

A krónikus gyomor-bél gyulladások szerepe a depresszió kialakulásában és kezelésében

Fehér János dr.¹ ■ Kovács Illés dr.² ■ Balacco Gabrieli Corrado dr.¹

¹Sapienza Tudományegyetem, Szemészeti Klinika, Róma

²Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Szemészeti Klinika, Budapest

*„A depresszió ugyanolyan betegség, mint a többi – csak sokkal rosszabb.”
(A szerzők)*

Egyre több adat szól amellett, hogy a depresszió patomechanizmusában a gyulladásnak, más faktorokkal összhangban, meghatározó szerepe lehet. Klinikai megfigyelések alapján írták le a depresszió társulását egy sor nyilvánvalóan gyulladásos betegséggel, mint a gyomor-bél rendszer gyulladásai és az autoimmun betegségek. A depresszió ugyanis társulhat cardiovascularis betegségekkel, diabetesszel, neurodegeneratív betegségekkel és daganatokkal, amelyeknek a kialakulásában szubklinikus gyulladás játszik szerepet. Mindez azt sugallja, hogy a depresszió egy krónikus gyulladásos szindróma neuropszichiátriai megnyilvánulása lehet. Számos megfigyelés utal arra, miszerint ezek a gyulladások a nyálkahártyáról, leggyakrabban a gyomor-bél rendszerből indulnak ki. A gyulladás oka a baktériumflóra és a nyálkahártya szimbiózisának felborulása rendszerint a nyálkahártyát károsító életmódfaktorok miatt. Ez a helyi gyulladás *citokinek, neuropeptidek és eicosanoidok* termelődése révén általános hatást fejthet ki, és ezáltal befolyásolja az egyes szervek, így az agy működését is. A gyulladás mind helyileg, mind általánosan a mitokondriális anyagcsere fokozódását, majd kimerülését okozhatja. Ez egy további új elem a depresszió patomechanizmusában. Végül, ugyancsak klinikai tapasztalatok szerint, a bélgyulladások helyi kezelése megfelelő probiotikumok és vitaminok, valamint az ómega-3 zsírsavak rendszeres bevitelével kikapcsolja azokat a gyulladásos ingereket is, amelyek az agy kóros aktivitását okozzák. A baktériumflóra és a bélnyálkahártya kölcsönhatásának helyreállítása, ezáltal a gyulladás megszüntetése egy új lehetőséget jelenthet a depresszió és a társuló betegségek kezelésében. Ez a kombináció gyorsíthatja, illetve fokozhatja a jelenleg alkalmazott antidepresszáns gyógyszerek és pszichoterápia hatásosságát. További vizsgálatok szükségesek mind a gyulladás patogenetikai szerepéről, mind a gyulladáscsökkentés terápiás hatásának igazolására. Orv. Hetil., 2011, 152, 1477–1485.

Kulcsszavak: depresszió, microbiota, probiotikum, B-vitamin, D-vitamin, ómega-3 zsírsavak, citokin, mitokondrium

Role of gastrointestinal inflammations in the development and treatment of depression

Recent studies have revealed that inflammation, among other factors, may be involved in the pathogenesis of depression. One line of studies has shown that depression is frequently associated with manifest gastrointestinal inflammations and autoimmune diseases as well as with cardiovascular diseases, neurodegenerative diseases, type 2-diabetes and also cancer, in which chronic low-grade inflammation is a significant contributing factor. Thus depression may be a neuropsychiatric manifestation of a chronic inflammatory syndrome. Another line of studies has shown that the primary cause of inflammation may be the dysfunction of the “gut-brain axis”. Although, this is a bidirectional mechanism, life style factors may primarily affect the symbiosis between host mucous membrane and the microbiota. Local inflammation through the release of *cytokines, neuropeptides and eicosanoids* may also influence the function of the brain and of other organs. Role of metabolic burst due to inflammation represents a new aspect in both patho-

physiology and treatment of the depression. Finally, an increasing number of clinical studies have shown that treating gastrointestinal inflammations with probiotics, vitamin B, D and omega 3 fatty acids, through attenuating proinflammatory stimuli to brain, may also improve depression symptoms and quality of life. All these findings justify an assumption that treating gastrointestinal inflammations may improve the efficacy of the currently used treatment modalities of depression and related diseases. However, further studies are certainly needed to confirm these findings. Orv. Hetil., 2011, 152, 1477–1485.

Keywords: depression, microbiota, probiotics, vitamin B, vitamin D, omega 3 fatty acids, cytokines, mitochondria

(Beérkezett: 2011. május 23.; elfogadva: 2011. július 26.)

Rövidítések

AA = (arachidonic acid) arachidonsav; ATP = adenozin-trifoszfát; Ca^{2+} = kalciumion; CGRP = (calcitonin gen-related peptide) kalcitonin génhez kötött peptid; DHA = (docosahexaenoic acid) docosahexénsav; IL-1 = interleukin-1; IL-6 = interleukin-6; IL-10 = interleukin-10; LPS = lipopoliszacharid; LT = leukotrién; NADPH = nicotinamide adenine dinucleotide phosphate; NFkappaB = nuclear factor kappa B; NOX2 = NADPH-oxidáz; PG = proszttaglandin; PLA2 = foszfolipáz-A2; ROS = reactive oxygen species; SP = (substance P) P-anyag; TLR2 = toll-like receptor 2; TLR4 = toll-like receptor 4; TNF-alpha = tumor necrosis factor-alpha; TRPV1 = transient receptor potential vanilloid 1; vATPase = vakuoláris ATPase.

A depresszió korunk egyik leggyakoribb és legsúlyosabb betegsége, különösen az iparosodott országokban, így hazánkban is. Egy reprezentatív felmérés szerint a 18 éven felüli magyar népességben 13,4% gyakorisággal fordul elő depresszió [1]. Egy most megjelent tanulmány szerint az Amerikai Egyesült Államokban a nők 25%-a, a férfiak 12%-a szenved depresszióban [2]. Ugyanott egy adott időpontban a nők 5–9%-a, a férfiak 2–3%-a érintett a betegségben. Becslések szerint 50–60% esélye van annak, hogy az első depressziós epizód megismétlődik, sőt, ciklikusan visszatér. Egy ausztrál vizsgálat szerint a nők egyharmada élete során legalább egyszer átesik depressziós vagy szorongásos perióduson [3]. A depresszióval járó szenvedés kétségtelenül a betegeket sújtja leginkább. Figyelembe kell venni azonban azt is, hogy a depresszió kezelése és gondozása igen nagy orvosi, szociális és gazdasági megterhelést jelent mind a családok, mind a társadalom számára.

Az elmúlt évtizedben jelentős szemléletbeli változás indult el a depresszió megítélésében. Mindenekelőtt a klinikai tapasztalatok arra hívták fel a figyelmet, hogy a depresszió egy sor betegséggel társulhat, így ma már egyre gyakrabban használják a „depressive spectrum disorders” vagy „affective spectrum disorders”, vagy egyszerűen „depressziószindróma” elnevezést. A depresszió

társulhat szorongással [4], pánikbetegséggel [5], krónikus fáradtsággal és fibromyalgiával [6]. A spektrum részét képezi a kognitív funkciók romlása, mint „a gondolkodási és koncentrációképesség csökkenése”, valamint memóriazavarok [7]. A depresszió további markánsan jelentkező komponense a napszaki ritmus eltolódása, ami a melatonintermelés megváltozott szabályozásával van kapcsolatban [8]. Sokan úgy gondolják, hogy az insomnia, pontosabban az emiatt elmaradó regeneráció központi szerepet játszik a depresszió patomechanizmusában. A depresszióhoz gyakran társulhatnak az endokrin funkciók zavarai is, mint a hypothalamus-hypophysis-mellékvese/gonádok/pajzsmirigy működési rendellenességek.

A korábbi kutatások szerint a betegség közvetlen oka az *ingerátvivők* (szerotonin és norepinefrin) csökkenése az agy meghatározott részeiben. Ebből következően napjainkban a legelfogadottabb antidepresszáns kezelés az ingerátvitel zavarainak javítása azzal a céllal, hogy a szinapszisok „gazdaságosabban” használják fel a rendelkezésre álló ingerátvivő anyagokat. Egyik gyógyszernek sincs azonban hatása sem a betegséget kiváltó okokra, sem a betegség előrehaladására, és jól ismertek a kezelésre nem reagáló esetek (akár 50%-ban), sőt, a rosszul reagáló esetek is, mint az öngyilkossági hajlam fokozódása. Mindezek arra utalnak, hogy a depresszió patomechanizmusa sokkal összetettebb, mint azt korábban gondoltuk, és az ingerátvitel zavara csak egy komponense ennek a patomechanizmusnak. Ma már sokkal inkább úgy gondoljuk, a *neuroplaszticitás*, az idegrendszer funkcionális és strukturális *adaptációjának* csökkenése játszik meghatározó szerepet [9]. A depresszió stresszmodellje szerint ezeket a neuroplaszticitási zavarokat az aránytalanul erős vagy tartós *stressz* eredményezi [10]. Kétségtelen, hogy a depresszió első megjelenésében meghatározó egy lelki trauma, sőt, a recidívák kialakulása is kapcsolatba hozható hasonló okokkal, de a tapasztalatok szerint a betegség előrehaladtával egyre kisebb a stressz szerepe a depressziós epizódok kialakulásában.

Az utóbbi időben egyre több megfigyelés szól amellett, hogy a depresszív szindróma patomechanizmusában a *gyulladásos mediátorok fokozott felszabadulása* és a *mitokondriális anyagcsere zavarainak* is szerepe lehet [11]. Ezek a mechanizmusok nem egymást kizárva, hanem sokkal inkább egymással kölcsönhatásban fokozzák a depresszió rizikóját vagy éppen a súlyosságát.

A jelen munka célja összefoglalni a depresszió patogenezisével kapcsolatos legújabb eredményeket, különös tekintettel a gyomor-bél rendszer gyulladásainak szerepére. A nyálkahártya-idegrendszer kölcsönhatásáról szerzett saját tapasztalatokkal kiegészítve felvázolunk egy új koncepciót, amely alapul szolgálhat a depresszió jelenlegi gyógyszeres kezelésének kiegészítésére, illetve eredményesebbé tételére. Ugyancsak ismertetjük azokat a depresszió „alternatív” kezelésével szerzett klinikai tapasztalatokat is, amelyek alátámasztják ezt az új koncepciót. Végül, de nem utolsósorban, ezekkel az objektív adatokkal szeretnénk hozzájárulni azoknak a tévhitnek és előítéleteknek az eloszlatásához, amelyek a közgondolkodásban még mindig jelen vannak, és rontják a depresszió felismerésének és kezelésének esélyeit.

A szisztémás gyulladás és depresszió

A klinikai gyakorlatban jól ismert megfigyeléseket, miszerint a depresszió nagyon gyakran társulhat gyulladásos betegséggel, a szakirodalom is megerősíti. Ezek a vizsgálatok arra is felhívják a figyelmet, hogy a depresszió és a társuló betegségek kölcsönösen súlyosbítják egymást. Köztudott a *gyomor-bél rendszeri gyulladások* társulása depresszióval. A közelmúltban egy magyar tanulmány is részletesen leírta az irritábilis colon szindróma, illetve colitis, valamint a depresszió és szorongás komorbiditását [12]. Ugyancsak általánosan ismert a depresszió társulása *autoimmun gyulladásokkal*, mint a reumatoid arthritis [13], a lupus erythematosus [14] és a sclerosis multiplex [15]. Újabb vizsgálatok hívták fel a figyelmet a depresszió és a *metabolikus szindróma* együttes előfordulására. A depresszió különösen gyakran társul cukorbetegséggel [16], cardiovascularis, valamint cerebrovascularis betegségekkel [17], illetve elhízással [18]. Ugyancsak számos közlemény leírja a *neurodegeneratív betegségek* társulását depresszióval, úgymint az Alzheimer-kór [19], a Parkinson-kór [20] és az időskori maculadegeneráció [21]. Szintén jól ismert és különösen a háborús veteránok esetén jelent nagy problémát a pszichés traumát, illetve agysérülést követő depresszió [22]. Végül ugyancsak gyakori a *malignus tumorokhoz* társuló depresszió, ami hátrányosan befolyásolja a kezelés hatásosságát, illetve a betegek gyógyulási esélyeit [23].

Mindezek az adatok amellett szólnak, hogy a depresszió és a vele társuló betegségek patomechanizmusában a közös és meghatározó tényező a krónikus gyulladás, ami jelentkezhet nyilvánvaló klinikai tünetekkel vagy szubklinikus, tüneteizgény formában is [24]. Az angol

nyelvű szakirodalom ezt „chronic, low-grade inflammation” névvel írja le. Úgy gondoljuk, hogy az alábbiakban részletesen ismertetendő adatok kellőképpen megalapozzák azt a feltételezésünket, miszerint ez a gyulladás típusosan a gyomor-bél traktusból indul ki, és kritikus szerepet játszik a depresszióra jellemző neurokémiai és klinikai elváltozások kialakulásában.

A baktériumflóra és a bélnyálkahártya kölcsönhatása

Az emberi szervezet mintegy 1000 fajta és összességében 10^{14} (száztrillió) mikroorganizmussal (mikroflóra, microbiota) él szimbiózisban. Összehasonlításként: ez a génállomány, becslések szerint, százszor nagyobb, mint maga a humán genom. A mikroorganizmusok nagy része anaerob baktérium és a bélrendszerben él. Kisebb volumenű baktériumflóra található a légúti és az urogenitalis nyálkahártyán, valamint a kötőhártyán és a bőrfelszínen is. Ez a szimbiózis a gazdaszervezet és a baktériumok között a filogenetikus fejlődés során évmilliók alatt alakult ki és rendkívül fontos élettani szerepet játszik. A nyálkahártyák baktériumflórája egyedileg a születés utáni hetekben–hónapokban alakul ki és végigkíséri életünket. Ez alól kivétel a kötőhártya, amelyen a baktériumok már a hüvelyi szülés alatt megtelepedhetnek.

Napjainkban az orvosbiológiai kutatások egyik legfontosabb és leginkább támogatott területe a microbiota génállományának (microbioma) kutatása. Ezzel a módszerrel ugyanis a tenyésztéssel nem azonosítható baktériumok jelenléte is kimutatható. Egyre több adat kerül közlésre, miszerint a baktériumflóra jellegzetesen megváltozik olyan gyakori betegségekben, mint a gastritis, az irritábilis colon szindróma, a colitis ulcerosa, de meglepetésre olyan betegségekben is, mint az arteriosclerosis, 2-es típusú diabetes, hypertonia, elhízás, carcinoma, Alzheimer-kór és Parkinson-kór [25]. Mindez azt jelenti, hogy a szimbiózis felborulása (dysbiosis) nemcsak a helyi nyálkahártya-gyulladások kialakulásának, hanem szisztémás hatás révén számos más betegség kialakulásának is a kiváltó oka lehet.

A probiotikumok a baktériumflóra egyik alcsoportját képezik. Hagyományosan az elnevezést olyan *élő* mikroorganizmusokra használják, amelyek kedvező hatást fejtenek ki a gazdaszervezetre. A leginkább tanulmányozott probiotikumok a Lactobacillusok, Bifidobaktériumok és az élesztőgomba. Általános vélemény szerint a bélben élő probiotikumok élettani hatása két mechanizmusból tevődik össze: 1. a nyálkahártya felszínére tapadva megakadályozzák, hogy a kórokozó baktériumok érintkezésbe kerüljenek a gazdaszervezettel, és 2. stimulálják a gazdaszervezet immunrendszerét [26].

Az elmúlt évtizedben, de különösen az utóbbi években, egyre szélesebb körben ajánlanak probiotikumokat, illetve probiotikumtartalmú ételeket és tápszereket az emésztőrendszer gyulladásos betegségeinek megelő-

zésére, illetve kezelésére. Helyileg a hüvelygyulladások kezelésére is használnak Lactobacillust tartalmazó készítményeket. Az alkalmazás célja a bélflóra, illetve hüvelyflóra helyreállítása. Ugyancsak figyelemre méltóak azok a tapasztalatok, miszerint a probiotikumok a nyálkahártya-gyulladásokra kifejtett kedvező hatás mellett előnyösen befolyásolják azoknak a betegségeknek a lefolyását is, amelyek kialakulásában a bélflóra előbb részletezett megváltozása játszik szerepet, úgymint érrendszeri, anyagcsere-, neurodegeneratív, daganatos és időskori betegségek.

A legutóbbi években több olyan megfigyelés is nagy szakmai érdeklődést keltett, miszerint az immunrendszerre kifejtett biológiai hatás egy része elölt probiotikumokkal is kiváltható. A szakirodalom ezt a hatást „probiotic paradox” névvel jelöli [27]. Ezek a megfigyelések arra utalnak, hogy a nyálkahártya szerepe kritikus a szimbiózis fenntartásában. Egyrészt a probiotikumok megtapadásához és életben maradásához szükséges mucin termelésével, másrészt olyan enzimek termelésével (lizozim, laktoferrin stb.), amelyek megölik a probiotikumokat és felszabadítják belőlük a biológiailag hatásos anyagokat. Ezek az anyagok fagocitózis révén kerülnek be a felszíni hámsejtekbe, de mindenekelőtt a nyálkahártyában található immunkompetens sejtekbe (dendritikus sejtek, makrofágok). Ez a dinamikus kölcsönhatás felelős a szimbiózis fenntartásáért és az immunrendszer folyamatos stimulálásáért.

A nyálkahártya-gyulladás és depresszió patomechanizmusa

Közismert tapasztalat, hogy a gyomor-bél rendszer működési zavarai és betegségei negatívan befolyásolják a kedélyállapotot, a stressztoleranciát és a szellemi teljesítőképességet. Ugyanakkor a fordítottja is jól ismert, miszerint a pszichés tényezők és a stressz gátlólag hatnak az emésztőrendszer funkcióira. A szakirodalom ezt a kölcsönhatást „bél-agy tengely” (gut-brain axis) névvel írja le. Konszenzus van abban, hogy a baktériumflóra és a bélnyálkahártya szimbiózisa meghatározó szerepet játszik a központi idegrendszer működésének szabályozásában mind normális körülmények között, mind betegségekben. Az alábbiakban ismertetjük a depresszió kialakulásában részt vevő molekuláris mechanizmusokat (1. ábra).

A bélflóra és a nyálkahártya szimbiózisa felborulhat olyan behatásokra, mint antibiotikum-kezelés vagy konzerválószeret tartalmazó élelmiszerek rendszeres fogyasztása, illetve a nyálkahártyát károsító gyógyszerek (például gyulladásgátlók) szedése miatt. A dysbiosis kialakulhat tartós és kimerítő pszichés vagy fizikai megterhelés hatására is [28]. Az emésztést megterhelő „nehéz” ételek fogyasztása szintén felboríthatja ezt a szimbiózist [29]. Mindezek a nyálkahártya barrierfunkciójának károsodását, a patogén baktériumok vagy azok fragmentumainak transzlokációját eredményezik.

A baktériumflóra és a bélnyálkahártya szimbiózisának felborulása miatt nem (vagy nemcsak) a probiotikumok kerülnek kapcsolatba a gazdaszervezet immunrendszerével, hanem a patogén (vagy nagyrészt a patogén) baktériumok is. A bélflóra patogén baktériumainak transzlokációja a gyulladást és depressziót kiváltó mechanizmus indító mozzanata lehet [30].

A fagocitózis révén a sejtekbe bejutott baktériumok vagy azok fragmentumai normális körülmények között a lizoszómákban teljesen lebomlanak. Ez a folyamat energia felhasználásával, a lizoszóma membránjában lévő két enzim segítségével történik. Egyrészt ATP-t használ fel a vakuoláris ATPase (vATPase) nevű enzim, ami tulajdonképpen egy protonpumpa, és az emésztéshez szükséges savas közeget hozza létre a lizoszómában. Másrészt az NADPH-oxidáz (NOX2) enzim az anaerob glikolízisből származó hidrogént használja fel energiaforrásként a bakteriális eredetű anyagok lebontásához [31]. Mindaddig, amíg elegendő energia áll rendelkezésre, a bakteriális endotoxin lebontása sikeres.

Amennyiben a lizoszomális emésztés nem teljes, részlegesen lebontott, reaktív gyököket tartalmazó anyagok (ROS) halmozódnak fel a lizoszómákban. Ezek a reaktív gyökök három, az alábbiakban részletezett proinflammatorikus mechanizmust aktiválhatnak:

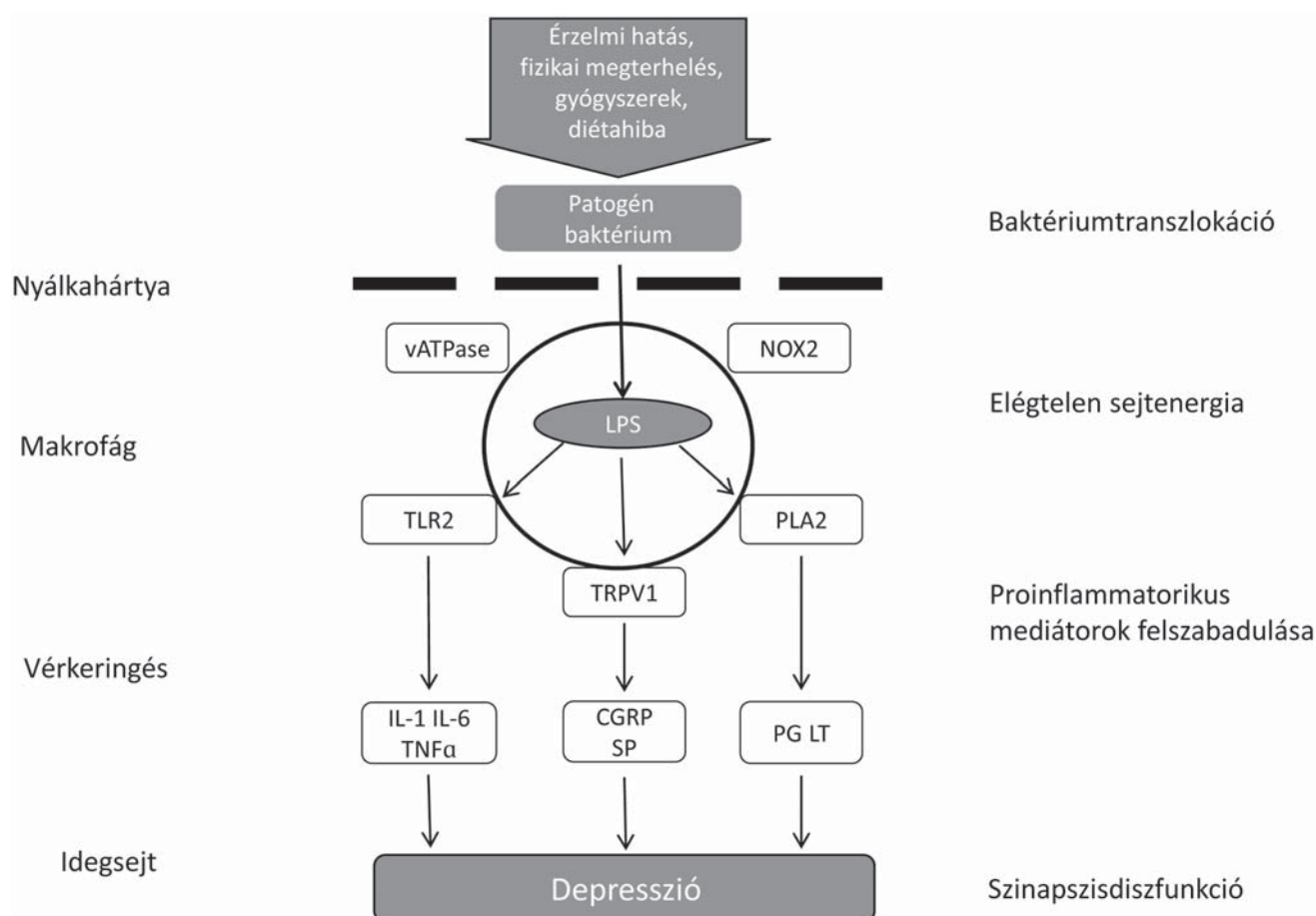
(i) Citokintermelődés

A lizoszómában lévő részlegesen lebontott bakteriális endotoxin (LPS) a TLR2/4-NFkappaB rendszeren keresztül a makrofágokban proinflammatorikus citokinek (IL-1, IL-6, TNF-alfa) termelődését váltja ki, amelyek a májban akutfázis-proteinek szintézisét indítják el. Mind a citokinek, mind az akutfázis-proteinek a véráram útján eljutnak az agyba és részt vesznek a depresszió kialakulásában. Egy metaanalízis szerint az elmúlt évtizedekben több közlemény is megjelent, amelyek pozitív összefüggést találtak a depresszió, valamint a vér IL-1- és IL-6-szintje között [32].

(ii) Neuropeptid-termelődés

A bakteriális endotoxin inkomplett lebontási termékei, illetve a reaktív gyökök az érzőidegeket is stimulálják a TRPV1 receptor aktiválásán keresztül [33]. A TRPV1 receptor egy nem specifikus kationcsatorna, amelynek aktiválása két következménnyel jár:

- *Membránde polarizáció*, ami felelős a fájdalomérzet kiváltásáért. A fájdalom a depresszió egyik jól ismert kísérő tünete. Egy vizsgálat szerint a depressziós nők mintegy fele számolt be fájdalomról, ami tovább rontotta életminőségüket, és akik fájdalomról panaszkodtak, sokkal rosszabbul túrték a napi tevékenységgel kapcsolatos stresszt [34].
- *Neuropeptidok felszabadulása* az idegvégződéseken, úgymint proinflammatorikus P-anyag (SP) és kalcitoninogénhez kötött peptid (CGRP). A P-anyag az egyik



1. ábra

A depresszió molekuláris patomechanizmusa. A nyálkahártya gyulladása három, egymást követő fázisban fejt ki hatását az agy működésére: 1. környezeti hatásokra, különösen a genetikailag hajlamos egyénen, a baktériumflóra és a nyálkahártya szimbiózisa felborul, ami a patogén baktériumok transzlokációját eredményezi; 2. az oxidatív és az anaerob energiatermelés elégtelensége miatt a bakteriális endotoxin (lipopoliszacharid, LPS) lebontása nem teljes, a lizoszomákban reaktív anyagcseretermékek (ROS) maradnak, amelyek 3. proinflammatorikus citokinek, neuropeptidek és eicosanoidok fokozott termelődésén keresztül a szinapszisok működési zavarait okozzák, amelyek végül a depresszió jellemző tüneteinek kialakulásához vezetnek (Részletes leírás a szövegben)

legnagyobb mennyiségben előforduló neuropeptid a központi idegrendszerben, és általános vélemény szerint fontos élettani és kórtani szerepet játszik stresszben, valamint az érzelmi és szorongással kapcsolatos viselkedésben. Az érzőidegek fokozott aktivitását jelzi, hogy magasabb P-anyag-értékeket találtak mind a depressziós, mind a poszttraumás stresszben szenvedő betegek liquorában [35]. Kimutatták, hogy emocionális stressz hatására megnő a P-anyag beáramlása az agy bizonyos területeire, mint például az amygdala és a septum területeire. Továbbá a P-anyag mennyisége arányos volt a stressz intenzitásával [36]. További állatkísérletes és humán vizsgálatok igazolták, hogy P-anyag infundálása fokozza a belső feszültséget, a szorongást és rövid távú memóriazavarokhoz vezet [37].

(iii) Eicosanoidtermelődés

A membránfoszfolipidekből, pontosabban a trigliceridek második szénatomjához kapcsolódó ómega-3 zsírsavak-

ból ROS hatására lipidperoxidok képződnek, amely folyamat során a foszfolipáz-A2 (PLA2) enzim aktiválódik, ami a lipidperoxidokból arachidonsav- (AA-) képződést eredményez. A továbbiakban az arachidonsavból, a ciklooxygenáz és a lipoxigenáz enzim közreműködésével, prosztaglandinok (PG), illetve leukotriének (LT) képződnek. Az összefoglaló néven eicosanoidoknak nevezett molekulák döntő többsége proinflammatorikus hatású, és részben autokrin, részben parakrin módon igen széles körű hatást fejtenek ki a legtöbb szervben, így az agyban is [38]. Klinikai tapasztalatok szerint az eicosanoidok bioszintézisének megakadályozása COX-2-inhibitorral kedvezően befolyásolta a depresszió tüneteit [39].

Ugyancsak gyulladáshoz vezető folyamatokra utal a hypothalamus-hypophysis-mellékvese tengely fokozott aktivitása, illetve zavara is depresszióban. Régóta ismert, hogy depressziós betegekben a kortizon- és melatonin szint diurnális változása eltér a normálistól. Jellemzően elmarad az ébredés utáni kortizonszint-emelkedés. Egy most megjelent vizsgálatban akut negatív érzelmi hatásra a

proinflammatorikus citokinek megemelkedése mellett magasabb ACTH-, norepinefrin- és epinefrinszintet, valamint a kortizonszint késleltetett emelkedését tapasztalták depressziós betegekben [40]. Bombaként robbant és még a szakembereket is meglepte az a most megjelent közlemény, amely gyomorirritációval, a funkcionális dyspepsia állapotmodelljében depresszió, illetve szorongás jellegzetes tüneteit váltotta ki újszülött patkányokban, ami a hypothalamus-hypophysis-mellékvese tengely fokozott stresszérzékenységgel járt együtt [41].

A három mechanizmus számtalan ponton kommunikál egymással. Mindhárom proinflammatorikus folyamatban vannak fekező mechanizmusok is: a neurogén gyulladásban a szomatosztatin, a lipogén gyulladásban a resolvin, az immunogén gyulladásban az IL-10 azok a molekulák, amelyek gátolják a proinflammatorikus citokinek hatását.

Mindhárom proinflammatorikus mechanizmus a megfelelő receptoron keresztül emeli az intracelluláris és az intramitochondriális Ca^{2+} -szintet, ami a mitochondriális anyagcsere fokozódását eredményezi. Idegsejtek esetében ez excitatorikus hatású. A fiziológias határt meghaladó Ca^{2+} -szint viszont a mitokondriumok duzzadását, az anyagcsere visszaesését, végül a mitokondrium károsodását eredményezi. Ez a mechanizmus kulcsszerepet játszik szinaptikus diszfunkciók kialakulásában pszichés és neurodegeneratív betegségekben. A mitochondriális (oxidatív) anyagcsere zavarára utaltak azok a korábbi megfigyelések is, amelyek magasabb szérumszintet találtak pánikroham során [42]. Ezzel összhangban vannak a korszerű képalkotó vizsgálattal nyert eredmények is, amelyek terápiában nem részesülő bipoláris depressziós betegek szürkeállományában és liquorában találtak magasabb tejsavszintet, azt sejtetve, hogy a szénhidrát-anyagcserében az egyensúly eltolódott és a glikolízis került túlsúlyba [43]. A mitochondriális anyagcsere elváltozásait, mindenekelőtt az elektrontranszportlánc elváltozásait kimutatták szövettani és biokémiai módszerekkel is [44]. Mindezen folyamatok összességében kompromittálják az ingerületátvitelhez szükséges energia (ATP)-termelést, ami felelős a depresszióra jellemző neurotranszmitterszint-abnormalitásokért [11].

Az alternatív kezelések tapasztalatai

A probiotikumok hatása

A táplálkozással bejuttatott probiotikumok segítenek helyreállítani a baktériumflóra és a bélnyálkahártya szimbiózist. Egyrészt stimulálják a nyálkahártya epithel-sejtjeinek mucintermelését, ami elősegíti a szimbiózis helyreállítását, illetve fenntartását. Másrészt a nyálkahártyához tapadva megakadályozzák, hogy patogén baktériumok kapcsolatba kerüljenek a gazdaszervezet immunrendszerével és gyulladást okozzanak. Az általános hatás szempontjából meghatározó, hogy a probiotikumok fokozzák a fagocitózist és a baktériumok intracelluláris

lebontását, ezzel csökkentve proinflammatorikus mediátorok termelődését. A probiotikumok tehát a gyulladás okát szüntetik meg, ami kétségtelenül a leghatásosabb módja mind a helyi gyulladás, mind szisztémás hatások, így a depresszió megakadályozásának. Ezt a feltételezést több klinikai vizsgálat is igazolta, amelyek szerint a probiotikumok alkalmazása az emésztőrendszerre kifejtett hatással együtt kedvezően befolyásolja a pszichés állapotot, illetve zavarokat is.

Egy randomizált, kettős vak, placebokontrollált vizsgálat adatai szerint *Lactobacillus acidophilus* és *Bifidobacterium longum* már háromhetes alkalmazás után szignifikánsan csökkentette a stresszindukált gastroenteralis tüneteket (hasi fájdalom és hányinger/hányás) egészséges fiatalokon [45]. Hasonló tapasztalatokról számolt be egy másik, szintén randomizált, kettős vak, placebokontrollált vizsgálat négyhetes kezelés után [46]. Japán szerzők colitis ulcerosa klinikai tüneteinek javulása mellett az alvászavar, illetve az életminőség javulását tapasztalták probiotikum vagy probiotikumtartalmú étel tartós fogyasztása után [47]. Egy, a közelmúltban megjelent, randomizált, kettős vak, placebokontrollált vizsgálat szerint *Lactobacillus helveticus* és *Bifidobacterium longum* 30 napos alkalmazása szignifikánsan csökkentette a pszichés stressz következményeit, különösen a szomatizációt, a depressziót, az ingerlékenységet, a szorongást, és javította a problémamegoldási készséget. Különösen figyelemre méltó, hogy csökkentette a vizeletkortizon-ürítést is, ami közismerten megnövekszik stressz hatására [48].

A D-vitamin hatása

A fagocitózis és a patogén baktériumok lebontásának patogenetikai jelentőségét támasztják alá a D-vitaminnal szerzett klinikai tapasztalatok is. Ma már közismert, hogy a D-vitamin segíti az immunrendszert a fagocitózisban, de hormonszerű hatásánál fogva fontos szerepe van az antimikrobiális fehérjék (cathelicidin, defensin stb.) szintézisében is. Ezek a lizoszomális fehérjék a patogén baktériumok elpusztításában és lebontásában vesznek részt. A D-vitamin szerepét a szorongás és depresszió kialakulásában több vizsgálat is igazolta. A gyomor-bél panaszok, illetve a depressziós tünetek szezonális megjelenése vagy fellángolása és súlyosbodása már önmagában is a napfény, illetve a D-vitamin hatásával hozható összefüggésbe. Epidemiológiai vizsgálatok megerősítették, hogy a vér alacsonyabb D-vitamin-szintje növeli a depresszió kialakulásának kockázatát [49]. Egy norvég munkacsoport közel 22 ezer középkorú és idősebb személy táplálkozási szokásait vizsgálva arra a következtetésre jutott, hogy a csukamájolaj fogyasztása szignifikánsan csökkenti a szorongásos és depressziós tünetek előfordulását az általános populációban [50]. Mindezt megerősítik az intervenció vizsgálatok tapasztalatai is depressziós betegeken [51]. A csukamájolaj kedvező hatásában minden bizonnyal szerepe van az A-vitaminnak is, ugyanis az

A- és D-vitamin-receptorok heterodimert alkotnak, és az A-vitaminnak fontos szerepe van a mucintermelésben.

Az ómega-3 zsírsavak hatása

Az ómega-3 telítetlen zsírsavak minden sejtmembrán nélkülözhetetlen alkotórészei. Az idegszövet különösen gazdag ómega-3 zsírsavakban, mindenekelőtt docosahexénsavban (DHA). Élettani szerepük egyrészt a transzmembrán folyamatok szabályozása, mint a receptorok és ioncsatornák működése, másrészt szubsztrátként szolgálnak az eicosanoidok bioszintéziséhez. Több vizsgálat is felhívta a figyelmet az alacsonyabb ómega-3 telítetlen zsírsav szintje és a depresszió közötti összefüggésre [52]. Ugyancsak klinikai vizsgálatok szerint az ómega-3 zsírsavak gyulladáscsökkentő hatásuk révén kedvezően befolyásolják a depresszió tüneteit. A legutóbbi időben két intervenciós vizsgálattal egyértelműen igazolták az ómega-3-bevitel pozitív hatását [53].

A B-vitamin hatása

A B-vitaminok meghatározó szerepet játszanak a szénhidrát-anyagcserében általában, de különösen az idegsejtek anyagcseréjében. A B-vitaminok bevétele javíthatja az idegsejtek szénhidrát-anyagcseréjét. Régóta ismert, hogy a magasabb homocisztein- és alacsonyabb B₉-vitamin- (folsav-) szint időskorban fokozza a depresszió kialakulásának kockázatát. Egy most megjelent randomizált, kettős vak, placebokontrollált klinikai tanulmány szerint B₆-vitamin, B₉-vitamin és B₁₂-vitamin bevétele a homociszteinszint csökkentésével együtt fokozza a szokásos antidepresszáns kezelés hatását időskorban [54].

Következtetések

Az ismertetett irodalmi adatok arra utalnak, hogy az a koncepció, miszerint a depresszió egy stressz által kiváltott pszichiátriai megbetegedés, napjainkban jelentős változáson megy keresztül. A klinikai kép a pszichés tünetek mellett magában foglalja a kognitív funkciók romlását, a hormonális diszfunkciót, a szenzomotoros elváltozásokat, míg a patomechanizmusban az ingerátviteli zavarok mellett a neuroplaszticitás csökkenése és a napi ritmus eltolódása játszhat szerepet. Ugyancsak nagyszámú megfigyelés utal arra, hogy a depresszió kialakulásában a gyulladásnak patogenetikai szerepe van, vagy éppen a depresszió egy szisztémás gyulladós szindróma neuropszichiátriai megjelenése lehet. A gyulladás leggyakrabban a gyomor-bélrendszerből indul ki. A baktériumflóra és a nyálkahártya szimbiózisa – a nyálkahártya-ökoszisztéma – egyrészt a baktériumflórát, másrészt a nyálkahártyát károsító behatások miatt felborulhat. A nyálkahártya helyi gyulladása proinflammatorikus citokinek, neuropeptidek és eicosanoidok felszabadulása révén szisztémás gyulladást okoz, amelynek

hatása több szervet érinthet, így az agyat is. A gyulladás, az intracelluláris Ca²⁺-szint emelésével fokozza az anyagcserét, majd a fiziológias határon túl a mitokondriális anyagcsere összeomlását okozza. Következésképpen a depresszióra jellemző tünetek a sejtananyagcsere mindenkori állapotának függvényei. A baktériumflóra és a nyálkahártya szimbiózisának helyreállítása, ezáltal a gyulladás kialakulásának megakadályozása egy új lehetőség a depresszió kezelésére. Klinikai vizsgálatok, köztük randomizált, kettős vak, placebokontrollált tanulmányok igazolják, hogy a probiotikumok, a D-vitamin, a B-vitamin-komplex és az ómega-3 zsírsavak bevétele javítja a stressztoleranciát, a szorongás és a depresszió tüneteit. Rendszeres szedése helyreállítja a baktériumflóra és a nyálkahártya szimbiózisát és ezáltal kapcsolja azokat a gyulladós ingereket, amelyek az agy kóros aktivitását okozzák. Mindezekből az eredményekből az is kitűnik, hogy egy olyan bonyolult mechanizmusú és változatos klinikai tüneteket okozó betegségben, mint a depresszió, eredményesebb megelőzés, illetve kezelés remélhető, ha a készítmény több támadási ponton fejti ki hatását. Az itt felsorolt anyagok közül a probiotikumok töltik be a központi szerepet a bélflóra és a gazdaszervezet fiziológias kölcsönhatásának helyreállításában, mindenekelőtt a veseszűletett immunitás (fagocitózis, intracelluláris katabolizmus) fokozásával. A D-vitamin, a B-vitamin-komplex és az ómega-3 zsírsavak ezeket a hatásokat felerősítik, illetve kiegészítik a nyálkahártya-funkciókra kifejtett hatásuk révén.

Köszönetnyilvánítás

A jelen munka az Új Széchenyi Terv KMOP-2011.1.1.4/B-2011-0024 *Új gyógyászati termékek kifejlesztése nanotechnológia alkalmazásával a Nutripharma Kft.-nél* című pályázat támogatásával készült.

A szerzők ezúton fejezik ki köszönetüket Fehér Livia grafikusnak az illusztráció elkészítéséért.

Irodalom

- [1] Vamos, E. P., Mucsi, I., Keszei, A. és mtsai: Comorbid depression is associated with increased healthcare utilization and lost productivity in persons with diabetes: a large nationally representative Hungarian population survey. *Psychosom. Med.*, 2009, 71, 501–507.
- [2] Gelenberg, A. J.: The prevalence and impact of depression. *J. Clin. Psychiatry*, 2010, 71, e06.
- [3] Williams, L., Jacka, F., Pasco, J. és mtsai: The prevalence of mood and anxiety disorders in Australian women. *Australas. Psychiatry*, 2010, 18, 250–255.
- [4] King-Kallimanis, B., Gum, A. M., Kohn, R.: Comorbidity of depressive and anxiety disorders for older Americans in the national comorbidity survey-replication. *Am. J. Geriatr. Psychiatry*, 2009, 17, 782–792.
- [5] DeVeau-Geiss, A. M., West, S. L., Miller, W. C. és mtsai: Depression and comorbid panic in primary care patients. *J. Affect. Disord.*, 2010, 123, 283–290.
- [6] Aguglia, A., Salvi, V., Maina, G. és mtsai: Fibromyalgia syndrome and depressive symptoms: Comorbidity and clinical correlates. *J. Affect. Disord.*, 2011, 128, 262–266.

- [7] *Disner, S. G., Beevers, C. G., Haigh, E. A. és mtsa:* Neural mechanisms of the cognitive model of depression. *Nat. Rev. Neurosci.*, 2011, 12, 467–477.
- [8] *Lewy, A. J., Rough, J. N., Songer, J. B. és mtsai:* The phase shift hypothesis for the circadian component of winter depression. *Dialogues Clin. Neurosci.*, 2007, 9, 291–300.
- [9] *Pittenger, C., Duman, R. S.:* Stress, depression, and neuroplasticity: a convergence of mechanisms. *Neuropsychopharmacology*, 2008, 33, 88–109.
- [10] *Bender, R. E., Alloy, L. B.:* Life stress and kindling in bipolar disorder: review of the evidence and integration with emerging biopsychosocial theories. *Clin. Psychol. Rev.*, 2011, 31, 383–398.
- [11] *Gardner, A., Boles, R. G.:* Beyond the serotonin hypothesis: mitochondria, inflammation and neurodegeneration in major depression and affective spectrum disorders. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry*, 2011, 35, 730–743.
- [12] *Aszalós Zs.:* Néhány gastrointestinalis kórkép neurológiai és pszichiátriai vonatkozása. *Orv. Hetil.*, 2008, 149, 2079–2086.
- [13] *Lok, E. Y., Mok, C. C., Cheng, C. W. és mtsai:* Prevalence and determinants of psychiatric disorders in patients with rheumatoid arthritis. *Psychosomatics*, 2010, 51, 338–338.e8
- [14] *Bachen, E. A., Chesney, M. A., Criswell, L. A.:* Prevalence of mood and anxiety disorders in women with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.*, 2009, 61, 822–829.
- [15] *Wallin, M. T., Wilken, J. A., Turner, A. P. és mtsai:* Depression and multiple sclerosis: Review of a lethal combination. *J. Rehabil. Res. Dev.*, 2006, 43, 45–62.
- [16] *Egede, L. E., Ellis, C.:* Diabetes and depression: global perspectives. *Diabetes Res. Clin. Pract.*, 2010, 87, 302–312.
- [17] *Fraguas, R., Isifescu, D. V., Bankier, B. és mtsai:* Major depressive disorder with anger attacks and cardiovascular risk factors. *Int. J. Psychiatry Med.*, 2007, 37, 99–111.
- [18] *Luppino, F. S., de Wit, L. M., Bouvy, P. F. és mtsai:* Overweight, obesity, and depression: a systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *Arch. Gen. Psychiatry*, 2010, 67, 220–229.
- [19] *Potter, G. G., Steffens, D. C.:* Contribution of depression to cognitive impairment and dementia in older adults. *Neurologist*, 2007, 13, 105–117.
- [20] *Ravina, B., Camicioli, R., Como, P. G. és mtsai:* The impact of depressive symptoms in early Parkinson disease. *Neurology*, 2007, 69, 342–347.
- [21] *Brody, B. L., Gamst, A. C., Williams, R. A. és mtsai:* Depression, visual acuity, comorbidity, and disability associated with age-related macular degeneration. *Ophthalmology*, 2001, 108, 1893–1900.
- [22] *Bombardier, C. H., Fann, J. R., Temkin, N. R. és mtsai:* Rates of major depressive disorder and clinical outcomes following traumatic brain injury. *JAMA*, 2010, 303, 1938–1945.
- [23] *Kroenke, K., Theobald, D., Norton, K. és mtsai:* The Indiana Cancer Pain and Depression (INCPAD) trial Design of a telecare management intervention for cancer-related symptoms and baseline characteristics of study participants. *Gen. Hosp. Psychiatry*, 2009, 31, 240–253.
- [24] *Miller, A. H., Maletic, V., Raison, C. L.:* Inflammation and its discontents: the role of cytokines in the pathophysiology of major depression. *Biol. Psychiatry*, 2009, 65, 732–741.
- [25] *Turnbaugh, P. J., Gordon, J. I.:* The core gut microbiome, energy balance and obesity. *Physiol.*, 2009, 587, 4153–4158.
- [26] *Resta, S. C.:* Effects of probiotics and commensals on intestinal epithelial physiology: implications for nutrient handling. *J. Physiol.*, 2009, 587, 4169–4174.
- [27] *Adams, C. A.:* The probiotic paradox: live and dead cells are biological response modifiers. *Nutr. Res. Rev.*, 2010, 23, 37–46.
- [28] *Jeukendrup, A. E., Vet-Joop, K., Sturk, A. és mtsai:* Relationship between gastro-intestinal complaints and endotoxaemia, cytokine release and the acute-phase reaction during and after a long-distance triathlon in highly trained men. *Clin. Sci. (Lond)*, 2000, 98, 47–55.
- [29] *Erridge, C., Attina, T., Spickett, C. M. és mtsa:* A high-fat meal induces low-grade endotoxemia: evidence of a novel mechanism of postprandial inflammation. *Am. J. Clin. Nutr.*, 2007, 86, 1286–1292.
- [30] *Szelényi, J., Vizi, E. S.:* The catecholamine cytokine balance: interaction between the brain and the immune system. *Ann. N Y Acad. Sci.*, 2007, 1113, 311–324.
- [31] *Clement, H. W., Vazquez, J. F., Sommer, O. és mtsai:* Lipopolysaccharide-induced radical formation in the striatum is abolished in Nox2 gp91phox-deficient mice. *J. Neural. Transm.*, 2010, 117, 13–22.
- [32] *Howren, M. B., Lamkin, D. M., Suls, J.:* Associations of depression with C-reactive protein, IL-1, and IL-6: a meta-analysis. *Psychosom. Med.*, 2009, 71, 171–186.
- [33] *Ibi, M., Matsuno, K., Shiba, D. és mtsai:* Reactive oxygen species derived from NOX1/NADPH oxidase enhance inflammatory pain. *J. Neurosci.*, 2008, 28, 9486–9494.
- [34] *Hartman, J. M., Berger, A., Baker, K. és mtsai:* Quality of life and pain in premenopausal women with major depressive disorder: the POWER Study. *Health Qual. Life Outcomes*, 2006, 4, 2.
- [35] *Geraciotti, T. D. Jr., Carpenter, L. L., Owens, M. J. és mtsai:* Elevated cerebrospinal fluid substance P concentrations in posttraumatic stress disorder and major depression. *Am. J. Psychiatry*, 2006, 163, 637–643.
- [36] *Ebner, K., Singewald, N.:* The role of substance P in stress and anxiety responses. *Amino Acids*, 2006, 31, 251–272.
- [37] *Herpfer, I., Katzen, M., Feige, B. és mtsai:* Effects of substance P on memory and mood in healthy male subjects. *Hum. Psychopharmacol.*, 2007, 22, 567–573.
- [38] *Tassoni, D., Kaur, G., Weisinger, R. S. és mtsa:* The role of eicosanoids in the brain. *Asia Pac. J. Clin. Nutr.*, 2008, 17(Suppl. 1), 220–228.
- [39] *Akhondzadeh, S., Jafari, S., Raisi, F. és mtsai:* Clinical trial of adjunctive celecoxib treatment in patients with major depression: a double blind and placebo controlled trial. *Depress. Anxiety*, 2009, 26, 607–611.
- [40] *Weinstein, A. A., Deuster, P. A., Francis, J. L. és mtsai:* Neurohormonal and inflammatory hyper-responsiveness to acute mental stress in depression. *Biol. Psychol.*, 2010, 84, 228–234.
- [41] *Lin, L., Li, Q., Sapolsky, R. és mtsai:* Transient gastric irritation in the neonatal rats leads to changes in hypothalamic CRF expression, depression- and anxiety-like behavior as adults. *PLoS One*, 2011, 6, e19498.
- [42] *Maddock, R. J., Carter, C. S., Gietzen, D. W.:* Elevated serum lactate associated with panic attacks induced by hyperventilation. *Psychiatry Res.*, 1991, 38, 301–311.
- [43] *Dager, S. R., Friedman, S. D., Parow, A. és mtsai:* Brain metabolic alterations in medication-free patients with bipolar disorder. *Arch. Gen. Psychiatry*, 2004, 61, 450–458.
- [44] *Ben-Shachar, D., Karry, R.:* Neuroanatomical pattern of mitochondrial complex I pathology varies between schizophrenia, bipolar disorder and major depression. *PloS One*, 2008, 3, e3676.
- [45] *Diop, L., Guillou, S., Durand, H.:* Probiotic food supplement reduces stress-induced gastrointestinal symptoms in volunteers: a double-blind, placebo-controlled, randomized trial. *Nutr. Res.*, 2008, 28, 1–5.
- [46] *Drouault-Holowacz, S., Bieuvelet, S., Burckel, A. és mtsai:* A double blind randomized controlled trial of a probiotic combination in 100 patients with irritable bowel syndrome. *Gastroenterol. Clin. Biol.*, 2008, 32, 147–152.
- [47] *Yamamura, S., Morishima, H., Kumano-go, T. és mtsai:* The effect of *Lactobacillus helveticus* fermented milk on sleep and health perception in elderly subjects. *Eur. J. Clin. Nutr.*, 2009, 63, 100–105.
- [48] *Messaoudi, M., Lalonde, R., Violle, N. és mtsai:* Assessment of psychotropic-like properties of a probiotic formulation (Lacto-

- (Fehér János dr.,
00187 *Roma*, Via Sardegna, 139
e-mail: j.fehér@libero.it)

Tisztelt Olvasónk!

Kórházak, egészségügyi intézmények, tudományos társaságok **szakmai és továbbképző programjait**, az egészségüggyel, az orvostudománnyal kapcsolatos **pályázatok felhívásait, ösztöndíj-felhívásait** és a kórházak, az egészségügyi intézmények **pályázati hirdetményeit** kedvezményes áron tudjuk közölni lapunkban.

Szódíj: 25 Ft + áfa
Előfizetőink hirdetéseit 70 szó terjedelemben térítésmentesen jelentetjük meg.

A hirdetés megrendelhető e-mailen,
a Budai.Edit@akkrt.hu címen.

A számla kiegyenlítése átutalással vagy a kiadó által küldött csekk befizetésével lehetséges.