

Doktori (PhD) értekezés

Dr. Péter László
orvos alezredes
2014.

NEMZETI KÖZSZOLGÁLATI EGYETEM
Hadtudományi Doktori Iskola

Dr. Péter László
orvos alezredes

**A depresszió és a kardiovaszkuláris betegségek
összefüggései a védelmi szektorban**

Doktori (PhD) értekezés

Témavezető:

Dr. habil Kóródi Gyula PhD.
orvos tüzoltó alezredes

.....

Budapest, 2014

TARTALOMJEGYZÉK

1. <i>Bevezetés</i>	8
1.1. A tudományos probléma megfogalmazása	8
1.2. A témaválasztás indoklása	14
1.2.1. Aktív (harcoló) katonák	17
1.2.2. Inaktív (leszerelt, járadékos, nyugdíjas) katonák	26
1.3. A téma elhelyezése a Magyar Honvédség egészségügyi rendszerében	27
1.4. Kutatási célok és hipotézisek megfogalmazása	28
1.5. Kutatási módszerek	29
1.6. A dolgozat felépítése	30
2. <i>A Magyar Honvédség egészségügyi és pszichoszociális állapota</i>	32
2.1. A szervezeti és szolgálati kultúra átalakulása	32
2.2. A Magyar Honvédség személyi állományának jelenlegi pszichoszociális helyzete	34
2.3. A változó pszichoszociális klíma egészségügyi és pszichés következményei	37
2.3.1. A krónikus stressz és az egyes megbetegedések	39
2.3.2. Az alkalmazkodás nehézségei a megváltozott körülményekhez	43
3. <i>A depresszió</i>	46
3.1. A depresszió fogalma	46
3.2. A depresszió tünettana, diagnózisa	48
3.2.1. A depresszió klinikai megjelenése	48
3.2.2. A major depressziós epizód kritériumai DSM IV-TR alapján	50
3.2.2.1. A depressziós epizód altípusai	51
3.2.2.2. Súlyossági jellemzők a major depresszív epizódnál	52
3.2.2.3. Lefolyás, komplikációk	53
3.3. A depresszió epidemiológiája	53

3.4. A depresszió etiológiája	58
3.4.1. A depresszió genetikai megközelítése	58
3.4.2. Neurokémiai modellek	59
3.4.3. Egyéb biológiai megközelítések	62
3.5. A depresszió terápiája	63
3.6. A depresszió pszichiátriai komorbiditása	66
3.7. A depresszió kapcsolata szomatikus betegségekkel	70
3.8. Hospitalizált betegek pszichiátriai komorbiditása	72
3.8.1. A pszichiátriai betegségek komorbiditása	72
3.8.2. A vizsgálat célja	74
3.8.3. Eredmények	74
3.8.4. Következtetések	83
4. <i>Kardiovaszkuláris betegségek</i>	85
4.1. A kardiovaszkuláris betegségek kialakulásának dinamikája	85
4.2. Főbb formái, betegségek	90
4.3. Prevenció	92
5. <i>A depresszió és a kardiovaszkuláris betegségek lehetséges etiológiai összefüggései</i>	95
5.1. Dohányzás	96
5.2. Magas vérnyomás (hipertónia)	96
5.3. Cukorbetegség (diabétesz mellitusz)	97
5.4. Emelkedett plazma koleszterin szint	97
5.5. Elhízás (obezitás)	98
5.6. Metabolikus szindróma	99
5.7. Hipotalamusz-hipofízis-mellékvese kéreg tengely hiperaktivitása	100
5.8. Zsírsavak	101
5.9. Csökkent fizikai aktivitás	101
5.10. Ritmuszavarok	102
5.11. Gyulladásos folyamatok	103
5.12. Közös genetikai háttér	104

5.13.	Együttműködés hiánya (non-compliance)	104
5.14.	Endotél diszfunkció	104
5.15.	Vérlemezke (trombocita) aggregáció	106
6.	<i>Biomarkerek</i>	107
6.1.	A biomarkerek jelentősége	107
6.2.	A depresszió biomarkerei	109
6.2.1.	Idegfejlődési faktorok	109
6.2.2.	Brain-derived neurotrofikus faktor (BDNF)	110
6.2.3.	Szerotonerg markerek	111
6.2.4.	Biokémiai markerek (lipidek)	112
6.2.5.	Immunológiai markerek	112
6.2.6.	Képző eljárások	113
6.2.7.	Összefoglalás	114
7.	<i>Klinikai vizsgálatok</i>	116
7.1.	A keringő endotél progenitor őssejtszám vizsgálata major depressziós epizódban szenvedő betegek körében	116
7.1.1.	Az endotél	116
7.1.2.	Az endotél őssejt hipotézis	118
7.1.3.	A vizsgálat célja	119
7.1.4.	Anyag és módszer	120
7.1.5.	Eredmények	123
7.1.6.	Következtetések	127
7.2.	Az adenosin trifoszfát (ATP) kiáramlás és a trombocita aggregáció változásának vizsgálata depressziós epizód kezelése során	128
7.2.1.	A vérlemezke (trombocita)	128
7.2.1.1.	A vérlemezke aktiválódása	129
7.2.1.2.	A vérlemezke és a depresszió	131
7.2.1.3.	A vérlemezke és a szerotonin	135
7.2.1.4.	A vérlemezke és az ATP	138
7.2.2.	A vizsgálat célja	139

7.2.3. Anyag és módszer	140
7.2.4. Eredmények és következtetések	144
8. Összefoglalás	147
8.1. Új tudományos eredmények	149
8.2. A kutatási eredmények katonai felhasználhatósága és ajánlások megfogalmazása	150
<i>Köszönetnyilvánítás</i>	153
<i>Rövidítések és idegen kifejezések jegyzéke</i>	154
<i>Mellékletek</i>	158
<i>Felhasznált irodalom</i>	192
<i>Önéletrajz</i>	213
<i>Publikációs jegyzék</i>	215

„Ép testben legyen ép lélek - Kérd ezt az imádban!

Orandum est ut sit mens sana in corpore sano”

Juvenalis, 10. satíra 356. sor

1. BEVEZETÉS

1.1.A TUDOMÁNYOS PROBLÉMA MEGFOGALMAZÁSA

A kardiovaszkuláris betegségek (KVB) világszerte a vezető halálokok közé tartoznak. A KSH 2010-es adatai szerint Magyarországon a mortalitás 50.5%-áért a keringési rendszer betegségei voltak felelősek, melyek háttérében életmódbeli (dohányzás, alkoholfogyasztás, kedvezőtlen táplálkozási szokások, fizikai inaktivitás) és pszichoszociális tényezők álltak. A kardiovaszkuláris betegségekben meghaltak 55%-a nő, míg 45%-a férfi, ami kutatásom szempontjából is lényeges, mert a katonanők aránya a hadseregen belül folyamatosan növekszik, hazánkban az egyik legmagasabb, 20% körüli.¹

Az USA-ban bekövetkezett összes haláleset 38%-áért a KVB voltak felelősek 2001-ben,² míg Európában az összes haláleset kb. 32%-a mögött állt KVB.³ Évente világszerte 17 millió, az Amerikai Egyesült Államokban kb. évi 950 ezer ember hal meg KVB következtében.^{2, 4} A mortalitás nagyobb nők esetében, ez valószínűleg magasabb átlagéletkorukkal van összefüggésben (a KVB gyakorisága az életkor előrehaladtával ugrásszerűen megnő). A KVB gyakoribbak az afroamerikaiak körében, főleg fiatalabb életkorban. Az USA-ban a KVB kapcsán felmerült direkt és indirekt költségek összege kb. 386 milliárd dollárt tett ki 2004-ben.²

2004-2007 között 3738 főn elvégzett szűrővizsgálat alapján a Magyar Honvédség állományának 13.3%-a állt rendszeres gyógykezelés alatt. Legnagyobb arányban, 274 főnél (7.3%) regisztráltak keringési megbetegedést, ami nagyobb szám, mint az összes többi megbetegedés együttvéve.

¹Jelentés az Országgyűlés részére az Egészség Évtizedének Népegészségügyi Programja 2011. évi előrehaladásáról, 2012 Budapest

²Everson-Rose SA, Lewis TT: Psychosocial factors and cardiovascular diseases. *Annu Rev Public Health.* 2005; 26: 469-500.

³ Kamphuis MH, Geerlings MI, Tijhuis MA, Giampaoli S, Nissinen A, Grobbee DE, Kromhout D: Physical inactivity, depression, and risk of cardiovascular mortality. *Med Sci Sports Exerc.* 2007; 39: 1693-9;

⁴ Joynt KE, Whellan DJ, O'Connor CM: Depression and cardiovascular disease: mechanisms of interaction. *Biol Psychiatry.* 2003; 54: 248-61

A betegségek kialakulásához vezető rizikófaktorokat összességében vizsgálva az MH állományában az első 5 helyen: a családi hipertónia (42%), a dohányzás (30%), az elhízás (26.3%), a családi cukorbetegség (24.1%), és a családi daganatos megbetegedés (22.4%) álltak. A dohányzás, a testsúlytöbblet, és a pozitív családi anamnézis fokozott veszélyeztetettséget jelent a vizsgált állományban a szív-és érrendszeri betegségek szempontjából.⁵

2009-2010 között a Magyar Honvédség 6 helyőrségében 206 önkéntes vett részt kardiovaszkuláris prevenciós vizsgálatban. A résztvevők átlagéletkora 32 év volt, többségében férfiak (80%), és a vizsgált személyek 6%-a rendelkezett tiszti rendfokozattal. Felmérték a kardiovaszkuláris betegségek egyes rizikófaktorait: elhízás, dohányzás, magas vérnyomás, koleszterin és vércukor szint, fizikai aktivitás. Az életkor protektív hatását kiszűrve a kockázati tényezők alapján nagy kockázatú, azaz fokozottan veszélyeztetett volt 5 fő (2%), közepesen veszélyeztetett 33 fő (16%), és alacsony szintű kockázati csoportba tartozott 168 fő (82%). A vizsgálatban résztvevők fiatal életkorúak voltak, mégis a keringési rendszer betegségeinek, és az elemzett rizikófaktoroknak az előfordulása - a civil populációhoz hasonlóan - viszonylag magas arányban jelentkezett a vizsgált állomány körében.⁶

A depresszió a KVB-hez hasonlóan szintén népbetegségnek tekinthető, a major depresszió élettartam prevalenciája 5-17 %-ra tehető.⁷ A depresszió az USA-ban évente kb. 17 millió embert érint, és évi 43 milliárd dollárt tesznek ki a depresszió kapcsán felmerülő költségek.^{4, 8}

⁵Sótér Andrea: Magyar Honvédség egészségkockázati térképe, a személyi állomány egészségmagatartásának helyőrségi különbségei; Hadmérnök 2009, IV. évf. 3. szám 196-211 o.

⁶ Sótér Andrea, Hornyák Beatrix, Major Gyöngyi: Kardiovaszkuláris betegségek prevenciója, szűrés és intervenció az alakulatoknál; Hadtudomány, 2011 elektronikus szám

⁷Rihmer Zoltán, Kecskés István, Harmati Livia. Pszichiátria és belgyógyászat. In: A Pszichiátria Magyar Kézikönyve (Szerk.: Füredi János, Németh Attila, Tariska Péter.), Medicina, Budapest, 2002, pp. 745-751.

⁸ Murray CJ (1996): The Global Burden of Disease and Injury Series, Volume 1: A Comprehensive Assessment of Mortality and Disability from Diseases, Injuries, and Risk Factors in 1990 and Projected to 2020. Cambridge, MA: Harvard School of Public Health on behalf of the World Health Organization and the World Bank, Harvard University Press.

A KVB és a depresszió a nyugati világ két legnagyobb közegészségügyi problémájának tekinthető, megelőzésük és megfelelő kezelésük alapvető feladat.⁹

Az MH HEK vizsgálatai alapján 2005-2009 között a mentális és viselkedészavarok százalékos aránya az MH állománya körében folyamatosan növekedett, míg 2005-ben ez az érték 2.37% volt, addig 2009-re 4.77%-ra emelkedett.¹⁰

Több bizonyíték van arra vonatkozólag, hogy a depresszió növeli a KVB és a kardiális mortalitás kockázatát. Egy 1937-es vizsgálat adatai szerint „involúciós melankóliában” a kardiovaszkuláris halálozás nőknél 6.8-szor, míg férfiaknál 6-szor gyakoribb volt az átlagpopulációval összehasonlítva.¹¹ Az első tudományos vizsgálatot egy dán epidemiológus írta le, aki azt bizonyította, hogy az unipoláris és bipoláris depressziós betegek sokkal gyakrabban halnak meg szívbetegségekben, összehasonlítva az átlag dán populációval.¹² A koronáriabeteg depressziósok kardiális betegségének prognózisa rosszabb, mint a nem depressziós betegeké. Ez az összefüggés bizonyított miokardiális infarktuson átesett, instabil anginás, bypass műtéten átesettek és szívelégtelenségben szenvedők között is.¹³ Egy korábbi vizsgálatba 222 infarktuson átesett depressziós beteget vontak be, akiket aztán 6 hónapig monitoroztak. Eredményeik szerint a depressziós betegeknél 3.5-szer magasabb volt a mortalitása a nem depressziósokkal összehasonlítva.¹⁴

⁹ Glassman AH: Does treating post-myocardial infarction depression reduce medical mortality? Arch Gen Psychiatry. 2005; 62: 711-2.

¹⁰ A krízisprevenció és krízis intervenció hálózat fejlesztési terve; MH HEK Belső kiadvány, 2011

¹¹ Malzberg: Amer. J. Psychiat. 1937; 93:1231-1238

¹² Weeke A.: Causes of death in manic-depressives. in: Schou MSE, ed. Prevention and treatment of affective Disorders. 1979; 289-299.

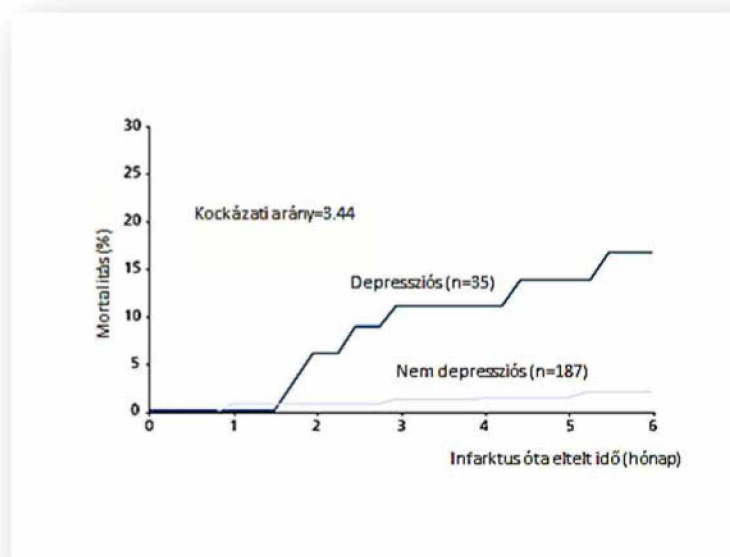
¹³ Frasure-Smith N, Lespérance F, Julien P: Major depression is associated with lower omega-3 fatty acid levels in patients with recent acute coronary syndromes. Biol Psychiatry. 2004; 55: 891-6.

¹⁴ Frasure-Smith N, Lesperance F, Talajic M: Depression following myocardial infarction. Impact on 6-month survival. JAMA1993; 270: 1819–1825.

1. számú ábra

**Depressziós betegek mortalitása nem depressziósokkal
összehasonlítva**

szerk.: Péter László



Forrás: Frasure-Smith N, Lesperance F, Talajic M: Depression following myocardial infarction. Impact on 6-month survival. JAMA 1993; 270: 1819–1825.

Az összefüggés azonban nemcsak a major depressziós betegekre igaz, hiszen a kevésbé súlyos tünetekkel rendelkezők esetében is emelkedettebb kardiális mortalitást találtak. Minél súlyosabb a depresszió, annál nagyobb a KVB kialakulásának rizikója. A depresszió azonban nem csak a KVB kialakulásának kockázatát növelte, hanem az isémiás stroke és a következményes halálozás valószínűségét is.^{15, 16}

¹⁵Bush DE, Ziegelstein RC, Tayback M, et al. Even minimal symptoms of depression increase mortality risk after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol.* 2001; 88: 337-341.

¹⁶ Lesperance F, Frasure-Smith N, Talajic M, Bourassa MG: Five-year risk of cardiac mortality in relation to initial severity and one-year changes in depression symptoms after myocardial infarction. *Circulation.*2002; 105: 1049–1053.

Az ENRICHD (Enhanced Recovery in Coronary Heart Disease) vizsgálatba 1853 depressziós beteget vontak be, akik szívinfarktuson estek át. A vizsgálat randomizált és kontrollált volt, melyet a Nemzeti Szív, Tüdő és Vér Intézet (National Heart, Lung and Blood Institute) szponzorált. Arra kerestek választ, hogy az alkalmazott kognitív viselkedés terápia csökkenti-e a kardiovaszkuláris mortalitást. Eredményeik szerint a pszichoterápia mellett csak a depressziós tünetek javultak, de a kardiovaszkuláris mortalitás érdemben nem csökkent. A bevont betegek 20%-a antidepresszív gyógyszer is kapott, és közöttük statisztikailag szignifikáns módon csökkent a mortalitás és javultak a depressziós tünetek is.¹⁷

A SADHART (Sertraline Antidepressant Heart Attack Randomized Trial) vizsgálatba 369 olyan depressziós beteget vontak be, akik vagy szívinfarktuson estek át, vagy instabil anginájuk volt. A résztvevők vagy sertralint, vagy placebót kaptak. Eredményeik azt igazolták, hogy a sertralin hatékony és biztonságos, valamint szignifikánsan csökkenti a következményes kardiovaszkuláris mortalitást.¹⁸

¹⁷ Berkman LF., Blumenthal J., Burg M. et al.: Effects of treating depression and low perceived social support on clinical events after myocardial infarction: the Enhancing Recovery in Coronary Heart Disease Patients (ENRICHD) Randomized trial. JAMA. 2003; 289: 3106-3116.

¹⁸ Glassman AH., O'Connor CM, Califf RM et al.: Sertraline treatment of major depression in patients with acute MI or unstable angina. JAMA. 2002; 288: 701-709.

A depressziósoknak 2-4-szer nagyobb az esélye, hogy valamilyen KVB-ük alakuljon ki az átlagpopulációval összehasonlítva.^{19, 20, 21, 22, 23} A depressziósok 2-4-szer gyakrabban halnak meg kardiális eseményt követően.^{11, 24, 18, 25, 26, 13, 20}

2. számú ábra

Szívbetegség, depresszió és mortalitás (relatív rizikó)

Szerk.: Péter László

Szívbetegség	Depresszió	Szívhalál	ISZB-halál
nincs	nincs	1,0	1,0
nincs	minor	1,6	1,4
nincs	major	3,8	5,1
van	nincs	3,4	4,5
van	minor	5,1	8,5
van	major	10,5	17,7

Forrás: Penninx et al., Arc. Gen. Psychiatry 2001; 58; 221-227

¹⁹ Anda RF, Williamson DF, Escobedo LG, Mast EE, Giovino GA, Remington PL: Depression and the dynamics of smoking. A national perspective. JAMA. 1990;264: 1541–1545.

²⁰ Ariyo AA, Haan M, Tangen CM, Rutledge JC, Cushman M, Dobs A, et al: Depressive symptoms and risks of coronary heart disease and mortality in elderly Americans. Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. Circulation. 2000;102: 1773–1779.

²¹ Barefoot JC, Schroll M: Symptoms of depression, acute myocardial infarction, and total mortality in a community sample. Circulation. 1996;93: 1976–1980.

²² Ford DE, Mead LA, Chang PP, Cooper-Patrick L, Wang NY, Klag MJ: Depression is a risk factor for coronary artery disease in men: The precursors study. Arch Intern Med. 1998; 158: 1422–1426.

²³ Penninx BW, Beekman AT, Honig A, Deeg DJ, Schoevers RA, van Eijk JT, et al: Depression and cardiac mortality: Results from a community-based longitudinal study. ArchGen Psychiatry. 2001; 58: 221–227.

²⁴ Frasure-Smith N, Lesperance F, Talajic M: Depression and 18-month prognosis after myocardial infarction. Circulation. 1995; 91: 999–1005.

²⁵ Kaufmann MW, Fitzgibbons JP, Sussman EJ, Reed JF III, Einfalt JM, Rodgers JK, et al: Relation between myocardial infarction, depression, hostility, and death. Am Heart J. 1999; 138: 549–554.

²⁶ Jiang W, Alexander J, Christopher E, Kuchibhatla M, Gaulden LH, Cuffe MS, et al: Relationship of depression to increased risk of mortality and rehospitalization in patients with congestive heart failure. Arch Intern Med. 2001; 161: 1849–1856.

A korai indulású depresszió csak hosszú évtizedek alatt alakítja ki a vaszkuláris elváltozásokat, melyek aztán a későbbiekben súlyos szív és agyi (stroke) szövődményekhez vezethetnek. Van viszont egy másik csoportja is a depressziósoknak, akiknek betegsége jellegzetesen idősebb korban indul, és esetükben specifikus vaszkuláris elváltozásokat írtak le az agyban. Képzőművészeti eljárásokkal bizonyítottan fehérállomány hiperintenzitások detektálhatóak, melyek a hosszú ideje fennálló hipertónia következményei. (A magas vérnyomás erekre gyakorolt negatív hatását pedig jól ismerjük.) Nem meglepő módon ezek a betegek nem reagálnak az antidepresszív kezelésre, mivel betegségük hátterében döntően érelváltozások, semmint neurotranszmitter eltérések állnak, ezért ezt a depresszió típust ún. vaszkuláris depresszióknak is nevezik.²⁷

1.2. A TÉMAVÁLASZTÁS INDOKLÁSA

A NATO csatlakozáshoz vezető, illetőleg azzal párhuzamosan érlelődő társadalmi változások következményeként az egészséghez és annak megtartásához fűződő jog a honi fegyveres erőn belül is jelentősen felértékelődött. A haderőrendeltetés szerű működésének szabályosan előfeltételévé vált a megfelelő szaktudással rendelkező, felkészített személyi állomány egészsége, és egészségének fenntartása, megőrzése. Az eszközök, képességek, amelyekkel mindez megvalósítható, a honvéd egészségügy eszköztárába tartoznak. Az utóbbi évtizedekben a megelőzés, a gyógyítás, valamint az életfunkciók ellenőrzése, fenntartása, a katonai műveleti területről történő evakuációja, szolgálatra alkalmassá tétele, mint a társadalom biztonságérzete szempontjából nélkülözhetetlen katonai teendők évről-évre egyre inkább reflektorfénybe kerülnek mind a hadseregen belüli, mind az állami szintű egyeztetéseken.^{28, 29}

²⁷Glassman AH.: Depression and cardiovascular comorbidity. Dialogues in clinical neuroscience, 2007; volume 9, No 1.

²⁸A honvédelmi miniszter 103/2011. (IX. 23.) utasítása: Honvédelmi Minisztérium, valamint az irányítása alá tartozó egyes szervezetek szervezeti és létszám racionalizációs feladatairól.

²⁹Kormányhatározat 1208/2011. (VI. 28.) számmal: Az egészségügyi struktúra-átalakítással járó feladatokról, a kiemelt feladatok végrehajtásához szükséges intézkedésekről.

A NATO missziós tevékenysége során, - melyeket a legkülönbözőbb területeken hajt végre -, folyamatos kapcsolatba kerül mindazokkal a kihívásokkal, melyek napjaink biztonsági környezetét befolyásolják. Ezek a kihívások érzékenyen érintik a katonai egészségügyet is, amely területen napjainkban alapvetővé vált a gyors elérhetőség, a pontosság és a naprakészség. Rendkívül fontos az egészségügyi hírszerzés folyamatos fejlesztése, a közegészségügyre veszélyes vegyi anyagok összeírása, a katonai egészségügyi szervek kommunikációs képességeinek javítása. Az egyik legfontosabb prioritást a CBRN (vegyi, biológiai, radiológiai, nukleáris) fegyverek okozta válságokra történő felkészülés jelenti.³⁰

A MH Összhaderőnemi Egészségügyi Doktrínájában³¹ (később MH Egészségügyi doktrína) megfogalmazott küldetés szerint a „katonai műveletekben az egészségügy feladata a küldetés támogatása az élőerő megőrzésén, az élet megóvásán, valamint a maradandó fizikai és mentális károsodások minimalizálásán keresztül”. Ennek megfelelően „egészségügyi szempontból a haderővédelem nem más, mint a harcképesség megőrzése úgy, hogy a harcoló katona egészséges, hadrafogható és alkalmazható legyen, képessége maximumát elérve meghatározott időben és helyszínen”. A katona, mint humán erőforrás értéke felértékelődött, ma már egy katona nagyobb (harci) képesség potenciállal bír, mint korábban, és egy esetleges (egészségügyi okból történő) repatriálás akár a misszió sikerét is kockáztathatja.

A katonai szolgálat változása, a harcos szerepkörének átértékelődése korunk fegyveres erőinek legértékesebb „alapanyagává” magát a katonát, a sokszínű személyiséggel, sajátos egyéniséggel rendelkező egyedi embert teszi. A sokoldalúan képzett, egyre specializáltabb feladatokat ellátó, egyediségének köszönhetően sajátos problémamegoldó képességgel rendelkező állomány tagjának még az átmenetileg megvalósuló, ideiglenes katonai szolgálatra történő alkalmatlansága is már a harci képességek súlyos fokú veszteségét jelentheti.

³⁰ A NATO és a Smart Defence, a Smart Defence és Magyarország; biztonságpolitika.hu, 2014.01.07.

³¹ 703/2007. (HK 18.) MH HEK pk. intézkedés: A Magyar Honvédség Összhaderőnemi Egészségügyi Doktrína kiadásáról

Életfunkcióinak, egészségének megőrzése, fenntartása, ellenőrzése, betegségeinek megelőzése, szükség esetén gyógyítása, majd mielőbb szolgálatra alkalmassá tétele, a katonarvoslás kiemelt, napjainkra egyre inkább nagyra értékelt feladata. A személyi állomány alkalmasságának fenntartása, vagy szolgálatba történő mielőbbi visszaállítás elemi katonai érdek.³²

A harci feladatok végrehajtásának sikeressége múlhat azon, hogy megfelelően kiválasztott és felkészített, a különleges körülményekhez alkalmazkodni képes katona teljesítsen szolgálatot. Ennek eléréséhez azonban nem csupán a missziót teljesítő katonáknak van komoly feladata, hanem a haderővédelemi feladatokat ellátó honvéd egészségügynek is.

Különösen fontos a nők szerepére kitérni, hiszen tudjuk, hogy a depresszió előfordulása erős nemi különbségeket mutat, nők esetében 2-3-szoros prevalenciáról beszélhetünk. Mivel a nők aránya szignifikánsan emelkedik a hadseregeken belül (ez nemzetközi trend), a depresszió vizsgálata, megelőzése felértékelődik.

A Magyar Honvédségben (de nemzetközi adatok alapján is), a nők száma a különbözőbeosztásokban folyamatosan emelkedik. A haderőreform, a munkaerőpiaci helyzet, valamint az utóbbi években a gazdasági válság hatására egyre több nő jelentkezik katonai oktatási intézményekbe, vállalmunkát a Magyar Honvédség kötelékében. Évről évre emelkedik azon fiatal nők száma, akik hivatásos vagy szerződéses tisztként, tiszthelyettesként, vagy szerződéses tisztesként képzelik el jövőjüket. Az újfajta kihívások, valamint a férfi - női dolgozók változó aránya szükségessé teszi a nemek közti különbségek átfogó tanulmányozását és kutatását is.³³

Jelenlegi adatok és felmérések szerint a Magyar Honvédségben szolgálatot teljesítő nők összlétszáma az elmúlt 4-5 évben 16%-ról 20%-ra emelkedett, mely főként a szerződéses tiszthelyettesi és tisztesi állománykategóriában jelentkezik.

³² Dr. Vásárhelyi Tóth Sándor: Agyi érktasztrófák kezelése az MH Honvédkórházban: a személyi állomány sürgősségi ellátásának megszervezése akut fázisban a honvédegeszségügyi ellátás keretében. (2012 PhD értekezés)

³³ Túri Viktória: A pszichés terhelés hatása különleges helyzetekben, különös tekintettel a megküzdési stratégiák nemek szerinti változataira (2010 PhD értekezés)

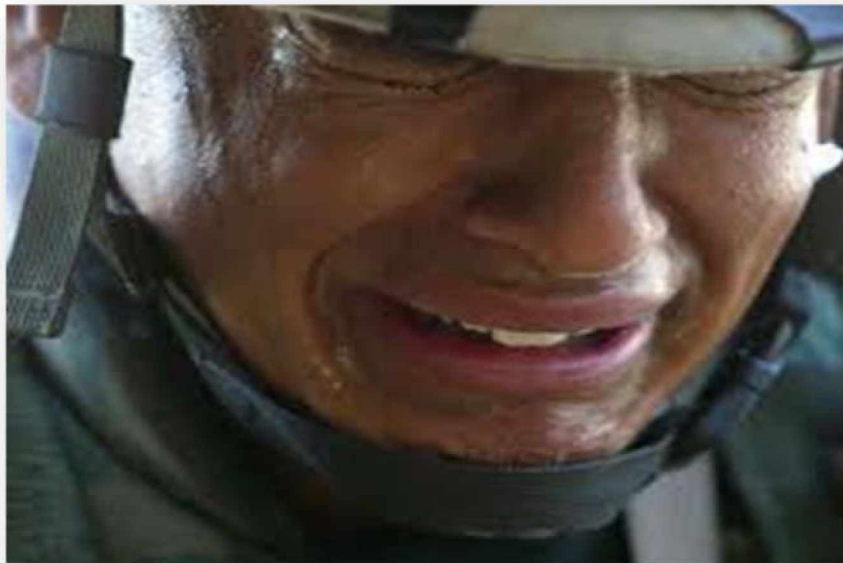
A nők folyamatosan növekvő létszáma egyrészt azzal magyarázható, hogy a katonai közeg is tartalmaz olyan beosztásokat, melyeket a civil életben is inkább nők látnak el (egészségügy, pénzügy, személyügy), valamint valamilyen formában pótolni kellett a hiányzó sorkatonák munkáját is.³⁴

1.2.1. AKTÍV (HARCOLÓ) KATONÁK

A jelenlegi nemzetközi tanulmányok egyre gyakrabban számolnak be arról, hogy az iraki és az afganisztáni háborúban szolgáló, harci bevetésekben résztvevő katonáknál nagy valószínűséggel alakul ki poszttraumás stresszbetegség és depresszió.³⁵ A Millenium Study során, amely talán az egyik legnagyobb prospektív tanulmány, 2001 és 2008 között követték nyomon az amerikai katonák külföldi (Irak, Afganisztán) szolgálata alatt, és azt követően a pszichés állapot alakulását. 55000-ből 40000 katona esetében - akik a missziót megelőzően mentálisan egészségesek voltak - alakult ki depresszió. A misszióban szolgáló és a harci bevetésekben résztvevő katonáknál szignifikánsan nagyobb arányban jelentkezett depresszió, mint azoknál, akik nem vettek részt bevetésekben. Az 1980 után születettek, az alacsonyabb iskolai végzettségűek, a nem házasságban élők, a sorozottak esetében szintén nagyobb volt a depresszió kialakulási valószínűsége. A „katonai szívósság”, amely megfeleltethető a pszichológiai szívósság környezetspecifikus változatának, úgy tűnik, hogy egyfajta védőfaktoroként járulhatott hozzá, hogy egyes esetekben a harci bevetésekben való részvétel ellenére sem alakult ki depresszió, illetve más pszichés betegség.

³⁴Dr. Bolgár Judit - Gál Anna: Gondolatok a katonanők esélyegyenlőségéről az önkéntes haderőre történő áttérés kapcsán: www.hm.gov.hu/hirek/kiadvanyok/human_szemle)

³⁵Wells, T. et al.: A prospective study of depression following combat deployment in support of the wars in Iraq and Afghanistan. Am. J. of Public Health. 2010; 100/1.



A depresszió talán legsúlyosabb következménye az öngyilkosság, mely nemzetközi tanulmányok és adatok alapján az USA hadseregében a második leggyakoribb halálok, de lényeges és gyakori az előfordulás az orosz és brit katonák között is.³⁶

„A CNN az amerikai védelmi minisztérium adataira hivatkozva közölte: 2007-ben 115 katona vetett véget önkezeléssel életének, ilyen magas számra pedig 1990 óta nem volt példa. Ráadásul öt esetből kettőben olyan katonák cselekedtek így, akik épp visszatértek hazájukba egy-egy bevetés után. A Pentagon szerint az öngyilkosságok mögött a megromlott kapcsolatok, az anyagi nehézségek, és a "hivatással és bevetésekkel kapcsolatos problémák" állnak. 2004-ben még "csak" 67 katona követett el öngyilkosságot, a szám azóta folyamatosan emelkedik: 2006-ban már 102-en, a tavalyi évben pedig 115-en haltak meg. Érdekesség, hogy a katonák nagyjából negyede úgy lett öngyilkos, hogy előtte egyetlen bevetésben sem vett részt.”³⁷

³⁶Mahon, M., et al.: Suicide among regular-duty military personnel: A retrospective case-control study of occupation-specific factors for workplace suicide. *The Am. J. of Psychiatry* 2005; 162:1688-1696.

³⁷ Kis Judit (2008): Amerikai hadsereg: Rekordszinten az öngyilkosságok. *Kitekintő.hu*, Magyar külpolitika a világban, világpolitika magyarul http://kitekinto.hu/amerika/2008/06/03/amerikai_hadsereg_rekordszinten_az_ongyilkosságok Letöltve: 2010. 11. 10.

„Az öngyilkosságok száma alapján 2010-ben június volt a legrosszabb hónap az Egyesült Államok hadseregének történetében, egy hónap alatt 32 katona végzett magával - számolt be a CNN hírcsatorna katonai statisztikákra hivatkozva. A katonák közül 11 tartalékos vagy nemzeti gárdista volt, 21-en aktív szolgálatban álltak. Utóbbiak közül heten állomásoztak Irakban vagy Afganisztánban. Az öngyilkosságok száma legutóbb idén januárban döntött rekordot, akkor 28 katona végzett magával. A júniusi adatokat is figyelembe véve 2010-ben eddig 145 amerikai katona ölte meg magát, ami több mint a 2009-es adatok fele, pedig már tavaly is rekordot döntött az öngyilkosságok száma: 245 katona vetett véget az életének. A CNN-nek nyilatkozó katonai tisztségviselők elismerték, hogy még mindig nem tudják, mi okozza az öngyilkosságok számának emelkedését. Az öngyilkosságok ellen küzdő csoportot vezető Chris Philbrick ezredes szerint nincsenek kimutatható tendenciák, az öngyilkos katonák más-más egységnél és állomáshelyen szolgáltak. Az ezredes szerint valószínű, hogy a folyamatos, erős stressz okoz olyan pszichés problémákat (depresszió), ami végzetessé válhat.”³⁸

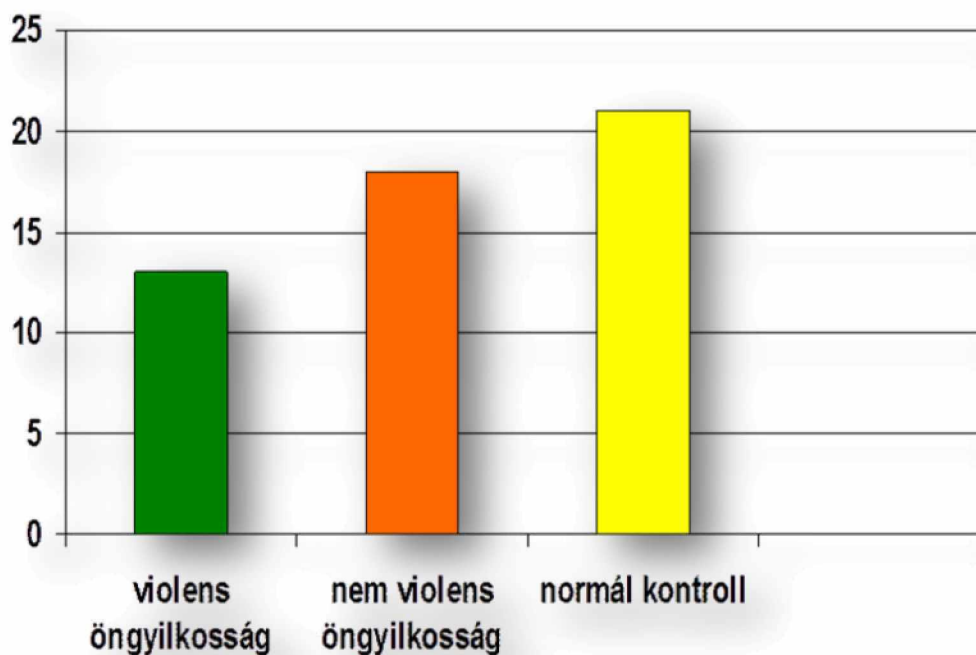
Az alacsony szerotonin szint összefüggést mutat az öngyilkossággal, különösen a violens (agresszív) formákkal. Tudjuk azt, hogy a depresszió kialakulásában is szerepet játszik a szerotonin, így nagy valószínűséggel mondhatjuk, hogy az öngyilkosságok hátterében majdnem mindig depressziót is keresni kell.

³⁸ Origo (2010): <http://www.origo.hu/nagyvilag/20100716-rekordszamu-katona-lett-ongyilkos-juniusban-az-egyedul-allamokban.html> Letöltve: 2010. 11. 10.

3. számú ábra

Szerotonin szint és violens öngyilkosság

Szerk.: Péter László



Forrás: <http://autismodiario.org>: Biological explanations of aggression

Az Amerikai Egyesült Államokban már kidolgoztak egy komplex prevenció programot, hogy segítsék a harci stressz feldolgozását, a depressziós tünetek csökkentését, melynek során az öngyilkosság megelőzésére különösen nagy hangsúlyt helyeztek. Ezt az úgynevezett visszaillesztő programot a Magyar Honvédség Egészségügyi Központja is a megfelelő változtatásokkal igyekezett adaptálni a misszióból hazaérkező katonák ellátása során.

Visszaszűrés:

A külföldi szolgálatról visszatért katonáknak a honvédelmi miniszter 7/2006. (III.21.) HM rendelet 21. § (6) pontja alapján szakorvosi és pszichológiai záróvizsgálaton kell részt venniük, a visszatérést követő 1 héten belül.

A járványügyi szempontból veszélyeztetett területről hazaérkező katonák esetén a veszélyeztetettterületre jellemző mikrobiológiai vizsgálatot is el kell végezni. A rendelet 21. § (7) pontja kimondja, hogy a katona szolgálati tevékenységet csak a negatív záróvizsgálati eredmény után végezhet. A záróvizsgálat szerepe tehát kettős, egyrészt a szakorvosi vizsgálaton azt kell megállapítani, hogy a külföldi szolgálatvégzés során érte-e a katona szervezetét valamilyen a hazaitól eltérő kóroki tényező, és ez okozott-e valamilyen elváltozást vagy betegséget a szervezetben. Másrészt azt kell eldönteni, hogy a katona megfelel-e az eredeti beosztás követelményeinek, azaz visszahelyezhető-e az eredeti beosztásába. Fontos még azt is eldönteni, hogy nem hordoz-e olyan fertőző betegséget, mellyel veszélyezteti a családi környezetet vagy a munkahelyi környezete egészségét.

Az egyes missziók jellegzetességeinek megismerése után ki kellett „választani” azokat a pszichológiai eszközöket, melyekkel mérhetővé váltak azok a képességek, készségek, személyiségjegyek, melyeknek megléte valószínűsíti a külszolgálatra pályázó katonamissziós szolgálatra való pszichológiai alkalmasságát, illetve azt, hogy pszichés károsodás nélkül visszailleszhető lesz a missziót követően. Az alkalmazott tesztek mindegyike tudományos kutatás során került kiválasztásra, melyeket az MH EVI munkatársai dolgoztak ki Dr. Szilágyi Zsuzsanna orvosezredes vezetésével 2004-ben.³⁹

A személyiség vizsgálata

A kutatás során beazonosításra kerültek azok a pszichológiai háttértényezők, melyek megléte biztosítják a katonák lelki egészségének megőrzését: az érzelmek és indulatok kontrollálása, kezelése, pszichés terhelhetőség, együttműködés-készség, a társak által nyújtott támasz elfogadása, saját teljesítményével való elégedettség, kihívás keresése, rugalmasság, magabiztosság, pozitív énkép, stb.

Intelligencia vizsgálata

A megfelelő intellektus a változó körülményekhez való alkalmazkodáshoz és az új információk elsajátításához elengedhetetlen feltétel.

³⁹ Szilágyi Zsuzsanna, Svéd László, Kugler Gyöngyi: Missziós szolgálatot teljesítő katonák interjúval támogatott, összehasonlító tesztbattériás vizsgálata a missziós tünetekre, illetve stressz és coping jellemzőikre nézve; Honvédorvos 2006 (58) 1-2. szám 7-49 oldal

Figyelem vizsgálat

A figyelem, koncentráció minősége jelzi a személy kognitív funkcióinak színvonalát, a feladathelyzetbenvárható viselkedést.

Exploráció

A vizsgálatokat pszichológusi exploráció zárja le, ami a vizsgálat legfontosabb részét képezi, hiszen ekkor van lehetőség megismerni a katona legfontosabb életrajzi, élettörténetiadatait, felvilágosítást kapni szakmai múltjáról, esetleges missziós tapasztalatairól, motivációjáról, családi háttéréről stb. Az előzetes vizsgálatok eredményeinek értékelése után a beszélgetésközponti témája a missziós tevékenység.

A tapasztalatok azt mutatják, hogy a jelenlegi kiválasztási rendszer hatékonyan működik. 2008-ban az 1522 külszolgálatból hazaérkező katona pszichológiai vizsgálata során 4 esetben fordult elő, hogy a katona aktuális pszichés állapotában nem volt képes a szerződéses katonai szolgálat folytatására. Az alkalmatlanság háttérében motivációvesztés, illetve családpiblémák álltak. A katonáknak ebben az esetben is lehetőségük volt az MH Honvéd Egészségügyi Központban működő Mentálhigiénés Osztály szakembereinek segítségét kérni, így akésőbbiekben ismét alkalmassá válhattak a katonai szolgálat folytatására.⁴⁰

Az amerikai adatoknál lényegesen jobb hazai helyzetet magyarázhatja az, hogy a magyar szerződéses katonák másfajta motivációval vállalnak missziós szolgálatot, esetükben leginkább anyagi tényezők dominálnak, ezért a lappangó pszichés tünetek (depresszió) sokszor nem kerülnek felismerésre, kiszűrésre.

Visszaállítás:

A külszolgálat fokozott pszichés megterheléseivel és a hazatérést követő, itthoni körülményekhez való visszaillleszkedéssel együttjáró nehézségek megelőzésére és kezelésére - amint arra a NATO tagállamokban is bőségesen találunk példát - az MH állománya és családtagjai számára reintegrációs (pszichológiai visszaállítás) program keretében nyújtanak segítséget.

⁴⁰ Szilágyi Zsuzsanna, Vendrei Gábor, Juhász Zsolt, Kovács Gabriella, Németh András: Missziós szolgálatot teljesítő katonák alkalmasság vizsgálati rendszere; Sereg Szemle, VII. évf. 3. szám, 51-74 o.

A problémakörrel elsőként a világháborúkatkövetően, a háborús veteránok kapcsán kezdtek el tudományos igényvel foglalkozni. A tömegesen jelentkező harctéri stressz, mint a harcképességet csökkentőtényező komoly figyelmet érdemelt, így a kutatásokat a hadsereg is támogatta. Magyarországon először Ferenczi írt az ún. háborús neurózisról, ahol a lelki traumaa szomatikus folyamatok felett is átveszta kontrollt. A koreai-vietnámi konfliktust követően a veteránok körében tömegesen jelentkezett a PTSD (Poszttraumás Stressz Szindróma), a műveleti területen történő szolgálatteljesítéstakár évekkkel követően. Az iraki háború harcosai, sérültjei kapcsán ismét előtérbe került a jelenség, s annak hosszú évekrekiható emberi, gazdasági, társadalmi konzekvenciái. A pszichológiai visszaillesztés iránti igény a Magyar Honvédségben a 2004-ben indult iraki misszió kapcsán jelent meg. A tapasztalatok értékelésével és elemzésével végigkövethetővé vált a missziós feladatvállalás és a visszailleszkedés lélektani folyamatamind egyéni, mind csoportos szinten, amely lehetőséget adott az állomány pszichológiáitámogatásának egyre árnyaltabb kidolgozására és fejlesztésére is. Az MH reintegrációs programjának főterületei:

- I. Visszaillesztési tréning
- II. Egyéni pszichológiai gondozás
- III. Egészségügyi igényjogosult családtagok pszichológiai gondozása
- IV. Családtagok számára meghirdetett ismeretterjesztő előadások

I. Visszaillesztési tréning

A visszaillesztési tréningek 15-20 fős csoportokban, a visszailleszkedés lélektanifolyamatát követve, a hazatérést követően közvetlenül, majd egy és három hónap múlva kerülnek végrehajtásra. A missziós feladatvállalás fokozott pszichés megterhelésének feldolgozása árnyalt és alaposan előkészített feldolgozási munkát kíván, amelynek céljai szervezeti és egyéni szinten egyaránt megfogalmazhatók.

A visszaillesztési tréning célja szervezeti szinten:

- az egészségi, pszichikai és fizikai alkalmasság, valamint
- a harcképesség megőrzése,
- az állományról és családtagjairól való szervezeti gondoskodás,
- az állomány megtartása, szervezethez való kötődésének erősítése, a fluktuáció mérséklése.

A visszaillesztési tréning célja egyéni szinten:

- a misszióból hazatérő katona pszichológiai visszailleszkedésének elősegítése,
- az élmények feldolgozásának facilitálása,
- pszichésveszteségek feldolgozása, a pszichés sérülések következményeinek mérséklése és a PTSD felismerése, kezelése,
- ismeretátadás a pszichés sérülések káros következményeinek, tüneteinek felismerése érdekében, valamint, hogy képessé és motiválttá tegyünk a katonát szakmai segítségelfogadására.

II. Egyéni pszichológiai gondozás

Az egyéni pszichológiai gondozás a Mentálhigiénés Tanácsadó Iroda keretében, Budapest, Debrecen és Szolnok helyőrségben érhető el, valamennyi egészségügyi igényjogosult számára. A leggyakoribb nehézségek, amelyekben az állomány segítséget kér:

- Misszióból visszatérő állomány visszailleszkedési nehézségei (42%),
- Késleltetetten jelentkező stressz-reakció (3%),
- Veszélyes helyzetek átélése után jelentkező fokozott stressz reakció (Poszt - Traumás Stressz Zavar, (PTSD)) tünetei (5%),
- A misszióval kapcsolatban fellépő családi problémák, konfliktusok (20%),
- Szolgálati jellegű nehézségek, konfliktusok (9%),
- Magánéleti jellegű problémák

III. Egészségügyi igényjogosult családtagok pszichológiai gondozása

A misszió nemcsak a katonát, hanem annak teljes kapcsolatrendszerét is érinti, ugyanakkor a családtagok pszichológiai problémáinak kezelése rendszeres kapcsolattartást, elérhetőséget és a családtámogatásrendszerrel való szoros együttműködést igényelnek. A házastárs a legnagyobb feladatot vállalja: magas stresszterhelés, időhiány, problémamegoldási nehézségei jelentkeznek. A gyermekeket érinti a legnagyobb érzelmi teher. A kisebbek túlzottan kapaszkodnak a szülőbe, síró-sabbá, nyugösebbé, esetleg „hisztisebbé” válnak, míg a nagyobbak tanulmányi teljesítménye romolhat, magatartásuk viharossá vagy túlzottan visszahúzódóvá válhat. A szülők és a testvérek, akik leginkább aggódnak. Jellemzőek a szorongásos, testi tünetekben is megjelenő reakciók. A leggyakoribb nehézségek, amelyekben a családtagok segítséget kérnek:

- A távol lévő családtag érzelmi és a feladatokban jelentkező hiánya
- Előre nem látható nehézségek adódnak, amikor segítséget kell kérni
- Gyermekek nehezen viselik a szülő távollétét
- Aggódás, féltés a vállalt feladat nehézségei miatt
- A hazaérkezés utáni időszak nehézsége: újra egymásra találni.

IV. Családtagok számára ismeretterjesztő előadások

A missziós feladatvállalással és a távolléttel sajátos változás indul el a kapcsolatokban: a katonában, a párjában, gyermekében, szüleiben, testvéreiben. Az előadásorozat célja a családtagok számára pszichológiai ismeretek átadása a misszióval együtt járó lelki, viselkedés és reakcióbeli változásokról és megoldás módjairól. Lehetőség van továbbá a felvetett problémák alapján egyéni-, pár-, vagy családpszichológiai gondozás megajánlására, a szükséglet felismerésének elősegítésére, az igény és a motiváció felkeltésére.⁴¹

⁴¹ Nagy Ildikó: A misszióból visszaérkezők reintegrációs programja és a PTSD kezelésének tapasztalatai a Magyar Honvédségben; Honvédorvos, 2010 (62) 1-2. szám/supplementum



1.2.2. INAKTÍV (LESZERELT, JÁRADÉKOS, NYUGDÍJAS) KATONÁK

Nem mehetünk el szó nélkül a rendszerből frissen kikerült, illetve nyugdíjas katonák mellett sem, hiszen Magyarországon lényegesen nagyobb populációt reprezentálnak az aktív állománnyal összehasonlítva. A Magyar Honvédség haderőreformjának következtében több ezren távoztak az állományból, sokan közülük szolgálati nyugdíjba kerültek, de sokuknak egyszerűen csak megszűnt a beosztása, és jelenleg szolgálati járadékban részesülnek. 25-30 év szolgálati viszony után, 40-55 évesen nem egyszerű ismételt elhelyezkedniük, főleg úgy, hogy megfelelő, a civil szférára is adaptálható szaktudással sokan nem is rendelkeznek. Ráadásul az új foglalkoztatási törvények miatt hivatalosan nem is tudnak elhelyezkedni, mert akkor elveszítenék a járadékukat. Légüres térbe kerülnek, a mindennapos rutin eltűnik életükből, nem tudnak magukkal mit kezdeni, családi, baráti kapcsolataik is megromolhatnak. Ha ez az állapot hosszú ideig fennáll, akkor könnyen megjelenhetnek depressziós tünetek, melyek akár öngyilkosságba is torkollhatnak.

A Magyar Honvédség által kidolgozott rekonverziós programra⁴² égetőbb szükség lenne, mint korábban bármikor, hogy ennek a viszonylag fiatal, tettekre kész populációnak megfelelő munkát, megélhetést tudjon biztosítani, illetve, hogy a fentebb részletezett betegségeket el tudják kerülni, meg tudják előzni.

A Magyar Honvédség talán legnagyobb létszámú populációja a ténylegesen nyugdíjas korosztály. Az életkor előrehaladtával a különböző szomatikus betegségek előfordulása ugrásszerűen megnő (különös tekintettel a kardiovaszkuláris betegségekre), de a pszichés problémák is igen nagy számban jelennek meg. A különböző betegségek, a hozzátartozók, barátok halála, egyéb veszteségek, a reménytelenség, az anyagi problémák együttesen járulhatnak hozzá a depresszió kialakulásához. Mivel ez a korosztály sokszor már fizikailag sem egészséges, ezért a már korábban említett összefüggések esetükben hatványozottan fordulnak elő.

Összességében elmondhatjuk, hogy a probléma komplex, az aktív állomány mellett a nyugdíjas katonákat is érinti, ezért nemcsak egészségügyi, hanem társadalmi, szociológiai aspektusai is vannak.

1.3. A TÉMA ELHELYEZÉSE A MAGYAR HONVÉDSÉG EGÉSZSÉGÜGYI RENDSZERÉBEN

A Magyar Honvédség egészségügyi ellátási rendszerében a depresszió és a kardiovaszkuláris betegségek ellátása csapat -és kórházi szinten egyaránt történik. Csapatszinten döntően a prevenció, a betegség felismerése, szűrése, illetve a már kialakult probléma definitív ellátóhely felé irányítása az elsődleges. A kórházi szinten (Honvédkórház, Rendelőintézet) történik a betegségek tényleges kezelése, az enyhébb formákban ambulánsan, de sok esetben hospitalizációra is sor kerül.

⁴² Dr. Benkő Tibor: Zrínyi Miklós Nemzetvédelmi Egyetem Kossuth Lajos Hadtudományi Kar Hadtudományi Doktori Iskola: A REKONVERZIÓ, MINT A PROFESSZIONÁLIS HADERŐ HUMÁNERŐ FORRÁS GAZDÁLKODÁSÁNAK EGYIK STRATÉGIAI KÉRDÉSE, Doktori értekezés, 2010

A depresszió és a szív-és érrendszeri betegségek bizonyos formái (főleg ha ismétlődnek) a katonai szolgálatra való alkalmasság kérdését is felvetik. A rendszerbe való belépéskor az alkalmasságvizsgáló osztály orvosai is találkozhatnak a problémával, másrészt a későbbiekben felülvizsgálat (FÜV) is szóba jön.

A különböző missziók előtt és után részletes fizikális és pszichológiai vizsgálatok elvégzésével a betegségek nagy része kiszűrhető. A depresszió esetében az Egészségügyi Központ Mentálhigiénés Osztályának munkatársaira hárul nagy szerep, hiszen főleg a visszaszűrés, visszaillesztés alkalmával a változatos tesztek kitöltése és a részletes exploráció után a lappangó depresszív tünetek is felszínre hozhatóak.

Nem feledkezhetünk meg a sürgősségi betegellátó osztály (SBO) munkatársairól sem, hiszen sok esetben oda kerül elsőként a depressziós tüneteket mutató páciens (főleg igaz ez a már leszerelt, vagy nyugdíjas katonákra). A részletes szomatikus kivizsgálást követően pszichiáter szakorvos dönt a beteg további sorsáról, kezeléséről.

Akut kardiális történés után szinte mindig az SBO-ra kerül a beteg, majd állapotának stabilizálását követően a kardiológiai osztály munkatársai folytatják a kezelését.

Összefoglalva láthatjuk, hogy mind az alapellátás (csapatorvosi-csapatpszichológusi hálózat, alkalmasságvizsgálat, SBO), mind a szakellátás (kórház, rendelőintézet, mentálhigiénés osztály) munkatársainak komplex együttműködése révén lehet a betegségeket kiszűrni, diagnosztizálni, kezelni.

1.4. KUTATÁSI CÉLOK ÉS HIPOTÉZISEK MEGFOGALMAZÁSA

1. Klinikai vizsgálatok során bebizonyítani a depresszió és a kardiovaszkuláris betegségek közötti szoros összefüggéseket.
2. Molekuláris biológiai változásokon keresztül igazolni, hogy a depresszió is önálló rizikófaktora a kardiovaszkuláris megbetegedéseknek.

3. Biomarkerek kidolgozása, melyek segítségével a későbbiekben nyomon követhető a depresszió alakulása, illetve a terápia sikeressége is.
4. Olcsó, bárhol elérhető laborvizsgálatok kifejlesztése, melyek a diagnózis korai felállítását, és az antidepresszív terápia hatékonyságának korai megítélését is elősegítik.
5. A már kialakult depresszió monitorozása, a minél hamarabbi visszailleszthetőség, hadrafoghatóság elérése.
6. A vizsgálati eredmények beillesztése a szakmai protokollokba mind hazai, mind nemzetközi (NATO STANAG) szinten.

A kutatási célokat a következő hipotézisek vizsgálatával szeretném alátámasztani:

- a. A keringő endotél progenitor őssejtek (EPC) száma a kardiovaszkuláris betegségek ismert rizikófaktorainak (dohányzás, magas vérnyomás, fizikai inaktivitás, stb.) vizsgálata során jelentősen csökkent. Feltételezem, hogy a klinikai vizsgálatsorán depresszióban is hasonló eltéréseket fogok mérni, ezáltal bebizonyítom, hogy a depresszió is önálló rizikófaktora a szív-és érrendszeri betegségeknek.
- b. Feltételezem, hogy a trombocita aggregáció és a következményes ATP kiáramlásának változása a kiindulási értékhez képest az antidepresszív kezelés 8. napján előrejelzi a major depresszió - Hamilton és Beck Depresszió Pontozókálával objektivizált - tüneteinek javulását. Ez igazolná, hogy az antidepresszív terápia hatékonysága már korai fázisban megítélhető lehet.

1.5. KUTATÁSI MÓDSZEREK

- a. A kutatómunka első lépéseként a tanulmányi és kutatási tervet készítettem el, melyet annak folyamatos és lépésenkénti végrehajtása követett.

- b. A kutatási célok és hipotézisek felállításához szükséges adatokat irodalomtanulmányozással, dokumentumelemzéssel gyűjtöttem.
- c. A szakkönyvtárak anyagában található irodalmi adatok megszerzését és elemzését, illetve a legfrissebb adatok és közlemények felkutatását az internet segítségével tervszerűen folytattam és folytatom jelenleg is.
- d. Tanulmányoztam a katonaegészségügyi témájú PhD értekezéseket, kutatásokat és azokkal kapcsolatos tudományos cikkeket, tanulmányokat, dolgozatokat.
- e. Analízis és szintézis módszereinek segítségével az irodalmi háttéranyag feldolgozását végeztem el.
- f. Kísérleti módszer alkalmazásával invazív módon teszteltem a hipotéziseimet, és igazoltam a kitűzött kutatási célokat.
- g. A kísérleti adatok értékelését és az eredmények értelmezését a matematikai statisztika módszerével kvalitatív és kvantitatív módon végeztem el.
- h. Absztrahálás és általánosítás módszerét alkalmaztam a következtetések levonásához.
- i. A saját beteganyagon szerzett tapasztalataimat feldolgoztam, dokumentáltam és azokat hazai tudományos fórumokon több alkalommal közzétettem.
- j. A kitűzött kutatási célok eléréséhez szükséges elméleti és klinikai ismeretanyag illetve dokumentáció feldolgozása után végeztem el az eredmények rendszerezését és készítettem el az értekezést.

1.6. A DOLGOZAT FELÉPÍTÉSE

A tartalomjegyzék áttekinthetővé teszi a kutatási téma feldolgozásának menetét, annak lépéseit.

A bevezetőben szerepel a tudományos probléma felvetése, a témaválasztás indoklása, illetve elhelyezése a Magyar Honvédség egészségügyi rendszerében. Ugyancsak itt mutatom be a kutatási célokat illetve az alkalmazott kutatási módszereket is.

A főrészben a kutatási téma 6fejezetben kerül kidolgozásra.

A második fejezetben a Magyar Honvédség aktuális egészségi állapotát elemzem, külön kitérve a krónikus stressz, munkahelyi stressz fogalmára.

A harmadik fejezetben ismertetem a depresszió fogalmát, epidemiológiáját, komorbiditását. Itt kerülnek bemutatásra a betegség tünetei, a lehetséges szomatikus szövődmények, valamint egy rövid áttekintés erejéig az elérhető farmako- és pszichoterápiás módszerek is.

A negyedik fejezetben tekintem át a kardiovaszkuláris betegségek főbb jellemzőit, a jelentősebb betegségcsoportokat, és a prevenció kérdését.

Az ötödik részben a depresszió és a kardiovaszkuláris betegségek etiológiai összefüggéseit foglalom össze, különös tekintettel az endotél diszfunkcióra és a vérlemezke aggregációra.

A hatodik fejezetben a biomarkerek jelentőségét tárgyalom, és egy hosszabb alfejezetben bemutatom a depresszió lehetséges biomarkereit is.

A hetedik fejezetben a két klinikai vizsgálatot mutatom be, melynek során a kardiovaszkuláris betegségek és a depresszió összefüggéseit molekuláris szintű változásokon keresztül igazolom. A fejezet első részében az endotél progenitor őssejtek (EPC) számának változásán keresztül bebizonyítom, hogy a depresszió is önálló rizikófaktora a kardiovaszkuláris betegségeknek. Az EPC szám változása a depresszió későbbi monitorozására is lehetőséget ad.

A fejezet második részében a trombocita aggregáció során kiáramló ATP szintjének mérésével az antidepresszív terápia hatékonyságának korai megítélhetőségét vizsgálom.

Az utolsó fejezetben a következtések levonása és a katonai felhasználhatóság szerepel. Az elvégzett tudományos tevékenység összegzése kapcsán bemutatom új tudományos eredményeimet, és szakmai ajánlásokat is megfogalmazok.

A táblázatok és ábrák a szövegben kerültek elhelyezésre. Az idegen szavak és kifejezések jegyzéke, a függelék, a felhasznált irodalomjegyzék, a szakmai önéletrajz és a részletes publikációs lista az értekezés végén található.

2. A MAGYAR HONVÉDSÉG EGÉSZSÉGÜGYI ÉS PSZICHOSZOCIÁLIS ÁLLAPOTA

A Magyar Honvédségnél a pszichoszociális helyzet, klíma, a folyamatosan zajló változásokkal együttjáró súlyos (pálya)bizonytalanság a depresszió, beletörődés, apátia állapotát eredményezték a személyi állománynál. A krónikus stressz jellegzetes következményei mind szomatikus, mind mentális/pszichés egészségkárosodást okozhatnak. Ebben a fejezetben szakirodalmi és empirikus adatokon, vizsgálatokon keresztül mutatom be ezeket az összefüggéseket.

2.1. A SZERVEZETI ÉS SZOLGÁLATI KULTÚRA ÁTALAKULÁSA

Magyarország hadereje a rendszerváltozás kezdete óta örökös változásban van. A rendszerváltozás előtt működő társadalmi-politikai-gazdasági alakulat erőn felül tartott fenn kb. 150 ezer fős haderőt. A rendszerváltozást követő társadalmi-gazdasági berendezkedés elosztási viszonyai nem tették lehetővé a nemzeti össztermék aránytalan védelmi jellegű felhasználását. Fokozatosan átalakultak hazánk biztonsági körülményei és védelmi szükségletei, közös érdek és cél: részt venni az euro-atlanti folyamatban, betagozódni a fejlett polgári társadalmak közösségébe. A nemzetközi folyamatok és korunk fegyveres konfliktusainak tapasztalatai átalakították a haderők küldetésére, alkalmazására, felkészítésére és felszerelésére vonatkozó nézeteket. A békeműveletek, humanitárius akciók és kutató-mentő feladatok könnyen mobilizálható, széles spektrumban alkalmazható professzionális haderő kialakítását és fenntartását igénylik.⁴³

⁴³ Havril András(2005): A szolgálati kultúra megújítása. Párbeszéd 2005. Konferencia sorozat. Vita-indító előadás.

A társadalmi változások lehetővé tették, hogy az ország biztonsági, védelmi igényei, nemzetközi elkötelezettségei, követelményei egyértelműen kalkulálhatóak legyenek, ennek legfontosabb feltételét az ország NATO-ba való belépése teremtette meg. Hasonlóan társadalmi feltételek kellettek ahhoz, hogy az önkéntes haderőre való áttérés folyamatához a megfelelő szakmai előkészítés, kidolgozás és civil kontroll érvényesülése kialakulhasson.⁴⁴

A hagyományos hadseregelfogás fölött tudományosan is, és a közvélemény megítélése alapján is eljárt az idő. A fejlett polgári demokráciákban legalább már két évtizeddel ezelőtt megkezdődött folyamat elérte a magyar védelmi intézményrendszert is. A nagy fegyveres összeütközések valószínűségének csökkenésével kialakult és erősödött az a vélemény, hogy az új típusú kihívások és veszélyek kezelésére a hagyományos felfogású haderők nem alkalmasak, olyan új típusú védelemre van szükség, melynek fenntartásában a társadalom közreműködik, és azt a közvélemény elfogadja. A hadseregben értékteremtő munkára van szükség, ennek alapja pedig a professzionalitás. E fogalom korszerű értelmezése: foglalkozás, szakma, hivatás. Az egyes szakmákba, hivatásba szerveződött tevékenységek a maguk feladatrendszerének megfelelően kidolgozott eljárás móddal különülnek el más tevékenységi, foglalkozási formáktól. Az elkülönülés és elméleti háttér kidolgozottsága adja a szaktudást és a szakmai önértéket. A haderő professzionalitása abban valósul meg, hogy semmi-vel sem pótolható és nem helyettesíthető társadalmi funkciót tölt be. Szervezete, működése jelentős módon eltér más alrendszerektől, a szolgálati kultúra, azaz szervezeti cselekvés specifikus kommunikációs eljárást tesz szükségessé.⁴⁴

A hadsereg tradicionális, normatív értékekre, szimbólumokra épülő, intézményi jellegű rendszere átadja a helyét a nyilvánosság által ellenőrizhető, piaci értékekre támaszkodó, foglalkozási jellegű legitimitásnak.

⁴⁴ Szabó J. (2006): Önkéntes haderő - a védelmi szektor kultúraváltása Magyarországon. Hadtudomány, 16(3).

Ennek megfelelően változik a katonai hivatás motivációs bázisa is:

- a katonák társadalmi tekintélyét jelentő szolgálat vállalása, az elhivatottság, a közösségi értékorientációk helyett a szervezet tagjainak nyújtható kompenzációk (magas fizetés, technikai képzés, egyéni érvényesülés) kerülnek előtérbe;
- az egyes állománykategóriák nem egymáshoz, hanem a hadseregben kívüli azonos szakmaszerkezetű foglalkozásúakhoz hasonlítják helyzetüket;
- az erkölcsi kompenzáció helyett az azonnali készpénzben kifizetett ösztönzés válik meghatározó eszközzé;
- a család egyre inkább privát jelleget kap, a katonai közösségen kívül marad;
- a munka- és lakóhely elkülönül, csökkentve a katona függőségét a hadseregtől.

2.2. A MAGYAR HONVÉDSÉG SZEMÉLYI ÁLLOMÁNYÁNAK PSZICHOSZOCIÁLIS HELYZETE

A rendszerváltás óta folyamatosan tartó változások a Magyar Honvédség rendszerében hatással vannak a szervezet pszichoszociális környezetére. A pszichoszociális klíma olyan környezeti hatások és szabályok összessége, amelyek kihatnak a szervezetre, és annak tagjainak tulajdonságaira, állapotára. A pszichoszociális klíma fogalomkörébe tartoznak például:⁴⁵

- a szociális támogatás és segítségnyújtás;
- a közösség tagjainak bevonása a napi programok megoldásába;
- a közösség tagjainak érzés- és gondolatvilágának nyitottsága;
- a tervezés és végrehajtás önállósága és kezdeményezése;

⁴⁵Hudina, B. (2007): A katonai közösség pszichoszociális környezete. In: Pavlina, Z., Komar, Z. (szerk): Katonapszichológia (I.). Budapest, Zrínyi Kiadó.

- a szabályok és elvárások egyértelműsége;
- a rend és szervezettség foka;
- az ellenőrzés módjai és eljárásai;
- a biztonságérzet.

A jó pszichoszociális klíma háborúban és békében egyaránt feltétele az eredményességnek, a pszichikai harci készenlétnek, a megfelelő felkészültségnek. Ha a feltételek olyanok, hogy azok pszichikai és fizikai integritásunkat fenyegetik, ha a szervezeti hierarchián belül egyes szerepek nem pontosan struktúráltak, destabilizációt és féltelmet érzünk. Ha a közösségen belüli viszonyok nem garantálják a kohéziót és a bizalmat, hanem belső feszültségeket és összeütközéseket generálnak, folyamatos frusztrációban van része az egyéneknek. Sajnos a Magyar Honvédségben zajló változások egyre inkább a pszichoszociális klíma negatív irányú elmozdulását eredményezik, így a frusztráció, agresszió, szorongás, és egyben a krónikus stressz fokozódásához járulhatnak hozzá.⁴⁴

A Zrínyi Miklós Nemzetvédelmi Egyetem Szociológia-, Pszichológia és Pedagógia tanszékének Szociológia szakcsoportja 1996-2006 között végrehajtott egy olyan empirikus vizsgálatot, melynek során feltérképezték, hogy az elmúlt évtized szervezeti változásainak bevezetésével, végrehajtásával milyen tipikus kihívások, feszültségókok jellemzőek a magyar haderőben, milyen a személyi állomány cél-, érték, és motivációs rendszere, az átalakulással kapcsolatos beállítódása, szervezeti teljesítménye, elvárása és a szolgálati, valamint életkörülményeikkel való elégedettsége.⁴⁶ Elemzésük alapján a következőképpen jellemezhetjük a Magyar Honvédség állományának akkori helyzetét:

A közelmúltban lezajlott és jelenleg is folyó változások során a személyi állomány elbizonytalanodása következett be. Az egzisztenciális helyzet romlik, az élet- és munkafeltételek alacsony színvonala jellemzi leginkább a honvédség humánszféráját.

⁴⁶ Kiss Zoltán László (szerk): Szolgálati és életkörülmények, 1996-2006. Katonaszociológiai kutatások. ZMNE, Budapest, 2007.

A jövedelmi visszaesés és tehernövekedés miatt kritikus helyzetbe kerülhet mind a hivatásos tiszti, tiszthelyettesi, mind pedig a szerződéses állomány. Mindez az érintettekben egyre erősödő frusztráció létrejöttéhez vezet, nagy a bizonytalanság és fásultság elsősorban a hivatásos tisztek körében, a fiatalabbak közül is sok a kilépés, a külföldi munkavállalás fontolgatása. A honvédség morális állapota, szervezeti és munkafegyelme is romlik, mára már az utolsó vonzerejét, a pályabiztonságot is elveszítette. A szolgálati és életkörülmények romlása, a felújítások és fejlesztések elmaradása a munkavégzést technikailag és pszichésen is kedvezőtlenül befolyásolja. A személyi állomány túlterhelt, egészségkárosító életmódot folytat, mentálhigiénés problémákkal küzd.⁴⁴

A katonai szervezeten belül, a kutatás alapján, több szinten jelentek meg konfliktushelyzetek, feszültségek. A katonai szervezet és a környezet konfliktusainak eredményeképpen sok hivatásos állományú katona vélte úgy, hogy a több hullámban végrehajtott haderőreform nem mindig átgondoltan, megalapozottan zajlott. A kiszámíthatatlan szervezeti és létszámcsökkentésként megélt haderő-átalakítás és korszerűsítés mindmáig frusztrációt okoz, a veszélyeztetettség és bizonytalanság érzését kelti a katonákban. Megkérdőjeleződik a jövőkép, elkötelezettség, stabilitás, rend, csapatszellem és kohézió, a szolidaritás és a bizalom.⁴⁶A szervezeti működés konfliktusait a meghirdetett és elkezdett strukturális modernizációs próbálkozások generálták. A hivatásos állomány kedvezően reagált azokra a programokra, amelyek egy korszerűbb, ütőképesebb, professzionalizmus jegyeit mutató katonai szervezet létrejöttét tűzték ki célul. A feszültségeket leginkább a megvalósítás mikéntje és hogyanja váltja ki, hiszen a tényleges társadalmi-politikai támogatottság alacsony szintű, a szükséges anyagi-pénzügyiforrások nem biztosítottak, beosztások szűnnek meg, létszámleépítés mellett a bennmaradó állomány túlterheltté válik. Az ellátandó feladatok nem csökkenek, a tényleges haditechnikai modernizáció elmarad és továbbra is hiányzik a gyakorlatorientált oktatás és képzés. Mind a hivatásos és mind a szerződéses állomány negatívan vélekedik az előmeneteli lehetőségek alakulásával, az illetményrendszerrel, a munkavégzéshez szükséges eszközök meglétével (illetve annak hiányával), a napi munkavégzés kiszámíthatóságával, az emberekről való gondoskodással, az információáramlással kapcsolatban.⁴⁶

Az interperszonális, azaz egyéni szintű konfliktusok elsősorban szerepkonfliktusokból, egzisztenciális pozíciókat érintő feszültségekből, személyes, munkatársi súrlódásokból származnak. A NATO-csatlakozásunkat követő átmeneti optimizmus után viszonylag rövid időn belül jelentős feszültségek észlelhetőek a személyi állomány körében, főként az őket ért stresszhatások következtében. A kiváltó okok elsősorban a bizonytalanság, a jövőtől való félelem, a munkanélküliség által való veszélyeztettség érzete és a túlhajszoltság. Az állomány nagy része az eddigi tájékoztatók, felkészítések, a korábbi átszervezések tapasztalatai alapján kevés segítségre számíthat az esetleges kilépési problémák kezelésében.

Az internetes kutatásaim során sajnos nem találtam olyan aktuális vizsgálatot, mely a személyi állomány jelenlegi pszichoszociális helyzetét elemezné, de feltételezésem szerint a fentebb leírtak továbbra is fennállnak, fenntartva az állomány folyamatos elbizonytalanodását.

2.3. A VÁLTOZÓ PSZICHOSZOCIÁLIS KLÍMA EGÉSZSÉGÜGYI ÉS PSZICHÉS KÖVETKEZMÉNYEI

A Magyar Honvédség szerkezetében végrehajtandó változások szükségszerűek voltak. Mind a külső környezet, mind a belső erők egyre intenzívebben igényelték és igénylik napjainkban is a struktúra átalakítását, a feladatok végrehajtási feltételrendszerének letisztázását, biztosítását. Tény, hogy folyamatosan változások zajlanak, amelyek a személyi állomány egy részének egzisztenciális biztonságát veszélyeztetik és kitekintve a társadalomba, ez történik a gazdasági és az állami szférában is. A jelenség általános, az egyéneknek meg kell tanulniuk a túlélést.⁴⁷Egyéni szinten a változásokhoz való hozzáállást szemlélteti az úgynevezett Borgen-Amundson modell⁴⁷, amely folyamatként kezeli a jelenséget és az egyes állapotokat sajátos magatartásváltozással jellemzi. A szervezet sikeressége azon múlik, hogy mennyire képes ezeket a „szükségszerűen” bekövetkező állapotokat felismerni és megfelelően kezelni.

⁴⁷ Kolossa László (2009): A haderőátalakítás emberi oldala. Hadtudományi Szemle 2(4).

Ebben a vezetőnek (parancsnokok) kulcsszerepe van, ismernie kell a beosztottait, tisztában kell lennie az általa vezetett szervezeti egység hatalmi viszonyaival, a szervezeti mikrokultúra elemeivel, azok kapcsolataival. A következő fázisokra kell odafigyelni a szervezeti változások során:

- **Bénultság:** A változással való szembesülés rövid időszaka, amelyben az egyén nem tudja megítélni, hogy a folyamat milyen hatással lehet az ő személyes sorsát illetően. Jellemző az információk rendszertelen és szüretlen gyűjtése, a befolyásolhatóság.
- **Tagadás:** Az ismeretlentől való ösztönös félelem az alapja, hiszen az információhiány következtében nem láthatók előre a következmények, így kézenfekvő reakció a változás szükségességének tagadására törekvés.
- **Harag:** Akkor következik be, ha a változás során a személyt érő veszteségek meghaladják az elérhető nyereségeket.
- **Alkudozás:** Vélt vagy valós információk birtokában a lehető legjobbat kihozni a már elkerülhetetlennek ítélt helyzetből. Valós tárgyalási helyzet a haderő szigorú hierarchiája miatt nem alakulhat ki, a hatalmi különbségek miatt a vezető akarata érvényesül.
- **Depresszió:** A sikertelennek tekintett alkudozás eredménye. Jellemzője a bezárkózottság, lehangoltság, a kommunikáció kerülése és az általános borúlátás.
- **Beletörődés:** A helyzet, a változások tényének tudomásul vétele, a személyt érintő kedvezőtlen elemek látszólagos elfogadása. A személy, amennyiben nem lát a várakozásainak megfelelő változásokat, keresi a saját érdekeinek megfelelő alternatívákat.
- **Lelkesedés:** A változások előnyös vonzatainak felismerése illetve a szervezet felépítésére és működésére vonatkozó egyéni elképzelések megvalósulásának reménye és lehetősége.
- **Stagnálás:** A lelkesedés elmúlásával a megváltozott helyzetbe történő beilleszkedés időszaka. A feladatok végrehajtása az új helyzetnek megfelelően, normális ütemben zajlik.

- **Frustráció:** Ebbe a stádiumba akkor kerülhet az egyén, amikor megítélése szerint a jól működő szervezetre, számára megmagyarázhatatlan okokból külső, negatív következményű változást serkentő behatást gyakorolnak, vagy ha az eddig meglegedettséggel bíró munkáját kritika éri és okát nem érti.
- **Apátia:** Egymást követő intenzív hatású, az egyén számára összefüggések nélküli változások eredménye. Nem érdekli, hogy mi van a szervezetben, célja a szükséges minimális teljesítménnyel való túlélés.

Minden változásnak központi tényezője a bizonytalanság, amely ha tartósan fennáll, akkor a krónikus stressz egyik forrásává válik.

Egyre több bizonyíték van arra vonatkozóan, hogy a munka pszichoszociális jellemzői hozzájárulhatnak a krónikus stressz kialakulásához, ezáltal súlyos egészségi problémákhoz vezethetnek.⁴⁸ A stressz nem szükségszerűen rossz, hanem nélkülözhetetlen az élet különböző káros hatásainak leküzdésében, a változó környezeti hatásokhoz való alkalmazkodásban. A stresszorok különbözőek lehetnek, de azonos biológiai stresszt váltanak ki, hatásuk kizárólag attól függ, hogy mennyire veszik igénybe a szervezet alkalmazkodóképességét. Azok a munkahelyi pszichoszociális tényezők, amelyek distresszt okoznak számtalan forrásból származhatnak, például: a magas követelmények, a hétfégi munka, a munkahelyi bizonytalanság, a segítő munkatársi kapcsolatok hiánya, a felettestől kapott támogatás hiánya, nem megfelelő fizetés, megnövekedett túlórák, váltott műszak.⁴⁸

2.3.1. A KRÓNIKUS STRESSZ ÉS AZ EGYES MEGBETEGEDÉSEK

Fontos hangsúlyozni, hogy a stresszreakció folyamata alapvetően hasznos, a szervezet alkalmazkodását szolgálja.

⁴⁸ Salaveczy Gyöngyvér: Munkahelyi stressz és egészség. In: Kopp M. (szerk). Magyar lelkiállapot 2008. Esélyerősítés és életminőség a mai magyar társadalomban. Budapest, Semmelweis Kiadó, 2008. 288-297. o.

Amikor a stresszor jelenlétét az agyunk érzékeli, a központi idegrendszerben először a limbikus területek aktiválódnak, innen a kérgi asszociációs területekhez jut az információ feldolgozásra.⁴⁹ Amennyiben az inger újnak és fenyegetőnek minősül, jelzés érkezik a hipotalamuszba, amely aktiválja a szimpatikus idegrendszert és a neuroendokrin jelzőrendszereket.

A szív-érrendszeri megbetegedések kialakulásában a tartós szimpatikus aktiváció központi szerepet játszik: az artériák tartós összehúzódása, a vérnyomás és pulzusszám emelkedése, a vérkeringés átrendeződése, a vese víz és só visszatartása magasvérnyomás betegség kialakulásához vezethet. A tartós vércukor és vérzsír emelkedésfokozza az arterioszklerózis kialakulását, a vér fokozott alvadékonysága növeli a szívinfarktus kockázatát.⁴⁹

A neuroendokrin változások immunrendszerre gyakorolt hatásai összetettek. Az akut stressz fokozza az immunaktivitást, a krónikus csökkenti. Kísérleti körülmények között, fokozott stresszhatásnak kitett állatokban kimutathatóan nő a daganatos megbetegedések valószínűsége.

A krónikus stressz zavart okoz a szexuális működésben, a szabálytalanná váló légzésritmus és az immunrendszer működésének zavarainak következtében a légzőszervet érintő megbetegedések kockázata is nagyobb. A stressz kiemelt szerepet játszhat a pszichiátriai zavarok kialakulásában is. A kimerülés leggyakrabban alvászavarok, szorongásos zavarok, hangulatzavarok formájában jelentkezhet.⁴⁹

Milyen tényezőkön keresztül és hogyan vezethet a munkahelyi stressz például a szív-érrendszeri megbetegedésekkel összefüggésbe hozható emelkedett mortalitáshoz? A hazai mintán végzett kutatások szerint, a Hungarostudy 2002-2006 felmérés szerint a szív-érrendszeri megbetegedéseket a hétfélig munka, a munkahelyi alacsony kontroll-jelentős mértékben magyarázza.⁴⁸

⁴⁹ Stauder Adrienn (2008). Stressz és stresszkezelés szerepe az esélyerősítésben. In: Kopp M. (szerk). Magyar lelkiállapot 2008. Budapest, Semmelweis Kiadó.

A munkahelyi kontrollnak két összetevője van: a képességek feletti kontroll, amely azt jelenti, hogy a dolgozónak lehetősége nyílik-e arra, hogy képességeit és készségeit kamatoztassa a munkája során. A másik összetevő a munkakörülményekre vonatkozó döntési jogköröket foglalja magában.

Néhány epidemiológiai adat Magyarországról a 2002-2006-ig tartó Hungarostudy reprezentatív felmérése alapján⁵⁰ a 25-64 éves korosztályban a magyarországi standardizált halálozási kockázat:

- a szív érrendszeri okok miatt mind a férfiak, mind a nők esetében 3.1-szer,
- a daganatos halálozás a férfiak esetében 2.2-szer, nőknél 1.6-szor,
- az emésztőszervi - nagyrészt alkohollal kapcsolatos - halálozás a férfiak esetében 5.5-ször, nőknél 4.6-szor,
- a külső ok, öngyilkosság, gyilkosság miatti halálozás a férfiak esetében 2.2-szer, a nőknél 1.7-szer magasabb arányú, mint az EU országok átlaga.

Manapság Magyarországon a KSH 2013-as adatai szerint a születéskor várható átlagos élettartam férfiak esetében 71.6 év, míg nőknél 78.7 év. A vezető halálokok mindkét nem esetében a keringési rendszer betegségeiből adódnak. Ezek a 65-74 éves kor feletti populációban az összhálaózás 50-52%-át teszik ki. Második helyen a daganatos megbetegedések, majd a krónikus májbetegség és májzsugor, a krónikus légzőszervi megbetegedések állnak.

A mortalitási és morbiditási okok és százalékos arányok a Magyar Honvédségnél az országos mintához hasonlóan alakulnak, csak hogy jóval hamarabb, fiatalabb életkorban alakulnak ki a halálozásért felelős megbetegedések. A nyugdíjkorhatárt elért tiszték és tiszthelyettesek 70%-a nem éri meg a 70 évet, 25 %-a meghal 65 éves korára.

⁵⁰ Kopp Mária, Rózsa Sándor, Skrabski Árpád: A Hungarostudy 2002 és a Hungarostudy 2006 követeéses vizsgálat kérdőívei. In: Kopp M. (szerk). Magyar lelkiállapot 2008. Esélyerősítés és életminőség a mai magyar társadalomban. Budapest, Semmelweis Kiadó, 2008. 34-43 o.

A Magyar Honvédség személyi állományának 2013. évi egészségügyi szűrővizsgálatán a kötelezett 13063 főből 8070 fő jelent meg. Az eredményekből kimutatható, hogy diagnosztizált betegségben, elváltozásban szenvedők aránya 32% volt. A morbiditási mutató értéke az életkor előrehaladtával növekszik, 45-50 év felett meghaladja az 50%-t. A szűrővizsgálaton részt vett személyi állomány 16.44%-a szedett rendszeresen gyógyszert egészségügyi probléma miatt. A leggyakoribb krónikus, nem fertőző megbetegedést (17%) a keringési rendszer betegségei jelentették. A személyi állomány körében magas arányban fordultak elő pszichoszomatikus tünetek, melyek közül az elmúlt 6 hónapban a fáradtság, idegesség, rosszkezd és alvászavar volt a leggyakoribb. Kiemelkedően magas volt (61%) a túlsúlyosak és az elhízottak aránya. A személyi állomány 25%-a fizikailag inaktívnak vallotta magát. Az egészségkárosító magatartásformák közül a dohányzás prevalencia értéke hasonló a civil populációhoz, 30% körüli volt. A felmérést végzők megállapították, hogy a korhatár előtti, 25 év utáni szolgálati nyugdíj megszüntetésével, az aktív szolgálati idő kiterjesztésével a bemutatott vizsgálati eredmények alapján előrejelezhető, hogy pár év múlva, a 65 éves felső korhatárhoz közelítő állományjelentős részének már olyan egészségi, pszichikai, fizikai kihívásokkal kell szembenéznie, melyek a napi munkavégzésüket, szolgálatképességüket is akadályozhatják.⁵¹

A Hungarostudy 2002-2006 felmérése alapján a 40-69 éves férfiak között azoknál, akik munkahelyi bizonytalanságot, alacsony kontrollt tapasztaltak a halálozási valószínűség a háromszorosára nőtt. A nők esetében az alacsony társas támogatás bizonyult a halálozás egyik rizikófaktorának.⁵⁰ Az alacsony munkahelyi kontroll, az alacsony munkatársi támogatás, a főnökkel és a munkával való elégedetlenség, a bizonytalan munkahely előrejelzője volt a depresszió kialakulásának.⁵² A felmérés további eredményei szerint, aki a munkahelyén erőfeszítés-jutalom egyensúlytalanságot, munkahelyi bizonytalanságot, alacsony munkatársi támogatást tapasztal, illetve túlvállaló magatartás jellemzi őt, annál közel háromszor nagyobb annak a valószínűsége, hogy általános egészségi állapotát rossznak ítéli meg, azokhoz képest, akik ezeket a stressztényezőket nem élik meg.

⁵¹ MH EK: Összefoglaló jelentés a Magyar Honvédség személyi állományának 2013. évi egészségügyi szűrővizsgálatáról, 2014. január

⁵² Kopp Mária, Stauder Adrienn, Purebl György, et al (2007): Work stress and mental health in a changing society. *European Journal of Public Health*, 18(3): 238-244.

A mentális egészségre vonatkoztatva a közepes vagy súlyos depresszióra utaló tünetek jelenléte a túlvállalással jellemzett dolgozók körében a legvalószínűbb. Szoros összefüggés mutatkozott a depresszió tünetei és az erőfeszítés-jutalom egyensúlytalanság, a munkahelyi bizonytalanság és az alacsony munkatársi támogatás között is. Alkoholfogyasztással kapcsolatos problémák előfordulása közel duplájára nőtt, ha a személy erőfeszítés-jutalom egyensúlytalanságot, munkahelyi bizonytalanságot vagy alacsony munkatársi támogatást tapasztalt.⁵⁰

Más longitudinális vizsgálatok szerint a munkahelyi kontroll, a követelmények és az alacsony munkatársi támogatás, valamint a magas erőfeszítéssel alacsony jutalom mellett végzett munka, a túlvállalás, a munkahelyi igazságtalanság összefüggést mutatnak a szív-érrendszeri megbetegedések miatti halálozással. A követelményeken érthetjük a feszített munkatempót, az időnyomást, a megterhelő munkát, de a különböző és egymásnak ellentmondó elvárásokat is. A munkahelyi társas támogatásnak két típusa van: az érzelmi támogatás, valamint a munkatársaktól, felettesektől a feladatvégzéshez kapott segítség. A túlvállaló személyt pedig olyan attitűdök jellemzik, mint a fokozott teljesítmény, az elismertség utáni vágy magas szintje, és a munkából való kivonódás magas szintje. Rendkívüli erőfeszítéssel végzi munkáját, küzd az elismerésért, de ezzel az idő előtti kimerülést kockáztatja, így a hosszú távú tartós sikerek elérését és az egészségét veszélyezteti.⁴⁸

2.3.2 AZ ALKALMAZKODÁS NEHÉZSÉGEI A MEGVÁLTOZOTT KÖRÜLMÉNYEKHEZ

Az előzetesen alaposan kiválogatott hivatásos állomány gyenge alkalmazkodóképességének okai különböző természetűek lehetnek: egyenlőtlen feladatelosztás következtében előállt motivációcsökkenés, a szükségletek kielégítésének elmaradása, a katona munkájának helytelen vagy felületes értékelése, a katona túlzott igénybevételenek következményeként fellépő fáradtság és kimerültség, stb.⁵³

⁵³Trut, V., Trlek, M., Pavlina, Z. (2007). A helyes és helytelen katonai magatartás. In: Pavlina, Z., Komar, Z. (szerk). *Katonapszichológia (II.)*. Budapest, Zrínyi Kiadó.

Békeidőszakban frusztrációs helyzetet teremthet a beosztás- vagy munkahelyváltás, akár egy új beosztásba való kinevezés, amely iránt az illető nem érez kellő motiváltságot. Ez a változás erősíti a frusztráció valószínűségét, különösen, ha a tartózkodási hely megváltoztatását, családtól való elszakítottaságot is maga után vonja. Az új helyzet, az új elvárások és munkatársak, különösen az új parancsnok olyan jelentős változásokat jelentenek, amelyekhez gyorsan és eredményesen kell alkalmazkodniuk.

A nem egyértelmű feladatok és feltételek, a munka minőségére vonatkozó visszacsatolás hiányosságai a hadseregben akadályai lehetnek a sikeres alkalmazkodásnak. Minden egyes katona, akkor végzi legjobban a feladatát, ha időben tájékoztatják, hogy mikor, mit kell tennie, amikor ismeri a felelősségét és van visszacsatolás az elvégzett feladattal kapcsolatban. Sokszor ennek a visszajelzésnek a hiánya jelentheti a legnagyobb frusztrációforrást és itt nem hanyagolható el a büntetésnek, dicséretnek a magatartást befolyásoló hatása sem.⁵³

A hadsereget minden más rendszernél nagyobb mértékben jellemzik a szigorú, hierarchikus viszonyok, amelyek a kívánatos kommunikációs viszonyokat veszélyeztetik, és ez egyre nagyobb feszültséget, elégedetlenséget szülhet.

Rossz következményekkel járhatnak az előléptetést, továbbtanulást akadályozó jelenségek, de azok is, amikor nincsenek egyértelmű kritériumai vagy kidolgozott rendszere a katonai karrier folyamatának.⁵³

Mindezek a konfliktusos helyzetek és állapotok akár erős indulatokat válthatnak ki, másrészt az elérni kívánt cél lehetetlensége miatt az egyén elveszítheti pozitív énképét, önbecsülését. Ilyenkor minden személyes sikertelenség tragikusabbnak látszik és ezeket személyes alkalmatlansággal, és gyengeséggel magyarázzák. A frusztrált embert az agresszió és szorongás keríti hatalmába, a várható reakciók ezután már egy zárt körforgásban keringenek: a frusztráció sikertelenséget szül, a sikertelenség aggodalmakat, az aggodalom következménye az újabb frusztráció.

Egyre több az olyan helyzet, amelyeknek nincs kielégítő megoldása, de nem lehet elhagyni a helyzetet, és ilyen feltételek mellett az egyén nem tud alkalmazkodni. A létrejött feszültség tovább tart, a szorongás állandósul. A kellemetlenséget, a feszültséget az ember szeretné csökkenteni és ennek számos patológiás megoldása jöhet létre.

Ezen feszültségek, frusztrációk csökkentésére, megelőzésére számos eszköz áll rendelkezésre, melyek közül számos elem megjelent a Magyar Honvédségnél is. Elég, ha csak az újonnan bevezetésre került előmeneteli rendszerre gondolunk, melynek segítségével, sokkal tervezhetőbbé válik a jövő, a katonai karrier kialakítása is leegyszerűsödhet.

A Magyar Honvédségben a szolgálati kultúra megváltozott, és ez érinti a honvédség, mint egy speciális munkahely pszichoszociális klímáját is. A katonai szolgálat békeidőben a Magyar Honvédségnél egy specifikus megjelenési formáját képezi a munkahelyi stressznek. A folyamatos változások és átalakulások során aktuálisan jelen van mind a munkahelyi bizonytalanság, mind az alacsony munkahelyi kontroll, a túlvállalások sora, a magas erőfeszítésre való törekvés, ugyanakkor az anyagi juttatás, az elismerés és karriertámogatás nem megfelelő. Számos kutatás bizonyítja, így Magyarországon a Hungarostudy felmérései, hogy mind szomatikus, mind pszichés megbetegedések kialakulásában, direkt és indirekt folyamatokon keresztül jelentős szerepet játszik a krónikus stressz. Amennyiben nem sikerül konstruktív módon megoldani a helyzeteket, a folyamatos frusztráció, stressz megélése vagy a szakma elhagyását, vagy az alkalmazkodás sikertelenségét, a megküzdési kapacitás összeomlását eredményezheti, és ennek következménye lehet számos szomatikus és mentális megbetegedés kialakulása, a korai halál.

3. A DEPRESSZIÓ

Az utóbbi évek felmérései alapján a népesség körében a depresszió az egyik leggyakrabban előforduló pszichiátriai zavar, élettartam prevalenciája 17-20%-ra tehető. Ebben a fejezetben bemutatom a depresszió fogalmát, megjelenési formáit, epidemiológiai adatokon keresztül megerősítem a probléma jelentőségét. Rövid kitekintést adok a jelenleg rendelkezésre álló terápiákról is. Végül egy korábbi vizsgálat bemutatásával hangsúlyozom a depresszió és a kardiovaszkuláris betegségek magas komorbiditását.

3.1. A DEPRESSZIÓ FOGALMA

A hangulatzavarok a pszichiátriai megbetegedések azon csoportját alkotják, amelyben a hangulat tartósan valamely szélső irányba tolódik el, amit a környezet történései nem, vagy alig befolyásolnak. A hangulat, vagyis az általános közérzet megváltozása együttjár a magatartás, az érzelmi reakciók, a kognitív és vegetatív funkciók zavarával. Majdnem mindig károsodnak az interperszonális és szociális kapcsolatok, a munkahelyi teljesítmény. A hangulatzavarokra jellemző a pszichés, szubjektíven megélt kellemetlenség, a szomatikus diszfunkció és a szociális, interperszonális nehézségek hármasa.

A klasszifikációs rendszerek szerint a diagnózis felállításának kritériuma, hogy a tünetek elég intenzívek legyenek ahhoz, hogy a normál életvitelt, társadalmi szerepeket, funkciókat befolyásolják, és meghatározott ideig álljanak fenn.

A depresszió kifejezést a mindennapi életben tág értelemben használják. A veszteségek, csalódások, életnehézségek kapcsán jelentkező reakciókat gyakran társítják depresszióval. A depressziót sokszor elkerülhetetlen élettapasztalatnak tekintik, amit mindenki átél legalább egyszer az élete folyamán, és ami akarattal legyőzhető. A depresszióknak ez a szemlélete nem különíti el az átmeneti, veszteséggel kapcsolatos normális lehangoltságot, bánatot a klinikai depressziótól.

Ez utóbbi súlyos, orvosi értelemben vett betegség, érinti az egész embert, közérzetét, teljesítményét, testi és lelki funkcióit, kapcsolatrendszerét. A depressziós beteg szubjektív élményvilágára a bezártság, reménytelenség, kilátástalanság, magatartására a gátoltság, elszigetelődés, közérzetére a diszkomfort jellemző. Kulcstünete a lehangoltság, boldogtalanság, az érdeklődés beszűkülése, az örömeire való képesség elvesztése, ehhez jellegzetes kognitív (megismerő) és motoros változások, fizikai tünetek társulnak.⁵⁴

A depressziós betegek sokféle jelzőt használhatnak a hangulatuk leírására: szomorú, reménytelen, lehangolt, gyötrelmes lelki fájdalom. Arról számolnak be, hogy minden szellemi tevékenységüket valami sötét, baljós komorság hatja át. A hangulati nyomottság mindig jelen van, de ez nem feltétlenül a legszembetűnőbb tünet. Az is előfordulhat, hogy a beteg nem panaszolja, még akkor sem, ha magatartása nyilvánvalóan utal a depresszió jelenlétére, sőt egy ideig képesek a környezetük előtt is titkolni ezt.⁵⁴

Az unipoláris depresszió mind előfordulási gyakoriságát, mind egyéni és társadalmi jelentőségét illetően a pszichiátria és az orvostudomány egyik legfontosabb problémája. A Világbank felkérésére, a Harvard Egyetem munkatársai által végzett felmérés szerint az unipoláris major depresszió 1990-ben a világon a negyedik leggyakrabban munkaképtelenséghez vezető betegség volt, és a 2020-ra szóló előrejelzések szerint az iszkémiás szívbetegség mögött a második helyet foglalja majd el.⁵⁵

A depresszió a hangulati élet tartós, negatív irányú megváltozásával járó betegség, amelynek klinikai képét a pszichológiai, kognitív, vegetatív, illetve szomatikus tünetek esetenként igen változatos kombinációja alkotja. A depresszió orvosi értelemben vett betegség és nem azonos a nemkívánatos külső környezeti tényezők által okozott rossz egyéni és társadalmi közérzettel. A depresszió diagnózisának felállításához meghatározott számú tünetnek, meghatározott ideig kell fennállni.

⁵⁴Szádóczy Erika: A hangulatzavarok klinikai megjelenése. In.: Szádóczy Erika, Rihmer Zoltán (szerk.) Hangulatzavarok. Medicina, Budapest, 2001. 26-59. o.

⁵⁵Murray CJ, Lopez AD. The Global Burden of Disease. World Health Organization, Geneva, 1996.

Az unipoláris depresszió súlyosságát illetően megkülönböztetünk major, ill. minor depressziót: ha utóbbi krónikus lefolyást mutat, és legalább két éve fennáll, disztímiás betegségről beszélünk.⁵⁶

A nemzetközi és hazai vizsgálatok szerint a felnőtt lakosság több, mint 15%-a legalább egy súlyos depressziós epizódon átesik élete során.

Az 1980-as évek közepétől jelentős fejlődés kezdődött a depressziók klinikai osztályozása, a biológiai és pszichoszociális háttértényezők feltárása, és a hatékonyabb gyógyszeres és nem gyógyszeres terápiák kifejlesztése révén.⁵⁷

3.2. DEPRESSZIÓ TÜNETTANA, DIAGNÓZISA

3.2.1. DEPRESSZIÓ KLINIKAI MEGJELENÉSE

A depresszió alaptünetei a lehangoltság és az öröme, élvezetre való képesség elvesztése.

- *A hangulati nyomottság* mindig jelen van, de ez nem feltétlenül a legszembetűnőbb tünet. Típusos esetben a hangulat a reggeli órákban a legrosszabb, külső történések nem, vagy alig befolyásolják. Irritabilitás is előfordulhat, ilyenkor apró kérésre vagy frusztrációra a beteg nyűgössé, kelletlenné válik.
- *Az anhedónia*, az érdeklődés és örömeztettség csökkenése, a pozitív érzelmek átélésének alacsony szintje a depresszió másik alaptünete. Gyakran már a betegség kezdeti szakaszában megfigyelhető, hogy a beteg nem mutat lelkesedést olyan dolgok iránt, amelyeket korábban élvezett.

⁵⁶American Psychiatric Association. Practice guideline for the treatment of patients with major depressive disorder (revision). Am J Psychiatry 2000; 155 (Suppl.): 1-45.

⁵⁷ Rihmer Zoltán, Rutz W. (1999): Depresszió és öngyilkosság férfiaknál. www.medlist.com/Hippocrates/II/3/169.htmLetöltve: 2010. 04. 20.

- Úgy érzi nincs kedve, lendülete az élethez, nincs öröme a mindennapi dolgokban. Gyakran minden szociális összejövetel elől elzárkózik. A jutalmazó rendszer hibásan működik, de a negatív stimulusok felismerése és az erre adott reakció nem változik. A depresszív egyénnek az arckifejezése általában negatív érzelmet tükröz.
- *Energiacsökkenésről* csaknem minden depressziós beteg beszámol. Ez nehezíti az iskolai, munkahelyi teljesítést, csökkenti a motivációt, az új dolgok befogadási készségét. Feladatait, addig vállalt szerepeit nem képes ellátni, szociális aktivitása csökken.
- *Negatív kognitív séma* a depresszió további jellegzetes tünete, amely vonatkozik a percepcióra, információfeldolgozásra és az értékítéletre. Az általános percepciódeficit mellett a depressziós beteg világról alkotott képét egy olyan speciális szűrő alakítja, amely nem engedi át a pozitív dolgokat. Az érzelmek felismerésének és diszkriminációjának képessége ugyancsak csökken, az információfeldolgozás egysíkú, ennek következménye a túláltalánosítás és a különbségek elmosása. A világról nyert információk feldolgozásában ugyancsak a negatív színezet dominál, a jelenben minden eseménynek a negatív oldalát látja, úgy gondolja, mindent rosszul csinál, önbizalma elvész, nem vállal új feladatokat. Élete értéktelen, a környezete számára teher. Az asszociációk gátoltak, nehézkesek, az emlékezet hézagos, egyirányú, büntudat, önvádolás jellemzi őket, a koncentráció nehezített.
- *Pszichomotorium változásai* is megjelennek bizonyos súlyossági szint felett, gátoltság vagy agitáció formájában. A gátolt betegek mindent lassabban csinálnak, a kognitív lelassulás gyakran a beszéd lassulásában, elhalkulásában, monoton, elszegényedett voltában nyilvánul meg. Az agitált betegek nyugtalanok, enyhe formában kéztördelés, lábmozgatás figyelhető meg, súlyosabb esetben nem képes egy helyben ülni, föl-alá járkál.

- Az aktivitás csökkenésével párhuzamosan *beszűkülnek a szociális tevékenységek, interperszonális kapcsolatok*. Itt az érzelmi kommunikáció károsodásának is szerepe van.
- A *vegetatív tünetek* gyakoriak, de nem szükségszerűen vannak jelen. Az egyik leggyakoribb tünet az alvászavar, inszomnia és hiperszomnia egyaránt előfordulhat. Az étvágy, a testsúly is megváltozhat, a szexuális érdeklődés, aktivitás csökken. Bizonyos esetekben a tünetek napszaki ingadozása figyelhető meg.
- *Fizikális tünetek* is megjelenhetnek depresszióban. Megváltozik a szomatikus közérzet, a beteg a saját testéből érkező érzeteket is másképp észleli, értékeli. Gyakoriak a különböző szervekre vonatkozó fájdalmak, diszkomfortérzések. Leggyakoribbak a gasztrointesztinális panaszok, a mellkasi és gerincfájdalmak, fejfájás.
- *Megjelenés:* Jellegzetes, a koránál idősebbnek tűnik, tartása tónustalan, mozgása lelassult, nehézkes, lomha, arca mimikaszegény, gesztikulációja csökken. Öltözködése kevésbé választékos, gyakran hord sötét ruhákat, súlyos esetben egyáltalán nem fordít gondot az öltözködésére, sőt testi higiéniáját is elhanyagolhatja.
- A depresszió részjelenségeként megjelenhetnek más pszichiátriai zavar tünetei is, pl. kényszeres, fóbiás, szorongásos, pszichotikus tünetek.

3.2.2. A MAJOR DEPRESSZIÓS EPIZÓD KRITÉRIUMAI DSM IV-TR ALAPJÁN

Az alábbi tünetekből legalább öt észlelhető egy kéthetes periódus folyamán. Ezek a tünetek változásként jelennek meg a korábbi funkciókhoz viszonyítva. Az első két tünetből legalább az egyik szükséges a diagnózishoz:

1. Tartós, levert hangulat, amelyet egyéni beszámoló vagy mások megfigyelése jelez.

2. Az érdeklődés és öröm jelentős csökkenése.
3. Jelentős fogyás vagy hízás, az étvágy csökkenése vagy növekedése.
4. Inszomnia vagy hiperszomnia.
5. Motoros agitáció vagy gátoltság.
6. Fáradtság vagy anergia.
7. Értéktelenségérzés, kifejezett önvádlás, büntudat.
8. Csökkent gondolkodási, összpontosítási, döntési képesség.
9. A halál gondolatával való gyakori foglalkozás, öngyilkossági gondolatok vagy kísérletek.

3.2.2.1.A depressziós epizód altípusai

Melankóliás (BNO-10 Szomatikus megjelölés)

A/ Kedvtelenség, örömtelen szinte minden tevékenységgel kapcsolatban

B/ Nem reagál szokásos örömteli eseményekre, ingerekre.

C/ Legalább három jegy a következők közül:

1. Jellegzetes depresszív hangulat, amely különbözik a szeretett személy elvesztéséből fakadó gyásztól.
2. A depresszió reggelente erősebb.
3. Kora reggeli felébredés.
4. Jellegzetes pszichomotoros gátoltság vagy agitáltság.
5. Anorexia vagy jelentős súlyvesztés.
6. Súlyos, indokolatlan büntudat.

Pszichotikus:

A depressziós tünetek mellett téveszmék, hallucinációk is megjelennek. A téveszmék általában a hangulattal kongruensek, értéktelenséggel, elszegényedéssel, bűnösséggel, egészségi állapottal kapcsolatosak. Az üldöztetési téveszmék önvádlással járnak együtt. Jellemző lehet a nihilisztikus téveszme különös fajtája, amikor a beteg arról panaszkodik, hogy belei tönkrementek, székletet többé nem továbbítanak vagy, hogy egész családjuk megszűnt létezni.

A hallucinációk rendszerint auditoros jellegűek, értéktelenséggel kapcsolatos szavak, mondatok, gúnyos megjegyzések, vagy sürgetés, hogy vessen véget életének. A vizuális hallucinációk ritkábbak, általában halállal, destrukcióval kapcsolatosak

Depressziós stupor / kataton jelleg:

A beteg mozdulatlan, nem beszél, nem étkezik, de az etetésnek nem áll ellen. Máskor céltalan, külső körülmények által nem befolyásolt excesszív motoros zavar észlelhető. A kataton klinikai tünetek nem csupán a szkiziform formakörbe tartozó kórképek jellemzői.

Atípusos depresszió:

A hangulat változékony, a klinikai kép előterében szorongás és fóbiás tünetek állnak. A vegetatív tünetek fordítottak, hiperfágia, hiperszomnia, a tünetek fordított napszaki ingadozása jellemző. Bizonyos esetekben a beteg képes reagálni a környezeti eseményekre, pozitív élmények átmenetileg felvidíthatják, ezzel együtt extrém fáradékony-ság és interperszonális túlérzékenység jellemzi a betegeket.

3.2.2.2. Súlyossági jellemzők a major depresszív epizódnál

Enyhe: a diagnózishoz szükséges kötelező számú tünetet nem vagy alig haladja meg, és csak enyhe szociális károsodást okoz a munkaképességben, az általános szociális aktivitásban és a társas kapcsolatokban.

Mérsékelt: a tünetek és a funkcionális károsodás az enyhe és súlyos között van.

Kifejezett nem pszichotikus: A kötelező minimumon felül számos tünet észlelhető és ezek jelentősen akadályozzák a munkaképességet, a szociális funkciókat és a társas kapcsolatokat.

Súlyos, pszichotikus tünetek: téveszmék vagy hallucinációk, amelyek lehetnek a hangulattal kongruensek és inkongruensek is.

Részleges remisszió: a major depressziós epizód tünetei jelen vannak, de nem minden ismérv teljesül vagy a major depressziós epizód végét követő teljesen tünetmentes időszak nem éri el a két hónapot.

Teljes remisszió: Az elmúlt két hónapban nem voltak jelei és tünetei a zavarnak.

3.2.2.3. Lefolyás, komplikációk

Az unipoláris major depresszió az esetek több mint 60 százalékában ismétlődő (rekurrens) vagy krónikus lefolyást mutat, az ismétlődő depressziós epizódok egyre hosszabbak, a tüneti kép pedig egyre súlyosabb. Disztímia esetén per definíció nem krónikus állapotról van szó, és a hosszútávú lefolyás során mind disztímiában, mind minor depresszióban az esetek több mint a felében major depresszióvá súlyosodik a betegség. A nem kezelt depressziók gyakori komplikációi a tartós munkaképtelenség/korai rokkantosság, a másodlagos alkohol/drog abúzus és dependencia, a fokozott szomatikus morbiditás, és (főleg kardiovaszkuláris) mortalitás, valamint major depresszió esetén a kifejezetten emelkedett öngyilkossági rizikó. A depresszió a világon mindenütt aluldiagnosztizált és alulkezelt betegség, a fejlett egészségügyi ellátással rendelkező országokban végzett populációs vizsgálatok szerint a major depresszióban szenvedő betegek csak kb. egyharmada-fele áll kezelés alatt.

3.3. A DEPRESSZIÓ EPIDEMIOLÓGIÁJA

Az alkalmazott definíció és módszer befolyásolja az epidemiológiai adatokat, a tünetskálák értékelésén alapuló vizsgálatok általában túlbecsülik a depresszió előfordulását, a szigorú, jól körülhatárolt diagnosztikus kritériumokat használó vizsgálatok alacsonyabb gyakorisági értékeket adnak meg. A lakossági mintákban igen gyakoriak a depressziós tünetek, a nők 18-34%-a, a férfiak 10-19%-a számol be depressziós tünetekről. Kopp és Skrabski⁵⁴ magyar lakossági reprezentatív mintán történő felmérése során 1988-ban a nők 3%-nál, a férfiak 2,8%-nál, 1995-ös felmérés szerint a nők 7,7%-ánál, a férfiak 6,3%-ánál volt kimutatható súlyos depressziós tünetegyüttes a rövidített Beck Skála alkalmazásával.

Közepesen súlyos és súlyos depressziós tünetek előfordulása a kor előrehaladtával nő, 39 éves kor alatt ez az arány 1,4-1,9%, 50-59 éves kor között 5%, 60 éves kor felett 11%.

A DEPRES vizsgálatban hat európai ország vett részt: Belgium, Franciaország, Hollandia, Nagy-Britannia, Németország, és Spanyolország. A MINI strukturált kérdőívvel a major depresszió hathónapos prevalenciája 3,8-9,9% között volt.⁵⁴

A magyarországi strukturált kérdőívvel nyert adatok nem térnek el lényegesen a nyugati kultúrákban kapott adatoktól:

- a major depresszió élettartam prevalenciája 15,1%, nőknél 19,7%, férfiaknál 9,2%
- az egyéves prevalencia 7,1%, nőknél 9%, férfiaknál 4,7%
- az egy-hónapos prevalencia 2,6%, nőknél 3,2%, férfiaknál 1,8%.

A depressziós tünetegyüttesek előfordulása nőknél kétszer gyakoribb, mint férfiaknál. A nemek közötti különbség magyarázatára három lehetőség adódik:

- a nők könnyebben veszik igénybe az egészségügyi segítséget és kulturális okok miatt a nőknél könnyebben diagnosztizálnak depressziót
- a biológiai magyarázat szerint a nők életében serdülőkortól a klimaktériumig a nemi hormonok szintje gyakran változik, és ez érzékenyebbé teszi őket a depresszióra
- pszichoszociális okok miatt a hagyományos női szerepek és a nők stresszhelyzetekben alkalmazott megküzdési stratégiái hajlamossá teszik őket a depressziós tünetek kialakulására.

Valamennyi vizsgálat szerint mindkét nemben nagyobb az esély az özvegy, elvált vagy különélő személyeknél a depresszió kialakulására. Az alacsonyabb iskolai végzettség és az alacsonyabb jövedelem is gyakran társul depresszióval.

Egyre több adat szól amellett, hogy a depressziós tünetek gyermekkorban sem ritkák. Birmaher és munkatársai⁵⁴ vizsgálata szerint a depresszió pontprevalenciája gyermekkorban 0,4-2,5%, serdülőkorban 0,4-8,3%.

A korcsoportok szerinti megoszlást láthatjuk a következő táblázatban:

4. számú ábra

Korcsoportok szerinti megoszlás (%)

Szerk.: Péter László

Kor (év)	Férfi N = 1308	Nő N = 1645	Teljes N = 2953
18-24	19,1	27,0	23,3
25-34	20,7	28,8	25,0
35-44	14,9	27,5	21,8
45-54	17,8	33,0	26,4
55-64	17,7	29,2	24,6
Σ	17,9	29,2	24,2

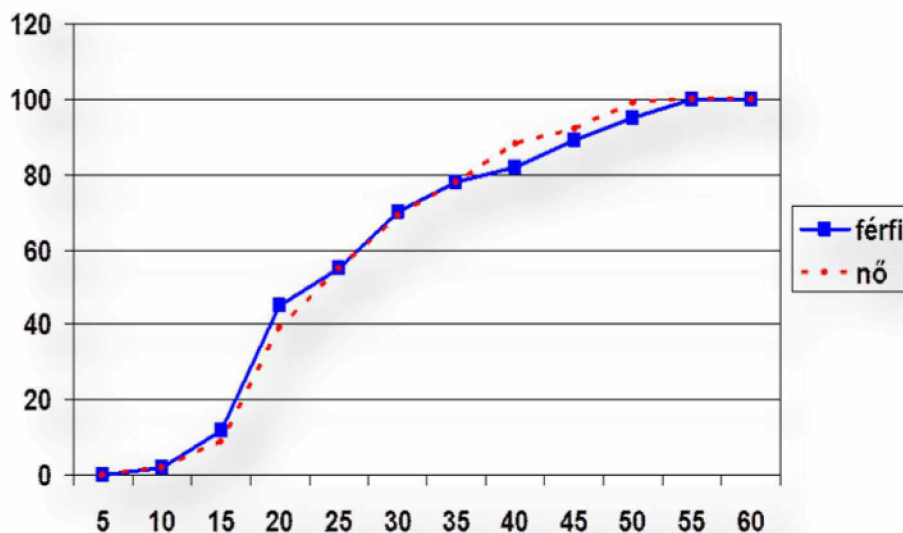
Forrás: Szádóczky Erika: A major depresszió prevalenciája Magyarországon 1995-1996

A betegségkezdetre vonatkozó nemzetközi adatok alapján az első depressziós epizód 20. életév körül jelentkezik, a felnőttkori depresszióra jellemző tünetegyüttes már 7-11 éves kor között is megjelenhet, de a prevalencia serdülőkorban kezd emelkedni. A depresszió kumulatív betegségkezdését mutatja a következő ábra 1995-1996-os magyar felmérés alapján.

5. számú ábra

Depresszió-kumulatív betegségkezdet (%-ban) az 1995-1996-os magyar felmérés adatai alapján

Szerk.: Péter László



Forrás: Szádóczy Erika: A hangulatzavarok epidemiológiája In.: Szádóczy Erika, Rihmer Zoltán (szerk.) Hangulatzavarok. Medicina, Budapest, 2001. 158. o.

2001-ben osztályunkon végzett felmérés szerint 560 páciens esetében (326 férfi, 234 nő) 32%-os volt a depresszió előfordulási gyakorisága (180 fő), 41% nőknél, 25% férfiaknál. Korcsoport szerinti megoszlás során a nők esetében 45-54 év között volt magas az előfordulás, a férfiaknál ez a magas prevalencia a 15-24 éves korosztálynál jelentkezett inkább. A további korcsoportonkénti megoszlást betegeinknél a következő táblázat szemlélteti.

6. számú ábra

Korcsoportok szerinti megoszlás (életkor/fő)

Szerk.: Péter László

kor	férfi	nő
15-24	18	2
25-34	11	7
35-44	20	18
45-54	18	36
55-64	7	10
65- +	9	24
Σ	83	97

Forrás: 2001-es MH Pszichiátriai osztályon végzett vizsgálat

A vizsgált betegpopulációból 70 fő sorkatonai szolgálatát töltötte. Esetükben 22% (15 fő) volt a depresszió prevalenciája. Mindez megegyezett egy akkori nemzetközi felmérés során az Öböl-háború veteránjai (18%), illetve az amerikai tengerészgyalogosok (21.9%) körében jelentkező prevalencia adatokkal.

Egy aktuális vizsgálat során a Magyar Honvédség állományánál feltérképezték az általános szomatikus és pszichés egészségi állapotot. 914 hivatásos katona vett részt a kérdőíves vizsgálatban.

A Rövidített Beck Depresszió Kérdőív kitöltése alapján a fáradtság, az alvási problémák, az érdeklődés elvesztése tekintetében magas pontszámokat értek el a vizsgálati személyek. Összehasonlítva a Hungarostudy népegészségügyi adataival a küszöb feletti (jelzésértékű) depresszió szignifikánsan magasabb a Magyar Honvédség állományánál, mint a népegészségügyi felmérésben mért értékek.⁵⁸

3.4. A DEPRESSZIÓ ETIOLÓGIÁJA

3.4.1. A DEPRESSZIÓ GENETIKAI MEGKÖZELÍTÉSE

A hangulatzavarok jelentős részében családi halmozódás figyelhető meg, mely felveti az adott betegség örökletességének kérdését. A molekuláris genetika az utóbbi évtizedekben hatalmas fejlődésen ment keresztül, mely új lehetőségeket ígér a hangulatzavarok biológiai hátterének megismerésében.⁵⁹ A családvizsgálatok alapján az unipoláris depressziósok elsőfokú rokonainak morbiditási rizikója 5,7-14,3%, azaz kétszer-háromszor nagyobb, mint az átlagnépességben. Az ikervizsgálatok segítségével a genetikai és a környezeti faktorok szerepe szétválasztható. Rendszerint olyan egyetű és azonos nemű kétetű ikerpárok összehasonlító vizsgálatát alkalmazzák, amelyekben az ikerpár egyik tagja hangulatzavarban szenved. Az ikerpár másik tagjának vizsgálatával arra kapunk választ, hogy milyen arányú a betegség egybeesése, azaz konkordanciája. Az unipoláris depresszió esetében az egyetű ikrekben a konkordancia két-, illetve négyszerese a kétetű ikrekben észlelteknél képest. A hangulatzavarok esetében nem beszélhetünk egyszerű genetikai determináltságról, nem igazolható a genotípus-fenotípus közötti közvetlen összefüggés és öröklődés a mendeli szabályok szerint. A betegség kialakulásakor komplex genetikai és környezeti faktorok szerepével kell számolnunk. Az ikervizsgálatok alapján megalapozottnak látszik, hogy a depresszió etiológiájában a gének 50-70%-ban játszanak szerepet és a hiányzó effektusok a környezet vagy egyéb nem örökletes tényezőkben keresendők. A genetikai prediszpozíció az, ami örökletesen meghatározott.

⁵⁸Sótér Andrea (2008): A Magyar Honvédség személyi állományának egészségügyi státusza.

⁵⁹Trixler Máttyás (2001): A hangulatzavarok genetikája. In: Szádóczy Erika, Rihmer Zoltán (szerk) (2001): Hangulatzavarok. Medicina Könyvkiadó, Budapest, 169-193. pp.

A depresszió szindróma bonyolult poligénes öröklődésű fenotípust képvisel. A komplex tünetegyütteséből kiemelhetők olyan elemi vonások (endofenotípusok), melyekhez egy-egy genetikai variáns, rizikófaktor kapcsolható.

3.4.2. NEUROKÉMIAI MODELLEK

A depressziós betegségek agyi, biológiai patomechanizmusának a kutatása alig fél évszázada kezdődött el. A hatvanas-hetvenes években megfogalmazott monoamin hipotézisek mindenütt alapvető ismeretanyaggá váltak, de az elmúlt évek kutatásai során számos, más kiinduláspontú alternatív hipotézis is napvilágot látott.⁶⁰A depressziók noradrenalin-hipotézise alapján a tünetek kialakulását az agyi noradrenalin tényleges vagy funkcionális hiányával hozták összefüggésbe. A depressziós betegek többségében azonban nincs objektíven kimutatható noradrenalin hiány, a noradrenalin metabolizmusa is többé-kevésbé zavartalan. Az újabb megfigyelések alapján azonban feltehető, hogy egyes embereknél a noradrenalin-szintézis és/vagy felszabadulás üteme elégtelen, ami fokozott igénybevétel esetén funkcionális hiányhoz vezet és előidézi a depresszív tüneteket. A noradrenalin transzporter csökkent aktivitását is sikerült a kilencvenes évek végén kimutatni.

A noradrenalin deficit teóriával csaknem párhuzamosan a megfigyelések alapján fogalmazódott meg a szerotonin hipotézis. A szerotonin a legtöbb neurofiziológiai és viselkedési funkcióban részt vesz, de meghatározó szerepe van az idegfejlődés korai szakaszaiban és a környezeti adaptációs folyamatokban. Az agytörzsi raphe-magvakban elhelyezkedő, kisszámú szerotonerg neuron axonjai az agy legtöbb régiójába eljutnak, és elsősorban modulátoros funkciót töltenek be. Az agy szerotonerg pályái, bár elkülönülnek a noradrenerg pályáktól, de ugyanazokat a régiókat fedik át. A szerotonin metabolizmus változásai a depresszió biológiai kutatásának legállandóbb, leginkább megerősített biokémiai adatai.

⁶⁰Bánki M. Csaba (2001): Depressziók neurokémiai modelljei az ezredfordulón. In: Szádóczky Erika, Rihmer Zoltán (szerk) (2001): Hangulatzavarok. Medicina Könyvkiadó, Budapest, 193-215. pp.

Elsősorban depressziós öngyilkosokban találtak csökkent agyi szerotonin és 5-hiroxi-indolecetsavszintet, csökkent szerotonin-transzporter aktivitás, és fokozott posztszinaptikus szerotonin (5HT₂)-receptoraktivitást.

A dopamin depresszióban játszott szerepéről az elmúlt évtizedekben kevés szó esett, kevesebb a kutatási eredmény is. SPECT vizsgálattal a depressziós betegek egy részénél, főleg ahol a motoros retardáció erőteljes volt, a centrális D₂-receptorok fokozott aktivitását észlelték, ami antidepresszív kezelésre normalizálódott. Szintén SPECT vizsgálattal igazolták, hogy a depressziós betegek striátumában specifikus dopamin-transzporter kötőhelyek száma emelkedett, ami a noradrenalin és a szerotonin esetében észlelt változásoktól eltérő mechanizmusra utal.

Vizsgálták, ugyan kevesebb figyelemmel, a gamma-aminovajsav (GABA) szerepét a depresszióban. Depressziós betegek egyes csoportjaiban a plazma GABA-szintjét szignifikánsan alacsonyabbnak találták az egészséges kontrollszemélyekkel szemben. Utánkövetés során ezek a GABA-értékek stabilnak bizonyultak és nem követték a depressziós tünetek változását. Egyes benzodiazepinek, így az alprazolam kifejezett antidepresszív tulajdonságot mutatnak. Ez a GABA depresszióban játszott szerepére utalhat, mivel a benzodiazepinek fő hatása a GABA szinaptikus hatékonyságának a fokozása és ezzel ellensúlyozza a csökkent GABA-aktivitást. A probléma az, hogy ennek megfelelően minden benzodiazepin származéknak egyformán hatékonynak kellene lennie depresszióban, de ez nincs így. Feltehető, hogy az alprazolam antidepresszív tulajdonságát szerotonerg hatáskomponensek is okozhatják.

Az utóbbi évek molekuláris genetikai kutatásai nyomán kiderült, hogy szinte valamennyi, depresszióban érintett enzim- és receptormolekula génjében egy vagy több helyen polimorfizmus található és ez okozhatja a monoamin receptorok, transzporterek és az anyagcseréjükben résztvevő enzimek rendellenességeit. Az új molekuláris genetikai kutatásokkal lehetőség nyílik a vulnerabilitás konkrét, biokémiai hordozóinak azonosítására.

Depressziós állapotokban csaknem valamennyi neuroendokrin tengely is érintett lehet.⁶⁰ Egyes neuroendokrin betegségek, pl. hipo-, illetve hipertireózis, Cushing-szindróma, depressziós tünetekkel járhatnak, ugyanakkor a major depresszióban is megváltozhat több endokrin rendszer egyensúlyi állapota.

A depressziók egyik legjellegzetesebb jelensége a mellékvesekéreg hormonok, így a kortizol túlprodukciója. Kimutatták, hogy a fiziológias feedback mechanizmus nem működik ezzel kapcsolatosan, így a figyelem a centrális corticotropin releasing hormonra (CRH) terelődött. Major depressziós betegnél kimutatták, hogy a liquor CRH koncentrációja magasabb, ami antidepresszív kezelés hatására csökkenhet, ha viszont nem csökken, akkor az a korai relapszus előjele lehet. A CRH döntően, de nem kizárólag a hipotalamuszban termelődik, és innen jut a hipofízishez és az agy más régióihoz. Fokozza a motilitást, arousal növelő és a stresszorokra adott magatartási válaszokat (a szorongást is) erősíti. A CRH génjét a tartósan magas glükokortikoid szint indukálni képes és pozitív feedback révén tartósan túlműködés állapotába kerülhet a rendszer. A CRH hipotézis fő elemei a következők:

1. A súlyos depressziós tünetekért a centrális CRH túlprodukció lehet felelős.
2. A túlprodukció létrejöhet elsődlegesen vagy másodlagosan, krónikus glükokortikoid túlműködés eredményeképpen.
3. A pszichológiai tüneteket a CRH1 receptor mediálja, amely az endokrin hatásokat közvetítő CRH2 receptortól függetlenül változhat.
4. Krónikus stressz a kortizol aktiváláson keresztül idővel depressziós állapotokat okozhat.
5. A CRH1 receptorok blokkolása a tüneteket enyhítheti, vagy megszüntetheti.

A depresszióra való hajlam tehát biokémiai szempontból a CRH neuronok tartósan fokozott szenzitivitását jelenti, amely kialakulhat genetikus variációból, de az élet korai szakaszában, kedvezőtlen stresszhatások nyomán is. A korai traumák a CRH-hipofízis-mellékvesekéreg rendszert több ponton, tartósan sérülékennyé teszik, depressziós zavarokra és újabb stresszhatások során poszttraumás stresszbetegségekre hajlamosítanak. Ugyanez a konstelláció áll a felnőttkori szorongásos zavarok, krónikus gyulladáson, allergiás folyamatok mögött is.

Újabb neurobiológiai kutatások valószínűsíthetik a CRH perifériás proinflammációs hatását, és ez magyarázatot adhat a depresszió és egyes krónikus belgyógyászati betegségek, így szív-és keringési zavarok, anyagcserebetegségek, immunológiai zavarok gyakori társulására.

A depresszió neuroendokrin modelljei szerint mind a pajzsmirigy hormonok magas szintje, mind az alacsony szintje fontos szerepet játszhat a depresszió kialakulásában. Ezért fontos része a kivizsgálásnak a pajzsmirigy hormonok laborvizsgálata.

Az ösztrogén szint változása a hormonális ciklus során hatással lehet a nők hangulatára. Depresszióban szenvedő nők esetében a premenstruális időszakban gyakori az állapotromlás. A menopauzális időszak alatt kialakult hangulatzavarban ösztrogén kiegészítő adása antidepresszív hatású lehet. Depressziós férfiakban tesztoszteron szint csökkenést figyeltek meg.

3.4.3. EGYÉB BIOLÓGIAI MEGKÖZELÍTÉSEK

Az elmúlt két évtizedben számos vizsgálat igazolta, hogy a major depresszióban a normálistól eltér a citokin koncentráció.⁶¹ Bizonyítékok szólnak a proinflammatorikus citokinek koncentrációjának a cerebrospinális folyadékban való megemelkedése mellett major depresszióban. Jelenleg nem ismeretes, hogy a gyulladásos citokin abnormalitások okai vagy következményei-e a depressziónak. Feltehetően genetikai és környezeti összetevők egyaránt felelősek lehetnek. A korai gyermekkorban elszenvedett stressz bizonyítottan kiválthat gyulladásos folyamatokat, így a depresszió kialakulására is hajlamosíthat. Depresszió fokozott kockázatát viselő serdülő lányok esetében a depresszióba történő átmenet magasabb CRP és IL-6 szintekkel járt együtt, e változások mértéke kifejezettebb volt azoknál, akiknél gyermekkorban többszörösen fordultak elő adverzítások. A gyulladás nagyfokban összefügg az oxidatív stresszhatásokkal, és kiterjedt mértékben befolyásolja a fehérje expressziót, valamint a sejt túlélését.

Az oxidatív stressz hatására a DNS metilációs mintázata megváltozik, és olyan egyedi epigenetikai profilt eredményez, amely hajlamosít depresszió kialakulására. Jelentős mennyiségű vizsgálat igazolja tehát, hogy a gyulladásos folyamatok szerepet játszanak a major depresszió patogenezisében.

⁶¹Soczynska, J. K. (2013): Gyulladásos folyamatok állnak a pszichiátriai rendellenességek hátterében? *Psychiatric Times (Magyar Kiadás)* 4.

Arra azonban még várni kell, hogy egyedi gyulladássos markert lehessen megnevezni a kórképek speciális megkülönböztetéséhez.

Egyre több bizonyíték támogatja azt a megállapítást, miszerint a cirkadián ritmicitás a hangulat szabályozásának fontos eleme, és a hangulatzavarok kialakulásának mozgatórugója is egyben.⁶²A pozitív és a negatív hangulati összetevők, valamint az éberség diurnális ritmusai a cirkadián fázistól és a homeosztatisz alvásszabályozástól, illetve a kettő harmónikus interakciójától függenek. A depresszióban leírt és a hangulatot magyarázó kronopatológiai eltérések egyaránt lehetnek fázis előretolódás és fázis-késés eredői, ugyanakkor egyöntetűen a cirkadián ritmus fázisa és az alvás-ébrenlét ciklus időzítése közötti eltolódással, rendellenes fázisszöggel jellemezhetőek. A rendellenes fázisszög kialakulása kronotipológiai és egyéb alkati tényezők kedvezőtlen környezeti hatásokkal (zeitgeberek inadekvát jellege) való interakciójából eredeztethető, ugyanakkor felborítja a hangulat szabályozásának diurnális komponensei közötti harmóniát, ezáltal szélsőséges hangulati állapotok kialakulását implicálja. A depresszió és más affektív kórképek kronoterápiájának célja a cirkadián reszinkronizáció, vagyis a megbomlott egyensúly helyreállítása, ami gyógyszeres, életmódbeli és sajátos kronoterápiás beavatkozások révén érhető el.

3.5. A DEPRESSZIÓ TERÁPIÁJA

Ma már általánosan elfogadott tény a depresszió gyógyszeres kezelésének szükségessége, melynek hatékony kezelésére számos hangulatjavító készítmény áll rendelkezésre.⁶³

Az antidepresszívumok használata ugyanakkor nem korlátozódik a depresszió különböző formáinak kezelésére, sikeresen alkalmazzák őket egyéb kórképek (pl. pánikbetegség, agorafóbia, kényszerbetegség, stb.) terápiájában is.

⁶²Bódizs Róbert, Purebl György, Rihmer Zoltán (2010): Hangulat, hangulatingadozások és depresszió: cirkadián ritmusok szerepe. *Neuropsychopharmacologia Hungarica* 12 (1) 277-287. pp.

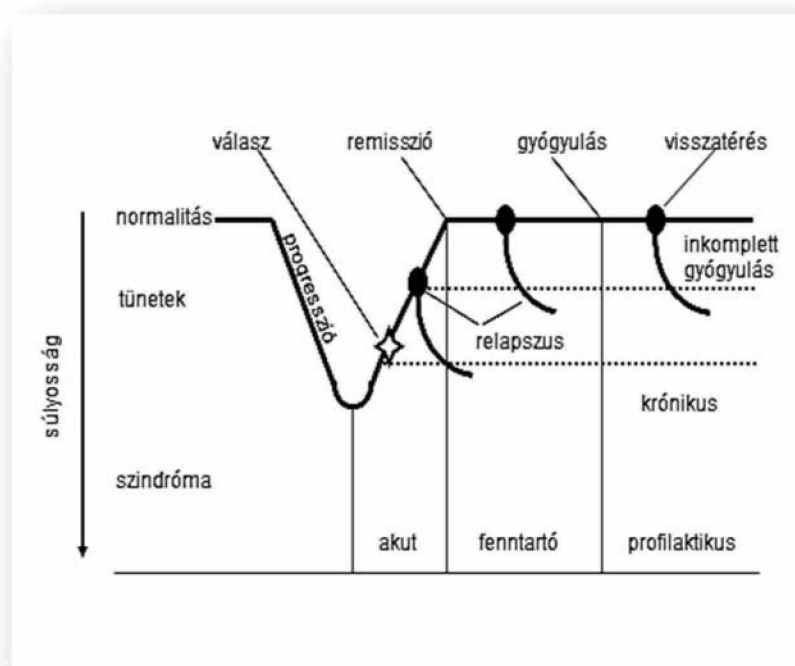
⁶³Faludi Gábor (2003): Antidepresszívumok alkalmazása a klinikai gyakorlatban. SE, Kútvölgyi Klinikai Tömb, Pszichiátriai Klinikai Csoport

A cél minden esetben a lehető leggyorsabb gyógyulás, a visszaesés kockázatának csökkentése, a beteg életminőségének mielőbbi, tartós javítása. Az antidepresszív farmakoterápia több szakaszból áll: a kezdettől a tünetmentesség eléréséig eltelt időt akut szakasznak hívjuk, mely általában 1-2 hónapot vesz igénybe. Ha a gyógyszeres kezelést ebben az időszakban megszakítják, a beteg nagy valószínűséggel visszaesik. Ezért a terápiát tünetmentesség után is legalább 6 hónapig folytatni kell. Ez a stabilizáció időszaka, melyet fenntartó terápiának is nevezhetünk. Ha ilyenkor fejeződik be az antidepresszívum alkalmazása, akkor a visszaesés valószínűsége rövidtávon belül nem nagy, hosszútávon belül azonban lehetséges. Ezt kivédendően lehet alkalmazni az antidepresszívumokat a fenntartó terápia után megelőzési céllal. Ez a kezelési forma a profilaktikus terápia.

7. számú ábra

A depressziós epizód kezelési fázisai

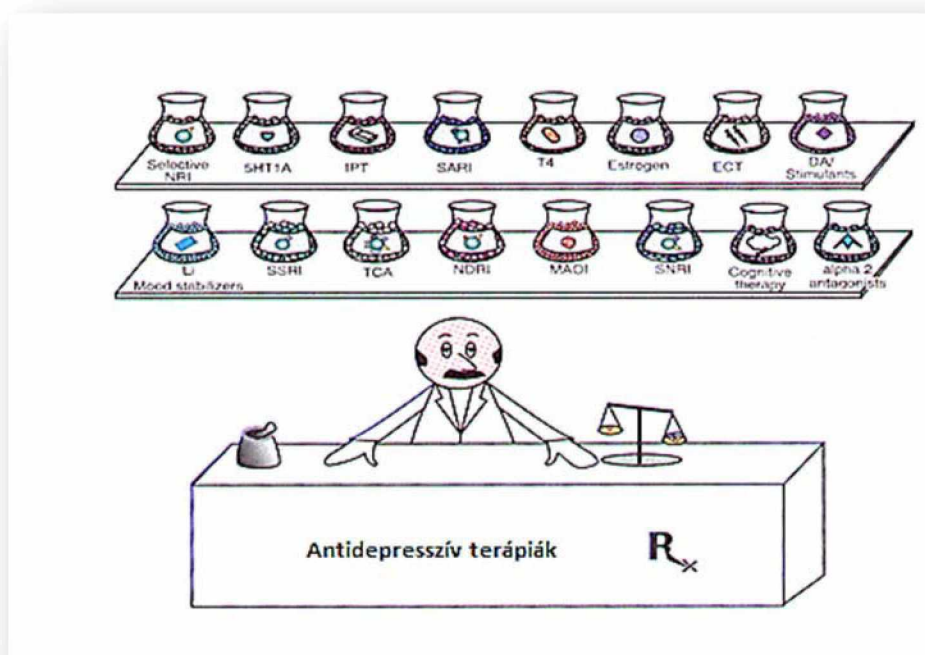
Szerk.: Péter László



Forrás: Rihmer Zoltán, Pestaloty Péter (2001): A depressziók biológiai terápiája. In: Szádóczky Erika, Rihmer Zoltán (szerk) (2001): Hangulatzavarok. Medicina Könyvkiadó, Budapest, 322. o.

8. számú ábra

A jelenleg rendelkezésre álló antidepresszív terápiák



Forrás: Essential Psychopharmacology Stahl S.M.2000; 273. o.

A depressziók patogenezisében a központi idegrendszer szerotonerg és noradrenerg neurotranszmitter rendszereinek diszregulációja látszik meghatározónak.⁶³ Az ismert antidepresszívumok nagy része hatását ezeknek a rendszereknek a neuromodulálásán keresztül fejt ki, azaz a neurotranszmitter deficit megszüntetésével: pl. szerotonin-noradrenalin visszavétel gátlás, MAO-enzim bénítás, a poszt-szinaptikus receptorok működésének fokozása, a praeszinaptikus autoreceptorok antagonizálása következtében. De lehet ún. prekursorok adásával vagy szerotonin reuptake fokozással is növelni a neurotranszmissziót.

A depresszió gyógyszeres kezelése mellett több terápiás lehetőség is rendelkezésre áll. A biológiai terápiák közé tartozik: az alvásmegvonás, a fényterápia, és az elektrokonvulzív terápia (ECT) is.

A depresszió nem gyógyszeres kezelésének lehetőségei magában foglalják a következő terápiás beavatkozásokat: pszichoedukációt, szupportív egyéni, specifikus pszichoterápiákat, mint például kognitív viselkedésterápia, pszichodinamikus terápiák, család- és interperszonális terápiák.

3.6.A DEPRESSZIÓ PSZICHIÁTRIAI KOMORBIDITÁSA

A depresszió mind gyakoriságánál fogva, mind az életminőséget károsító hatása miatt hazánkban népegészségügyi problémát jelent. Kezelésében a jéghegy jelensége általános tapasztalat: sok beteg nem kerül orvoshoz, szakellátásra még kevésbé. A családorvosok a depressziós betegek 60-80%-nál nem ismerik fel a hangulatzavart. A depresszió gyakran társul egyéb pszichiátriai zavarokhoz és szomatikus betegségekhez.⁶⁴

A major depresszióhoz leggyakrabban társuló pszichiátriai betegségek a szorongásos zavarok. Habár az elmúlt évtized során sokat fejlődött az önálló depresszió, illetve szorongásos zavarok diagnosztizálása az alapellátásban, a kettő társulásának a felismerése még várat magára. Egy tanulmány során a MEDLINE segítségével 1980-2001-ig terjedő időszakban feldolgozták a depresszió és a szorongásos megbetegedések társulásának epidemiológiáját, klinikai vonatkozásait illetve kezelését az alapellátás során.⁶⁵ A felnőttek 10-20%-a látogatta meg a háziorvosát a vizsgált 12 hónapos periódus alatt szorongásos és depressziós panaszokkal. 50% - nál alakult ki a depresszió és a hozzá társuló szorongásos zavar. A komorbiditás esetén sokkal súlyosabb volt a depresszió, magasabb volt a krónicitás és szignifikánsan romlott a pszichoszociális működés és a páciensek életminősége, azokhoz képest, akiknél nem volt jellemző a komorbiditás. Az egyik lényeges következménye a két betegség együttes megjelenésének, hogy megnövekszik a pszichiátriai osztályra történő hospitalizációk és öngyilkossági kísérletek száma. Így az öngyilkossági kísérletek aránya 70%-kal magasabb volt, azoknál, akiknél komorbiditás jelentkezett. Ez különösen a pánikzavarral történő társulás esetén volt jellegzetes. A szorongásos zavarok közül a poszttraumatikus stresszbetegségnek és az alkoholabúzusnak volt még magas a depresszióval való komorbiditása.

⁶⁴Vincze Gábor, Kovács József, Túry Ferenc, Murányi István (2005): Depresszió a szomatikus medicinában. LAM 15(1): 53-62.

⁶⁵Hirschfeld, R. M. A. (2001): The Comorbidity of Major Depression and Anxiety Disorders: Recognition and Management in Primary Care. Prim. Care Companion J Clin Psychiatry 3(6): 244-254.

Egy másik vizsgálat során Hasin és munkatársai⁶⁶ 43000 major depresszióval diagnosztizált páciens pszichiátriai betegségekkel való komorbiditás prevalenciáját elemezték: alkoholbetegség 40.3%, drogdependencia 17.2%, nikotindependencia 30%, pánikbetegség 14%, szociális fóbia 12.8%, generalizált szorongás 15%-ban társult a depresszióhoz. A major depresszió esetén az elkerülő személyiségzavar prevalenciája 6.5%, a dependens személyiségzavar 1.2%, az obszesszív-kompulzív személyiségzavar 16.4% volt. Paranoid 10%, schizoid 7.4%, hisztrionikus 3.6%, és az antiszociális személyiségzavar 6.3%-ban volt jellemző.

Az öngyilkosság kérdése szorosan kapcsolódik a depresszió problematikájához. Vizsgálatok bizonyítják, hogy a befejezett öngyilkosságok 50-70%-át kezeletlen, vagy nem megfelelően kezelt súlyos (major) depresszió állapotában követik el. Az esetek felében az öngyilkosságot elkövető személynek semmilyen kapcsolata nincs orvossal, az orvoshoz forduló depressziós betegek 30-50%-nál ismerik fel a depressziót, és ezeknek is csupán 12-16%-ánál történik megfelelő gyógyszeres terápia.

Az öngyilkossági veszélyeztetettség szempontjából a depresszió súlyossága, az agitáltóság, az alvászavarok, a saját személy mellőzése, háttérbe tolásra való hajlam, az értéktelenségérzés, reménytelenség, a bűntudat, az érdeklődés elvesztése a megszokott aktivitások iránt, alacsony önértékelés fontosságát hangsúlyozzák a kutatók. Máténé⁶⁷ vizsgálatai alapján a depresszió öngyilkossági rizikófaktoraik közül nem a zavar súlyossága a leginkább veszélyeztető tényező, sokkal inkább a szorongás- és agressziószabályozási zavarok tekinthetők a depressziós állapotok kulcstényezőinek.

A reménytelenség központi tényező az öngyilkosság kapcsán és szoros kapcsolatban áll a depresszióval. Bár az eredmények ellentmondásosak, mégis úgy tűnik, hogy a reménytelenség erőteljesebb bejósoló faktora az öngyilkosságnak, mint a depresszió.⁶⁸ Az öngyilkosság az emberi élet talán letragikusabb eseménye. Minden korban és kultúrában előfordul, bár eltérő gyakorisággal.

⁶⁶Schwartz, T. L. (2012): Depression and Comorbid Psychiatric Illness. Medscape Multispecialty

⁶⁷Máténé Pusztai Annamária: Befejezett öngyilkosságot elkövetett személyek búcsúleveleinek elemzése. Doktori értekezés, Debreceni Egyetem BTK. 2009.

⁶⁸Perczel-Forintos Dóra, Poós Judit (2008): Kiút a kiúttalanságból – problémamegoldó tréning az öngyilkosság veszélyeztetettség megelőzésében. *Psychiatria Hungarica*, 23/1.

A férfiak öngyilkossági halálozása mindig és mindenütt a világon két-háromszorosa a nőkének.⁵⁷A munkanélküliség, az egzisztenciális problémák, az identitáskrizisek és az ezekből eredő reménytelenség érzése elsősorban férfiaknál észlelhetők. A család felbomlása, az ebből eredő magányosság érzése, a szociális hanyatlás, valamint a munka területén ellátott funkciók elvesztése a férfiaknak kifejezetten érzékeny pontjai. A végső döntő faktor gyakran a reménytelenség és kétségbeesés, amely jelezheti a klinikai depresszió kezdetét és a kényszerítő erejű öngyilkossági késztetéseket. Azért válnak a férfiak jelentősen veszélyeztetett csoporttá, mert öngyilkosságukat gyakran nem előzi meg semmilyen figyelmeztető jel, vagy segítségkérés. A férfiak gyakran igen drasztikus módját választják az öngyilkosságnak, amely nem sok esélyt ad a túlélésre. Az esetek többségében nem beszélnek erről senkinek, félelmeiket és kétségeiket nem osztják meg másokkal, nem keresnek segítséget.

Az etológia és az antropológia mai ismeretei alapján a férfiak és a nők különbözően reagálnak a reménytelennek tűnő helyzetekben. A férfiak, ha sarokba szorítva érzik magukat, akkor ingerlékenyebbek, viselkedésük sztereotípiákra épül, kitörésekre, kirobbanásokra hajlamosak. Harcos ösztöneik kerülnek előtérbe, nyugtalanok, agresszívek lesznek, elvesztik toleranciájukat és reális belátásukat arra nézve, hogy segítségre lenne szükségük. Szemben a típusos depresszióval, amelyben a gátoltság, bűnösségérzés, pesszimizmus és apátia dominál, a férfiakra jellemző depressziós képet a külvilág felé eltúlzott cselekedetek, az agresszivitás, a tolerancia hiánya és az öngyógyszerelés jellemzi. Így a tüneti kép meghatározói lehetnek: az alacsonyabb toleranciaszint, külvilág felé irányuló agresszív viselkedés, csökkent impulzuskontroll, az antiszociális viselkedés, időszakos dühkitörések, regresszió, csökkent önértékelés, elégedetlenség, abúzusokra való hajlam. A másik jelentős tényező a férfi öngyilkosság és depresszió tetten érésében az időfaktor. Azon férfiak egy részével nehéz bánni, akiknek a viselkedése jelentős változást mutat az idő függvényében. Normális körülmények között szociálisan jól funkcionáló, jó képességű emberek, akiknek a viselkedése a depressziós periódus idején mások és saját maguk számára egyaránt nehezen elfogadható. A gyors személyiség- és viselkedésváltozás a férfiaknál utalhat a depresszió lehetséges fennállására.

Gyakori, hogy a képet takarja valamilyen abúzus, például „munkaalkoholizmus”, az extrém sporttevékenység, szerencsejáték, kockázatkereső magatartás, a döntésképtelenség, a gyermeki viselkedéshez való regresszió, az önsajnálát és az egyre növekvő lehangoltság. Sajnos gyakori így, hogy a közeli hozzátartozók és a szakemberek is belefáradnak ebbe, ami nem javítja a segítséghez jutás esélyét.⁵⁷

Az alkoholabúzus és alkoholfüggőség hangulatzavarokkal való előfordulása gyakori.⁶⁹ Az alkoholfogyasztás és a komorbid pszichiátriai zavarok kapcsolata összetett, az alkoholabúzus megelőzheti a pszichiátriai zavarok megjelenését (primer alkoholizmus), de azok következményeként is kialakulhat (szekunder alkoholizmus). Az utóbbi esetben az alkohol a pszichiátriai zavarok bizonyos tüneteit képes mérsékelni, így a kórkép megfelelő kezelése maga után vonja az alkoholfogyasztás mértékének csökkentését. A szerotonerg diszfunkció lehet az összekötő kapocs a depresszió, szuicídium, és bizonyos személyiségjegyek (impulzivitás, újdonságkeresés, hiperaktivitás stb.), valamint az alkoholbetegség között.

Az alkoholizmus okozta szekunder depresszió gyakoribb lefolyási típusa az alkoholfogyasztás felfüggesztése után jelentkezik, tünetei azonosak a primer depresszió tüneteivel, de napokon, heteken belül megszűnnek. A ritkábban jelentkező formája a primer major depressziónak megfelelő időbeli és klinikai lefolyást mutat, ebben az esetben valószínű, hogy az alkoholbetegség és a major depresszió indulása egybeesik. A szekunder depresszió tünetei közül legtöbbször a diszfória áll előtérben, a hangulati tünetek viszonylag gyorsan javulnak, de a vegetatív tünetek tovább állnak fent. Az alkoholbetegség és a depresszió között az együttes előfordulás tekintetében fordított kapcsolat is létezik. A depresszióban szenvedő betegek alkoholbetegségre vonatkozó élettartam-prevalenciája megközelítően 22%. Nem problémamentes az alkoholbetegséggel komorbid depresszió diagnózisának felállítása, hiszen a szerabúzus és a depresszió tünetei részben átfedik egymást. A legtöbb tanulmány azt igazolja, hogy a depressziós betegek többsége nem növeli az alkoholfogyasztását, azaz az adatok nagy része szerint a depresszió nem hajlamosít alkoholfogyasztásra, az alkoholbetegség az inkább, ami megelőzi a depresszív hangulatzavar kialakulását.⁶⁹

⁶⁹Nagy Tamás Gergely (2001): Alkoholbetegség és a hangulatzavarok. In: Szádóczky Erika, Rihmer Zoltán (szerk) (2001): Hangulatzavarok. Medicina Könyvkiadó, Budapest, 287-301. pp.

3.7. A DEPRESSZIÓ KAPCSOLATA SZOMATIKUS BETEGSÉGEKKEL

A depresszió diagnózisa gyakran jelent problémát, ha szomatikus betegség is fennáll. A depresszió egyes tünetei nehezen különíthetők el a testi betegség tüneteitől. A szomatikus betegség tünetei elfedhetik a depresszió tüneteit, így a depresszió felismerhetetlen maradhat.⁷⁰ A depresszió és szomatikus betegség együttes fennállására a következő lehetséges magyarázatok adódnak:

- Véletlen koincidencia: A két betegség együttes előfordulása véletlenszerű, kezdetük időben eltérhet, de a vizsgálati időpontban egymástól függetlenül mindkét betegség fennáll.
- Közös ok: A két betegség kialakulása közös tényezőre vezethető vissza, így az elhúzódó stressz gyomorfekélyt, depressziót, stroke-ot eredményezhet.
- Pszichiátriai betegség okozza a testi betegséget: Számos krónikus pszichiátriai betegségben jelentkezhetsz testi betegség. A depressziós betegek immunrendszere kevésbé ellenálló, gyakoribbak a fertőzések.
- Szomatikus betegség okozza a pszichiátriai betegséget: Testi betegség az arra hajlamos betegeknél biológiai és pszichés tényezőkön keresztül indíthat el pl. depressziós epizódot.

Sok testi betegség felléptét követően általános a depresszió megjelenése. A másodlagos depresszióknak jól megkülönböztethető klinikai jellemzői vannak. Winokur⁶⁴ összefoglalta a testi betegségek mellett jelentkező másodlagos depresszió és az elsődleges, azaz testi betegség nélkül fellépő, major depresszió közötti különbségeket. A másodlagos depresszió legvalószínűbben csak későbbi életkorban alakul ki, kevésbé valószínű, hogy öngyilkossággal végződjön.

A depresszió sok betegség esetén általánosan előfordul. A szívkoszorúér-betegségben szenvedőkön a súlyos depresszió mértékét 16-19%-osra becsülték. Daganatos betegeknél a becsült érték 25-39% közötti.

⁷⁰Ágoston Gabriella (2001): Depresszió a belgyógyászati betegségekben, In: Szádóczky Erika, Rihmer Zoltán (szerk) (2001): Hangulatzavarok. Medicina Könyvkiadó, Budapest, 240-266. pp.

A másodlagos depresszió legmagasabb becsült értéke a neurológiai betegeknél fordult elő (40-55%). Igen gyakran találták a depressziót a Cushing-szindrómában szenvedő betegek között (76%), náluk, úgy tűnik idősebb korban, nőknél és magasabb kortizolszintek mellett fordul elő.

A kardiovaszkuláris betegségek és a depresszió komorbiditását számos tanulmány vizsgálta, eredményeiket tekintve megállapítható, hogy nem pusztán koincidencia e két betegség együttes előfordulása. Mindkét betegségre igaz, hogy rizikófaktora a másiknak, depressziós betegnél nagyobb a kardiovaszkuláris morbiditás, mint a nem depressziósoknál és fordítva, kardiovaszkuláris betegség fennállása nagyobb rizikót jelent a depresszió kialakulására.⁷⁰

Szívinfarktuson átesett betegek 16-22%-nál figyelhetők meg depressziós tünetek. A magas prevalencia adatok ellenére a depresszió gyakran felismerés és/vagy kezelés nélkül marad. A depresszió a posztinfarktusos periódus fontos prognosztikai tényezője. Szívinfarktus után, depresszió miatt hospitalizált betegek között háromszor-négyszer magasabb a halálozás az infarktus utáni hat hónapon belül a nem depressziós infarktusos betegekhez képest. A testileg egészséges depresszióban szenvedő betegeknél is fokozott a szimpatikus- és kolinerg aktivitás, emelkedik a plazma-katekolaminszint, magasabb a nyugalmi frekvencia. Az infarktus kimenetelét depressziós betegeknél még egy kevésbé vizsgált faktor is negatívan befolyásolhatja: a fokozott vértlemezké aggregáció. A depresszió neurobiológiai patomechanizmusában szerepet játszó szerotonin is jelentős a trombogenezisben. Vizsgálatok igazolták, hogy depresszióban szenvedő betegeknél a trombogén hatás fokozott, tehát nagyobb a trombózisveszély.⁷⁰

Depressziós betegek kardiovaszkuláris morbiditása és mortalitása magasabb az átlagpopulációhoz képest. A magasabb mortalitásban szerepet játszhat, hogy a depressziós betegeknél gyakrabban fordul elő a hipertónia, dohányzás és cukorbetegség, azaz a miokardiális infarktus fő rizikófaktorai. A depresszió és a kardiovaszkuláris betegségek közötti kapcsolatnak azonban számos más összetevőjét ismerjük. Legfontosabbnak tűnnek a közös pszichoszociális tényezők, a neuroendokrin és neurovegetatív rendszerek eltérései, mindezeket a későbbi fejezetekben részletezném.

Diabetesz fennállásakor a depresszió előfordulása 15-ről 30%-ra növekszik, a depressziós vizsgálati csoportokban a diabétesz kifejlődésének kockázata kimutatottan kétszeres, a nem depressziós személyekhez viszonyítva. Depresszió esetén, a vércukor szintben mérhető változások közvetlenül kapcsolódtak a lelkiállapotokhoz, úgy, mint a düh, szorongás, szomorúság, frusztráció, amelyek általános jellemzők lehangolt betegeknél. Klinikailag a diabéteszes betegek több mint 70%-ának volt depressziós epizódja, ami két évnél tovább tartott. A diabétesz lefolyása rosszabbá válik depressziós betegeknél: csökkent önellátással társul, beleértve a feladatok és gyógyszeresedés betartásának romlását, a dohányzás abbahagyását és az egészségtelen táplálkozást. A depresszió hozzájárul a diabétesz patofiziológiájához azáltal, hogy nagyobb testtömegindexhez, magasabb hemoglobín A₁C szintekhez és emelkedett komorbiditáshoz vezet. A depresszió a diabéteszes betegeknél rizikófaktora a szív- és érrendszeri betegségeknek.

A hangulatzavarok kockázati tényezők más, nagy népegészségügyi jelentőségű megbetegedések szempontjából is, részben azért, mert önkárosító magatartásformák, mint dohányzás, kóros alkoholfogyasztás, stressz-táplálkozás a depresszió igen gyakori öngyógyítási kísérletei, másrészt közvetlen élettani hatásuk következtében is. A depresszió bizonyítottan fokozza a szív-érrendszeri megbetegedések kockázatát, a cukorbetegség, az evészavarok és az oszteoporózis szempontjából is.⁷⁰

3.8.HOSPITALIZÁLT PSZICHIÁTRIAI BETEGEK KOMORBIDITÁSA

3.8.1. A PSZICHIÁTRIAI BETEGSÉGEK KOMORBIDITÁSA

A komorbiditás egy adott időpontban, egy vizsgált személynél egyszerre több rendellenesség manifesztációja. Több országot felölelő epidemiológiai és részletes statisztikai vizsgálatok alapján arra következtethetünk, hogy a komorbiditás nem csupán egy véletlenül kialakult artefactum, hanem egy adott betegségre jellemző tünethalmaz, amely alapos elemzésével választhatók szét az adott nozológiai kórképek.

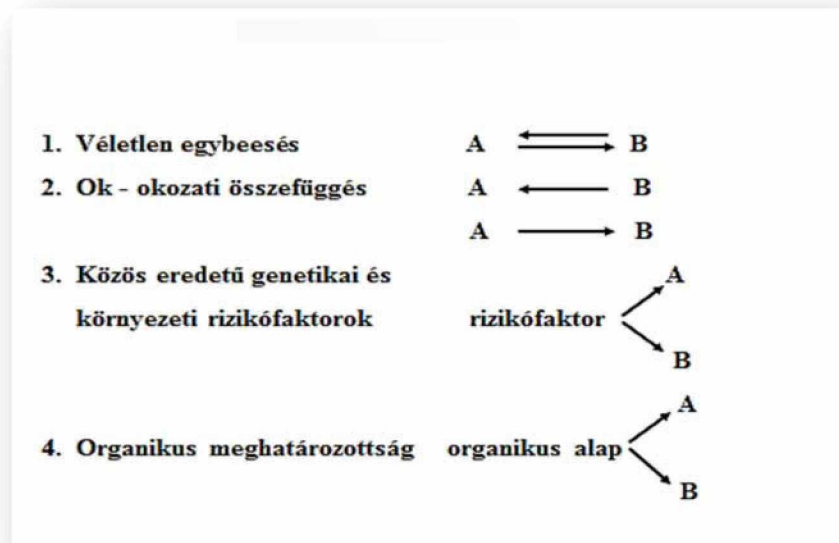
Az átlagpopulációt vizsgáló epidemiológiai kutatások megerősítik azt, hogy több rendellenesség egy emberben való megjelenése nem ritka jelenség. Az átlagpopuláció legalább harmadánál diagnosztizálható több rendellenesség egyazon időben. A mentális zavarok jobb verifikálása miatt a komorbiditás jelentőségét már jóval korábban felismerték, de csak az utóbbi időben vált a pszichiátriai kutatások egyik kiemelt témájává.

Napjainkig sincs egységes állásfoglalás abban a tekintetben, hogy a komorbiditás milyen mechanizmussal jön létre. A lehetséges variáció közül megemlíthetjük a véletlen egybeesést, az ok-okozati összefüggést, a közös genetikai vagy környezeti rizikófaktorok jelenlétét, de a közös organikus eredet is szerepet játszhat a betegségek egyidejű megjelenésében.

9. számú ábra

A komorbiditás lehetséges mechanizmusai

Szerk.: Péter László



Forrás: Lipton, R.B. and S.D. Silberstein (1994). Why we study the comorbidity of migraine? Neurology 44:4-5

A pszichiátriai betegségek komorbiditása viszonylag magas. Nagyon sok pszichiátriai zavar esetében egyidejűleg több más pszichiátriai betegség is detektálható.

Jól ismert pl. a depresszió és az addiktológiai kórképek együttes előfordulása. A pánikbetegség igen gyakran fordul elő agorafóbiával, depresszióval együtt is. Korunk régi-új betegsége a PTSD komorbiditása extrém magas, 85-90%-os, a leggyakoribb társuló betegségek a depresszió, a szorongásos zavarok, illetve az addiktológiai kórképek.

A pszichés komorbiditáson túl igen magas a pszichiátriai betegségekkel szimultán előforduló szomatikus betegségek előfordulása is. A depresszió és az ischémiás szívbetegségek kapcsolata régóta ismert. A depressziót manapság ugyanolyan rizikófaktornak tartják a szívinfarktus kialakulásában, mint a dohányzást, hipertóniát, magas koleszterin szintet, stb. Ha megfelelő időben és módon kezelik a depressziót, akkor a szívinfarktus kialakulása megelőzhető lenne, ami jelentősen csökkentené az egészségügyi kiadásokat. A stroke-t követő ún. poszt-stroke depresszió is igen gyakori. A daganatos betegségek és a depresszió együttes előfordulása közismert, és ennek a terápia megválasztásakor is fontos szerepe lehet. Az időskorra jellemző pszichiátriai betegségek esetében (demencia, organikus zavarok) az adott életkorra jellemző szomatikus betegségek előfordulásának rizikója is sokszorosára növekszik. Különböző vizsgálatok adatai szerint a szkizofrén betegek 50-70%-nál detektálható egyidejűleg más betegség is, melyek között a leggyakoribbak a diabétesz, hipertónia, májbetegségek, görcsök, urológiai problémák és az epeműködési rendellenességek.

3.8.2. A VIZSGÁLAT CÉLJA

Felmérésem során retrospektív módszerrel a 2005-ben osztályunkon feküdt, véletlenszerűen kiválasztott 100 beteget vizsgáltam. Választ vártam arra a kérdésre, hogy a komorbid állapotok mekkora arányban fordulnak elő betegeink körében, és ezek mennyivel több diagnosztikus kivizsgálást, illetve gyógyszerfelhasználást igényelnek. E mellett vizsgáltam azt is, hogy a korszerű kezelések mennyire valósulnak meg a mindennapi gyakorlatban.

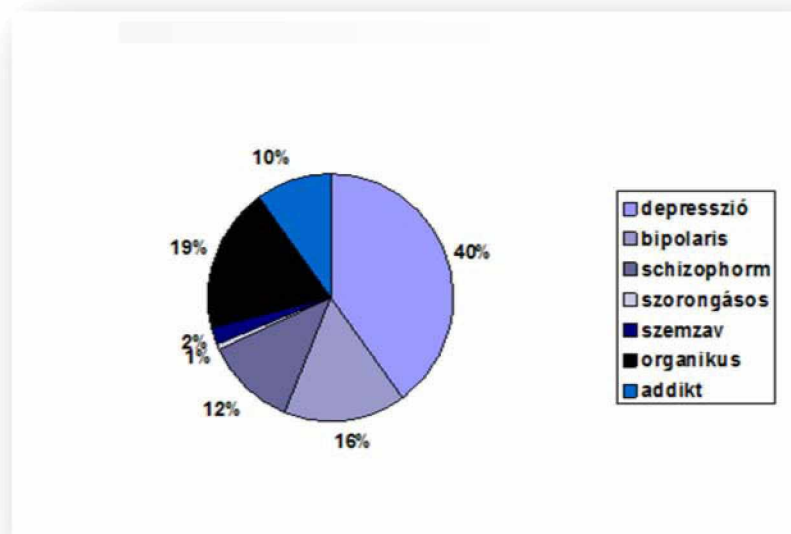
3.8.3. EREDMÉNYEK

A 100 beteg életkora 49,87 év volt, a legfiatalabb 19, míg a legidősebb 84 éves volt.

A 100 betegből 64 volt igényjogosult, akik közül 15 aktív katona volt. A vizsgálatba bevont 100 páciens közül 40 unipoláris depressziós, 19 organikus, 16 bipoláris affektív, 12 szkizofrén, 10 drog-alkohol beteg volt, 2 esetben személyiségzavart, míg 1 betegnél szorongásos zavart diagnosztizáltunk.

10. számú ábra

Vezető Pszichiátriai diagnózisok



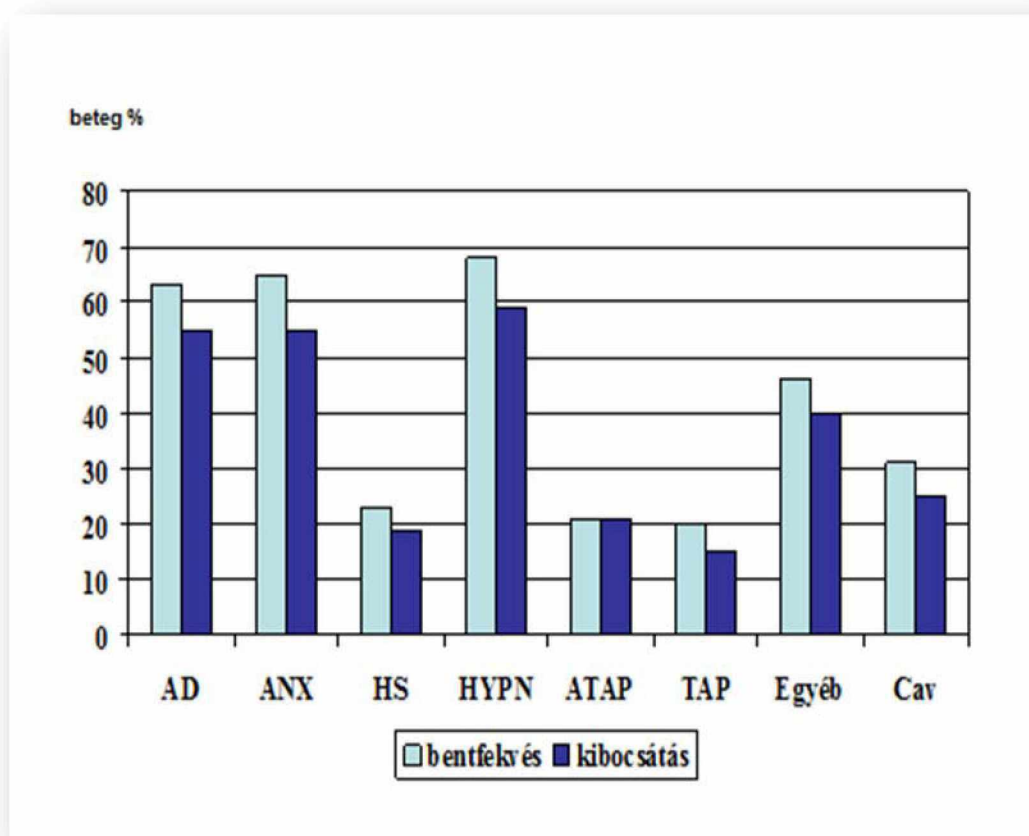
Forrás: Péter László, Kovács Gábor saját ábra

61 betegnél nem találtam semmilyen komorbid pszichiátriai betegséget, de 39-nél számos egyéb pszichiátriai betegséget is diagnosztizálni lehetett. Legmagasabb számban második diagnózisként drog-alkoholbetegség (15 fő) fordult elő, 9 betegnél organikus zavart, 7-7 esetben depressziót vagy valamilyen szorongásos betegséget, míg 1 páciensnél bipoláris affektív zavart találtam az alap pszichiátriai betegség mellett.

Vizsgáltam az osztályra való bekerüléskor illetve a kibocsátáskor szedett gyógyszerek mennyiségét is. Az osztályról való kibocsátáskor betegeink közel 60 %-a kapott hipnotikumot, 57-57 beteg antidepresszív illetve anxiolitikus terápiában is részesült. 20 beteg esetében atípusos antipszichotikus, 16 esetben típusos antipszichotikus, 19 esetben hangulatstabilizáló terápiát is indikáltunk. 25 beteg részesült bentfekvése során infúziós vinpocetin (Cavinton) kezelésben.

11.számú ábra

Pszichiátriai szereket szedők aránya

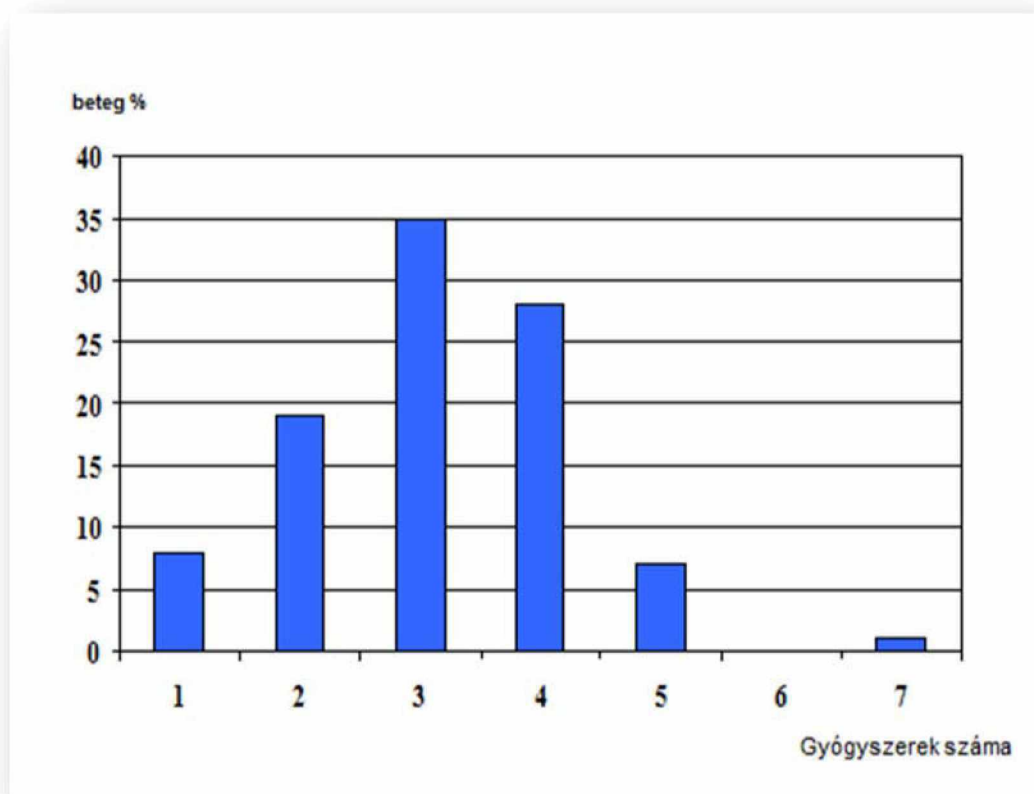


Forrás: Péter László, Kovács Gábor saját ábra

Minden egyes gyógyszercsoport esetében a kibocsátáskori gyógyszerszám alacsonyabb volt összehasonlítva a bekerüléskori gyógyszerszámmal, ami azt bizonyítja, hogy törekedtünk az optimális gyógyszerfelhasználásra, a felesleges komedikációk elkerülésére, a monoterápiára. Ennek ellenére volt olyan betegünk, aki kibocsátáskor 7-féle pszichiátriai gyógyszert kapott egyidejűleg, e mellett volt egyensúlyban tartható. Betegeink többsége 3 vagy 4-féle pszichiátriai szert szedett kibocsátáskor, a leggyakoribb kombináció az antidepresszívum+anxiolitikum+hipnotikum volt. 1-féle pszichiátriai szert 8 betegünk, 2-félét 19-en, míg 5-félét 7 páciensünk kapott.

12. számú ábra

Pszichiátriai gyógyszerek száma betegenként kibocsátáskor



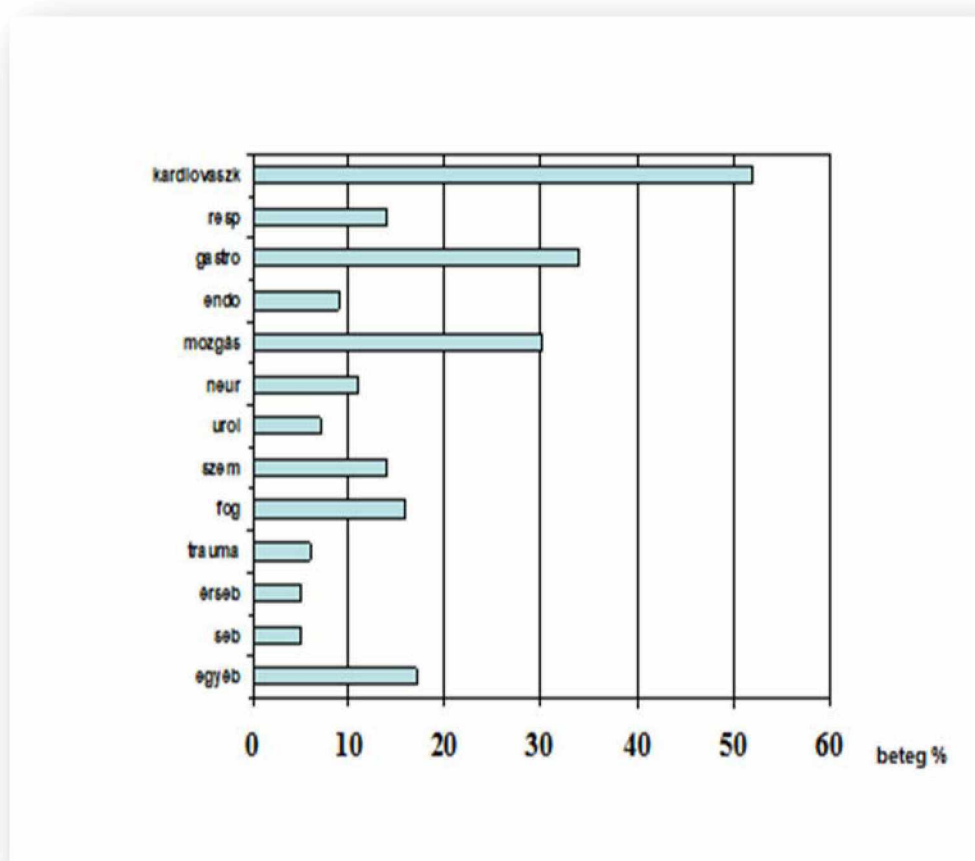
Forrás: Péter László, Kovács Gábor saját ábra

A pszichiátriai betegségek mellett számos komorbid szomatikus betegséggel is szembesültünk. Legmagasabb számban kardiovaszkuláris betegségek fordultak elő betegeink körében, hiszen 51 esetben az alap pszichiátriai betegség mellett valamilyen kardiovaszkuláris betegséget is diagnosztizáltunk. 34 betegünkél gasztrointesztinális, 30 esetben valamilyen mozgásszervi betegség is előfordult. Respiratórikus eredetű zavar 17 esetben jelentkezett, de komorbid neurológiai (12), endokrin (10), szemészeti (15), fül-orr-gégészeti (18) és sebészeti betegségek is nagy számban előfordultak.

13. számú ábra

Komorbid szomatikus betegségek előfordulá-

sa

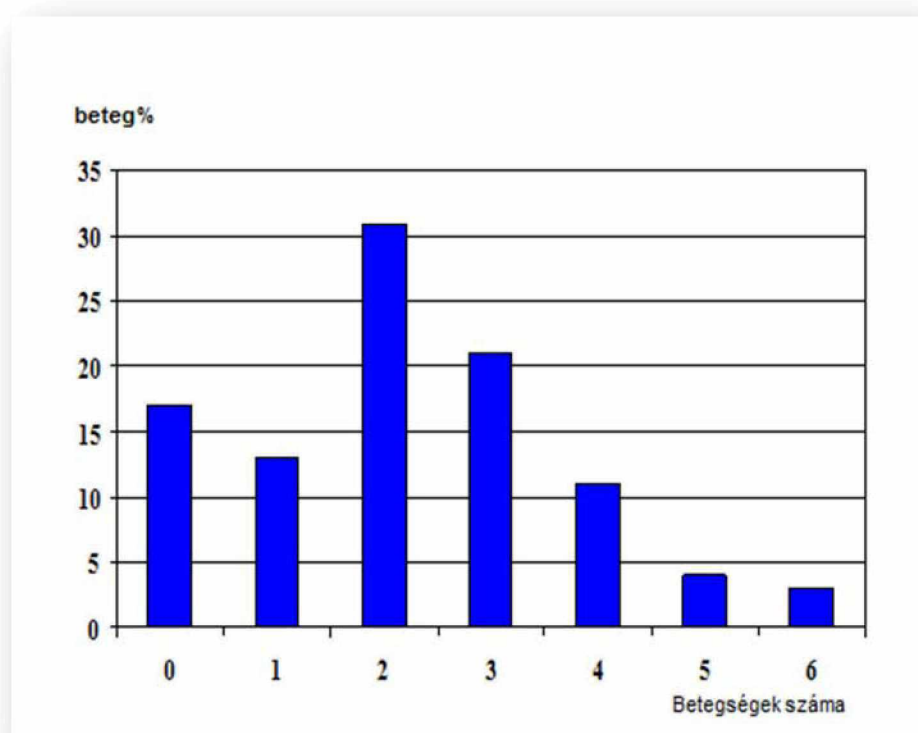


Forrás: Péter László, Kovács Gábor saját ábra

A 100 beteget vizsgálva mindössze 17-nél nem találtunk semmilyen szomatikus betegséget, ami tekintettel arra, hogy általános pszichiátriai osztályról van szó, mindenképpen egy meglepő arány. Leggyakrabban 2 vagy 3-féle komorbid szomatikus betegség fordult elő, de 3 esetben 6-féle szomatikus betegséget is felfedezhettünk, míg 4 betegünkönél 5-féle szomatikus zavart tudtunk diagnosztizálni.

14. számú ábra

Komorbid szomatikus betegségek száma betegenként

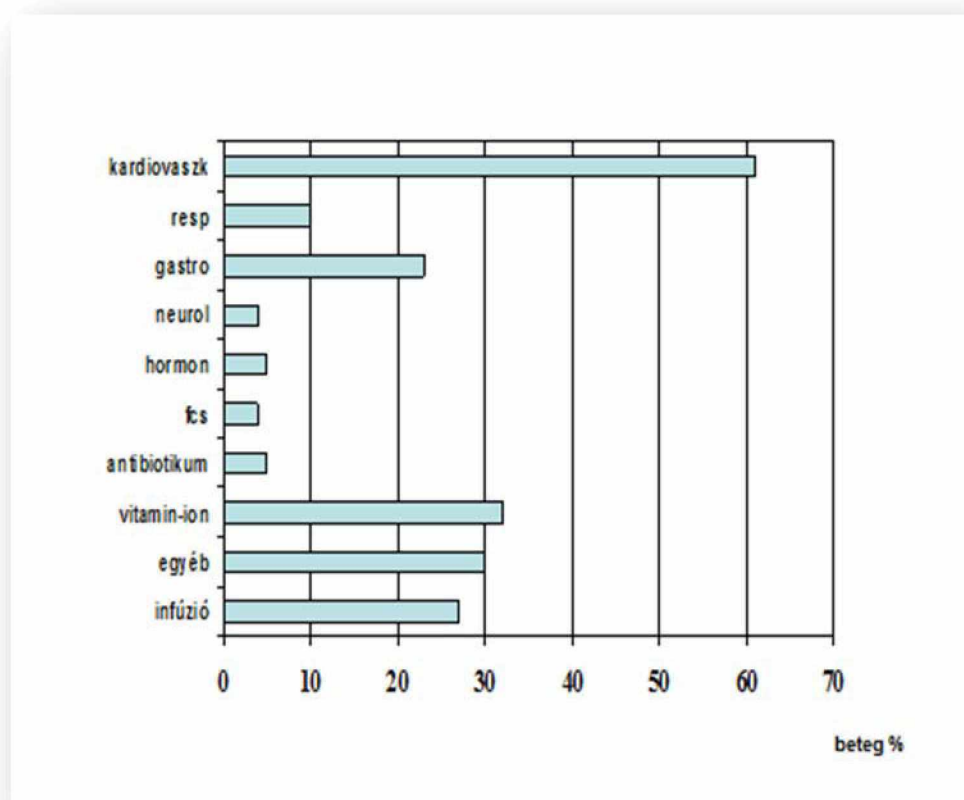


Forrás: Péter László, Kovács Gábor saját ábra

A pszichiátriai szerek mellett rengeteg szomatikus gyógyszert is alkalmazunk kellett, a nagyszámú szomatikus komorbid állapot kezelésére. 61 betegünk kapott valamilyen kardiovaszkuláris szert, 23 esetben gasztrointesztinális, 10 betegnél respiratórikus, 6 páciensnél hormonkészítményt alkalmaztunk, de a többi szomatikus gyógyszercsoport is igen magas számban képviseltette magát betegeink körében.

14. számú ábra

Alkalmazott szomatikus terápia

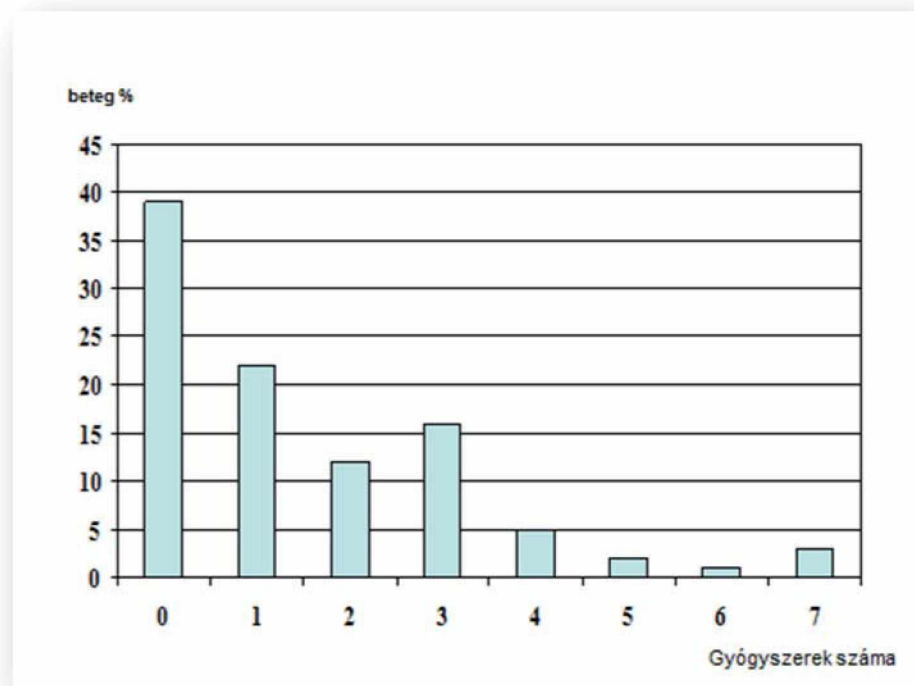


Forrás: Péter László, Kovács Gábor saját ábra

A 61 kardiovaszkuláris terápiában is részesülő beteg közül hárman 7-féle kardiovaszkuláris szert kaptak. Leggyakrabban 1 és 3-féle kardiovaszkuláris szer került beállításra, az alap pszichiátriai terápia mellett.

16. számú ábra

Kardiovaszkuláris gyógyszerek száma betegenként kibocsátáskor



Forrás: Péter László, Kovács Gábor saját ábra

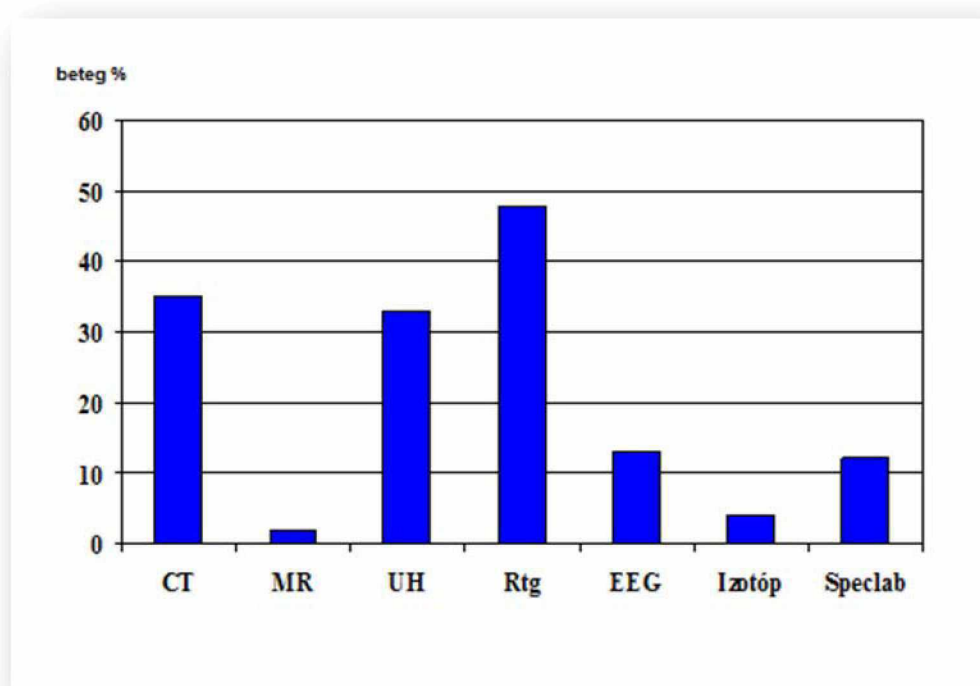
Kíváncsi voltam arra is, hogy vajon a diagnosztikus kivizsgálások számában is tükröződik –e az, hogy az organikus illetve a komorbid szomatikus betegségek ilyen nagy számban fordultak elő betegeink körében. Bármilyen pszichiátriai betegség diagnózisát ugyanis csak úgy állíthatjuk fel teljes bizonyossággal, ha előtte az organikus hátteret tisztáztuk.

A 100 betegünk közül a kezelés időtartama alatt 35-nél CT vizsgálatot is végeztek. 1 esetben MR vizsgálat is történt, melyre ambulánsan egy külső intézményben került sor.

Betegeink felénél valamilyen röntgen vizsgálatra (49 fő) is szükség volt, 13 esetben EEG-t, míg 33 esetben UH-t végeztettünk. 12 páciensnél speciális laborvizsgálat, míg 4 betegnél izotópos vizsgálat is szerves részét képezte a kivizsgálási folyamatnak.

17. számú ábra

Diagnosztikus beavatkozások

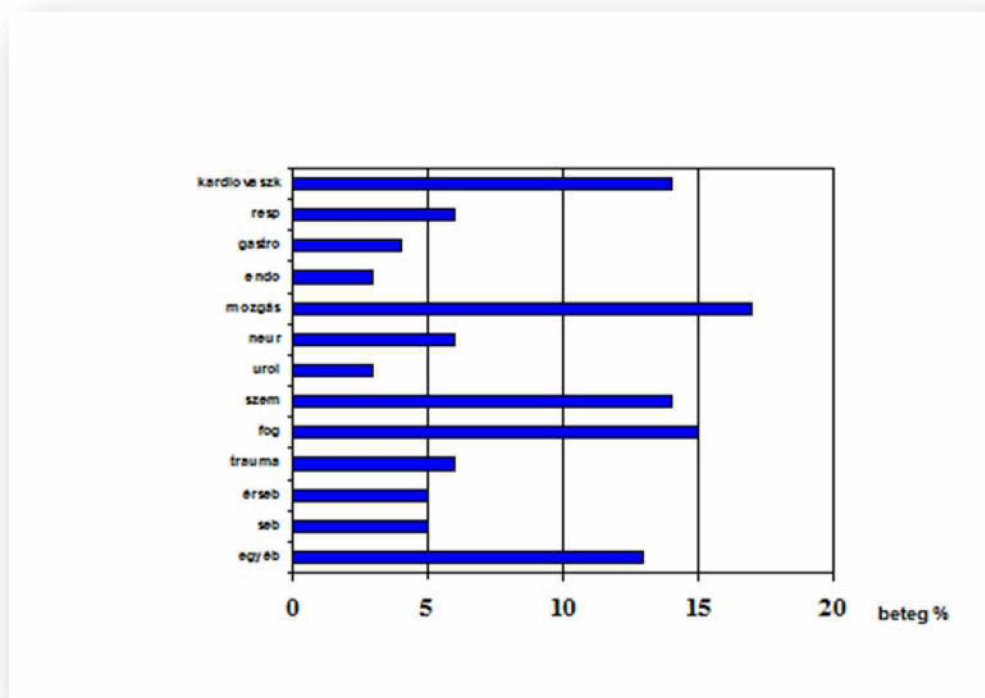


Forrás: Péter László, Kovács Gábor saját ábra

Tekintettel arra, hogy az amint a fentiekből látszik számos komorbid szomatikus betegséget is diagnosztizáltunk, ezért ezek pontosabb verifikálásához, kezeléséhez szakkonziliáriusi segítségre volt szükségünk. Legnagyobb számban mozgásszervi (17) konzíliumot kértünk, de a kardiovaszkuláris (14), a fül-orr-gégészeti (15), a szemészeti (14), respiratórikus (6) konzíliumok aránya is igen magas volt.

18. számú ábra

Konzi liumok ará- nya



Forrás: Péter László, Kovács Gábor saját ábra

3.8.4. KÖVETKEZTETÉSEK

A pszichiátriai betegségek mellett számos szomatikus komorbid állapottal is találkoztunk, melyből az következik, hogy a pszichiátriai betegek lényegesen „vulnerábilisabbak” az átlagpopulációval összehasonlítva. A számos szomatikus be-

tegség okozta magas konzíliumi vizsgálat miatt a konzultációs pszichiátria szerepe felértékelődött, a társszakmák között minél nagyobb együttműködésre van szükség.

A pszichiáter, mint orvos szerepe is megváltozott, hiszen míg korábban „csak” a pszichés betegségek kezelésében kellett kiemelkedően jártasnak lennie, addig ma-napság komplexen, a pszichét és a szómát együttesen nézve kell gyógyítania. A szo-matikus szerek legalább olyan számban és mennyiségben szerepeltek a terápiában, mint a pszichiátriai szerek. Adataink is alátámasztották azt a jól ismert összefüggést, hogy a pszichiátriai betegségek, - ezen belül főleg a depresszió- magas szomatikus komorbiditási aránnyal járnak, különös tekintettel a szív -és érrendszeri betegségek-re.

Összefoglalásként elmondhatjuk, hogy a depresszió korunk népbetegsége, pontprevalenciája 5%-os, míg a life-time prevalencia a 20%-t is elérheti. Az epidemiológiai vizsgálatok adatai alapján a betegség nem kerüli el a katonapo-pulációt sem, és különösen missziós körülmények között mértek magas előfor-dulást. Mindezekből kifolyólag a depresszió elleni harc katonai érdek is. A be- tegségnek a pszichés következményeken túl, számos szomatikus szövődménye is van, melyek közül talán a legfontosabbak a kardiovaszkuláris betegségek. A betegség kezelésében már számos gyógyító (farmako és pszichoterápia) eljárás-sal rendelkezünk, de ezek hatékonysága csak a terápia bevezetését követően hetek múlva ítéltető meg. Égető szükség lenne olyan módszerekre, amelyek se-gítségével a terápiák hatékonysága már korai fázisban megítélhető lenne.

4. KARDIOVASZKULÁRIS BETEGSÉGEK

Hazánkban, illetve általában a fejlett országokban, a kardiovaszkuláris megbetegedések vezetnek a halálozási statisztikákat. Magyarországon 2009-ben majdnem 65 000-en haltak meg valamilyen szív és érrendszeri megbetegedésben, amely ijesztően nagy szám, az összhalálozás felét teszi ki. Az utóbbi évtizedekben előfordulásuk a fejlett országokban csökkenő tendenciát követ, amely részben a primer prevenciók eljárásainak köszönhető. Sajnos hazánkban ez a csökkenés elmaradt.

A kardiovaszkuláris betegség olyan kórkép, amely érinti a szívet (kardio) és/vagy a szervezet teljes érrendszerét (vaszkuláris). Sokféle betegség tartozik ide, ilyen például a szívkoszorúér-betegség, a legtöbb szélütés (stroke) és a perifériás (pl. az alsó végtag verőereit érintő) érbetegségek.

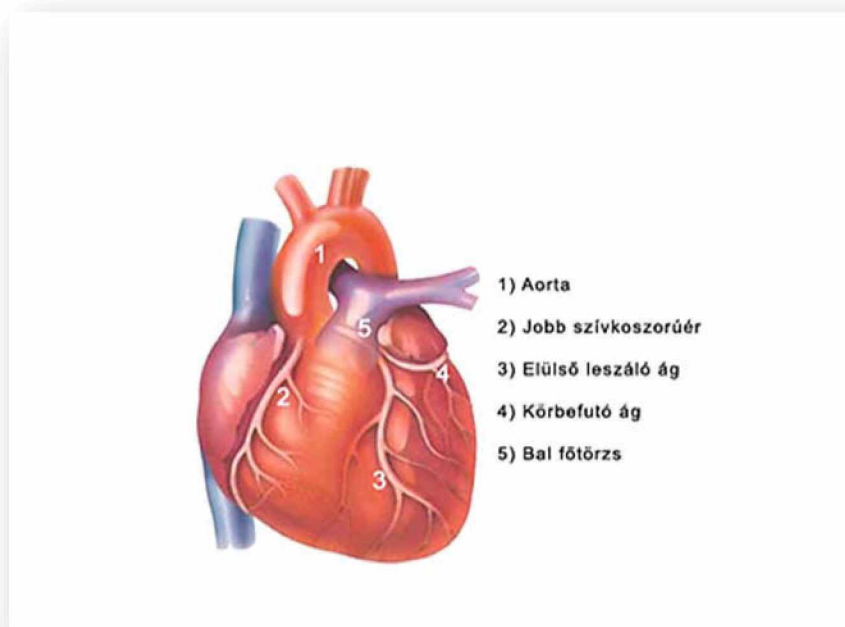
4.1. A KARDIOVASZKULÁRIS BETEGSÉGEK KIALAKULÁSÁNAK DINAMIKÁJA

A legtöbb esetben a kardiovaszkuláris betegségek kialakulásáért felelős ok ugyanaz: az érpályán belüli zsírtartalmú plakkok felszaporodása (ateroszklerózis) következtében fellépő érszűkület. A szív és a hozzátartozó erek betegségei a fejlett országokban az élen állnak a halálozási okok között. A kardiovaszkuláris betegségek fő rizikófaktorai a magas vérnyomás, a magas koleszterinszint, a cukorbetegség, az elhízás, a dohányzás, a depresszió, az A-típusú személyiség és a testmozgás hiánya is.

19. számú ábra

A szív vérellátása

Szerk.: Péter László



Forrás: SE Kardiológiai Központ honlap

A szív fő funkciója a kamrákból a vér folyamatos kipumpálása a nagy erekbe, ezzel a szervezet egészének vérellátásában központi szerepet tölt be. Működése ebből kifolyólag igen energiaigényes, a szervezet összes rendelkezésre álló vérmennyiségéből 4-5%-ot vesz igénybe, mely a szívizom tömegéhez képest igen magas. A koszorúerek által a szívizomhoz szállított vér mennyisége terhelés hatására megnövekszik, akár 4-5-szörösére is (sportolóknál ez akár 6-8-szoros is lehet) a nyugalmi helyzethez képest, mely megnövekedett vérmennyiség biztosítja, hogy a szív a teljesítményét növelni tudja, de csak bizonyos határokon belül.

Abban az esetben, ha a koszorúereken szűkület található (koronáriszklerózis – az érlemezsedés koszorúereket érintő formája), akkor a szűkület mögötti érszakasz által ellátott terület vérellátása nem tud nőni egy bizonyos határ fölé. Emiatt a szívizomsejtek által „igényelt” oxigénmennyiség már nem áll rendelkezésre. Az anyagcseréjük megváltozik, s ha az oxigénhiány tartós (vérellátási zavar következtében), akkor a szívizomsejtek károsodnak, el is pusztulhatnak.

A vérellátási zavar következtében kialakult oxigénhiányt nevezzük isémiának.

Az isémia miatti csökkenő oxigénmennyiséget a szívizom észleli, s megváltoztatja anyagcseréjét. Az addigi gazdaságos, de oxigénigényes zsírsavlebontás helyett a kevésbé gazdaságos, de oxigén nélkül is végrehajtható glukóz lebontására tér át. Ez ideig-óraig képes az energia termelésére, de hosszabb távon káros anyagcseretermékek halmozódnak fel, mely miatt a szívizomsejt pH-ja megváltozik, az izomsejt membránjaiban helyet foglaló, ionáramokat irányító, létrehozó molekulák (ún. „pumpafunkciót” ellátó fehérjék) működése csökken. A szívizom elektromos állapota megváltozik, kóros ingerületek keletkezhetnek, melyek az egész szív addigi elektromos vezérlését felboríthatják, szívritmuszavarokat okozva.

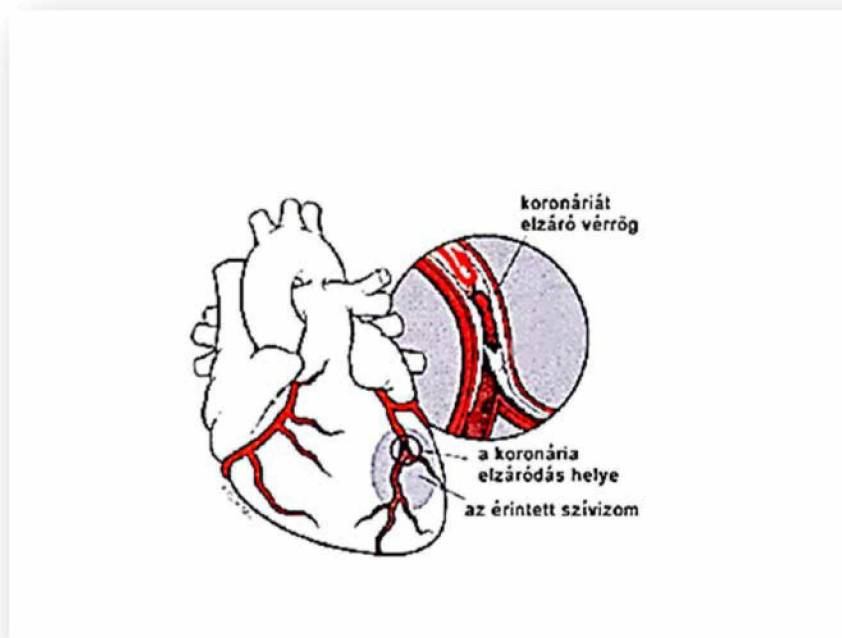
Ezek önmagukban is életveszélyes állapotot hozhatnak létre. Ha nincs elég tápanyag és oxigén, a szívizomsejtek az érintett területen beszüntetik a leginkább energiaigényes funkciójukat, azaz az összehúzódást. Ezzel a szív összteljesítménye csökken. Ennek a teljesítménycsökkenésnek a mértéke attól függ, mekkora területet érint az oxigénhiány, milyen gyorsan alakul ki, és mennyi ideig tart. Ezek a fenti tényezők határozzák meg annak a betegségcsoportnak a megjelenési formáit, melyet összefoglalóan Isémiás Szívbetegségnek (ISZB) nevezünk.

Ha a vérellátási zavar gyorsan alakul ki, akkor a szívizom nem tud alkalmazkodni a megváltozott körülményekhez. Az anyagcseréje gyorsan és kényszerűen megváltozik, a felszaporodott káros anyagcseretermékek fájdalomérző receptorokat ingerelnek, mely miatt a beteg fél–egy perccel a szívizom oxigénhiányának fellépését követően jellegzetes mellkasi fájdalmat kezd érezni, mely egyre súlyosabb, míg maximumát el nem éri. Ezt a fájdalmat nevezik angina pectorisnak. Ha a vérellátás perccen belül helyreáll, akkor a fájdalom gyorsan szűnik, a szívizom anyagcseréje és működése helyreáll. Ebben az esetben szívizom-károsodás nincs, vagy csak molekuláris módszerekkel mutatható ki.

20. számú ábra

Koronária elzáródás

Szerk.: Péter László



Forrás: SE Kardiológiai Központ honlap

Ha nagy területű szívizom teljes vérellátása szűnik meg hirtelen, s ez nem oldódik meg percekben belül, akkor szívizominfarktusról beszélünk. Mivel a szívizom teljes pusztulása kb. 6 óra alatt következik be az elzáródástól számítva, ezen időn belül, ha az elzáródás megnyílik, s a vérellátás helyreáll, akkor a szívizom-károsodás nem lesz teljes. Nyilvánvaló, hogy minél rövidebb ideig tart ezen a 6 órán belül is az elzáródás, annál csekélyebb az elpusztult szívizom. Ha hamar - 1-2 órán belül - megnyílik az ér, és újra vért kap az adott szívizomterület, a vérellátás ellenére sem tér visszaazonnal a működése. Ez napokig, esetleg hetekig eltarthat. Minél tovább tart a vérellátási zavar, annál nagyobb mértékű a szívizomkárosodás. Az ér elzáródásától számított kb. 6 óra időtartam az, mely alatt az adott ér által ellátott szívizomterület maximális mértékben károsodik (elpusztul). Ha az érelzáródás nem hirtelen, hanem lassan (hónapok, évek alatt) alakul ki, akkor a szívizom a hiányzó vérellátást megpróbálja máshonnan, ép érszakasz felől pótolni.

Ennek során a szívizomban újabb kis erecskék képződhetnek (kollaterálisok: a folyamat neve kollateralizáció), melyek valamennyi vérellátást biztosítanak az elzáródott érszakaszt áthidalva. Ez azonban ritkán elegendő a szívizomnak ahhoz, hogy még működjön is, leggyakrabban az összehúzódást beszünteti, de az alapanyagcsereje megmarad. Ha újból a megfelelő vérmennyiséget kapja meg (az eredeti ér megnyitásával akár katéteres, akár műtéti úton) akkor egy idő után a működése is visszatérhet. Az így viselkedő szívizmot nevezzük hibernált szívizomnak. Ha a szívizom elpusztult, annak működése már nem tér vissza, a szív összteljesítménye ennek megfelelően csökken. A szívizom össztömeg mintegy 10%-ának elvesztése különösebb tünettel nem jár. 10-20% között a teljesítőképesség csökken, 20-30% között már a mindennapi életvitel is nehézségbe ütközik, 30-35% között a nyugalmi keringés ellátása is nehéz, míg 40% fölötti szívizompuztulás esetén gyors keringés-összeomlás, ún. kardiogén sokk jön létre.

Az infarktus tünetei nagymértékben függenek a beteg korától, társbetegségeitől, az infarktus helyétől és az érintett szívizomterület nagyságától. Kezdetben a szívinfarktus tünetei megegyeznek az angina pectoris tüneteivel. De míg az angina pectoris tünetei percekig tartanak, addig az infarktus esetében ezek órákon keresztül fennállhatnak. Jellemzően hirtelen kezdődő szegycsont mögötti szorító, markoló, igen erős mellkasi fájdalom jelenik meg, mely kisugárzik a vállakba, jellemzően a bal vállba, esetleg a bal karba, bal kéz kisujjába. Fizikai terhelésre általában fokozódik, de pihenésre nem szűnik meg, esetleg csak enyhül. Hányinger, hányás, a vérnyomás csökkenése, hideg verejtékezés társulhat hozzá. A fájdalom miatt halálfélelem is gyakran megjelenik. Ritkábban az infarktus eltérő ("atípusos") tünetekkel jelentkezhet. Alsó fali infarktus esetén gyakran hasi fájdalom vezet be, esetleg hátba sugárzó fájdalom, hasi kellemetlen diszkomfort érzés, gyakori böfögési kényszer. Néha tünetmentesen is lejátszódhat, és az utólagos orvosi vizsgálat deríti fel az infarktus tényét. Lényeges különbség az angina pectoris és az infarktus között, hogy az angina pectoris nitrát tartalmú gyógyszer nyelv alatti bevitelével többnyire gyorsan, percek alatt megszűnik, míg az infarktus tüneteit ez nem szünteti, legfeljebb kismértékben enyhítheti.

A sokféle, szerteágazó tünetek a diagnózist megnehezíthetik bizonyos esetekben még szakember számára is. A biztos diagnózis felállítása a tünetek értékelésén, elektrokardiogram elváltozások rögzítésén és speciális biomarkerek kimutatásán alapul.

A szívinfarktus kezelésének lényege az érintett szívizomterület vérellátásának a helyreállítása a lehető legrövidebb időn belül (reperfúzió). Ennek lehetőségei a következők:

- Az érelzáródást okozó vérrög gyógyszeres feloldása
- Az érelzáródás mechanikus megnyitása szívkatéteres eljárással
- Az elzáródott érszakasz megkerülése szívsebészeti beavatkozás során készített áthidalással (bypass)

A fentiekén kívül igen fontos a tünetek kezelése, a szívizom oxigén igényének mérséklése, valamint a szívinfarktus szövődményeinek (például szívritmuszavarok) kezelése.⁷¹

A szívizom bizonyos területének elhalásához (infarktus) 6 órás vérellátási zavarra van szükség, viszont az agyban, mely sokkal érzékenyebben reagál az oxigénhiányra elég néhány perc (4 perc), és irreverzibilis károsodás következik be. Ha a vérellátási zavar csak átmeneti, akkor tranzienis isémiás attack (TIA)-ról beszélünk, de ha hosszabb ideig áll fent, akkor alakul ki a stroke. Attól függően, hogy az agy melyik területén következik be érelzáródás, alakulhatnak ki igen változatos, sokszor az életet közvetlenül is veszélyeztető tünetek (beszédzavar (afázia), bénulások (parézis, plégia), légzés és keringészavar, stb.)

Mind a két esetben (szívinfarktus, stroke) az időfaktor nagyon jelentős, a diagnózis minél hamarabbi felállítása, és a definitív ellátás megkezdése kulcskérdés ezen kórformák tekintetében.

4.2. FŐBB FORMÁI, BETEGSÉGEI:

- Hipertónia (magas vérnyomás)

⁷¹Semmelweis Egyetem Kardiológiai Központ honlap

- Ateroszklerózis (az artériák szűkülete a felhalmozódott plakkok miatt) az artéria-koronária betegség, a cerebrovaszkuláris betegség, a perifériás vaszkuláris betegség és az aneurizmák fő oka
- Szívbetegség
 - a. Koronáriás szívbetegség: a szívbetegségek leggyakoribb formája, amely végül anginához (mellkasi fájdalomhoz) vagy szívrohamhoz (miokardiális infarktus) vezet
 - b. Szívelégtelenség, idesorolva a veleszületett szívelégtelenség későbbi következményeit
 - c. Kardiomiopátia (a szívizom rendellenessége)
 - d. Perikardiális megbetegedés (a szívet körülvevő burok betegsége)
 - e. Születéskor jelentkező veleszületett szívbetegség
- Cerebrovaszkuláris betegség: az agyi artériák ateroszklerózisa, mely végül az alábbi állapotokhoz vezet:
 - a. Átmeneti ischaemiás rohamok (TIA), vagy „mini stroke-ok”
 - b. Stroke
- Perifériás vaszkuláris megbetegedés, mely az alábbi kórképekhez vezet:
 - a. Klaudikáció (a vér áramlásának megakadályozása az artériákban, mely fájdalmat okoz)
 - b. Gangréna (szöveti elhalás a lábakban a véráramlás hiánya miatt)
- Aneurizma (egy érnek a kidudorodása, kiöblösödése)
- Vaszkulitisz (az erek gyulladása)
- Vénás inkompetencia (a vénákon belül a billentyűk károsodása, mely során a vér rossz irányba áramlik)
- Vénás trombózis (vénában lévő véralvadék)
- Vénás visszértágulat⁷²

⁷²Lab Tests Online 2012

4.3. PREVENCIÓ

A kardiovaszkuláris prevenció célja az első vagy ismételt koronária-, stroke- vagy perifériás érbetegséghez köthető esemény, rokkantság és a korai halál megelőzése. Ez megvalósítható életmód-változtatással, a nagy rizikófaktorok kezelésével és a profilaktikus gyógyszerek szedésével. A megelőzés egy komplex folyamat, amely életmódbeli változtatást igényel, de három alapvető pillére van, a dohányzásról való leszokás, az egészségesebb táplálkozás és intenzívebb fizikai aktivitás.

A dohányzás jelentős kockázati tényezőnek számít, egyes felmérések szerint az isémiás szívbetegség kialakulásának relatív rizikója dohányzók esetében 20%-kal magasabb, mint nemdohányzók esetén. A dohányzás a mikrovaskuláris szövődmények (retino-, nefro-, neuropátia) korai kialakulását segíti elő, fokozza a triglicerid és csökkenti a HDL koleszterin szintet, elősegíti az inzulin rezisztencia kialakulását. Mindezek növelik a koronária-betegség és a szívinfarktusz kialakulásának kockázatát. A dohányzás abbahagyása ugyan a vérnyomást csak kismértékben, de a kardiovaszkuláris rizikót jelentősen csökkentheti.

Az Egyesült Államokban az 1970-1980-as években zajló kampánynak köszönhetően 20%-al szorították vissza a dohányosok arányát, ezzel egyidejűleg a koszorúér-betegség rizikója több mint 10 %-kal csökkent. A leghatékonyabb programok dohányzásellenes törvénykezéssel és árpolitikával társulnak (ennek jeleit láthatjuk ma Magyarországon).Epidemiológiai kutatások kimutatták, hogy még a sikertelen leszoktatásoknak is rizikócsökkentő hatásuk van.

A prevenció másik eleme a táplálkozási tényezők befolyásolása. Amellett, hogy szorgalmazni kell a bőséges gyümölcs és zöldség fogyasztást, a mérsékelt vörösborfogyasztást, a legfontosabb a sófogyasztás és telített zsírok bevitelének mérséklése. A só ajánlott napi mennyisége 1-2 gramm, ezzel szemben a magyar néptáplálkozási szokások szerint ez akár 10 gramm is lehet.

Fontos cél a bevitt telített zsírsavak (pl. állati zsírok, húsok és húskészítmények, tej és tejtermékek, kókuszolaj, mogyoróvaj), koleszterin (tojás, húskészítmények és tejtermékek) és transz-zsírsavak (margarin és az ebből készült ételek) mérséklése, illetve az egyszeresen, illetve többszörösen telítetlen zsírsavak (olívaolaj, repce olaj, napraforgó olaj) és hosszú láncú Omega-zsírsavak bevitelének fokozása.

A DASH (Dietary Approaches to Stop Hypertension)-diétának köszönhetően a vérnyomás akár 8-14 Hgmm-rel csökkenthető (zöldség, gyümölcs, baromfihús, hal, hüvelyesek fogyasztása, édességek kerülése).

A harmadik fontos elem a megfelelő fizikai aktivitás. Testmozgás heti 4-5 alkalommal 20-30 percig tartó aerob terhelést jelent, mely végzése során célunk elérni az átlagos maximális szívfrekvencia 60-75%-át. Összességében elmondható, hogy a lakosság legszélesebb rétegei számára a mérsékelt energia leadással járó aktivitásokat kell ajánlani, legegyszerűbb séta formájában, de számos egyéb rekreációs testmozgás is ajánlható. A táplálkozással együtt nagyon fontos a testsúly body mass index (BMI) szerinti normális tartományba hozása, illetve tartása, a túlsúly és az elhízás kerülése.

Miután a kardiovaszkuláris betegségek (arterioszklerózis és ateróma, koronária betegségek, miokardiális infarktus, trombembólia, cerebrovaszkuláris betegségek (stroke), perifériás érbetegségek, malignus hipertónia, aorta aneurizma, szívelégtelenség, aritmiák) vezetnek a halálozási statisztikát, így mindenkinek feladata a rizikófaktorok csökkentése. A lehetőségek egy része ingyenesen, mindenki által végezhető. Bár a megfelelő táplálkozás többletköltségekkel jár, ez dohányosok esetén könnyen fedezhető lenne a leszokás miatt megmaradó dohánykeretből, a nem dohányosok pedig a jövőbeli gyógyszer költségek mérséklésével kaphatnak vigaszt.⁷³

Összefoglalva megállapíthatjuk, hogy a kardiovaszkuláris betegségek igen elterjedtek, a fejlett országokban a mortalitás több, mint 50%-áért tehető felelős. A kardiovaszkuláris betegségek és a depresszió összefüggései régóta ismertek, együttes előfordulásuk nagyon gyakori.

⁷³Semmelweis Egyetem Népegészségtani Intézet honlap

Mivel Magyarországon nemcsak a kardiovaszkuláris betegségek, hanem a depresszió is népbetegségnek számít, ezért megelőzésük mindenképpen népegészségügyi, társadalmi feladat. A depressziós betegek nagy többsége dohányzik, egészségtelenül táplálkozik, fizikailag inaktív, elhízott és alkoholizál is. Emellett a depresszió - mint majd a későbbiekben bebizonyítom - önálló rizikófaktora is a kardiovaszkuláris betegségeknek. Mindezek miatt a depresszió megelőzése (primer prevenció), illetve a már kialakult tünetek mérséklése, csökkentése (szekunder prevenció), nemcsak a hangulatot fogja javítani, hanem a súlyos szomatikus, potenciálisan halálos szövődményekről is megvéd.

5. A DEPRESSZIÓ ÉS A KARDIOVASZKULÁRIS BETEGSÉGEK LEHETSÉGES ETIOLÓGIAI ÖSSZEFÜGGÉSEI

A két betegség összefüggései régóta ismertek, együttes előfordulásuk – mint az előzőekből látható volt – nagyon gyakori. Ebben a részben bemutatom, hogy mik lehetnek azok az okok, amelyek miatt ez 2 betegség ilyen szorosan összefügg.

21. számú ábra

Lehetséges etiológiai összefüggések

Szerk.: Péter László

- ❖ Dohányzás
- ❖ Hipertónia
- ❖ Diabétesz
- ❖ Plazma koleszterin szint
- ❖ Elhízás
- ❖ Metabolikus szindróma
- ❖ HPA tengely hiperaktivitás
- ❖ Omega 3 telítetlen zsírsavak
- ❖ Csökkent fizikai aktivitás
- ❖ Ritmuszavarok
- ❖ Proinflammatorikus citokinek
- ❖ Genetikai faktorok
- ❖ Non-compliance
- ❖ Endotél diszfunkció
- ❖ Trombocita aktiválódás

Forrás: Péter László, Döme Péter, Rihmer Zoltán, Kovács Gábor, Faludi Gábor: Kardiovaszkuláris betegségek és depresszió. Az epidemiológiai és a lehetséges etiológiai összefüggések áttekintése 2008; Neuropsychopharmacologica Hungarica X. évf. 2. szám

5.1. DOHÁNYZÁS

Az USA-ban a depressziósok 49%-a dohányzik, szemben az átlagpopuláció kb. 30%-os arányával.⁷⁴ Magyarországon az unipoláris major depressziósok 53%-a, a bipoláris betegek 60%-a aktuálisan dohányzik, míg a kontroll hazai populációban ez a arány „csak” 35 %.

5.2. MAGAS VÉRNYOMÁS (HIPERTÓNIA)

A hipertónia is jóval nagyobb arányban fordul elő depressziósoknál. Több vizsgálat egybehangzó véleménye szerint depressziós betegek körében szignifikánsan gyakrabban alakul ki hipertónia a több éves utánkövetés ideje alatt. Everson és mtsai. prospektív vizsgálatában azok között, akik bevásztáskor reménytelenség érzésről számoltak be, a négy éves utánkövetés során 3-szor gyakrabban alakult ki magas vérnyomás betegség, mint a kontroll csoportban. (Mellékesen megjegyzem, hogy az alacsony vérnyomásúak között szintén gyakoribbak a depressziós tünetek). A magas vérnyomás a bipoláris betegek között szintén gyakoribb.^{75, 76,77,78}

Egy tíz évig tartó prospektív vizsgálatban, melyben a bevásztáskor a résztvevők kardiovaszkuláris szempontból egészségesek voltak, a vizsgálat kezdetén felmért depressziós tünetek súlyossága - dózis-függő módon- növelte a 10 évvel később, ultrahanggal verifikált karotisz plakkok előfordulási gyakoriságát.

⁷⁴ Paperwalla KN, Levin TT, Weiner J, Saravay SM: Smoking and depression. Med Clin North Am. 2004; 88: 1483-94.

⁷⁵ Scalco AZ, Scalco MZ, Azul JB, Lotufo Neto F: Hypertension and depression. Clinics. 2005; 60: 241-50.

⁷⁶ Meyer CM, Armenian HK, Eaton WW, Ford DE: Incident hypertension associated with depression in the Baltimore Epidemiologic Catchment area follow-up study. J Affect Disord. 2004; 83: 127-33.

⁷⁷ Everson SA, Kaplan GA, Goldberg DE, Salonen JT. Hypertension incidence is predicted by high levels of hopelessness in Finish men. Hypertension. 2000; 34: 561-7.

⁷⁸ Johannessen L, Strudsholm U, Foldager L, Munk-Jørgensen P: Increased risk of hypertension in patients with bipolar disorder and patients with anxiety compared to background population and patients with schizophrenia. J Affect Disord. 2006; 95: 13–17.

Mivel a vizsgálat kezdetekor nem történt nyaki ultrahang vizsgálat, a szerzők arra a következtetésre jutottak, hogy nem megítélhető a vizsgálatból, hogy az összefüggés az új (a vizsgálat ideje alatt kialakult) plakkokra vonatkozik-e, illetve, hogy az esetlegesen már a vizsgálat kezdetekor is jelenlévő plakkokhoz társuló gyulladási folyamatok okozhatták-e a depressziós csoport depresszióját. Egy korábbi -csak nőket vizsgáló cross-sectional vizsgálat szintén pozitív összefüggést talált a rekurrens (de nem az aktuálisan zajló) depresszió és a karotis plakk képződés között. Egy másik -csak férfiakat tartalmazó minta adatait feldolgozó- prospektív vizsgálat (Kuopio Ischemic Heart Disease Risk Factor Study) 4 éves utánkövetés után a reménytelenség érzés és a karotis meszesedés között talált pozitív irányú összefüggést.^{79, 80,81}

5.3. CUKORBETEGSÉG (DIABÉTESZ MELLITUSZ)

A diabétesz 3-4-szeresére emeli a KVB kialakulásának kockázatát. Ismert tény, hogy a depresszió prevalenciája diabéteszesek között kb. kétszerese az átlagpopulációénak. A komorbid depresszió megemeli a diabéteszrel együttjáró komplikációk (nefropátia, neuropátia, retinopátia) kialakulásának valószínűségét is.

A prospektív vizsgálatok eredményeinek tanúsága szerint a depresszió fokozza a 2-s típusú diabétesz kialakulásának valószínűségét, míg a 2-es típusú diabétesz nem emeli a depresszió kialakulásának esélyét.^{82, 83}

5.4. EMELKEDETT PLAZMA KOLESZTERIN SZINT

Az emelkedett plazma koleszterinszint ismert rizikófaktor a KVB szempontjából.

⁷⁹HaasDC, Davidson KW, Schwartz DJ, Rieckmann N, Roman MJ, Pickering TG, Gerin W, Schwartz JE: Depressive Symptoms Are Independently Predictive of Carotid Atherosclerosis. *Am J Cardiol* 2005; 95: 547–550.

⁸⁰Jones DJ, Bromberger JT, Sutton-Tyrrell K, Matthews KA: Lifetime history of depression and carotid atherosclerosis in middle-aged women. *Arch Gen Psychiatry*. 2003; 60: 153–160.

⁸¹Everson SA, Kaplan GA, Goldberg DE, Salonen R, Salonen JT: Hopelessness and 4-year progression of carotid atherosclerosis. The Kuopio Ischemic Heart Disease Risk Factor Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1997; 17: 1490–1495.

⁸²Brown LC, Majumdar SR, Newman SC, Johnson JA: Type 2 diabetes does not increase risk of depression. *CMAJ*. 2006; 175: 42-6.

⁸³Garcia MJ, McNamara PM, Gordon T, Kannel WB: Morbidity and mortality in diabetics in the Framingham population. Sixteen year follow-up study. *Diabetes*. 1974;23: 105–111.

Minden 10mg/dl plazma koleszterinszint emelkedés 9%-kal növeli a kardiovaszkuláris mortalitást.⁸⁴A legtöbb vizsgálat szerint a depresszió illetve a szuicidalitás azonban éppen az alacsonyabb koleszterin szinttel mutat összefüggést, sőt egyes vizsgálatok szerint a koleszterincsökkentő ágensek okozhatnak depresszív tüneteket is.⁸⁵Egyes vizsgálatok a depresszió kezelése során a koleszterin szint emelkedését írták le (míg mások ezt az összefüggést nem erősítették meg). Habár az eredmények többsége az alacsony koleszterin szint és a depresszió közötti pozitív összefüggésre utal, vannak vizsgálatok, melyek a magas koleszterin szint és a depresszió illetve a szuicidalitás közötti pozitív irányú összefüggésre hívják fel a figyelmet.^{86,87,88,89,90,91}

5.5. ELHÍZÁS (OBEZITÁS)

Az elhízás szintén sokszor emlegetett rizikófaktora a KVB-nek. A túlsúly (BMI 25.0-29.9) és az elhízás (BMI 30 felett) 1.2 illetve 1.64-szeresére növelik a KVB kialakulásának kockázatát az átlagpopulációhoz képest.

⁸⁴ Anderson KM, Castelli WP, Levy D: Cholesterol and mortality. 30 years of follow-up from the Framingham study. *JAMA*.1987; 257: 2176–2180.

⁸⁵ Hyypää MT, Kronholm E, Virtanen A, Leino A, Jula A: Does simvastatin affect mood and steroid hormone levels in hypercholesterolemic men? A randomized double-blind trial. *Psychoneuroendocrinology*. 2003; 28: 181-94.

⁸⁶ Nakao M, Yano E: Relationship between major depression and high serum cholesterol in Japanese men. *Tohoku J Exp Med*. 2004; 204: 273-87.

⁸⁷ Nakao M, Ando K, Nomura S, Kuboki T, Uehara Y, Toyooka T, Fujita T: Depressive mood accompanies hypercholesterolemia in young Japanese adults. *Jpn Heart J*. 2001; 42: 739-48.

⁸⁸ Apter A, Laufer N, Bar-Sever M, Har-Even D, Ofek H, Weizman A: Serum cholesterol, suicidal tendencies, impulsivity, aggression, and depression in adolescent psychiatric inpatients. *Biol Psychiatry*. 1999; 46: 532-41.

⁸⁹ Deisenhammer EA, Kramer-Reinstadler K, Liensberger D, Kemmler G, Hinterhuber H, Fleischhacker WW: No evidence for an association between serum cholesterol and the course of depression and suicidality. *Psychiatry Res*. 2004; 121: 253-61.

⁹⁰ Gabriel A: Changes in plasma cholesterol in mood disorder patients: does treatment make a difference? *J Affect Disord*. 2007; 99: 273-8.

⁹¹ Fiedorowicz JG, Coryell WH: Cholesterol and suicide attempts: a prospective study of depressed inpatients. *Psychiatry Res*. 2007; 152: 11-20.

Az elhízás és depresszió között cross-sectional és prospektív vizsgálatok eredményei szerint is kétirányú pozitív összefüggés van (vagyis egymás előfordulási gyakoriságát fokozzák), az összefüggésben nemi különbség fedezhető fel, mivel nők körében a kapcsolat erősebb.^{92, 93, 94, 95, 96}

5.6. METABOLIKUS SZINDRÓMA

A különböző szakmai szervezetek által nem teljesen egyöntetűen definiált tünetegyüttes az ún. metabolikus szindróma (MS) (általában kettő vagy három eltérés együttes fennállását jelenti a következők közül: abdominális elhízás, emelkedett éhomi vércukorszint, hipertónia, csökkent HDL szint, emelkedett triglicerid szint, mikroalbuminúria) egyértelmű rizikófaktora a KV morbiditásnak és mortalitásnak. Egy 7 évig tartó prospektív vizsgálat szerint, azok között, akiknél a vizsgálat kezdetén MS-t lehetett megállapítani, az utánkövetés során kb. 2.2 - szerez eséllyel alakult ki depresszió a kontroll csoporthoz képest (a vizsgálat nem talált lényeges nemi különbséget az összefüggés tekintetében).

Egy másik szintén 7 évig tartó utánkövetéses vizsgálat eredménye szerint, a vizsgálat kezdetén jelenlévő depressziós tünetek fokozták az utánkövetés során kialakult MS gyakoriságát, ugyanakkor a beválasztásnál észlelt MS nem fokozta a depresszió kialakulásának valószínűségét (a vizsgálat alanyai nők voltak).

⁹² Carpenter KM, Hasin DS, Allison DB, Faith MS: Relationships between obesity and DSM-IV major depressive disorder, suicide ideation, and suicide attempts: Results from a general population study. *Am J Public Health*.2000;90: 251–257.

⁹³ Scott KM, McGee MA, Wells JE, Oakley Browne MA: Obesity and mental disorders in the adult general population. *J Psychosom Res*. 2008; 64: 97-105;

⁹⁴ Scott KM, Bruffaerts R, Simon GE, Alonso J, Angermeyer M, de Girolamo G, Demyttenaere K, Gasquet I, Haro JM, Karam E, Kessler RC, Levinson D, Medina Mora ME, Oakley Browne MA, Ormel J, Villa JP, Uda H, Von Korff M: Obesity and mental disorders in the general population: results from the world mental health surveys. *Int J Obes*. 2008; 32: 192-200;

⁹⁵ Hasler G, Pine DS, Kleinbaum DG, Gamma A, Luckenbaugh D, Ajdacic V, Eich D, Rössler W, Angst J: Depressive symptoms during childhood and adult obesity: the Zurich Cohort Study. *Mol Psychiatry*. 2005; 10: 842-50.

⁹⁶ Rosmond R: Obesity and depression: same disease, different names? *Med Hypotheses*. 2004; 62: 976-9.

A cross-sectional elrendezésű vizsgálatok többsége is igazolta a MS és a depresszió gyakori együttes jelenlétét (leginkább nők között), bár egyes vizsgálatok nem találtak összefüggést a két kórállapot között.^{97, 98,99,100, 101, 102}

5.7. HIPOTALAMUSZ (KÖZTIAGY)-HIPOFÍZIS (AGYALAPI MIRIGY)-MELLÉKVESEKÉREG TENGELY HIPERAKTIVITÁS

Több vizsgálat egyértelműen megerősítette, hogy depressziósok körében a hipotalamusz-hipofízis-mellékvese (HPA) tengely hiperaktivitása detektálható.^{103, 104}

A HPA tengely aktivációja jelentősen felgyorsítja a KVB kifejlődését.

A tartós, akár minimális mértékű, plazma kortizolszint emelkedés inzulin rezisztenciához, hipertóniához, vizsцерális obezitáshoz, a szabad zsírsavak szintjének emelkedéshez és ezeken keresztül KVB-hez vezet.^{105,106}

⁹⁷Hu G, Qiao Q, Tuomilehto J: The metabolic syndrome and cardiovascular risk. *Curr Diabetes Rev.* 2005; 1: 137-43.

⁹⁸ Koponen H, Jokelainen J, Keinänen-Kiukaanniemi S, Kumpusalo E, Vanhala M: Metabolic Syndrome Predisposes to Depressive Symptoms: A Population-Based 7-Year Follow-Up Study. *J Clin Psychiatry.* 2008 Jan 23. e1-e5.

⁹⁹ Räikkönen K, Matthews KA, Kuller LH: The relationship between psychological risk attributes and the metabolic syndrome in healthy women: antecedent or consequence? *Metabolism.* 2002; 51: 1573-7.

¹⁰⁰Herva A, Räsänen P, Miettunen J, Timonen M, Läksy K, Veijola J, Laitinen J, Ruukonen A, Joukamaa M: Co-occurrence of metabolic syndrome with depression and anxiety in young adults: the Northern Finland 1966 Birth Cohort Study. *Psychosom Med.* 2006; 68: 213-6.

¹⁰¹ Skilton MR, Moulin P, Terra JL, Bonnet F: Associations between anxiety, depression, and the metabolic syndrome. *Biol Psychiatry.* 2007; 62: 1251-7.

¹⁰² Toker S, Shirom A, Melamed S: Depression and the metabolic syndrome: gender-dependent associations. *Depress Anxiety.* 2007 Oct 16.

¹⁰³ Plotsky PM, Owens MJ, Nemeroff CB: Psychoneuroendocrinology of depression. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis. *Psychiatr Clin North Am.* 1998; 21: 293-307.

¹⁰⁴ Arborelius L, Owens MJ, Plotsky PM, Nemeroff CB: The role of corticotropin-releasing factor in depression and anxiety disorders. *J Endocrinol.* 1999; 160: 1-12.

¹⁰⁵ Colao A, Pivonello R, Spiezia S, Faggiano A, Ferone D, Filippella M, et al: Persistence of increased cardiovascular risk in patients with Cushing's disease after five years of successful cure. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999;84: 2664-2672.

¹⁰⁶ Troxler RG, Sprague EA, Albanese RA, Fuchs R, Thompson AJ: The association of elevated plasma cortisol and early atherosclerosis as demonstrated by coronary angiography. *Atherosclerosis.* 1977; 26: 151-162.

A HPA tengely hiperaktivitása szimpatikoadrenális túlműködéshez is vezet, melynek eredményeképpen megnövekszik a plazma katekolamin szint, mely vazokonstriktiót, vérlemezke aktivációt, és emelkedett pulzusszámot okoz, melyek mind növelik kardiovaszkuláris rizikót.¹⁰⁷

5.8. ZSÍRSAVAK

Az omega-3 többszörösen telítetlen zsírsavak (PUFA) protektív szerepe mind a hangulatzavarok, mind a KVB tekintetében igazoltnak látszik. Ezen 18-24 szénatomos molekulák, melyek nevüket a metil (omega) végtől számított 3. szénatomon lévő kettős kötésről kapták, fő reprezentánsai a dokozahexaénsav (DHA) és az eikozapentaénsav (EPA). Az emberi, illetve egyéb emlős szervezetekben a szintézisükért felelős enzimikus háttér(Δ -15 és Δ -12 deszaturáz) hiányában nem keletkeznek (esszenciálisak), illetve az anyavegyületükből (a növényi olajokban nagy mennyiségben megtalálható α -linolénsavból) is csak elenyésző mértékben képesek szintetizálódni. Az agy teljes zsírsav tartalmának 10-20%-t teszi ki a DHA (az EPA és az α -linolénsav kevesebb, mint 1%-t adja az agy zsírsavtartalmának). Az ökoszisztémában zömmel az algák felelősek a DHA és az EPA termeléséért, ezeket elfogyasztva a halakban az omega-3 zsírsavak nagy koncentrációban jelennek meg (a humán étrendbe az omega-3 zsírsavak leginkább a halakkal, halolajakkal kerülnek be). Az utóbbi 150 év a nyugati világ populációjának táplálkozási szokásaiban hatalmas változásokat hozott, melyek közül az egyik az omega-6:omega-3 arány radikális növekedéséhez vezetett (az arány 1:1-ből 10:1 lett).

5.9. CSÖKKENT FIZIKAI AKTIVITÁS

Prospektív vizsgálatok eredményeire hagyatkozva kimondható, hogy a depressziós betegek fizikai aktivitása csökkent.

¹⁰⁷ Remme WJ: The sympathetic nervous system and ischaemic heart disease. Eur Heart J.1998; 19 (suppl F): F62–F71.

Két régebbi prospektív vizsgálat nem adott egyértelmű választ arra a kérdésre, hogy a depresszió okozta fokozott kardiovaszkuláris (KV) morbiditást illetve mortalitást milyen mértékben lehet a csökkent fizikai aktivitás számlájára írni. Egy nemrégiben publikált tízéves prospektív vizsgálat kimutatta, hogy a depresszió okozta növekedés a KV halálozásban nem magyarázható a fizikai inaktivitással, ugyanakkor a depresszió és az inaktivitás egymást erősítve - de egymástól függetlenül- fokozzák a KV halálozást.^{108,109}

5.10. RITMUSZAVAROK

A különböző ritmuszavarok rossz prognózist jelentenek a KVB-ben. A hirtelen szívhalál 50%-ban felelős a kardiovaszkuláris betegek haláláért,^{110,111,112} és ezen hirtelen szívhalálok oka a legtöbb esetben kamrai aritmia.^{113,114}

Depressziós betegnél gyakrabban fordulnak elő ritmuszavarok, melyek predisponálhatják a hirtelen szívhalál kialakulását.

¹⁰⁸ Blumenthal JA, Babyak MA, Carney RM, Huber M, Saab PG, Burg MM, Sheps D, Powell L, Taylor CB, Kaufmann PG: Exercise, depression, and mortality after myocardial infarction in the ENRICH trial. *Med Sci Sports Exerc.* 2004; 36: 746-55.

¹⁰⁹ Brummett BH, Babyak MA, Siegler IC, Mark DB, Williams RB, Barefoot JC: Effect of smoking and sedentary behavior on the association between depressive symptoms and mortality from coronary heart disease. *Am J Cardiol.* 2003; 92: 529-32.

¹¹⁰ Buxton AE, Lee KL, Hafley GE, Wyse DG, Fisher JD, Lehmann MH, et al: Relation of ejection fraction and inducible ventricular tachycardia to mode of death in patients with coronary artery disease: An analysis of patients enrolled in the multicenter unsustained tachycardia trial. *Circulation.* 2002; 106: 2466-2472.

¹¹¹ Goldstein S, Friedman L, Hutchinson R, Canner P, Romhilt D, Schlant R, et al: Timing, mechanism and clinical setting of witnessed deaths in postmyocardial infarction patients. *J Am Coll Cardiol.* 1984;3: 1111-1117.

¹¹² Rouleau JL, Talajic M, Sussex B, Potvin L, Warnica W, Davies RF, et al: Myocardial infarction patients in the 1990s—their risk factors, stratification and survival in Canada: The Canadian Assessment of Myocardial Infarction (CAMI) Study. *J Am Coll Cardiol.* 1996;27: 1119-1127.

¹¹³ Bayes DL, Coumel P, Leclercq JF: Ambulatory sudden cardiac death: Mechanisms of production of fatal arrhythmia on the basis of data from 157 cases. *Am Heart J.* 1989;117:151-159.

¹¹⁴ Pires LA, Lehmann MH, Steinman RT, Baga JJ, Schuger CD: Sudden death in implantable cardioverter-defibrillator recipients: Clinical context, arrhythmic events and device responses. *J Am Coll Cardiol.* 1999;33:24-32.

5.11. GYULLADÁSOS FOLYAMATOK

A proinflammatorikus citokinek az ateroszklerózis patogenezisében játszanak szerepet, és így közvetetten felelősek a KVB-ek kialakulásért.^{115, 116, 117} A koronáriák endotéliumának károsodása a proinflammatorikus citokinek (pl. IL1, IL6, α -TNF) felszabadulását eredményezi. A citokinek hatására a leukociták (makrofágok, T-sejtek) beborítják az érfalat, beindítva ezzel az ateroszklerózis folyamatát. Az endotélium károsodására bekövetkezett gyulladásos válaszból következtetni lehet a koronáriabetegség progressziójára és a prognózisra is. Az emelkedett C-reaktív protein (CRP) szint egészséges férfiaknál előrejelezheti a szívinfarktus és a stroke kialakulását is. Háromszor gyakoribb a következményes KVB magas CRP szint mellett, a normál szinttel összehasonlítva.^{118,119} Depressziós betegeknél komorbid KVB jelenlétében vagy anélkül is, a plazma gyulladásos markerei emelkedett szintet mutatnak.^{120, 121, 122} Az emelkedett gyulladásos válasz is egy kapocs lehet a KVB és a depresszió között. Számos kutatás vizsgálta az antidepresszívumok hatását a gyulladásos mediátorok szintjére, egyértelmű eredmények azonban nem születtek.¹²³

¹¹⁵ Koenig W: Inflammation and coronary heart disease: An overview. *Cardiol Rev.* 2001; 9: 31-52.

¹¹⁶ Mulvihill NT, Foley JB: Inflammation in acute coronary syndromes. *Heart.* 2002;87: 201–204.

¹¹⁷ Robbins M, Topol EJ: Inflammation in acute coronary syndromes. *Cleve Clin J Med.* 2002; 69: SII130–SII142.

¹¹⁸ Liuzzo G, Biasucci LM, Gallimore JR, Grillo RL, Rebuzzi AG, Pepys MB, et al: The prognostic value of C-reactive protein and serum amyloid a protein in severe unstable angina [comment]. *N Engl J Med.* 1994;331:417–424.

¹¹⁹ Ridker PM, Cushman M, Stampfer MJ, Tracy RP, Hennekens CH: Inflammation, aspirin, and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men. *N Engl J Med.* 1997; 336: 973–979.

¹²⁰ Maes M, Van der Planken M, Van Gastel A, Desnyder R: Blood coagulation and platelet aggregation in major depression. *J Affect Disord.* 1996;40: 35–40.

¹²¹ Kop WJ, Gottdiener JS, Tangen CM, Fried LP, McBurnie MA, Walston J, et al: Inflammation and coagulation factors in persons \geq 65 years of age with symptoms of depression but without evidence of myocardial ischemia. *Am J Cardiol.* 2002; 89: 419–424.

¹²² Appels A, Bar FW, Bar J, Bruggeman C, de Baets M: Inflammation, depressive symptomatology, and coronary artery disease. *Psychosom Med.* 2000; 62: 601–605.

¹²³ Eller T, Vasar V, Shlik J, Maron E: Pro-inflammatory cytokines and treatment response to escitalopram in major depressive disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2008; 32: 445-50.

5.12. KÖZÖS GENETIKAI HÁTTÉR

Habár nincs egyértelmű adat arra vonatkozólag, hogy a KVB és a depresszió kialakulásáért közös genetikai faktorok felelősek, de a kapcsolat bizonyosnak látszik.¹²⁴

5.13. EGYÜTTMŰKÖDÉS HIÁNYA (NON-COMPLIANCE)

Depressziósok körében jóval gyakoribb a gyógyszeres non-compliance. A depresszióban szenvedő kardiovaszkuláris betegeknek pl. csak 45%-a veszi be a napi aszpirin adagját, szemben a nem depressziós csoport 69%-val.¹²⁵ Szintén ismert, hogy a depressziósok kardiális rehabilitációs programra való hajlandósága szívinfarktust követően jóval kisebb mértékű.^{126,127}

5.14. ENDOTÉL DISZFUNKCIÓ

Az endotél diszfunkció (ED) a KV események erős és független rizikófaktora.^{128, 129}

¹²⁴ Bondy B: Common genetic factors for depression and cardiovascular disease. *Dialogues Clin Neurosci.* 2007; 9: 19-28.

¹²⁵ Carney RM, Freedland KE, Eisen SA, Rich MW, Jaffe AS: Major depression and medication adherence in elderly patients with coronary artery disease. *Health Psychol.* 1995; 14: 88–90.

¹²⁶ Ades PA, Waldman ML, McCann WJ, Weaver SO: Predictors of cardiac rehabilitation participation in older coronary patients. *Arch Intern Med.* 1992; 152:1033–1035.

¹²⁷ Glazer KM, Emery CF, Frid DJ, Banyasz RE: Psychological predictors of adherence and outcomes among patients in cardiac rehabilitation. *J Cardiopulm Rehabil.* 2002; 22: 40–46.

¹²⁸ Pizzi C, Mancini S, Angeloni L, Fontana F, Manzoli L, Costa GM.: Effects of selective serotonin reuptake inhibitor therapy on endothelial function and inflammatory markers in patients with coronary heart disease. *Clin Pharmacol Ther.* 2009; 86:527-32.

¹²⁹ Lavoie KL, Pelletier R, Arsenault A, Dupuis J, Bacon SL.: Association between clinical depression and endothelial function measured by forearm hyperemic reactivity. *Psychosom Med.* 2010; 72:20-6.

Az ED egyik legfontosabb markere az endotél csökkent nitrogén-oxid (NO) termelő kapacitása, melyet indirekt (áramlás-mediált dilatáció (FMD-el)) vagy direkt (a NO metabolitjainak (NOx) mérésével) módszerekkel lehet regisztrálni.^{130, 131, 132, 133, 134} A NO-nak számos szerepe van a KV rendszerben, így vazodilatációt okoz, csökkenti a vérlemezkék érfalhoz tapadását, illetve egymáshoz való aggregációját és befolyásolja a szív működést is.¹³⁵ Az FMD során a megnövekedett áramlás az érfalra ható nyíróerő növekedésével jár, ami az endotél fokozott NO szintéziséhez vezet. Az FMD-el mért endotél károsodás prediktív értékkel bír számos KV betegségben a KV események bekövetkezésének rizikója tekintetében.¹³⁶ Depressziós betegekben - függetlenül attól, hogy fennáll-e komorbid KVB - az FMD-el mért ED jelenlétét egybehangzóan igazolták az eddigi vizsgálatok (továbbá úgy tűnik, hogy ez az összefüggés a remisszióban lévő depressziós betegek között is észlelhető).^{137, 138}

¹³⁰ Lippi G, Montagnana M, Favalaro EJ, Franchini M.: Mental depression and cardiovascular disease: a multifaceted, bidirectional association. *Semin Thromb Hemost.* 2009; 35:325-36.

¹³¹ Cullen P, Rauterberg J, Lorkowski S.: The pathogenesis of atherosclerosis. *Handb Exp Pharmacol.* 2005; 170:3-70.

¹³² Stout M.: Flow-mediated dilatation: a review of techniques and applications. *Echocardiography* 2009; 26:832-41.

¹³³ Chrapko W, Jurasz P, Radomski MW, Archer SL, Newman SC, Baker G, Lara N, Le Mellédo JM.: Alteration of decreased plasma NO metabolites and platelet NO synthase activity by paroxetine in depressed patients. *Neuropsychopharmacology* 2006; 31:1286-93.

¹³⁴ Ikenouchi-Sugita A, Yoshimura R, Hori H, Umene-Nakano W, Ueda N, Nakamura J.: Effects of antidepressants on plasma metabolites of nitric oxide in major depressive disorder: comparison between milnacipran and paroxetine. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2009; 33:1451-3.

¹³⁵ Li L, Hsu A, Moore PK.: Actions and interactions of nitric oxide, carbon monoxide and hydrogen sulphide in the cardiovascular system and in inflammation-a tale of three gases! *Pharmacol Ther.* 2009; 123:386-400.

¹³⁶ Cooper DC, Milic MS, Tafur JR, Mills PJ, Bardwell WA, Ziegler MG, Dimsdale JE.: Adverse impact of mood on flow-mediated dilation. *Psychosom Med.* 2010; 72:122-7.

¹³⁷ Saravanan P, Davidson NC, Schmidt EB, Calder PC.: Cardiovascular effects of marine omega-3 fatty acids. *Lancet.* 2010; 376:540-50.

¹³⁸ Pinto VL, Brunini TM, Ferraz MR, Okinga A, Mendes-Ribeiro AC.: Depression and cardiovascular disease: role of nitric oxid. *Cardiovasc Hematol Agents Med Chem.* 2008; 6:142-9.

5.15. VÉRLEMEZKE (TROMBOCITA) AGGREGÁCIÓ

Depresszióban, a trombociták jól ismert eltérései mellett (szerotonin transzporter expressziójának csökkenése, 5-HT_{2a} receptor upregulációja, emelkedett MAO aktivitás), trombocita aktiválódást írtak le, amely számos jól mérhető biomarkerrel igazolható (pl. az aktiválódás során a trombociták α -granulumaiból β -thromboglobulin (β -TG), P-szelektin és platelet faktor 4 (PF-4) kerül a plazmába, melyek szintje ELISA módszerrel kvantifikálható). Az emelkedett trombocita aktivációs szint protrombotikus állapotnak felel meg, mely trombus képződéshez illetve miokardiális isémiához vezet, ugyanakkor szerepe van az ateroszklerózis kialakulásában is. A vizsgálatok depressziós és nem depressziós KV betegek trombocita aktivációs szintjét összehasonlítva a komorbid depresszióban és KVB-ben szenvedő betegek között magasabb trombocita aktivációt észleltek. A depresszióban észlelt trombocita aktiválódás mértéke hasonló a nagyér arterioszklerózisban szenvedőkben mérhetőhöz.

Összefoglalásként megerősíthetjük azt, hogy a két betegség számos ponton összekapcsolódik, együttes előfordulásuk nem meglepő. Külön kitérnék az endotél diszfunkció és a trombocita aggregáció kérdésére, mert mindkettő molekuláris szintű változásokat igazol, melyek által a depresszió patomechanizmusa sokkal jobban megérthető. A későbbiekben 2 klinikai vizsgálatot szeretnék majd bemutatni (7. fejezet), melyek során ezek az összefüggések ismételten verifikálódnak, és új, az irodalomban eddig nem publikált eredményekről is beszámolok.

6. BIOMARKEREK

Kutatásom egyik fő célkitűzése az volt, hogy olyan biomarkereket találjak, melyeket olcsón, széleskörben lehet alkalmazni, és amelyek közelebb vihetnek a kardiovaszkuláris betegségek és a depresszió közötti összefüggések könnyebb megértéséhez, a diagnózis gyorsabb felállításához, az adekvát terápia megkezdéséhez. A konkrét vizsgálatok bemutatása előtt általánosságban beszélek a biomarkerekről, kiemelve jelentőségüket, illetve azt, hogy a modern kutatások miért az újabb biomarkerek felefedezése felé tartanak.

6.1. A BIOMARKEREK JELENTŐSÉGE

A biomarkerek az egyén egy adott betegséggel szembeni fogékonyságát, egy adott expozíció bekövetkeztét, illetve egy adott terápia hatékonyságát jelző molekuláris (celluláris), képző, vagy egyéb indikátorok. Az utóbbi évtizedben - a betegségek molekuláris szintű megértésén keresztül - a releváns biomarkerek száma ugrásszerűen megnőtt.¹³⁹ A biomarkereknek a betegségek etiológiájának jobb megismerésében (korai prevenció), diagnosztizálásában (korai terápiás beavatkozások), és terápiájában (egyéni szabott terápia, a terápia hatékonyságának korai megítélése) is nagy jelentősége lehet. A biomarkerekkel szembeni általános elvárás, hogy unikálisak és reprodukálhatók legyenek, olcsón, biztonságosan és széleskörben lehessen őket használni, megfelelő specifitással és szenzitivitással rendelkezzenek, és a terápiák hatékonyságát minél korábbi stádiumban jelezzék előre.

A szomatikus orvoslás már számos hasonló biomarkerrel rendelkezik, elég ha csak a troponinra - mely a miokardiális infarktus indikátora -, a 14-3-3 fehérjére - mely Creutzfeld-Jacob betegségre utal -, vagy a S100 β /UCH-L1/ α II-spektrinre - mely az agyi traumák markere - gondolunk.¹⁴⁰

¹³⁹ Dank, Magdolna: Új lehetőségek a hepatocellularis carcinoma terápiajában. LAM 2009; 19:15-21.

¹⁴⁰ Kobeissy F., Alawieh A., Mondello S., Boustany RM., Gold MS: Biomarkers in psychiatry: how close we are. www.frontiersin.org; 2013. január 07

A klasszikus pszichiátriai betegségek esetében is számos biomarker áll már jelenleg is rendelkezésünkre, de egyik sem elég specifikus ahhoz, hogy a betegség diagnózisának felállítását vagy a terápia megválasztását egyértelműen ahhoz köthetnénk. Nem meglepő azonban ez, ha tudjuk, hogy az emberi agy közel 100 milliárd idegsejtet tartalmaz, míg a közöttük lévő kapcsolat még ennek a számnak is a többszöröse. A legbonyolultabb szervről van szó, az olyan „kulcsszervnek” tartott képletek, mint a máj, vagy a szív működése jóval egyszerűbb, következésképpen sokkal több indikátor, marker áll rendelkezésre velük kapcsolatban. A legújabb kutatásoknak már egyértelműen az a célkitűzése, hogy a pszichiátriai betegségek molekuláris szintű eltéréseit megfejtse, és a pszichés betegségeket is szomatikus „köntösbe bújassák”, megkeressék a kapcsolatot test és lélek között.

Több mint 40 éve használják már az antidepresszívumokat a depresszió kezelésében, de a gyógyszerek klinikai hatékonyságának megítéléséhez, még mindig 10-20 napra van szükség, mely rengeteg idő. A későbbiekben bemutatandó klinikai kutatás pont ezt az időintervallumot próbálja szűkíteni, akár napokra-órákra, mert azt kutatja, hogy létezik -e olyan molekuláris, biokémiai szintű elváltozás, amellyel a gyógyszer hatékonysága hamarabb megítélhető, ezáltal a nem hatékony gyógyszer által okozott felesleges mellékhatások ki sem alakulnak, másrészt a beteg hamarabb remisszióba kerül.

A jelenkor kutatásai egyértelműen ebbe az irányba tartanak, az elérhető technikák segítségével szeretnék megtalálni a pszichiátriai betegségek egyes altípusait, specifikitásait, melyet aztán a klinikai gyakorlatba átfordítva a betegek terápiájában is alkalmazni tudnak, egyfajta személyre szabott terápia kialakításával. Ezen vizsgálatok körébe különböző speciális laborvizsgálatok, képalkotó eljárások, genetikai térképezés, állatkísérletes modellek tartoznak, melyek egyelőre drágák, és a pszichiátria szempontjából nem is túl specifikusak. Ettől függetlenül ez a jövő útja, hiszen ha rendelkezünk ilyen markerekkel, akkor mind a diagnosztikai kivizsgálások, mind a terápiás beavatkozások költségei minimalizálhatóak lehetnének, mely hosszútávon költséghatékonyt eredményezne.

A depresszió az egyik leggyakoribb pszichiátriai betegség, hatalmas költségeket emészt fel, rengeteg pszichiátriai és szomatikus szövődménnyel jár együtt, az ellene való harc a modern világ egyik legnagyobb kihívását jelenti.

A következőkben bemutatom, hogy a jelenkori kutatás hol tart, milyen reménykeltő eredmények vannak, illetve ezek mennyire ültethetőek át a klinikai gyakorlatba.

6.2. A DEPRESSZIÓ BIOMARKEREI

22. számú ábra

A depresszió biomarkerei

Szerk.: Péter László

-
- **Neurotrophicus faktorok**
 - **Szerotonerg markerek**
 - **Biokémiai markerek**
 - lipidek
 - nitrogén
 - elektrolitok, nehézfémek
 - vitaminok
 - G proteinek
 - **HPA tengely**
 - **Képzőanyag markerek**
 - **Immunológiai markerek**
 - IL-6
 - sIL-2r
 - triptofán
 - **Neurofiziológiai markerek**
 - esemény-függő potenciálok
 - **Kognitív deficitek**
 - figyelem
 - memória
 - végrehajtó funkciók

Forrás: Péter László saját ábra

6.2.1. IDEGFEJLŐDÉSI FAKTOROK

Születéskor mindegyik sejt ugyanazt a genetikai anyagot (genotípus) tartalmazza, de a sejtek egy része a következő 3 évben fejlődésen (érésen) megy keresztül, míg a megfelelő specifikációja kialakul.

Ebben az időszakban zajlik le a migráció, az axo-dendritikus projekció, a mielinizáció, a szinaptogenezis, különböző neurokémiai differenciálódások is. Nyilvánvaló, hogy ezen folyamatok közben rengeteg hibázásra van lehetőség, melyet különböző környezeti mikrostimulusok is befolyásolhatnak, neurotranszmitter és hormon változásokat generálva. Minél korábbi és súlyosabb a trauma, annál jobban sérülhet az idegfejlődés, annál nagyobb eséllyel alakulhat majd ki a későbbiekben pszichiátriai betegség.¹⁴¹ A depresszió kialakulása szempontjából a stressz indukálta hippocampusz térfogatváltozás játszhat fontos szerepet genetikailag sérülékeny egyének esetében. A legújabb kutatások a prefrontális cortex szerepét is felvetik a depresszió neuropatológiájában.¹⁴²

6.2.2. BRAIN-DERIVED NEUROTROFIKUSFAKTOR (BDNF)

A BDNF-t az idegsejtek termelik, főleg a hippocampusz és a cortex területén. A neurotrofinok családjába tartozik, és szerepe van az idegsejtek működésében, túlélésében, és az agy plaszticitásában is.¹⁴³ A BDNF és a szerotonin szabályozza a szinaptikus plaszticitást, a neurogenézist és a neuronok túlélését az agyban. Egymásra is hatással vannak, mert a szerotonin stimulálja a BDNF expresszióját, míg a BDNF növeli a szerotonin szintet a neuronokban. Depressziósoknál alacsonyabb BDNF szintet mértek, mely negatív korrelációt mutatott a Hamilton Depressziós Skála (HAM-D) pontszámmal. Tehát minél súlyosabb volt a depresszió, annál alacsonyabb volt a BDNF szint.¹⁴⁴ Ugyanakkor emelkedett BDNF szintet mértek poszt-mortem antidepressívummal kezeltéknél, összehasonlítva azokkal, akik nem részesültek ilyen kezelésben.

¹⁴¹ Perry BD, Pollard R.: Homeostasis, stress, trauma, and adaptation. A neurodevelopmental view of childhood trauma. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am.* 1998; 7:33-51.

¹⁴² Rajkowska G.: Postmortem studies in mood disorders indicate altered numbers of neurons and glial cells. *Biol Psychiatry* 2000; 48:766-777.

¹⁴³ Hartmann M, Heumann R, Lessmann V.: Synaptic secretion of BDNF after high-frequency stimulation of glutamatergic synapses. *EMBO J.* 2001; 20:5887-5897.

¹⁴⁴ Shimizu E, Hashimoto K, Okamura N, et al.: Alterations of serum levels of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in depressed patients with or without antidepressants. *Biol Psychiatry* 2003; 54:70-75.

Több kutatás egybehangzó állítása szerint a BDNF molekula lehet a „final common pathway”, hiszen mind az antidepresszívumok,¹⁴⁵ mind az elektrokonvulzív terápia (ECT),^{146,147} sőt a repetitív transzkraniális mágneses stimuláció (rTMS) is növeli a szintjét.¹⁴⁸

6.2.3. SZEROTONERG MARKEREK

Az imipramin kötődése a vérlemezke szerotonin transzporter receptorához csökkent depresszióban, csakúgy, mint a vérlemezkek szerotonin felvétele. Mivel a vérlemezkek hasonlítanak az idegsejtekhez - felületükön ugyanazon szerotonin receptorok találhatóak meg, mint az idegsejtekén - arra következtethetünk, hogy az imipramin kötődése az agyban is csökkent depressziós betegek körében.¹⁴⁹

A szerotonin receptoroknak 18 altípusa van, mely közül az 5-HT1A a leginkább vizsgált, és melynek szintje depresszió esetében csökkent. A többi szerotonin receptornál (5-HT1B, 5-HT1D, 5-HT1E, 5-HT1F, 5-HT2A, 5-HT2) nem találtak érdemi összefüggéseket.^{150, 151, 152, 153,154}

¹⁴⁵ Nibuya M, Morinobu S, Duman RS.: Regulation of BDNF and trkB mRNA in rat brain by chronic electroconvulsive seizure and antidepressant drug treatments. *J Neurosci.* 1995; 15:7539-7547.

¹⁴⁶ Duman RS, Vaidya VA.: Molecular and cellular actions of chronic electroconvulsive seizures. *J Ect.* 1998; 14:181-193.

¹⁴⁷ Altar CA, Whitehead RE, Chen R, Wortwein G, Madsen TM.: Effects of electroconvulsive seizures and antidepressant drugs on brain-derived neurotrophic factor protein in rat brain. *Biol Psychiatry* 2003; 54:703-709

¹⁴⁸ Müller MB, Toschi N, Kresse AE, Post A, Keck ME.: Longterm repetitive transcranial magnetic stimulation increases the expression of brain-derived neurotrophic factor and cholecystokinin mRNA, but not neuropeptide tyrosine mRNA in specific areas of rat brain. *Neuropsychopharmacology* 2000; 23:205-215.

¹⁴⁹ Ellis PM, Salmond C.: Is platelet imipramine binding reduced in depression? A meta-analysis. *Biol Psychiatry* 1994; 36:292-299.

¹⁵⁰ Huang YY, Grailhe R, Arango V, Hen R, Mann JJ.: Relationship of psychopathology to the human serotonin1B genotype and receptor binding kinetics in postmortem brain tissue. *Neuropsychopharmacology* 1999; 21:238-246.

¹⁵¹ Turecki G, Sequeira A, Gingras Y, et al.: Suicide and serotonin: study of variation at seven serotonin receptor genes in suicide completers. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet.* 2003; 118:36-40.

¹⁵² Lowther S, De Paermentier F, Cheetham SC, Crompton MR, Katona CL, Horton RW.: 5-HT1A receptor binding sites in post-mortem brain samples from depressed suicides and controls. *J Affect Disord.* 1997; 42:199-207.

¹⁵³ Zhang HY, Ishigaki T, Tani K, et al.: Serotonin2A receptor gene polymorphism in mood disorders. *Biol Psychiatry* 1997; 41:768-773.

¹⁵⁴ Frisch A, Postilnick D, Rockah R, et al.: Association of unipolar major depressive disorder with genes of the serotonergic and dopaminergic pathways. *Mol Psychiatry* 1999; 4:389-392.

6.2.4. BIOKÉMIAI MARKEREK (LIPIDEK)

Az alacsony koleszterinszint összefüggést mutat a depresszióval és az öngyilkossággal, mely a HAM-D pontszámmal is verifikálható.¹⁵⁵A különböző receptorok, ioncsatornák, protein-kinázok működéséhez megfelelő lipid környezetre van szükség, ennek hiányában hangulati zavarok alakulhatnak ki. Érdekes kérdés, hogy manapság szinte kötelező csökkenteni a koleszterinszintet a különböző statin molekulák valamelyikével, hogy a kardiovaszkuláris szövődményeket elkerüljük, viszont látható, hogy a csökkentett koleszterinszint összefügg a depresszióval, ami szintén rizikófaktor a kardiovaszkuláris betegségeknek. A kör ördöginek tűnik.

6.2.5. IMMUNOLÓGIAI MARKEREK

Depresszióban a CD4 sejtek száma, és a CD4/CD8 arány is megnő.¹⁵⁶A monociták és makrofágok száma is emelkedést mutat több vizsgálat egybehangzó adatai szerint.^{157, 158, 159}A makrofágok és a monociták termelik az interleukin-6-t, melynek szintje szintén emelkedik depresszió esetén.¹⁶⁰A legtöbb vizsgálat megemlíti azt is, hogy az akut-fázis fehérjék szintje is megnő, melyek azonban nem specifikus markerei az immunrendszernek.

Mivel a prosztaglandin E2 stimulálja az interleukin-6 termelését, várható, hogy a szintje megnő depressziósok körében.

¹⁵⁵ Rafter D.: Biochemical markers of anxiety and depression. *Psychiatry Res.* 2001; 103:93-96.

¹⁵⁶ Maes M, Stevens W, DeClerck L, et al.: Immune disorders in depression: higher T helper/T suppressor-cytotoxic cell ratio. *Acta Psychiatr Scand.* 1992; 86:423-431.

¹⁵⁷ Herbert TB, Cohen S.: Depression and immunity: a metaanalytic review. *Psychol Bull.* 1993; 113:472-486.

¹⁵⁸ Seidel A, Arolt V, Hunstiger M, Rink L, Behnisch A, Kirchner H.: Major depressive disorder is associated with elevated monocyte counts. *Acta Psychiatr Scand.* 1996; 94:198-204.

¹⁵⁹ Rothermundt M, Arolt V, Fenker J, Gutbrodt H, Peters M, Kirchner H.: Different immune patterns in melancholic and non-melancholic major depression. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 2001; 251:90-97.

¹⁶⁰ Maes M, Scharpe S, Meltzer HY, et al.: Relationships between interleukin-6 activity, acute phase proteins, and function of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in severe depression. *Psychiatry Res.* 1993; 49:11-27.

Mind a liquorban, mind a vérben emelkedettnek találták a szintjét korai vizsgálatok.^{161, 162}

Az interleukin-2 szintjét is emelkedettnek találták a vérben,¹⁶³ viszont egy másik vizsgálat adatai szerint a liquorban szignifikánsan csökkent a szintje depresszióban, összehasonlítva az egészséges kontroll populációval.¹⁶⁴

6.2.6. KÉPALKOTÓ ELJÁRÁSOK

Hangulatzavarok esetében pozitron emissziós tomográffal (PET) igazolt csökkenést mértek a regionális agyi áramlásban és glükózmétabolizmusban a prefrontális kortexben és a limbikus struktúrákban.^{165, 166}

Szintén PET-tel igazolták, hogy idős depressziós populációban az 5-HT_{1A} receptor kötődés csökkent a kontroll csoporttal összehasonlítva a dorsális raphe magok területén.¹⁶⁷ Ez a kutatás is bizonyítja azt, hogy az 5-HT_{1A} autoreceptor funkció alterált depressziósok esetében.

A funkcionális képalkotó vizsgálatok mellett hagyományosak is történtek, melyek eredményeképpen elmondhatjuk, hogy depresszióban a hippokampusz mérete jelentősen csökken és ez a csökkenés a legnagyobb mértékű a betegség első megjelenésekor.¹⁶⁸ (Ez persze nem specifikus biomarkere a depressziónak, mert számos más pszichiátriai betegség esetén - pl. poszt-traumás stresszbetegség - is megfigyelhető.)

¹⁶¹ Linnoila M, Whorton AR, Rubinow DR, Cowdry RW, Ninan PT, Waters RN.: CSF prostaglandin levels in depressed and schizophrenic patients. *Arch Gen Psychiatry* 1983; 40:405-406

¹⁶² Calabrese JR, Skwerer RG, Barna B, et al.: Depression, immunocompetence, and prostaglandins of the E series. *Psychiatry Res.* 1986; 17:41-47

¹⁶³ Maes M, Meltzer HY, Buckley P, Bosmans E.: Plasmasoluble interleukin-2 and transferrin receptor in schizophrenia and major depression. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 1995; 244:325-329.

¹⁶⁴ Levine J, Barak Y, Chengappa KR, Rapoport A, Antelman SM, Barak V.: Low CSF soluble interleukin 2 receptor levels in acute depression. Short communication. *J Neural Transm.* 1999; 106:1011-1015.

¹⁶⁵ Drevets WC.: Neuroimaging and neuropathological studies of depression: implications for the cognitive-emotional features of mood disorders. *Curr Opin Neurobiol.* 2001; 11:240-249

¹⁶⁶ Manji HK, Drevets WC, Charney DS.: The cellular neurobiology of depression. *Nat Med.* 2001; 7:541-547.

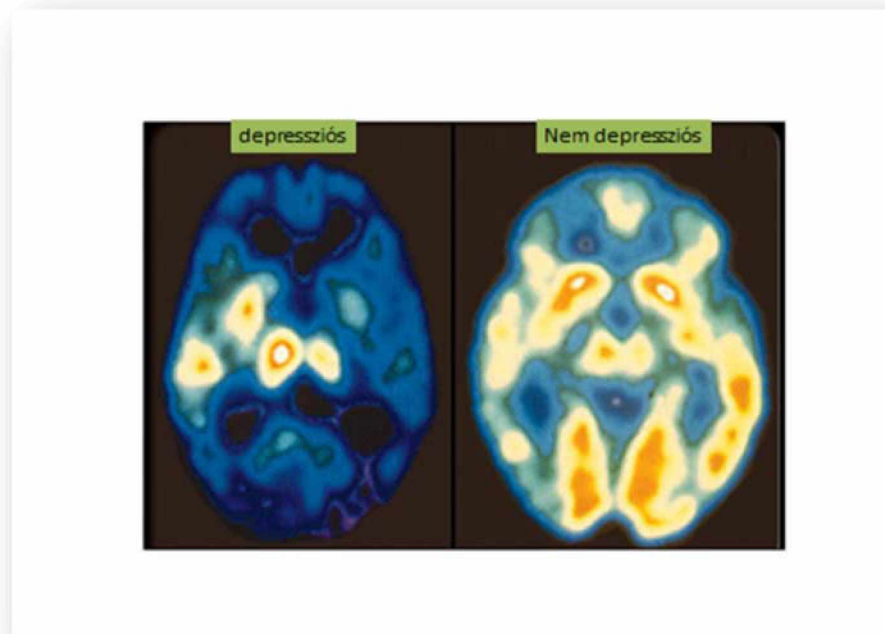
¹⁶⁷ Meltzer CC, Price JC, Mathis CA, et al.: Serotonin 1A receptor binding and treatment response in late-life depression. *Neuropsychopharmacology* 2004; 29:2258-2265.

¹⁶⁸ MacQueen GM, Campbell S, McEwen BS, et al.: Course of illness, hippocampal function, and hippocampal volume in major depression. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003; 100:1387-1392.

23. számú ábra

PET-tel igazolt csökkent regionális agyi vérátáramlás

Szerk.: Péter László



Forrás: MAYO FOUNDATION for Medical Education and Research

6.2.7. ÖSSZEFOGLALÁS

Az eredményekből kitűnik, hogy hiába van a depresszió biomarkereinek hatalmas irodalma, hiába fókuszál a kutatások nagy része -e téma felé, mégsem rendelkezünk egy speciális, unikális markerrel, melynek segítségével a betegség diagnosztizálása, terápiája könnyebb lehetne. Vannak biztató eredmények (pl. csökkent imipramin kötődés, csökkent 5-HT1A receptor expresszió, emelkedett intrerleukin-2 és interleukin-6 szint, csökkent BDNF szint, hipokoleszterinémia), de egyik sem elég specifikus ahhoz, hogy a depresszió diagnózisát egyértelműen felállíthassuk. Ráadásul a markerek többsége csak speciális helyszínen, speciális technikák igénybevételel érhető csak el, tehát a mindennapi gyakorlatban nem alkalmazhatóak.

Az utóbbi évtizedek tudományos érdeklődése egyértelműen a különböző biomarkerek kifejlesztése felé fordult. Olyan labor, képző, genetikai és egyéb eljárásokat keresnek, amelyek unikálisak, olcsók, könnyen kivitelezhetők, széles körben alkalmazhatók és egy adott betegségre specifikusak. A szomatikus orvoslásban már használnak egy pár ilyen markert (troponin, CRP, D-dimer, stb.), de a pszichiátriai betegségek tekintetében még nem rendelkezünk klasszikus biomarkerekkel. A depresszió esetében is számos kísérlet történt, de egyértelmű biomarker még nem került kidolgozásra. Vizsgálataim ezt a rést szeretnék áthidalni, olyan lehetséges biomarkerek bemutatásával, melyek segítségével a depresszió diagnózisa illetve az antidepresszív terápia hatékonyságának korai megítélése válhatna egyértelműbbé. A következő fejezetben ezek a klinikai vizsgálatok kerülnek bemutatásra.

7. KLINIKAI VIZSGÁLATOK

7.1. A KERINGŐ ENDOTÉL PROGENITOR ŐSSEJTSZÁM VIZSGÁLATA MAJOR DEPRESSZIÓS EPIZÓDBAN SZENVEDŐ BETEGEK KÖRÉBEN

Az első klinikai vizsgálatban az endotél diszfunkció és a depresszió kapcsolatát elemzem. Molekuláris szintű változások mérésén keresztül bebizonyítom, hogy depresszióban az endotél progenitor őssejtek száma szignifikánsan csökken, ezáltal az endotél funkció is romlik, megnövelve a következményes kardiovaszkuláris események számát.

7.1.1. AZ ENDOTÉL

Az endotél sejtek az összes értípusban (aorta, elasztikus és muszkuláris artériák, arteriolák, kapillárisok, venulák, vénák), az érfal lumen felőli oldalán, ezenkívül a szív üregrendszerében és billentyűin elhelyezkedő egyrétegű sejtsort alkotnak.^{169,170,171,172,173,174,175} Az endotél sejtek a bazális membránba ágyazva helyezkednek el. A bazális membrán alatt általában egy vékony fibro-elasztikus kötőszöveti réteg, majd a membrana elastica interna következik. Az eddigiekben felsorolt rétegek alkotják az érfal tunica intimának nevezett belső rétegét.

¹⁶⁹Giannotti G, Landmesser U. Endothelial dysfunction as an early sign of atherosclerosis. *Herz* 2007; 32:568-72.

¹⁷⁰Pugsley MK, Tabrizchi R. The vascular system. An overview of structure and function. *J Pharmacol Toxicol Methods* 2000; 44:333-40.

¹⁷¹Tran QK, Ohashi K, Watanabe H. Calcium signalling in endothelial cells. *Cardiovasc Res.* 2000; 48:13-22.

¹⁷²Kladakis SM, Nerem RM. Endothelial cell monolayer formation: effect of substrate and fluid shear stress. *Endothelium* 2004; 11:29-44.

¹⁷³The vessels. In: *General Anatomy and the Musculoskeletal System (Thieme Atlas of Anatomy)*. Ed.: Lamperti ED, Ross LM. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 2006. pp: 44-50.

¹⁷⁴Eble JA, Niland S. The extracellular matrix of blood vessels. *Curr Pharm Des.* 2009; 15:1385-400.

¹⁷⁵Isingrini E, Desmidt T, Belzung C, Camus V. Endothelial dysfunction: A potential therapeutic target for geriatric depression and brain amyloid deposition in Alzheimer's disease? *Curr Opin Investig Drugs* 2009; 10:46-55.

Ez alatt helyezkednek el - az adott értípusra jellemző vastagságban és összetevőkkel - az érfal további rétegei (tunica media és adventitia).^{176,177,178} Az endotélsejtek stratégiai helyzetüknek megfelelően alakjukat meg tudják változtatni, képesek pl. a keringés irányába rendeződni, vagy - hipertóniában - ellenállni a megemelkedett falfeszülésnek. Az alakváltozást magas kontraktilis protein tartalmuknak köszönhetik (16%), ebből a szempontból az izomsejtek után az endotélsejtek aktin és miozin tartalma a legmagasabb. Ma endotél szervről is beszélünk, melyen a szervezet teljes vaszkulaturájának belhártyáját értjük. Ennek súlya kb. 1,5 kg, kiterített felülete 150-1000 m². E szerv funkciói többirányúak.

Beszélünk:

- a. barrier
- b. szenzoros,
- c. autokrin-parakrin funkciókról.

A barrier funkció lényege az, hogy az endotél szerv elválasztja egymástól a keringő vért és a média simaizomzatát. Egyes anyagok számára átjárható, mások számára nem. Az endotél szerv szenzoros funkciója a környezet hatására adott válaszreakciókat foglalja össze: pl. az érfal feszülése az érfal átépüléséhez vezet hipertóniában, viszont fordítva, a keringés csökkenése (pl. arterio-venozus shunt-ökben) a média hipotrófiáját és a lumen kitágulását eredményezi. Az endotél sérülése intima-hiperpláziát, vagy ateroszklerózist okoz. A szenzoros funkciónak alapvető szerepe van abban, amit vaszkuláris remodelingnek nevezünk.

A legtipikusabb vaszkuláris remodeling - makroszkópos és mikroszkópos érfal átépülés - az ateroszklerózis során észlelhető. A vaszkuláris remodelinget 3 inger indíthatja el, mégpedig nyomásváltozás, áramlásváltozás az érben, és végül az érfal sérülése. Ezeket érzékeli az endotélium és indít el válaszreakciókat.

¹⁷⁶Pries AR, Kuebler WM. Normal endothelium. *Handb Exp Pharmacol.* 2006; (176 Pt 1):1-40.

¹⁷⁷Hallmann R, Horn N, Selg M, Wendler O, Pausch F, Sorokin LM. Expression and function of laminins in the embryonic and mature vasculature. *Physiol Rev.* 2005; 85:979-1000.

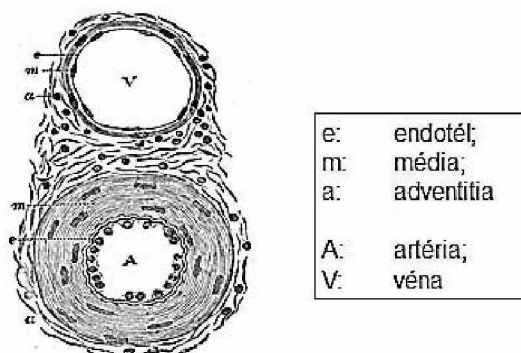
¹⁷⁸Simionescu M, Antohe F. Functional ultrastructure of the vascular endothelium: changes in various pathologies. *Handb Exp Pharmacol.* 2006; (176 Pt 1):41-69.

Az endotél szerv harmadik funkciója az autokrin/parakrin funkció. Ennek során az endotélsejtek „hormonokat” termelnek, melyek magára az endotélsejtekre vagy a környezet sejtjeire hatnak. Eszerint hívjuk a termelt anyagokat (hormonokat) autokrin vagy parakrin anyagoknak. A legfontosabb autokrin/parakrin anyagok: EDRF (nitrogen-oxid), EDHF (hiperpolarizáló faktor), endothelin, angiotensin.¹⁷⁹

24. számú ábra

Az erek szerkezete

Szerk.: Péter László



Forrás: Wikipédia: Ér (Anatómia) 2007

7.1.2. AZ ENDOTÉL ŐSSEJT HIPOTÉZIS

A keringő endotél progenitor őssejteket (EPC)-ket először 1997-ben ¹⁸⁰Takayuki Asahara írta le. Ezek definíció szerint olyan sejtek, melyek képesek érett endotél sejté differenciálódni, nagy a stressztűrő képességük illetve képesek osztódni. Az EPC populációk zöme a csontvelőben található, azonban leírtak EPC populációkat az érfal adventitia rétegében, a zsírszövetben, illetve a lépben is.

¹⁷⁹ Káli András: Az endothelium sajátos szerkezete és működése 2010

¹⁸⁰ Asahara T, Murohara T, Sullivan A, Silver M, van der Zee R, et al.: Isolation of putative progenitor endothelial cells for angiogenesis. Science, 1997; 275: 964–967.

Az EPC-ek a poszt-natális vaszkulogenezisben vesznek részt, vagyis kilépve a keringésből az épülő érfalba, új ereket hozhatnak létre (pl. isémiához vagy tumornövekedéshez kapcsolódva), illetve az endotél réteg (re)generációjában vehetnek részt (pl. koronária sztent beültetés esetén). A keringő EPC szám illetve aktivitás jelentősen csökken az ismert KV rizikófaktorok (pl.: emelkedett koleszterin szint, dohányzás, magasvérnyomás, diabétesz, homocisztein szint emelkedés) jelenléte esetén, míg emelkedik olyan kardiovaszkuláris szempontból protektív tényezők mellett, mint a koleszterinszint csökkentő statin terápia, angiotenzin-II receptor antagonisták használata, vagy a PPAR- γ antagonisták antidiabetikus terápia (pl.: rosiglitazone), vagy a vörösbor illetve zöldtea fogyasztás, illetve a rendszeres testmozgás. Több tanulmány igazolta, hogy a csökkent EPC szám (annak okától függetlenül) markere és prediktora a kardiovaszkuláris morbiditásnak és mortalitásnak, illetve, hogy az EPC sejtek keringésbe illetve az érintett szervbe juttatása végtagi ill. kardiális isémia modellekben javította a revaszkularizációt, és csökkentette az isémia okozta szervkárosodás mértékét.^{181,182,183,184,185}

7.1.3. A VIZSGÁLAT CÉLJA

A vizsgálatunk célja kettős volt. Igazolni szeretnénk volna, hogy a major depresszió a KVB önálló (független) rizikófaktor, illetve hogy a keringő EPC-k számának csökkenése markere (és/vagy mediátora) a fokozott KV rizikónak. Azt próbáltuk bebizonyítani, hogy a hangulatzavarokat kísérő fokozott KV rizikó magyarázható-e az EPC szám csökkenésével. Több száz vizsgálat próbálta igazolni az EPC-k szerepét a legkülönbözőbb KV rizikóállapotokban, de a hangulatzavarban szenvedők között először munkacsoportunk vizsgálta a keringő EPC számot.

¹⁸¹ Döme P, Teleki Z, Rihmer Z, Péter L, Dobos J, Kenessey I, Tóvari J, Timár J, Paku S, Kovács G, Döme B. Circulating endothelial progenitor cells and depression: a possible novel link between heart and soul. *Mol Psychiatry*. 2009; 14: 523-31

¹⁸² Miller-Kasprzak E, Jagodziński PP: Endothelial progenitor cells as a new agent contributing to vascular repair. *Arch Immunol Ther Exp*. 2007; 55: 247-59.

¹⁸³ Doyle B, Metharom P, Caplice NM: Endothelial progenitor cells. *Endothelium*. 2006; 13: 403-10.

¹⁸⁴ Balbarini A, Barsotti MC, Di Stefano R, Leone A, Santoni T: Circulating endothelial progenitor cells characterization, function and relationship with cardiovascular risk factors. *Curr Pharm Des*. 2007; 13: 1699-713.

¹⁸⁵ Khakoo AY, Finkel T: Endothelial progenitor cells. *Annu Rev Med*. 2005; 56: 79-101.

A vizsgálatban mértük egyes az EPC számot befolyásoló egyéb molekulák (VEGF és TNF- α) szintjét is, hogy kiderítsük, hogy - amennyiben eltér a beteg- és a kontrollcsoport EPC száma -, akkor milyen molekuláris mechanizmusok állhatnak az eltérés hátterében.^{186,187,188} Mértük továbbá a CRP szintet, amely a KV rizikó egyik legmegbízhatóbb markere/prediktora.

7.1.4. ANYAG ÉS MÓDSZER

A vizsgálatba a Központi Honvéd Kórház (Budapest) Pszichiátriai Osztályának és az Országos Pszichiátriai és Neurológiai Intézet (Budapest) V. Pszichiátriai Osztályának fekvő- és járóbetegei kerültek bevonásra. A vizsgálat elvégzését mindkét intézmény helyi etikai bizottsága jóváhagyta. Csak azok a betegek kerültek bevonásra, akik - a vizsgálatról való tájékoztatást követően - részvételüket önként vállalták, és erről írásban nyilatkoztak (a kontrollcsoport tagjai - hasonlóan a betegekhez - írásbeli beleegyezésüket adták).

A vizsgálatunkba 33 major depressziós epizódban szenvedő beteget vontunk be. A betegek között a nők kissé felülreprezentáltak voltak a férfiakkal összehasonlítva (29/4), az átlagéletkor 40 év körül mozgott. A depresszió prevalenciája nők esetében 2-3-szorosa a férfiakénak, másrészt a férfi depressziós betegek lényegesen több olyan szomatikus betegségben (szövődményben) is szenvednek, melyek vizsgálatunkban kizáró kritériumnak minősültek. A vizsgálatba bevont személyek több mint a fele dohányzott (19/14), akik napi átlagban 1 doboz cigarettát szívtak el. A depresszió diagnózisát a Kopp és munkatársai által kidolgozott Beck Depresszió kérdőív (BDI) segítségével állítottuk fel.

A betegeknél részletes fizikális vizsgálat és laborvizsgálat történt. Kizárási kritériumok voltak az emelkedett plazma glükóz, GGT, kreatinin és BUN szint, a hipertónia, egyéb komorbid pszichiátriai betegségek jelenléte, a magas koleszterin és triglicerid szint, 30-nál magasabb body mass index (BMI), illetve az infekcióra utaló jelek (fehérvérsejtszám és vörövérttest süllyedés gyorsulása).

¹⁸⁶Zhang H, Park Y, Wu J, Chen X, Lee S, Yang J, Dellsperger KC, Zhang C. Role of TNF-alpha in vascular dysfunction. Clin Sci (Lond). 2009; 116:219-30.

¹⁸⁷Hristov M, Weber C. Endothelial progenitor cells in vascular repair and remodeling. Pharmacol Res. 2008; 58:148-51.

¹⁸⁸Kirton JP, Xu Q. Endothelial precursors in vascular repair. Microvasc Res. 2010; 79:193-9.

A korábban diagnosztizált KVB rizikófaktorok (hipertónia, hiperkoleszterinémia, diabétesz mellitusz, vesebetegség), illetve a KVB különböző formái (szívinfarktus, stroke, obliteratív verőérbetegség) az anamnézisben szintén kizáró okok voltak.

A betegek dohányzási szokásait is rögzítettük és ennek alapján két csoportba soroltuk a résztvevőket: 1. soha nem dohányzott, illetve régebben dohányzott, de már több mint egy hónapja nem gyújtott rá; 2. dohányos (ebben az esetben rögzítésre került a naponta elszívott cigaretták száma).

Ugyancsak kizártuk azokat, akik az EPC számot az akkori tudásunk szerint befolyásoló gyógyszert szedtek (angiotenzin-II receptor blokkolók; sztatinok; eritropoetin; ösztrogén hatástani csoport; PPAR- γ agonista csoportba tartozó antidiabetikumok).

A betegcsoport homogenitásának biztosítása céljából, azokat, akiknek az anamnézisében (illetve aktuálisan) egyéb, mint a hangulatzavarok közé tartozó DSM szerint diagnosztizálható I. tengely betegsége volt, szintén kizártuk a vizsgálatból. A kontrollcsoportot (16 fő) kor, nem és dohányzási szokások szerint párosítottuk a depressziós csoporthoz. A kontrollcsoport kizárási kritériumai megegyeztek a betegcsoportéval, kiegészítve azzal a kritériummal, hogy aktuálisan nem szenvedtek depresszióban, illetve korábban sem kezelték őket depresszió miatt.

A beválasztott betegektől és a kontrollcsoportba kerülő személyektől a mindennapos klinikai gyakorlatnak megfelelően vénás vérvétel történt (2 db EDTA-s cső), mely mintákból a későbbiekben az EPC szám, illetve a VEGF, CRP és TNF- α meghatározása történt meg.

A keringő EPC-k számát áramlásos citometriás módszerrel (CyFlow SL; FlowMax szoftver (Partec, Münster, Németország) mértük. A mérés előtt a perifériás vérmintákat eritrocita lizáló pufferrel inkubáltuk (Sigma-Aldrich, Budapest, Magyarország), majd a továbbiakban az így keletkezett mononukleáris sejtfrakciót használtuk a mérésekhez. A felhasznált fluorokrómokkal jelölt antitestek a következők voltak: Phycoerythrin-Cy5-vel jelzett anti-humán CD34 (BD Biosciences, San Jose, CA, USA); Allophycocyanin-al jelzett anti-humán VEGFR2 (R&D Systems, Minneapolis, MN, USA); Phycoerythrin-el jelzett anti-humán CD133 (Miltenyi Biotec, Bergisch Gladbach, Németország).

A flow-citometriás mérés során a CD34+/VEGFR2+ (érett) és a CD133+/VEGFR2+ (éretlen) kettős pozitív sejtek számát határoztuk meg (az értékeket 1 milliliter perifériás vérre adtuk meg).

Az EPC-k mérése a vérvétel napján történt meg, a mérésig a mintákat +5 C°-on tároltuk. A VEGF és a TNF- α szintek meghatározása enzim kapcsolt immunszorbens teszttel (ELISA) történt (R&D Systems), míg a CRP szint meghatározása turbidimetriás immunoesszé-vel történt (Olympus CRP Latex assay, Hamburg, Németország).

A statisztikai számításokban a normál eloszlást mutató folytonos változók összehasonlítása esetén t-próbát, illetve variancianalízist (ANOVA) alkalmaztunk, míg a nem normál eloszlású folytonos változók összehasonlítására a Mann-Whitney U tesztet használtuk. A kategorikus változókat Fisher-féle egzakt teszttel és khi-négyzet (χ^2) próbával hasonlítottuk össze. Az EPC szám és a citokin szintek közötti korreláció számításához a Spearman-féle rangkorrelációs módszert használtuk. A statisztikai számítások a Statistica 7.0 szoftverrel készültek (StatSoft Inc., Tulsa, OK, USA).¹⁸⁹

25. számú ábra

A beteg- és a kontrollcsoportban lévő személyek kor- és nemi megoszlása, dohányzási szokásai, laborparaméterei és BDI összpontszáma

Szerk.: Péter László

	Betegek (n=33)	Kontrollok (n=16)	P érték
Nem (m/f)	29/4 (88% vs. 12%)	14/2 (88% vs. 12%)	0.98
Kor (évek)	40.6 \pm 10.6	40.3 \pm 9.5	0.93
BUN (mmol/L)	4.26 \pm 1.52	5.14 \pm 1.18	0.055
Testtömeg index (kg/m ²)	23.3 \pm 3.49	22.7 \pm 4.1	0.61
Fvz (10 ⁹ /L)	7.27 \pm 1.53	7.94 \pm 1.43	0.18
Szénhidrát (mmol/L)	4.75 \pm 0.53	4.52 \pm 0.75	0.31
Koleszterin (mmol/L)	4.69 \pm 0.82	5.11 \pm 0.93	0.14
Triglicerid (mmol/L)	1.17 \pm 0.5	0.89 \pm 0.57	0.11
BDI pontszám	25.5 \pm 4.61	9.37 \pm 0.61	<0.01
Dohányzási szokások (Jelenleg dohányzik/nem dohányzik)	19/14 (58% vs. 42%)	10/6 (62.5% vs. 37.5%)	0.74
Cigaretta szám/nap	23.1 \pm 11.7	15.3 \pm 9.3	0.064

Forrás: Döme P, Teleki Z, Rihmer Z, Péter L, Dobos J, Kenessey I, Tóvari J, Timár J, Paku S, Kovács G, Döme B. Circulating endothelial progenitor cells and depression: a possible novel link between heart and soul. Mol Psychiatry. 2009; 14: 523-31

¹⁸⁹ Dr. Döme Péter: Vizsgálatok a pszichiátriai betegségek, mint a szomatikus betegségek rizikófaktorai, illetve az öngyilkosság rizikófaktorainak témakörében, PhD értekezés 2011

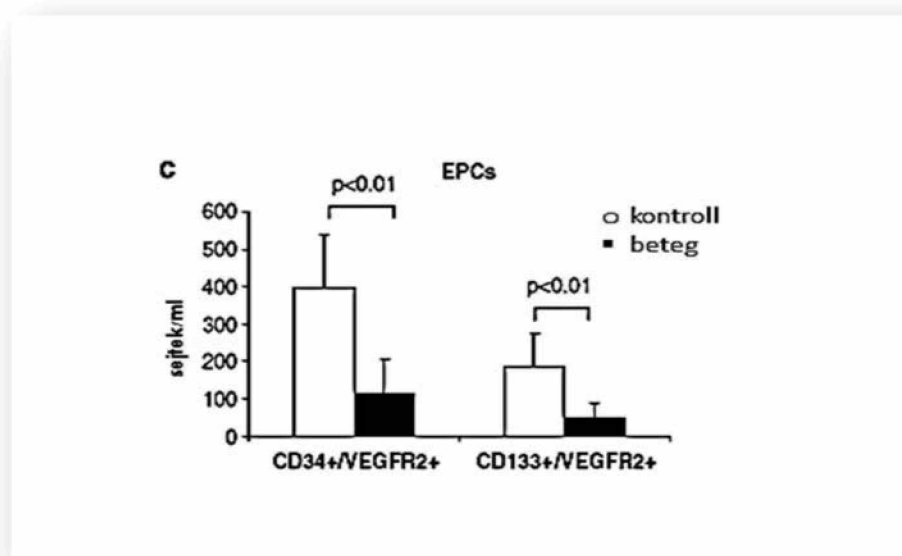
7.1.5. EREDMÉNYEK

Mind az érett (CD34+/VEGFR2+), mind az éretlen (CD133+/VEGFR2+) EPC populáció száma szignifikánsan alacsonyabb volt a depressziós csoportban, mint a kontrollcsoportban. A teljes vizsgált populációban mindkét EPC populációba tartozó sejtek száma inverz módon korrelált a BDI pontszámmal (vagyis a súlyosabb depressziókat alacsonyabb EPC számok jellemezték) ($p < 0,01$).

26. számú ábra

Az érett (CD34+/VEGFR2+) és az éretlen (CD133+/VEGFR2+) EPC-k száma (/ml) a depressziós- és a kontrollcsoportban

Szerk.: Péter László



Forrás: Döme P, Teleki Z, Rihmer Z, Péter L, Dobos J, Kenessey I, Tóvari J, Timár J, Paku S, Kovács G, Döme B. Circulating endothelial progenitor cells and depression: a possible novel link between heart and soul. *Mol Psychiatry*. 2009; 14: 523-31

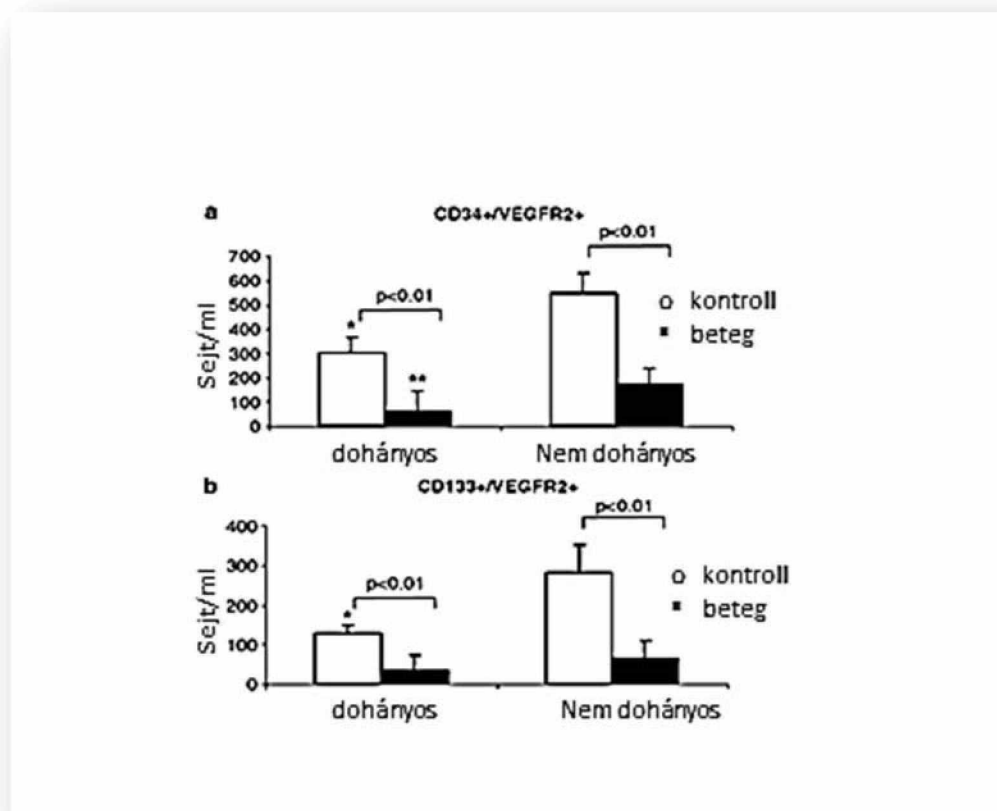
A dohányzás - az irodalmi adatokkal összhangban - mind a beteg, mind a kontroll csoportban alacsonyabb EPC számokkal járt együtt. Ezen belül a dohányos betegeket - mindkét EPC populáció tekintetében - alacsonyabb sejtszám jellemezte, mint a nem dohányzó betegeket (az összefüggés csak az érett EPC populáció tekintetében volt szignifikáns); ugyanígy a dohányos kontroll személyeket - mindkét EPC populáció tekintetében - alacsonyabb sejtszám jellemezte, mint a nem dohányzó kontroll személyeket (ebben az esetben mindkét sejtpopuláció tekintetében szignifikáns eltérést találtunk). További eredményeink szerint mind a dohányos, mind a nem dohányos csoportban a depressziós betegek EPC száma (mindkét EPC populáció tekintetében) szignifikánsan alacsonyabb volt, mint a kontrollszemélyeké.

A TNF- α szintje a betegekben szignifikánsan ($p=0.03$) magasabb volt, mint a kontroll személyekben. A betegek VEGF és CRP szintje magasabb volt, mint a kontroll személyeké, de a különbség egyik esetben sem bizonyult statisztikailag szignifikánsnak ($p=0.1$ a VEGF esetében; $p=0.29$ a CRP esetében).

27. számú ábra

Az érett (CD34+/VEGFR2+) és az éretlen (CD133+/VEGFR2+) EPC-k számának (/ml) összehasonlítása a dohányos és nem-dohányos alcsoportokban, a betegek és kontroll személyek között

Szerk.: Péter László



Az "a" ábrán a csillag szignifikáns ($p < 0.01$) különbséget jelöl a dohányos és nem-dohányos kontroll személyek között. Ugyanitt a dupla csillag szignifikáns ($p < 0.001$) különbséget jelöl a dohányos és nem-dohányos depressziós betegek között. A "b" ábrán a csillag szignifikáns ($p < 0.01$) különbséget jelöl a dohányos és nem-dohányos kontroll személyek között.

Forrás: Döme P, Teleki Z, Rihmer Z, Péter L, Dobos J, Kenessey I, Tóvari J, Timár J, Paku S, Kovács G, Döme B. Circulating endothelial progenitor cells and depression: a possible novel link between heart and soul. Mol Psychiatry. 2009; 14: 523-31

A betegek (illetve a kontrollszemélyek) által szedett gyógyszereket szintén feljegyeztük.

28. számú ábra

A betegek és a kontroll csoport tagjai által szedett gyógyszerek

Szerk.: Péter László

Pszichotrop szerek	Gyógyszert szedők száma	Pszichotrop szerek	Gyógyszert szedők száma
Clonazepam	23	Reboxetine	1
Mítazapine	11	Sertraline	1
Citalopram	10	Fluvoxamine	1
Venlafaxine	6	Clobazam	1
Lamotrigine	5	Duoxetine	1
Alprazolam	4	Bupropion	1
Zolpidem	4	Egyéb gyógyszerek	Betegszám (B) beteg (K) kontroll
Paroxetine	4	Vitamin B1,6	1 B
Olanzapine	3	Tiotropium bromide	1 B
Escitalopram	3	Calcitonin	1 B
Carbamazepine	3	Piroxicam	1 B
Zopiclone	2	Propranolol (tachicardia miatt)	2 B
Risperidone	2	L-thyroxine	1 B
Hydroxyzine	1	Calcium dobesilate	1 B
Lithium	1	Diclofenac	1 K
Valproic acid	1		

Forrás: Döme P, Teleki Z, Rihmer Z, Péter L, Dobos J, Kenessey I, Tóvari J, Timár J, Paku S, Kovács G, Döme B. Circulating endothelial progenitor cells and depression: a possible novel link between heart and soul. Mol Psychiatry. 2009; 14: 523-31

7.1.6. KÖVETKEZTETÉSEK

Eredményeink igazolták fő hipotézisünket, miszerint a major depressziós epizódban szenvedő betegekben alacsonyabb számban vannak jelen a keringésben a CD34+ (érett) és CD133+ (éretlen) EPC populációkba tartozó sejtek, mint a hangulatzavarban nem szenvedő kontrollcsoportban. Miután szinte az összes létező kardiovaszkuláris rizikófaktort eleve kizártuk a vizsgálatból, így joggal feltételezhetjük, hogy a depresszió kiváltotta EPC szám csökkenés, felveti a depresszió, mint a kardiovaszkuláris betegségek önálló rizikófaktorának lehetőségét is. Tudomásunk szerint erre a régóta feltételezett tényre ez a vizsgálat az első tudományos megerősítés.

A vizsgálat megerősítette továbbá a dohányzás -korábban már leírt- negatív hatását a keringő EPC számra.

A keringő EPC-k koncentrációját alapvetően meghatározó molekulák közül a VEGF és a TNF α szintjeit is vizsgáltuk. Nem meglepő módon eredményeink nem különböztek a korábbi irodalmi adatoktól. A keringő EPC számot növelő VEGF szintje magasabb volt a depressziós csoportban a kontrollokkal összehasonlítva, de a különbség nem volt szignifikáns. Az EPC számot csökkentő TNF α szintje viszont szignifikánsan emelkedett volt a depressziós mintában.

A vizsgálati eredményeink validitását számos tényező limitálja. A depressziós betegek gyógyszeres kezelés alatt álltak (leginkább antidepresszívum és szorongásoldó), és ezen pszichotróp szerek EPC számra gyakorolt hatását nem ismerjük. Másrészt a betegek döntően kórházban tartózkodtak, fizikai aktivitásuk csökkent, és mint tudjuk, ez negatív hatással van az EPC számra, tehát lehet, hogy nem a betegség (depresszió), hanem az ebből is fakadó fizikai inaktivitás miatt mértünk alacsonyabb keringő EPC számot.

7.2. AZ ADENOZIN TRIFOSZFÁT (ATP) KIÁRAMLÁSÉS A TROMBOCITA AGGREGÁCIÓ VÁLTOZÁSÁNAK VIZSGÁLATA DEPRESSZIÓS EPIZÓD KEZELÉSE SORÁN

Több vizsgálat bizonyította már korábban, hogy a trombocita aggregáció és a depresszió erősen összefügg. A vérlemezkékben tárolódik a szerotonin 99%-a, amely mint tudjuk kulcsszerepet játszik a depresszió patogenezisében.

Ebben a klinikai vizsgálatban egy olyan (bio)marker kidolgozása volt a cél, amely szintén molekuláris szintű változások mérésével az antidepresszív terápia hatékonyságának korai megítélését segítette volna. A konkrét vizsgálat bemutatása előtt összefoglalom mai tudásunkat a vérlemezkék és a szerotonin (depresszió), illetve a vérlemezkék és az ATP kapcsolatáról is.

7.2.1. A VÉRLEMEZKE (TROMBOCITA)

A vérlemezkék 2-5 μm átmérőjű, sejtmag nélküli véralkotó elemek, melyek a csontvelőben található megakariociták citoplazmájából képződnek, és fontos szerepük van az érrendszer épségének fenntartásában. A vérlemezkék könnyen izolálhatók a vérből, különböző centrifugációs lépéseken keresztül. Bizonyos betegségekben (pl. koronária betegségek, 2-es típusú cukorbetegség, stroke, depresszió) az érlemezés és aterotrombózis kialakulásának igen nagy a kockázata. Ezekben a kórformákban a vérlemezkék működése fokozott, ami protrombotikus állapotok kialakulásához vezethet, és szöveti károsodással járhat együtt, a kialakuló keringési elégtelenség miatt. A trombociták mind az artériás, mind a vénás trombózis kialakulásában fontos szerepet játszanak.

A vérlemezkéken belül 2-féle granulom található. A denz granulomokban tárolódik a szerotonin, az adenzin-difoszfát (ADP), az adenzin-trifoszfát (ATP), magnézium és kalcium. Az α -granulomokban viszont különböző adhéziós fehérjék (trombospondin, fibrinogén, P-szelektin, von-Willebrand faktor (vWF)), alvadási faktorok (faktor V, faktor XI), és gyulladáshoz vezető faktorok (platelet faktor 4, platelet-derived growth factor (PDGF), β -tromboglobulin) találhatóak.

A vérlemezék számos receptort is expresszálnak a felszínükön, mint pl. adrenoreceptorokat, szerotonin receptorokat, benzodiazepin és fibrinogén receptorokat.¹⁹⁰



7.2.1.1. A vérlemezke aktiválódása

Az erek endotélsejtjeinek bármilyen okból bekövetkező károsodása (stressz, hiperkoleszterinémia, szerotonin, vérlemezke agonisták (ADP, kollagén, stb.) aktiválja a szabaddá váló kollagén és von Willebrand faktor (vWF) útján - a vérlemezkéket. Az aktiválódási folyamat három, részben egymást átfedő fázisból áll.

1. kezdeti, iniciációs fázis:

A felszabadult kollagén és vWF megkötésén keresztül a vérlemezék egy rétegben kitapadnak az érfalsérülés helyén.

¹⁹⁰Ehrlich D., Humpel C.: Platelets in psychiatric disorders. World J Psychiatry. 2012; volume 2, issue 6

A különböző integrin receptorok fontos tényezői ezeknek a folyamatoknak. Az $\alpha\beta 1$ integrin és a glikoprotein VI receptorok közvetlenül, míg a glikoproteinIb α és a glikoproteinIIb/IIIa receptorok a vWF rögzítésén keresztül kötődnek a kollagénhez. Ezek a folyamatok aztán beindítják a trombocitákon belüli szignalizációs útvonalakat, melyek többek között az intracelluláris kalcium szintjének megemelkedését okozzák. A trombociták felszínén trombin képződik a nagy mennyiségben expresszáldott foszfatidil-szerin jelenlétében. Mindez az alvadási folyamatok beindulását, lezajlását segíti elő.

2. extenziós fázis

A trombociták tovább aktiválódnak, összekapcsolódnak, amelynek során adenzin-difoszfátot (ADP) szekretálnak a denz granulumokból, valamint P-szelektint az α -granulumokból. A szekretált ADP, valamint a képződött tromboxán A₂ és trombin további vérlemezkéket aktivál, aminek eredményeképpen fokozott szekréció, és a glikoproteinIIb/IIIa fibrinogén receptor aktivációja következik be. Mindez teljes trombocita aggregációhoz, végül stabil vérrög kialakulásához vezet.

3. stabilizációs fázis

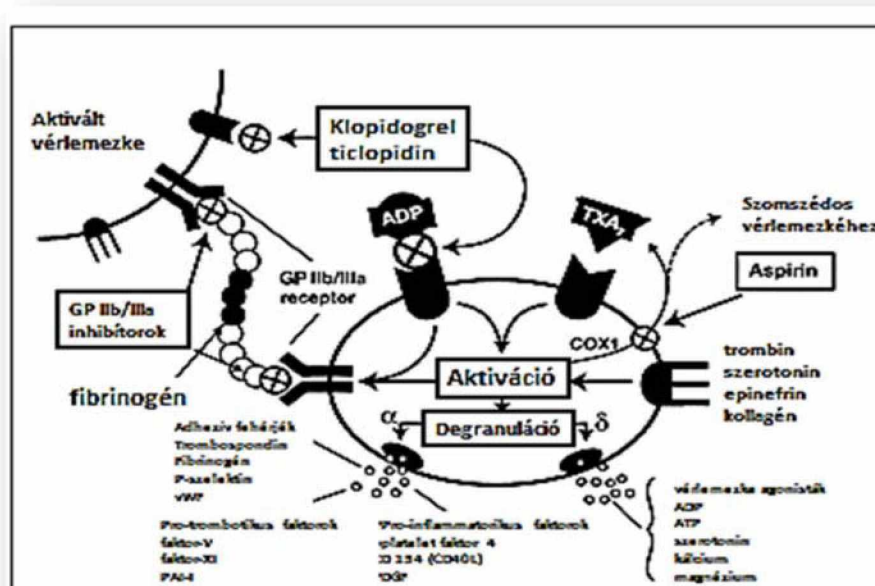
A vérlemezkék megerősítik a vérrögöt úgy, hogy további adhézis fehérjéket kibocsátva szoros kapcsolatba kerülnek egymással. Végül a trombus retrahálódik, ami elzárja az érfal-sérülés helyét.¹⁹¹

¹⁹¹ Debreceni Egyetem Laki Kálmán Doktori Iskola Trombózis, Hemosztázis és Vaszkuláris Biológia Program: A VÉRLEMEZKÉK AKTIVÁCIÓS MARKEREINEK VIZSGÁLATA „IN VITRO” KÍSÉRLETEKBEN ÉS PROTROMBOTIKUS ÁLLAPOTOKBAN, Doktori értekezés; Dr. Nagy Béla, 2009

29. számú ábra

A trombociták szerkezete, granulumai, receptorai

Szerk.: Péter László



Forrás: Mehta S.R. et al, *J Am Coll Cardiol.* 2003; 41: 79S-88S

7.2.1.2.A vérlemezke és a depresszió

A kardiovaszkuláris betegségek és a depresszió közötti összefüggések régóta jól ismertek. Ennek talán legegyszerűbb bizonyítéka a depresszióban előforduló megnövekedett trombocita aktiváció, mely a későbbi kardiovaszkuláris szövődmények kialakulásához vezethet. Mind az ADP, mind a kollagén kiváltotta vérlemezke-aggregáció során ATP szabadul fel a denz granulumokból (szerotoninnal együtt), melynek szintje szintén mérhető. Mind az ADP, mind az ATP az adozin receptorhoz kötődik, így egymás kompetitív antagonistái. A magas ATP szint mindezek miatt már gátolja az ADP kiváltotta további aggregációt.

Habár számos vizsgálat számolt be arról, hogy a depresszió összefüggést mutat az emelkedett trombocita aggregációval, mégis vannak kérdőjelek, mert sok esetben ez a kapcsolat nem igazolódott.¹⁹²

¹⁹²Parakh K., Sakhua A., Bhat U., Ziegelstein RC.: Platelet function in patients with depression. *South Med J.* 2008; 101: 612-617

A Sadhart (Sertralin AntiDepressant Heart Attack Randomized Trial) vizsgálat alapfeltevése szerint a depresszió megnöveli a kardiovaszkuláris morbiditást és mortalitást, melynek egyik kulcsmozzanata a fokozott trombocita aktiváció. Azt feltételezték, hogy az antidepresszív kezelés (sertralin) csökkenteni fogja a trombocita aktivációt, és ezt a trombocitákból kiszabaduló különböző fehérjék, faktorok szintjének változásával próbálták bizonyítani.

A kettősvak, placebo-kontrollált vizsgálatba 64 beteget vontak be, akik közül 28-an sertralint, míg 36-an placebót kaptak. 8 biomarker (β -tromboglobulin (β TG), platelet faktor 4 (PF4), P-szelektin, Tromboxán B₂, E-szelektin, platelet-endothelial cell adhesion molecule 1 (PECAM-1), vascular cell adhesion molecule 1 (VCAM-1), prosztaciklin) szintjét vizsgálták a kiinduláskor, a 6. és a 16. héten vett vérmintákból. A sertralin kezelés hatására mind a 8 biomarker szintje csökkent a 6. hétre a placebo csoporttal összehasonlítva, de ez nem volt szignifikáns. Csak a β -tromboglobulin és a P-szelektin esetében mértek szignifikáns különbségeket, de ott is csak a 16. hét végére. A sertralin valószínűleg direkt módon először a szerotonin receptort befolyásolja, majd indirekt módon a többi trombocita funkciót is (adhézió, aggregáció, szekréció, receptor expresszió).¹⁹³

Hergovich és munkatársai egy kettősvak, placebo-kontrollált vizsgálatba 16 egészséges, önkéntes férfit vontak be, akik 2 héten keresztül napi 20 mg paroxetint kaptak. Eredményeik igazolták, hogy a paroxetin kezelés szignifikánsan csökkentette a vérlemezkéken belüli szerotonin szintet.¹⁹⁴

Pollock vizsgálatában 17 depressziós beteg 6 héten keresztül vagy paroxetint vagy nortriptilint kapott. Kiinduláskor a depressziós betegek β TG és PF4 szintje emelkedett volt az egészséges kontrollokkal összehasonlítva.

¹⁹³Serebruany VL, Glassman AH, Malinin AI, Nemeroff CB, Musselman DL, Van Zyl LT et al.: Platelet/endothelial biomarkers in depressed patients treated with the selective serotonin reuptake inhibitor sertraline after acute coronary events: the Sertraline AntiDepressant Heart Attack Randomized Trial (SADHART) Platelet Substudy. *Circulation*. 2003; 108: 939–944.

¹⁹⁴Hergovich N., Aigner M., Eichler HG., Entlicher J., Drucker C., Jilma B.: Paroxetine decreases platelet serotonin storage and platelet function in human beings. *Clin Pharmacol Ther*. 2000; 68: 435-442.

A paroxetines csoportban már 1 hét múlva szignifikánsan csökkent a β TG és PF4 szint, és végig alacsony maradt 3. és 6. héten készült mérések alkalmával is. A nortriptilint kapók esetében viszont semmilyen változást nem tapasztaltak.¹⁹⁵

Markovitz depressziós betegek körében emelkedett kollagén indukált trombocita aggregációt és szekunder szekréción válasz mutatott ki, mely a 6 hetes sertralin kezelést követően szignifikánsan mérséklődött.¹⁹⁶

Musselman 6 hetes paroxetin kezelést követően a trombocita aktiváció normalizálódását írta le depressziós betegek körében. Mindezt a PF4 és az anti P-szelektin szint csökkenésével igazolta, melyek emelkedettebbnek bizonyultak az antidepresszív terápia megkezdése előtt.¹⁹⁷

Menys vizsgálatában fluoxetint és amitriptilint adott kezeletlen depressziós betegeknek. A fluoxetines csoportban statisztikailag szignifikáns módon csökkent a plazma szerotonin szint és a szerotonin indukált trombocita aggregáció, viszont az amitriptilines csoportban nem tapasztalt hasonló változásokat. Ebből is következik, hogy az SSRI-k (szelektív szerotonin reuptake inhibitorok) sokkal jobban blokkolják a trombocita aktivitást, mint az egyéb antidepresszív szerek.¹⁹⁸

¹⁹⁵Pollock BG., Laghrissi-Thode F., Wagner WR.: Evaluation of platelet activation in depressed patients with ischemic heart disease after paroxetine or nortriptyline treatment. *J Clin Pharmacol.* 2000; 20: 137-140.

¹⁹⁶Markovitz JH., Shuster JL., Chitwood WS, May RS, Tolbert LC.: Platelet activation in depression and effects of sertraline treatment: an open-label study. *Am J Psychiatry.* 2000; 157: 1006-1008.

¹⁹⁷Musselman DL., Marzec UM., Manatunga A. et al.: Platelet reactivity in depressed patients treated with paroxetine: preliminary findings. *Arch Gen Psychiatry.* 2000; 57: 875-882.

¹⁹⁸Menys VC., Smith CC., Lewins P., Farmer RD., Noble MI.: Platelet 5-hydroxytryptamine is decreased in a preliminary group of depressed patients receiving the 5-hydroxytryptamine re-uptake inhibiting drug fluoxetine. *Clin Sci (Lond).* 1996; 91: 87-92.

A CREATE (Cardiac Randomized Evaluation of Antidepressant and Psychotherapy Efficacy) vizsgálatban a citalopram kezeléssel nem függött össze a β -TG szintje alapján meghatározott trombocita aktivitás, de a vizsgálatnak mind az aktív, mind a placebo karján a depresszió javulásának mértéke összefüggést mutatott a trombociták aktivációjának mértékével.^{199, 200}

Az escitalopram terápiás dózisban gátolta az ADP kiváltotta vérlemezke aggregációt, a terápiás dózis feletti dózistartományban pedig a kollagén kiváltotta trombocita-aggregációt is.²⁰¹

Voltak persze olyan vizsgálatok is, ahol semmilyen eltérést nem tudtak kimutatni. Berk és munkatársai 10 depressziós beteget vizsgáltak, akik fluoxetin kezelésben részesültek, de semmilyen változást nem tudtak mérni az aggregációs vagy koagulációs faktorokban.²⁰² Egy másik vizsgálatban Alderman fluoxetint és paroxetint adott 28 napon keresztül depressziós betegeknek, de sem a hemosztatikus, sem a koagulációs paraméterek nem változtak.²⁰³

Az SSRI-k, mint az előző vizsgálatokból láthattuk igen intenzíven gátolják a trombocita aggregációt, ami számos kérdést vet fel. Adhatunk –e ilyen szereket olyan betegeknek, akik antikoaguláns terpiában részesülnek, vagy gyomorfekélyük, hemofiliájuk, esetleg von-Willebrand betegségük van?

¹⁹⁹ Lespérance F, Frasure-Smith N, Koszycki D, Laliberté MA, van Zyl LT, Baker B, Swenson JR, Ghatavi K, Abramson BL, Dorian P, Guertin MC; CREATE Investigators: Effects of citalopram and interpersonal psychotherapy on depression in patients with coronary artery disease: the Canadian Cardiac Randomized Evaluation of Antidepressant and Psychotherapy Efficacy (CREATE) trial. *JAMA*. 2007; 297: 367-79.

²⁰⁰ van Zyl LT, Lespérance F, Frasure-Smith N, Malinin AI, Atar D, Laliberté MA, Serebruany VL: Platelet and endothelial activity in comorbid major depression and coronary artery disease patients treated with citalopram: the Canadian Cardiac Randomized Evaluation of, Antidepressant and Psychotherapy Efficacy Trial (CREATE) biomarker sub-study. *J Thromb Thrombolysis*. 2008 Jan 11.

²⁰¹ Atar D, Malinin A, Takserman A, Pokov A, van Zyl L, Tanguay JF, Lesperance F, Serebruany V: Escitalopram, but not its major metabolites, exhibits antiplatelet activity in humans. *J Clin Psychopharmacol*. 2006; 26: 172-7.

²⁰² Berk M., Jacobson BF., Hurly E.: Fluoxetine and hemostatis function: a pilot study. *J Clin Psychiatry*. 1995; 56: 14-16.

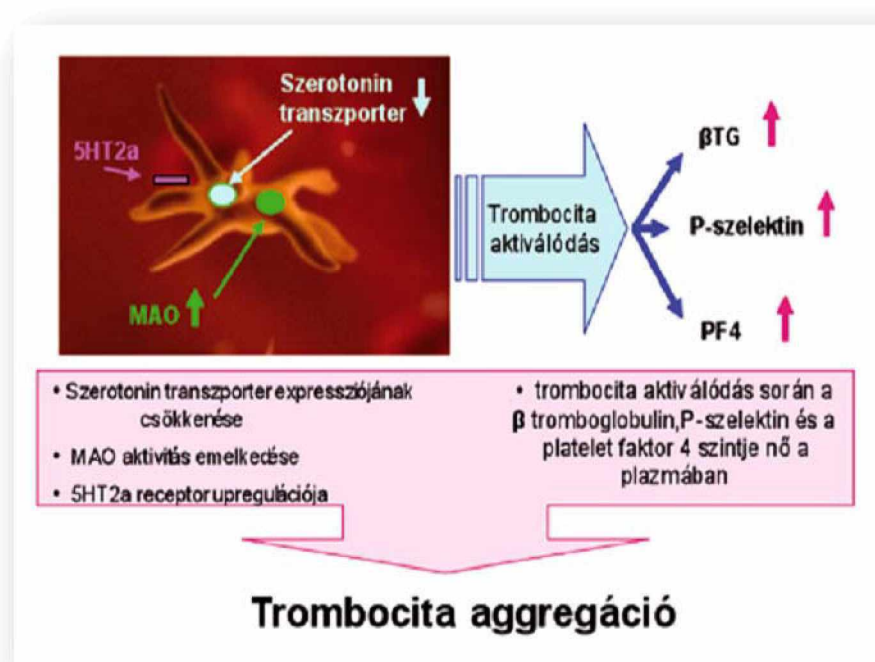
²⁰³ Alderman CP., Seshadri P., Ben-Tovim DI.: Effects of serotonin reuptake inhibitors on hemostasis. *Ann Pharmacother*. 1996; 30: 1232-1234.

Ezekben az esetekben célszerű más hatástani csoportba tartozó antidepresszívum mellett dönteni, hogy elkerülhessük a nem várt vérzéseket.²⁰⁴

30.számú ábra

A trombociták aktivációja, aggregációja

Szerk.: Péter László



Forrás: Péter László saját ábra

7.2.1.3.A vérelemek és a szerotonin

A szerotonin kulcsszerepet játszik a depresszió kialakulásában, melyet a következő példákkal illusztrálnék.

- csökkent az 5-hidroxiindol-ecetsav (a szerotonin legfontosabb metabolitja) koncentrációja a liquorban depressziósok körében
- poszt-mortem vizsgálatok alapján az agyszövet szerotonin és 5-hidroxiindol-ecetsav tartalma csökkent depressziós és öngyilkos betegek körében

²⁰⁴Halperin D., Reber G.: influence of antidepressants on hemostasis. Dialogues in clinical neuroscience. 2007; volume 9, no 1.

- a klinikailag hatékony antidepresszívumok a szerotonin neurotranszmissziót befolyásolják
- a szerotonin transzporter kötőhelyek száma csökkent az agyban és a vérlemezkékben depressziós populációt vizsgálva.²⁰⁵

A szerotonin 99%-a alapesetben a vérlemezkék denz granulumaiban tárolódik.²⁰⁶ A trombociták felszínén is megtalálhatóak ugyanazok a szerotonin receptorok (5HT_{2A}, 5-HT transzporter), mint a neuronok esetében, így a vérlemezkék az idegrendszeri folyamatok modellezésére is szolgálnak, sokkal könnyebb elérhetőségük révén.

A szerotonin alapvetően vazodilatátor, azonban ha az endotélium megsérül vazokonstriktorrá válik.²⁰⁷ A trombocita aggregáció során a szerotonin kijut a vérlemezkékből a vérbe, és aktiválja a szerotonin 2A receptorokat a trombociták membránján, ami tovább erősíti ezt a folyamatot. A szerotonin gyenge aktivátor, viszont dózis-függő módon erősíti az ADP indukálta trombocita aggregációt.²⁰⁸ Ugyancsak potenciális aktivátorrá válik kollagén és adrenalin jelenlétében is. A szerotoninnak tehát kulcsszerepe van a trombocita aktivációban, aggregációban, így direkt módon növeli meg a kardiovaszkuláris morbiditást és mortalitást depressziós betegeknél.

²⁰⁵Owens MJ, Nemeroff CB.: Role of serotonin in the pathophysiology of depression: focus on the serotonin transporter, *Clin Chem.* 1994; 40: 288-295

²⁰⁶Skop BP., Brown TM.: Potential vascular and bleeding complications of treatment with selective serotonin reuptake inhibitors. *Psychosomatics.* 1996; 37: 12-16.

²⁰⁷Golino P., Piscione F., Willerson JT. et al.: Divergent effects of serotonin on coronary-artery dimensions and blood flow in patients with coronary atherosclerosis and control patients. *N Eng J Med.* 1991; 324: 641-648.

²⁰⁸Li N., Wallen NH., Ladjevardi M., Hjemdahl P.: Effects of serotonin on platelet activation in whole blood. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 1997; 8: 517-523

Depresszióban a trombocita aggregáció fokozódik, a szerotonin transzporter kötőhelyek száma csökken, így a vérlemezkék nem tudnak több szerotonint felvenni,^{209,210} ugyanakkor a szerotonin 2A receptorok sűrűsége és száma megnő a vérlemezkék felszínén (upreguláció).^{211,212,213} A trombociták szerotonin szintje alacsonyabb, és még tovább csökken szelektív szerotonin reuptake inhibitor (SSRI) kezelés hatására, aminek oka az, hogy a gyógyszer bekötődik a szerotonin transzporter receptorhoz, és elzárja a további szerotonin felvételt lehetőségét.^{214,215,216} Egy 791 stabil koronária betegetbeválogató vizsgálatban, az aktuális major depresszió összefüggést mutatott a teljes vér szerotonin szintjével, függetlenül demografikus faktortól, szomatikus komorbiditástól, gyógyszer használatától, és a szívbetegség súlyosságától.²¹⁷

²⁰⁹ Leake A., Fairbairn AF., McKeith IG., Ferrier IN.: Studies on the serotonin uptake binding site in major depressive disorder and control post-mortem brain: neurochemical and clinical correlates. *Psychiatry Res.* 1991; 39:155-165

²¹⁰ Malison RT., Price LH., Berman R., van Dyck CH., Pelton GH., Carpenter L., Sanacora G., Owens MJ., Nemeroff CB., Rajeevan N., Baldwin RM., Seibyl JP., Innis RB., Charney DS.: Reduced brain serotonin transporter availability in major depression as measured by (123)-2-beta-carbomethoxy-3 beta-(4 iodophenyl)tropane and single photon emission computed tomography. *Biol Psychiatry* 1998; 4: 1090-1098

²¹¹ Hrdina PD., Bakish D., Chudzik J., Ravindran A., Lapierre YD: Serotonergic markers in platelets of patients with major depression: upregulation of 5-HT₂ receptors. *J Psychiatry Neurosci.* 1995; 20:11-19

²¹² McBride PA., Mann JJ., Polley MJ., Wiley AJ., Sweeney JA: Assessment of binding indices and physiological responsiveness of the 5-HT₂ receptor on human platelets. *Life Sci.* 1987; 40: 1799-1809

²¹³ Pandey GN., Pandey SC., Janicak PG., Marks RC, Davis JM: Platelet serotonin-2 receptor binding sites in depression and suicide. *Biol Psychiatry* 1990; 28: 215-222

²¹⁴ Maurer-Spurej E., Pittendreigh C., Solomons K.: The influence of selective serotonin reuptake inhibitors on human platelet serotonin. *Thromb Haemost.* 2004; 91: 119-128

²¹⁵ Muck-Seler D., Pivac N., Mustapic M., Crncevic Z., Jakovljevic M., Sagud M.: Platelet serotonin and plasma prolactin and cortisol in healthy, depressed and schizophrenic women. *Psychiatry res.* 2004; 127: 217-226

²¹⁶ Maurer-Spurej E., Pittendreigh C., Misri S: Platelet serotonin levels support depression scores for women with postpartum depression. *J Psychiatry Neurosci.* 2007; 32: 23-29

²¹⁷ Wulsin LR., Musselman D., Otte C., Bruce E., Ali S., Whooley MA: Depression and whole blood serotonin in patients with coronary heart disease from the Heart and Soul study. *Psychosom med.* 2009; 71: 260-265

Az emberi agy és a vérlemezkék felszínén előforduló szerotonin transzporter csak glikolizációs különbségeket mutat, így joggal tételezhetjük fel azt, hogy a vérlemezkékben lezajló folyamatokhoz hasonlók játszódnak le a neuronokban is.

7.2.1.4.A vérlemezke és az ATP

Az endotélium bármely okból bekövetkező károsodását követően a vérlemezkék morfológiai változáson mennek keresztül, aktiválódnak, és a denz granulumaikból különböző anyagokat szekretálnak (pl. ADP-t, ATP-t, szerotonint, noradrenalin és adrenalin is).

Az ATP augmentálja a katekolaminok hatását a kardiovaszkuláris és endokrin rendszerekben, de a szerotonin hatását nem potenciózza. Az ATP önállóan nem okoz aggregációt, nem növeli meg az intracelluláris kalcium mennyiségét, viszont noradrenalin (és adrenalin) jelenlétében potenciózza azok hatását az aggregációra. Ez a szinergista interakció az ATP és a noradrenalin között kihangsúlyozza az ATP protrombótikus szerepét különböző stressz eseményekben.

Az ATP és az ADP ellentétes hatással van a trombocita aggregációra. Az ADP indukálja az aggregációt,²¹⁸ míg az ATP ezt éppen mérsékli, egyfajta anti-aggregációs hatással bír, hozzáátéve hogy csak akkor, ha az ATP koncentrációja 50-100-szorosa az ADP-ének.²¹⁹

Egyes vizsgálatok szerint alacsony koncentrációban az ATP növeli a trombocita aggregációt,²²⁰ ezért egyelőre azt mondhatjuk, hogy az ATP szerepe a trombocita aggregációban nem egyértelműen tisztázott.

A depresszió egy protrombótikus állapotnak felel meg, melynek során a vérlemezkék aktivációja, aggregációja figyelhető meg.

²¹⁸Jin J., Daniel JL., Kunapuli SP.: Molecular basis for ADP-induced platelet activation. II. The P2Y1 receptor mediates ADP-induced intracellular calcium mobilization and shape change in platelets. *J Biol Chem.* 1998; 273: 2030-2034

²¹⁹Park HS., Hourani SM.: Differential effects of adenine nucleotide analogues on shape change and aggregation induced by adenosine 5-diphosphate (ADP) in human platelets. *Br J Pharmacol.* 1999; 127: 1359-1366

²²⁰Soslau G., Youngprapakorn D.: A possible dual physiological role of extracellular ATP in the modulation of platelet aggregation. *Biochim Biophys Acta.* 1997; 1355: 131-140

Ezen bonyolult folyamat során a trombociták degranulációja következik be, többek között ATP és szerotonin is távozik a vérlemezkéből, melyek szintje mérhető. Baker²²¹ in vitro vizsgálatai szerint a szerotonin a trombocitákban az ATP-vel komplex kötésben tárolódik, és aktivációkor bekövetkezik az ATP release. Ennek mértékéből, vagy a lefutás irányából lehet indirekt módon következtetni a szerotonin mennyiségére.

7.2.2. A VIZSGÁLAT CÉLJA

Depresszióban trombocita aktiváció következik be, a fentebb részletezett módon, melynek során különböző anyagok szekretálódnak a vérlemezke denz és α -granulumaiból, melyek szintje mérhető. Számos tanulmány készült is ezzel kapcsolatosan (SADHART, CREATE, stb.) de a korábban említett vizsgálatok során csak az antidepresszív kezelés késői szakaszában (hetek-hónapok múlva) történtek mérések, így nem volt egyértelmű predikció arra nézve, hogy az antidepresszív kezelés hatékony lesz-e. Vizsgálatunkban viszont – az irodalmi adatok alapján elsőként – arra keresünk választ, hogy az antidepresszív kezelés hatására bekövetkező ATP release változása összefüggésben áll-e a terápia későbbi hatékonyságával, és ezt esetleg már a terápia megkezdését követő órákban-napokban előrejelzi-e. Az antidepresszív terápia hatékonyságát jelenleg csak 10-20 nap után tudjuk verifikálni, akkor is csak közelítőleg. Sokszor nem az elsőként választott szer lesz a megfelelő, és amíg a valóban hatékony gyógyszert ki tudjuk választani betegeink részére hetek, sőt hónapok is eltelhetnek, nem kevés szenvedést okozva a páciensnek és környezetének. A munkából való kiesés, a hosszas kórházi kezelés költsége szintén nem elhanyagolható tényező. Ha rendelkeznénk egy olyan markerrel, mely már korai stádiumban előrejelezné a terápia kimenetelét, abban az esetben megkímélnénk a betegeket a számukra „felesleges” gyógyszereléstől, másrészt a személyre szabott terápia irányába is tehetnénk egy nagy lépést.

²²¹Baker RV, Blaschko H, Born GVR.: The isolation from blood platelets of particles containing 5-hydroxytryptamine and adenosine triphosphate. J. Physiol., 1959; 149: 55p

7.2.3. ANYAG ÉS MÓDSZER

A vizsgálatba a Központi Honvéd Kórház (Budapest) Pszichiátriai Osztályánakfekvő- és járóbetegei kerültek bevonásra. A vizsgálat elvégzését az intézmény helyi etikai bizottsága jóváhagyta. Csak azok a betegek kerültek bevonásra, akik - a vizsgálatról való tájékoztatást követően - részvételüket önként vállalták, és erről írásban nyilatkoztak.

A vizsgálatunkba 10 major depressziós epizódban szenvedő beteget vontunk be, akikátlagéletkora 38 év volt. Betegeink közül 6 volt nő, míg 4 férfi, és 4-en (2 nő/2 férfi) közülük katonák voltak. 6 beteget osztályunkon hospitalizáltunk, míg a maradék 4 ambuláns keretek között kapott antidepresszív kezelést. A depresszió diagnózisát Beck Depresszió kérdőív (BDI) és a Hamilton Depresszió Skála (HAM-D) segítségével állítottuk fel. A betegeknél részletes fizikális vizsgálat és laborvizsgálat történt a beválasztást megelőzően. Kizárási kritériumok voltak az emelkedett plazma glükóz, GGT, kreatinin és BUN szint, a hipertónia, egyéb komorbid pszichiátriai betegségek jelenléte, a magas koleszterin és triglicerid szint, 30-nál magasabb body mass index (BMI), illetve az infekcióra utaló jelek (fehérvérsejtszám és vörövérttest süllyedés gyorsulása). A korábban diagnosztizált KVB rizikófaktorok (hipertónia, hiperkoleszterinémia, diabétesz mellitusz, vesebetegség), illetve a KVB különböző formái (szívinfarktus, stroke, obliteratív verőérbetegség) az anamnézisben szintén kizáró okok voltak. A betegek dohányzási szokásait is rögzítettük és ennek alapján két csoportba soroltuk a résztvevőket: 1. soha nem dohányzott, illetve régebben dohányzott, de már több mint egy hónapja nem gyújtott rá; 2. dohányos (ebben az esetben rögzítésre került a naponta elszívott cigaretták száma). Ugyancsak kizártuk azokat, akik a trombocita aggregációt befolyásoló gyógyszereket szedtek (clopidogrel, aspirin, stb). A vizsgálatot megelőző 1 hónapban antidepresszívum szedése szintén kizáró oknak minősült. A betegcsoport homogenitásának biztosítása céljából, azokat, akiknek az anamnézisében (illetve aktuálisan) egyéb, mint a hangulatzavarok közé tartozó DSM szerint diagnosztizálható I. tengely betegsége volt, szintén kizártuk a vizsgálatból.

31. számú ábra

A vizsgálatba bevont betegek kor és nemi megoszlása, dohányzási szokásai, laborparaméterei és HAMD pontszáma

Szerk.: Péter László

	Betegek (n=10)
Nem (nő/férfi)	6/4
Kor (évek)	38
BUN (mmol/L)	4.13
FVS (10%/L)	7.30
Szérum glükóz (mmol/L)	4.47
Koleszterin (mmol/L)	4.45
Triglicerid (mmol/L)	1.19
HAM-D pontszám	19.5
Dohányzási szokások Jelenleg dohányzik/nem dohányzik	8/2
Cigaretta szám/nap	15

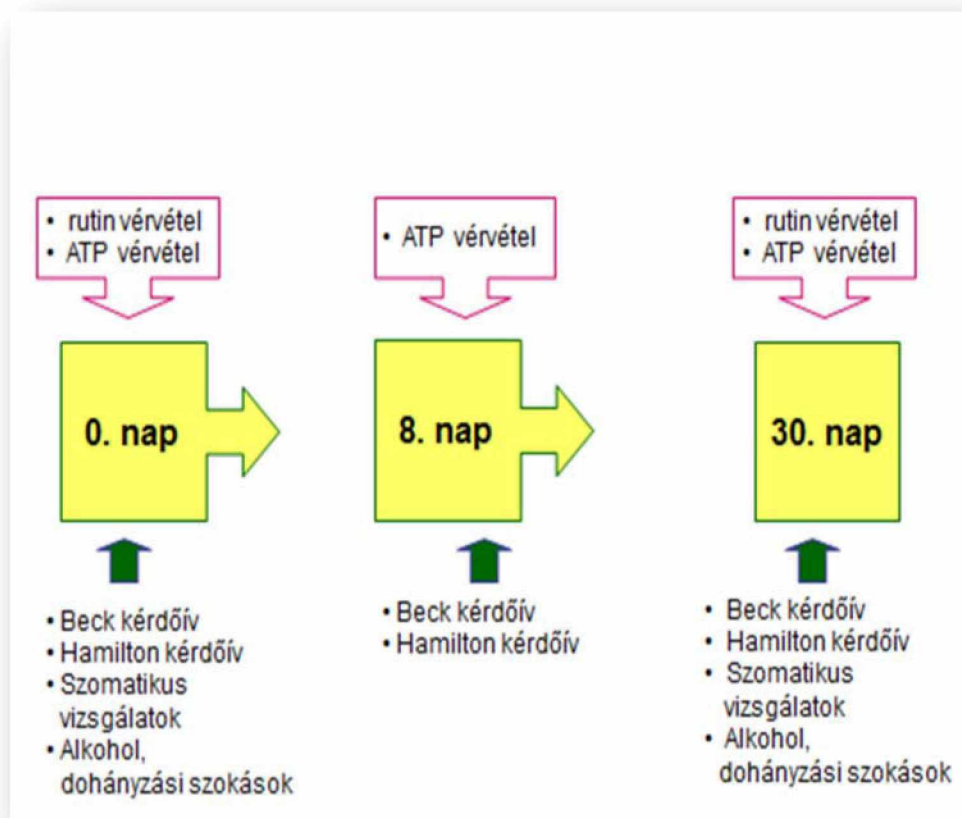
Forrás: Péter László saját ábra

A beválasztott betegektől a mindennapos klinikai gyakorlatnak megfelelően vénás vérvétel történt (20 ml Na₃-citrátos) 3 alkalommal (0., 8., 30. nap), mely mintákból a későbbiekben az ATP release (nmolban mérve) és a trombocita aggregáció került meghatározásra.

32. számú ábra

A vizsgálat folyamata

Szerk.: Péter László



Forrás: Péter László saját ábra

A laborhátteret a Magyar Honvédség Egészségügyi Központ Speciális Katonaorvosi ABV Védelmi Intézet, Kórélettani Kutató Osztálya, Dr. Schweitzer Katalin vezetésével biztosította. A vizsgálatokat ChronoLog Whole-Blood Lumi-aggrego méterrel végeztük. A trombocita aggregációt trombocita dús plazmából (platelet rich plasma: PRP), ill. teljes vérből (whole blood: WB) is vizsgáltuk. PRP használatkor mind a kollagén, mind az ADP esetében depressziós betegekben gyakori volt az aktivációt követő azonnali trombocita összecsapódás, ezért a későbbiekben csak teljes vérrrel dolgoztunk.

A PRP-ben a trombocita szuszpenzió optikai denzitás változását detektáltuk, az eredményt %-ban adtuk meg.²²² Teljes vérből Ingerman-Wojenski és mtsai által leírt metodika szerint, a vérbe merülő elektród vezetőképesség változását detektáltuk, az eredményt Ohm-ban adtuk meg.²²³ Az aggregációval paralell történt a reakció során felszabadult ATP mérése, az eredményt nanonmól-ban (nM) adtuk meg.²²⁴

PRP (platelet rich plasma)

Na₃-citráttal (Greiner, Vacuette) alvadás gátolt vér, szobahőmérsékleten tartva, maximum 3 órán belül felhasználandó.

Centrifugálás: 200g 8 percre eredmény: platelet rich plasma (PRP)
 1300g 10percig eredmény: platelet poor plasma (PPP)

A készülék bekapcsolását követően, ha elérte a 37°C-ot, behelyezzük a PPP-t tartalmazó küvetát (kontrollállás), majd a mérőállásba a PRP -t tartalmazó küvetát. Bemérjük a luciferin-luciferáz (LL) reagenst, és kiíró szerkezetet 80%-ra (aggregáció), ill. 10%-ra (ATP release) állítjuk be, majd 1 perces futtatás után gyors mozdulattal bemérjük az aggregáló ágenszt. A reakció lezajlása után (kb. 8 - 10 perc) hozzápipettázzuk az ATP - standard oldatot.

Teljes vér (whole blood)

Na₃-citráttal (Greiner, Vacuette) alvadás gátolt vér, szobahőmérsékleten tartva, maximum 3 órán belül felhasználandó.

A készülék bekapcsolását követően, ha elérte a 37°C-ot, az impedancia állásba behelyezzük a vért tartalmazó küvetát, majd az elektródát.

²²²Born GVR. Aggregation of blood platelets by adenosine diphosphate and its reversal. *Nature*. 1962;194(4832):927-929.

²²³Ingerman-Wojenski CM, Silver MJ. A quick method for screening platelet dysfunctions using the whole blood lumi-aggregometer. *Thrombosis and Haemostasis*. 1984;51(2):154-156

²²⁴Feinman RD, Lubowsky J, Charo I, Zabinski MO: The lumi-aggregometer: a new instrument for simultaneous measurement of secretion and aggregation by platelets. *J Lab Clin Med*. 1977 Jul;90(1):125-9.

Bemérjük a luciferin-luciferáz (LL) reagenst, és kiíró szerkezetet 80%-ra (aggregáció), ill. 10%-ra (ATP release) állítjuk be, majd 1 perces futtatás után gyors mozdulattal bemérjük az aggregáló ágenszt. A reakció lezajlása után (kb. 8 - 10 perc) hozzápipettázzuk az ATP - standard oldatot.

33. számú ábra

Aggregáló ágensek

Szerk.: Péter László

ADP:	(CHRONO-PAR, ADP)	3ul; 5ul;
Kollagén:	(CHRONO-PAR Collagen)	1ul; 3ul;
Luciferin-Luciferáz:	(CHRONO-LUM KIT)	
ATP:	(CHRONO-PAR, ATP standard)	1ul;

Forrás: Péter László saját ábra

7.2.4. EREDMÉNYEK ÉS KÖVETKEZTETÉSEK

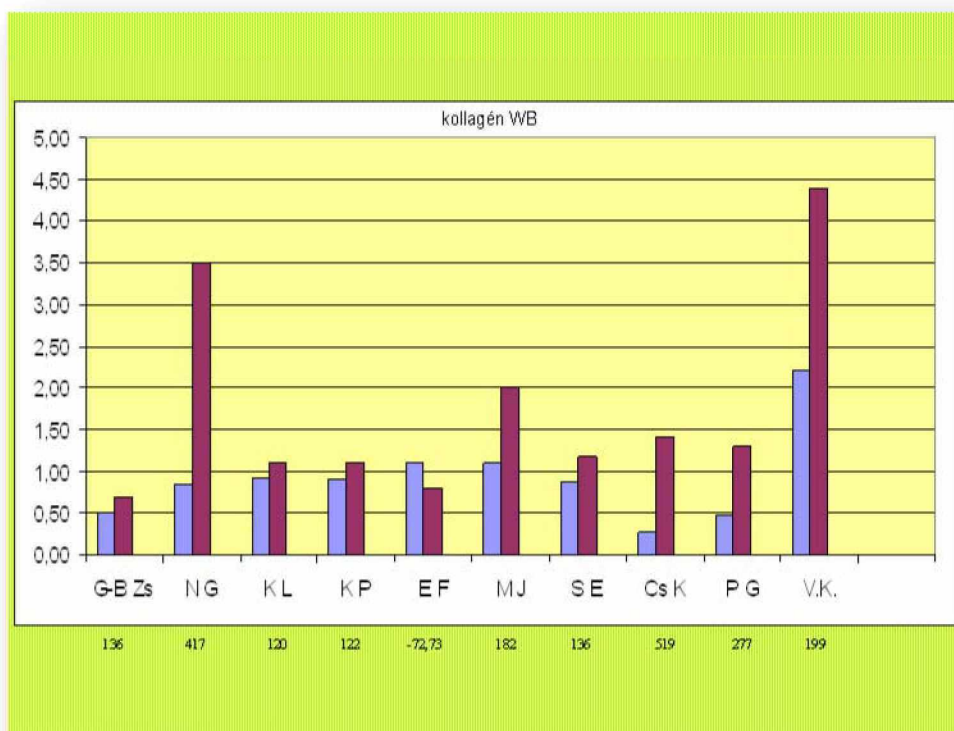
Eredményeink igazolták korábbi hipotézisünket, hogy az antidepresszív terápia hatékonysága már a kezelés megkezdését követő napokban bejósolható, mivel azon 9 beteg körében, akik depressziója a későbbiekben klinikailag is javult (tesztekkel igazolva), már a 8. napon emelkedést tapasztaltunk az ATP release-ben. 1 betegünk maradt depressziós a vizsgálat 30 napos periódusában, és nála semmilyen változás nem következett be az ATP release-ben, a kiindulási értékhez képest. Mindezek miatt nem mondhatjuk azt, hogy a kialakult változások csak az alkalmazott gyógyszer (SSRI) direkt hatásának a következményei lettek volna, hiszen ebben az esetben a nem javuló beteg ATP release-ben is változásokat tapasztalhattunk volna.

Sokkal inkább feltételezhetjük, hogy a gyógyszer az ATP (és a vele szoros kötésben lévő szerotonin) szintjét változtatta meg, a korábban már részletezett mechanizmusokon keresztül.

34. számú ábra

Eredmények
(kollagén indukálta aggregációt követő ATP release, teljes vérből történt mérések)

Szerk.: Schweitzer Katalin, Péter László



rás: Schweitzer Katalin, Péter László saját ábra

For

A 10 beteg vizsgálatából statisztikai következtetéseket nem tudunk levonni, de egyfajta tendencia reprezentálására mindenképpen alkalmas lehet. Az irodalmi adatok áttekintését követően elsőként tudtuk bebizonyítani molekuláris módszerek segítségével, hogy az antidepresszív terápia későbbi hatékonysága korai fázisban előrejelezhető.

Mindezekkel azt a korábban már többször feltételezett elképzelést is megerősítettük, hogy depresszióban vannak molekuláris szintű eltérések is, - melyek mérhetőek -, és újból bizonyítottuk, hogy létezik összefüggés test és lélek között. A pszichiátriai betegségekben is megtalálhatóak a szomatikus betegségekben már korábban jól feltérképezett molekuláris szintű elváltozások, csak mivel az agy szervezetünk legbonyolultabb szerve, ezért ezek pontos detektálása sok időbe telik. Ettől függetlenül a fókusz mindenképpen ebbe az irányba kell helyezni, mert ez a jövő útja.

A 2. vérvétel idejét lehet, hogy korábbra kellett volna hozni, mert lehetséges, hogy a molekuláris szintű változások már jóval korábban lezajlanak. Mindezek miatt tovább lehetne finomítani a rendszert, hogy esetleg van -e olyan pillanat, ami az általunk jelzett 8. napnál még korábban is előrejelezhető.

A későbbiekben jóval nagyobb esetszám mellett lehetne bizonyítani, megerősíteni ezeket a felismeréseket, illetve lehet, hogy a vérvételek közötti időszakot is közelebb kellene hozni egymáshoz, aminek korábbi detektálás miatt.

8. ÖSSZEFOGLALÁS

A modern háborúk alapvetően különböznek a korábbiaktól. Sokkal kevesebb fizikai sérüléssel, rokkantsággal járnak együtt, viszont a kialakuló pszichés megterhelés óriási. Ennek megelőzése, illetve a kialakult tünetek korai kezelése kulcskérdés, melyet minden hadsereg egészségügyi szolgálatának szem előtt kell tartani. Az április 6.-ai Washington Post-ban²²⁵ megjelent egy cikk a Fort-Hood-i lövöldözések kapcsán, melyben beszámoltak arról, hogy az amerikai hadseregben 2004-2009 között a valaha volt legnagyobb vizsgálatot végezték el a mentális betegségek előfordulása és a reziliencia tekintetében, melynek első eredményeit 2014 márciusában publikálták.²²⁶ Fő problémaként megemlítették, hogy habár az öngyilkosságok száma folyamatosan növekszik, ezidáig nem rendelkeznek olyan eszközökkel (képalkotó eljárások, labortesztek), melyekkel a mentális betegségek előrejelezhetőek lennének. A jövőbeni kutatások fókuszát mindenképpen ebbe az irányba szeretnék fordítani.

Kutatásaim során ezt a hiányosságot pótoltam azzal, hogy sikerült olyan biomarkereket kifejlesztenem, melyek segítségével a depresszió és a következményes kardiovaszkuláris betegségek detektálhatóak, illetve kezelésük hatékonysága már korai stádiumban megítélhetővé válik.

Kutatásaimat mindkét esetben nehezítette a betegek beválasztása, nagyon sok kizárási kritériumot kellett alkalmaznom. Viszonylag kevés olyan depressziós beteg van, aki egyéb szempontból egészséges, általában a depressziós beteg is dohányzik, alkoholizál, túlsúlyos, fizikailag inaktív, és számos más betegsége is van. Az aktív katonák viszont pontosan megfelelnek ezeknek a kritériumoknak, hiszen szomatikusan, fizikailag és pszichológiailag is válogatott, egészséges populációról beszélünk, így körükben ezen biomarkerek alkalmazhatósága felértékelődik.

²²⁵Sandhya Somashekhar, Ellen Nakashima: Military's mental-health system faces shortage of providers, lack of good diagnostic tools; The Washington post, 2014. apr. 6

²²⁶Michael Schoenbaum, Ronald C. Kessler, Stephen E. Gilman, Lisa J. Colpe, Steven G. Heeringa, Murray B. Stein, Robert J. Ursano, Kenneth L. Cox; Predictors of Suicide and Accident Death in the Army Study to Assess Risk and Resilience in Servicemembers (Army STARRS) Results From the Army Study to Assess Risk and Resilience in Servicemembers (Army STARRS); JAMA Psychiatry. Published online March 03, 2014. doi:10.1001/jamapsychiatry.2013.4417

Tudományos munkám elvégzése során kutatási témátó fejezetben dolgoztam ki. Elemeztem a Magyar Honvédség aktuális egészségi állapotát, külön kitérve a krónikus stressz, munkahelyi stressz fogalmára. Bemutattam a személyi állomány aktuális pszichoszociális és szomatikus státuszát, melyet epidemiológiai adatokkal és vizsgálatokkal támasztottam alá.

Külön tárgyaltam a depresszió fogalmát, epidemiológiáját, komorbiditását is. Ismertettem a betegség tüneteit, a lehetséges szomatikus szövődményeket, valamint egy rövid áttekintés erejéig az elérhető farmako- és pszichoterápiás módszereket is. Az epidemiológiai vizsgálatok adatai alapján a betegség nem kerüli el a katonapopulációt sem, és különösen missziós körülmények között mérték magas előfordulást. Mindezekből kifolyólag a depresszió elleni harc katonai érdek is. A betegségnek a pszichés következményeken túl, számos szomatikus szövődménye is van, melyek közül talán a legfontosabbak a kardiovaszkuláris betegségek.

Áttekintettem a kardiovaszkuláris betegségek főbb jellemzőit, a jelentősebb betegségcsoportokat, és a prevenció kérdését. Hazánkban, illetve általában a fejlett országokban a kardiovaszkuláris megbetegedések vezetnek a halálozási statisztikákat. Magyarországon 2009-ben majdnem 65 000-en haltak meg valamilyen szív és érrendszeri megbetegedésben, amely ijesztően nagy szám, az összhalálozás felét teszi ki. Az utóbbi évtizedekben előfordulásuk a fejlett országokban csökkenő tendenciát követ, amely részben a primer prevenció eljárásoknak köszönhető. Sajnos hazánkban ez a csökkenés elmaradt. Mivel Magyarországon nemcsak a kardiovaszkuláris betegségek, hanem a depresszió is népbetegségnek számít, ezért megelőzésük mindenképpen népegészségügyi, társadalmi feladat. A depressziós betegek nagy többsége dohányzik, egészségtelenül táplálkozik, fizikailag inaktív, elhízott és alkoholizál is. A depresszió megelőzése (primer prevenció), illetve a már kialakult tünetek mérséklése, csökkentése (szekunder prevenció), nemcsak a hangulatot fogja javítani, hanem a súlyos szomatikus, potenciálisan halálos szövődményektől is megvédi.

Összefoglaltam a depresszió és a kardiovaszkuláris betegségek etiológiai összefüggéseit. A két betegség számos ponton összekapcsolódik, együttes előfordulásuk nem meglepő.

Külön kitértem az endotél diszfunkció és a trombocita aggregáció kérdésére, mert mindkettő molekuláris szintű változásokat igazol, melyek által a depresszió patomechanizmusa sokkal jobban megérthető.

A hatodik fejezetben a biomarkerek jelentőségét tárgyaltam, és egy hosszabb alfejezetben bemutattam a depresszió lehetséges biomarkereit is. Kutatásom egyik fő célkitűzése az volt, hogy olyan módszereket találjak, melyeket olcsón, széleskörben lehet alkalmazni, és amelyek közelebb vihetnek a kardiovaszkuláris betegségek és a depresszió közötti összefüggések megértéséhez, a diagnózis gyorsabb felállításához, az adekvát terápia megkezdéséhez.

Kutatásom originális részeként bemutattam a két klinikai vizsgálatot, melynek során a kardiovaszkuláris betegségek és a depresszió összefüggéseit molekuláris szintű változásokon keresztül igazoltam. E fejezet első részében az endotél progenitor őssejtek (EPC) számának változásán keresztül bebizonyítottam, hogy a depresszió is önálló rizikófaktora a kardiovaszkuláris betegségeknek. Az EPC szám változása a depresszió későbbi monitorozására is lehetőséget ad.

A fejezet második részében a trombocita aggregáció során kiáramló ATP szintjének mérésével az antidepresszív terápia hatékonyságának korai megítélhetőségét vizsgáltam.

8.1. ÚJ TUDOMÁNYOS EREDMÉNYEK

1. Bebizonyítottam két klinikai vizsgálat segítségével, hogy a depresszió és a kardiovaszkuláris betegségek szorosan összefüggnek, mert molekuláris biológiai elváltozásokon keresztül elsőként (egy kutatócsoport tagjaként) verifikáltam, hogy a depresszió önálló rizikófaktora a kardiovaszkuláris betegségeknek. Külön kiemelném, hogy ezt nem pusztán a hasonló rizikófaktorok bemutatásával (hipertónia, dohányzás, fizikai inaktivitás, stb.), hanem molekuláris szintű változások szemléltetésével sikerült elérni.

2. Elsőként írtam le, hogy a trombocita aggregáció során kiáramló ATP mennyiségének változásából, vagy a lefutás irányából, az antidepresszív terápia hatékonyságának megítélése már a gyógyszer bevezetését követő 8. napon megtörténhet.
3. Elsőként fejlesztettem ki olyan laborvizsgálatokat, melyek segítségével a depresszió diagnózisa, illetve a terápia hatékonyságának minél korábbi megítélése elérhetővé válik.
4. Kidolgoztam 2 biomarkert, melyek olcsók, unikálisak, széles körben használhatóak, megfelelő specificitással, szenzitivitással rendelkeznek a depresszió monitorozására, illetve az antidepresszív terápia hatékonyságának korai megítélésére.

8.2. A KUTATÁSI EREDMÉNYEK KATONAI FELHASZNÁLHATÓSÁGA ÉS AJÁNLÁSOK MEGFOGALMAZÁSA

Az endotél őssejtszám egy viszonylag állandó mutató, mely jellemző az adott egyénre, és számát különböző rizikófaktorok erősen befolyásolják, mint azt már a korábbiakban elemeztem. Bármilyen változás felveti a betegség gyanúját, ezért esetünkben az endotél őssejteket lehetne alkalmazni a depresszió monitorizálására.

A missziók előtt mindenkinél meg lehetne határozni az aktuális őssejtszámot, és a misszió közben, illetve főleg a visszaszűrés alkalmával ezeket meg lehetne ismételni. Ha egyébként is van gyanúnk a depresszió kialakulására klinikai tünetek alapján, akkor az őssejtszám változása ezt objektíven megerősítheti.

Ugyanígy fel lehetne használni ezt az egészségügyi alkalmasság vizsgálata során is. A jelenlegi FÜV tábla szerint az első depressziós epizód még nem von maga után katonai szolgálatra való alkalmatlanságot, az ismétlődő (rekurrens) periódusok viszont már igen. Szintén megerősítheti a diagnózisunk helyességét, ha az első epizód során megmérnénk az EPC számot, majd azt időszakosan monitoroznánk az arra vulnérabilis populációnál, segítve ezzel a betegek minél hamarabbi kiszűrését, a megfelelő terápia indikálását.

A már inaktív (nyugdíjas) katonák esetében már nehezebb a helyzet, mert Ők számos olyan más betegséggel, rizikófaktorral rendelkezhetnek, amelyek befolyásolják az összejtszámot, így esetükben a felhasználhatóság erősen korlátozott. Ettől függetlenül, főleg a fiatalabb (a haderőreform kapcsán 35-40 éves katonák is leszereltek) korosztályban az előzőekben említett módon alkalmazható lehet ez a laborvizsgálat.

Külön megemlékeznék a rendszerbe újonnan bekerült tartalékos állományról is. Ők évente maximum 6 hét erejéig kerülnek behívásra, a köztes időszakban kikerülnek a honvédségi egészségügyi látóteréből. Ismételt behívásukkor kellene alkalmazni ezt a vizsgálatot, hogy aktuális pszichés állapotukról megerősítést kapjunk.

Az ATP mennyiség változása szintén beépíthető lenne a rendszeresített vizsgálatok közé. A depresszió ma már népbetegség, nem kíméli a katonapopulációt sem. Megfelelő, és időben elkezdett kezelése azonban nem teszi a katonát teljesen alkalmatlanná szolgálatának ellátására, jó példa erre az, hogy a norvég hadseregben olyan katona is vezethet harci repülőgépet, aki egyébként antidepresszívumot szed.

Az ATP szám meghatározása olyan esetekben segíthet, ahol depressziót diagnosztizáltak, elindult az antidepresszív kezelés, és annak későbbi hatékonysága már pár nap múlva eldönthető, egy egyszerű laborvizsgálat után. Ezzel a betegségből való felépülés ideje minimalizálható, a katona jóval hamarabb szolgálatképes lesz. Jelentheti ez például azt, hogy missziókból sem feltétlenül kellene repatriálni azonnal a depressziós katonát, hanem akár ott a helyszínen meg lehetne kezdeni a kezelését.

Ugyanezzel a módszerrel az osztályunkra bekerülő, vagy a járóbeteg szakrendelésen megjelenő állományt is lehetne vizsgálni, mert az Ő esetükben is fontos az időfaktor, hogy a megkezdett antidepresszív terápia hatékony lesz –e. Ezáltal a nem kívánt mellékhatásokat is csökkenteni tudnánk, és a szolgálatból kieső napok száma is jelentősen mérsékelhető.

Az inaktív állomány esetében viszonylag szűk körben lehetne csak alkalmazni ezt a vizsgálatot, hiszen Ők számos olyan egyéb betegséggel is rendelkeznek, amelyek a trombocita aggregációt erősen befolyásolják. Ettől függetlenül az indikált terápia hatékonyságának minél korábbi megítélésében fontos szerepet játszhat.

Összefoglalva elmondhatjuk, hogy mind a két vizsgálat beépíthető lehet a honvédségnél jelenleg alkalmazott egészségügyi protokollba. Viszonylag olcsók, könnyen kivitelezhetőek (1-2 vérvétellel járnak együtt), és bármilyen körülmények között elvégezhetőek, nem túl bonyolult labor háttért igényelnek. Nem feledkezhetünk meg arról sem, hogy mind a két vizsgálat a maga nemében újdonságnak számít. A depresszió és az endotél őssejtszám változásának összefüggéseit kutatócsoportunk elsőnek írta le, melyet aztán a későbbiekben még pár vizsgálat igazolt.^{227, 228} Az ATP release változásának és az antidepresszív terápia későbbi hatékonyságának kapcsolatát szintén elsőként verifikáltuk. Mindkét vizsgálat akár nemzetközi visszhangot is kaphat, ezáltal a későbbiekben beépülhet a nemzetközi katonaegészségügy vizsgálmódszerei közé is. Láthattuk, hogy az amerikai hadseregben missziós körülmények között a depresszió előfordulása ugrásszerűen megnőtt. A honvédségi felhasználásokon túl, nem feledkezhetünk meg arról sem, hogy a depresszió népbetegség, a lakosság 20%-t érinti élete folyamán valamilyen formában, ezért szeretnénk, ha elért eredményeink a nemzetközi szakmai fórumok érdeklődését is felkeltenék, hogy a későbbiekben beépülhessenek a depresszió diagnosztikai és terápiás protokolljai közé.

²²⁷ Lu Yangl, Lie-Min Ruanl, Hong-Hua Ye, Han-Bin Cui, Qi-Tian Mu, Yan-Ru Lou, Yun-Xin Ji, Wan-Zhen Li, Ding-He Sun, Xiao-Bei Chen: Depression is associated with lower circulating endothelial progenitor cells and increased inflammatory markers; *Acta Neuropsychiatrica* Volume 23, Issue 5, pages 235–240, October 2011

²²⁸ Hua Chena, Lijie Zhanga, Min Zhanga, Xiantao Songa, Hua Zhangb, Yue Liub, Shuzheng Lva: Relationship of depression, stress and endothelial function in stable angina patients; *Physiology & Behavior*, Volume 118, 13 June 2013, Pages 152–158

KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

Köszönettel tartozom tudományos témavezetőmnek, Dr. Kóródi Gyula PhD orvos alezredesnek, aki hasznos tanácsaival és tudományos érdeklődésem folyamatos fenn-tartásával segítette dolgozatom megírását.

Hálával és tisztelettel tartozom kutatótársaimnak, Dr. Döme Péter PhD pszichiáter szakorvosnak, és Dr. Schweitzer Katalin PhD kutatóbiológusnak, hogy segítettek kutatásaim megtervezésében, végrehajtásában és az elért eredmények publikálásában is.

Köszönet illeti korábbi és jelenlegi munkahelyi vezetőimet, Dr. Kovács Gábor nyá. orvosezredest, és Dr. Kovács László orvosezredest, hogy lehetőséget adtak kutató-munkám elvégzésére, és támogatásukkal elősegítették disszertációm megírását.

Szeretném megköszönni a Hadtudományi Doktori Iskola főelőadójának, István Krisztinának tanulmányaim során tanúsított kitartó türelmét és önzetlen segítségét.

RÖVIDÍTÉSEK ÉS IDEGEN KIFEJEZÉSEK JEGYZÉKE

abdominális:hasi eredetű

AD: antidepresszívum

ADP: adenzin-difoszfát

AMI: akut miokardiális infarktus=akut szívinfarktus

aneurizma:ütőértágulat=kórosan kitágult, kiöblösödött érszakasz, ahol az érfal elvékonyodott

antidepresszívum:depresszió kezelésében használatos gyógyszer

ANX: anxioliticum=nyugtató

ATAP: atípusos antipszichotikum

ATP:adenozin-trifoszfát=a szervezet legnagyobb energiát biztosító vegyülete

BDI: Beck Depression Inventory=Beck Depresszió teszt

BDNF: brain-derived growth factor=agyi növekedési faktor

benzodiazepin:nyugtatók csoportjába tartozó vegyületek

BMI:body mass index=testtömeg index

BNO: Betegségek Nemzetközi Osztályozása

βTG: béta-tromboglobulin=vérlemezek aggregáció során kiszabaduló citokin

BUN: blood urea nitrogen=vesefunkció megítélésére szolgáló marker

bypass:áthidalás

bypass műtét: áthidaló koszorúér műtét

CD34:(cluster of differentiation) a csontvelő és a vörsejtek működését mediáló glikoprotein

CNN: Cable News Network=amerikai hírcsatorna

compliance: együttműködés

cortex:agykéreg

CRH: kortikotrop releasing hormon

CRP:C-reactív protein=gyulladás jelező biomarker

DSM IV:Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders=mentális betegségek amerikai osztályozó rendszere

ECT: elektrokonvulzív terápia

EDTA: etilén-diamin-tetraecetsav

EPC: endothel progenitor cell=endotél progenitor őssejt

epidemiológia: a betegségek elterjedtségével foglalkozó tudományág

EKG: elektrokardiográfia=elektromos szív működés vizsgálata

farmakológiai: gyógyszerrel kapcsolatos

FMD: flow mediated dilatation=áramlás mediált dilatáció

FÜV: felülvizsgálat

GABA: gamma amino vajsav

GGT: gamma-glutamil transzferáz: májspecifikus enzim

HAM-D: Hamilton depresszió teszt

hippocampus: az agy egy része a temporális lebenyben

HDL: high density lipoprotein=védő koleszterin

HPA-tengely: hipotalamusz-hipofízis-mellékvesekéreg (adrenocortical) tengely

HS: hangulatstabilizáló

HYPN: hipnotikum=altató

IL: interleukin

ISZB: isémiás szívbetegség

komorbiditás: több betegség együttes előfordulása

KV: kardiovaszkuláris

KVB: kardiovaszkuláris morbiditás

lipid: vérzsír

malignus: rosszindulatú

MAO: monoamino oxidáz

MAWI: Magyar Wechsler Intelligencia teszt

MEDLINE: Medical Literature Analysis and Retrieval System Online= tudományos adatbázis

miokardiális: szívizom eredetű

MMPI: Minnesota Multiphasic Personality Inventory=pszichológiai teszt

MS: metabolikus szindróma

NATO: North Atlantic Treaty Organization=Észak-Atlanti Szerződés Szervezete

nephro: vese eredetű

neuro: idegi eredetű

neurogenézis: idegfejlődés

neurotranszmitter: ingerületátvivő anyag

PET: pozitron emissziós tomográfia=számítógépes rétegvizsgálat

post-mortem: halál utáni

prevenció: megelőzés

PRP: platelet rich plasma=vérlemezékben gazdag plazma

PT4: platelet faktor 4=vérlemezke aggregáció során kiszabaduló citokin

PUFA: többszörösen telítetlen zsírsavak

release: kiáramlás

retino: szem eredetű

RIMA: reverzibilis inhibitor of monoamino oxidáz=a monoamino oxidáz enzim reverzibilis gátlója

RTG: röntgen vizsgálat

rTMS: repetitív transzkraniális mágneses rezonancia

SBO: sürgősségi betegellátó osztály

SE: Semmelweis Egyetem

SPECT: Single photon emission computed tomography=számítógépes képalkotó eljárás

SSNRI: szelektív szerotonin és noradrenalin reuptake inhibitor=szelektív szerotonin és noradrenalin visszavétel gátló

SSRI: szelektív szerotonin reuptake inhibitor=szelektív szerotonin visszavétel gátló

stroke: agyi katasztrófa, szélütés

suicidalitás: öngyilkosság

szekréció: kibocsátás, termelés

szinapszis: idegsejtek közötti kapcsolat

szinergista: egymást erősítő hatású

TAP: típusos antipszichotikum

TCA: triciklikus antidepresszívum

TIA: tranziens isémiás attack=átmeneti vérellátási zavar az agyban

TNF: tumor necrosis faktor= tumor nekrozis faktor

transzkraniális: koponyán keresztüli

USA: United States of America=Amerikai Egyesült Államok

vaszkuláris: ér eredetű

VEGF:vascular-endothelial growth factor=érnövekedési faktor

vWF: von-Willebrand faktor=véralvadási faktor

WB: whole blood=teljes vér

5-HT: 5-hydroxi-triptamin=szerotonin

MELLÉKLETEK

Beck Depressziós kérdőív:

1.

0: Nem vagyok szomorú

1: Gyakran szomorú vagy nyomott vagyok

2: Mindig szomorú vagyok, és nem tudok kikeveredni belőle

3: Annyira szomorú és boldogtalan vagyok, hogy nem bírom tovább

2.

0: Nem félek különösebben a jövőt illetően

1: Félek a jövőtől

2: Úgy érzem, semmit sem várhatok a jövőtől

3: Úgy látom, hogy a jövőm reménytelen és a helyzetem nem fog javulni

3.

0: Nem érzem, hogy kudarcot vallottam

1: Úgy érzem több kudarc ér, mint másokat

2: Visszatekintve az életemre, kudarcok sorát látom

3: Úgy érzem, mint ember, teljesen kudarcot vallottam

4.

0: A dolgok ugyanolyan meglelégedéssel töltenek el, mint máskor

1: A dolgokkal nem vagyok úgy meglelégedve, mint máskor

2: Valójában többé semmi sem okoz meglelégedettséget nekem

3: Mindennel elégedetlen vagy közömbös vagyok

5.

0: Nem hibáztatom különösebben saját magamat

1: Gyakran hibáztatom magamat

2: Majdnem mindig hibáztatom magamat valami miatt

3: Állandóan magamat hibáztatom

6.

0: Nem érzem, hogy bármiért is büntetést érdemelnék

1: Úgy érzem, talán rászolgáltam némi büntetésre

2: Úgy érzem, hogy rászolgáltam a büntetésre

3: Azt akarom, hogy megbüntessenek

7.

0: Nem érzek csalódottságot saját magammal szemben

1: Csalódott vagyok magammal szemben

2: Undorodom magamtól

3: Gyűlölöm, utálom saját magamat

8.

0: Nem gondolom, hogy rosszabb lennék, mint bárki más

1: A hibáimat és gyengeségeimet illetően kritikus vagyok saját magammal szemben

2: Mindig magamat okolom a mulasztásaim miatt

3: Magamat okolom minden rosszért, ami történik

9.

0: Eszembe sem jut, hogy magamnak ártsak, vagy magam ellen tegyek valamit

1: Van öngyilkossággal kapcsolatos gondolatom, de soha nem tudnám megtenni

2: Szeretném megölni magam

3: Ha csak tehetném, megölném magamat

10.

0: Nem sírok gyakrabban, mint máskor

1: Mostanában gyakrabban sírok, mint régen

2: Mostanában szinte állandóan sírok

3: Régebben tudtam sírni, de most már akkor is képtelen vagyok rá, amikor akarok

11.

0: Nem vagyok ingerlékenyebb, mint bármikor máskor

1: Mostanában kicsit ingerlékenyebb vagyok, mint régen

2: Napjaim jó részében ingerlékeny és bosszús vagyok

3: Állandóan feszült és ingerült vagyok

12.

- 0: Az emberek iránti érdeklődésem nem csökkent
- 1: Kevésbé érdekelnek az emberek most, mint azelőtt
- 2: Jelentősen csökkent mások iránti érdeklődésem
- 3: Minden érdeklődésemet elvesztettem mások iránt

13.

- 0: Éppen olyan jól döntök, mint korábban
- 1: Mostanában elhalasztom a döntéseimet
- 2: A korábbiakhoz képest igen nehezen döntök
- 3: Semmiben sem tudok dönteni többé

14.

- 0: Nem érzem, hogy rosszabbul nézek ki, mint azelőtt
- 1: Félek, hogy öregnek és csúnyának látszom
- 2: Úgy érzem, hogy hátrányomra változtam és kevésbé vagyok vonzó
- 3: Azt hiszem csúnya, vagyok

15.

- 0: Éppen olyan jól tudok dolgozni, mint máskor
- 1: Külön erőfeszítésbe kerül, hogy valami munkába belefogjak
- 2: Nagy erőfeszítésre van szükségem ahhoz, hogy elvégezzek valamit is
- 3: Semmi munkát nem vagyok képes ellátni

16.

- 0: Éppen olyan jól alszom, mint bármikor máskor
- 1: Nem alszom olyan jól, mint régen
- 2: Egy-két órával korábban felébredek a szokásosnál és nehéz visszaaludnom
- 3: Több órával korábban ébredek a szokásosnál és már nem tudok visszaaludni

17.

- 0: Nem fáradok el jobban, mint azelőtt
- 1: Hamarabb elfáradok, mint azelőtt
- 2: Majdnem minden elfáraszt, amit végzek
- 3: Túlságosan fáradt vagyok ahhoz, hogy bármit is tegyek

18.

- 0: Az étvágyam nem rosszabb, mint azelőtt
- 1: Az étvágyam nem olyan jó, mint azelőtt
- 2: Mostanában az étvágyam sokkal rosszabb
- 3: Egyáltalán nincs étvágyam

19.

- 0: Mostanában nem fogytam
- 1: 2-3 kilót fogytam az utóbbi időben
- 2: 5-6 kilót fogytam az utóbbi időben
- 3: 7 kilónál többet fogytam az utóbbi időben

20.

- 0: Nem aggodom különösebben az egészségi állapotom miatt
- 1: Kicsit aggodom az olyan fizikai tünetek miatt, mint fájdalom, gyomorpanaszok, székrekedés
- 2: Nagyon aggodom a fizikai tüneteim miatt, és nehéz másra gondolnom
- 3: Olyan mértékben aggodom a fizikai tüneteim miatt, hogy semmi másra nem tudok gondolni

21.

- 0: Nem észleltem semmilyen változást az utóbbi időben a szexuális életemben
- 1: Kevésbé érdekel a szexuális élet, mint korábban
- 2: Szinte egyáltalán nem érdekel a szex
- 3: Teljes mértékben elveszítettem minden érdeklődésemet a szex iránt

0-9 pont: Normál állapot

10- 19 pont: Depresszió-közeli állapot

20- 29 pont: Enyhe mértékű depresszió

30-39 pont: Közepes depresszió

39 pont felett: súlyos depresszió

AZ 1.KLINIKAI VIZSGÁLAT KUTATÁSI TERVE

a) a kutatás megnevezése

„Endothel progenitor sejtszám vizsgálata depresszióban”

b) a kutatás vezetője és a kutatásban közreműködő munkatársak neve, munkaköre

A kutatás vezetői:

1. Dr. Rihmer Zoltán PhD, DSc, Osztályvezető főorvos, III. Pszichiátriai Osztály, Országos Pszichiátriai és Neurológiai Intézet
2. Dr. Döme Balázs PhD, Osztályvezető-helyettes, Tumorbiológiai Osztály, Országos Korányi TBC és Pulmonológiai Intézet
3. Dr. Kovács Gábor, Osztályvezető főorvos, Pszichiátriai Osztály, Központi Honvéd Kórház

További résztvevők:

Dr. Péter László, Pszichiáter szakorvos (Pszichiátriai Osztály, KHK)

Dr. Teleki Zsófia, Pszichiáter szakorvos (V. Pszichiátriai Osztály, OPNI)

Dr. Gonda Xénia, pszichológus (III. Pszichiátriai Osztály, OPNI)

Dr. Döme Péter, Rezidens orvos (Memória Osztály, OPNI)

c) a kutatás célja

A kutatás célja az endothel progenitor sejtszám vizsgálata depressziós betegekben

d) a kutatás központjainak száma: 3

A) melléklet: Kutatási terv

a) A kutatás célja, indokoltsága, várható eredményei

Az endothel progenitor sejtek (EPC) a postnatalis vaszkulogenezisben vesznek részt. E sejtpopuláció tagjai beépülhetnek az ischaemiás károsodást szenvedett szövetek revaszkularizációja során felépülő kapilláris hálózatba, a sebszövetet tápláló véredények falába, továbbá szerepük van az érimplantátumok endothelizációjának folyamatában, a levált endothelsejtek pótlásáért felelős „karbantartó angiogenezis”-ben, valamint a tumor-indukált angiogenezisben is. Kimutatásuk -rutin vérvétellel nyertvérből történik speciális antigénmintázatuk alapján, flow cytometriával.

Számos tanulmány igazolta hogy a csökkent EPC szám (annak okától függetlenül) rizikófaktora illetve prediktora a kardiovaszkuláris morbiditásnak. A keringő EPC szám csökkent az érlemezésedés „major” rizikófaktorainak (dohányzás, hipertónia, diabétesz, a normálisnál magasabb testtömegindex, krónikus veseelégtelenség, rheumatoid arthritis) jelenléte esetén, míg emelkedett, olyan kardiovaszkuláris szempontból protektív tényezők mellett, mint a koleszterinszint csökkentő statin terápia, a vérnyomáscsökkentő angiotenzin II receptor antagonistá vagy a PPAR- γ antagonistá antidiabetikus terápia (rosiglitazone), vagy a rendszeres testmozgás. Mint köztudott, a depresszió önálló rizikófaktor a kardiovaszkuláris megbetegedések szempontjából, erre a jelenségre azonban kielégítő magyarázat még nem ismert. A vizsgálat célja anaak a hipotézisnek a bizonyítása (vagy elvetése), hogy a depresszióban - mint a kardiovaszkuláris morbiditás önálló kockázati tényezőjében- az EPC szám csökkent. A depresszió és az EPC szám tekintetében vizsgálatok tudomásunk szerint eddig nem történtek.

b) Irodalom

Khakoo AY, Finkel T: Endothelial progenitor cells. *Annu Rev Med.* 2005; 56:79-101.

Zammaratti P, Zisch AH: Adult 'endothelial progenitor cells'. Renewing vasculature. *Int J Biochem Cell Biol.* 2005; 37: 493-503.

Iwami Y, Masuda H, Asahara T: Endothelial progenitor cells: past, state of the art, and future. *J Cell Mol Med.* 2004; 8: 488-97.

Schmidt-Lucke C, Rossig L, Fichtlscherer S, Vasa M, Britten M, Kamper U, Dimmeler S, Zeiher AM: Reduced number of circulating endothelial progenitor cells predicts future cardiovascular events: proof of concept for the clinical importance of endogenous vascular repair. *Circulation*. 2005; 111: 2981-7.

Dome B, Timar J, Ostoros G, Paku S: Endothelial progenitor cells in non-small cell lung cancer. *J Clin Pathol*. 2005; 58: 447.

Yamada M, Kubo H, Ishizawa K, Kobayashi S, Shinkawa M, H Sasaki: Increased circulating endothelial progenitor cells in patients with bacterial pneumonia: evidence that bone marrow derived cells contribute to lung repair. *Thorax* 2005; 60: 410-413.

Roberts N, Jahangiri M, Xu Q: Progenitor cells in vascular disease. *J Cell Mol Med*. 2005; 9: 583-91.

Plante GE: Depression and cardiovascular disease: a reciprocal relationship. *Metabolism*. 2005; 54 (Suppl 1): 45-8.

Rihmer Z: A depresszió, mint a kardiovaszkuláris morbiditás és mortalitás rizikófaktora. *Háziorvos Továbbképző Szemle*; 10: 15-18

c) A résztvevők toborzásának, beválasztásának, kizárásának kritériumrendszere

Beválasztási illetve kizárási kritériumok: A beválasztott betegek első major depressziós epizód vagy rekurrens depresszió miatt kezelést kérők közül kerülnek ki. Kizárási kritérium minden más DSM-IV szerint diagnosztizálható I. tengelyen elhelyezhető betegség. A beválasztott betegek lehetőség szerint gyógyszert -de legalábbis az EPC számot jelenlegi ismereteink szerint befolyásoló szereket (AII receptor antagonisták, statinok, erythropoietin, PPAR- γ agonista (rosiglitazone), ösztrogén tartalmú készítmények)- nem szednek. Fenti gyógyszerek szedése mellett kizárási kritériumok még a kardiovaszkuláris morbiditás rizikófaktorai (hipertónia, hiperlipidémia (labor összkoleszterin illetve TG szint emelkedett), diabétesz mellitus, alkoholizmus (GGT \uparrow alapján megállapítva)), aktív fertőzés (láz, leukocitózis, süllyedés alapján). A dohányzás önmagában nem kizáró tényező.

A kontroll személyek kiválasztása akkor történik meg, amikor a depressziós minta már rendelkezésre áll, és ehhez párosítjuk a depressziós minta életkor és a dohányzási karakterisztikájának megfelelően (vagyis ún. „matched case-control” elrendezésű a vizsgálat). A kontroll személyek pszichiátriai anamnézissel illetve kardiovaszkuláris rizikófaktorokkal (kivéve dohányzás) nem rendelkeznek, aktuálisan és anamnesztikusan hangulatzavarra utaló tüneteik nincsenek, illetve a fent felsorolt gyógyszereket nem szedik. Sem a kontroll személyek, sem a betegek gyulladássos/fertőzőes betegségben nem szenvedhetnek.

d) Résztevők száma, neme, életkora

A depressziós betegszám igény kb. 50 fő (40-60). A kontroll csoportot kb. 20 fő alkotja.

e) A kutatás módszerének, valamint az alkalmazott beavatkozások részletes ismertetése

Amennyiben a beteg általános pszichiátriai explorációja alapján DSM-IV szerinti major depresszió állapítható meg (DSM-IV tünetlista alapján), illetve a vizsgálat egyéb beválasztási kritériumainak is megfelel, és a beteg a vizsgálat ismertetése után a részvételt önként vállalja (majd ezt írásos beleegyezésével igazolja), a klinikai gyakorlatnak megfelelően alkari vénás vérvétel történik. Ezt követően a „Rövidített Beck Depresszió Kérdőív” felvétele történik meg (a teszt részletes leírása megtalálható: Kopp MS, Skrabski A, Szedmak S: Socioeconomic factors, severity of depressive symptomatology, and sickness absence rate in the Hungarian population. J Psychosom Res. 1995; 39: 1019-29., Rózsa S, Szádóczky E, Füredi J: A Beck depresszió kérdőív rövidített változatának jellemzői hazai mintán. Psychiat Hung 2001, 16: 384-402). Ugyancsak kitöltésre kerül a DSM-IV szerinti major depresszió diagnózisának kritériumait tartalmazó tünetskála illetve egy a betegek szomatikus/pszichiátriai anamnézisére és dohányzási szokásaira kérdéseket tartalmazó rövid kérdőív. Ezt követi a betegek osztályos kezelése során készült „nagyrutin” labor vizsgálat egyes értékeinek (fvs. szám, GGT, összkoleszterin, TG, vércukor szintek),

illetve a klinikai vizsgálat egyes eredményeinek (testsúly, testmagasság, vérnyomás, testhőmérséklet) átmásolása a vizsgálati dokumentációba.

A beválasztási kritériumoknak megfelelő kontroll személyektől - a vizsgálatban való részvétel vállalása (írásos beleegyezés) után- szintén vérvétel, vérnyomás, testmagasság, testtömeg, testhőmérséklet mérés és a „Rövidített Beck Depresszió Kérdőív”, a DSM-IV szerinti major depresszió diagnózisának kritériumait tartalmazó tünetskála illetve az anamnézisre vonatkozó kérdőív kitöltése vár. A levett vénás vérből (össz-mennyiség: 2 cső) egyrészt „nagyrutin” labor vizsgálat (1 cső), illetve a keringő EPC szám meghatározása történik flow cytometriás módszerrel (1 cső).

A flow cytometriás sejtszámlálás az Országos Korányi TBC és Pulmonológiai Intézet Tumorbiológiai Osztályán történik, ahová a vért tartalmazó csövet a levétel napján (lehetőleg délelőtt) kell átjuttatni. A vérminta ezután megsemmisítésre kerül.

f, Adatkezelés:

A vizsgálati személyek személyi adatait a vizsgálat során, de azt követően is, titkosan és bizalmasan kezeljük. A beválasztás után a személyek kódot kapnak, a továbbiakban ez alapján azonosítjuk őket. Kutatási dokumentációjukhoz csak a vizsgálatok vezetői juthatnak hozzá. Ha a vizsgálati eredmények tudományos közleményben megjelennek, csak olyan statisztikai adatokat használunk fel, amelyekből nem lehet a résztvevő személyi azonosságát megállapítani.

B melléklet: nyilatkozat

NYILATKOZAT

Alulírott

DR. RIHMER ZOLTÁN PHD, DSC

DR. DÖME BALÁZS PHD

DR. KOVÁCS GÁBOR

Az „Endothel progenitor sejtszám vizsgálata depresszióban” című kutatási program vezetői kijelentjük, hogy a kutatási terv összeállítása a hatályos jogszabályokban és az Orvosok Világszövetsége Helsinki Deklarációjában foglaltaknak megfelelően történt.

C melléklet: Beteg tájékoztató és beleegyező nyilatkozat

Beteg tájékoztató

Tisztelt Betegünk!

Mint kezelőorvosától megtudta Ön depresszióban szenved.

A depresszió a kutatási eredmények tanúsága szerint -kis, de nem elhanyagolható mértékben- fokozza a szív-érrendszer bizonyos betegségeinek (szív koszorúér meszesedés, általános érlemeszesedés, szívinfarktus stb.) gyakoriságát. A fenti jelenség magyarázata(i) részleteiben nem ismert(ek).

Kutatásunk - melyben való részvételre Önt felkérnénk- a jelenség magyarázatát szeretné megadni. Feltételezésünk szerint a vérben keringő úgynevezett „endothel progenitor” sejtek (olyan sejtek, melyekből az erek belső rétegét adó „endothel” sejtek alakulnak ki) száma csökkenhet depresszióban, és ez - legalábbis részben- magyarázatot adhatna a depresszió és a szívérrendszeri betegségek közötti kapcsolatra. Feltételezésünk azon a tényen alapszik, hogy a szív érrendszeri betegségek számos rizikófaktora (dohányzás, elhízás, cukorbetegség, magas vérnyomás betegség, magas koleszterin szint) csökkent endothel progenitor sejtszámmal jár együtt, így elképzelhető, hogy depressziós állapotban is csökkent az endothel progenitor sejtek száma.

Amennyiben beleegyezik a vizsgálatban való részvételbe, Öntől egy alkalommal a klinikai gyakorlatnak megfelelően vénás vért veszünk (5 milliliter), melyből egy speciális eljárás során (flow-cytometria) megszámloljuk a vérben található endothel progenitor sejteket. A minták ezután megsemmisítésre kerülnek.

A kutatáshoz szükségünk van még néhány Önre vonatkozó adatra, úgymint a kórházi kezelése során -a vizsgálatától függetlenül- készült laborvizsgálat egyes elemeire (koleszterinszint, vércukor szint, fehérvérsejt szám, stb.), bizonyos fizikális paramétereire (vérnyomás érték, testsúly, testmagasság), a dohányzási szokásainak ismeretére és az Ön által szedett gyógyszerek nevére. A vizsgálati személyek személyi adatait a vizsgálat során és azt követően is titkosan és bizalmasan kezeljük, kutatási dokumentációjukhoz csak a vizsgálatokban résztvevők és a vizsgálat vezetői juthatnak hozzá. Amennyiben a vizsgálati eredmények tudományos közleményben megjelennek, csak olyan statisztikai adatokat használunk fel, amelyekből nem lehet a résztvevő személyi azonosságát megállapítani. A vizsgálatba való bejegyzése illetve ennek visszatartása természetesen semmilyen következménnyel nem jár betegsége további kezelését illetően.

Tisztelettel:

Dr. Rihmer Zoltán

Dr. Döme Balázs

Dr. Kovács Gábor

A kutatás vezetői

Betegek beleegyező nyilatkozat

Alulírott - a betegtájékoztatót elolvastva, az abban foglaltak ismeretében, - hozzájárulok a tőlem vett vérminta laborban történő feldolgozásához, illetve a kezelésem kapcsán készült bizonyos labor illetve egyéb vizsgálati adatok (vérnyomás, testmagasság, testtömeg, dohányzási szokások) feldolgozásához a depresszió okozta szív-érrendszeri károsodások hátterének vizsgálata céljából, a személyes adatok felhasználásáról szóló jogszabályok betartása mellett.

A tájékoztatást kezelőorvosomtól megkaptam arról, hogy a depresszió okozta szív-érrendszeri károsodások hátterének vizsgálata 5ml vérből kivont ún. endothel progenitor sejtek számának laboratóriumi meghatározásával történik. A vérminta más célra történő felhasználásába nem egyezem bele. Mindezek ismeretében engedélyezem, hogy tőlem 5 ml vért vegyenek a mindennapos klinikai gyakorlatnak megfelelően.

A vérvétel során esetlegesen fellépő szövődményekről (bőrérzékenység, véraláfutás, pszichés eredetű vérnyomásesés) a felvilágosítást orvosomtól megkaptam.

A beteg neve:

A beteg születési dátuma:

Beteg aláírása:

Dátum

Tájékoztató a vizsgálatban résztvevők számára

A, Beválasztási kritériumok: Major depresszióban szenvedő betegek

B, Kizárási kritériumok:

- 1, Kardiiovaszkuláris előzmény: hipertónia anamnesztikusan és/vagy RR: 140/90 felett, illetve anamnézisben ischaemias stroke, AMI, végtagi artériás keringési zavar (sebészi revaszkularizációt igénylő és/vagy gangrénával járó)
- 2, Diabetes mellitus (anamnézisben és/vagy magas éhomi vércukor szint alapján)
- 3, Hiperlipidémia (anamnézisben és/vagy magas összkoleszterin/TG alapján)
- 4, A következő gyógyszerek szedése
 - a, AII receptor blokkolók (losartan, telmisartan, eprosartan, candesartan, valsartan, irbesartan)
 - b, statinok (simvastatin, lovastatin, pravastatin, fluvastatin, atorvastatin, rosuvastatin stb)
 - c, erythropoietin (EPREX)
 - d, ösztrogén hatástani csoport (estradiol stb.)
 - e, Peroxisoma proliferátor aktivált receptor- γ agonisták (rosiglitazone (gyógyszer-név: AVANDIA, AVANDAMET))
- 5, súlyos aktív gyulladás (láz, vvt-süllyedés 20mm/h felett, összfehérvérsejt 10 G/l felett)
- 6, GGT emelkedett (80U/l felett)
- 7, Kóros elhízás (BMI 28 kg/m² felett)
- 8, Pszichiátriai betegség anamnesztikusan (leszámítva depressziós epizódot), illetve felvételnél major depresszió kivül egyéb DSM- IV szerint diagnosztizálható pszichiátriai betegség.

C, A vizsgálat folyamata:

1, A vizsgálatban résztvevő osztályokon a DSM-IV szerint major depresszió (major depresszív zavar egyszeri epizód illetve visszatérő major depresszív zavar) miatt felvett betegek dokumentációjának áttekintése, amennyiben az anamnézisben nem szerepel a kizáró tényezők valamelyike

2, A beteg laborleleteinek, vérnyomásértékének, testsúlyának, testmagasságának, testhőmérsékletének, gyógyszereinek ellenőrzése, amennyiben kizáró tényező nincsen

3, A beteg tájékoztatása a vizsgálatról, együttműködése esetén bejegyző nyilatkozat aláírása, majd a rövidített BDI illetve a DSM-IV tünetskála kitöltése, a dohányzási szokások felmérése, illetve a melléklet („Kérdőív a betegvizsgálathoz”) egyéb részeit kitöltése, illetve 1 cső vér levétele az EPC szám meghatározásához.

Melléklet: Kérdőív a betegvizsgálathoz

Beteg neve:

Beteg születési dátuma:

1, Rövidített Beck Depresszió Kérdőív (BDI)

	Egyáltalán nem jellemző	Alig jellemző	Jellemző	Teljesen jellemző
1, Minden érdeklődésemet elvesztettem mások iránt				
2, Semmiben sem tudok dönteni				
3, Több órával				

korábban ébredtek, mint szoktam, és nem tudok újra elaludni				
4, Túlságosan fáradt vagyok, hogy bármit is csináljak				
5, Annyira aggódom a testi-fizikai panaszok miatt, hogy másra nem tudok gondolni				
6, Semmiféle munkát nem vagyok képes ellátni				
7, Úgy látom, hogy a jövőm reménytelen és a helyzetem nem fog változni				
8, Mindennel elégedetlen vagy közömbös vagyok				
9, Állandóan hibáztatom magam				

DSM-IV szerinti major depresszió kritériumait tartalmazó tüneteskála

(az egyes kritériumokra az elmúlt két hét vonatkozásában kérdezzünk rá!)

	Nem	Igen
A nap legnagyobb részében és csaknem minden nap levert hangulat, amelyet az egyéni beszámoló (pl. szomorúság vagy üresség érzése) vagy mások megfigyelései (pl. könnyezni látják) jelez.		
Az érdeklődés és öröm jelentős csökkenése minden vagy majdnem minden tevékenységben a nap túlnyomó részében, és majdnem minden nap (akár szubjektív beszámoló, akár mások megfigyelése).		
Jelentős súlycsökkenés vagy -gyarapodás (havonta a testsúly 5%-át elérő változás) diétázás nélkül, vagy az étvágy jelentős csökkenése/növekedése csaknem minden nap.		
Insomnia vagy hipersomnia csaknem minden nap.		
Motoros agitáció vagy gátoltság csaknem minden nap (mások megfigyelése, nem elegendő csupán a nyugtalanság vagy meglasztottság szubjektív érzete).		
Fáradtság vagy anergia csaknem minden nap.		
Értéktelenség érzete vagy kifejezett illetve inadekvát önvádolás/bűntudat, akár téveszmés fokban is, szinte minden nap (nem pusztán a beteg-lét miatti lelkiismeret-furdalás vagy bűntudat).		
Csökkent gondolkodási, összpontosítási vagy döntési képesség, szinte minden nap (akár szubjektív élmény, akár mások megfigyelése).		
A halál gondolatával való gyakori foglalkozás (nem csak halálfélelem), visszatérő öngyilkossági gondolatok konkrét terv nélkül vagy öngyilkossági kísérlet vagy konkrét öngyilkossági terv.		

2, Beteg anamnézise

A, szomatikus anamnézis

Diabetes mellitus:	Ismert	Nem ismert
Hipertónia:	Ismert	Nem ismert
Hiperlipidémia:	Ismert	Nem ismert
Miokardiális infarktus:	Ismert	Nem ismert
Isémiás stroke:	Ismert	Nem ismert
Végtagi érelzáródás miatti műtét, gangréna:	Ismert	Nem ismert

B, Pszichiátriai anamnézis

Major depressziós epizód

Egyéb:

3, Dohányzási szokások (kérjük bekarikázni):

a, Soha nem dohányzott

b, Régebben dohányzott (és már több mint egy hónapja nem gyújtott rá)

c, Jelenleg is dohányzik (mennyiséget kérjük bekarikázni)

Napi 0-10 szál

Napi 10-20 szál

Napi 20 szál felett

4, Labor eredmények, fizikális paraméterek

A beteg összkoleszterin szintje:

A beteg trigliceridszintje:

A beteg éhomi vércukorszintje:

A beteg GGT szintje.....

A beteg süllyedése:mm/h

A beteg összfehérvérsajt száma: G/l

Láz: van nincs

A beteg testmagassága:..... cm

A beteg testtömege:.....kg

A beteg vérnyomása:Hgmm

5, Gyógyszerszedés:

Gyógyszer neve	Dózisa	Mióta szedi kb. (hónap)

A 2. KLINIKAI VIZSGÁLAT KUTATÁSI TERVE

a) a kutatás megnevezése

„Az ATP kiáramlás és a trombocita aggregáció változásának vizsgálata depressziós epizód kezelése során”

b) a kutatásban közreműködő intézetek neve

Állami Egészségügyi Központ, Pszichiátriai osztály, Budapest (ÁEK)

MH Honvédegségügyi Központ, Budapest (HEK)

c) a kutatás vezetői és résztvevői

Dr. Kovács Gábor, Osztályvezető főorvos, Pszichiátriai Osztály, Honvéd Kórház

Dr. Schweitzer Katalin PhD, Magyar Honvédség Egészségügyi Központ Speciális Katonaorvosi ABV Védelmi Intézet, Kórélettani Kutató Osztály

Dr. Péter László, Főorvos, Pszichiátriai Osztály, Honvédkórház

d) a kutatás célja

A trombocita aggregáció és a következményes ATP kiáramlás változása a kiindulási értékhez képest az antidepresszív kezelés 8. napján előrejelzi -e a major depresszió - Hamilton és Beck Depresszió Pontozóskálával objektivizált - tüneteinek javulását (változását)

e) a kutatás kezdetének várható időpontja: 2010-06-01

f) a kutatás várható időtartama: 3 év

g) a kutatás központjainak száma: 1 (MHEK)

h) a kutatásba bevont páciensek száma: kb. 10-20 fő

Kutatási terv

A kutatás célja, indokoltsága, várható eredmények

Depresszióban, a trombociták jól ismert eltérései mellett (szerotonin transzporter expressziójának csökkenése, 5-HT_{2a} receptor upregulációja, emelkedett MAO aktivitás), trombocita aktiválódást írtak le, amely számos jól mérhető biomarkerrel igazolható (pl. az aktiválódás során a trombociták α -granulumaiból β -thromboglobulin (β -TG), P-szelektin és platelet faktor 4 (PF-4) kerül a plazmába, melyek szintje ELISA módszerrel kvantifikálható). Az ADP, kollagén kiváltotta vérlemezke aggregáció során ATP szabadul fel, melynek szintje szintén mérhető. Az emelkedett trombocita aktivációs szint protrombotikus állapotnak felel meg, mely trombus képződéshez illetve miokardiális isémiához vezet, ugyanakkor szerepe van az ateroszklerózis kialakulásában is. A vizsgálatok depressziós és nem depressziós kardiovaszkuláris betegek trombocita aktivációs szintjét összehasonlítva a komorbid depresszióban és kardiovaszkuláris betegségben szenvedő betegek között magasabb trombocita aktivációt észleltek. A depresszióban észlelt trombocita aktiválódás mértéke hasonló a nagyér arterioszklerózisban szenvedőkben mérhetőhöz. A SADHART study trombocitákkal kapcsolatos eredményeit feldolgozó vizsgálatban sertralin kezelés mellett csökkenést észleltek a β -TG és a P-szelektin szint alapján meghatározott trombocita aktivitásban, ugyanakkor a CREATE vizsgálatban a citalopram kezeléssel nem függött össze a β -TG szintje alapján meghatározott trombocita aktivitás, de a vizsgálatnak mind az aktív, mind a placebo karján a depresszió javulásának mértéke összefüggést mutatott a trombociták aktivációjának mértékével. A paroxetin kezelés depressziós ISZB-ben szenvedő betegekben szignifikáns módon csökkentette a PF4 és a β -TG alapján mért trombocita aktivációs szintet. Az escitalopram terápiás dózisban gátolta az ADP kiváltotta vérlemezke aggregációt a terápiás dózis feletti dózistartományban pedig a kollagén kiváltotta trombocita aggregációt.

A résztvevők toborzásának, beválasztásának, kizárásának kritériumrendszere

Beválasztási kritériumok:

- DSM-IV. szerint diagnosztizált - első vagy rekurrens - unipoláris major depressziós epizód (BNO: F32-F33)
- 18-50 éves nők és férfiak
- Hamilton Depresszió Pontozóskálával mért összpontszám ≥ 14 pont
- a Beck Depresszió Pontozóskálával mért összpontszám ≥ 9 pont
- részletes írásbeli és szóbeli betegtájékoztatót követően, a páciens által önkéntesen aláírt, a vizsgálattal egyetértő beleegyező nyilatkozat

Kizárási kritériumok:

- **a beválasztást megelőző egy hónapban antidepresszívum szedése**
- **kezeletlen, rosszul beállított vagyfrissen (egy hónapon belül) felfedezett** hipertónia (szisztolés érték > 140 Hgmm és/vagy diasztolés érték > 90 Hgmm), diabétesz mellitusz (éhhomi vércukor $\geq 5,6$ mmol/l), hiperkoleszterinémia (összkoleszterin ≥ 6.2 mmol/l), hipertrigliceridémia (triglicerid ≥ 2.25 mmol/l), koronariakeringési betegség. Vagyis azok a betegek, akiknek a kezelése során várhatóan be kell állítani, vagy dózist kell módosítani az alábbi gyógyszerek valamelyike tekintetében (nitrát származék, antihipertenzívum, antidiabetikum, statin/fibrát származék), illetve ezeket a gyógyszereket kevesebb, mint egy hónapja szedik, ne kerüljenek beválasztásra
- ismert **reumatoid artritisz**
- **aktív fertőzés laborjelei** (leukocitózis (fehérvérsejtszám $\geq 10G/l$) és/vagy emelkedett vörösvértest süllyedés ($We \geq 20$ mm/h)) az első ill. a harmadik vizit alkalmával készült laborban **és/vagy** láz ($T > 37C$) bármelyik vizit időpontjában vagy az azokat megelőző 1-1 hétben
- **kardiovaszkuláris történet** a vizsgálat időtartama idején illetve az azt megelőző fél évben. Mivel az akut isémiás események befolyásolják a trombocita aggregációt, kizárásra kerülnek azok a betegek, akik a kezelés ideje alatt vagy az első vérvételt megelőző fél évben isémiás stroke-ot, akut miokardiális infarktust (AMI-t),

vagy (sebészi revaszkularizációt igénylő és/vagy gangrénával járó) végtagi artériás keringési zavart szenvednek el, illetve akiknek bármelyik vizitkor mellkasi panaszuk (angina pectoris) van

- a vizsgálat előtti egy hónapban illetve a vizsgálat során beállított **erythropoietin (EPO), G-CSF, GM-CSF ill. ösztrogén** tartalmú készítmény **(a beteg ne a vizsgálat ideje alatt kezdje el a gyógyszeres fogamzásgátlást vagy hormonpótlást)**

- **vardenafil (Levitra) vagy tadalafil (Cialis) vagy szildenafil (Viagra, Revatio) szedése erekciós illetve egyéb szexuális zavarok miatt**

- **ginkgo biloba tartalmú készítmények szedése** (Bilobil, Gingium, Ginkgold, Ginkkor Fort, Tanakan, Tebofortan) (ha már legalább egy hónappal a beválasztás előtt kezdett a beteg ginkgo készítményt szedni, és a vizsgálat alatt ezt nem tervezi abbahagyni, akkor beválasztható a vizsgálatba)

- **glükokortikoid** terápia

- **trombocita aggregáció** terápia (aspirin, clopidogrel,)

- a cigaretta fogyasztás (db/nap) várható szignifikáns változása a vizsgálat ideje alatt **(olyan beteg ne kerüljön beválasztásra, aki a leszokást a kezelés idejére tervezi)**

- **rendszeres alkohol fogyasztás**

- **egyéb (mint F32-F33) DSM-IV. szerinti I. tengely diagnózis**

- **veseelégtelenségre utaló laborlelet** (karbamid ≥ 7 mmol/l és/vagy kreatinin ≥ 130 umol/l), illetve a vizsgálat ideje alatt veseelégtelenség kialakulása és/vagy a vesefunkciós értékek (BUN és/vagy kreatinin) szignifikáns emelkedése

- cselekvőképességet korlátozó vagy kizáró **gondnokság**

- ismert vagy az aktuális kórházi kivizsgálás (pl. mellkas röntgen, hasi ultrahang, vérkép) kapcsán kiderült **rosszindulatú daganatos vagy hematológiai betegség.**

A vizsgálat folyamata:

ELSŐ VIZIT, 0. NAP: 1 rutin vérvétel, 1. ATP, trombocita aggregáció vérvétel

A tájékoztatott bejegyzés megtörténte (amit a bejegyző nyilatkozat beteg általi aláírása igazol (megjegyzés: a bejegyzést rögzítő „Bejegyző nyilatkozat” illetve a „Betegtájékoztató” fénymásolt példányait a betegnek adjuk ki)) után, a páciens korábbi orvosi dokumentációjának áttekintése, pszichiátriai és szomatikus anamnézis felvétele, a beteg fizikális vizsgálata (amely során testmagasság, testsúly, láz és vérnyomás mérés is történjen), és pszichés státuszának felvétele illetve rögzítése a kórrajzi dokumentációban. Az „első vizitkor kitöltendő adatlap” (ld. a mellékletben) kitöltése. Amennyiben a szomatikus és pszichiátriai kórtörténetben, a beteg (aktuálisan és az első vizitet megelőző egy hónapban szedett) gyógyszerelésében, a fizikális vizsgálat során észlelt paraméterekben kizáró tényező nincsen, és a beteg megfelel a beválasztási kritériumoknak → **éhhomi vérvétel** (vérkép, kémiai labor (+CRP, + vvt. süllýedés + nőknél vizelet hCG). Amennyiben a beteg láztalan, normotóniás és mellkasi panasza nincs, és az elkészült laborleletekben (vérkép, kémiai labor (+CRP, + nőknél vizelet hCG) és vörösvértest süllýedés) kizáró tényezőként értékelhető eltérés nincsen → antidepresszív terápia indítása

MÁSODIK VIZIT, 8. NAP, 2. ATP, trombocita aggregáció vérvétel:

HARMADIK VIZIT, 30. NAP, 2. Rutin vérvétel, 3. ATP, trombocita aggregáció vérvétel:

Vérnyomás-, testsúly- és lázmérés amennyiben a beteg láztalan, és normotóniás → a „harmadik vizitkor kitöltendő adatlap” (ld. a mellékletben) kitöltése, ezt követően ellenőrizzük, hogy a betegnél nem történt-e nitrát származék, antihipertenzívum, antidiabetikum, statin/fibrát származék, ösztrogén, ginkgo biloba származék, PDE-5 inhibitor (vardenafil, tadalafil, szildenafil), glükokortikoid, EPO, GM-CSF, G-CSF, trombocita aggregációt befolyásoló szer beállítás ill. dózis változtatás (amennyiben történt a beteget kizárjuk a vizsgálatból, vagyis a 3. ATP, trombocita aggregáció vérvétel ne történjen meg).

Amennyiben a beteg a második rutin vérvételt megelőző 7 napban lázas volt és/vagy a betegnek a 30 nap során AMI-ja, ischémiás stroke-ja, ill. végtagi artériás elzáródása volt és/vagy veseelégtelensége alakult ki és/vagy rosszindulatú megbetegedésre derült fény kivizsgálása során és/vagy a betegnek a vizitkor mellkasi panasza van a beteget kizárjuk a vizsgálatból (vagyis a 3. ATP, trombocita aggregáció vérvétel ne történjen meg). A „harmadik vizitkor kitöltendő adatlap” kitöltése után történjen meg a **rutin** labor (vérkép, kémiai labor (+CRP, + vvt. süllyedés + nőknél vizelet hCG)) **és** a 3. ATP, trombocita aggregáció vérvétel.

Megjegyzés (1):*A VÉRVÉTELEK UGYANABBAN A NAPSZAKBAN (REGGEL) TÖRTÉNJENEK!*

Megjegyzés (2):*AMENNYIBEN A BETEGNÉL A VIZSGÁLAT SORÁN SÚLYOS GYÓGYSZER MELLÉKHATÁS JELENTKEZIK ILLETVE EGYÉB A VIZSGÁLAT BEFEJEZÉSÉHEZ VEZETŐ ESEMÉNY (PÉLDÁUL SZUICÍDIUM) VAGY EGYÉB NEM KÍVÁNATOS ESEMÉNY KÖVETKEZIK BE, EZT KÉRJÜK AZ UTOLSÓ LAPON JELEZNI !*

A kutatás során alkalmazott módszerének, valamint az alkalmazott beavatkozások részletes ismertetése

A vizsgálat során a klinikai gyakorlatnak megfelelően három alkalommal alkari vénás vérvétel történik a későbbi ATP release meghatározáshoz. A depresszió súlyosságát a Beck Depresszió Pontozóskálával illetve Hamilton Depresszió tünetlistával mérjük az első, és a harmadik vizitkor. Ugyancsak kitöltésre kerül az első és a harmadik vizitkor a betegek szomatikus és pszichiátriai anamnéziséét és dohányzási és alkohol fogyasztási szokásait felmérő rövid kérdőív. A citrátos csőbe levett 20 ml vérből határozzuk meg az ATP koncentrációt. A vérminta a mérések után megsemmisítésre kerül.

Adatkezelés:

A vizsgálati személyek személyi adatait a vizsgálat során, de azt követően is, titkosan és bizalmasan kezeljük. A beválasztás után a betegek kódot kapnak, a továbbiakban a vizsgálati dokumentációkban ez alapján azonosítjuk őket. **A kód képzése a következőképpen történik: monogram (nyomtatott nagybetűkkel) egybeírva a születési évvel** (pl. Kovács Béla nevű beteg, aki 1788-ban született kódja: KB1788). **Az ATP-s vérvételek során levett 4 db LILA csőre a betegkódot és a vérvétel dátumát (év/hó/nap) írjuk fel** (pl. Kovács Béla született 1788-ban, vérvétel 2008.03.09-n: a csőre a következő kerüljön KB1788. 08/03/09). Kutatási dokumentációkhoz csak a vizsgálat vezetői és résztvevői juthatnak hozzá. Ha a vizsgálati eredmények tudományos közleményben megjelennek, csak olyan statisztikai adatokat használunk fel, amelyekből nem lehet a résztvevők személyazonosságát megállapítani.

Betegtájékoztató

Tisztelt Betegünk!

Mint kezelőorvosától megtudta Ön depresszióban szenved. A depresszió a kutatási eredmények tanúsága szerint -kis, de nem elhanyagolható mértékben- fokozza a szív-érrendszer bizonyos betegségeinek (szív koszorúér meszesedés, általános érrelmeszesedés, szívinfarktus stb.) gyakoriságát. A fenti jelenség magyarázata(i) részleteiben nem ismert(ek). Depresszióban, a trombociták jól ismert eltérései mellett (szerotonin transzporter expressziójának csökkenése, 5-HT_{2a} receptor upregulációja, emelkedett MAO aktivitás), trombocita aktiválódást írtak le, amely számos jól mérhető biomarkerrel igazolható (pl. az aktiválódás során a trombociták α -granulumaiból β -thromboglobulin (β -TG), P-szelektin és platelet faktor 4 (PF-4) kerül a plazmába, melyek szintje ELISA módszerrel kvantifikálható). Az ADP illetve kollagén kiváltotta vérlemezke aggregáció során ATP szabadul fel, melynek szintje szintén mérhető.

Az emelkedett trombocita aktivációs szint protrombotikus állapotnak felel meg, mely trombus képződéshez illetve miokardiális isémiához vezet, ugyanakkor szerepe van az ateroszklerózis kialakulásában is. A vizsgálatok depressziós és nem depressziós kardiovaszkuláris betegek trombocita aktivációs szintjét összehasonlítva a komorbid depresszióban és kardiovaszkuláris betegségben szenvedő betegek között magasabb trombocita aktivációt észleltek. A depresszióban észlelt trombocita aktiválódás mértéke hasonló a nagyér arterioszklerózisban szenvedőkben mérhetőhöz. Kutatásunk - amelyben az Ön részvételére is számítunk - azt vizsgálja, hogy a depresszió kezelése során, a depresszió tüneteinek javulása együtt jár-e a trombocita aggregáció csökkenésével. A vizsgálatban való részvétel önkéntes, és azt Ön a vizsgálat során bármikor - indoklás nélkül - visszavonhatja, ami Önre nézve semmilyen hátránnyal nem jár. Amennyiben beleegyezik a vizsgálatban való részvételbe, Öntől 3 alkalommal (felvételekor, majd azt követően még 2 időpontban) a klinikai gyakorlatnak megfelelően vénás vért veszünk (egy alkalommal kb. 20 millilitert), melyből egy speciális eljárás során megmérjük a vérben található ATP koncentrációját. A levett vérminták ezután megsemmisítésre kerülnek. A vizsgálat időtartama 36 hónap és kb. 20 páciens szeretnénk bevonni a vizsgálatba. A kutatáshoz szükségünk van még néhány Önre vonatkozó adatra, úgymint a kórházi kezelése során készült rutin laborvizsgálat egyes elemeire (pl. koleszterinszint, vércukor szint, fehérvérsejt szám), bizonyos fizikális paramétereire (vérnyomás érték, testsúly, testmagasság), a dohányzási szokásainak ismeretére és az **Ön** által szedett gyógyszerek nevére. A vizsgálati személyek személyes adatait a vizsgálat során, és azt követően is titkosan és bizalmasan kezeljük, kutatási dokumentációjukhoz csak a vizsgálatokban résztvevők és a vizsgálat vezetői juthatnak hozzá. Amennyiben a vizsgálati eredmények tudományos közleményben megjelennek, csak olyan statisztikai adatokat használunk fel, amelyekből nem lehet a résztvevő személyazonosságát megállapítani. A vizsgálatba való beleegyezése vagy ennek visszautasítása természetesen semmilyen következménnyel nem jár betegségének kezelését illetően. Amennyiben a vizsgálat során bármilyen kérdése, problémája merülne fel a vizsgálatban kapcsolatban, akkor az Ön kezelését végző intézmény etikai bizottságának független orvos tagját keresheti meg ennek tisztázása céljából (ezen személyek nevét, elérhetőségét ld. lent).

Beleegyező nyilatkozat

Alulírott - a fenti betegtájékoztató ismeretében - hozzájárulok az „ A trombocita aggregáció változásának vizsgálata depressziós epizód kezelése során ” nevű vizsgálatban való részvételemhez (A vizsgálat vezetőinek névsorát lásd a „Betegtájékoztató” lap alján).

A vizsgálat során hozzájárulok a tőlem vett vérminta laboratóriumban történő feldolgozásához, illetve a kezelésem kapcsán készült bizonyos labor illetve egyéb vizsgálati adatok (vérnyomás, testmagasság, testtömeg, dohányzási szokások) feldolgozásához a depresszió okozta szív-érrendszeri károsodások hátterének vizsgálata céljából, a személyes adatok felhasználásáról szóló jogszabályok betartása mellett.

A tájékoztatást megkaptam arról, hogy a depresszió okozta szív-érrendszeri károsodások hátterének vizsgálata kb. 20 ml vérből ATP koncentráció laboratóriumi meghatározásával történik. A vérminta más célra történő felhasználásába nem egyezem bele. Mindezek ismeretében engedélyezem, hogy tőlem három alkalommal kb. 20 ml vért vegyenek a mindennapos klinikai gyakorlatnak megfelelően. A vérvétel során esetlegesen fellépő szövődményekről (bőrérzékenység, véraláfutás, pszichés eredetű vérnyomásesés) a felvilágosítást orvosomtól megkaptam.

A páciens neve: _____ A páciens születési dátuma: _____

A páciens édesanyjának neve: _____ A páciens TAJ száma: _____

A páciens lakcíme: _____

A tájékoztatást adó orvos neve, beosztása, munkahelye:

A tájékoztatást végző orvos aláírása A Páciens aláírása

Dátum:

Első vizitkor kitöltendő adatlap (1. rutin és 1. ATP VÉRVETEL)

Első vizit (1. ATP vérvétel) dátuma:

Betegkód:

Nem (bekarikázással jelölve): férfi nő

I, Beck Depresszió Pontozó Skála

(Önkitöltő skála)

II, Hamilton Depresszió Pontozó Skála

(Orvos vagy más képzett egészségügyi szakember tölti ki, interjú és megfigyelés alapján)

Státusz:

a, Testmagasság:.....cm

b, Testtömeg:.....kg

c, Vérnyomás:Hgmm

d, láz ($T > 37C$) (bekarikázással jelölve): van nincs

e, mellkasi panasz (angina pectoris) *aktuálisan* (bekarikázással jelölve):

VanNincs

Anamnézis

Szomatikus anamnézis

Diabétesz mellitus:	Ismert	Nem ismert
Hipertónia:	Ismert	Nem ismert
Hiperlipidémia:	Ismert	Nem ismert
Miokardiális infarktus:	Ismert	Nem ismert
Végtagi érelzáródás miatti műtét, gangréna:	Ismert	Nem ismert
Isémiás stroke:	Ismert	Nem ismert

Malign. tumoros/hematológia betegség	Ismert	Nem ismert
Láz az elmúlt egy hétben	Volt	Nem volt
Reumatoid artritisz	Ismert	Nem ismert
Glaukóma	Ismert	Nem ismert

Pszichiátriai anamnézis

Jelen major depressziós epizód kezdete:(hét)

Első epizód (ha nem az aktuális epizód az első) időpontja:.....

Egyéb pszichiátriai diagnózis (I-tengely):.....

Dohányzási szokások (kérjük bekarikázni):

a, Soha nem dohányzott

b, Régebben dohányzott (és már több mint egy hónapja nem gyújtott rá)

c, Jelenleg is dohányzik (mennyiséget kérjük jelölni)

Napi átlag cigarettafogyasztás: cigaretta/nap

Tervezi-e, hogy a következő kb. négy hétben megpróbál leszokni a dohányzásról

(kérjük bekarikázni):

Igen

Nem

Alkoholfogyasztási szokások (kérjük bekarikázni)

tömény: igen-nem

bor-sör: igen-nem

Aktuális gyógyszereszedés:

Gyógyszer neve	Dózisa	Mióta szedi?

Az elmúlt egy hónapban abbahagyott gyógyszerek (ha van ilyen):

Gyógyszer neve	Dózisa	Mióta nem szedi?

Szed-e jelenleg, illetve szedett-e az elmúlt egy hónapban antidepresszívumot ?

IGEN **NEM**

Gondnokság:

A beteg cselekvő képességet kizáró vagy korlátozó gondnokság alatt

nem áll **áll**

Második vizitkor (2. ATP VÉRVÉTEL) kitöltendő adatlap

Második vizit (és 2. ATP vérvétel) dátuma:.....

Betegkód:

Labor eredmények, fizikális paraméterek

Vérvétel dátuma:

a, összkoleszterin szint:mmol/l

b, trigliceridszint:mmol/l

c, éhhomei vércukorszint:mmol/l

d, GGT szint:..... U/l

e, CRP szint:.....mg/l

f, vvt. süllyedés:mm/h

g, össz-fehérvérsejt szám: G/l

h, láz (T>37C) (bekarikázással jelölve): **van** **nincs**

i, vérnyomás:Hgmm

j, karbamid (BUN) szint:.....mmol/l

k, kreatinin szint:.....umol/l

l, trombocita szám: **G/l**

Mellkasi panasz (angina pectoris) *aktuálisan* (bekarikázással jelölve):

Van

Nincs

I, Beck Depresszió Pontozó Skála

(Önkitöltő skála)

II, Hamilton Depresszió Pontozó Skála

(Orvos vagy más képzett egészségügyi szakember tölti ki, interjú és megfigyelés alapján)

Vérnyomás:Hgmm

Mellkasi panasz (angina pectoris) aktuálisan: **van** **nincs**

(bekarikázással jelölve)

Láz (T>37C): **van** **nincs**

(bekarikázással jelölve)

Harmadik vizitkor kitöltendő adatlap (2. RUTIN és 3. ATP VÉRVÉTEL)

Harmadik vizit (2. rutin és 3. ATP vérvétel) dátuma:.....

Betegkód:

I, Beck Depresszió Pontozó Skála

(Önkitöltő skála)

II, Hamilton Depresszió Pontozó Skála

(Orvos vagy más képzett egészségügyi szakember tölti ki, interjú és megfigyelés alapján)

Dohányzási szokások (kérjük bekarikázni):

a, Soha nem dohányzott

b, Régebben dohányzott (és már több mint egy hónapja nem gyújtott rá)

c, Jelenleg is dohányzik (mennyiséget kérjük jelölni)

Napi átlag cigaretta fogyasztás: cigaretta/nap

Labor eredmények, fizikális paraméterek

a, összkoleszterin szint:**mmol/l**

b, trigliceridszint:**mmol/l**

c, éhomi vércukorszint:**mmol/l**

d, GGT szint:.....**U/l**

e, CRP szint:.....**mg/l**

f, vvt. süllyedés:**mm/h**

g, össz-fehérvérsejt szám: **G/l**

h, láz (T>37C) (bekarikázással jelölve): **van** **nincs**

i, testtömeg:.....**kg**

j, vérnyomás:**Hgmm**

k, karbamid (BUN) szint:.....**mmol/l**

l, kreatinin szint:.....**umol/l**

m, trombocita szám:.....**G/l**

Gyógyszerszedés:

Gyógyszer neve	Dózisa	Mióta szedi?

Szükség volt-e (illetve történt-e) az első vérvételtől eltelt időszakban nitrát származék, antihipertenzívum, antidiabetikum, statin/fibrát származék, ösztrogén, EPO, G-CSF/GM-CSF, ginkgo biloba származék, glükokortikoid, PDE-5 gátló (szildenafil, vardenafil, tadalafil), trombocita aggregációt befolyásoló szer **beállításra, dózismódosításra?**

IGEN

NEM

Az első vérvételtől eltelt időszakban volt-e

- Akut miokardiális infarktus: **NEM** **IGEN**

- Stroke: **NEM** **IGEN**

- Obstruktív verőérbetegség: **NEM** **IGEN**

Láz (az elmúlt egy hétben): **NEMIGEN**

Mellkasi panasz (angina pectoris) aktuálisan van-e (kérjük bekarikázni)?

IGEN

NEM

Kiderült-e a páciens kivizsgálása során rosszindulatú tumoros ill. hematológiai megbetegedés (kérjük bekarikázni)?

IGEN

NEM

Súlyos mellékhatások illetve egyéb váratlan negatív események a vizsgálat során:

Történt (megnevezés):

Nem történt

FELHASZNÁLT IRODALOM

1. Jelentés az Országgyűlés részére az Egészség Évtizedének Népegészségügyi Programja 2011. évi előrehaladásáról, 2012 Budapest
2. Everson-Rose SA, Lewis TT: Psychosocial factors and cardiovascular diseases. *Annu Rev Public Health*. 2005; 26: 469-500.
3. Kamphuis MH, Geerlings MI, Tijhuis MA, Giampaoli S, Nissinen A, Grobbee DE, Kromhout D: Physical inactivity, depression, and risk of cardiovascular mortality. *Med Sci Sports Exerc*. 2007; 39: 1693-9
4. Joynt KE, Whellan DJ, O'Connor CM: Depression and cardiovascular disease: mechanisms of interaction. *Biol Psychiatry*. 2003; 54: 248-61
5. Sótér Andrea.: Magyar Honvédség egészségkockázati térképe, a személyi állomány egészségmagatartásának helyőrségi különbségei; *Hadmérnök* 2009, IV. évf. 3. szám 196-211 o.
6. Sótér Andrea, Hornyák Beatrix, Major Gyöngyi: Kardiovaszkuláris betegségek prevenciója, szűrés és intervenció az alakulatoknál; *Hadtudomány*, 2011 elektronikus szám
7. Rihmer Zoltán, Kecskés István, Harmati Livia. Pszichiátria és belgyógyászat. In: *A Pszichiátria Magyar Kézi-könyve* (Szerk.: Füredi János, Németh Attila, Tariska Péter.), Medicina, Budapest, 2002, pp. 745-751.
8. Murray CJ (1996): *The Global Burden of Disease and Injury Series, Volume 1: A Comprehensive Assessment of Mortality and Disability from Diseases, Injuries, and Risk Factors in 1990 and Projected to 2020*. Cambridge, MA: Harvard School of Public Health on behalf of the World Health Organization and the World Bank, Harvard University Press.
9. Glassman AH: Does treating post-myocardial infarction depression reduce medical mortality? *Arch Gen Psychiatry*. 2005; 62: 711-2.
10. A krízisprevenció és krízis intervenció hálózat fejlesztési terve; MH HEK Belső kiadvány, 2011

11. Malzberg: *Amer.J. Psychiat.* 1937; 93:1231-1238.
12. Weeke A.: Causes of death in manic-depressives. in: Schou MSE, ed. *Prevention and treatment of affective Disorders.* 1979; 289-299.
13. Frasere-Smith N, Lespérance F, Julien P: Major depression is associated with lower omega-3 fatty acid levels in patients with recent acute coronary syndromes. *Biol Psychiatry.* 2004; 55: 891-6.
14. Frasere-Smith N, Lesperance F, Talajic M: Depression following myocardial infarction. Impact on 6-month survival. *JAMA*1993; 270: 1819–1825.
15. Bush DE, Ziegelstein RC, Tayback M, et al. Even minimal symptoms of depression increase mortality risk after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol.* 2001; 88: 337-341.
16. Lesperance F, Frasere-Smith N, Talajic M, Bourassa MG: Five-year risk of cardiac mortality in relation to initial severity and one-year changes in depression symptoms after myocardial infarction. *Circulation.* 2002; 105: 1049–1053.
17. Berkman LF., Blumenthal J., Burg M. et al.: Effects of treating depression and low perceived social support on clinical events after myocardial infarction: the Enhancing Recovery in Coronary Heart Disease Patients (ENRICHD) Randomized trial. *JAMA.* 2003; 289: 3106-3116.
18. Glassman AH., O'Connor CM, Califf RM et al.: Sertraline treatment of major depression in patients with acute MI or unstable angina. *JAMA.* 2002; 288: 701-709.
19. Anda RF, Williamson DF, Escobedo LG, Mast EE, Giovino GA, Remington PL: Depression and the dynamics of smoking. A national perspective. *JAMA.* 1990;264: 1541–1545.
20. Ariyo AA, Haan M, Tangen CM, Rutledge JC, Cushman M, Dobs A, et al: Depressive symptoms and risks of coronary heart disease and mortality in elderly Americans. Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. *Circulation.* 2000;102: 1773–1779.

21. Barefoot JC, Schroll M: Symptoms of depression, acute myocardial infarction, and total mortality in a community sample. *Circulation*. 1996;93: 1976–1980.
22. Ford DE, Mead LA, Chang PP, Cooper-Patrick L, Wang NY, Klag MJ: Depression is a risk factor for coronary artery disease in men: The precursors study. *Arch Intern Med*. 1998; 158: 1422–1426.
23. Penninx BW, Beekman AT, Honig A, Deeg DJ, Schoevers RA, van Eijk JT, et al: Depression and cardiac mortality: Results from a community-based longitudinal study. *ArchGen Psychiatry*. 2001; 58: 221–227.
24. Frasure-Smith N, Lesperance F, Talajic M: Depression and 18-month prognosis after myocardial infarction. *Circulation*. 1995; 91: 999–1005.
25. Kaufmann MW, Fitzgibbons JP, Sussman EJ, Reed JF III, Einfalt JM, Rodgers JK, et al: Relation between myocardial infarction, depression, hostility, and death. *Am Heart J*. 1999; 138: 549–554.
26. Jiang W, Alexander J, Christopher E, Kuchibhatla M, Gaulden LH, Cuffe MS, et al: Relationship of depression to increased risk of mortality and rehospitalization in patients with congestive heart failure. *Arch Intern Med*. 2001; 161: 1849–1856.
27. Glassman AH.: Depression and cardiovascular comorbidity. *Dialogues in clinical neuroscience*, 2007; volume 9, No. 1.
28. A honvédelmi miniszter 103/2011. (IX. 23.) utasítása: Honvédelmi Minisztérium, valamint az irányítása alá tartozó egyes szervezetek szervezeti és létszám racionalizációs feladatairól.
29. Kormányhatározat 1208/2011. (VI. 28.) számmal: Az egészségügyi struktúraátalakítással járó feladatokról, a kiemelt feladatok végrehajtásához szükséges intézkedésekről.
30. A NATO és a Smart Defence, a Smart Defence és Magyarország; biztonságpolitika.hu, 2014.01.07.
31. 703/2007. (HK 18.) MH HEK pk. intézkedés A Magyar Honvédség Összhaderőnemi Egészségügyi Doktrína kiadásáról

32. Dr. Vásárhelyi Tóth Sándor: Agyi érkatasztrófák kezelése az MH Honvédkórházban: a személyi állomány sürgősségi ellátásának megszervezése akut fázisban a honvédegeszségügyi ellátás keretében. (2012 PhD értekezés)
33. Túri Viktória: A pszichés terhelés hatása különleges helyzetekben, különös tekintettel a megküzdési stratégiák nemek szerinti változataira (2010 PhD értekezés)
34. Dr. Bolgár Judit - Gál Anna: Gondolatok a katonanők esélyegyenlőségéről az önkéntes haderőre történő áttérés kapcsán:
www.hm.gov.hu/hirek/kiadvanyok/human_szemle)
35. Wells, T. et al.: A prospective study of depression following combat deployment in support of the wars in Iraq and Afghanistan. *Am. J. of Public Health.* 2010; 100/1.
36. Mahon, M., et al.: Suicide among regular-duty military personnel: A retrospective case-control study of occupation-specific factors for workplace suicide. *The Am. J. of Psychiatry* 2005; 162:1688-1696.
37. Kis Judit (2008): Amerikai hadsereg: Rekordszinten az öngyilkosságok. *Kitekin-tő.hu*, Magyar külpolitika a világban, világpolitika magyarul http://kitekinto.hu/amerika/2008/06/03/amerikai_hadsereg_rekordszinten_az_ongyilkossagok Letöltve: 2010. 11. 10.
38. Origo (2010): <http://www.origo.hu/nagyvilag/20100716-rekordszamu-katonalatt-ongyilkos-juniusban-az-egyedul-allamokban.html> Letöltve: 2010. 11. 10.
39. Szilágyi Zsuzsanna, Svéd László, Kugler Gyöngyi: Missziós szolgálatot teljesítő katonák interjúval támogatott, összehasonlító tesztbattériás vizsgálata a missziós tünetekre, illetve stressz és coping jellemzőikre nézve; *Honvédorvos* 2006 (58) 1-2. szám 7-49 oldal
40. Szilágyi Zsuzsanna, Vendrei Gábor, Juhász Zsolt, Kovács Gabriella, Németh András: Missziós szolgálatot teljesítő katonák alkalmasság vizsgálati rendszere; *Sereg Szemle*, VII. évf. 3. szám, 51-74 o.
41. Nagy Ildikó: A misszióból visszaérkezők reintegrációs programja és a PTSD kezelésének tapasztalatai a Magyar Honvédségben; *Honvédorvos*, 2010(62) 1-2. szám/supplementum

42. Dr. Benkő Tibor: Zrínyi Miklós Nemzetvédelmi Egyetem Kossuth Lajos Hadtudományi Kar Hadtudományi Doktori Iskola: A REKONVERZIÓ, MINT A PROFESSZIONÁLIS HADERŐ HUMÁNERŐ FORRÁS GAZDÁLKODÁSÁNAK EGYIK STRATÉGIAI KÉRDÉSE, Doktori értekezés, 2010
43. Havril András (2005): A szolgálati kultúra megújítása. Párbeszéd 2005. Konferencia sorozat. Vitaindító előadás.
44. Szabó J. (2006): Önkéntes haderő - a védelmi szektor kultúraváltása Magyarországon. Hadtudomány, 16 (3).
45. Hudina, B. (2007): A katonai közösség pszichoszociális környezete. In: Pavlina, Z., Komar, Z.(szerk): Katonapszichológia (I.). Budapest, Zrínyi Kiadó.
46. Kiss Zoltán László (szerk): Szolgálati és életkörülmények, 1996-2006. Katonaszociológiai kutatások. ZMNE, Budapest, 2007.
47. Kolossa László (2009): A haderőátalakítás emberi oldala. Hadtudományi Szemle 2 (4).
48. Salavecz Gyöngyvér: Munkahelyi stressz és egészség. In: Kopp M. (szerk). Magyar lelkiállapot 2008. Esélyerősítés és életminőség a mai magyar társadalomban. Budapest, Semmelweis Kiadó, 2008. 288-297. o.
49. Stauder Adrienn (2008). Stressz és stresszkezelés szerepe az esélyerősítésben. In: Kopp M. (szerk). Magyar lelkiállapot 2008. Budapest, Semmelweis Kiadó.
50. Kopp Mária, Rózsa Sándor, Skrabski Árpád: A Hungarostudy 2002 és a Hungarostudy 2006 követéses vizsgálat kérdőívei. In: Kopp M. (szerk). Magyar lelkiállapot 2008. Esélyerősítés és életminőség a mai magyar társadalomban. Budapest, Semmelweis Kiadó, 2008. 34-43 o.
51. MH EK: Összefoglaló jelentés a Magyar Honvédség személyi állományának 2013. évi egészség-ügyi szűrővizsgálatáról, 2014. január
52. Kopp Mária, Stauder Adrienn, Purebl György, et al (2007): Work stress and mental health in a changing society. European Journal of Public Health, 18(3): 238-244.
53. Trut, V., Trlek, M., Pavlina, Z. (2007). A helyes és helytelen katonai magatartás. In: Pavlina, Z., Komar, Z. (szerk). Katonapszichológia (II.). Budapest, Zrínyi Kiadó.
54. Szádóczky Erika: A hangulatzavarok klinikai megjelenése. In.: Szádóczky Erika, Rihmer Zoltán (szerk.) Hangulatzavarok. Medicina, Budapest, 2001. 26-59. o.

55. Murray CJ, Lopez AD. The Global Burden of Disease. World Health Organization, Geneva, 1996.
56. American Psychiatric Association. Practice guideline for the treatment of patients with major depressive disorder (revision). *Am J Psychiatry* 2000; 155 (Suppl.): 1-45.
57. Rihmer Zoltán, Rutz, W. (1999): Depresszió és öngyilkosság férfiaknál. www.medlist.com/Hippocrates/II/3/169.htm Letöltve: 2010. 04. 20.
58. Sótér Andrea (2008): A Magyar Honvédség személyi állományának egészségügyi státusza.
59. Trixler Mátyás (2001): A hangulatzavarok genetikája. In: Szádóczky Erika, Rihmer Zoltán (szerk) (2001): *Hangulatzavarok*. Medicina Könyvkiadó, Budapest, 169-193. pp.
60. Bánki M. Csaba (2001): Depressziók neurokémiai modelljei az ezredfordulón. In: Szádóczky Erika, Rihmer Zoltán (szerk) (2001): *Hangulatzavarok*. Medicina Könyvkiadó, Budapest, 193-215. pp.
61. Soczynska, J. K. (2013): Gyulladásos folyamatok állnak a pszichiátriai rendellenességek háttérében? *Psychiatric Times (Magyar Kiadás)* 4.
62. Bódizs Róbert, Purebl György, Rihmer Zoltán (2010): Hangulat, hangulatingadozások és depresszió: cirkadián ritmusok szerepe. *Neuropsychopharmacologia Hungarica* 12 (1) 277-287. pp.
63. Faludi Gábor (2003): Antidepresszívumok alkalmazása a klinikai gyakorlatban. SE, Kútvolgyi Klinikai Tömb, Pszichiátriai Klinikai Csoport
64. Vincze Gábor, Kovács József, Túry Ferenc, Murányi István (2005): Depresszió a szomatikus medicinában. *LAM* 15 (1): 53-62.
65. Hirschfeld, R. M. A. (2001): The Comorbidity of Major Depression and Anxiety Disorders: Recognition and Management in Primary Care. *Prim. Care Companion J Clin Psychiatry* 3(6): 244-254.
66. Schwartz, T. L. (2012): *Depression and Comorbid Psychiatric Illness*. Medscape Multispecialty
67. Máténé Pusztai Annamária: Befejezett öngyilkosságot elkövetett személyek búcsúleveleinek elemzése. Doktori értekezés, Debreceni Egyetem BTK. 2009.

68. Perczel-Forintos Dóra, Poós Judit (2008): Kiút a kiúttalanságból - probléma-megoldó tréning az öngyilkosság veszélyeztetettség megelőzésében. *Psychiatria Hungarica*, 23/1.
69. Nagy Tamás Gergely (2001): Alkoholbetegség és a hangulatzavarok. In: Szádóczky Erika, Rihmer Zoltán (szerk) (2001): *Hangulatzavarok*. Medicina Könyvkiadó, Budapest, 287-301. pp.
70. Ágoston Gabriella (2001): Depresszió a belgyógyászati betegségekben, In: Szádóczky Erika, Rihmer Zoltán (szerk) (2001): *Hangulatzavarok*. Medicina Könyvkiadó, Budapest, 240-266. pp.
71. Semmelweis Egyetem Kardiológiai Központ honlap
72. Lab Tests Online 2012
73. Semmelweis Egyetem Népegészségtani Intézet honlap
74. Paperwalla KN, Levin TT, Weiner J, Saravay SM: Smoking and depression. *Med Clin North Am*. 2004; 88: 1483-94.
75. Scalco AZ, Scalco MZ, Azul JB, Lotufo Neto F: Hypertension and depression. *Clinics*. 2005; 60: 241-50.
76. Meyer CM, Armenian HK, Eaton WW, Ford DE: Incident hypertension associated with depression in the Baltimore Epidemiologic Catchment area follow-up study. *J Affect Disord*. 2004; 83: 127-33.
77. Everson SA, Kaplan GA, Goldberg DE, Salonen JT. Hypertension incidence is predicted by high levels of hopelessness in Finish men. *Hypertension*. 2000; 34: 561-7.
78. Johannessen L, Strudsholm U, Foldager L, Munk-Jørgensen P: Increased risk of hypertension in patients with bipolar disorder and patients with anxiety compared to background population and patients with schizophrenia. *J Affect Disord*. 2006; 95: 13-17.
79. Haas DC, Davidson KW, Schwartz DJ, Rieckmann N, Roman MJ, Pickering TG, Gerin W, Schwartz JE: Depressive Symptoms Are Independently Predictive of Carotid Atherosclerosis. *Am J Cardiol* 2005; 95: 547-550
80. Jones DJ, Bromberger JT, Sutton-Tyrrell K, Matthews KA: Lifetime history of depression and carotid atherosclerosis in middle-aged women. *Arch Gen Psychiatry*. 2003; 60: 153–160.

81. Everson SA, Kaplan GA, Goldberg DE, Salonen R, Salonen JT: Hopelessness and 4-year progression of carotid atherosclerosis. The Kuopio Ischemic Heart Disease Risk Factor Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.*1997; 17: 1490 -1495.
82. Brown LC, Majumdar SR, Newman SC, Johnson JA: Type 2 diabetes does not increase risk of depression. *CMAJ.* 2006; 175: 42-6.
83. Garcia MJ, McNamara PM, Gordon T, Kannel WB: Morbidity and mortality in diabetics in the Framingham population. Sixteen year follow-up study. *Diabetes.* 1974;23: 105-111.
84. Anderson KM, Castelli WP, Levy D: Cholesterol and mortality. 30 years of follow-up from the Framingham study. *JAMA.*1987; 257: 2176-2180.
85. Hyypää MT, Kronholm E, Virtanen A, Leino A, Jula A: Does simvastatin affect mood and steroid hormone levels in hypercholesterolemic men? A randomized double-blind trial. *Psychoneuroendocrinology.* 2003; 28: 181-94.
86. Nakao M, Yano E: Relationship between major depression and high serum cholesterol in Japanese men. *Tohoku J Exp Med.* 2004; 204: 273-87.
87. Nakao M, Ando K, Nomura S, Kuboki T, Uehara Y, Toyooka T, Fujita T: Depressive mood accompanies hypercholesterolemia in young Japanese adults. *Jpn Heart J.* 2001; 42: 739-48.
88. Apter A, Laufer N, Bar-Sever M, Har-Even D, Ofek H, Weizman A: Serum cholesterol, suicidal tendencies, impulsivity, aggression, and depression in adolescent psychiatric inpatients. *Biol Psychiatry.* 1999; 46: 532-41.
89. Deisenhammer EA, Kramer-Reinstadler K, Liensberger D, Kemmler G, Hinterhuber H, Fleischhacker WW: No evidence for an association between serum cholesterol and the course of depression and suicidality. *Psychiatry Res.* 2004; 121: 253-61.
90. Gabriel A: Changes in plasma cholesterol in mood disorder patients: does treatment make a difference? *J Affect Disord.* 2007; 99: 273-8.
91. Fiedorowicz JG, Coryell WH: Cholesterol and suicide attempts: a prospective study of depressed inpatients. *Psychiatry Res.* 2007; 152: 11-20.
92. Carpenter KM, Hasin DS, Allison DB, Faith MS: Relationships between obesity and DSM-IV major depressive disorder, suicide ideation, and suicide attempts: Results from a general population study. *Am J Public Health.*2000;90: 251-257.

93. Scott KM, McGee MA, Wells JE, Oakley Browne MA: Obesity and mental disorders in the adult general population. *J Psychosom Res.* 2008; 64: 97-105.
94. Scott KM, Bruffaerts R, Simon GE, Alonso J, Angermeyer M, de Girolamo G, Demyttenaere K, Gasquet I, Haro JM, Karam E, Kessler RC, Levinson D, Medina Mora ME, Oakley Browne MA, Ormel J, Villa JP, Uda H, Von Korff M: Obesity and mental disorders in the general population: results from the world mental health surveys. *Int J Obes.* 2008; 32: 192-200.
95. Hasler G, Pine DS, Kleinbaum DG, Gamma A, Luckenbaugh D, Ajdacic V, Eich D, Rössler W, Angst J: Depressive symptoms during childhood and adult obesity: the Zurich Cohort Study. *Mol Psychiatry.* 2005; 10: 842-50.
96. Rosmond R: Obesity and depression: same disease, different names? *Med Hypotheses.* 2004; 62: 976-9.
97. Hu G, Qiao Q, Tuomilehto J: The metabolic syndrome and cardiovascular risk. *Curr Diabetes Rev.* 2005; 1: 137-43.
98. Koponen H, Jokelainen J, Keinänen-Kiukaanniemi S, Kumpusalo E, Vanhala M: Metabolic Syndrome Predisposes to Depressive Symptoms: A Population-Based 7-Year Follow-Up Study. *J Clin Psychiatry.* 2008 Jan 23. e1-e5.
99. Räikkönen K, Matthews KA, Kuller LH: The relationship between psychological risk attributes and the metabolic syndrome in healthy women: antecedent or consequence? *Metabolism.* 2002; 51: 1573-7.
100. Herva A, Räsänen P, Miettunen J, Timonen M, Läksy K, Veijola J, Laitinen J, Ruokonen A, Joukamaa M: Co-occurrence of metabolic syndrome with depression and anxiety in young adults: the Northern Finland 1966 Birth Cohort Study. *Psychosom Med.* 2006; 68: 213-6.
101. Skilton MR, Moulin P, Terra JL, Bonnet F: Associations between anxiety, depression, and the metabolic syndrome. *Biol Psychiatry.* 2007; 62: 1251-7.
102. Toker S, Shirom A, Melamed S: Depression and the metabolic syndrome: gender-dependent associations. *Depress Anxiety.* 2007 Oct 16.
103. Plotsky PM, Owens MJ, Nemeroff CB: Psychoneuroendocrinology of depression. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis. *Psychiatr Clin North Am.* 1998; 21: 293-307.

104. Arborelius L, Owens MJ, Plotsky PM, Nemeroff CB: The role of corticotropin-releasing factor in depression and anxiety disorders. *J Endocrinol.* 1999; 160: 1-12.
105. Colao A, Pivonello R, Spiezia S, Faggiano A, Ferone D, Filippella M, et al: Persistence of increased cardiovascular risk in patients with Cushing's disease after five years of successful cure. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999;84: 2664-2672.
106. Troxler RG, Sprague EA, Albanese RA, Fuchs R, Thompson AJ: The association of elevated plasma cortisol and early atherosclerosis as demonstrated by coronary angiography. *Atherosclerosis.*1977; 26: 151-162.
107. Remme WJ: The sympathetic nervous system and ischaemic heart disease. *Eur Heart J.*1998; 19 (suppl F): F62-F71.
108. Blumenthal JA, Babyak MA, Carney RM, Huber M, Saab PG, Burg MM, Sheps D, Powell L, Taylor CB, Kaufmann PG: Exercise, depression, and mortality after myocardial infarction in the ENRICH trial. *Med Sci Sports Exerc.* 2004; 36: 746-55.
109. Brummett BH, Babyak MA, Siegler IC, Mark DB, Williams RB, Barefoot JC: Effect of smoking and sedentary behavior on the association between depressive symptoms and mortality from coronary heart disease. *Am J Cardiol.* 2003; 92: 529-32.
110. Buxton AE, Lee KL, Hafley GE, Wyse DG, Fisher JD, Lehmann MH, et al: Relation of ejection fraction and inducible ventricular tachycardia to mode of death in patients with coronary artery disease: An analysis of patients enrolled in the multicenter unsustained tachycardia trial. *Circulation.* 2002; 106: 2466-2472.
111. Goldstein S, Friedman L, Hutchinson R, Canner P, Romhilt D, Schlant R, et al: Timing, mechanism and clinical setting of witnessed deaths in postmyocardial infarction patients. *J Am Coll Cardiol.* 1984;3: 1111-1117.
112. Rouleau JL, Talajic M, Sussex B, Potvin L, Warnica W, Davies RF, et al: Myocardial infarction patients in the 1990s—their risk factors, stratification and survival in Canada: The Canadian Assessment of Myocardial Infarction (CAMI) Study. *J Am Coll Cardiol.* 1996;27: 1119-1127.
113. Bayes DL, Coumel P, Leclercq JF: Ambulatory sudden cardiac death: Mechanisms of production of fatal arrhythmia on the basis of data from 157 cases. *Am Heart J.*1989;117:151-159.

114. Pires LA, Lehmann MH, Steinman RT, Baga JJ, Schuger CD: Sudden death in implantable cardioverter-defibrillator recipients: Clinical context, arrhythmic events and device responses. *J Am Coll Cardiol.* 1999;33:24-32.
115. Koenig W: Inflammation and coronary heart disease: An overview. *Cardiol Rev.* 2001; 9: 31-52.
116. Mulvihill NT, Foley JB: Inflammation in acute coronary syndromes. *Heart.* 2002;87: 201-204.
117. Robbins M, Topol EJ: Inflammation in acute coronary syndromes. *Cleve Clin J Med.* 2002; 69: SII130-SII142.
118. Liuzzo G, Biasucci LM, Gallimore JR, Grillo RL, Rebuffi AG, Pepys MB, et al: The prognostic value of C-reactive protein and serum amyloid a protein in severe unstable angina [comment]. *N Engl J Med.*1994;331:417-424.
119. Ridker PM, Cushman M, Stampfer MJ, Tracy RP, Hennekens CH: Inflammation, aspirin, and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men. *N Engl J Med.* 1997; 336: 973-979.
120. Maes M, Van der Planken M, Van Gastel A, Desnyder R: Blood coagulation and platelet aggregation in major depression. *J Affect Disord.*1996;40: 35-40.
121. Kop WJ, Gottdiener JS, Tangen CM, Fried LP, McBurnie MA, Walston J, et al: Inflammation and coagulation factors in persons \geq 65 years of age with symptoms of depression but without evidence of myocardial ischemia. *Am J Cardiol.*2002; 89: 419-424.
122. Appels A, Bar FW, Bar J, Bruggeman C, de Baets M: Inflammation, depressive symptomatology, and coronary artery disease. *Psychosom Med.* 2000; 62: 601-605.
123. Eller T, Vasar V, Shlik J, Maron E: Pro-inflammatory cytokines and treatment response to escitalopram in major depressive disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2008; 32: 445-50.
124. Bondy B: Common genetic factors for depression and cardiovascular disease. *Dialogues Clin Neurosci.* 2007; 9: 19-28.
125. Carney RM, Freedland KE, Eisen SA, Rich MW, Jaffe AS: Major depression and medication adherence in elderly patients with coronary artery disease. *Health Psychol.*1995; 14: 88–90.

126. Ades PA, Waldman ML, McCann WJ, Weaver SO: Predictors of cardiac rehabilitation participation in older coronary patients. *Arch Intern Med.* 1992; 152:1033-1035.
127. Glazer KM, Emery CF, Frid DJ, Banyasz RE: Psychological predictors of adherence and outcomes among patients in cardiac rehabilitation. *J Cardiopulm Rehabil.* 2002; 22: 40-46.
128. Pizzi C, Mancini S, Angeloni L, Fontana F, Manzoli L, Costa GM.: Effects of selective serotonin reuptake inhibitor therapy on endothelial function and inflammatory markers in patients with coronary heart disease. *Clin Pharmacol Ther.* 2009; 86:527-32.
129. Lavoie KL, Pelletier R, Arsenault A, Dupuis J, Bacon SL.: Association between clinical depression and endothelial function measured by forearm hyperemic reactivity. *Psychosom Med.* 2010; 72:20-6.
130. Lippi G, Montagnana M, Favaloro EJ, Franchini M.: Mental depression and cardiovascular disease: a multifaceted, bidirectional association. *Semin Thromb Hemost.* 2009; 35:325-36.
131. Cullen P, Rauterberg J, Lorkowski S.: The pathogenesis of atherosclerosis. *Handb Exp Pharmacol.* 2005; 170:3-70.
132. Stout M.: Flow-mediated dilatation: a review of techniques and applications. *Echocardiography* 2009; 26:832-41.
133. Chrapko W, Jurasz P, Radomski MW, Archer SL, Newman SC, Baker G, Lara N, Le Mellédo JM.: Alteration of decreased plasma NO metabolites and platelet NO synthase activity by paroxetine in depressed patients. *Neuropsychopharmacology* 2006; 31:1286-93.
134. Ikenouchi-Sugita A, Yoshimura R, Hori H, Umene-Nakano W, Ueda N, Nakamura J.: Effects of antidepressants on plasma metabolites of nitric oxide in major depressive disorder: comparison between milnacipran and paroxetine. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2009; 33:1451-3.
135. Li L, Hsu A, Moore PK.: Actions and interactions of nitric oxide, carbon monoxide and hydrogen sulphide in the cardiovascular system and in inflammation-a tale of three gases! *Pharmacol Ther.* 2009; 123:386-400.

136. Cooper DC, Milic MS, Tafur JR, Mills PJ, Bardwell WA, Ziegler MG, Dimsdale JE.: Adverse impact of mood on flow-mediated dilation. *Psychosom Med.* 2010; 72:122-7.
137. Saravanan P, Davidson NC, Schmidt EB, Calder PC.: Cardiovascular effects of marine omega-3 fatty acids. *Lancet.* 2010; 376:540-50.
138. Pinto VL, Brunini TM, Ferraz MR, Okinga A, Mendes-Ribeiro AC.: Depression and cardiovascular disease: role of nitric oxid. *Cardiovasc Hematol Agents Med Chem.* 2008; 6:142-9.
139. Dank Magdolna: Új lehetőségek a hepatocellularis carcinoma terápiaájában. *LAM* 2009; 19:15-21.
140. Kobeissy F., Alawieh A., Mondello S., Boustany RM., Gold MS: Biomarkers in psychiatry: how close we are. [www. frontiersin.org](http://www.frontiersin.org); 2013. january 07
141. Perry BD, Pollard R.: Homeostasis, stress, trauma, and adaptation. A neurodevelopmental view of childhood trauma. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am.* 1998; 7:33-51.
142. Rajkowska G.: Postmortem studies in mood disorders indicate altered numbers of neurons and glial cells. *Biol Psychiatry* 2000; 48:766-777.
143. Hartmann M, Heumann R, Lessmann V.: Synaptic secretion of BDNF after high-frequency stimulation of glutamatergic synapses. *EMBO J.* 2001; 20:5887-5897.
144. Shimizu E, Hashimoto K, Okamura N, et al.: Alterations of serum levels of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in depressed patients with or without antidepressants. *Biol Psychiatry* 2003; 54:70-75.
145. Nibuya M, Morinobu S, Duman RS.: Regulation of BDNF and trkB mRNA in rat brain by chronic electroconvulsive seizure and antidepressant drug treatments. *J Neurosci.* 1995; 15:7539-7547.
146. Duman RS, Vaidya VA.: Molecular and cellular actions of chronic electroconvulsive seizures. *J Ect.* 1998; 14:181-193.
147. Altar CA, Whitehead RE, Chen R, Wortwein G, Madsen TM.: Effects of electroconvulsive seizures and antidepressant drugs on brain-derived neurotrophic factor protein in rat brain. *Biol Psychiatry* 2003; 54:703-709

148. Müller MB, Toschi N, Kresse AE, Post A, Keck ME.: Longterm repetitive transcranial magnetic stimulation increases the expression of brain-derived neurotrophic factor and cholecystokinin mRNA, but not neuropeptide tyrosine mRNA in specific areas of rat brain. *Neuropsychopharmacology* 2000; 23:205-215.
149. Ellis PM, Salmond C.: Is platelet imipramine binding reduced in depression? A meta-analysis. *Biol Psychiatry* 1994; 36:292-299.
150. Huang YY, Grailhe R, Arango V, Hen R, Mann JJ.: Relationship of psychopathology to the human serotonin1B genotype and receptor binding kinetics in postmortem brain tissue. *Neuropsychopharmacology* 1999; 21:238-246.
151. Turecki G, Sequeira A, Gingras Y, et al.: Suicide and serotonin: study of variation at seven serotonin receptor genes in suicide completers. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet.* 2003; 118:36-40.
152. Lowther S, De Paermentier F, Cheetham SC, Crompton MR, Katona CL, Horton RW.: 5-HT1A receptor binding sites in post-mortem brain samples from depressed suicides and controls. *J Affect Disord.* 1997; 42:199-207.
153. Zhang HY, Ishigaki T, Tani K, et al.: Serotonin2A receptor gene polymorphism in mood disorders. *Biol Psychiatry* 1997; 41:768-773.
154. Frisch A, Postilnick D, Rockah R, et al.: Association of unipolar major depressive disorder with genes of the serotonergic and dopaminergic pathways. *Mol Psychiatry* 1999; 4:389-392.
155. Rafter D.: Biochemical markers of anxiety and depression. *Psychiatry Res.* 2001; 103:93-96.
156. Maes M, Stevens W, DeClerck L, et al.: Immune disorders in depression: higher T helper/T suppressor-cytotoxic cell ratio. *Acta Psychiatr Scand.* 1992; 86:423-431.
157. Herbert TB, Cohen S.: Depression and immunity: a metaanalytic review. *Psychol Bull.* 1993; 113:472-486.
158. Seidel A, Arolt V, Hunstiger M, Rink L, Behnisch A, Kirchner H.: Major depressive disorder is associated with elevated monocyte counts. *Acta Psychiatr Scand.* 1996; 94:198-204.

159. Rothermundt M, Arolt V, Fenker J, Gutbrodt H, Peters M, Kirchner H.: Different immune patterns in melancholic and non-melancholic major depression. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 2001; 251:90-97.
160. Maes M, Scharpe S, Meltzer HY, et al.: Relationships between interleukin-6 activity, acute phase proteins, and function of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in severe depression. *Psychiatry Res.* 1993; 49:11-27.
161. Linnoila M, Whorton AR, Rubinow DR, Cowdry RW, Ninan PT, Waters RN.: CSF prostaglandin levels in depressed and schizophrenic patients. *Arch Gen Psychiatry* 1983; 40:405-406.
162. Calabrese JR, Skwerer RG, Barna B, et al.: Depression, immunocompetence, and prostaglandins of the E series. *Psychiatry Res.* 1986; 17:41-47.
163. Maes M, Meltzer HY, Buckley P, Bosmans E.: Plasmasoluble interleukin-2 and transferrin receptor in schizophrenia and major depression. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 1995; 244:325-329.
164. Levine J, Barak Y, Chengappa KR, Rapoport A, Antelman SM, Barak V.: Low CSF soluble interleukin 2 receptor levels in acute depression. Short communication. *J Neural Transm.* 1999; 106:1011-1015.
165. Drevets WC.: Neuroimaging and neuropathological studies of depression: implications for the cognitive-emotional features of mood disorders. *Curr Opin Neurobiol.* 2001; 11:240-249.
166. Manji HK, Drevets WC, Charney DS.: The cellular neurobiology of depression. *Nat Med.* 2001; 7:541-547.
167. Meltzer CC, Price JC, Mathis CA, et al.: Serotonin 1A receptor binding and treatment response in late-life depression. *Neuropsychopharmacology* 2004; 29:2258-2265.
168. MacQueen GM, Campbell S, McEwen BS, et al.: Course of illness, hippocampal function, and hippocampal volume in major depression. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003; 100:1387-1392.
169. Giannotti G, Landmesser U. Endothelial dysfunction as an early sign of atherosclerosis. *Herz* 2007; 32:568-72.
170. Pugsley MK, Tabrizchi R. The vascular system. An overview of structure and function. *J Pharmacol Toxicol Methods* 2000; 44:333-40.

171. Tran QK, Ohashi K, Watanabe H. Calcium signalling in endothelial cells. *Cardiovasc Res.* 2000; 48:13-22.
172. Kladakis SM, Nerem RM. Endothelial cell monolayer formation: effect of substrate and fluid shear stress. *Endothelium* 2004; 11:29-44.
173. The vessels. In: *General Anatomy and the Musculoskeletal System (Thieme Atlas of Anatomy)*. Ed.: Lamperti ED, Ross LM. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 2006. pp: 44-50.
174. Eble JA, Niland S. The extracellular matrix of blood vessels. *Curr Pharm Des.* 2009; 15:1385-400.
175. Isingrini E, Desmidt T, Belzung C, Camus V. Endothelial dysfunction: A potential therapeutic target for geriatric depression and brain amyloid deposition in Alzheimer's disease? *Curr Opin Investig Drugs* 2009; 10:46-55.
176. Pries AR, Kuebler WM. Normal endothelium. *Handb Exp Pharmacol.* 2006; (176 Pt 1):1-40.
177. Hallmann R, Horn N, Selg M, Wendler O, Pausch F, Sorokin LM. Expression and function of laminins in the embryonic and mature vasculature. *Physiol Rev.* 2005; 85:979-1000.
178. Simionescu M, Antohe F. Functional ultrastructure of the vascular endothelium: changes in various pathologies. *Handb Exp Pharmacol.* 2006; (176 Pt 1):41-69.
179. Káli András: *Az endothelium sajátos szerkezete és működése* 2010
180. Asahara T, Murohara T, Sullivan A, Silver M, van der Zee R, et al.: Isolation of putative progenitor endothelial cells for angiogenesis. *Science*, 1997; 275: 964-967.
181. Döme P, Teleki Z, Rihmer Z, Péter L, Dobos J, Kenessey I, Tóvari J, Timár J, Paku S, Kovács G, Döme B. Circulating endothelial progenitor cells and depression: a possible novel link between heart and soul. *Mol Psychiatry.* 2009; 14: 523-31.
182. Miller-Kasprzak E, Jagodziński PP: Endothelial progenitor cells as a new agent contributing to vascular repair. *Arch Immunol Ther Exp.* 2007; 55: 247-59.
183. Doyle B, Metharom P, Caplice NM: Endothelial progenitor cells. *Endothelium.* 2006; 13: 403-10.
184. Balbarini A, Barsotti MC, Di Stefano R, Leone A, Santoni T: Circulating endothelial progenitor cells characterization, function and relationship with cardiovascular risk factors. *Curr Pharm Des.* 2007; 13: 1699-713.

185. Khakoo AY, Finkel T: Endothelial progenitor cells. *Annu Rev Med.* 2005; 56: 79-101.
186. Zhang H, Park Y, Wu J, Chen X, Lee S, Yang J, Dellsperger KC, Zhang C. Role of TNF-alpha in vascular dysfunction. *Clin Sci (Lond).* 2009; 116:219-30.
187. Hristov M, Weber C. Endothelial progenitor cells in vascular repair and remodeling. *Pharmacol Res.* 2008; 58:148-51.
188. Kirton JP, Xu Q. Endothelial precursors in vascular repair. *Microvasc Res.* 2010; 79:193-9.
189. Dr. Döme Péter: Vizsgálatok a pszichiátriai betegségek, mint a szomatikus betegségek rizikófaktorai, illetve az öngyilkosság rizikófaktorainak témakörében, PhD értekezés 2011
190. Ehrlich D., Humpel C.: Platelets in psychiatric disorders. *World J Psychiatry.* 2012; volume 2, issue 6
191. Debreceni Egyetem Laki Kálmán Doktori Iskola Trombózis, Hemosztázis és Vaszkuláris Biológia Program: A VÉRLEMEZKÉK AKTIVÁCIÓS MARKEREINEK VIZSGÁLATA „IN VITRO” KÍSÉRLETEKBEN ÉS PROTROMBOTIKUS ÁLLAPOTOKBAN, Doktori értekezés; Dr. Nagy Béla, 2009
192. Parakh K., Sakhuja A., Bhat U., Ziegelstein RC.: Platelet function in patients with depression. *South Med J.* 2008; 101: 612-617
193. Serebruany VL, Glassman AH, Malinin AI, Nemeroff CB, Musselman DL, Van Zyl LT et al.: Platelet/endothelial biomarkers in depressed patients treated with the selective serotonin reuptake inhibitor sertraline after acute coronary events: the Sertraline AntiDepressant Heart Attack Randomized Trial (SADHART) Platelet Substudy. *Circulation.* 2003; 108: 939-944.
194. Hergovich N., Aigner M., Eichler HG., Entlicher J., Drucker C., Jilma B.,: Paroxetine decreases platelet serotonin storage and platelet function in human beings. *Clin Pharmacol Ther.* 2000; 68: 435-442.
195. Pollock BG., Laghrissi-Thode F., Wagner WR.: Evaluation of platelet activation in depressed patients with ischemic heart disease after paroxetine or nortriptyline treatment. *J Clin Pharmacol.* 2000; 20: 137-140.

196. Markovitz JH., Shuster JL, Chitwood WS, May RS, Tolbert LC.: Platelet activation in depression and effects of sertraline treatment: an open-label study. *Am J Psychiatry*. 2000; 157: 1006-1008.
197. Musselman DL., Marzec UM., Manatunga A. et al.: Platelet reactivity in depressed patients treated with paroxetine: preliminary findings. *Arch Gen Psychiatry*. 2000; 57: 875-882.
198. Menys VC., Smith CC., Lewins P., Farmer RD., Noble MI.: Platelet 5-hydroxytryptamine is decreased in a preliminary group of depressed patients receiving the 5-hydroxytryptamine re-uptake inhibiting drug fluoxetine. *Cli Sci (Lond)*. 1996; 91: 87-92.
199. Lespérance F, Frasure-Smith N, Koszycki D, Laliberté MA, van Zyl LT, Baker B, Swenson JR, Ghatavi K, Abramson BL, Dorian P, Guertin MC; CREATE Investigators: Effects of citalopram and interpersonal psychotherapy on depression in patients with coronary artery disease: the Canadian Cardiac Randomized Evaluation of Antidepressant and Psychotherapy Efficacy (CREATE) trial. *JAMA*. 2007; 297: 367-79.
200. van Zyl LT, Lespérance F, Frasure-Smith N, Malinin AI, Atar D, Laliberté MA, Serebruany VL: Platelet and endothelial activity in comorbid major depression and coronary artery disease patients treated with citalopram: the Canadian Cardiac Randomized Evaluation of, Antidepressant and Psychotherapy Efficacy Trial (CREATE) biomarker sub-study. *J Thromb Thrombolysis*. 2008 Jan 11.
201. Atar D, Malinin A, Takserman A, Pokov A, van Zyl L, Tanguay JF, Lesperance F, Serebruany V: Escitalopram, but not its major metabolites, exhibits antiplatelet activity in humans. *J Clin Psychopharmacol*. 2006; 26: 172-7.
202. Berk M., Jacobson BF., Hurly E.: Fluoxetine and hemostatis function: a pilot study. *J Clin Psychiatry*. 1995; 56: 14-16.
203. Alderman CP., Seshadri P., Ben-Tovim DI.: Effects of serotonin reuptake inhibitors on hemostasis. *Ann Pharmacother*. 1996; 30: 1232-1234.
204. Halperin D., Reber G.: influence of antidepressants on hemostasis. *Dialogues in clinical neuroscience*. 2007; volume 9, no 1.
205. Owens MJ, Nemeroff CB.: Role of serotonin in the pathophysiology of depression: focus on the serotonin transporter, *Clin Chem*. 1994; 40: 288-295

206. Skop BP., Brown TM.: Potential vascular and bleeding complications of treatment with selective serotonin reuptake inhibitors. *Psychosomatics*. 1996; 37: 12-16.
207. Golino P., Piscione F., Willerson JT. et al.: Divergent effects of serotonin on coronary-artery dimensions and blood flow in patients with coronary atherosclerosis and control patients. *N Eng J Med*. 1991; 324: 641-648.
208. Li N., Wallen NH., Ladjevardi M., Hjemdahl P.: Effects of serotonin on platelet activation in whole blood. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 1997; 8: 517-523.
209. Leake A., Fairbairn AF., McKeith IG., Ferrier IN.: Studies on the serotonin uptake binding site in major depressive disorder and control post-mortem brain: neurochemical and clinical correlates. *Psychiatry Res*. 1991; 39:155-165.
210. Malison RT., Price LH., Berman R., van Dyck CH., Pelton GH., Carpenter L., Sanacora G., Owens MJ., Nemeroff CB., Rajeevan N., Baldwin RM., Seibyl JP., Innis RB., Charney DS.: Reduced brain serotonin transporter availability in major depression as measured by (123)-2-beta-carbomethoxy-3 beta-(4 iodophenyl)tropane and single photon emission computed tomography. *Biol Psychiatry* 1998; 4: 1090-1098.
211. Hrdina PD., Bakish D., Chudzik J., Ravindran A., Lapierre YD: Serotonergic markers in platelets of patients with major depression: upregulation of 5-HT₂ receptors. *J Psychiatry Neurosci*. 1995; 20:11-19.
212. McBride PA., Mann JJ., Polley MJ., Wiley AJ., Sweeney JA: Assessment of binding indices and physiological responsiveness of the 5-HT₂ receptor on human platelets. *Life Sci*. 1987; 40: 1799-1809.
213. Pandey GN., Pandey SC., Janicak PG., Marks RC, Davis JM: Platelet serotonin-2 receptor binding sites in depression and suicide. *Biol Psychiatry* 1990; 28: 215-222.
214. Maurer-Spurej E., Pittendreigh C., Solomons K.: The influence of selective serotonin reuptake inhibitors on human platelet serotonin. *Thromb Haemost*. 2004; 91: 119-128.
215. Muck-Seler D., Pivac N., Mustapic M., Crncevic Z., Jakovljevic M., Sagud M.: Platelet serotonin and plasma prolactin and cortisol in healthy, depressed and schizophrenic women. *Psychiatry res*. 2004; 127: 217-226.

216. Maurer-Spurej E., Pittendreigh C., Misri S: Platelet serotonin levels support depression scores for women with postpartum depression. *J Psychiatry Neurosci.* 2007; 32: 23-29.
217. Wulsin LR., Musselman D., Otte C., Bruce E., Ali S., Whooley MA: Depression and whole blood serotonin in patients with coronary heart disease from the Heart and Soul study. *Psychosom med.* 2009; 71: 260-265.
218. Jin J., Daniel JL., Kunapuli SP.: Molecular basis for ADP-induced platelet activation. II. The P2Y1 receptor mediates ADP-induced intracellular calcium mobilization and shape change in platelets. *J Biol Chem.* 1998; 273: 2030-2034.
219. Park HS., Hourani SM.: Differential effects of adenine nucleotide analogues on shape change and aggregation induced by adenosine 5-diphosphate (ADP) in human platelets. *Br J Pharmacol.* 1999; 127: 1359-1366.
220. Soslau G., Youngprapakorn D.: A possible dual physiological role of extracellular ATP in the modulation of platelet aggregation. *Biochim Biophys Acta.* 1997; 1355: 131-140.
221. Baker RV, Blaschko H, Born GVR,: The isolation from blood platelets of particles containing 5-hydroxytryptamine and adenosine triphosphate.; *J. Physiol.*,1959; 149: 55p
222. Born GVR. Aggregation of blood platelets by adenosine diphosphate and its reversal. *Nature.* 1962;194(4832):927-929.
223. Ingerman-Wojenski CM, Silver MJ. A quick method for screening platelet dysfunctions using the whole blood lumi-aggregometer. *Thrombosis and Haemostasis.* 1984;51(2):154-156.
224. Feinman RD, Lubowsky J, Charo I, Zabinski MO: The lumi-aggregometer: a new instrument for simultaneous measurement of secretion and aggregation by platelets. *J Lab Clin Med.* 1977 Jul;90(1):125-9.
225. Sandhya Somashekhar, Ellen Nakashima: Military's mental-health system faces shortage of providers, lack of good diagnostic tools; *The Washington post*, 2014. apr.

226. Michael Schoenbaum, Ronald C. Kessler, Stephen E. Gilman, Lisa J. Colpe, Steven G. Heeringa, Murray B. Stein, Robert J. Ursano, Kenneth L. Cox; Predictors of Suicide and Accident Death in the Army Study to Assess Risk and Resilience in Servicemembers (Army STARRS) Results From the Army Study to Assess Risk and Resilience in Servicemembers (Army STARRS); *JAMA Psychiatry*. Published online March 03, 2014. doi:10.1001/jamapsychiatry.2013.4417
227. Lu Yang¹, Lie-Min Ruan¹, Hong-Hua Ye, Han-Bin Cui, Qi-Tian Mu, Yan-Ru Lou, Yun-Xin Ji, Wan-Zhen Li, Ding-He Sun, Xiao-Bei Chen: Depression is associated with lower circulating endothelial progenitor cells and increased inflammatory markers; *Acta Neuropsychiatrica* Volume 23, Issue 5, pages 235-240., October 2011
228. Hua Chena, Lijie Zhanga, Min Zhanga, Xiantao Songa, Hua Zhangb, Yue Liub, Shuzheng Lva: Relationship of depression, stress and endothelial function in stable angina patients; *Physiology & Behavior*, Volume 118, 13 June 2013, Pages 152-158.

ÖNÉLETRAJZ

Dr. Péter László

Személyi adatok

- Családi állapot: nős
- Nemzetiség: magyar
- Életkor: 40 év

Végzettségek

- 1987-1991: ELTE Radnóti Miklós Gyakorló Gimnázium
- 1991-1997: SOTE Általános Orvostudományi Kar: általános orvos
- 1997-2002: HIETE Pszichiátriai Szakorvosképzés: pszichiáter szakorvos
- 2003-2006: NYME Közgazdaságtudományi Kar: orvos-közgazdász
- 2003-2006: HIETE Katasztrófa-orvostan Szakorvosképzés: honvédorvostan-katasztrófaorvostan szakorvos
- 2008- NKE (ZMNE) Hadtudományi Doktori Iskola PhD hallgató

Gyakorlati tapasztalat

- 1997-1998: MH KHK Radiológiai Osztály
- 1998. január 15.-2006. október 14.: MH KHK Pszichiátriai Osztály alorvos
- 2006. október 15.-2007. június 30.: MH HEK Radó György Honvéd Kórház Pszichiátriai Osztály adjunktus
- 2007. július 1.-től: ÁEK Pszichiátriai Osztály adjunktus
- 2011. november 15.-től Honvédkórház Pszichiátriai osztály adjunktus
- 2013. április 1-től Honvédkórház Pszichiátriai osztály főorvos

Nyelvismeret

- 1990: orosz középfokú „C” típusú nyelvvizsga
- 1997: angol katonai szakanyaggal bővített középfokú „C” típusú nyelvvizsga

Számítógépes ismeret, jogosítvány

- 1990: „B” típusú jogosítvány
- felhasználói szintű Word, Excel, Powerpoint, internet ismeret

Társasági tagságok

- Magyar Pszichiátriai Társaság
- Magyar Pszichofarmakológiai Társaság
- Magyar Honvédorvostani és Katasztrófa orvostani Társaság
- Mentor-Mentee Kutató Program

PUBLIKÁCIÓS LISTA

- Prezentációk:

1. Melanoma malignum tumormarkereinek vizsgálata immunhisztokémiai módszerekkel 1997, TDK I. hely
2. A poszttraumás stressz betegség komorbiditása 1999, MH KHK Jubileumi emlékülés
3. Aurával járó migrén és depresszió 2001, Magyar Fejfájás Társaság Kongresszusa, Balatonalmádi
4. PTSD és komorbiditása 2001, Fiatal Pszichiáterek Vándorgyűlése, Győr
5. Pszichofarmakológiai lehetőségek a stressz ellátása során 2001, Főszakorvosi összevonas
6. Stressz és immunrendszer 2001, Katasztrófa kongresszus, szatellit szimpózium
7. Biológiai és vegyi fegyverek pszichiátriai vonatkozásai 2002, Katasztrófa kongresszus
8. Pszichiátriai osztályozás (triage) 2003, Katasztrófa kongresszus
9. Biológiai és vegyi fegyverek pszichiátriai vonatkozásai 2003, Magyar Pszichiátria Társaság kongresszusa, Budapest
10. Katonai alkalmasság a pszichiátriai diagnosztika és terápia tükrében 2003, MH KHK Jubileumi emlékülés
11. A pszichiátriai ellátás törvényi szabályai 2003, Főszakorvosi összevonas
12. PTSD epidemiológiája és komorbiditása 2004, Akkreditált PTSD tanfolyam
13. Konzultációs pszichiátria 2004, Fiatal Pszichiáterek Vándorgyűlése, Győr
14. Konzultációs Pszichiátria 2004, MH KHK kongresszus, Balatonkenese
15. Depresszió epidemiológiája és komorbiditása 2005, Főszakorvosi összevonas

16. PTSD és fizikális tünetek 2005, Akkreditált PTSD tanfolyam
17. A poszttraumás stressz betegség lehetséges farmakológiai prevenciója 2005, Katasztrófa kongresszus, szatellita szimpózium
18. Hospitalizált pszichiátriai betegek komorbiditása 2005, MH KHK kongresszus, Balatonkenese
19. Hospitalizált pszichiátriai betegek komorbiditása 2006, Magyar Pszichiátriai Társaság kongresszusa, Budapest
20. Comorbidity and co-medication in a psychiatry ward 2006, Nemzetközi Pszichofarmakológiai kongresszus (CINP), Chicago (poszter)
21. Pszichiátriai osztály költségelemzése 2006, szakdolgozat védeése
22. A közelmúlt háborúinak pszichés következményei 2006, Katasztrófa kongresszus, szatellita szimpózium
23. Diagnosztikus nehézségek 2006, Akkreditált PTSD tanfolyam
24. A poszttraumás stressz betegség lehetséges farmakológiai prevenciója 2006, Magyar Pszichofarmakológiai Társaság kongresszusa, Tihany
25. Comorbidity and co-medication in psychiatry ward 2006, Tihany (poszter, I. hely)
26. Krízisállapotok differenciáldiagnózisa és ellátása 2006, Főszakorvosi összevonas
27. Gyógyszerválasztás a pszichiátriában 2006, MH Radó György Központi Honvéd Kórház kongresszusa
28. Psychopharmacological prevention of PTSD 2007, American-Hungarian Medical Conference, Regensburg, Germany
29. Antidepresszívumok 2007, Főszakorvosi összevonas
30. Kardiovaszkuláris betegségek és a depresszió 2008, Magyar Pszichofarmakológiai Társaság kongresszusa, Tihany
31. Endotél őssejtek 2008, MH HEK kongresszusa
32. A depresszió farmakoterápiája 2008, Főszakorvosi összevonas
33. A pszichés betegek ellátására vonatkozó törvényi rendelkezések 2009, Főszakorvosi összevonas

34. Perioperatív delírium 2009, ÁEK kongresszus
35. Az ATP felszabadulás és a trombocita aggregáció változásának vizsgálata depressziós epizód kezelése során 2010, Tihany (poszter)
36. A pszichiátriai ellátás jogi keretei 2010, Főpszichológusi összevónás, Balatonkenese
37. A szorongásos és szomatikus betegségek közötti összefüggések 2011, Főszakorvosi összevónás
38. Az ATP felszabadulás és a trombocita aggregáció változásának vizsgálata depressziós epizód kezelése során 2011, Richter szimpózium
39. Pszichiátriai és kardiovaszkuláris betegségek összefüggései 2011, Főpszichológusi összevónás, Mályi
40. Biomarkerek a pszichiátriában 2011, Tihany
41. Az addiktológiai betegségek epidemiológiája és biológiai alapjai 2011, Főszakorvosi összevónás
42. A kortizol szerepe a PTSD kialakulásában, megelőzésében és kezelésében 2012. Tihany
43. A kortizol szerepe a PTSD kialakulásában, megelőzésében, és kezelésében 2012; Katasztrófa Kongresszus
44. Az agresszió biológiai és patofiziológiai alapjai 2012; Főszakorvosi összevónás
45. Szerabúzus, mint kísérlet a burn-out tüneteinek enyhítésére 2013. április, burn-out konferencia
46. A depresszió és a kardiovaszkuláris betegségek összefüggései 2013. Főszakorvosi összevónás

- Publikációk

1. Döme B., Somlai B., Tamásy A., **Péter L.**, Tóvári J., Horváth A., Tímár J.: A cutan melanoma prognózisa és inváziós marker expressziója: metasztázis asszociált gének(nm23,CD44v3,MMP2) 1999 Orvosi Hetilap 140 (5) 235-240

2. **Péter László**: PTSD és komorbiditása 1999, EGIS gyógyszergyár pályázata, I. hely
3. **Péter László**, Kovács Gábor: Comorbidity and co-medication in a psychiatry ward 2006 The International Journal of Neuropsychopharmacology volume 9, supplement 1
4. **Péter László**, Kovács Gábor: Comorbidity and co-medication in a psychiatry ward 2006 IX-th Hungarian Neuropsychopharmacology Conference (poszter)
5. **Péter László**, Kovács Gábor: PTSD lehetséges farmakológiai prevenciója 2007 (Neuropsychopharmacologia Hungarica supplementum IX/1, 37-42)
6. Kovács Gábor, Kovács László, **Péter László**: A poszttraumás stressz betegség (PTSD) klinikuma 2007 (Neuropsychopharmacologia Hungarica supplementum IX/1, 25-30)
7. **Péter László**: Akut pszichiátriai esetek ellátása katasztrófák során 2007 (Honvédorvos 2007/3-4. szám, 181)
8. Döme P., Teleki Z., Rihmer Z., **Péter L.**, Dobos J., Kenessey I., Tóvári J., Tímár J., Paku S., Kovács G., Döme B.: Circulating endothelial progenitor cells and depression: a possible novel link between heart and soul 2007, Molecular Psychiatry, 2009 14 (5) 523-531
9. **Péter László**: Off label alkalmazások (szakmai érvek, finanszírozási lehetőségek) 2007 Neuropsychopharmacologia Hungarica IX/3, 111-112
10. **Péter László**, Döme Péter, Rihmer Zoltán, Kovács Gábor, Faludi Gábor: Kardiovaszkuláris betegségek és depresszió. Az epidemiológiai és a lehetséges etiológiai összefüggések áttekintése 2008 (Neuropsychopharmacologia Hungarica X/2, 73-82)
11. Döme Péter, **Péter László**: Csökkent keringő endotél progenitor sejt-szám: egy lehetséges összefüggés a szív és a lélek között 2008 (Neuropsychopharmacologia Hungarica X/Suppl 2, 17)

12. **Péter László:** A modern pszichiáter
2008(Neuropsychopharmacologia Hungarica X/4 179-180)
13. **Péter László:** A poszttraumás stressz betegség pszichiátriai és szomatikus komorbiditása 2009 (Honvédorvos (60) 3-4. szám)
14. **Péter László,** Kovács Gábor, Schweitzer Katalin: Az ATP felszabadulás és a trombocita aggregáció változásának vizsgálata depressziós epizód kezelés során 2010 (Neuropsychopharmacologia Hungarica XII/ Suppl 1, 35)
15. **Péter László,** Urbán Nóra: A katonák korán halnak 2010 (Honvédségi Szemle 2010/4, 56-57)
16. **Péter László:** The pharmacological prevention of Post-traumatic Stress Disorder 2010 (AARMS Vol.8 No.4, 539-548)
17. **Péter László:** Az ATP felszabadulás és a trombocita aggregáció változásának vizsgálata depressziós epizód kezelés során 2010, Richter Gedeon gyógyszergyár kutatási pályázata I. hely
18. Kovács Gábor, **Péter László:** Komplex hallucináció (vizuális-auditív) tramadol és clarithromycin együttdása során 2010
(Neuropsychopharmacologia Hungarica XII/1 309-312)
19. **Péter László:** Az önpusztító agresszió és depresszió katonáknál 2011 (Szakmai Szemle 2011/1 szám 170-180)
20. **Péter László:** Szorongásos és szomatikus betegségek közötti összefüggések 2011 (Honvédorvos (62) 3-4. szám 128-134)
21. **Péter László,** Kovács Gábor, Schweitzer Katalin: ATP felszabadulás és trombocita-aggregáció változása, mint az antidepresszív kezelés hatásosságának predikciója? (előzetes közlemény)
2011(Neuropsychopharmacologia Hungarica XIII/2. szám 87-91)
22. **Péter László:** Biomarkerek a pszichiátriában
2011(Neuropsychopharmacologia Hungarica XIII/Suppl 2, 40)
23. **Péter László,** Urbán Nóra: Katonai viselkedés interkulturális környezetben 2011 (Felderítő Szemle X. évf., 1-2. szám 216-226)

24. **Péter László:** A kortizol szerepe a PTSD kialakulásában, megelőzésében és kezelésében 2012(Neuropsychopharmacologia Hungarica XIV/Suppl 1, 31-32)
25. **László Péter, Nóra Urbán:**The Psychological approach of suicide bombing: are there any specific psychological and personality characteristics of the motivation?Az öngyilkos terrorizmus pszichológiai megközelítése: avagy léteznek -e specifikus személyiséglélektani jellegzetességek a motiváció tekintetében. 2013 (Hadtumányi Szemle online 6 évf. 3. szám)