

Recidíva és inszomnia unipoláris depresszióban

FALUSSY LINDA, BALLA PETRA ÉS FRECSKA EDE

Debreceni Egyetem, Orvos- és Egészségtudományi Centrum, Pszichiátriai Tanszék, Debrecen

A hangulati betegségek és alvászavarok kapcsolata rendkívül összetett, számos szempontból vizsgálható, értelmezhető. Epidemiológiai adatok szerint a két kórkép együttes előfordulása gyakori, a vizsgálatokat a zavarok egységként való szemlélése számos ponton segítette, több patofiziológiai és kezelési eredményhez közelebb vitte a biológiai pszichiátriát. A kronobiológia affektív zavarokkal kapcsolatos eredményeit több kiváló magyar nyelvű összefoglaló ismertette az elmúlt években. Jelen összefoglalónkban a relapszus/remisszió/rekurrencia kontextusában értékeljük az alvászavarok kezelésének szükségességét. Irodalmi adatok szerint az inszomniás betegeknek tízszeres a rizikója depresszió kialakulására és fontos szerepe van a relapszusokban, az epizódok visszatérésében, és a depresszió krónikussá válásában is reziduális tünetként. A két kórkép neurobiológiai jellemzői számos ponton találkoznak: depresszióban csökkent melatonin szintet, fázis előretolódást találtak, alvászavarban monoaminerg útvonal eltérések, kiegyensúlyozatlanságok, illetve REM-eltérések váltak ismertté. Egyes szerzők szerint a REM-eltérések normalizálódnak a hangulat javulásával, és remissziót követően az alvásszerkezet akár teljesen helyreállhat. Azonban perzisztáló REM alvás és lassú hullámú alvás eltéréseket is találtak remisszióban, mely a relapszus és rekurrencia rizikóját fokozza. Ma már egyetértés van abban, hogy az inszomnia korai kezelése megelőzheti a hangulati eltérések kialakulását. A neurális plaszticitáshoz kapcsolódó kaszkádok eltérései is összekapcsolhatják az alvász- és hangulatváltozásokat. A neurális plaszticitás szorosan összefügg a tanulással, alvással és kortizolregulációval (stressz-kezeléssel), mely tény további kórképek (szorongásos zavarok, demencia) komorbidityására hívja fel a figyelmünket.

(*Neuropsychopharmacol Hung 2014; 16(3): 141–147*)

Kulcsszavak: depresszió, alvászavar, relapszus, remisszió, rekurrencia

REMISSZIÓ ÉS FELÉPÜLÉS MAJOR DEPRESSZIÓBAN

Az unipoláris major depresszió az esetek több mint 60%-ában ismétlődő vagy krónikus lefolyású; a depressziós epizódok egyre hosszabbak, a tüneti kép pedig egyre súlyosabb (Pszichiátriai Szakmai Kollégium, 2008). A remisszió a tünetek csökkenése vagy eltűnése egy adott időn belül, de általában kevesebb mint nyolc hét alatt. A depressziós betegek nagy része a terápiát követően 12 hónappal felépül, de jelentős számú betegnél nincs remisszió a korai stádiumban és nagy a kockázata annak is, hogy a betegség krónikus lefolyásúvá válik (Angst, 1973; Kerr et al., 1972). A Baltimore-i Epidemiologic Catchment Area felmérés szerint az első epizódos betegek 50%-a felépül és nem lesz több epizódja, 15% nem kerül remisszióba és krónikus lefolyást mutat, 35% rekurrens epizódokról számol be (Eaton et al., 2008). Kedvezőbb kimenetelre

utal a férfi nem, a késői kezdet, a rövidebb betegség tartam és az enyhébb károsodás. Minél hosszabb egy epizód, annál kisebb a felépülés valószínűsége, illetve a felépülési ráta az évek előrehaladásával lassul (Richards, 2011).

RELAPSZUS ÉS REKURRENCIA MAJOR DEPRESSZIÓBAN

A relapszus a tünetek visszatérése a teljes tüneti kritériumoknak megfelelően még a remisszió alatt, de a felépülés előtt, azaz nyolc héten belül (Richards, 2011). A National Institute of Mental Health Collaborative Depression Study (CDS) vizsgálatban a teljes remisszióba kerülő betegek 22%-a esett vissza egy éven belül (Keller et al., 1983). Számos vizsgálat kiemeli és hangsúlyozza a reziduális tünetek, a krónicizálódó folyamat jelentőségét a relapszus-rizikóban. Kiemelendő összegzése a témával foglal-

kozó írásoknak, hogy a reziduális tünetek a súlyosabb, visszaesésekkel tarkított és krónikus kimenetelű depressziót vetítik előre (Judd et al., 2000; Faravelli et al., 1986; Mojtabai, 2001; Solomon et al., 2008).

A rekurrencia új epizód jelentkezése a felépülést követően (Frank et al., 1991). A rekurrencia gyakorisága növekszik az epizódok számának emelkedésével. A CDS szerint két éven belül a rekurrencia ráta 25-40%. Ez az idővel drámaian növekszik: öt év alatt 60%, tíz év alatt 75%, 15 év alatt 85%-ra (Keller és Boland, 1998). Az első epizódból felépülők legalább 50%-ának lesz egy vagy több következő epizódja élete folyamán, két epizódot követően már 80% az esély egy következő epizódra (American Psychiatric Association, 2010; Kupfer et al., 1996; Post, 1992). Az első epizódot követően a rekurrens epizódok általában öt éven belül jelentkeznek (Belsher és Costello, 1988; Lewinsohn et al., 1994), és általában a major depressziós anamnézisű betegek 5-9 depressziós epizódot (Kessler és Walters, 1998) élnek át életük során.

Mivel a rekurrencia prevenciója nagyon fontos, a kutatók figyelmének középpontjába azok a rizikófaktorok kerültek, amelyek specifikusak a rekurrenciára nézve. Ezek nem feltétlenül egyeznek meg a depresszió első epizódjának rizikófaktoraiival (Lewinsohn et al., 1999). Pl. az első depressziós epizód gyakoribb nőkben, alacsony társadalmi és gazdasági státuszú egyénekben, komorbid pszichiátriai kórképekben (különösen szorongásos zavarban), ha a családban előfordult depressziós beteg, illetve megterhelő élet-események mellett (Birmaher et al., 2004). A vizsgálatok szerint a nem, a társadalmi-gazdasági státusz és a családi állapot nem rizikófaktorai a depresszió rekurrenciájának. Számos klinikai és családi anamnézis adat viszont megnövekedett rekurrencia rizikót jelent. Ilyenek pl. a betegség kezdetén az életkor (korai indulás), a megelőző epizódok száma, az első epizód súlyossága (a tünetek száma vagy a szuicid gondolatok jelenléte), a komorbid pszichopatológia jelenléte, affektív zavarra pozitív családi anamnézis, számos pszichológiai és pszichoszociális változó (negatív kogníciók, a szociális támasz hiánya, megterhelő élet-események). Feltételezik, hogy a rekurrens depresszió hátterében fokozottabb vulnérabilitás rejlik, és ez a sérülékenység jelentős genetikai meghatározottságra utal, azaz a rekurrenciára való hajlam öröklődik (Bucusa, 2007). Amennyiben magas a genetikai vulnérabilitás, nagyobb a valószínűsége a korai betegségkezdetnek, az epizódok nagyobb számának, a súlyosabb epizódoknak, a nagyobb komorbiditásnak, a pozitív(abb) családi anamnézisnek, a magasabb neuroticizmus pontszámának, több megterhelő élet-

eseménynek, valamint depresszogén kognitív működésűnek és gyengébb szociális támasznak.

A reziduális tünetek jelenléte is predisponál újabb epizódra, amint erre már fent kitértünk. Ráadásul minden rekurrenciával 16%-kal növekszik a rekurrencia veszélye, a tünetmentes időtartamok növekedésével pedig csökken (Solomon et al., 2000). A reziduális tünetek közül kiemelkedő jelentőségű az inszomnia. A perzisztáló alvászavar korai rekurrenciát okoz (Buysse, 1996; Dombrowski, 2007; Dombrowski, 2008; Johnson et al., 2006; Neckelmann et al., 2007; Riemann and Voderholzer, 2003; Weissman et al., 1997).

Az első és rekurrens depressziós epizódok között klinikai különbségek mutatkoztak. Roca és mtsai (2011) vizsgálata szerint a rekurrens epizódokban a depressziós és szomatikus tünetek előfordulási esélye és súlyossága nagyobb.

RELAPSZUS ÉS REKURRENCIA PREVENCIÓJA UNIPOLÁRIS DEPRESSZIÓBAN

Az akut depresszióban alkalmazott antidepresszívumok (AD-ok) hatékonysági vizsgálataival mellett a hatékonyságot a relapszus és rekurrencia prevenció tekintetében is vizsgálják. Geddes munkatársaival (2003) meta-analízisében 31 randomizált, placebo kontrollált vizsgálatot tekintett át, a placebo relapszus ráta 41%, az antidepresszívumok összesített eredménye 18% volt. A terápiás hatás 36 hónapig állt fenn, de mivel a legtöbb vizsgálat 12 hónapos volt, a hosszútávú hatékonyság tekintetében még további vizsgálatok szükségesek. Újabb placebo kontrollált relapszus/rekurrencia prevenció vizsgálatok is a modern AD-ok kedvezőbb hatékonyságát támasztják alá ebben a tekintetben (Goodwin, 2009; Keller et al., 2007; Lepine et al., 2004). Wolff és mtsai (2012) meta-analízise alapján fenntartó kezelésben a szelektív szerotonin reuptake gátlók (SSRI-ok) nem voltak hatékonyabbak a triciklusos csoportnál (TCA), de a TCA-khoz képest tolerálhatóbbnak mutatkoztak.

A szakmai terápiás irányelvek (APA, 2010; NICE, 2010) és a Magyar Szakmai Kollégium útmutatója (2008) szerint a tünetmentességet követően legalább 6-7 hónapig kell a fenntartó kezelést folytatni. A fenntartó fázis elsődleges célja a tünetmentes időszak elnyújtása, amíg az epizódból a beteg teljesen felépül. Az AD-ok szignifikánsan csökkentik a relapszus kockázatát depresszióban, és a fenntartó AD terápia előnyt jelent a rekurrens epizódok kivédésében is. A sikeres fenntartó terápiát követően profilaktikus fázis következik, amely a rekurrenciát előzi meg.

A rekurrenciára jelentős rizikót mutató egyéneknél a fenntartó terápia folytatása még egy évig körülbelül 50%-kal csökkenti a kockázatot (Geddes et al., 2003). Rekurrens depressziós betegekben a profilaktikus terápia akár több évig is indokolt.

Geddes és munkatársai (2003) vizsgálatukban arra a következtetésre jutottak, hogy a fenntartó AD terápia 70%-al csökkentette a relapszusok számát (összehasonlítva a gyógyszerel elhagyó betegcsoporttal). Az *effect size* minden vizsgált AD csoport esetében azonos volt. Hansen és mtsai (2008) 12 AD (bupropion, citalopram, duloxetin, escitalopram, fluoxetin, fluvoxamin, mirtazapin, nefazodon, paroxetin, sertralin, trazodon, venlafaxin) összehasonlító és placebo-kontrollált vizsgálatait tekintették át és nem találtak statisztikailag szignifikáns különbséget a hangulatjavítók között a relapszus vagy rekurrencia megelőzésében. Az eredmények azt mutatják, hogy a nagy *effect size* az idők során is megmarad, mely az akut fázison túli fenntartó terápia klinikailag szignifikáns evidenciáját tükrözi. A *number needed to treat* – hogy megelőzzünk egy addicionális relapszust a fenntartó fázis alatt, vagy rekurrenciát a profilaktikus fázis alatt – 4-6 beteg között mozog. A fenntartó és profilaktikus terápia tolerabilitása elég jó: a klinikai vizsgálatokban az aktív szert szedők 7%-a, a placebót szedők 5%-a hagyta abba a fenntartó vagy profilaktikus gyógyszert mellékhatások miatt (Hansen et al., 2008). Tehát rekurrens depressziós betegekben a profilaktikus terápia indokolt, viszont további vizsgálatok szükségesek a megfelelő terápia időtartam meghatározásához.

AZ INSZOMNIA MINT A DEPRESSZIÓ PREDIKTORA

Az inszomnia az egyik leggyakoribb egészségügyi probléma az ipari társadalmakban, a krónikus inszomnia az átlagpopuláció kb. 10%-át, az alkalmi inszomnia pedig 30%-át érinti (Ohayon, 2009). Az inszomniás betegeknek tízszer nagyobb a rizikója depresszió irányába, mint az alvászavarban nem szenvedőknek. Az alvászavar nemcsak a depressziós epizód egyik legkorábbi és leggyakoribb tünete (prediktora), de növeli a relapszus és a depressziós epizód rekurrenciájának valószínűségét, illetve a szuicidium szignifikáns prediktora (Breslau et al., 1996; Fawcett et al., 1990; Ford és Kamerow, 1989; McGirr et al., 2007; Wingard és Berkman, 1983). Egyes adatok szerint 80-90%-os gyakorisággal fordul elő alvászavar a hangulatzavarban szenvedő betegeknél (Ford és Cooper-Patrick, 2001). Monteleone (2011) összefoglaló cikke szerint a depressziós betegek 50-90%-a pa-

naszkodik az alvás minőségi vagy mennyiségi zavarára, míg a betegeknek csak 6-29%-a jelez hiperszomniát. Baglioni (2011) már úgy fogalmaz, hogy az inszomnia nem csak a depresszió prodrómájának tünete, hanem független rizikófaktora is. Az inszomnia és a depresszió közötti szoros kapcsolat arra utal, hogy a két zavar nem csak véletlenül társul egymással. Ford és Kamerow (1989) elsőként ismerték fel ezt a kapcsolatot longitudinális epidemiológiai vizsgálatuk alapján. Ebben a perzisztáló inszomniások 14%-ának volt egyidejű depressziója, míg az alvási panasszal nem rendelkezők kevesebb, mint 1%-át érintette a depresszió. Azóta több mint 40 vizsgálat foglalkozott a prediktor kérdéskörrel (áttekintve Baglioni et al., 2011 és Riemann, 2009 által). Ha az inszomnia a depresszió prediktív faktora, akkor felvethető, hogy az inszomnia adekvát terápiája hozzájárulhat a későbbi depresszió megelőzéséhez (Baglioni, 2011). Az inszomniát legtöbbször elsődleges zavarnak tekintik, ha mellette nincs jelen egyéb klinikailag releváns pszichiátriai vagy belszervi zavar, másodlagosnak tartják, ha igen. A krónikus inszomnia már évekkal a depressziós epizód előtt megjelenhet. A depresszió kontextusában helyesebb a komorbid inszomnia kifejezést használni a másodlagos inszomnia helyett (Lichstein, 2006; McCrae és Lichstein, 2001; NIH, 2005).

Számos biológiai folyamat magyarázhatja depressziós betegekben a megváltozott alvást, köztük a monoaminerg neurotranszmisszió deficitjei, a cirkadián gének eltérései, a HPA tengely túlműködése és a plaszticitással összefüggő gén kaszkádok kóros működése. Jelentős átfedést találtak a cirkadián ritmust reguláló neuronális útvonalak és a depresszióban érintett útvonalak között. A depressziós betegek gyakran elalvási zavarról, gyakori éjszakai ébredésekről és korai ébredésről számolnak be. Ismert, hogy depresszióban számos fiziológiai paraméter 24 órás fázisa lerövidül. Hangsúlyos, hogy a REM változások depresszióval komorbid inszomniára jellemzőek, primer inszomniára nem (Benca et Peterson, 2008).

INSZOMNIA ÉS RELAPSZUS

Véleményünk szerint az inszomnia kezelése depresszióban a relapszus rátát kedvezően befolyásolja, és fordítva: az inszomnia adekvát kezelésével affektív kórképek kialakulását előzhetjük meg. Újabban az inszomnia érzelemszabályozásban betöltött szerepét kutatják, mely többek mellett magyarázhatja, miért vezet az inszomnia depresszióhoz (Koffel és Watson, 2009; Baglioni et al., 2011). Néhány vizsgálatban inszomniás betegekben megváltozott emocionális

válaszokat találtak szubjektív (Scott és Judge, 2006) és objektív mérési módszerekkel (Baglioni et al., 2011). Neurobiológiai szempontból az alvás/ébredlést szabályozó neuronális körök diszfunkciója az emocionális reaktivitás eltéréseihez vezethet (Riemann et al., 2010). Továbbá az emocionális stimulusok az affektusért és alvásért felelős agyi területekkel való interakción keresztül az alap homeosztatis és cirkadián alvásvezérlést befolyásolják (Saper et al., 2005).

ANTIDEPRESSZÍVUMOK ÉS AZ ALVÁS

A hangulatjavítók is befolyásolják a cirkadián ritmust, a *medián raphe* magokból induló szerotonin felszálló pályákon hatva, melyek modulálják a *nucleus suprachiasmaticus* (SCN) neuronok fényérzékenységét.

Staner (2010) összefoglalja az egyes AD-ok alvászabályozásra gyakorolt hatásait. Áttekintője szerint a szedatív AD-ok a non-REM fázist serkentik, általában az alvás fenntartását javítják, nem pedig az elalvást, bár közülük néhány, például a doxepin, nefazodon és mirtazapin csökkentik az elalvás időtartamát. A TCA-k, például trimipramin, doxepin, amitriptilin, szedatív hatásúak és növelik a non-REM alvást, csökkenthetik az alvás latenciáját depressziós betegekben, mivel antagonizálják a szerotoninerg (5-HT_{2A/C}), muszkarinerg (M₁, M₃), hisztaminerg (H₁) és adrenerg (α₁) receptorokat. A kolinerg és monoaminerg transzmisszióknak szerepe van az ébredést serkentő rendszer működésében. Más nem TCA AD-ok hasonló receptorprofilal javítják az alvás kontinuitását a non-REM alvás növelésével, beleértve a lassúhullámú alvást. A mianserin, egy 5-HT_{2A/C}, H₁ és α₁ antagonistája a 2. stádiumot javítja és növeli az össz-alvásidőt és az alvás hatékonyságát depressziós betegekben. A mirtazapin, egy 5-HT_{2A/C} és H₁ antagonistája non-REM alvást promotáló effektussal rendelkezik α₁ antagonistája hatás nélkül. Általánosságban javítja az alvás hatékonyságát depressziós betegekben az éberség csökkentésével és/vagy az össz-alvásidő növelésével. Az agomelatin a melatonin MT₁ és MT₂ receptorok agonistája, illetve az 5-HT_{2C} receptorok antagonistája, javítja az alvás hatékonyságát, csökkenti a felébredések számát és növeli a lassúhullámú alvást major depressziós betegekben (Staner, 2010).

A trazodon receptor- és transzporter-kötő profiljának fő jellegzetessége a posztzinaptikus 5-HT_{2A} receptorok iránti magas affinitás, amelyből ezen receptorok gátlása származik (Celada és mtsai (2004), valamint a szerotonintranszporterhez való gyenge affinitása. Az 5-HT_{2A}-antagonizmus kioltja az 5-HT_{1A}

receptorokon közvetített ellentétes hatást. Ez vezethet az 5-HT_{1A} által mediált felerősödött antidepresszív és egyéb hasznos terápiás hatáshoz. Az 5-HT_{2A} receptorok gátlása a dorzális raphe nucleusban valószínűleg fokozza az alvásra gyakorolt kedvező hatásokat (Monti és Santos, 2006). Az 5-HT_{2A} receptorok aktivációja növeli az ébredlést és csökkenti a REM és NREM alvást. Aktivációjuk dopaminfelszabadulást eredményezhet a nucleus accumbens, a ventrális tegmentális área és a prefrontális kéreg területén. Az enyhe H₁ antagonizmus hozzáadódik az 5-HT_{2A} antagonizmushoz és az alflitikus hatásokhoz, hozzájárulva a trazodon alvásjavító tulajdonságaihoz. Az 5-HT_{2A} receptorok fontos szerepet játszanak a memóriában, a noradrenalin pedig a szinaptikus plaszticitásban. Az ébredléti aktivitással összefüggő alvásnyomás-fokozódást a szinaptikus plaszticitással hozzák összefüggésbe, feltételezve, hogy ez okozza az alvásban mérhető delta EEG növekedést (Cirelli és mtsai, 2005).

A trazodon növeli a teljes alvásidőt úgy, hogy redukálja az éjszakai ébredéseket és csökkenti a REM mennyiségét. Mintegy dolgozik a REM-nyomás ellen, amely a depresszió tipikus velejárója. Az 5-HT neurok lassú, szabályos, tónusos aktivitást mutatnak, mely a REM alvás alatt felfüggesztődik. Az 5-HT_{2A/2C} antagonisták hatással bíró antidepresszívumok vonatkozásában nemcsak a lassú hullámú alvásban töltött idő fokozódását, hanem az alvás folyamatosságának és a szubjektív alvásminőségnek a javulását is leírták (Sharpley és Cowen, 1995).

Összességében elmondhatjuk, hogy a depresszió hosszútávú kezelésének, az újabb epizódok megelőzésének, a depresszió krónikussá válásának csökkentésében fontos szerep jut az alvászavar egyidejű kezelésének. Ebben számos antidepresszívum nyújthat lehetőséget, a depressziós epizód kezelésekor a hangulatjavító kiválasztásakor részben profilaktikus és preventív megfontolások miatt is érdemes a fenti előnyöket figyelembe venni.

Levelező szerző: Frecska Ede, Debreceni Egyetem, Orvos- és Egészségtudományi Centrum, Pszichiátriai Tanszék, 4012 Debrecen, Nagyerdei krt. 98.
E-mail: efrecska@hotmail.com

IRODALOM

1. American Psychiatric Association (2010). Practice guideline for the treatment of patients with major depressive disorder, Third Edition. <http://psychiatryonline.org/content.aspx?bookid=28§ionid=1667485#657567>
2. Angst J., Baastrup P., Grof P., Hippus H., Poldinger W., Weis

- P. (1973). Course of monopolar depression and bipolar psychoses. *Psychiatria Neurologia Neurochirurgia*, 76(6):489–500.
3. Baglioni C., Battagliese G., Feige B., Spiegelhalder K., Nissen C., Voderholzer U., Lombardo C., Riemann D. (2011). Insomnia as a predictor of depression: A meta-analytic evaluation of longitudinal epidemiological studies. *J Affect Disord*, 135:10–19.
 4. Belsher G., Costello C.G. (1988). Relapse after recovery from unipolar depression: A critical review. *Psychol Bull*, 104(1):84–96.
 5. Benca R.M., Peterson M.J. (2008). Insomnia and depression. *Sleep med*, 9(S1):S3–S9.
 6. Birmaher B., Williamson D.A., Dahl R.E., Axelson D.A., Kaufman J., Dorn L.D. (2004). Clinical presentation and course of depression in youth: Does onset in childhood differ from onset in adolescence? *J Amer Acad Child Adolesc Psy*, 43(1):63–70.
 7. Breslau N., Roth T., Rosenthal L., Andreski P. (1996). Sleep disturbance and psychiatric disorders: a longitudinal epidemiological study of young adults. *Biol Psychiat*, 39(6):411–8.
 8. Burcusa S.L., Iacono W.G. (2007). Risk for recurrence in depression. *Clin Psychol Rev*, 27(8):959–985.
 9. Buysse D.J., Reynolds 3rd C.F., Hoch C.C., Houck P.R., Kupfer D.J., Mazumdar S., Frank E. (1996). Longitudinal effects of nortriptyline on EEG sleep and the likelihood of recurrence in elderly depressed patients. *Neuropsychopharmacol*, 14:243–252.
 10. Celada P., Puig M.V., Amargós-Bosch M., Adell A., Artigas F. (2004). The therapeutic role of 5-HT_{1A} and 5-HT_{2A} receptors in depression. *J Psychiatr Neurosci*, 29(4):252–65.
 11. Cirelli C., Huber R., Gopalakrishnan A., Southard T.L., Tononi G. (2005). Locus ceruleus control of slow-wave homeostasis. *J Neurosci*, 25(18):4503–11.
 12. Dombrowski A.Y., Cyranowski J.M., Mulsant B.H., Houck P.R., Buysse D.J., Andreescu C. (2008). Which symptoms predict recurrence of depression in women treated with maintenance interpersonal psychotherapy? *Depress Anxiety*, 25:1060–1066.
 13. Dombrowski A.Y., Mulsant B.H., Houck P.R. (2007). Residual symptoms and recurrence during maintenance treatment of late-life depression. *J Affect Disord*, 103:77–82.
 14. Eaton W.W., Shao H., Nestadt G., Lee B.H., Bienvenu O.J., Zandi P. (2008). Population-based study of first onset and chronicity in major depressive disorder. *Arch Gen Psychiat*, 65(5):513–520.
 15. Faravelli C., Ambonetti A., Pallanti S., Pazzagli A. (1986). Depressive relapses and incomplete recovery from index episode. *Am J Psychiat*, 143(7):888–891.
 16. Fawcett J., Scheftner W.A., Fogg L., Clark D.C., Young M.A., Hedeker D., Gibbons R. (1990). Time-related predictors of suicide in major affective disorder. *Am J Psychiat*, 147:1189–94.
 17. Ford D.E., Cooper-Patrick L. (2001). Sleep disturbances and mood disorders: an epidemiologic perspective. *Depress Anxiety*, 14(1):3–6.
 18. Ford D.E., Kamerow D.B. (1989). Epidemiologic study of sleep disturbances and psychiatric disorders. An opportunity for prevention? *JAMA*, 262:1479–84.
 19. Frank E., Prien R.F., Jarrett R.B., Keller M.B., Kupfer D.J., Lavori P.W. (1991). Conceptualization and rationale for consensus definitions of terms in major depressive disorder: Remission, recovery, relapse, and recurrence. *Arch Gen Psychiat*, 48(9):851–855.
 20. Geddes J.R., Carney S.M., Davies C., Furukawa T.A., Kupfer D.J., Frank E. (2003). Relapse prevention with antidepressant drug treatment in depressive disorders: a systematic review. *Lancet*, 361(9358):653–61.
 21. Goodwin G.M., Emsley R., Rembry S., Rouillon F. (2009). Agomelatine prevents relapse in patients with major depressive disorder without evidence of a discontinuation syndrome: a 24-week randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Psychiat*, 70(8):1128–37.
 22. Hansen R., Gaynes B.N., Thieda P., Gartlehner G., Deveaugh-Geiss A., Krebs E., Lohr K. (2008). Meta-analysis of major depressive disorder relapse and recurrence with second-generation antidepressants. *Psychiatr Serv*, 59:1121–30.
 23. Johnson E.O., Roth T., Breslau N. (2006). The association of insomnia with anxiety disorders and depression: exploration of the direction of risk. *J Psychiatr Res*, 40:700–8.
 24. Judd L.L., Paulus M.J., Schettler P.J., Akiskal H.S., Endicott J., Leon A.C. (2000). Does incomplete recovery from first lifetime major depressive episode herald a chronic course of illness? *Am J Psychiat*, 157(9):1501–1504.
 25. Keller M.B., Boland R.J. (1998). Implications of failing to achieve successful longterm maintenance treatment of recurrent unipolar major depression. *Biol Psychiat*, 44(5):348–360.
 26. Keller M.B., Lavori P.W., Lewis C.E., Klerman G.L. (1983). Predictors of relapse in major depressive disorder. *JAMA*, 250(24):3299–3304.
 27. Keller M.B., Trivedi M.H., Thase M.E., Shelton R.C., Kornstein S.G., Nemeroff C.B. (2007). The Prevention of Recurrent Episodes of Depression with Venlafaxine for Two Years (PREVENT) Study: outcomes from the 2-year and combined maintenance phases. *J Clin Psychiat*, 68(8):1246–56.
 28. Kerr T.A., Roth M., Schapira K., Gurney C. (1972). The assessment and prediction of outcome in affective disorders. *Brit J Psychiat*, 121(561):167–174.
 29. Kessler R.C., Walters E.E. (1998). Epidemiology of DSM-III-R major depression and minor depression among adolescents and young adults in the national comorbidity survey. *Depress Anxiety*, 7:3–14.
 30. Koffel E., Watson D. (2009). The two-factor structure of sleep complaints and its relation to depression and anxiety. *J Abnorm Psychol*, 118(1):183–194.
 31. Kupfer D.J., Frank E., Wamhoff J. (1996). Mood disorders: Update on prevention of recurrence. In Mundt C, Goldstein M.J. (Eds). *Interpersonal factors in the origin and course of affective disorders*. London, England: Gaskell/Royal College of Psychiatrists. pp. 289–302.
 32. Lépine J.P., Caillard V., Bisslerbe J.C. (2004). A randomized, placebo-controlled trial of sertraline for prophylactic treatment of highly recurrent major depressive disorder. *Am J Psychiat*, 161:836–842.
 33. Lewinsohn P.M., Allen N.B., Seeley J.R., Gotlib I.H. (1999). First onset versus recurrence of depression: Differential processes of psychosocial risk. *J Abnorm Psychol*, 108(3):483–489.
 34. Lewinsohn P.M., Clarke G.N., Seeley J.R., Rohde P. (1994). Major depression in community adolescents: Age at onset, episode duration, and time to recurrence. *J Acad Child Adolesc Psychiat*, 33(6):809–818.
 35. Lichstein K.L. (2006). Secondary insomnia: a myth dismissed. *Sleep Med Rev*, 10(1):3–5.
 36. McCrae C.S., Lichstein K.L. (2001). Secondary insomnia: diagnostic challenges and intervention opportunities. *Sleep Med Rev*, 5(1):47–61.
 37. McGirr A., Renaud J., Seguin M., Alda M., Benkelfat C., Lesage A., Turecki G. (2007). An examination of DSM-IV depressive symptoms and risk of suicide completion in major depressive disorder. A psychological autopsy study. *J Affect Disord*, 97:203–9.
 38. Mojtabai R. (2001). Residual symptoms and impairment in major depression in the community. *Am J Psychiat*, 158(10):1645–1651.

39. Monteleone P, Martiadis V, Maj M. (2011). Circadian rhythms and treatment implications in depression. *Prog Neuro-Psych Biol Psych*, 35:1569–1574.
40. Monti J.M., Santos H. (2006). Effects of the serotonin 5-HT_{2A/2C} receptor agonist DOI and of the selective 5-HT_{2A} or 5-HT_{2C} receptor antagonists EMD 281014 and SB-243213, respectively, on sleep and waking in the rat. *Eur J Pharmacol*, 553:163–70.
41. National Institute for Clinical Excellence (NICE). Depression: management of depression in primary and secondary care. Clinical practice guideline No 23. London: National Institute for Clinical Excellence; 2004.
42. National Institutes of Health (NIH). NIH state of the science statement on manifestations and management of chronic insomnia in adults. (2005) *J Clin Sleep Med*, 1:412–21.
43. Neckelmann D., Mykletun A., Dahl A.A. (2007). Chronic insomnia as a risk factor for developing anxiety and depression. *Sleep*, 30(7):873–880.
44. Ohayon M.M. (2009). Difficulty in resuming or inability to resume sleep and the links to daytime impairment: definition, prevalence and comorbidity. *J Psychiat Res*, 43(10):934–940.
45. Post R.M. (1992). Transduction of psychosocial stress into the neurobiology of recurrent affective disorder. *Am J Psychiat*, 149(8):999–1010.
46. Pszichiátriai Szakmai Kollégium (2008). Unipolaris depressziók – diagnoszikus és terápiás protokoll in Pszichiátriai irányelvek és terápiás javaslatok (Eds.)53-75.
47. Richards D. (2011). Prevalence and clinical course of depression: A review. *Clin Psychol Rev*, 31:1117–1125.
48. Riemann D., Spiegelhalder K., Feige B., Voderholzer U., Berger M., Perlis M. (2010). The hyperarousal model of insomnia: a review of the concept and its evidence. *Sleep Med Rev*, 14(1):19–31.
49. Riemann D., Voderholzer U. (2003). Primary insomnia: a risk factor to develop depression? *J Affect Disord*, 76(1–3):255–259.
50. Roca M., Armengole S., García-García M., Rodríguez-Bayón A., Ballestad I, Serranoa M.J., Comase A., Gilia M. (2011). Clinical differences between first and recurrent episodes in depressive patients. *Compr Psychiat*, 52:26–32.
51. Saper C.B., Scammell T.E., Lu J. (2005). Hypothalamic regulation of sleep and circadian rhythms. *Nature*, 437:1257–63.
52. Scott B.A., Judge T.A. (2006). Insomnia, emotions and job satisfaction: a multilevel study. *J Manage*, 32(5):622–645.
53. Sharpley A.L., Cowen P.J. (1995). Effect of pharmacologic treatments on the sleep of depressed patients. *Biol Psychiat*, 37(2):85–98.
54. Solomon D.A., Keller M.B., Leon A.C., Mueller T.I., Lavori P.W., Shea M.T. (2000). Multiple recurrences of major depressive disorder. *Am J Psychiat*, 157(2):229–233.
55. Solomon D.A., Leon A.C., Coryell W., Mueller T.I., Posternak M., Endicott J. (2008). Predicting recovery from episodes of major depression. *J Affect Disord*, 107(1):85–291.
56. Staner L. (2010). Comorbidity of insomnia and depression. *Sleep Med Rev*, 14:35–46.
57. Weissman M.M., Greenwald S., Nino-Murcia G., Dement W.C. (1997). The morbidity of insomnia
58. Wingard DL, Berkman LF (1983). Mortality risk associated with sleeping patterns among adults. *Sleep*, 6:102–107.
59. Wolff A., Hölzel L.P., Westphal A., Harter M., Kriston L. (2013): Selective serotonin reuptake inhibitors and tricyclic antidepressants in the acute treatment of chronic depression and dysthymia: A systematic review and meta-analysis. *J Affect Disord*, 144(1-2):7-15.

Relapse, remission, recurrence and insomnia in unipolar major depression

The connection between mood and sleep disorders is highly complex and can be studied and interpreted in many respects. Epidemiologic data show that the co-occurrence of the two disorders is quite frequent. Thus an approach regarding them as a unit promotes biological psychiatric research by revealing new pathophysiological and therapeutic conclusions. Chronobiological results related to mood disorders have recently been described in excellent reviews including Hungarian ones. In the present review, the necessity of treatment of sleep disorders is evaluated in the context of relapse/remission/recurrence. Scientific data suggest that patients with insomnia have a ten-fold risk of developing depression, and insomnia plays an important role in depression relapses, recurrence of depressive episodes and becoming depression chronic. From neurobiological point of view, mood and sleep disorders have many features in common. Research has revealed decreased levels of melatonin and advanced sleep phases (shifted earlier) in depression, and altered and imbalanced monoaminergic pathways, and REM abnormalities in sleep disorders. Some authors suggest that REM abnormalities disappear along with the mood improvement, and the sleep structure can completely restore after remission. However, persistent abnormalities of REM sleep and slow wave sleep have also been found in remission, which increased the risk of the relapse and recurrence. Recently, there is an agreement as to the early treatment of insomnia can prevent the development of mood abnormalities. Alterations of cascades related to neural plasticity can also be a link between sleep and mood disorders. Neural plasticity is closely related to learning, sleeping, and cortisol regulation (coping with stress), and this draws the attention to comorbidity with further disorders (anxiety, dementia).

Keywords: depression, insomnia, relapse, remission, recurrence