

A szezonális depresszió etiopatológiája és terápiás lehetőségei

MOLNÁR ESZTER¹, GONDA XÉNIA², RIHMER ZOLTÁN², BAGDY GYÖRGY^{1, 3, 4}

¹Gyógyszerhatástani Intézet, Semmelweis Egyetem, Gyógyszerésztudományi Kar, Budapest

²Klinikai és Kutatási Mentálhigiénés Osztály, Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Kútvölgyi Klinikai Tömb, Budapest

³MTA-SE Neurokémiai Munkacsoport, Budapest

⁴MTA-SE Neuropszichofarmakológiai Munkacsoport, Budapest

A szezonális affektív zavar (seasonal affective disorder – SAD) hátterének megértéséhez összetett biológiai, pszichés mechanizmusok és környezeti faktorok szerepét kell figyelembe venni. Cikkünk célja, hogy áttekintsük a szezonális affektív zavar etiopatológiájával kapcsolatos elméleti koncepciókat és ezek alapján a szezonális affektív zavar terápiás lehetőségeit. A zavarral kapcsolatos elméletek kiindulópontja egyrészt a cirkadián ritmus és a monoaminerg neurotranszmitter rendszer szezonális affektív zavarban leírt eltérése, míg más elméleti megközelítések a D₃ vitamin szerepét, illetve a kognitív-viselkedéslélektani jellegzetességeket hangsúlyozzák. Az egyes elméletek önmagukban nem magyarázzák maradéktalanul a szezonális affektív zavar patofiziológiáját, erre jelenthet megoldást az integratív kettős érzékenység elmélet. Az elméleti áttekintés mellett ismertetjük ezen koncepciókra épülő terápiás lehetőségeket. A szezonális affektív zavar kezelésének gyakorlatában a leginkább bevált kezelési stratégiák a fényterápia, az antidepresszív szerek és a pszichoterápia kombinációi.

Kulcsszavak: szezonális affektív zavar, depresszió, cirkadián ritmus, farmakoterápia, fényterápia, D₃ vitamin

A szezonális affektív zavar (seasonal affective disorder – SAD) (Rosenthal és mtsai, 1984) az egyik legjobb példája a közvetlen környezeti faktorok emberre gyakorolt összetett pszicho-fiziológiai hatásának. Mivel a SAD-ben a depressziós epizódok bizonyos évszakhoz kötötten jelennek meg, a szervezetet érő hatások vizsgálatával, azok szelektív szabályozásával közelebb kerülhetünk a betegség kialakulásának megértéséhez.

Alapvetően téli és nyári típusú depressziót különböztetünk meg. A zavarok kialakulásának hátterében összetett biológiai és pszichés mechanizmusok azonosíthatók, a betegségek középpontjában azonban az évszakok váltakozása áll. A környezeti faktorok ezen fluktuációjára a szervezet különböző mértékben reagál, így a szinte mérhetlentől egészen az extrém szélsőséges, betegség formában manifesztálódó tünetekig terjed a skála. Ebben az esetben a szezonálisra való érzékenység dimenziójáról, mint vonásról beszélünk, és a kontinuum mentén az egész populáció elhelyezhető. Egy Kasper és munkatársai (1989) által

végzett vizsgálatban a résztvevők 92%-nál találtak valamilyen szezonális ingadozást a hangulatban és/vagy a szomatikus tünetekben.

A betegségként még éppen nem diagnosztizálható, küszöb alatti tüneteket nevezük szubszindrómális szezonális affektív zavarnak. A SAD és a szezonális megjelenése a mérsékelt övben közel hasonlóan mondható, a téli depresszió 2-4%, magyar mintán: 3.4%, a nyári depresszió 0.1-2.1%, magyar vizsgálatban 0.9%; míg a szubszindrómális tünetek előfordulása 7-20%, Magyarországon 7.2% (Muscettola és mtsai, 1995; Mersch és mtsai, 1999; Saarijarvi és mtsai, 1999; Molnár és mtsai, 2010).

A BETEGSÉG ELMÉLETI HÁTTERE ÉS TERÁPIÁS MEGKÖZELÍTÉSE

A téli és nyári típusú depresszió biológiai hátterének feltárására irányuló vizsgálatok aszimmetrikus képet mutatnak: számtalan vizsgálat foglalkozik a mérsékelt övben gyakoribb téli típusúval, míg alig

egy-két tanulmány született a ritkább nyári depresszióval kapcsolatban, ezért cikkünkben elsősorban a téli szezonális affektív zavarra koncentrálnak.

A téli szezonális depresszió kialakulásának hátterét vizsgáló kutatások több elmélet köré csoportosulnak, melyek középpontjában a melatonin, a fáziseltolódást, a monoaminerg neurotranszmisszió eltérései (szerotonin, dopamin, noradrenalin), a szezonális affektív zavarra jellemző kognitív-viselkedési jegyek, illetve a D₃ vitamin állnak, ismert továbbá az elméleteket összegezni kívánó kettős érzékenység hipotézis. A szezonális affektív zavar kezelésében alkalmazott terápiák (fényterápiák, farmakoterápiák, kognitív-viselkedés terápia, melatonin, D₃ vitamin, testmozgás, levegő negatív ionizálása) nagyrészt a fentebbi elméleteken alapulnak.

Cirkadián ritmus zavar

Melatonin elmélet

A téli típusú szezonális affektív zavar esetében a tüneti képet 65-85%-ban a DSM-IV szerinti atípusos depresszió tünetei, a megnövekedett alvás, illetve a fokozott szénhidrát bevitel miatti testsúlygyarapodás dominálják. E tünetek nagyon hasonlóak a téli álmodó alvó emlősök viselkedéséhez, ami egyes elképzelések szerint az emberekénél, az evolúció során visszamaradt, az energia téli konzerválására irányuló kísérlet (Rosenthal és mtsai, 1987).

Az állatokkal való további párhuzamot erősíti a melatonin feltételezett szerepe a SAD kialakulásában. Emlősökben a melatonin közrejátszik a téli álmodó alvó állatokban fokozódik a melatoninintermelés. Tavasszal és nyáron a nappali órák hosszabbodásával pedig a melatoninintermelés csökken, az állatok energiaszintje emelkedik, és előkészül a terep a szaporodási ciklus számára (Olney és mtsai, 1999).

A melatoninintermelés során a retinába belépő fényt a melanopszint tartalmazó ganglionsejtek érzékelik és a tractus retinohypothalamicuson keresztül a látóidegpályák kereszteződése fölött található hypothalamikus suprachiasmaticus magokat (SCN) stimulálja. Az SCN közvetett úton jeleket továbbít a tobozmirigybe, ahol gátlódik a szerotonin melatoninná való átalakulása. Az éjszaka beálltával, a fény hiányával megszűnik a gátlás, a tobozmirigy elkezd a melatonin előállítását, úgy, hogy a szerotonin először acetilálódik, majd metilálódva melatonin

képződik. A vér melatoninintermelése az éjszaka során éri el a csúcspontot, majd a következő órákban csökken, a nappali órákban pedig jellemzően alacsonyan marad. A melatoninintermelés kezdete és időtartama tehát a napok és éjszakák hosszával szorosan összefügg (Monteleone és Maj, 2008). A melatoninintermelésének kezdetét úgy állapítják meg, hogy gyenge fényben (~10 lux) monitorozzák a vérplazma melatoninintermelését. A félhomályban mért melatoninintermelés kezdetét (dim light melatonin onset – DLMO) 10 pg/ml plazmaszint elérésétől számítják a cirkadián hatásra beálló biológiai éjszakát (Lewy, 2002).

A téli depresszió melatoninintermeléséről szerint a betegeknek a téli hónapok során meghosszabbodik a melatoninintermelés periódusa, ebből következően nappali melatoninintermelésük magasabb, mint a SAD-ben nem szenvedőknél (Danilenko és mtsai, 1994; Wehr és mtsai, 2001; McClung, 2007). A napok rövidülésével csökken a retinába beérkező fény mennyisége, rövidebb ideig gátlódik a tobozmirigy, a melatoninintermelésre álló idő így megnő. Wehr és munkatársai szezonális depressziós nőket vizsgálva azt találták, hogy a téli hónapok során a melatoninintermelésének ideje megnövekedett a nyári hónapokban tapasztalhatóhoz képest. Ezzel szemben a SAD-ben nem szenvedő kontrollcsoportban a melatoninintermelésük nem mutatott ingadozást az évszakokkal (Wehr és mtsai, 2001). Más vizsgálatok azonban egészséges emberekénél is kimutatták a melatoninintermelés évszakokhoz kötött ingadozását (Morera és Abreu, 2006), sőt olyanokat is találtak, akiknél a nyári időszakban mérték a magasabb melatoninintermelést (Honma és mtsai, 1992). A vizsgálatok eltérő eredményei származhatnak abból is, hogy a Föld különböző pontján végzetek a kísérleteket. Egy Antarktiszon végzett kutatásban, ahol a fény mennyisége szélsőségesen változik, a melatoninintermelésének erőteljes szezonális ingadozását mutatták ki (Yoneyama és mtsai, 1999). A melatoninintermelés 24 órás elválasztásának mintázata nem különbözött a szezonális affektív zavarban szenvedő és az egészséges emberek között (Checkley és mtsai, 1993), mitöbb, további vizsgálatokban nem találtak eltérést a SAD-ben szenvedők melatoninintermelésében vagy a napi ritmusában (Srinivasan és mtsai, 2006).

Cirkadián fáziseltolódás elmélet (Circadian Phase Shift Hypothesis)

Lewy és munkatársai elmélete szerint a lerövidült téli napok egyben a biológiai napot is lerövidítik, így folyamatos eltolódás veszi kezdetét a biológiai napokban (Lewy és mtsai, 1980; Lewy és mtsai, 1987).

A fáziseltolódás elmélet szerint a téli depresszió a szervezet 24 órás alvás-ébredés ciklusában bekövetkező zavar, mely során felborul a működés megszokott ritmusa (Lewy és mtsai, 1982). A késői hajnalodással és a rövidebb nappalal éppúgy megzavarodik a ciklus, mintha időzónákat repülne át az ember (jet lag) (Lewy, 2002). Azonban míg a jet lag-nél néhány napon belül visszaáll a szervezet működése, és a napi ritmus megint szinkronba kerül a nappalokkal és az éjszakákkal, addig az évszakhoz kötött hangulatzavarok esetében az alkalmazkodás csaknem öt hónapot vesz igénybe.

Jet lag kétféle módon alakulhat ki, ha keletről nyugatra repülünk (phase-advanced – előrehaladott fázis), illetve ha nyugatról keletre (phase-delayed – késleltetett fázis). Lewy szerint a téli depresszióban szenvedő betegek cirkadián ritmusa késleltetett fázisú (Lewy és mtsai, 1985; Lewy és mtsai, 1988), és ennek megfelelően vizsgálatuk szerint a reggeli fényterápiás kezelés sokkal eredményesebb az este alkalmazottnál (Lewy és mtsai, 1987), ugyanis a reggeli fény segít visszaállítani a szervezet melatoninintermelését a normális időintervallumba, míg az esti további eltolódást okoz a cirkadián ritmusban. A nap közepén végzett fényterápiás kezelés nem hat a cirkadián ritmusra és nincs terápiás hatása (Lewy és mtsai, 1985; Lewy és mtsai, 1987; Lewy és mtsai, 1988). A legtöbb vizsgálatban a reggel alkalmazott fényterápia hatékonyabb antidepresszív hatással bír, mint az esti (Eastman és mtsai, 1998; Lewy és mtsai, 1998; Terman és mtsai, 1998), és így alátámasztani látszik a fáziseltolódás elméletet. Azonban nem minden vizsgálat igazolta egyértelműen a fáziseltolódás elmélet alapján felállított kezelés protokollját (Murray és mtsai, 2006), ugyanis más vizsgálatokban az esti kezelés is antidepresszív hatással bírt (ahelyett, hogy a cirkadián ritmus további késleltetésével a depresszív tüneteket súlyosbítaná) (Lewy és mtsai, 1998), ráadásul további kutatásokban az esti fényterápia antidepresszív hatása megegyezett a reggel végzett kezelésével (Wirz-Justice és mtsai, 1993).

Azok a kutatások, melyek szigorúbb metodikával vizsgálják a cirkadián ritmust, nem találtak sem cirkadián diszregulációt, sem pedig a kortizol, a prolaktin, a thyrotropin és a testhőmérséklet 24 órás ritmusának eltéréseit szezonális affektív zavarban szenvedő betegeknél (Checkley és mtsai, 1993; Eastman és mtsai, 1993; Oren és mtsai, 1996; Lam és Levitan, 2000). A fáziseltolódás jelenlétét azonban nehézkes megállapítani az olyan külső zeitgeberek, mint a fény mennyisége, az alvási szokások és az aktivitás befolyásoló hatása miatt. A DLMO módszer

segítségével vizsgált szezonális affektív zavarban szenvedő betegek cirkadián ritmusa (mely így relatíve mentes a külső zeitgeberektől) azonban nagyrészt késleltetett fázisú volt (Lewy és mtsai, 1998; Lewy, 2002). Terman és munkatársai (2001) vizsgálatában további bizonyítékokat találtak a fáziseltolódás hipotézis mellett, kutatásukban az eltolódás mértékét a DLMO és a fény szembeni expozíció (fényterápia) között eltelt idő jelentette.

A késleltetett fázisú cirkadián ritmus és a születési évszak összefüggései

Az egészséges emberek körében végzett kutatások is kimutattak cirkadián fázis eltolódást, azaz valamelyik kronotípusba való tartozást. Egészséges populáció esetében körülbelül 60%-ban nincs preferencia, 20% az előrehaladott fázisú vagy reggeli (pacsirta típusú) cirkadián és 20% a késleltetett fázisú vagy esti (bagoly típusú) cirkadián preferenciát mutatók csoportjában tartozik (Natale és mtsai, 2005). Egészséges emberek körében a hangulat szezonális fluktuációja elsősorban az esti típusúnál figyelhető meg (Natale és mtsai, 2005). Az esti vagy bagoly típusú nem-szezonális depressziósok körében súlyosabbak a depresszió tünetei, mint a pacsirta típusúakénál, és esetükben sokkal gyakrabban figyelhető meg a depresszió szezonális (téli) incidenciája is (Murray és mtsai, 2003).

Kutatások szerint összefüggés mutatható ki az egyes betegségekre való hajlam és a születési szezonális közönség között (Castrogiovanni és mtsai, 1998). A bagoly típusú, esti cirkadián preferenciát mutatók körében gyakoribb a tavaszi-nyári születés. Feltételezések szerint a születéskor tapasztalt fotoperiódus jelentős befolyással bírhat, így a tavaszi-nyári időszakban tapasztalt megnövekedett fotoperiódus a belső órát a hosszabb napokhoz állítja, ami kedvez a késleltetett fázisú cirkadián ritmus kialakulásának (szemben az őszi-téli születéskor tapasztalható rövidebb fotoperiódussal) (Natale és mtsai, 2002, 2007).

A téli depressziós betegek körében végzett kutatások szerint szignifikánsan többen születtek a tavaszi-nyári időszakban, mint az őszi-téli periódusban (Natale és mtsai, 2007; Pjrek és mtsai, 2007b). Más vizsgálat azonban nem talált egyértelmű összefüggést (Eagles és mtsai, 2007). Levitan és munkatársai (2006) elhízással küzdő szezonális depressziós nők születési évszakát vizsgálták a dopamin D4 receptor gén 7R +/- alléllal összefüggésben. Eredményeik alapján a DRD4 7R allélt hordozó tavasszal született szezonális depressziós nők körében szignifikánsan magasabb volt a maximális BMI, mint a többi csoportban.

A szezonális affektív zavar cirkadián ritmus elméletein alapuló terápiák

Fényterápiás kezelés

A fényterápia a téli szezonális depresszió kezelésének aranystandardja, így a legtöbbet alkalmazott és kutatott, természetes terápiás eljárás. Naponta legalább 2-3 órán át tartó 2500 luxos, vagy napi fél órán át tartó 10 000 luxos, fehér, fluoreszcens megvilágítás szükséges a terápiás hatékonyság elérése érdekében (egy erősen megvilágított szoba 400-500 lux). A napfelkeltekor végzett kezelés hatékonyabb a nap többi részében végzetthez képest, a terápiás válasz megjelenése 1-3 hét, és a kezelés elhagyását követően körülbelül ugyanennyi idő alatt térnek vissza a tünetek. A terápiát a tavaszi remissziós időszakig kell folytatni, azonban a tünetek konszolidálódását követően a napi adagot egyénileg mérlegelve 15-20 perces kezelésre lehet csökkenteni. A kezelés alatt a beteg a fényforrással szemben, körülbelül egy méterre tartózkodik (ül, olvas, dolgozik), félig oldalt tekintő helyzetben, nem szükséges szembehelyezkedni, ill. belenézni a fénybe, a szemeknek azonban végig nyitva kell maradnia (Terman és Terman, 2005; Westrin és Lam, 2007). Terman és munkatársai (2001) mérései alapján a fényterápia antidepresszív hatásának maximalizálása érdekében a reggeli fényterápiát 8.5 órával a DLMO-t követően érdemes elvégezni. A remissziót követően, a következő év kora őszi időszakában megkezdett fényterápiás kezelés kivédheti a súlyosabb tünetek megjelenését a következő téli időszakban (Partonen és Lonnqvist, 1996).

A fényterápiának is lehetnek mellékhatásai, elsősorban fejfájás, émelygés, hányinger, homályos látás, a szemek megerőltetése, agitáció, néhány esetben, a kezelést követő napokban hipománia is kialakulhat. A fényterápia alkalmazásának nincs abszolút ellenjavallata (rethinopathia esetén relatív az ellenjavallat), azonban bipoláris I zavarban (depresszió mániával) a fényterápiát javasolt hangulatstabilizálóval kombinálni (Terman és Terman, 2005; Westrin és Lam, 2007).

Fontos figyelembe venni, hogy a fényterápiás kezelés (mint monoterápia) nem mindenki számára megfelelő, Terman és munkatársai (1989) vizsgálatában a betegek 47%-nál nem érte el a kívánt terápiás hatást, és mindössze 43%-uknál jelentkezett a teljes remisszió a kezelés végére.

Hajnal szimulálása (Dawn simulation)

Ez a technika a nyári hajnalodást szimulálja egy lámpa segítségével a hálószobában, és azon a megfigyelésen

alapszik, hogy a reggeli fény képes a cirkadián ritmust korábbra tolni, ezzel javítani a téli depresszió tüneteit. Az elektronikus szerkezet 90 perccel a tervezett ébredés előtt fokozatosan 250 luxig emeli a szobában a fény mennyiségét, így szimulálva a nyári pirkadatot. Egy APA által készített szisztematikus review öt, a témában végzett kutatás eredményét vetette össze. A meta-analízissel vizsgált hajnalszimuláció hatásának mértéke 0.73 (effect size) volt placebóval szemben, azonban a vizsgálati csoportok mérete miatt további kutatásokra van szükség (Golden és mtsai, 2005).

Melatonin és agomelatin kezelés

A reggeli órákban bevett melatonin késlelteti, a délutáni vagy kora esti órákban bevett adag pedig sietteti a cirkadián ritmust (Lewy, 2002). Lewy elképzelése szerint a jet lag kezelésére ajánlott mennyiségnél (~5 mg) (Zee és Goldstein, 2010) jóval kevesebb melatonin is elegendő lehet a késleltetett fázisú szezonális affektív zavarban szenvedő betegek kezelésére, vizsgálati alapján már 0.5 mg este bevett melatonin korábbra hozta az elalvás idejét (Lewy, 2002). Nagyobb mennyiségű melatoninnak a járművezetést is befolyásoló, álmosító mellékhatása lehet. Ezt kivédendő, a nagyobb mennyiségű melatonin három-négy részletre elosztva, 0.75-1.25 mg-os dózisban az ébredést követő 7-8 órával, 2-3 óránként lehet adagolni (Lewy, 2002). Egy másik kutatás szerint azonban a reggel 7-kor vagy este 11-kor, 1 héten át alkalmazott 5 mg-os melatonin nem javította a depressziós tüneteket téli depressziósokban (Wirz-Justice és mtsai, 1990).

Az agomelatin (MT₁ és MT₂ receptor agonista és szerotonin-2C receptor antagonist) alkalmazását is vizsgálták téli szezonális depressziósok esetében. Egy 37 főt bevonó, tizennégy hetes nyílt vizsgálatban fix, 25 mg/nap dózisu este alkalmazott kezelés a második héttől szignifikánsan csökkentette a SAD tüneteit (Pjrek és mtsai, 2007a).

A ramelteon (MT₁ és MT₂ receptor agonista) hatásosnak bizonyult cirkadián ritmuszavarok és jet lag kezelésében (Srinivasan és mtsai, 2010), azonban szezonális depresszióban még nem vizsgálták.

Neurotranszmitterek

A hangulatzavarok és a cirkadián ritmus biológiai hátterének összefüggései máig nem tisztázottak, de valószínűsíthető, hogy a molekuláris óra hatással van számos neurotranszmitter-rendszer funkciójára is. Napszaki ritmus mutatható ki a szerotonin, noradrenalin és dopamin szintjének változásában,

illetve napszaki ritmust mutat ezen neurotranszmitterek szintézisében szerepet játszó enzimek funkciója is (Weiner és mtsai, 1992; Barassin és mtsai, 2002; Castaneda és mtsai, 2004; Weber és mtsai, 2004).

Bár a dopamin és a noradrenalin szerepét is vizsgálják, elsősorban a szerotonin került a kutatások fókuszába. Szezonális ingadozást mutattak ki egészséges emberek központi és perifériális szerotonin szintjében és a szerotoninviszavételben (Lambert és mtsai, 2002). A hipotalamusz szerotonin szintjének post mortem vizsgálata során erős szezonális ingadozást mértek; jellemzően a december és januári hónapokban voltak a legalacsonyabbak az értékek (Carlsson és mtsai, 1980). A szerotonintranszporter mennyisége télen alacsonyabb, nyáron pedig magasabb a hipotalamuszban (Neumeister és mtsai, 2000), melynek „evésközpontjában” a szerotonin alacsony szintjét teszik felelőssé a téli depressziósok körében a megnövekedett szénhidrátéhségért és bevételért (Mischoulon és mtsai; Rosenthal és mtsai, 1989). Több vizsgálat kimutatta, hogy akár rövid ideig tartó triptofán-depléció is képes megfordítani a fényterápia antidepresszív hatását, alátámasztva ezzel a szerotonin szerepét a SAD patomechanizmusában (Lam és mtsai, 1996; Neumeister és mtsai, 1997). Az agy-gerincvelői folyadékban mért 5-HIAA szint tavasszal a legalacsonyabb, ami feltételezhetően a téli alacsony szerotonin szintből adódik (Brewerton és mtsai, 1988). Kimutatták, hogy egészségeseknél az agyi szerotonintranszporter fehérjék kötési potenciálja magasabb őszele és télen a tavaszi-nyári időszakhoz képest. Továbbá a szerotonintranszporter kötési potenciál értéke negatívan korrelált az átlagos napi napsütés hosszával, míg magasabb kötési potenciál értékeket mértek csökkenő mennyiségű fényben (Praschak-Rieder és mtsai, 2008). A szerotonin szezonális ingadozásban és téli depresszióban játszott szerepére világít rá az is, hogy egy jelentős méretű magyar populációban a szerotonin-2A (5-HTR_{2A}) gén polimorfizmusa erős szignifikáns asszociációt mutatott a fenti paraméterekkel (Molnár és mtsai, 2010).

További vizsgálatok a katekolaminok szerepére világítottak rá a SAD patogenezisében. A retina fényérzékenysége, ami a retinában lévő dopamintól is függ, alacsonyabb a szezonális affektív zavarban szenvedők esetében, mint egészséges kontroll személyekben (Hebert és mtsai, 2004). Neumeister és munkatársai (1998) vizsgálatában fényterápiás kezelést követően remisszióba került téli depressziós betegek esetében a triptofán- és katekolamin depléció egyaránt a tünetek relapszusát eredményezte, ami arra utal, hogy a fényterápia valószínűleg több neurotranszmitter-rendszer

közvetítésével fejt ki hatását. A nyári remissziós fázisban vizsgált szezonális affektív zavarban szenvedő betegek szintén robosztus visszaesést produkáltak katekolamin depléciót követően, alátámasztva ezzel a dopamin és/vagy noradrenalin diszfunkció direkt szerepét a téli depresszióban (Lam és mtsai, 2001a). További vizsgálatokban a trombociták [3H]imipramin kötési sűrűségét (B_{max}) vizsgálták szezonális affektív zavarban szenvedőknél, nem-szezonális depressziósoknál és egészséges alanyoknál fényterápiás kezelés előtt és után. A klinikai tünetek javulásával párhuzamosan a B_{max} is növekedett a szezonális affektív zavarban szenvedő betegekben (Szádóczy és mtsai, 1989; Szádóczy és mtsai, 1991), viszont nem történt változás a B_{max}-ban sem a nem-szezonális depressziósoknál, sem az egészséges csoportban (Szádóczy és mtsai, 1991).

Farmakoterápiás kezelés

A szezonális affektív zavar kezelésében a leggyakrabban alkalmazott gyógyszerek a szelektív szerotonin visszavétel gátlók (SSRI). A fluoxetin (20 mg/nap) (Lam és mtsai, 1995) és a szertralin (50-200 mg/nap) (Moscovitch és mtsai, 2004) bizonyultak a leghatékonyabbnak, de a citalopramról (20-40 mg/nap) (Martiny és mtsai, 2004) is bebizonyosodott, hogy hatékonyabb a placebónál a fényterápiás kezelést követő relapszus kivédésében.

Eszcitaloprammal (10-20 mg/nap) végzett 8 hetes nyílt vizsgálat során szignifikánsan csökkentek a depresszív és az atípusos tünetek (Pae és mtsai, 2008). Pjrek és munkatársai (2009) két, 6 hetes nyílt vizsgálat összevont elemzését (pooled analysis) végezte el eszcitaloprammal (SSRI, 10-20 mg/nap) és reboxetinnel (SNRI, 8 mg/nap). A reboxetin egy hét után, míg az eszcitalopram két hét után csökkentette a tüneteket, azonban a reboxetinnel több kellemetlen mellékhatása volt.

Mindössze egyetlen kutatás során vizsgálták, hogy a kora őszele elkezdett antidepresszáns kezelés kivéd-e a tünetek megjelenését: a bupropion 300 mg/nap dózisban 15.7%-ra csökkentette a téli depressziós epizód visszatérésének valószínűségét. Azonban jelentős placebohatást mértek: a csoport mindössze 28%-ánál jelent meg téli depressziós epizód placebo kezelést követően (Modell és mtsai, 2005). Nyílt klinikai vizsgálatokban a reboxetin is hatékonynak bizonyult a szezonális affektív zavar kezelésében (Hilger és mtsai, 2001), míg a moklobemid csökkentette a depresszió atípusos tüneteit (Lingjaerde és mtsai, 1993).

Egy mindössze 8 szezonális depresszió bevonó kutatásban vizsgálták a mirtazapin hatását. A négy

hetes 30 mg/nap dózisu vizsgálat végén szignifikánsan csökkentek a szezonális depresszió tünetei, a szert jól tolerálhatónak tartották, bár jelentkeztek a szedatív és testsúlyt érintő mellékhatások (Hesselmann és mtsai, 1999).

Az egyik kritika a fényterápiás kezeléssel kapcsolatban, hogy szinte mindig az antidepresszáns kezeléshez viszonyítva határozzák meg a fényterápia hatékonyságát. Ezért Lam és munkatársai (2006) 96 beteggel végzett kettős vak vizsgálatban nyolc héten keresztül 10 000 lux fényterápiával és placebóval, illetve 100 lux fényterápiával és 20 mg/nap fluoxetinnel kezelték a betegeket. A depresszió pontszám mindkét csoportban csökkent, a válaszára mindkét csoportban 67%, a remissziós ráta a fényterápiás csoportban 50%, a fluoxetin csoportban pedig 54% volt. A fényterápiás kezelést követően a tünetek már 1 hét után javulást mutattak, és kevesebb mellékhatást tapasztaltak a fluoxetinhez képest (agitáció, alvás zavarok és palpítáció), azonban az alkalmazott terápia mindkét csoportban jól tolerálható volt. A súlyosabb tüneteket produkáló betegeket külön vizsgálva szintén nem mutatkozott eltérés a kétféle kezelés hatékonyságában és válasz/remissziós rátában.

Integratív kognitív-viselkedéses modell

Kognitív viselkedésterápiával foglalkozó kutatások rámutattak, hogy a jellegzetes információfeldolgozási és gondolkodási hibák, mint a negatív automatikus gondolatok, diszfunkcionális attitűdök és a negatív attribúciós stílus szezonális depresszióban is azonosíthatók (Hodges és Marks, 1998; Levitan és mtsai, 1998; Rohan és mtsai, 2003; Rohan és mtsai, 2004).

Szintén érdekes összefüggést találtak a téli depresszió és a válaszási stílusok elmélete között. Az elmélet kétféle válaszási stílust feltételez, a rumináló (tépelő, analizáló) és az elterelő (aktív cselekvésesen kerül el a depresszív hangulatot) válaszási stílust (Nolen-Hoeksema és mtsai, 1999). A ruminációs válaszási stílus emelkedett gyakoriságát írták le a szezonális depresszióban. Két vizsgálat is kimutatta, hogy SAD esetében a kora őszi rumináció gyakorisága összefügg a téli depresszió súlyosságával (Rohan és mtsai, 2003; Young és Azam, 2003).

A téli szezonális depresszió integratív kognitív-viselkedéses modelljét Kelly J. Rohan és munkatársai dolgozták ki 2002-ben. Vizsgálataik alapján megkülönböztettek fiziológiai érzékenységet (környezeti ingerre, például a fotoperiódus vagy a cirkadián ritmus változására reagálók) és pszichológiai érzékenységet, ami tartalmazza a negatív kognitív faktorokat

(ide tartoznak a negatív gondolati sémák, a rumináció és a maladaptív sémák) és a viselkedéses faktorokat (viselkedéses előhangoltság, klasszikusan kondicionált pszichofiziológiai feltételes reakciók, melyek az alacsony környezeti fény feltétlen ingerére jelennek meg) (Rohan, 2005).

Az elmélet a SAD kialakulását két lehetséges irányból magyarázza. Az egyik út az olyan környezeti ingerekre kialakult válasz, mint a fény, az évszakok váltakozása, az időjárás, páratartalom, stb., ami a meglévő fiziológiai és a pszichológiai érzékenység együttes jelenlétét és aktiválódását feltételezi. Míg a másik út csak a pszichológiai érzékenység meglétére épít, és a tünetek megjelenését a pszichológiai elvárások, a tanult viselkedések és tapasztalatok már önmagukban is SAD-et aktiváló erejével magyarázza. Az elmélet számol a fiziológiai háttérrel is, de azt állítja, hogy a tünetek „beindulása”, nemcsak a környezeti ingerek felől kezdődhet, hanem a pszichológiai elvárások irányából is. A modell szerint a páciens a téli időszakra eső ismétlődő major depressziós epizód következtében mintegy megelőlegezi, anticipálja a tüneteket a következő őszi folyamán, ezáltal aktiválja a fiziológiai érzékenységét és megjelenik a szezonális ismétlődést mutató depresszió.

Pszichoterápia

A Rohan és munkatársai által kidolgozott kognitív viselkedésterápiás módszer hatékony eljárásnak bizonyult a szezonális affektív zavar kezelésében (Rohan és mtsai, 2004; Rohan és mtsai, 2007). A 12 ülésből álló kezelés során hat héten át heti két 1-1.5 órás ülésre kerül sor, mivel figyelembe kell venni, hogy a depressziós epizód korlátozott ideig (az évszak végéig) áll csak fenn (ha a terápia kitolódna a természetes remissziós időszakra, a hatást nem lehetne egyértelműen a terápiának tulajdonítani). Rohan első és legfontosabb teendőnek tartja visszahozni a páciens a szokásos napi aktivitásszintre, ehhez naplót vezetett a pácienssel, melyben kiemelt szerepe van a kellemes/ pozitív élmények listájának. A kognitív újrastrukturálás során a téli hónapokkal való megküzdés új elemként jelenik meg a depresszió kezelésében. A terápia során a főbb feladatok: a környezet, a kogníciók és a viselkedés szerepének és hatásának tisztázása, tudatosítása a betegségben; a célok megfogalmazásánál a téli időszakokkal való megküzdés javítása; a „téli hibernált” állapotból való kijutás a tevékenységek növelésével, vagy újak keresésével, az alacsony fényvel, időjárással érkező negatív gondolatokkal való megküzdés (Rohan, 2005).

D₃ vitamin

A D₃ vitamin szerepét a szezonális affektív zavar etiológiájában először Stumpf és Privette vetette fel 1989-ben. A 7-dehidrokoleszterin a bőrben ultraibolya B sugárzás hatására D₃ vitaminná alakul, ami előbb a májban, majd a vesében alakul tovább 25-hidroxi-D-vitaminná (25(OH)D), majd tovább az aktív 1.25-dihidroxi-D-vitaminná (1.25(OH)₂D), mely elősegíti a kalcium és a foszfor felszívódását a bélből. Ez a biológiailag aktív metabolit, ami bekötődik a D vitamin receptorokhoz (Bertone-Johnson, 2009). A Föld nagy részén a napsütéses hónapok során elegendő mennyiségű D vitamin termelődik már minimális fény hatására is. Holick és munkatársai (2005) mérése alapján a napközbeni, arcot, karokat és kezeket érő 5-15 perces fény (napsugárzás nélkül is) már elegendő a napi szükségletet fedező körülbelül 1000 NE D₃ vitamin termelődésére. A fénytől elzárt emberek esetében a 800-1000 NE/nap D₃ vitamin bevitel tűnik megfelelőnek az 25(OH)D optimális szintjének eléréséhez (30-40 ng/ml) (Holick, 2008). Ez a mennyiség még bőven a toxikus D vitamin szint alatt marad (≥150 ng/ml), ahhoz ugyanis hosszútávon 10 000 NE/nap dózisban kellene bevinni (Holick, 2008).

A D₃ vitamin depresszió és a SAD kialakulásában betöltött szerepe eddig tisztázatlan. Feltételezések szerint a nyári időszakban a magasabb ultraibolya B sugárzás hatására szintetizálódó több D₃ vitamin enyhíti, illetve megszüntetheti a depressziós tüneteket, míg a téli időszakban a fény hiánya miatt nem termelődik elegendő mennyiségű vitamin (Partonen, 1998). D₃ vitaminhiány esetén erősödik a mellékpajzsmirigy hormontermelése. Idős, nem szezonális depresszióban szenvedő páciensek esetében alacsony szérumszintű 25(OH)D és magas szérumszintű parathormon szintet tapasztaltak (Hoogendijk és mtsai, 2008).

Több randomizált kontrollált kutatás során vizsgálták a kívülről bevitt D₃ vitamin szezonális affektív zavar tüneteit csökkentő hatását, de az eredmények sokszor bizonytalanok, mert a vizsgálat vagy rövid ideig tartott (Lansdowne és Provost, 1998) vagy nagyon kis elemszámú volt (Gloth és mtsai, 1999). Vieth és munkatársai (2004) 82 D₃ vitaminhiányos felnőttet kezeltek három hónapon keresztül két egymást követő télen. Az egyik csoport 4000 NE/nap, míg a másik 600 NE/nap D₃ vitamint kapott decembertől februárig. Enyhe javulást tapasztaltak a jóllétet (well-being) mérő skálán a magasabb dózist szedők esetében, de az eltérés nem volt szignifikáns. Egy másik, 250 nővel végzett (43-72 év) randomizált vizsgálatban a résztvevőket 1 éven át 400 NE±377 mg kalcium/nap vs.

csak kalcium kezelésbe vonták be, monitorozva a depresszív tüneteket és a vér 25(OH)D és 1.25(OH)₂D szérumszintjét, azonban a D₃ vitamin metabolitjainak szintje nem korrelált a depressziószámokkal (Harris és Dawson-Hughes, 1993). Egy ennél sokkal relevánsabb dózissal, 1621 70 év körüli nő bevonásával végzett randomizált vizsgálatban (800 NE D₃ vitamin és 1000 mg/nap kalcium) sem találtak javulást a mentális és fizikai jóllétben a téli időszak alatt (Dumville és mtsai, 2006).

Két kutatás során is vizsgálták a fényterápia D₃ vitamin metabolit szintre gyakorolt hatását, de nem találtak összefüggést, így valószínűtlen, hogy a fényterápia hatására bekövetkező javulás hátterében a D₃ vitamin közvetítő szerepet töltené be (Oren és mtsai, 1994; Partonen és mtsai, 1996).

Kettős érzékenység hipotézis (Dual vulnerability hypothesis)

A szezonális affektív zavar patofiziológiájának heterogenitása vezetett a Young és munkatársai (1991) által leírt majd Lam és munkatársai (2001b) által kiterjesztett kettős érzékenység elméletéhez. A modell szerint a szezonális depresszió és a szezonális kettős érzékenység két különböző irányból indulhat: egyrészt az évszakokra (szezonális faktor), másrészt a depresszióra (depresszió faktor) való érzékenységből. A különböző kiindulási alap hátterében eltérő fiziológiai háttér áll. Például a szezonális faktor mögött a cirkadián ritmus eltérései találhatók, míg a depressziós faktor hátterében a monoamin rendszer diszregulációja vagy pszichés érzékenység (például emelkedett neuroticizmus) áll. A szezonális faktor dominanciája a depressziós faktor nélkül szubszindrómális SAD/szezonalitást okoz, míg a depressziós faktor a szezonális nélkül nem-szezonális depressziós epizódot indukál.

További terápiás módszerek**A levegő negatív ionizálása (Negative air ionization)**

A szezonális affektív zavar elméletei sorából kilógnak a levegő negatív ionizálásával foglalkozó kísérletek. A levegőben található nagymennyiségű pozitív ion károsan befolyásolhatja az egészséget, a negatív ionok ellenben kedvező hatással vannak az egészségre, mint azt régi népi megfigyelések és modern, tudományos kísérletek is igazolták, azonban a kezelés hatásmechanizmusa a mai napig tisztázatlan.

A téli depresszió kezelésében is felmerült a negatív ionizált levegő használata. Terman és munkatársai

(1998) 158 téli depressziós beteget kezeltek fényterápiával (10 000 lux/30 perc), valamint alacsony (1.0×10^4 ion/cm³) illetve magas (2.7×10^6 ion/cm³) negatív ion tartalmú levegővel. A magas iontartalmú levegő a fényterápiához hasonló mértékű antidepresszív hatást fejtett ki.

Egy újabb randomizált, placebo kontrollos vizsgálatban 73 szezonális affektív zavarban szenvedő nőt vetettek alá negatív ion (magas vs. alacsony ion tartalmú levegő) és fényterápiás (10 000 lux vs. 300 lux vörös fény) kezelésnek. A fényterápia bizonyult szignifikánsan a leghatékonyabb kezelésnek, azonban a magas iontartalmú levegő is hatékonyabb volt a két placebo csoporthoz képest (Flory és mtsai, 2010).

Céltzott terápiás testmozgás (physical activity)

A hangulat javítására terápiás célból végzett testmozgás hatékonyságát nem-szezonális depresszióban már bizonyították (Martinsen, 1994; Pinchasov és mtsai, 2000), szezonális depresszió esetén azonban kevesebb adat áll rendelkezésünkre. Koehler és munkatársai (1993) vizsgálatában szezonális affektív zavarban szenvedő betegek 2 héten át reggel 6 és 8 óra között szobabicikli segítségével testmozgást végeztek, a betegek 50%-a mutatott hangulatjavulást. Kurz és munkatársai (1995) 50%-os pontszámcsökkentést mértek a depressziós skálán reggel 7 és 8 között aerobik mozgást végző szezonális affektív zavarban szenvedő betegek és szubszindrómális affektív zavarban szenvedők körében fizikai aktivitást nem végző (olvasó, zenét hallgató) kontroll csoporthoz viszonyítva. Más vizsgálatban egészséges, nem-szezonális és szezonális depressziósokat kezeltek a nap közepén (délután 1 és 2 óra között) fényterápiával és szobabiciklizéssel. Az időpontot a cirkadián ritmus megzavarásának kivédése miatt választották a kutatók, eredményeik alapján a szezonális depressziósok egyformán jól reagáltak mind a fény, mind pedig a testmozgásos kezelésre, míg a nem-szezonális depressziósoknál a testmozgás hatékonyabb volt a fényterápiánál (Pinchasov és mtsai, 2000).

Subszindrómális téli depresszió kezelése

A szubszindrómális szezonális affektív zavarban szenvedők jól reagálnak az olyan klasszikus SAD kezelésekre, mint például fényterápia (Kasper és mtsai, 1988). Esetükben a szabadtéri tevékenységek vagy a délebbi országokba történő utazás pozitív hatással vannak a tünetekre (Westrin és Lam, 2007). A téli szubszindrómális szezonális affektív zavar

kezeléséhez nem szükséges erőteljesebb terápiákat alkalmazni, azonban már egy hetes, reggel végzett egy órás séta javított a tüneteken (Wirz-Justice és mtsai, 1996). Százhusz, irodában dolgozó alkalmazottal végzett kísérletben az erős megvilágításban végzett fitneszedzés hatékonyabb volt a normál megvilágításban végzett tornával, illetve a sima relaxációval szemben (Partonen és mtsai, 1998). Vizsgálták a melatonin hatékonyságát is téli szubszindrómális affektív zavarban. 2 mg/nap melatonin három héten át javított az alvás minőségén és a vitalitáson, emellett a kezelés jól tolerálható volt (Leppamaki és mtsai, 2003). Az orbáncfű (*Hypericum perforatum*) kedvelt természetes gyógymódja az enyhébb depressziós tüneteknek (Sarris és Kavanagh, 2009). Négy hetes, fényterápiával kombinált (3000 lux vs. <300 lux) 900 mg/nap orbáncfű kivonattal történt kezelést követően szignifikánsan csökkentek mindkét csoportban a téli depresszió tünetei (Martinez és mtsai, 1994). Azonban az alacsony elemszám miatt (N=20) az orbáncfű hatékonyságát SAD-ben szélesebb körű kiterjedtebb vizsgálattal kell bizonyítani.

KÖVETKEZTETÉSEK

Mint az a kutatási irányok sokféleségéből látszódik, a szezonális affektív zavar kialakulása heterogén tényezőkre vezethető vissza. Különböző elméleti háttéren, különböző terápiás irányzatok alakultak ki, de ezekből, főleg Magyarországon a hétköznapi orvosi gyakorlatban csak kevés realizálódik. A fényterápia a téli szezonális affektív zavar kísérleti bizonyítékokon alapuló, hatásos, jól tolerálható kezelése, mellette az antidepresszívumok hatékonysága is bizonyított. A legtöbb tanulmány a monoterápia helyett a módszerek kombinációját javasolja a szezonális affektív zavar kezelésében: a fényterápia és az antidepresszívumok, a fényterápia és pszichoterápia vagy az antidepresszívumok és a pszichoterápia együttes alkalmazását véli ideálisan gyorsnak, hatékonynak és a betegek részéről a legmagasabb együttműködési rátát mutató megoldásnak (Rohan és mtsai, 2004; Rohan és mtsai, 2007; Westrin és Lam, 2007). Más típusú kezelések, mint a levegő negatív ionizálása, a D₃ vitamin, a testmozgás és a hajnalszimulálás meggyőző hatékonyságáról még további, nagyobb elemszámú, független kutatócsoport által bizonyított kísérletes eredményre van szükség.

Köszönetnyilvánítás. Munkánkat és kutatásainkat az EU-6 keretprogram LSHM-CT-2004-503474, a TAMOP-4.2.1.B-09/1/KMR-2010-0001 és az ETT 318/041/2009 támogatta.

Levezető szerző: Molnár Eszter, Gyógyszerhatástani Intézet, Semmelweis Egyetem, Gyógyszertudományi Kar, 1089 Nagyvárad tér 4. Tel.: +36 1 459 1495
e-mail: ester_molnar@yahoo.com

IRODALOM

- Barassin S, Raison S, Saboureau M, Bienvenu C, és mtsai (2002): Circadian tryptophan hydroxylase levels and serotonin release in the suprachiasmatic nucleus of the rat. *Eur J Neurosci*, 15: 833-40.
- Bertone-Johnson ER. (2009): Vitamin D and the occurrence of depression: causal association or circumstantial evidence? *Nutr Rev*, 67: 481-92.
- Brewerton TD, Berrettini WH, Nurnberger JI, Jr., Linnoila M. (1988): Analysis of seasonal fluctuations of CSF monoamine metabolites and neuropeptides in normal controls: findings with 5HIAA and HVA. *Psychiatry Res*, 23: 257-65.
- Carlsson A, Svennerholm L, Winblad B. (1980): Seasonal and circadian monoamine variations in human brains examined post mortem. *Acta Psychiatr Scand Suppl*, 280: 75-85.
- Castaneda TR, de Prado BM, Prieto D, Mora F. (2004): Circadian rhythms of dopamine, glutamate and GABA in the striatum and nucleus accumbens of the awake rat: modulation by light. *J Pineal Res*, 36: 177-85.
- Castrogiovanni P, Iapichino S, Pacchierotti C, Pieraccini F. (1998): Season of birth in psychiatry. A review. *Neuropsychobiology*, 37: 175-81.
- Checkley SA, Murphy DG, Abbas M, Marks M, és mtsai (1993): Melatonin rhythms in seasonal affective disorder. *Br J Psychiatry*, 163: 332-7.
- Danilenko KV, Putilov AA, Russkikh GS, Duffy LK, és mtsai (1994): Diurnal and seasonal variations of melatonin and serotonin in women with seasonal affective disorder. *Arctic Med Res*, 53: 137-45.
- Dumville JC, Miles JN, Porthouse J, Cockayne S, és mtsai (2006): Can vitamin D supplementation prevent winter-time blues? A randomised trial among older women. *J Nutr Health Aging*, 10: 151-3.
- Eagles JM, Scott NW, Cameron IM, Wileman SM, és mtsai (2007): Dates of birth and seasonal changes in well-being among 4904 subjects completing the seasonal pattern assessment questionnaire. *J Affect Disord*, 104: 161-5.
- Eastman CI, Gallo LC, Lahmeyer HW, Fogg LF. (1993): The circadian rhythm of temperature during light treatment for winter depression. *Biol Psychiatry*, 34: 210-20.
- Eastman CI, Young MA, Fogg LF, Liu L, és mtsai (1998): Bright light treatment of winter depression: a placebo-controlled trial. *Arch Gen Psychiatry*, 55: 883-9.
- Flory R, Ametepé J, Bowers B. (2010): A randomized, placebo-controlled trial of bright light and high-density negative air ions for treatment of Seasonal Affective Disorder. *Psychiatry Res*, 177: 101-8.
- Gloth FM, 3rd, Alam W, Hollis B. (1999): Vitamin D vs broad spectrum phototherapy in the treatment of seasonal affective disorder. *J Nutr Health Aging*, 3: 5-7.
- Golden RN, Gaynes BN, Ekstrom RD, Hamer RM, és mtsai (2005): The efficacy of light therapy in the treatment of mood disorders: a review and meta-analysis of the evidence. *Am J Psychiatry*, 162: 656-62.
- Harris S, Dawson-Hughes B. (1993): Seasonal mood changes in 250 normal women. *Psychiatry Res*, 49: 77-87.
- Hebert M, Beattie CW, Tam EM, Yatham LN, és mtsai (2004): Electroretinography in patients with winter seasonal affective disorder. *Psychiatry Res*, 127: 27-34.
- Hesselmann B, Habeler A, Praschak-Rieder N, Willeit M, és mtsai (1999): Mirtazapine in Seasonal Affective Disorder (SAD): A Preliminary Report. *Hum Psychopharmacol. Clin. Exp.*, 14: 59-62.
- Hilger E, Willeit M, Praschak-Rieder N, Stastny J, és mtsai (2001): Reboxetine in seasonal affective disorder: an open trial. *Eur Neuropsychopharmacol*, 11: 1-5.
- Hodges S, Marks M. (1998): Cognitive characteristics of seasonal affective disorder: a preliminary investigation. *J Affect Disord*, 50: 59-64.
- Holick MF. (2005): The vitamin D epidemic and its health consequences. *J Nutr*, 135: 2739S-48S.
- Holick MF. (2008): Vitamin D: a D-Lightful health perspective. *Nutr Rev*, 66: S182-94.
- Honma K, Honma S, Kohsaka M, Fukuda N. (1992): Seasonal variation in the human circadian rhythm: dissociation between sleep and temperature rhythm. *Am J Physiol*, 262: R885-91.
- Hoogendijk WJ, Lips P, Dik MG, Deeg DJ, és mtsai (2008): Depression is associated with decreased 25-hydroxyvitamin D and increased parathyroid hormone levels in older adults. *Arch Gen Psychiatry*, 65: 508-12.
- Kasper S, Rogers SL, Yancey AL, Schulz PM, és mtsai (1988): Phototherapy in subsyndromal seasonal affective disorder (S-SAD) and „diagnosed” controls. *Pharmacopsychiatry*, 21: 428-9.
- Kasper S, Wehr TA, Bartko JJ, Gaist PA, és mtsai (1989): Epidemiological findings of seasonal changes in mood and behavior. A telephone survey of Montgomery County, Maryland. *Arch Gen Psychiatry*, 46: 823-33.
- Koehler WK, Fey P, Schmidt KP, Fleissner G, és mtsai (1993): Feedback loops in the circadian system: Experiences with physical exercise in the treatment of SAD. *Biological Rhythm Research*, 24: 298-299.
- Kurz B, Giedke H, Grupe O, Dickhuth H-H, és mtsai (1995): Early morning exercise (aerobic) reduce depression scores in „winter-depressed” women (SAD/S-SAD). *Society for Light Treatment and Diological Rhythms Meeting Abstracts*, 7: 35.
- Lam RW, Gorman CP, Michalon M, Steiner M, és mtsai (1995): Multicenter, placebo-controlled study of fluoxetine in seasonal affective disorder. *Am J Psychiatry*, 152: 1765-70.
- Lam RW, Levitan RD. (2000): Pathophysiology of seasonal affective disorder: a review. *J Psychiatry Neurosci*, 25: 469-80.
- Lam RW, Levitt AJ, Levitan RD, Enns MW, és mtsai (2006): The Can-SAD study: a randomized controlled trial of the effectiveness of light therapy and fluoxetine in patients with winter seasonal affective disorder. *Am J Psychiatry*, 163: 805-12.
- Lam RW, Tam EM, Grewal A, Yatham LN. (2001a): Effects of alpha-methyl-para-tyrosine-induced catecholamine depletion in patients with seasonal affective disorder in summer remission. *Neuropsychopharmacology*, 25: S97-101.
- Lam RW, Tam EM, Yatham LN, Shiah IS, és mtsai (2001b): Seasonal depression: the dual vulnerability hypothesis revisited. *J Affect Disord*, 63: 123-32.
- Lam RW, Zis AP, Grewal A, Delgado PL, és mtsai (1996): Effects of rapid tryptophan depletion in patients with seasonal affective disorder in remission after light therapy. *Arch Gen Psychiatry*, 53: 41-4.
- Lambert GW, Reid C, Kaye DM, Jennings GL, és mtsai (2002): Effect of sunlight and season on serotonin turnover in the brain. *Lancet*, 360: 1840-2.
- Lansdowne AT, Provost SC. (1998): Vitamin D₃ enhances mood in healthy subjects during winter. *Psychopharmacology (Berl)*, 135: 319-23.

37. Leppamaki S, Partonen T, Vakkuri O, Lonnqvist J, és mtsai (2003): Effect of controlled-release melatonin on sleep quality, mood, and quality of life in subjects with seasonal or weather-associated changes in mood and behaviour. *Eur Neuropsychopharmacol*, 13: 137-45.
38. Levitan RD, Masellis M, Lam RW, Kaplan AS, és mtsai (2006): A birth-season/DRD4 gene interaction predicts weight gain and obesity in women with seasonal affective disorder: A seasonal thrifty phenotype hypothesis. *Neuropsychopharmacology*, 31: 2498-503.
39. Levitan RD, Rector NA, Bagby RM. (1998): Negative attributional style in seasonal and nonseasonal depression. *Am J Psychiatry*, 155: 428-30.
40. Lewy AJ, 2002. Circadian phase sleep and mood disorders. In: DAVIS, K. L., CHARNEY, D., COYLE, J. T. & NEMEROFF, C. (Eds.), *Neuropsychopharmacology: The Fifth Generation of Progress*. American Collage of Neuropsychopharmacology, Nashville, pp.1879-1894.
41. Lewy AJ, Bauer VK, Cutler NL, Sack RL, és mtsai (1998): Morning vs evening light treatment of patients with winter depression. *Arch Gen Psychiatry*, 55: 890-6.
42. Lewy AJ, Kern HA, Rosenthal NE, Wehr TA. (1982): Bright artificial light treatment of a manic-depressive patient with a seasonal mood cycle. *Am J Psychiatry*, 139: 1496-8.
43. Lewy AJ, Sack RL, Miller LS, Hoban TM. (1987): Antidepressant and circadian phase-shifting effects of light. *Science*, 235: 352-4.
44. Lewy AJ, Sack RL, Singer CM. (1985): Treating phase typed chronobiologic sleep and mood disorders using appropriately timed bright artificial light. *Psychopharmacol Bull*, 21: 368-72.
45. Lewy AJ, Sack RL, Singer CM, White DM, és mtsai (1988): Winter depression and the phase-shift hypothesis for bright light's therapeutic effects: history, theory, and experimental evidence. *J Biol Rhythms*, 3: 121-34.
46. Lewy AJ, Wehr TA, Goodwin FK, Newsome DA, és mtsai (1980): Light suppresses melatonin secretion in humans. *Science*, 210: 1267-9.
47. Lingjaerde O, Reichborn-Kjennerud T, Haggag A, Gartner I, és mtsai (1993): Treatment of winter depression in Norway. II. A comparison of the selective monoamine oxidase A inhibitor moclobemide and placebo. *Acta Psychiatr Scand*, 88: 372-80.
48. Martinez B, Kasper S, Ruhrmann S, Moller HJ. (1994): Hypericum in the treatment of seasonal affective disorders. *J Geriatr Psychiatry Neurol*, 7 Suppl 1: S29-33.
49. Martinsen EW. (1994): Physical activity and depression: clinical experience. *Acta Psychiatr Scand Suppl*, 377: 23-7.
50. Martiny K, Lunde M, Simonsen C, Clemmensen L, és mtsai (2004): Relapse prevention by citalopram in SAD patients responding to 1 week of light therapy. A placebo-controlled study. *Acta Psychiatr Scand*, 109: 230-4.
51. McClung CA. (2007): Circadian genes, rhythms and the biology of mood disorders. *Pharmacol Ther*, 114: 222-32.
52. Mersch PP, Middendorp HM, Bouhuys AL, Beersma DG, és mtsai (1999): The prevalence of seasonal affective disorder in The Netherlands: a prospective and retrospective study of seasonal mood variation in the general population. *Biol Psychiatry*, 45: 1013-22.
53. Mischoulon D, Pedrelli P, Wurtman J, Vangel M, és mtsai Report of two double-blind randomized placebo-controlled pilot studies of a carbohydrate-rich nutrient mixture for treatment of seasonal affective disorder (SAD). *CNS Neurosci Ther*, 16: 13-24.
54. Modell JG, Rosenthal NE, Harriett AE, Krishen A, és mtsai (2005): Seasonal affective disorder and its prevention by anticipatory treatment with bupropion XL. *Biol Psychiatry*, 58: 658-67.
55. Molnár E, Lazáry J, Benkó A, Gonda X, és mtsai (2010): Seasonality and winter-type seasonal depression are associated with the rs731779 polymorphism of the serotonin-2A receptor gene. *Eur Neuropsychopharmacol*, 20: 655-62.
56. Monteleone P, Maj M. (2008): The circadian basis of mood disorders: recent developments and treatment implications. *Eur Neuropsychopharmacol*, 18: 701-11.
57. Morera AL, Abreu P. (2006): Seasonality of psychopathology and circannual melatonin rhythm. *J Pineal Res*, 41: 279-83.
58. Moscovitch A, Blashko CA, Eagles JM, Darcourt G, és mtsai (2004): A placebo-controlled study of sertraline in the treatment of outpatients with seasonal affective disorder. *Psychopharmacology (Berl)*, 171: 390-7.
59. Murray G, Allen NB, Trinder J. (2003): Seasonality and circadian phase delay: prospective evidence that winter lowering of mood is associated with a shift towards Eveningness. *J Affect Disord*, 76: 15-22.
60. Murray G, Michalak EE, Levitt AJ, Levitan RD, és mtsai (2006): O sweet spot where art thou? Light treatment of Seasonal Affective Disorder and the circadian time of sleep. *J Affect Disord*, 90: 227-31.
61. Muscettola G, Barbato G, Ficca G, Beatrice M, és mtsai (1995): Seasonality of mood in Italy: role of latitude and sociocultural factors. *J Affect Disord*, 33: 135-9.
62. Natale V, Adan A, Chotai J. (2002): Further results on the association between morningness-eveningness preference and the season of birth in human adults. *Neuropsychobiology*, 46: 209-14.
63. Natale V, Adan A, Chotai J. (2007): Season of birth modulates mood seasonality in humans. *Psychiatry Res*, 153: 199-201.
64. Natale V, Adan A, Scapellato P. (2005): Are seasonality of mood and eveningness closely associated? *Psychiatry Res*, 136: 51-60.
65. Neumeister A, Pirker W, Willeit M, Praschak-Rieder N, és mtsai (2000): Seasonal variation of availability of serotonin transporter binding sites in healthy female subjects as measured by [123I]-2 beta-carbomethoxy-3 beta-(4-iodophenyl) tropine and single photon emission computed tomography. *Biol Psychiatry*, 47: 158-60.
66. Neumeister A, Praschak-Rieder N, Besselmann B, Rao ML, és mtsai (1997): Effects of tryptophan depletion on drug-free patients with seasonal affective disorder during a stable response to bright light therapy. *Arch Gen Psychiatry*, 54: 133-8.
67. Neumeister A, Turner EH, Matthews JR, Postolache TT, és mtsai (1998): Effects of tryptophan depletion vs catecholamine depletion in patients with seasonal affective disorder in remission with light therapy. *Arch Gen Psychiatry*, 55: 524-30.
68. Nolen-Hoeksema S, Larson J, Grayson C. (1999): Explaining the gender difference in depressive symptoms. *Journal of Personality and Social Psychology*, 77: 1061-1072.
69. Olney JW, Newcomer JW, Farber NB. (1999): NMDA receptor hypofunction model of schizophrenia. *J Psychiatr Res*, 33: 523-33.
70. Oren DA, Levendosky AA, Kasper S, Duncan CC, és mtsai (1996): Circadian profiles of cortisol, prolactin, and thyrotropin in seasonal affective disorder. *Biol Psychiatry*, 39: 157-70.
71. Oren DA, Schulkin J, Rosenthal NE. (1994): 1,25 (OH)₂ vitamin D₃ levels in seasonal affective disorder: effects of light. *Psychopharmacology (Berl)*, 116: 515-6.
72. Pae CU, Masand PS, Peindl K, Mannelli P, és mtsai (2008): An open-label, rater-blinded, flexible-dose, 8-week trial of escitalopram in patients with major depressive disorder with atypical features. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry*, 10: 205-10.
73. Partonen T. (1998): Vitamin D and serotonin in winter. *Med Hypotheses*, 51: 267-8.

74. Partonen T, Leppamaki S, Hurme J, Lonnqvist J. (1998): Randomized trial of physical exercise alone or combined with bright light on mood and health-related quality of life. *Psychol Med*, 28: 1359-64.
75. Partonen T, Lonnqvist J. (1996): Prevention of winter seasonal affective disorder by bright-light treatment. *Psychol Med*, 26: 1075-80.
76. Partonen T, Vakkuri O, Lamberg-Allardt C, Lonnqvist J. (1996): Effects of bright light on sleepiness, melatonin, and 25-hydroxyvitamin D(3) in winter seasonal affective disorder. *Biol Psychiatry*, 39: 865-72.
77. Pinchasov BB, Shurgaja AM, Grischin OV, Putilov AA. (2000): Mood and energy regulation in seasonal and non-seasonal depression before and after midday treatment with physical exercise or bright light. *Psychiatry Res*, 94: 29-42.
78. Pjrek E, Konstantinidis A, Assem-Hilger E, Praschak-Rieder N, és mtsai (2009): Therapeutic effects of escitalopram and reboxetine in seasonal affective disorder: a pooled analysis. *J Psychiatr Res*, 43: 792-7.
79. Pjrek E, Winkler D, Konstantinidis A, Willeit M, és mtsai (2007a): Agomelatine in the treatment of seasonal affective disorder. *Psychopharmacology (Berl)*, 190: 575-9.
80. Pjrek E, Winkler D, Praschak-Rieder N, Willeit M, és mtsai (2007b): Season of birth in siblings of patients with seasonal affective disorder. A test of the parental conception habits hypothesis. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, 257: 378-82.
81. Praschak-Rieder N, Willeit M, Wilson AA, és mtsai (2008): Seasonal variation in human brain serotonin transporter binding. *Arch Gen Psychiatry*, 65: 1072-8.
82. Rohan KJ (2005) Supplementary Cognitive-Behavioral Therapy for Improvement Results. *Seasonal Affective Disorder: Diagnosis And Treatment Update*. 08/12/2005 ed., Medscape.
83. Rohan KJ, Lindsey KT, Roecklein KA, Lacy TJ. (2004): Cognitive-behavioral therapy, light therapy, and their combination in treating seasonal affective disorder. *J Affect Disord*, 80: 273-83.
84. Rohan KJ, Roecklein KA, Tierney Lindsey K, Johnson LG, és mtsai (2007): A randomized controlled trial of cognitive-behavioral therapy, light therapy, and their combination for seasonal affective disorder. *J Consult Clin Psychol*, 75: 489-500.
85. Rohan KJ, Sigmon ST, Dorhofer DM. (2003): Cognitive-behavioral factors in seasonal affective disorder. *J Consult Clin Psychol*, 71: 22-30.
86. Rosenthal NE, Genhart M, Jacobsen FM, Skwerer RG, és mtsai (1987): Disturbances of appetite and weight regulation in seasonal affective disorder. *Ann N Y Acad Sci*, 499: 216-30.
87. Rosenthal NE, Genhart MJ, Caballero B, Jacobsen FM, és mtsai (1989): Psychobiological effects of carbohydrate- and protein-rich meals in patients with seasonal affective disorder and normal controls. *Biol Psychiatry*, 25: 1029-40.
88. Rosenthal NE, Sack DA, Gillin JC, Lewy AJ, és mtsai (1984): Seasonal affective disorder. A description of the syndrome and preliminary findings with light therapy. *Arch Gen Psychiatry*, 41: 72-80.
89. Srinivasan V, Singh J, Pandi-Perumal SR, és mtsai (2010): Jet lag, circadian rhythm sleep disturbances, and depression: the role of melatonin and its analogs. *Adv Ther*, 27: 796-813.
90. Saarijarvi S, Lauerma H, Helenius H, Saarilehto S. (1999): Seasonal affective disorders among rural Finns and Lapps. *Acta Psychiatr Scand*, 99: 95-101.
91. Sarris J, Kavanagh DJ. (2009): Kava and St. John's Wort: current evidence for use in mood and anxiety disorders. *J Altern Complement Med*, 15: 827-36.
92. Srinivasan V, Smits M, Spence W, Lowe AD, és mtsai (2006): Melatonin in mood disorders. *World J Biol Psychiatry*, 7: 138-51.
93. Stumpf WE, Privette TH. (1989): Light, vitamin D and psychiatry. Role of 1,25 dihydroxyvitamin D3 (solatriol) in etiology and therapy of seasonal affective disorder and other mental processes. *Psychopharmacology (Berl)*, 97: 285-94.
94. Szadoczky E, Falus A, Arato M, Nemeth A, és mtsai (1989): Phototherapy increases platelet 3H-imipramine binding in patients with winter depression. *J Affect Disord*, 16: 121-5.
95. Szadoczky E, Falus A, Nemeth A, Teszeri G, és mtsai (1991): Effect of phototherapy on 3H-imipramine binding sites in patients with SAD, non-SAD and in healthy controls. *J Affect Disord*, 22: 179-84.
96. Terman JS, Terman M, Lo ES, Cooper TB. (2001): Circadian time of morning light administration and therapeutic response in winter depression. *Arch Gen Psychiatry*, 58: 69-75.
97. Terman M, Terman JS. (2005): Light therapy for seasonal and nonseasonal depression: efficacy, protocol, safety, and side effects. *CNS Spectr*, 10: 647-63; quiz 672.
98. Terman M, Terman JS, Quitkin FM, McGrath PJ, és mtsai (1989): Light therapy for seasonal affective disorder. A review of efficacy. *Neuropsychopharmacology*, 2: 1-22.
99. Terman M, Terman JS, Ross DC. (1998): A controlled trial of timed bright light and negative air ionization for treatment of winter depression. *Arch Gen Psychiatry*, 55: 875-82.
100. Vieth R, Kimball S, Hu A, Walfish PG. (2004): Randomized comparison of the effects of the vitamin D3 adequate intake versus 100 mcg (4000 IU) per day on biochemical responses and the wellbeing of patients. *Nutr J*, 3: 8.
101. Weber M, Lauterburg T, Tobler I, Burgunder JM. (2004): Circadian patterns of neurotransmitter related gene expression in motor regions of the rat brain. *Neurosci Lett*, 358: 17-20.
102. Wehr TA, Duncan WC, Jr., Sher L, Aeschbach D, és mtsai (2001): A circadian signal of change of season in patients with seasonal affective disorder. *Arch Gen Psychiatry*, 58: 1108-14.
103. Weiner N, Clement HW, Gems D, Wesemann W. (1992): Circadian and seasonal rhythms of 5-HT receptor subtypes, membrane anisotropy and 5-HT release in hippocampus and cortex of the rat. *Neurochem Int*, 21: 7-14.
104. Westrin A, Lam RW. (2007): Seasonal affective disorder: a clinical update. *Ann Clin Psychiatry*, 19: 239-46.
105. Wirz-Justice A, Graw P, Krauchi K, Gisin B, és mtsai (1990): Morning or night-time melatonin is ineffective in seasonal affective disorder. *J Psychiatr Res*, 24: 129-37.
106. Wirz-Justice A, Graw P, Krauchi K, Gisin B, és mtsai (1993): Light therapy in seasonal affective disorder is independent of time of day or circadian phase. *Arch Gen Psychiatry*, 50: 929-37.
107. Wirz-Justice A, Graw P, Krauchi K, Sarrafzadeh A, és mtsai (1996): 'Natural' light treatment of seasonal affective disorder. *J Affect Disord*, 37: 109-20.
108. Yoneyama S, Hashimoto S, Honma K. (1999): Seasonal changes of human circadian rhythms in Antarctica. *Am J Physiol*, 277: R1091-7.
109. Young MA, Azam OA. (2003): Ruminative Response Style and Severity of Seasonal Affective Disorder. *Cognitive Therapy and Research*, 27: 223-232.
110. Young MA, Watel LG, Lahmeyer HW, Eastman CI. (1991): The temporal onset of individual symptoms in winter depression: differentiating underlying mechanisms. *J Affect Disord*, 22: 191-7.
111. Zee PC, Goldstein CA. (2010): Treatment of shift work disorder and jet lag. *Curr Treat Options Neurol*, 12: 396-411.

Etiopathology and therapy of seasonal affective disorder

To understand the etiology of seasonal affective disorder (SAD) heterogeneous biological, psychological and environmental mechanisms needs to be considered. The aim of our study was to review theoretical hypotheses and therapeutic possibilities for seasonal affective disorder, which focus on alterations of circadian rhythms and monoaminergic neurotransmitter function as well as the role of vitamin D₃ and possible implications of the cognitive-behavioral model. These discrepant hypotheses are insufficient alone to interpret the pathophysiology of SAD, but the integrative dual vulnerability hypothesis is an option to explain emergence of seasonal affective disorder. In addition to summarizing theoretical approaches we also review and evaluate the therapeutic possibilities derive from these hypotheses. In practice the most effective treatment for SAD is the combination of light therapy, antidepressants and psychotherapy.

Keywords: seasonal affective disorder, depression, circadian rhythm, pharmacotherapy, light therapy, D₃ vitamin