijom, psihomotornom retardacijom, agitacijom, socijalnim povlačenjem, neodlučnošću. Neki metaboliti dopamina kao homovanilična kiselina u likvoru i 3,4-dihidroksifenilacetične kiseline u urinu mogu biti sniženi u bolesnika s depresivnim poremećajem.

Biokemijska osnova depresivnog poremećaja je up-regulacija monoaminskih receptora nastala kao posljedica smanjene koncentracije biogenih amina, to jest depresija će se razviti kada dođe do hipersenzitivnosti ili povećanja broja receptora.

Po nekim autorima kariku koja povezuje monoamine, učinke antidepresiva i neuroendokrinološku teoriju depresije čini **neurotrofna hipoteza**. Neurotrofni

čimbenik moždanog podrijetla (BDNF) je dokazani čimbenik živčane plastičnosti, elastičnosti i neurogeneze, a smatra se da djeluje aktivacijom tirozinkinaznih receptora B u neuronima i gliji. Snižene razine BDNF dovode do smanjenja volumena hipokampusa. Stres i bol su povezani sa smanjenjem koncentracije BDNF u likvoru i serumu, a antidepresivi i elektrokonvulzivna terapija povećavaju njegovu sintezu u hipokampusu i prefrontalnom korteksu. U serumu oboljelih od depresije može se naći snižena vrijednosti BDNF koja se nakon uspješno provedene terapije normalizira. Sve poznate skupine antidepresiva su u životinjskim modelima dovele do porasta razine BDNF pri kroničnoj primjeni (ali ne i akutnoj), a rezultati istraživanja na ljudima koreliraju s rezultatima dobivenim na životinjama.

Monoaminska hipoteza kao i neurotrofna hipoteza u svojem najboljem izdanju ima određene nedostatke. Mnoge studije nisu u depresivnih bolesnika našle promjene u radu ili razini monoamina. Nadalje, neki od ispitivanih lijekova s antidepresivnim učinkom ne djeluju izravno na sustav monoamina. To uključuje antagoniste glutamatnih receptora, agoniste melatonina i specifične glukokortikoidne lijekove. Isto tako istraživanja na miševima s isključenim BDNF genom (BDNF knockout mice) nisu uvijek pokazala povezanost nedostatka BDNF-a s depresivnim i anksioznim ponašanjem. Čini se stoga da je rad monoamina i BDNF važan, ali ne i presudan čimbenik u patofiziologiji depresije.

Nova istraživanja pokazuju kako glutamatni sustav može biti poremećen u oboljelih s depresijom (**glutamatna hipoteza**). Glutamat je pretežno ekscitacijski neurotransmiter u mozgu, djeluje preko više receptora od kojih su najviše istraženi NMDA (N-metil-D-aspartat) i zna se da je odgovoran za neuronalnu plastičnost,

pamćenje i učenje. Njegova koncentracija u sinapsi je precizno regulirana receptorima koji se nalaze na presinaptičkom i postsinaptičkom neuronu kao i na glija stanicama. Trauma, ishemija, inzult ili koji drugi oblik stresa može poremetiti njegov unos u neurone i gliju što dovodi do glutaminičke hiperaktivnosti koja uzrokuje neurotoksičnost ako traje dovoljno dugo. Nedavno su Murrough i suradnici (2013) jednokratno primjenjujući intravenski ketamin (nekompetitivni antagonist NMDA receptora) u bolesnika s depresijom rezistentnom na terapiju, a koji u posljednja 4 tjedna nisu bili liječeni, doveli do poboljšanja stanja tih bolesnika. Iako su ovi rezultati ohrabrujući, ipak postoji nekoliko nedostataka u primjeni ketamina kao antidepresiva (intravenska primjena, mogućnost zloupotrebe, upitna dugoročna učinkovitost, nuspojave koje dovode do psihotičnih simptoma). Danas je više nego sigurno da je etiologija depresije vrlo složena, te da sve moduliraju GABA, kao inhibitorni neurotransmiter te glutamat, koji mora stalno biti uravnotežen, kako bi i raspoloženje bilo uravnoteženo.

### **7.1.3 Neuroendokrinološke promjene**

Ideju da hormoni mogu dovesti do poremećaja raspoloženja možemo naći među prvim opisima Cushingove bolesti, hipotireoidizma i nekih drugih endokrinopatija. Bernard Carroll je zajedno sa svojim suradnicima 1982. godine pokazao da se u depresivnih bolesnika nalaze povišene koncentracije kortizola koje se ne mogu suprimirati deksametazonom. To je samo učvrstilo od prije formuliranu pretpostavku da stres igra bitnu ulogu u depresiji, bilo da se radi o ranijim ili nedavnim stresorima. Istraživanja pokazuju da se pozitivan deksametazonski test može naći u 20%-40% ambulantnih i 60%-80%

hospitaliziranih depresivnih bolesnika. Povećane razine kortizola nisu prisutne u svih bolesnika s depresivnim poremećajem nego se kreću o širokom rasponu od 20% do 80%. U onih s povišenom razinom kortizola primijetili su da ne postoji njegovo fiziološko izlučivanje koje prati cirkadijani ritam, a također su u likvoru izmjerene povišene vrijednosti kortikotropin oslobađajućeg hormona (CRH). Ni disregulaciju hipotalamo-hipofizno-nadbubrežna žlijezda (HHN) osi ne nalazimo kod svih depresivnih bolesnika nego u oko 50% slučajeva. U onih kod kojih postoji hiperaktivnost HHN osi češće se radi o depresiji s psihotičnim simptomima.

U nekih depresivnih bolesnika su pronađene povišene koncentracije glutamata, koji podiže nivo kortizola, a zajedno s njim smanjuje volumen hipotalamusa i tako snižava BDNF.

U bolesnika s depresijom zabilježeni su i poremećaji u radu štitnjače (oko 25% bolesnika). Najčešće se radi o smanjenom odgovoru tireotropina na hormon koji oslobađa tireotropin (TRH) i o porastu razine cirkulirajućeg tiroksina tijekom depresivne epizode (disregulacija hipotalamus-hipofiza-štitna žlijezda osi, HHT).

#### **7.1.4 Neuroanatomija depresije**

James Papez je 1937. godine opisao „sistem emocija“ - put u limbičkom sustavu sačinjen od cingulatnog girusa, hipokampusa, hipotalamusa i prednje talamičke jezgre. Vjerovao je da su te strukture međusobno povezane i da zajedničkim djelovanjem omogućuju komunikaciju između kore mozga i emocija te da imaju ulogu u učenju i memoriji. Kako u to doba nisu postojale tehnički sofisticirane slikovne pretrage (MRI, fMRI, PET i sl.) teorija limbičkog sustava je mirovala nekoliko desetljeća.

Prefrontalni se korteks (PFC) nalazi ventralno od premotorne i primarne motorne kore velikog mozga. Sastoji se od tri dijela: dorzolateralnog, paralimbičkog (ventromedijalni i orbitalni) i prednjeg cingulatnog korteksa. Dorzolateralni i ventromedijalni prefrontalni korteks (DLPFC i VMPFC) su povezani cingulatnim girusom i hipokampusom. VMPFC je odgovoran za generiranje emocija, prije svega socijalne emocije, regulira autonomni i neuroendokrini odgovor, odgovor na bol, agresiju, spolno ponašanje i apetit. Orbitalni dio PFC je zadužen za korekciju ponašanja i emotivni odgovor (u suradnji s amigdalama). DLPFC ima kognitivnu ulogu (rješavanje problema, korištenje informacija iz radne memorije). PET studije su pokazale da je smanjena aktivnost DLPFC (ispoljavaju se simptomi psihomotorne retardacije i anhedonije), a povišena VMPFC u depresivnih bolesnika. Kompjuterski asistiran 3D brojač stanica je kod ljudi sa depresijom pokazao smanjen broj neurona i glije u orbitofrontalnom PFC i DLPFC.

Hipokampus je zadužen za učenje i memoriju, bogat je kortikosteroidnim receptorima a snopom aksona povezan s hipotalamusom preko kojeg negativnom povratnom spregom djeluje na os HHN i jedan je od dva dijela mozga gdje je poznato da se odvija neo-neurogeneza u odrasloj dobi (veliki kapacitet neuroplastičnosti). Funkcija hipokampusa može biti zahvaćena u bolesnika s prvom depresivnom epizodom (verbalni testovi memorije), ali je samo u onih s ponavljanim epizodama oštećena funkcija a istodobno i smanjen volumen hipokampusa. Dokazano je da je liječenje antidepresivima povećalo volumen hipokampusa kod bolesnika koju su u to vrijeme bili u remisiji, za razliku od bolesnika koji su u remisiju ušli iz drugih razloga. Također je na MRI snimkama depresivnih bolesnika koji su podvrgnuti elektrokonvulzivnoj terapiji uočeno povećanje hipokampusa (Nordanskog et al. 2014).

Po dostupnim saznanjima zaključilo se da u depresivnih bolesnika dolazi do disbalansa koji se ogleda smanjenom aktivnošću PFC na što limbičke strukture odgovaraju hiperaktivnošću. Ovakav poremećaj homeostaze se može proširiti na autonomne, neuroendokrine i druge visceralne funkcije i dovesti do kliničkih simptoma depresije (Palazidou 2012).

### **7.1.5 Poremećaj cirkadijanog ritma**

Još uvijek nije sasvim sigurno uzrokuje li depresija poremećaj sna (insomniju, hipersomniju) ili neadekvatan san dovodi do depresije, ali sve više dokaza govori u prilog da su poremećaji sna rani pokazatelji početka depresivne epizode (prve ili relapsa). Polisomnografija se koristi kao objektivna dijagnostička metoda u analizi sna depresivnih bolesnika. Teorija sna uključuje homeostatske (kako vrijeme budnosti duže traje potreba za snom je sve jača) i cirkadijane faktore (endogeni 24-satni ciklus kojim modulira biološke, fiziološke i ponašajne parametre). Cirkadijani ritam koordinira suprahijazmatska jezgra, a regulirana je vanjskim faktorima kao što su stres, ciklus svjetla/tame, jačina svjetla i socijalni podražaji. Arhitektura spavanja je u depresivnih bolesnika narušena. Skraćena je REM-latencija (prva faza dubokog spavanja) s 90 minuta na 45-60 minuta, produženo je spavanje u REM fazi (površno spavanje), a skraćeno u non-REM ili SWS (engl. *slow wave sleep*) fazi kada se neuroni odmaraju. Sve to rezultira da bolesnici imaju osjećaj kao da su u polusnu. Zaključci teorije poremećenog cirkadijanog ritma sna imaju veliki značaj u liječenju depresije uzrokovane promjenom godišnjeg doba.



### 7.1.6 Citokinska hipoteza

Postoje dokazi da je imunološki sustav upleten u etiologiju depresije. Iako se u većine oboljelih od depresije mogu naći povišene vrijednosti glukokortikoida, unatoč njihovom imunosupresivnom djelovanju u takvih bolesnika su dokazane i povišene razine proinflammatoryh citokina interleukina-1 (IL-1), interleukina-6 (IL-6), tumorskog nekrotizirajućeg faktora alfa (TNF- $\alpha$ ) kao i nekih solubilnih interleukinskih receptora. Vjeruje se da ovi citokini osim stimulacije imunološkog sustava odgovorni i za metabolizam neurotransmitera, neuroendokrinu funkciju i neuralnu plastičnost. Poznato je da proinflammatory citokini stimuliraju HPA os, potiču sekreciju hormona rasta, te smanjuju sekreciju tireotropina – sve endokrinološki učinci povezani s depresijom. Na životinjskim modelima je primjena IL-6 inducirala ponašanje slično depresiji i neutralizirala učinak fluoksetina. Stanje depresivnog raspoloženja je uočena nuspojava u bolesnika liječenih interferonom alfa (INF-  $\alpha$ ), proinflammatory citokinom. Suprotno od očekivanog, razina IL-6 u likvoru je snižena kod oboljelih od depresije. Citokini aktiviraju enzim indoleamino-2,3-dioksigenaze koji metabolizira triptofan i tako smanjuje njegovu dostupnost za sintezu serotonina.

## 7.2 PSIHOANALITIČKI MODELI DEPRESIJE

Karl Abraham, jedan od Freudovih sljedbenika, naveo je svog učitelja na razmišljanje o uzrocima melankolije skrenuvši mu pažnju da postoje sličnosti između stanja tuge i stanja depresije (melankolije, kako su je u to doba psihoanalitičari zvali) (Abraham 1953). Pitao se šta navodi pojedinca da sam sebi okrene leđa. Sigmund Freud mu na to odgovara: ...samoprebacivanje kojima se depresivne osobe tako okrutno muče zapravo se odnosi na drugu osobu, na seksualni objekt kojeg su izgubili ili kojeg su prestali cijeniti zbog određenog nedostatka ... melankolik je ... u procesu koji moramo nazvati „narcisoidnim identificiranjem“ uspostavio objekt unutar svoga ja, projicirao ga na svoje ja ... i zatim prema ja postupa kao da je napušten objekt; ja podnosi sve osvetničke i agresivne postupke usmjerene na objekt ... kod melankolije ... obilježje emocionalnog života ... koje smo navikli zvati podvojenost dolazi u prvi plan; pod time mislimo na usmjeravanje oprečnih osjećaja (prijateljskih i neprijateljskih) prema istoj osobi (Freud 1916-17).

Iz odgovora može se zaključiti da prema ovom modelu uzroci depresije počinju od podvojenog odnosa prema izgubljenom objektu, koji korijene može vući iz nerazriješene edipovske dvojbe – malo dijete istovremeno voli i mrzi svoju majku smatrajući da ga je napustila zbog sljedećeg djeteta ili seksualnog partnera (isto vrijedi i za suprotni spol). Podvojenost narušava normalan proces žalovanja, te se idealizirani objekt inkorporira u samoga sebe (ili ja, kako ga Freud naziva). Depresivna osoba ima u sebi, kao dio sebe, objekt prema kojem gaji podvojene osjećaje: „sjena objekta pala je na ja“. Osoba se narcisoidno identificira s objektom što dovodi do narušenog samopoštovanja jer mrzi dio sebe koji predstavlja objekt. Podložnost depresiji je veća ako se osoba nije pomirila s iskonskim gubitkom u

djetinjstvu te je svaka odbačenost ili gubitak vraćaju u tu točku. Somatski simptomi vezani uz uzimanje hrane (gubitak apetita ili prejedanje) posljedica su ove regresije. „Oralnost“ psihoanalitičari objašnjavaju primjerom da novorođenče u isto vrijeme želi uništiti dojkicu koja ga hrani i o kojoj ovisi.

Melanie Klein je preuzela objektivne odnose i prilagodila ih svojem razumijevanju depresije. Prema njenom mišljenju, okosnicu ljudskog života čine podvojenost i njezino nadilaženje. I ona je kao i drugi psihoanalitičari tražila točke fiksacije u razvoju djeteta kako bi pomoću njih objasnila psihološke probleme odraslih. Na osnovu istraživanja tvrdila je da su djeca često podložna razdobljima tuge: ... promjena od pretjerano veselog raspoloženja do ekstremne potištenosti, koja je karakteristična za poremećaje melankolije (danas bipolarni poremećaj), često se može uočiti u djece (Klein 1935).

Klein je vjerovala kako se kod djece događa pomak od paranoidno-shizoidne pozicije u prvim mjesecima života do depresivne pozicije krajem prve godine života. Ovakav pomak ona je okarakterizirala kao pozitivan jer je postizanjem depresivne pozicije dijete postalo svjesno da je frustrirajuća majka ista ona koja ga hrani i pruža mu ljubav. Tako dolazi i do posebne vrste tjeskobe – straha da će mržnja i agresija koju dijete osjeća na neki način uništiti ili otjerati objekt koji se brine o njemu. Model Melanie Klein uvodi dvije vrste depresije: paranoidnu koja se temelji na razdvajanju, svijet u kojem smo trajno odvojeni od svih dobrih i lijepih stvari u životu (Winnicott 1968), i opravdane žalosti ili tuge koja je korak prema zrelosti. Zato je Klein razvila ideju ponovnog uvođenja izgubljenog objekta unutar psihe koji će ako je terapija uspješna i razvoj zdrav navesti pojedinca da osjeća

kako je objekt siguran u unutarnjem svijetu, iako je u vanjskom svijetu izgubljen. Ljubav pobjeđuje mržnju, a bol i tuga mogu imati pozitivne, pročišćavajuće učinke.

Klein i Freud su naglašavali narcisiodnu komponentu depresije: bolesnik je zaokupljen samim sobom i udaljava se od odnosa s drugim ljudima. Freud je objašnjava „strahom od uspjeha“ (kada je Edip dobio priliku otići u Atenu pao je u depresiju jer ga je obuzeo strah da će postići više od oca). Dječak želi nadmašiti oca u očima majke, ali kada to zaista ostvari preplavi ga tjeskoba. Tako neke depresivne osobe osjećaj manje vrijednosti žele ukloniti postizanjem visokih ciljeva, ali oni često ne donesu radost i sreću nego prazninu i uništenje. Vanjsko priznananje depresivnoj osobi može donijeti samo kratkotrajni užitak. Ili se radi o začaranom krugu gdje svaku dozu uspjeha poklopi i nadvlada gubitak koji slijedi.

Robert Caper, novokleinovski psihoanalitičar, objašnjava kako je u paranoidno-shizoidnoj poziciji objekt nerazdvojno spojen s ja. Depresija nastane kao posljedica straha da će nas objekt u potpunosti preuzeti. U depresivnoj poziciji objekt je zaseban i odvojen pa je tako omogućeno zdravo žalovnje.

George Brown i Tirril Harris su otkrili da je rani gubitak majke značajan čimbenik osjetljivosti na depresiju u kasnijem životu (Brown et al. 1979). Smatrali su da je gubitak samopoštovanja ključan za razvoj depresije.

Jonathan Pedder je povezo ideje Melanie Klein s otkrićima u socijalnoj psihijatriji. Smatra kako samopoštovanje ovisi o tome koliko jedan dio ja podržava drugi dio, a rezultat je odnosa roditelji-dijete, to jest koliko su roditelji ljubavljivi podržavali dijete. Ako se iz nekog razloga podržavanje u ranom djetinjstvu ne ostvari osoba će imati loše mišljenje o sebi i neće moći prihvatiti svoje slabosti i neuspjehe. Težit će savršenstvu (idealiziranom odnosu) koje nikada neće postići.

Druga važna psihoanalitička ideja o depresiji govori o ulozi nad-ja. Primjer je dijete koje dolazi doma s 99% točno riješenim testom iz škole na što otac odgovori da je očekivao stopostotni rezultat! Internalizacija strogog nad-ja će dovesti do stalne kritike i tako izazvati osjećaj neuspjeha tamo gdje ga nema. Strogi nad-ja može proizlaziti i iz depresivne osobe koja osjećaje razočarenja i ljutnje projicira na roditelje.

Edith Jacobson razočarenjem pokušava objasniti nisko samopoštovanje depresivnih osoba. Tvrdi da se u djetinjstvu ne mora desiti ništa loše (tipa smrti, zlostavljanja i sl.) već je dovoljno da se ništa ni ne dešava. Naime, zanemarivanje roditelja može dovesti do trajnog osjećaja razočaranja. Dijete je zaokupljeno samim sobom (nastavak Freudove narcisoidne teorije depresije) i ako se do trenutka iznevjerenosti u roditelje ja nije odvojilo od objekta tada se čini da je gubitkom objekta uništen i dio ja.

### **7.3 MODELI ODNOSA / SOCIJALNI MODELI**

Socijalna psihijatrija gleda na ljude kao društvene životinje i prema tome objašnjava kako samopoštovanje ovisi o osjećaju pripadnosti mreži čiji članovi imaju ravnomjerno osnažujuće uloge. Za razliku od bioloških i u određenoj mjeri kognitivnih modela depresije u kojima se promatra unutarne biološko ili unutarpsihičko funkcioniranje pojedinca, u socijalnom modelu se zagovaraju međuljudski odnosi i interakcija. Po ovom modelu depresija ima društveno-prilagodbeni značaj i mora biti shvaćena iz evolucijske perspektive. Teoriju „društvenog rangiranja“ objašnjavaju često latentnim i neprepoznatim hijerarhijskim dominacijama unutar ljudskih skupina (Gilbert 1992), kako na

lokalnoj (hijerarhija položaja u uredu) tako i na nacionalnoj razini (razlike u bogatstvu, moći). Kada pojedinci izgube status (razvod braka, gubitak posla, tjelesna izobličenost...) postanu osjetljivi na agresiju i izbacivanje iz visokorangiranih kategorija unutar skupine. Teorija društvenog statusa objašnjava kako depresija omogućuje pojedincu da se povuče zbog gubitka statusa tiho i neprimjetno i da uz smanjenje aktivnosti i apetita manje troši dostupne resurse kako ne bi izazvao neprijateljstvo suparnika. Takva prisilna hibernacija štiti depresivnu osobu dok ne bude ponovo spremna na društveno natjecanje.

Hipoteza o društvenom statusu se dobro uklapa u psihoanalitički model. Prema Freudu depresija je odraz sukoba između agresije i ovisnosti – strah od odgrizanja ruke koja nas hrani. Međutim, suvremena evolucijska psihologija stavlja veći naglasak na prilagodbeni aspekt depresije, usmjeruje se manje na opstanak najjačih a više na nužno povlačenje dok se ne obnove resursi.

Most koji spaja psihoanalitičku i društvenu perspektivu je teorija emocionalne vezanosti. John Bowlby smatra kako samopoštovanje i zdrava radoznalost ovise o sigurnoj emocionalnoj vezanosti koja predstavlja oslonac na kojem se gradi zdravo mentalno funkcioniranje. Oslonac se najčešće pronalazi u osobi od povjerenja, no može se usmjeriti i na određenu vještinu, posao, društvenu skupinu. Kada oslonac nestane, pojedinac doživi reakciju tuge ili žalovanja. Bowlby shvaća tugu kao nepovratno odvajanje i pokušaj da se ponovo ujedini s izgubljenim sigurnim osloncem. Osobe koje ne osjećaju tjelesnu bol, čine se blagoslovljenima, ali završavaju s ozljedama ekstremiteta. Osobe koje ne osjećaju mentalnu bol, koja je neizbježna posljedica povezanosti, lišene su sigurnosti i užitka intimnosti. Kada žalujemo, prva reakcija uma je poricanje – želi

se zadržati stanje prije gubitka tako da oslonac ostane netaknut. Kada ožalošćeni pojedinac prihvati činjenice, u umu se počnu javljati različiti scenariji o tome kako bi se gubitak mogao spriječiti. U toj fazi osoba se čini emocionalno tupa. Bowlby je uočio da djeca u bolnici, odvojena od roditelja, ulaze u stanje očaja, emocionalnog povlačenja i bezvoljnosti, kada shvate da se oslonac ne može vratiti. Tako i ožalošćena osoba prolazi kroz fazu očaja prije nego shvati da postoji mogućnost oporavka i novog života. Terapeut će kao privremeni oslonac omogućiti osobi da odžaluje gubitke podržavajući je u osjećajima ljutnje, očaja i straha.

Ako je žalovanje produženo ili zakašnjelo ili je potisnuto i se osoba s njim ne može pomiriti može se razviti klinička slika depresije. Tamo gdje je odnos postavljen na nesigurnoj povezanosti postoji veća vjerojatnost za neprimjerenu tugu. Postoje dva glavna obrasca nesigurne emocionalne povezanosti. Prvi je nesigurnost i izbjegavanje, kada oni koji žaluju mogu doći u stanje emocionalne tuposti. Drugi je nesigurnost i ambivalentnost u kojem pojedinac ostaje trajno neutješan u svom žalovanju i ne može krenuti dalje.

#### **7.4 KOGNITIVNO-BIHEVIORALNI MODELI**

Ljudi znaju svoje loše emocionalno stanje pripisati nepovoljnim životnim okolnostima. Istraživanja u socijalnoj psihijatriji pokazuju da su u pravu jer je pet puta veća vjerojatnost da će se kod depresivnih osoba naći negativan događaj povezan s gubitkom u zadnjih godinu dana, u odnosu na kontrole. Ipak, svi su doživjeli neki gubitak pa nisu razvili depresiju, što znači da i drugi čimbenici igraju ulogu. Kao i svi do sada opisani modeli tako se kognitivno-bihevioralni pokušava integrirati u jedan psihoterapijski pristup.

Otpornost na depresiju objašnjavaju čimbenicima osobnosti koju su dijelom genetski (izbjegavanje preuzimanja rizika) a dijelom su izvajani pozitivnim iskustvima u razvoju. Kognitivna terapija depresije kao polazište koristi Epikratovu izjavu da ljude ne muče nevolje nego njihovo shvaćanje nevolje (Beck et al. 1979). Ono što učinimo od onoga što jesmo, određuje hoćemo li u negativnim situacijama postati depresivni ili ne. Određenu skupinu negativističkih ideja i stajališta, karakterističnih za depresiju, pripisuju pogrešnom zaključivanju. Izvor pogrešne logike predmet je istraživanja psihoanalitičara, dok se kognitivni terapeuti trude ispraviti ga. Neki od obrazaca disfunkcionalnog razmišljanja mogu biti posljedica ponavljano negativnog iskustva u djetinjstvu. Važi i obrnuto: ponavljanje pozitivnog djelovanja i razmišljanja može promijeniti pogrešne spoznaje – kamen temeljac kognitivno-bihevioralne terapija. Prema modelu Aarona Becka depresivno raspoloženje je rezultat negativnog razmišljanja i ako se ono ispravi terapijom, doći će i do poboljšanja raspoloženja.

Postoji nekoliko tipičnih obaza negativnog razmišljanja koji predstavljaju „automatske misli“ koje su često nesvjesne ili barem preosvjesne (poveznica s psihoanalizom). Kognitivna i psihoanalitička terapija pomažu bolesniku da te misli izbací na površinu i tako osvijesti. Pogrešno zaključivanje se u psihoterapiji klasificira u nekoliko kategorija:

- Proizvoljno izvođenje zaključaka. Podrazumijeva negativno tumačenje događaja i nemogućnost alternativnih objašnjenja. Primjer: dečko me nije nazvao sinoć što dokazuje da mu nije stalo do mene; umjesto: dečko me nije nazvao sinoć jer je bio umoran/telefon nije radio. Nisko



samopoštovanje stvara negativne zaključke koji pak dovode do niskog samopoštovanja i tako se zatvara začarani krug.

- Selektivna apstrakcija. Izvlačenje činjenica iz konteksta. Primjer: moja žena svaku srijedu izlazi s prijateljicama, što znači da sam joj dosadan i ne želi biti samnom; umjesto: moja žena svaku srijedu izlazi s prijateljicama, ali je ostale dane u tjednu provodi samnom. To je narcisoidan pogled na svijet u kojem prevladava paranoidno-shizoidna pozicija gdje se misli ne mogu pomiriti s utješnim i pozitivnim mogućnostima.
- Pretjerana generalizacija. Kada jedno negativno iskustvo obilježi cjelinu. Primjer: kada sam ga pozvao da učimo zajedno, odbio me je jer mi ne želi biti prijatelj; umjesto: kada sam ga pozvao da učimo zajedno, odbio me je jer je morao pričuvati sestrično dijete. Psihoanalitičar Ignacio Matte-Blanco je tvrdio da nesvjesno obično zaklanja razlike u procesu koji je nazvao „simetrizacija“, dok se s druge strane logički, svjesni um koristi asimetrijom ili razlikama između stvari. Depresivna osoba je sklonija simetrizaciji dok zdravo mentalno funkcioniranje teži pronaći ravnotežu između simetrije i asimetrije.
- Personalizacija. Negativna iskustva se tumače osobno. Primjer: ona je popustila na fakultet jer nisam dobra cimerica; umjesto: ona je popustila na fakultetu jer uči manje nego prije. Takav način razmišljanja rezultat je mnogih osjećaja krivnje koji muče depresivnu osobu.
- Minimizacija i maksimizacija. Negativni događaji se preuveličavaju, a uspjeh se minimalizira.

- Dihotomno razmišljanje. Situacija se promatra crno-bijelo. Primjer: ako ne prođem ispit znači da sam glup; umjesto: ako ne prođem ispit morat ću bolje naučiti ona poglavlja koja sada nisam stigao. Ovaj način razmišljanja povezan je s perfekcionizmom, potrebom za kontrolom što je rezultat neuspješne asimetrizacije.

Druga kognitivna teorija depresije opisana je u radu Martina Seligmana. Prvi je upotrijebio izraz „naučene bespomoćnosti“ opisujući u eksperimentu pse koju su uslijed nemogućnosti kontrole obrazaca nagrade i kazne odustali na način koji slični ponašanju depresivnih bolesnika. Ključna pretpostavka je da samopoštovanje ovisi o osjećaju nadmoći i sposobnosti kontrole okoline.

## 8. ZAKLJUČAK

Robert Burton u „Anatomiji melankolije“ (*The Anatomy of Melancholy*, 1621.) piše: Ako postoji pakao na zemlji onda se on može naći u srcu melankoličnog čovjeka. Depresija je ozbiljna bolest, koja može skratiti život i učiniti ga nepodnošljivim ako joj se ne pristupi na odgovarajući način. Skoro svaki peti čovjek će doživjeti u svom životu bar jednu epizodu depresije. Iz godine u godinu sve je više ljudi koji se liječe od depresije a među njima raste broj novodijagnosticiranih među mlađom populacijom. Puno je teorija koje se trude objasniti mehanizam koji dovodi do depresivnog raspoloženja, ali ni jedna od njih ne može dati kompletan i nepobitan odgovor. Jedino se kombinacijom bioloških, psihoanalitičkih, socijalnih i kognitivno-bihevioralnih ideja može dobiti najbolji uvid u etiologiju depresije na osnovu dostupnih informacija. To ne znači da sva istraživanja treba prekinuti, nego baš suprotno, treba biti poticaj i motivacija da se još više radi i proučava kako bi stečena znanja olakšala i unaprijedila terapiju, a time i živote ljudi.

## **9. ZAHVALE**

Prije svega želim se zahvaliti mentorici, prof. dr. sc. Almi Mihaljević-Peleš na savjetima, strpljenu i pomoći oko izrade ovog diplomskog rada.

Želim se zahvaliti svojim roditeljima na bezuvjetnoj ljubavi i podršci.

Zahvalan sam i rodbini, prijateljima i ljudima kojima sam okružen, jer su mi svojom prisutnošću, osmijesima, lijepom riječi i zagrljajima dali snagu i pokazali smisao.

## 10. LITERATURA

1. Abraham K, Selected Papers of Karl Abraham, New York: Basic Books, 1953.
2. Altemus M, Sex differences in depression and anxiety disorders: Potential biological determinants, *Hormones and Behavior*, 2006, 50:534–538
3. Beck A, Rush A, Shaw B, Emery G, *Cognitive Therapy of Depression*, New York: Wiley, 1979.
4. Brown G, Harris T, *The Social Origins of Depression*, London: Tavistock, 1979.
5. Cuijpers P, Smit F, Excess mortality in depression: a meta-analysis of community studies, *Journal of Affective Disorders*, 2002; 72:227-36
6. Freud S, *Introductory Lectures in Psychoanalysis*, Standard Edition XV-XVI, London: Hogarth, str. 319, 1916-17
7. Gilbert P, *Depression: The Evolution of Powerlessness*, New Jersey: Lawrence Erlbaum, 1992.
8. Holmes J, *Depresija*, Naklada Jesenski i Turk, Zagreb, 2006.
9. Jakovljević M, *Depresivni poremećaji : od ranog prepoznavanja do uspješnog liječenja*, str. 137-159 Pro Mente, Zagreb, 2004.
10. Kaplan I, Sadock J, *Comprehensive Textbook of Psychiatry VI*, str. 1089-1123, Williams & Wilkins, Baltimore, 1995.
11. Katzung B, Masters S, Trevor A, *Temeljna klinička farmakologija*, 11. izdanje, Medicinska naklada, Zagreb, 2011.

12. Klein M, "A Contribution to the Psychogenesis of Manic-depressive States" Love, Hate and Reparation, London: Hogarth, str. 264, 1935.
13. Lam RW, Depression, Revised Second Edition, Oxford University Press Lundbeck Institute, 2012.
14. Levinson DF, The Genetics of Depression: A Review, Biological Psychiatry, 2006, 60:84-92
15. Murrough J, Iosifescu D, Chang L, et al. Antidepressant efficacy of ketamine in treatment-resistant major depression: a two-site randomized controlled trial, The American Journal of Psychiatry 2013;170(10):1134-1142.
16. Nordanskog P, Larsson MR, Larsson EM, Johanson A, Hippocampal volume in relation to clinical and cognitive outcome after electroconvulsive therapy in depression, Acta Psychiatr Scand 2014, 129:303–311
17. Palazidou E, The neurobiology of depression, British Medical Bulletin, 2012, 101(1):127-145.
18. Winnicott D, The Maturation Process and the Facilitating Environment, London: Hogarth, 1968.
19. Villanueva R, Neurobiology of Major Depressive Disorder, Neural Plasticity, 2013:873278.
20. Živković M, Neurobiologija depresije u A. Peleš-Mihaljević, M. Šagud, Antidepresivi u kliničkoj praksi, str 13-24, Medicinska naklada, Zagreb, 2014

## 11. ŽIVOTOPIS

Rođen sam 23.01.1990. godine u Subotici, gdje sam završio osnovnu školu "Matko Vuković" i gimnaziju prirodoslovno-matematičkog smjera "Svetozar Marković" s odličnim uspjehom. Godine 2009. upisao sam Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu. Tijekom studija bio sam demonstrator na Katedri za kemiju, biokemiju i kliničku kemiju i na Katedri za internu medicinu u sklopu predmeta Klinička propedeutika. Služim se engleskim jezikom.