

# **Az affektív temperamentumok klinikai jelentősége pánikzavarban**

**Doktori (PhD) értekezés**

**Dr. Bélteczki Zsuzsanna**

**Pécsi Tudományegyetem, OGYDHT, Pécs**

**Klinikai Idegtudományok Doktori Iskola D221**

**Doktori Iskola vezetője: Prof. Dr. Komoly Sámuel**

**Pszichiátria Program B-1/2012**

**Programvezető: Prof. Dr. Tényi Tamás**

**Témavezető: Dr. Döme Péter PhD**



2022

# Tartalomjegyzék

<b>I.</b>	<b>Rövidítésjegyzék</b> .....	<b>2</b>
<b>II.</b>	<b>Bevezetés</b> .....	<b>6</b>
II./1/A.	A pánikbetegség (panic disorder; PD) - tünetek, epidemiológia, lefolyás .....	6
II./1/B.	A PD etiopatogenezise .....	9
II./2.	Az affektív zavarok fogalma, felosztása, általános jellemzők.....	16
II./2/A/1.	A major depresszív zavar (major depressive disorder; MDD) epidemiológiája és klinikai képe .....	17
II./2/A/2.	A MDD etiopatogenezise és neurobiológiai jellemzői.....	19
II./2/B/1.	A bipoláris zavar (bipolar disorder; BD) epidemiológiája és klinikai képe .....	24
II./2/B/2.	A BD etiopatogenezise és neurobiológiai jellemzői.....	31
II./3.	Az affektív temperamentum koncepció történeti kialakulása (temperamentum fogalom, személyiségelméletek, TEMPS).....	35
<b>III.</b>	<b>Vizsgálat</b> .....	<b>46</b>
III./1.	A vizsgálat hipotézise.....	46
III./2.	A szorongásos zavarok (SzZ) affektív komorbiditásáról.....	46
III./3.	A PD és az affektív zavarok komorbiditásának epidemiológiai és klinikai jellemzői	46
III./4.	Anyag és módszer .....	51
III./5.	Eredmények.....	52
<b>IV.</b>	<b>Megbeszélés, következtetések</b> .....	<b>56</b>
<b>V.</b>	<b>Irodalomjegyzék</b> .....	<b>64</b>
<b>VI.</b>	<b>Publikációk jegyzéke</b> .....	<b>91</b>
<b>VII.</b>	<b>Köszönetnyilvánítás</b> .....	<b>96</b>

## I. Rövidítésjegyzék

ACC: anterior cingularis cortex

ACTH: adrenokortikotrop hormon

ADORA<sub>2A</sub>: adenozin A<sub>2A</sub>-receptor

AFT: affektív temperamentum

AG: agorafóbia

AS: szorongás érzékenység (anxiety sensitivity)

AT: szorongó temperamentum (anxious temperament)

BD: bipoláris zavar (bipolar disorder)

BDI: Beck Depresszió Kérdőív (Beck Depression Inventory)

BDNF: agyi eredetű növekedési faktor (brain derived neurotrophic factor)

BNO-10: Betegségek Nemzetközi Osztályozása 10

BZD: benzodiazepin

CCK<sub>4</sub>: kolekisztokinin 4

CO<sub>2</sub>: széndioxid

COMT: katekol-o-metil-transzferáz

CRP: C-reaktív protein

CT: ciklotím temperamentum

DA: dopamin

DAOA: D-aminosav-oxidáz aktivátor

DE: depressziós epizód

DRD 4 gén: dopamin receptor 4 gén

DSM-5: The Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition; A Mentális zavarok Diagnosztikai és Statisztikai Kézikönyve, 5. kiadás

DST: dexamethazon szupressziós teszt

DT: depresszív temperamentum

DZ: dizigóta

ESEmed: European Study of Epidemiology of Mental Disorders

GABA: gamma-amino vajsav

GAD: generalizált szorongásos zavar (generalized anxiety disorder)

GH: növekedési hormon (growth hormone)

GWAS: teljes genom asszociációs vizsgálat (genom wide association study)

5-HIAA: 5-OH indolecetsav

HPA-tengely: hipotalamusz-hipofízis-mellékvese tengely (hypothalamic–pituitary–adrenal axis)

HPT-tengely: hipotalamusz-hipofízis-pajzsmirigy tengely (hypothalamic-pituitary-thyroid axis)

HT: hipertím temperamentum

5-HT: szerotonin (5-OH-triptamin)

5-HTTLPR: a szerotonin transzporter polimorfikus régiója (serotonin transporter linked polymorphic region)

HVA: homovanilinsav (homovanillic acid)

IL: interleukin

IT: irritabilis temperamentum

LC: locus coeruleus

MAO-A: monoamino-oxidáz A

MHPG: 3-metoxi-4-hidroxi-fenilglikol

MDD: major depresszív zavar (major depressive disorder)

MDE: major depresszív epizód

MZ: monozigóta

NA: noradrenalin

NET: noradrenalin transzporter (norepinephrine transporter)

NF: neurotrofikus faktorok

NMDA: N-metil-D-aszpartát

NPRS<sub>1</sub>: neuropeptid S-receptor

NRG-1: neuregulin-1

NRN1: neuritin 1

NT: neurotranszmitter

OCD: obszesszív-kompulzív zavar (obsessive-compulsive disorder)

OFC: orbitofrontalis cortex

OR: esélyhányados (odds ratio)

PA: pánikroham (panic attack)

PAG: periakveduktális szürkeállomány (periaqueductal gray)

PCC: posterior cingularis cortex

PD: pánikbetegség (panic disorder)

PFC: prefrontalis cortex

POMS: Hangulati Állapotok Profilja (Profile of Mood States)

PTSD: poszttraumás stressz zavar (posttraumatic stress disorder)

SERT: szerotonin-transzporter

SFA: téves fulladás riasztás (suffocation false alarm)

SNRI: szerotonin noradrenalin visszavétel gátló (serotonin norepinephrine reuptake inhibitor)

SOP: szociális fóbia (social phobia)

SSRI: szelektív szerotonin visszavétel gátló (selective serotonin reuptake inhibitor)

STAR\*D: Sequenced Treatment Alternatives to Relieve Depression

SzZ: szorongásos zavar

TCI: Cloninger-féle Temperamentum és Karakter Kérdőív (Cloninger Temperament and Character Inventory)

TEMPS: The Temperament Evaluation of Memphis, Pisa, Paris and San Diego

TNF- $\alpha$ : tumor nekrozis faktor- $\alpha$

## II.Bevezetés

### *II./1/A. A pánikbetegség (panic disorder; PD) - tünetek, epidemiológia, lefolyás*

A PD epizodikusan jelentkező szorongásos zavar, amely intenzív félelemmel és a szorongás legalább négy autonóm vagy kognitív tünetével, a rohamok ismétlődésével kapcsolatos anticipátoros szorongással, és az esetek kb. 2/3-ban elkerülő viselkedéssel (agorafóbia; AG) jár együtt (Savino és mtsai., 1993; Merikangas, 2009; Kessler és mtsai., 2006). A betegséget a görög Pán istenről nevezték el, aki rettegést és menekülést váltott ki az emberekből (Nardi és Balon, 2020; Belső és mtsai., 2021).

A pánikroham (panic attack; PA) során a tünetek egy többé-kevésbé határozott kezdettel és véggel rendelkező időszakban vannak jelen („crescendo-decrescendo” jelleg) (Bánki és mtsai., 2015). A roham váratlanul jelentkezik, kifejezett diszkomfortérzést, félelmet okoz. A PA alatt az alábbi 13 tünetből legalább négy egyidejűleg jelen van, melyek hirtelen érik el maximális intenzitásukat: palpitáció vagy tachycardia, remegés vagy reszketés, izzadás, fulladásérzés vagy légszomj, torokszorulás, mellkasi diszkomfort, szédülés (bizonytalanság, ájulásérzés), paresztéziák, hányinger vagy hasi diszkomfortérzés, derealizáció/deperszonalizáció, hidegrázás vagy hevülés, halálfélelem, illetve kontrollvesztéstől vagy megőrüléstől való félelem (Bánki és mtsai., 2015).

A szorongásos rohamok tünettana az ókortól ismert volt, de a 19. század második feléig a szorongásos tüneteket a depressziós szimptomákkal együtt tárgyalták. 1879-ben Henry Maudsley leírta az ún. melankóliás pánikot, ez volt az első alkalom, amikor a pánik terminust használták. Jacob Mendes DaCosta az amerikai polgárháború alatt olyan eseteket figyelt meg, ahol a szerteágazó panaszoknak nem volt magyarázata, és amelyeket „katona-” vagy „irritabilis szív” („soldier's heart”, illetve „irritable heart”) néven írt le. 1894-ben Sigmund Freud a szorongásos neurózis fogalom definiálása során a PA tüneteit, az anticipátoros szorongást és az AG-t is ismertette. 1954-ben Mayer-Gross egyszerű és fóbiás szorongást különített el, kiemelte az örökletesség, valamint az organikus és pszichológiai faktorok szerepét (Bánki, 1995; Nardi és Freire, 2016). A mai értelemben vett PD-t Donald F. Klein írta le 1964-ben.

Kiemelte a pánik eltérő minőségét a többi szorongásos zavarhoz viszonyítva, a következményes, előrevetített félelem és a másodlagos AG jelentőségét, valamint az imipramin terápia hatékonyságát (Klein, 1964; Nardi és Balon, 2020; Belső és mtsai., 2021).

A pánikszindróma explicit és operacionális kritériumai 1980-ban, a DSM-III-ban jelentek meg elsőként (Klein, 1964; Kállai és mtsai., 1992; Nardi és Balon, 2020; Belső és mtsai., 2021). A jelenlegi diagnosztikus rendszerek közül a DSM-5-ben a PD akkor diagnosztizálható, ha legalább egy rohamot tartósan – minimum 1 hónapig tartó – a rohamtól, vagy annak következményeitől való félelem és/vagy a rohammal összefüggő viselkedés jelentős, maladaptív változása (averzió) követ. A PD diagnózisához ki kell zárni a pszichoaktív szerhasználatot, a PD tüneteit potenciálisan kiváltani képes szomatikus betegségeket és az egyéb pszichés zavarokat (pl: szociális szorongás zavar, specifikus fóbiák, obszesszív-kompulzív zavar). A *DSM-5* egyik legfontosabb változtatása, hogy nem kapcsolja össze a PD-t az AG-val, másrészt bevezeti a specifier (jelölő) megnevezést olyan PA-k esetén, amelyek más betegség kontextusában jelennek meg (Nardi és Balon, 2020; DSM-5, 2013). A, *BNO-10* rekurrens, súlyos szorongással járó, váratlan rohamokkal jellemzi a PD-t, kizárva azokat a rohamokat, amelyek meghatározott szituációkkal, vagy körülményekkel függenek össze. Ha egyidejűleg AG áll fenn, akkor az külön diagnosztikus kategóriába sorolandó (pánikzavar agorafóbiával) (BNO-10, 1995).

Az NCS-R (The National Comorbidity Survey Replication) szerint a populáció 28.3%-a él át legalább egy alkalommal PA-t élete során. Az egy éves prevalencia PA esetén 11% (Kessler és mtsai., 2006). Ugyanakkor a legtöbb embernél, aki PA-t él át, nem alakul ki PD. A PD élettartam prevalenciáját 4.7-5.1% közöttinek találták, míg az egy éves prevalencia 2.1-2.8% volt (Kessler és Merikangas, 2004; Grant és mtsai., 2004; Kessler és mtsai., 2006). A PD leggyakoribb manifesztációja az AG nélküli PD, amelynek élettartam és egy éves prevalenciája nemzetközi adatok szerint 3.7-4.0 %, illetve 1.6%. A PD-AG egy éves prevalenciáját 1.1%-nak mérték, a PD nélküli AG prevalenciája ennek kb. a fele (0.6%) (Grant és mtsai., 2004; Kessler és mtsai., 2006). Magyarországon a PD élettartam, egy éves, illetve egy hónapos prevalenciája 4.4, 3.1, illetve 2.0%, (a nők két-háromszor gyakrabban érintettek, mint a férfiak) (Rihmer és Angst, 2009c; de Jonge és mtsai., 2016; Szádóczky és mtsai., 2000, 2004). A nemek közötti eltérést számos tényezővel magyarázzák.

A pszichoszociális faktorok közül kiemelendő, hogy a nők a krónikus stressznek, illetve a gyermekkori, elsősorban szexuális bántalmazásnak sokkal inkább kitettek, mint a férfiak, emellett a nőknél jellemzőbb a fokozott emocionális szenzitivitás (Belle és Doucet, 2003; Bandelow és mtsai., 2002; Leskin és Sheikh, 2004; Bandelow és Domschke, 2015; Belső és mtsai., 2021). Evolúciós szempontból a nőknél a szorongás az utódokról való megfelelőbb gondoskodást eredményezte.

Számos neurokémiai eltérés is magyarázhatja a nemek közötti gyakoriságbeli eltérést, ilyen a nőknél jellemző csökkent 5-HT (5-OH-triptamin; szerotonin) szintézis, valamint a raphe-magvakban a SERT (szerotonin-transzporter) csökkent kötődése, a  $\beta$ -adrenerg-receptor érzékenység, valamint a provokációs próbákból ismert CO<sub>2</sub> (szén-dioxid) valamint CCK4 (kolecisztokinin 4)-érzékenység (Sakai és mtsai., 2006; Maron és mtsai., 2004; Bandelow és Domschke, 2015). A női reprodukív hormonok közül az ösztrogén befolyásolja az 5-HT és NA (noradrenalin) transzmissziót, a progeszteronnak anxiolitikus, BZD (benzodiazepin)-szerű hatása van a GABA (gamma-amino vajsav)-receptoron (Halbreich, 1997; Paul és Purdy, 1992; Buckwalter és mtsai., 1999; Bandelow és Domschke, 2015).

A pániktünetek általában a korai húszas éveikben kezdődnek és nem mutatnak szoros kapcsolatot szociodemográfiai változókkal (szociális helyzet, családi állapot, lakóhely) (Németh és mtsai., 1997). Más szerzők a betegség kezdete kapcsán bimodális életkori eloszlást írtak le, ahol az első csúcs 15-24 év között, a második pedig 45-54 év között van; ez utóbbi valószínűleg stresszorokkal, negatív életeseményekkel, hormonális változásokkal hozható összefüggésbe (Eaton és mtsai., 1994; Stein és mtsai., 2009; Bandelow és Domschke, 2015). A PD lefolyása típusos esetben krónikus-relabáló, ez az adekvát farmakoterápia és pszichoterápiás intervenciók ellenére is bekövetkezhet (Hofmann és Smits, 2008; Otto és Deveney, 2005; Stein és mtsai., 2009). A tartósan fennálló tünetek jelentős testi, foglalkozási és szociális funkciózavart eredményezhetnek (White és Barlow, 2002).

### **PD és agorafóbia (AG)**

A ma vitatott nozológiai helyzetű AG-t Karl Westphal 1872-ben írta le. Westphal kiemelte, hogy AG esetén a szorongás bizonyos helyzetekre (nyílt terek, piacterek) korlátozódik, elkerülő viselkedéssel jár együtt, és a mindennapi életben is nehézséget okoz (Westphal, 1872; Kuch és Swinson, 1992; Bienvenu és mtsai., 2010). Az AG a DSM-III megjelenéséig nem szerepelt különálló kategóriaként.

A PD koncepció körvonalazódásával az AG-t egyre inkább úgy értelmezték, mint egy olyan állapotot, amely szoros összefüggésben van a PD-vel, leginkább annak a következménye (Freud, 1895/1962; Westphal, 1872; Bienvenu és mtsai., 2010). Ez a szemlélet Klein azon érvelésén alapult, amely szerint az AG gyakran a spontán PA-kat követően, feltehetőleg azok eredményeként alakul ki (Klein, 1980; Bienvenu és mtsai., 2010). A *DSM-5* több alapvető változást hozott a PD és az AG vonatkozásában: 1. a különválasztotta a PD-t és az AG-t (ez a leglényegesebb módosítás);



2. kritériumokat és irányelveket adott ahhoz, hogy az AG-t elkülönítsék a specifikus fóbiáktól; 3. hat hónapos időtartamot ír elő az AG diagnózisához; 4. bármelyik DSM-5 diagnózisnál adható a PA specifier (jelölő); 5. a PA típusainak leírásában is változások történtek (DSM-5, 2013; Asmundson és mtsai., 2014). A *BNO-10* AG definíciója éles ellentétben áll a DSM-rendszer meghatározásával, szélesebben értelmezi azt, az AG-t különösen súlyos fóbiának, a fóbiák jól meghatározott csoportjának tartja, ahol a hangsúly az adott helyzet elkerülésén és a félelmen van (Marks, 1970,1987; Fava és mtsai., 2008; Bienvenu és mtsai, 2010; BNO-10, 1995). A BNO-10 szemlélete Marks koncepcióján alapszik, amely szerint az AG különálló diagnózis, és bár gyakran kapcsolódik, de nem elválaszthatatlanul kötődik a pánikhoz (Marks, 1987; Bienvenu és mtsai., 2010).

PD-AG komorbiditás esetén a pániktünetek súlyosabbak, a remisszió kisebb arányú, a betegségépipizódok hosszabbak, és más mentális zavarok kialakulásának is nagyobb a kockázata (Bruce és mtsai., 2005; Pané-Farré és mtsai., 2013; Greene és Eaton, 2016). Ez azt sugallja, hogy az AG a PD súlyosságának az indikátora, több szociális és foglalkozásbeli károsodást eredményez és jelentősebb elkerülő viselkedést von maga után (Kessler és mtsai., 2006). Érdekes megfigyelés, hogy nemcsak a PA-k eredményezhetnek AG-t, hanem az elsődleges AG során is megjelenhetnek a későbbiekben PA-k (Bienvenu és mtsai., 2006).

## ***II./1/B. A PD etiopatogenezise***

A PD komplex genetikai háttérrel és változatos tünettannal rendelkező szorongásos zavar, amely az örökletes tényezőkön kívül neurobiológiai, pszichopatológiai és környezeti tényezők egymásra hatása révén alakul ki (Kim és Kim, 2018).

### **A PD genetikája**

A PD családi halmozódást mutat, az előfordulás kockázata három-ötszörös az elsőfokú rokonoknál (Maier és mtsai., 1993; Nocon és mtsai., 2008; Bandelow és Domschke, 2015; Bánki és mtsai., 2015). Ikervizsgálatok szerint a monozigóta ikreknél (MZ) ötször nagyobb a konkordancia, mint dizigótáknál (DZ), vagy az átlagpopulációban (Knowles és mtsai., 1998; Busch, 2010). A PD heritabilitását 30-48%-ra becsülik, tehát a PD kialakulásáért ilyen arányban a genetikai tényezők felelősek (Hettema és mtsai., 2001; Kessler és mtsai., 2005; Bandelow és Domschke, 2015).

A nyilvánvaló genetikai meghatározottság ellenére a linkage és asszociációs vizsgálatok kevés replikálható eredménnyel szolgáltak (Goddard, 2017). A PD háttérében komplex, poligénes öröklődés valószínűsíthető, melynek során kis hatású kockázati gének és környezeti tényezők egymásra hatása révén jelenik meg a kórkép (Vieland és mtsai., 1996; Bandelow és Domschke, 2015). Az utóbbi évtizedekben, a klasszikus monoamin neurotranszmitter (NT) rendszerekkel kapcsolatos gének mellett, több, mint húsz olyan gént is vizsgáltak a PD genetikai háttérében, amelyek az idegfejlődésben és a szinaptikus plaszticitásban játszanak szerepet (Howe és mtsai., 2016). Egy közelmúltban megjelent szisztematikus áttekintő közlemény szerint 40 gén hozható összefüggésbe a PD-vel. A legtöbb érintett gén (68%) a NT-k szintézisével és lebontásával kapcsolatos, illetve a jelátvitelben közvetlen szerepet játszó fehérjéket kódol (pl: COMT: katekol-o-metil-transzferáz; MAO-A: monoamino-oxidáz A; SERT: szerotonin-transzporter). Ezen kívül 13%-ban a génműködés szabályozásával, 10%-ban az extracelluláris jelátvitel és a szekunder messenger funkciókkal (pl: NPRS<sub>1</sub>: neuropeptid S-receptor; ADORA<sub>2A</sub>: adenzin A<sub>2A</sub>-receptor; orexin) 5%-ban a neuronok működésével kapcsolatos, 5%-ban pedig egyéb gének vesznek részt a PD kialakulásában (Tretiakov és mtsai., 2020).

## **Neurokémiai eltérések PD-ben**

A PA-k háttérében számos NT-rendszer diszfunkcióját feltételezik, leginkább a PD kezelésében alkalmazott szerek (szelektív szerotonin reuptake gátlók (SSRI); szerotonin-noradrenalin visszavétel gátló szerek (SNRI); BZD-k) hatásmechanizmusa, másrészt a provokációs eljárások (CO<sub>2</sub>-inhaláció, yohimbin, laktát, koffein, CCK4) okozta neurokémiai változások alapján (Busch, 2010).

### **Szerotonin (5-HT)**

A szerotonerg rendszer szerepe az idegi képzőanyag vizsgálatok és az állatkísérletes modellek eredményei szerint alapvető a PD kóroktanában. PD-ben az 5-HT<sub>1A</sub> receptor és a SERT kötődést vizsgálva csökkent szerotonerg aktivitást mutattak ki a raphe magvakban, az orbitofrontalis cortexben (OFC), az anterior és a posterior cingularis cortexben (ACC, illetve PCC), illetve az amygdalában és a hypothalamusban. A funkcionális eltérések mellett a raphe magvak strukturális elváltozásait is kimutatták (Sobanski és Wagner, 2017).

A hippocampus piramis-sejteinek 5-HT<sub>1A</sub> receptorán történő szerotonerg neurotranszmisszió stimulálja az agyi eredetű növekedési faktor (BDNF) termelődését, ami fontos a neurogenesisben és az antidepresszívumra adott terápiás válasz kialakulásában. Ezen a kötőhelyen a neurotranszmisszió zavara szorongást, elkerülő viselkedést eredményez (Webler és Coplan, 2020). A szerotonerg rendszer és a PA során jelentkező hiperventilláció között kapcsolat van: az 5-HT depléciónak légzésszám növekedést eredményez PD-ben, az SSRI terápia ezt a kóros légzési mintát normalizálja (Webler és Coplan, 2020).

### **Noradrenalin (NA)**

A noradrenerg rendszer lényeges a figyelem éberségének fenntartásában, mely szorongás során fokozódik. Ez a rendszer szorosan kapcsolódik a szerotonerg rendszerhez és a hypothalamus-hypophysis-mellékvese (HPA)-tengelyhez, funkcionálisan pedig közvetít a centrális arousal és a perifériás fizikális reakciók között. Az amygdala centralis nucleusa közvetlen efferenciát ad a locus coeruleus-hoz (LC), ezáltal megnöveli a NA felszabadulását, és ez hozzájárul a vérnyomás, illetve a pulzusszám növekedéséhez és a magatartási félelmi válaszok kialakulásához (Cedarbaum, 1978). A PD-ben szenvedő betegeknél nagyobb baseline NA szekréciót és a NA-erg rendszer fokozott reaktivitását igazolták. Pánikbetegeknél a clonidinre adott növekedési hormon (growth hormone; GH) válasz mérsékelt, ez a posztzinaptikus  $\alpha_2$  adrenerg receptor csökkent érzékenységére utal, amely fokozott NA felszabadulással függ össze (Webler és Coplan, 2020). Yohimbin ( $\alpha$ -adrenerg receptor antagonist) adása növeli a NA-erg aktivitást és PA-hoz vezet (Vasa és mtsai., 2009). Mint már szó volt róla, összefüggés igazolódott a PD rizikója, valamint a COMT, MAO-A és NET (noradrenalin transzporter) gének bizonyos polimorfizmusai között, mely eredmények szintén aláhúzzák a noradrenerg rendszer szerepét a PD patofiziológiájában (Sobanski és Wagner, 2017).

### **Gamma-amino vajsav (GABA)**

A BZD-k a legpotensebb anxiolitikumok, amelyek a GABA gátló hatását fokozzák a GABA<sub>A</sub> receptoron (Sigel, 2002). Emiatt feltételezték, hogy a GABA-erg rendszer is érintett PD-ben, amit alátámaszt, hogy egyes vizsgálatok csökkent GABA-erg gátlásról számoltak be a limbikus, frontális, temporális és insularis területeken. A kutatások eredményei azonban egyrészt ellentmondásosak, másrészt nem specifikusak a PD-re (Sobanski és Wagner, 2017).

Valószínűbb, hogy a **glutamáterg-GABA-erg rendszer** (azaz a fő excitátoros és gátló rendszerek) egyensúlyzavaráról van szó (Petroff, 2002).

### **A PD Klein-féle „téves fulladás riasztás” (suffocation false alarm; SFA) hipotézise**

Klein 1993-ban alkotta meg az SFA teóriát, amellyel rávilágított a fulladás és a pánik közötti kapcsolatra. Az elmélet szerint a pánikbetegek túlérzékeny fulladást ellenőrző rendszerrel rendelkeznek, amely tévesen riaszt, amikor az artériás pCO<sub>2</sub> emelkedik (Klein, 1993; Fava és Morton, 2009).

### **A PD neuroanatómiája**

Gorman és mtsai. eredeti elképzelése szerint a PA-k az agytörzshöz, az anticipátoros szorongás a limbikus rendszerhez, a főbiás elkerülés a PFC-hez köthető (Gorman és mtsai., 1989; Sobanski és Wagner, 2017). Ezen koncepció szerint az antidepresszívumok az agytörzsben blokkolják a PA-t, a BZD-k és az autogén tréning a limbikus rendszerben enyhítik az anticipátoros szorongást, a deszenzitizáció és a kognitív terápiák pedig a PFC-re hatva csökkentik az averzivitást (Gorman és mtsai., 1989; Sobanski és Wagner, 2017). A hipotézis fejlesztése során arra következtettek, hogy egy félelmi hálózat van az agyban, amelynek az amygdala a központja, és ami magában foglalja a hippocampust, a thalamust, a hypothalamust, a PAG-t és az LC-t, valamint az egyéb agytörzsi régiókat is. Ezen elmélet szerint a PA oka a félelmi hálózat túlműködése, amely autonóm és neuroendokrin aktivációhoz vezet az amygdalából az agytörzshöz és a hypothalamushoz tartó projekciók révén. A kérgi területek kóros működése okozza a szenzoros információk téves értékelését. A szenzoros információkat feldolgozó és értékelő corticalis régió efferens rostokat ad az amygdala lateralis nucleusához, ami autonóm válaszokat, úgy mint a légzés- és pulzusszám, valamint a vérnyomás emelkedést idéz elő (Gorman és mtsai., 2000; Sobanski és Wagner, 2017). Az amygdala a szalencia-hálózat („salience network”) részeként, fontos szerepet játszik az érzelmileg kiemelkedő és fenyegetést jelentő ingerek azonosításában is (Weber és Coplan, 2020). Az antidepresszívumokról azt feltételezték, hogy közvetlenül hatnak a limbikus rendszerben, emellett fokozzák a neuroplaszticitást és a neurogenezist a hippocampusban és a PFC-ben (Gorman és mtsai., 2000; Sobanski és Wagner, 2017). Egyes agyi hálózatok vonatkozásában számos eltérést igazoltak a PD-vel kapcsolatban.

Így például a központi végrehajtó („central executive”), a szalencia és az alapértelmezett („default mode”) hálózatok több eleme kapcsán is kimutattak térfogatcsökkenést, aktivitási és konnektivitási zavarokat, amelyek összefügghetnek a PD kialakulásával (Webler és Coplan, 2020).

## **A PD pszichodinamikus teóriái**

A PA-k váratlansága egyes szerzők (pl. Gabbard) szerint azt sugallja, hogy a PD-nek nincs pszichológiai háttere, ám a betegek jelentős részénél pszichodinamikai tényezők húzódnak meg a háttérben (Kulcsár, 1995; Gabbard, 2016). Freud két szorongás-típust különített el. Aktuálneurózis alatt olyan szorongásformát értett, amelyet a libidó fiziológiai hátterének aktiválódása okoz. Jellemzője az autonóm idegrendszer erőteljes reakciója és a pánikélmény kialakulása (Freud, 1895/1962; Kulcsár, 1995). A szorongás másik variánsa az id agresszív és szexuális impulzusai és a superego követelményei közötti konfliktus eredménye (Freud, 1920/1936; Kulcsár, 1995). Gabbard szerint ez a dichotómia megfelel a PD és az anticipátoros szorongás közötti különbségnek (Gabbard, 1992; Kulcsár 1995). Valószínű PD esetén eleve fennáll egy, már a gyermekkorban megnyilvánuló neurofiziológiai sérülékenység, amelyet „szokatlan helyzetre adott viselkedésgátlás reakciónak” neveztek el (Kagan és mtsai., 1988; Gabbard, 2016). Az ilyen gyerekek megijednek, ha a környezetben valami idegen számukra, így a gondozókkal dependens kapcsolat alakul ki, ami a védelem és biztonság érzését adja (Busch és mtsai., 2010). A szülőket kontrollálóknak, fenyegetőnek, bizonytalannak, kiszámíthatatlannak, elutasítóknak, követelőzőnek is érzékelhetik, ám elvesztésüktől félnek. Mindez negatív érzéseket (harag, düh) kelt bennük, amelyeket externalizálnak (Busch és mtsai., 2010; Gabbard, 2016). Az ellenségességgel teli dependencia szorongást eredményez, az érintettek attól félnek, hogy agresszív fantáziáik destruktívvá válnak, és elveszítik azokat, akiktől a biztonságuk függ (Busch és mtsai., 1991; Milrod és mtsai., 1997; Busch, 2010; Gabbard, 2016). Személyiség szerkezetükre az ún. neurotikus személyiségdiszpozíció jellemző, ami csökkent kompetenciával, kontrollkészséggel, az érett megküzdési stratégiák hiányával jár együtt (Shear, 1993; Kállai és mtsai., 1992/1993; Kulcsár, 1995). A pánikbetegek gyakran fragmentáltan élik meg szelfjüket, egy társ, vagy maga a terapeuta segíthet nekik átérezni, hogy szilárd identitással rendelkeznek. A szelf és a másik összemosódása éndefektusokkal, a belső tárgyképzet elégtelenségével függ össze (Kulcsár, 1995; Gabbard, 2016). A regresszióelmélet szerint a PD a transzállapothoz hasonló.

Olyan korai időszakra vezethető vissza, amikor az ego-funkciók még nem működnek (Kállai és mtsai., 1992/1993; Kulcsár, 1995). Ennek megfelelően a pánik egy etiológiai szempontból fontos túlélési reakcióval, a szeparációs szorongással rokon (Kulcsár, 1995). A kötődélmélet nézőpontjából a PD úgy értelmezhető, mint a szeparáció és a kötődés közötti normál ingadozás kezelésének zavara. A pánikbetegek fokozottan érzékenyek mind a szabadság, mind a biztonság és a védelem elvesztésére, igyekeznek elkerülni a szeparációt és az intenzív kötődést egyaránt (Manassis és mtsai., 1994; Shear, 1996; Gabbard, 2016). A gyermekkori bántalmazás súlyos kötődési zavart eredményezhet. PD-ben szenvedő nők esetén a szexuális bántalmazottak aránya 60%, az elkövető gyakran szülő, vagy gondviselő (Stein és mtsai., 1996; Gabbard, 2016). A magas distressz reaktivitással rendelkező gyerekeknél a szorongást a gondoskodás sem enyhíti, bizonytalan kötődés alakul ki (Mattis és Ollandick, 1997). Ilyen esetekben a gondviselők képtelenek hatékonyan reagálni a gyermek igényeire, ami az érzelemszabályozás zavarát és az extrém affektusokra való túlérzékenységet eredményezi (Davila és mtsai., 2005).

Több szerző központi jelentőségűnek tartja a düh, illetve az agresszió kezelési zavarát PD-ben (Gabbard, 2016). Ezek kifejezését a pánikbetegek destruktívnak tartják, mivel a kötődést fenyegetik (Busch mtsai., 1991; Shear, 1993; Gabbard, 2016). Az első roham kialakulását gyakran túlzott elvárásokkal, jelentőségteljes személyek vélt, vagy valós elvesztésével, megterhelő életeseményekkel kapcsolatos stresszorok előzik meg (Busch és mtsai., 1991, 2010; Venturello és mtsai., 2002; Gabbard, 2016).

A szorongás és a düh szabályozása miatt jellegzetes elhárító mechanizmusok (EM) és azok kombinációi jelennek meg – reakcióképzés, meg nem történtté tétel (ezek abban segítenek, hogy a páciens ne vegyen tudomást negatív érzéseiről, haragjáról), szomatizáció, externalizáció (a belső reflexiót akadályozva, a beteg figyelmét fiziológiai jelenségek kötik le, a tünetek okaként mások rossz bánásmódját jelölik meg) (Kállai, 1992/1993; Busch és mtsai., 1995; Gabbard, 2016). Ezek az EM-k olyan tárgykapcsolati formát hoznak létre, amelyben a beteg másokat vesz igénybe azért, hogy valamit „rendbe hozzanak a testében” (Gabbard, 2016). Újabb vizsgálatok szerint a pszichodinamikus teóriák egy része idegtudományi adatokkal is összekapcsolható.

A gyermekkori bántalmazás traumatikus rettegést eredményez, amely az implicit memóriában raktározódik. Ezek a traumatikus emléknymok az amygdalában tárolódnak és a korábbi veszélyhelyzethez kondicionálódott inger hívhatja őket elő (DeMasi, 2004). Ez az aktiváció lehet tudattalan, ilyenkor a harc/menekülés válasz átveszi az irányítást.

A thalamus nem tudja átkapcsolni az információt az agykéregbe, ezért a PFC-hez kötött racionális gondolkodása nem érvényesül (LeDoux, 1996; DeMasi, 2004). Ennek megfelelően a PD-ben jelentkező, kontrollálhatatlannak megélt szorongás megragad az amygdala/limbikus rendszer körben, a kérgi funkciók – így a feldolgozás – pedig nem működnek (DeMasi, 2004; Gabbard, 2016).

### **A PD kognitív-behaviorista elmélete**

A kognitív elméletek szerint a PA bizonyos testi szenzációk téves, katasztrofizáló értelmezésének eredményeképpen jön létre. A rosszullet során a beteg a reálisnál sokkal súlyosabbnak ítéli az eseményeket, vitális fenyegetettséget érez. A félelmi reakciók a veszély túl-, és a biztonsági lehetőségek alulbecslésének összjátékaként alakulnak ki (Kállai és mtsai., 1991; Mórotz, 2010). A különböző kognitív elméletek eltérő elemeket hangsúlyoznak. Clark szerint a PA külső és belső (testi szenzációk, gondolatok, képzetek) triggererek hatására kezdődik el. A roham kialakulásában fontos a testi jelzések hibás, katasztrofizáló értelmezése, amely a szorongást fokozza, ezáltal a testi érzetek intenzívebbé válnak és circulus vitiosus jön létre. Clark kiemelte a rohamok ismétlődésének jelentőségét is (Clark, 1996; Fava és Morton, 2009). Bandura szerint az alacsony énhatékonyság a leglényegesebb tényező. Eszerint a PD-ben szenvedő személy a fenyegetés észlelésekor a saját megküzdő képességét alulbecsüli, képtelen a helyzet kontrollálására és a veszély feloldására. Bandura a szomatikus jelzések hibás értékelését másodlagosnak tartja (Bandura, 1988; Fava és Morton, 2009). Beck szerint valamennyi szorongásos zavarban a vulnerabilitás a központi tényező, amely a Bandura által leírt alacsony énhatékonysággal rokon fogalom. A sebezhető személy úgy észleli önmagát, mint akinek a külső és belső veszélyekkel szemben elveszett a kontrollkészsége és nincs biztonságérzete (Beck és mtsai., 1985; Fava és Morton, 2009). Casey egy új, integratív kognitív modellt alkotott Clark, Bandura és Beck elméleteiből. Eszerint az alacsony énhatékonyság a pszichológiai arousal-t közvetlenül növeli, és ez a két tényező elegendő ahhoz, hogy PA alakuljon ki. Az alacsony énhatékonyság fokozza a testi szenzációk téves értelmezését, ennek megfelelően az énhatékonyság növelése a szomatikus jelzések csökkenéséhez vezet.

Míg a PD kialakulásában a negatív kogníciók játszanak fontos szerepet, az ún. pozitív kogníciók a kognitív-viselkedésterápia során erősödnek meg és mérséklik a testi szenzációk iránti érzékenységet, valamint azok hibás értékelését (Casey és mtsai., 2004).

McNally kognitív hipotézisének központjában a szorongás-érzékenység (anxiety sensitivity; AS) áll, ami a PD kognitív kockázati tényezője, illetve diszpozicionális, mérhető változó, ami a szorongás okozta testi változásokkal kapcsolatos fokozott érzékenységet jelent és nem téves értelmezést. Az AS-nek jelentős prediktív értéke van a provokációs eljárások során kialakuló PA vonatkozásában (McNally és Foa, 1996; Fava és Morton, 2009). Az ún. összetett kognitív elmélet szerint három prekursor faktor lényeges a PA-k létrejöttében. Az első az alacsony énhatékonyság, amely korai kötődési zavarból ered, a második a magas AS (ez is lehet kötődési zavar következménye, de genetikailag meghatározott tulajdonság is). A tanult fenyegetettség a harmadik tényező, ami korai adverz események hatására jelenik meg. Ez a három faktor együtt az önrontó kör hátterét képezi, amelyet külső vagy belső triggererek aktiválhatnak, PA-t eredményezve (Bowlby, 1973; Fava és Morton, 2009).

### **A PD integratív modellje**

Az utóbbi évtizedekben egyre szembeötlőbb a PD különböző modelljeinek konvergenciája. Ezek a modellek olyan túlszenzitizált biológiai rendszerről számolnak be, amely nem megfelelően „lép akcióba”, és a legtöbb teória a pszichológiai alapokon nyugvó vulnerabilitást teszi felelőssé a rohamok kialakulásáért. Ezen koncepciók alapján lényeges a túlaktivált szubkortikális struktúrák és a nem megfelelően gátló kortikális struktúrák között fennálló egyensúlyzavar. Ezen kívül a kötődési zavarok és a szeparáció, a hibás tanulás valamint a gyermekkori traumatizáció is visszatérő témaként szerepel a pánik integratív modelljeiben. Valószínű, hogy a biológiai, pszichológiai és környezeti tényezők sajátos interakcióba lépnek egymással, és ez döntő a PD előidézésében, fenntartásában és a rohamok ismétlődésében (Kulcsár, 1995; Busch, 2010; Gabbard, 2016).

### ***II./2. Az affektív zavarok fogalma, felosztása, általános jellemzők***

Európában tradicionálisan az affektív zavarok csoportjába sorolták a hangulat- és a szorongásos zavarokat (Akiskal, 2017). Dolgozatomban az affektív betegségeket szűkebb értelemben, a hangulatzavarok szinonímájaként használom.

Az affektív betegségeket a hangulat és a pszichomotoros aktivitás pervazív diszregulációja, a kognitív funkciók, valamint a bioritmus és a vegetatív működések zavarai jellemzik (Akiskal, 2017; Sadock és mtsai., 2015).



A hangulatzavarok csoportjába soroljuk a major depresszív zavart (MDD), a bipoláris zavart (BD), valamint ezek attenuált formáit a disztímiát (perzisztáló depresszív zavart) és a ciklotímiát. Emellett a DSM-5 elkülöníti a diszruptív hangulatszabályozási zavart, a premenstruális diszfóriát, a szer, gyógyszer által kiváltott, illetve a más, egészségi állapottal összefüggő és az egyéb depresszív zavart (Akiskal, 2017; Sadock, és mtsai., 2015; DSM-5, 2013).

## ***II./2/A/1. A MDD epidemiológiája és klinikai képe***

A MDD az egyik leggyakoribb pszichiátriai zavar. Nemzetközi adatok szerint az MDD élettartam, 1 éves és 1 hónapos prevalenciái a következők: 4.6-15.1%, 3.4-7.6%, 1.5-5.2%, míg a hazai élettartam, 1 éves és 1 hónapos prevalenciák 15.1%, 7.1% és 2.6 % (Szádóczy és mtsai., 1998; Rihmer és Angst, 2004; Szekeres és Rihmer, 2014).

Az MDD kétszer olyan gyakori nőknél, mint férfiaknál. A gyermekkori MDD ritka (egy éves prevalencia: 0,5-3%) és itt még nem mutatható ki nemi különbség, míg a serdülőknél már gyakoribbá válik a betegség (egy éves prevalencia: 2-8%), illetve megjelenik a felnőttkorra is jellemző nemi megoszlás (Rice és Warne, 2019). A MDD kezdete átlagosan 40 év körül van, a betegek 50%-nál a betegség kezdete 20-50 év közé esik, de gyermekkorban, illetve idősebb életkorban is indulhat a betegség (Sadock és mtsai., 2015).

A DSM-5 a depressziós zavaroktól elkülönítve tárgyalja a BD-t, ami jelentős változás a DSM-IV-hez képest. A major depresszív epizód (MDE) kórisméje akkor állapítható meg, ha az ott felsorolt kilenc tünetből minimum öt legalább két hétig fennáll. A tünetek csaknem mindennap, illetve a nap nagy részében fennállnak, jelentős szenvedést vagy a társas-szociális, munkahelyi, vagy más fontos területek működésének zavarát okozzák. A kilenc tünetből a depressziós hangulatnak, vagy az érdeklődés, illetve az örömkészség jelentős csökkenésének mindenképpen jelen kell lennie (Szekeres és mtsai., 2005; DSM-IV, 1994; DSM-5, 2013; Akiskal 2017).

A BNO-10 a hangulat (affektív) zavarok csoportjában tárgyalja az MDD-t, illetve a depressziós epizód (DE) enyhe, közepes, súlyos – ez utóbbinál pszichotikus tünetekkel járó, illetve azok nélküli formáit -, emellett egyéb és nem meghatározott DE-t különít el.

A BNO-10 is jellemzőnek tartja a hangulat romlását, az érdektelenséget, az örömeire való képesség csökkenését, ami fáradékonysághoz, a tevékenységek elsivárosodásához vezet.

Valamennyi súlyossági fokozatnál jelölhető, hogy szomatikus tünetekkel együtt járó, vagy azok nélküli az adott DE. Ismétlődő DE-nál is jelölhetők a fent leírt kategóriák (BNO-10, 1995).

A depresszió a hangulati élet tartós, negatív irányú megváltozását eredményezi, a klinikai képet affektív, kognitív, vegetatív és szomatikus tünetek változatos kombinációja alkotja (Szekeres és Rihmer, 2014; Szekeres és mtsai., 2005). *A hangulat negatív irányú változása* (DSM-5-ben alapvető szimptóma) az MDD legfontosabb tünete. Az örömszerző tevékenységek iránti érdeklődés visszaesik, súlyosabb esetben *anhedonia* jelenik meg (DSM-5-ben szintén alaptünet). A beteg gyakran releváns szomatikus betegség nélküli fájdalomról számol be. Idősebb pácienseknél a testi panaszok a klinikai kép előterében állhatnak (ún. „larvált” vagy szomatikusan maszkírozott depresszió) (Akiskal, 2017; Szekeres és Rihmer, 2014; Szekeres és mtsai., 2021). Súlyos DE esetén deperszonalizáció, illetve derealizáció jelenhet meg (Akiskal, 2017). Jellegzetes lehet, és a DSM-5-ben is szerepel a mentális és emocionális aktivitás motoros kifejeződésének zavara (*pszichomotoros agitáció* vagy *retardáció*). Meglassultság alakulhat ki a spontán mozgás, a beszéd, a koncentráció, a figyelem vonatkozásában, illetve kellemetlen témákkal kapcsolatos perszeveratív gondolkodás, rumináció, *fáradékonyság* (DSM-5 tünet), *döntésképtelenség* jelentkezhethet. A mentális funkciók meglassultsága olyan súlyos fokú lehet, hogy demencia benyomását kelti („pszeudodemencia”). A pszichomotoros retardáció ritka esetben stuporig fokozódhat, amit egyes kutatók a bipoláris zavar prediktorának tekintenek (Akiskal, 2017; Szekeres és mtsai., 2021). A depressziós személyek gondolkodási mintáját emellett az alábbiak jellemzik: a deprivációval és veszteséggel kapcsolatos gondolatok, és a DSM-5-ben is kiemelt *alacsony önértékelés* és *önbizalom, önvád és büntudat*, a halállal és az *öngyilkossággal kapcsolatos visszatérő gondolatok* (Akiskal, 2017). Kurt Schneider szerint depresszió esetén a *hangulattal kongruens pszichotikus tünetek* az emberi lét négy alapvető szükségletéből erednek – egészség, anyagi helyzet, morális értékek, és másokhoz való viszony. Ennek megfelelően betegséggel, elszegényedéssel, értéktelenséggel, bűnösséggel, és üldöztetési érzésekkel, illetve súlyos esetekben megsemmisüléssel, katasztrófával kapcsolatos téveszmék jelenhetnek meg (Schneider, 1920; Akiskal, 2017). A betegek kisebb hányadánál kellemetlen tartalmú hallucinációk alakulnak ki, amelyek a téveszmék tematikájának megfelelőek, és a hangulattal kongruensek (Akiskal, 2017).

*A hangulattal inkongruens pszichotikus tünetek* a schneideri első rangú tüneteknek felelnek meg.

A pszichotikus depresszió diagnózisa a hangulattal inkongruens pszichotikus szimptómák esetén sem zárható ki, ha a MDD típusos tünetei és jelei fennállnak (Akiskal, 2017). A kilátástalanságérzés halálvágyhoz, majd szuicid gondolatokhoz, késztetésekhez vezet (Szekeres és Rihmer, 2014; Akiskal, 2017). A *melankóliás* major depresszív epizód esetén *vegetatív zavarok* jelentkeznek, az étvágy, az alvás, a szexuális aktivitás csökken. Ebben a formában szintén jellegzetes a cirkadián ritmus zavara, amely a reggeli, délelőtti órákban a hangulat és a pszichomotoros teljesítmény romlásában mutatkozik meg (Szekeres és Rihmer, 2014; Akiskal, 2017). Fordított vegetatív és cirkadián működések – fokozott étvágy és hiperszomnia, ritkán a szexuális aktivitás növekedése, a hangulat esti romlása - az ún. „*atípusos depresszióban*” jellemző; ilyenkor hangulati reaktivitás és az elutasítással kapcsolatos szenzitivitás, valamint ólmos fáradtság (nehéz, ólomszerű érzés a karokban, vagy a lábokban) is jellemző (Akiskal, 2017). Az atípusos jegyek gyakoriak a II-es típusú BD-ben jelentkező DE esetén (Szekeres és Rihmer, 2014; Akiskal, 2017).

## ***II./2/A/2. A MDD etiopatogenezise és neurobiológiai jellemzői***

### **Az MDD genetikai hátteréről**

A depresszív zavarok genetikai hátterének feltárása azok klinikai és biológiai heterogenitása miatt problémás. A legtöbb pszichés zavarhoz hasonlóan itt is poligénes, heterogén öröklődés valószínűsíthető (Goodwin és Jamison, 2007; Flint és Kendler, 2014; Szekeres és Rihmer, 2014). A MDD és a disztímia az esetek kb. 50%-ban familiáris halmozódást mutat, MDD esetén a betegség rizikója háromszoros az elsőfokú rokonok között. Az MDD konkordanciája MZ ikrek esetén 43%, DZ-nál 28%, míg heritabilitása 0.37 (Kendall és mtsai., 2021; Szekeres és Rihmer, 2014; Réthelyi, 2021). Ezidáig több, mint 100 olyan lókuszt határoztak meg, amely szerepet játszhat az MDD kialakulásában (Kendall és mtsai., 2021). Olyan gének érintettségét detektálták, amelyek az idegfejlődésben, a szinaptikus funkcióban és a gyulladásozó folyamatokban résztvevő fehérjéket kódolnak (Kendall és mtsai., 2021).

### **Neurokémiai eltérések a monoaminerg rendszerekben MDD-ben**

A klasszikus (a valós viszonyokat a mai tudásunk szerint leegyszerűsítő) monoamin hipotézis szerint a depresszió oka a monoamin NT-k (5-HT; NA; dopamin [DA]) aktivitásának csökkenése (Szekeres és Rihmer, 2014; Stahl, 2015; Kaltenboeck és Harmer, 2018).

Ma úgy gondoljuk, hogy inkább diszregulált centrális monoamin anyagcseréről van szó, amely nem az első láncszem a MDD patogenezisében (Szekeres és Rihmer, 2014).

## **5-HT**

Az 5-HT-erg rendszer eltérései kapcsán számos megbízható, replikált eredmény született depresszió esetén, így például: a keringésben lévő triptofán (5-HT prekursor) szint, valamint a vérlemezék 5-HT felvétele redukálódott, emellett az 5-HT<sub>1a</sub> receptorok csökkent denzitása mutatható ki az agyban (Cowen, 2017). Az 5-HT metabolit 5-OH indolecetsav (5-HIAA) szint csökkenése a liquorban különösen azoknál a depressziós pácienseknél jellemző, akiknek szuicid kísérlete volt, ezért ezt azt eltérést inkább az impulzivitással kapcsolatos vonás-jellemzőnek tartják (Brown és Linnoila, 1990; Cowen, 2017).

## **NA**

A NA szintén fontos szerepet játszik a depresszió patofiziológiájában. Ennek bizonyítékai: a LC-ból származó NA-erg rostok beidegzik az érzelmek szabályozását végző limbikus rendszert; postmortem vizsgálatokkal a NA-erg rendszer számos eltérését igazolták depressziós személyek esetén; genetikailag módosított, a fokozott aktivitású NA-erg rendszerrel rendelkező egerek védettek a stressz indukálta depressziószerű viselkedéssel szemben; azok a szerek, amelyek növelik a NA-erg rendszer aktivitását, hatékony antidepresszívumok (Moret és Briley, 2011).

## **DA**

Az alacsonyabb agyi DA szint a pszichomotoros retardációval, az anhedoniával, a csökkent motivációval és a súlyosabb depresszív állapotokkal mutathat összefüggést (Dunlop és Nemeroff, 2007; Cowen, 2017). A dopaminerg teória mellett szól, hogy a bupropion, amely dopaminerg-noradrenerg reuptake gátló szer, hatékony antidepresszívum a gátolt, anhedoniával járó depresszió esetén (Stahl, 2015).

## **Egyéb neurotranszmitterek**

### **Kolinerg transzmisszió**

A kolinerg és adrenerg rendszerek egyensúlyzavara affektív betegségeket eredményez (Janowsky és mtsai., 1972). A kolinerg rendszer aktivációja depressziót okoz, míg az antikolinerg szerek, vagy az adrenerg rendszer stimulációja magatartási aktivációt és fokozott arousalt eredményez (Dagyté és mtsai., 2011).

A kolinerg elméletet alátámasztja, hogy a muszkarin receptor antagonistá szkopolamin és az ezen a receptoron szintén antagonistá hatással rendelkező egyes triciklikus antidepresszívumok hatékony hangulatjavítók, illetve a nikotinos acetilkolin receptorok egyes típusainak agyi expressziója MDD esetén csökkent, emellett ezen receptorok  $\beta_2$ -alegységére génkiiütött egerekben egyes antidepresszívumok kevésbé hatékonyak (Döme és mtsai., 2010).

### **Glutamát**

Feltételezik, hogy a glutamátreceptorok diszregulációja és a gliális glutamát reuptake zavara is szerepet játszik a depresszió kialakulásában (Rajkowska és mtsai., 2007). Állatkísérletek is alátámasztották, hogy a stressz - amely lényeges a depresszió kialakulásában - aktiválja a glükokortikoid jelátvitelt, fokozva a glutamát felszabadulást az amygdalában, a hippocampusban és a PFC-ben. Mindez funkcionális és morfológiai változásokhoz vezet (Gonda és mtsai., 2021). Szintén a glutamát jelentőségére utal a depresszió patogenezisében, hogy szubanesztetikus adagú ketamin hatására a depresszió tünetei rövid időn belül javulnak, az antidepresszív hatás többek közt, a glutamát NMDA (N-metil-D-aszpartát) receptorán kifejtett antagonistá hatásával függ össze (Tiger és mtsai., 2020).

### **GABA**

A GABA-erg rendszer más, a depresszió patofiziológiájában érintett neurotranszmitter rendszereket (5-HT-erg, NA-erg), illetve a hipotalamusz paraventriculáris nucleusának szintjén a HPA-tengelyt is befolyásolja (Gonda és mtsai., 2021). Depresszió esetén a GABA-erg deficitet a csökkent plazma, liquor, illetve postmortem kortikális GABA szintek támasztják alá, továbbá a GABA-szintetizáló enzimek vonatkozásában is csökkenést igazoltak (Sanacora és mtsai., 2004; Luscher és mtsai., 2011). Az antidepresszívumok, az elektrokonvulzív terápia, a transzkraniális mágneses stimuláció egyaránt növeli a GABA-koncentrációt és normalizálja a GABA-deficitet depressziós páciensekben (Gonda és mtsai., 2021).

### **Neurotrofikus faktorok (NF-k) és depresszió**

A NF-k lényegesek a neuronok életben maradásában, a regenerációban, a proliferációban, a migrációban és a plaszticitásban (Pius-Sadowka és mtsai., 2016).

A depresszió neurotrofikus teóriája szerint a BDNF, valamint más NF-k hiánya hozzájárulhat bizonyos limbikus struktúrák, beleértve a hippocampus, valamint a PFC területén észlelt atrofíához (Duman és mtsai., 1997). Az elmélet posztulátumaként megfogalmazták, hogy a neurogenesis az érzelmek és emlékezés szabályozásáért felelős régiókban patológiás (Arnold és mtsai., 2012). A depresszió hatásos farmakoterápiája esetén a BDNF-szint emelkedése a neuroplaszticitás jelzője (Mitre és mtsai., 2017).

### **Neuroendokrin változások MDD-ben**

Számos vizsgálat igazolta, hogy a stressz pszichiátriai betegségeket, köztük MDD-t is okozhat (Kendler és mtsai., 1999; Ali és Nemeroff, 2019). 50 éve ismert, hogy a depressziós pácienseknél a HPA-tengely hiperaktív, ez pl. az adrenokortikotrop hormon (ACTH) és a kortizol vérszintjeinek, illetve a vizelet kortizol koncentrációjának emelkedését eredményezi (Gibbons és McHugh, 1962; Ali és Nemeroff, 2019). A dexamethazon szupressziós teszt (DST) azt igazolta, hogy a dexamethazon beadása után a depressziós betegek 40-50%-a nem mutatja a fízológiasan elvárt reakciót, vagyis a páciens saját kortizolszekréciója nem csökken, azaz non-szupresszió áll fenn (Szekeres és Rihmer, 2014; Ali és Nemeroff, 2019). A hiperkortizolémia állapotfüggő jelenség és egyéb pszichiátriai betegségekben is jelen lehet. Az MDE gyógyulásával a kortizolszint normalizálódik (Szekeres és Rihmer, 2014).

A hipotalamusz-hipofízis-pajzsmirigy tengely (HPT) diszfunkciója többféle hangulatzavarral függ össze, az enyhe depressziótól, a mánián át egészen a pszichotikus tünetekkel járó affektív epizódokig (Ali és Nemeroff, 2019).

### **Inflammáció és depresszió**

Az agy és az immunrendszer interakciója lényeges lehet a MDD patogenezisében (Irwin és Miller, 2007). Feltételezik, hogy a gyulladási folyamatok a triptofán hozzáférhetőségét csökkentik, emellett potenciálisan neurotoxikus metabolitok keletkeznek (Cowen, 2017; Setiawan és mtsai., 2015; Malhi és Mann, 2018). A különböző MDD altípusok eltérő biológiai jellemzőkkel bírnak: míg a HPA-tengely hiperaktivitás a melankóliás MDD jellemzője, a metabolikus diszreguláció [pl. nagyobb testtömeg index (BMI), emelkedett triglicerid-szint (TG), alacsonyabb nagy sűrűségű lipoprotein-szint (HDL), illetve a magasabb C-reaktív protein (CRP), interleukin-6 (IL-6), tumor nekrosis faktor-alfa (TNF $\alpha$ ) szintek az atípusos depresszióra karakterisztikusak (Lamers és mtsai., 2013).

## **A depresszió pszichodinamikus elméletei**

A pszichoanalitikus depresszió-elméletekben lényeges jellemző a nárcisztikus sérülékenység, a törekeny önértékelés, az éretlen, nárcisztikus személyiség szerkezet, a düh és az agresszió kezelésének zavara és az érzelmi ambivalencia. A depressziós beteg sokszor egy tökéletesen gondoskodó figurát keres, ezért nárcisztikus tárgykapcsolat jön létre. Számos teóriában fontos a követelőző, perfekcionista felettes Én, amely a páciens kízójává válhat, valamint az orális és anális regresszió, a megszakadt, instabilis kötődés (Bowlby, 1969; Busch és mtsai., 2004; Gabbard, 2016).

A depresszió modern pszichodinamikus elméletei nem hagyják figyelmen kívül, hogy az affektív zavarok kialakulásában lényegesek a genetikai és biológiai tényezők. Emellett kiemelik a gyermekkori traumatizáció jelentőségét, ekkor problémássá válnak a szelf- és tárgyrepresentációk. A tárgyrepresentáció kegyetlen, büntető figura lesz, amely megtámadja, üldözi, kínozza a szelfet - ez egybevág a büntető felettes Énre vonatkozó megfigyelésekkel. Depresszió esetén gyakori a szülő korai elvesztése. Ilyenkor az elhagyott szelf és az elhagyó tárgy representációja alakul ki, a veszteség és a vágyakozás érzésével nő fel a gyermek (Gabbard, 2016).

## **Tanuláselmélet és depresszió**

Seligman az ún. tanult tehetetlenség (learned helplessness) jelenségét állatkísérletek során írta le. Azt találta, hogy azok a kutyák, melyek kiszámíthatatlan elektromos sokkot kaptak, később már akkor sem tettek kísérletet a sokk elkerülésére, ha ez megoldható lett volna. Humán vizsgálatoknál hasonló eredményre jutott. Tapasztalatait úgy összegezte, hogy a személy az egymást követő, kiszámíthatatlan negatív ingerek hatására feladja azok elhárítási kísérleteit, még akkor is, ha az ingerek elkerülhetők lennének. A tanult tehetetlenség legfőbb jellemzői közé tartozik a negatív előfeltételezés a jövőre vonatkozólag, a reménytelenség, a passzív viselkedés, a visszahúzódás és a vitális gátlás. A depresszió és a tanult tehetetlenség számos tüneti átfedést mutat, ilyen a kezdeményezőképeség, illetve az étvágy csökkenése, a jövővel kapcsolatos negatív elvárások megjelenése, az asszertivitás hiánya és a megváltozott időérzék (Seligman, 1975).

Lewinsohn szerint a depresszió a hiányos szociális készségek, a környezetből származó pozitív megerősítések elvesztésének a következménye. A depressziós személyeknél gyakori rigid személyiségstruktúra miatt az új, alternatív megerősítések megtalálása nehézkes (Lewinsohn, 1974).

### **Kognitív elméletek MDD-ben**

Beck azt feltételezte, hogy a depresszió háttérében a percepció, interpretáció, tanulás és az emlékezés folyamatainak zavara áll. Később arra a következtetésre jutott, hogy depresszióban a gondolkodás zavara az elsődleges, amely kognitív torzításokat, az információfeldolgozás zavarát jelenti, az affektív zavar másodlagosan jön létre (Beck, 1972; Tringer, 2008). A reménytelenséget a depresszió kognitív faktorának tartotta, ez a jövőre vonatkozó negatív szemléletmódot, az öngyilkosság legfontosabb prediktorát jelenti. Depresszió esetén az ún. negatív kognitív triád jön létre, ami alatt Beck a negatív önképet, a negatív világgépet és a negatív jövőképet értette. Tringer egy negyedik elemmel egészítette ki Beck teóriáját – az én és a másik negatív viszonyával – ez a negatív tetrád (Beck és mtsai., 1979; Tringer, 1986, 2000, 2008).

## ***II./2/B/1. A bipoláris zavar (bipolar disorder; BD) epidemiológiája és klinikai képe***

A bipoláris betegségre a különböző súlyosságú depressziós, (hipo)mániás és kevert állapotok váltakozása jellemző, hosszabb-rövidebb tünetmentes periódusok közbeiktatódásával. A DSM-5-ben a bipoláris és kapcsolódó zavarok és a depresszív zavarok külön fejezetekben szerepelnek. A diagnózishoz ki kell zárni a mániás tüneteket potenciálisan kiváltani képes drog-/gyógyszerfogyasztást, illetve szomatikus betegségeket. Ha antidepresszív farmakoterápia, vagy más biológiai kezelés hatására jelenik meg a mániás epizód, BD-I diagnózist kell adni (DSM-5, 2013; Rihmer és mtsai., 2014). A BNO-10 három különböző súlyosságú állapotot különít el: a hipomániát, a pszichotikus tünetek nélküli és a pszichotikus tünetekkel járó mániát (BNO-10, 1995; Rihmer és mtsai., 2014).

A DSM-5 a mániás állapotok súlyossága alapján elkülöníti bipoláris I zavart (BD-I) és a bipoláris II (BD-II) alcsoportot. A BD-I diagnózisához a mániás epizód kritériumainak kell teljesülnie.



A mániás epizódot hipomániás és depresszív epizódok előzhetik meg, vagy követhetik. A BD-II diagnózisához egy jelen, vagy múltbeli hipomániás epizód és egy jelen, vagy múltbeli MDE kritériumainak kell teljesülnie (DSM-5, 2013). Nemzetközi adatok szerint a BD élettartam, egy éves és egy hónapos prevalenciája 0,5-5,5%; 0,3-1,7%; 0,1-1,6 %. Magyarországon a BD-I és II együttes előfordulása a világon a legmagasabbak közé tartozik, az élettartam, egy éves, egy hónapos prevalencia 5,0; 2,7; 1,4 % (Szádóczy és mtsai, 1998; Rihmer és Angst, 2004; Rihmer és mtsai., 2014). Ha a szubszindrómális BD-t és a bipoláris spektrum-betegségeket is figyelembe vesszük a BD élettartam prevalenciája 7-8%-ra nő, az MDD rovására (Rihmer és mtsai., 2014).

### **Mániás epizód**

A mániás epizód hangulati, pszichomotoros, cirkadián és kognitív tünetekkel jár, melyek közül a legfontosabb az *emelkedett, vagy ingerlékeny hangulat*, mely mellett a *gondolkodás* és a *pszichomotorium felgyorsulása* és *grandiozitás* jelentkezik (DSM-5-ben szereplő tünetek) (Akiskal, 2017; Fountoulakis, 2015). A mániás epizód általában 1-2 hét alatt fejlődik ki, de a kezdet lehet elhúzódóbb vagy gyorsabb is (Fountoulakis, 2015). Az ún. krónikus mánia a BD-I-páciensek 5%-t jellemzi, és általában hipertím temperamentum és non-compliance talaján alakul ki (Akiskal, 2017).

A klasszikus mánia során a hangulat emelkedett, eufória, illetve örömezés jelentkezik. Az eufória az akut mániás páciensek 30-97%-nál figyelhető meg (Abrams és Taylor, 1976; Fountoulakis, 2015). Hipertímia, expanzivitás 44-66%-ban jelentkezik, de az uralkodó pozitív hangulat nem stabil, rövid ideig tartó hangulatváltás jelenhet meg. A depresszív tünetek áttörése gyakoribb nők esetén (Taylor és Abrams, 1973, 1977; Fountoulakis, 2015; Akiskal, 2017). A páciensek 42-95%-nál hangulati instabilitás, 51-100%-nál irritabilitás jelenik meg (Winokur, 1969; Abrams és Taylor, 1976; Serretti és Olgiati, 2005; Fountoulakis, 2015). Kevert mániás állapotban, azaz az ún. diszfóriás mániában ingerlékenység, düh, pánikrohamok, agitáció, szuicid gondolatok, súlyos inszomnia és perzekutoros téveszmék társulása jellemző (Fountoulakis, 2015).

A *pszichomotoros aktivitás felgyorsulása* a mánia jellemző tünete, a betegek 56-100%-nál jelen van, fokozott energia és aktivitás, gyors beszéd képében jelenik meg, míg szubjektíve a páciens szokatlan jóllétet, illetve fizikai és mentális erőt tapasztal (Serretti és Olgiati, 2005; Fountoulakis, 2015; Akiskal, 2017).

Enyhébb esetekben a célirányos aktivitás nő, míg súlyosabb formákban újabb és újabb tevékenységbe kezd a páciens, amelyeket nem fejez be (Fountoulakis, 2015). A mentális aktivitás olyan mértékben fokozódhat, hogy a mániás személy képtelen lehet egy bizonyos időszakra emlékezni, órákig, napokig tartó amnézia léphet fel (Fountoulakis, 2015).

Az *impulzív magatartás* elemei szintén gyakoriak mániában. A betegek jellemzően impulzívak, gátlástalanok, tolakodók (Fountoulakis, 2015).

A mániás betegek disztraktibilisak, fáradhatatlanok, szegényes szociális ítélőképesség, az örömszerző tevékenységekben való fokozott részvétel jelentkezik, felelőtlen döntéseket hoznak, amelyek súlyos interperszonális és anyagi problémákat eredményezhetnek. Szélsőséges esetben hosztilitás, verbális és fizikai agresszió is kialakulhat (Fountoulakis, 2015; Akiskal, 2017).

A *katatón tünetek* prevalenciája különböző vizsgálatok szerint 14-71% hangulatzavarban szenvedő betegek között (Solmi és mtsai., 2018), és elsősorban a pszichotikus tünetekkel járó major affektív zavarok esetén gyakori.

A *vegetatív zavarok* becslése sokkal nehezebb mánia, mint depresszió esetén. A csökkent alvásigény az egyik kardinális tünete a mániának, akár több napig tartó teljes alváshiány is kialakulhat. Az alvászavar a mániás tünetek eszkalációját okozza, fizikai kimerültséghez vezet. Bár az étvágy vonatkozásában jelentős változás nincs, a fokozott aktivitás és az étkezés elhanyagolása miatt általában csökken a testsúly. A hiperszexualitás jellegzetes tünet mániában (Fountoulakis, 2015; Akiskal, 2017).

A mániának gyakran a kísérői a *gondolkodás és kognitív funkciók zavarai* is. A gondolkodás sebessége nő, gondolatszökellés alakul ki, a percepció élessé válik. A gondolkodás olyan gyors lehet, hogy a beteg asszociáció nehezen követhetővé válnak, azaz szekunder inkoherencia alakul ki (Fountoulakis, 2015). A gondolkodás pozitív, optimista és expanzív tartalmakkal telített. A nem pszichotikus mánia és a pszichotikus tünetekkel járó mániás epizód között nagyon kis különbség van, egyes szerzők szerint nem is létezik jelentős eltérés (Fountoulakis, 2015).

A mánia jellemzője még a *fokozott önértékelés, túlzott magabiztosság, a teljesítmény túlértékelése, és a belátás hiánya*. Mindezek, az ítélőképesség csökkenésével együtt, különböző, gyakran önkárosító aktivitásformákban való részvételhez vezet (Fountoulakis, 2015; Akiskal, 2017).

A *pszichotikus tünetek* a BD-s betegek kb. 2/3-nál jelentkeznek, az elsőrangú tünetek élettartam prevalenciája 17% (Goodwin és Jamison, 2007).

Más adatok szerint a mániás, depressziós és kevert epizódok 25-30%-ban észlelhetőek pszichotikus szimptomák (Rihmer és mtsai., 2014). Ugyanakkor a pszichotikus tünetek detektálása problematikus (Orvaschel és mtsai., 1982; Fountoulakis, 2017). BD-I esetén a pszichotikus tünetekkel járó mániás epizód gyakoriságát több kutatás 68% felettinek mérte (Keck és mtsai., 2003; Mazzarini és mtsai., 2010). Vannak azonban olyan vélemények is, mely szerint a mánia alapvetően pszichotikus állapot (Koukopoulos, 2006). Mániás betegnél a *hangulattal kongruens pszichotikus tünetek* jelentkezésekor a mániás betegben olyan téves gondolati tartalmak jelennek meg, mely szerint kivételes mentális és fizikális képességekkel és tehetséggel bír, vagy gazdag, előkelő felmenői vannak, nagyhatalmú vagy természetfeletti erők segítik törekvéseiket, esetleg más személyek féltékenyek képességeikre, ezért megfigyelik, üldözik őket. A mánia fokozódásával látomások, hanghallások jelentkezhetnek, amelyek kongruensek az eufórikus hangulattal és a grandiózus önképpel (Akiskal, 2017; Fountoulakis, 2015). Bizonyos schneideri elsőrangú tüneteket (gondolatok felhangosodása, kommentáló, párbeszédés hallucinációk, gondolatelvonás, beültetés, befolyásoltatottsági élmények) hagyományosan *a hangulattal inkongruens tünetnek tartják*, fenomenológiailag ezek a tünetek a mánia intenzív élményeiből fakadhatnak (Akiskal, 2017; Fountoulakis, 2015).

BD-II-ben a depresszív epizód során jelentkező pszichotikus tünetek gyakoriságát 3-45% közöttinek írták le. Ez a nagy eltérés demográfiai és módszertani különbségekkel magyarázható (Mazzarini és mtsai., 2010). Saját kutatásunk során a vizsgálat idején pszichotikus BD csoportban gyakoribb volt a 20 év alatti betegségkezdés, a komorbid személyiségzavar, illetve a szuicid kísérletek száma és magasabb volt a BD-I páciensek aránya. Emellett a pszichotikus csoportban a hospitalizációk is gyakoribbak voltak. A korábban, illetve a vizsgálat idején nem pszichotikus csoportban a BD-II diagnózis dominált (Béteczki és mtsai., 2018). A depressziós fázisban jelentkező pszichotikus tünetek vonatkozásában utalunk „*A major depresszív zavar epidemiológiája és klinikai képe*” című alfejezetben leírtakra.

### **Hipománia**

A hipománia a mániától enyhébb, nem diszruptív, nem pszichotikus, a mániás epizódnál általában rövidebb időszak, amely nem okoz jelentős károsodást a mindennapi működésben.

Diagnosztikus szempontból a hipomániáról gyakran a beteg életében fontos szerepet betöltő személyektől szerzünk információt, a páciens pedig gyakran vagy nincs tudatában ennek az állapotnak, vagy nem ismeri fel annak patológiás jellegét (Akiskal, 2017; Fountoulakis, 2015). A fokozott energia- és aktivitásszinttel, vidámsággal, magabiztossággal, pozitív gondolkodással, optimizmussal járó, ún. „napos” hipománia mellett ismert az ún. „sötét” hipománia is, ami irritabilitással vagy diszfóriával jár együtt (Akiskal, 2017; Fountoulakis, 2015). Bár a DSM-5-ben a diagnosztikus kritériumok legalább 4 napos tünetekkel járó időszakot írnak elő, az időtartam rövidebb lehet, és a diagnózis szempontjából a hipomániás időszakok rekurrenciája döntőbb tényező az időtartammal összevetve (Akiskal, 2017). Ugyanakkor a DSM-5 az "Egyéb meghatározott bipoláris és kapcsolódó zavar" fejezetében egy-egy olyan kórképet is elkülönít, ahol a hipománia időtartam, illetve tüneteinek számát nem teljesítő időszakot egy vagy több MDE előzi meg. Ezzel a DSM-5 a bipoláris spektrum elismerése felé tett további lépéseket (DSM-5, 2013).

### **Kevert állapotok**

Annak ellenére, hogy a BD meghatározása a két különböző, különálló pólus váltakozásán alapszik, az ún. „tisztá” affektív epizód nagyon ritka (Rihmer és mtsai., 2014; Fountoulakis, 2015). Bauer és mtsai. arról számoltak be, hogy a DSM-IV szerint diagnosztizált mániás betegek 94%-a, a bipoláris depressziós páciensek 70%-a mutatja a másik pólus szignifikáns tüneteit, anélkül, hogy a kevert epizód DSM-IV szerinti definíciója érvényesülne (Bauer és mtsai., 2005; Fountoulakis, 2015). A DSM-IV-ben a kevert epizód, mint külön epizódtípus szerepelt, ahol a mániás és depressziós epizód kritériumai egyidejűleg teljesülnek, míg DSM-5-ben a kevert jegyekkel járó forma, mint „jelölő” (specifier) szerepel (DSM-5, 2013). A DSM-IV-ben a BD-I kevert epizód fennállása esetén, akár korábbi MDE nélkül is, diagnosztizálható volt (DSM-IV, 1994). A teljesen kibomlott mániás epizód során jelentkező korlátozott számú depresszív tünet (DSM-5-ben legalább három) esetén diszfóriás mániáról beszélünk, míg a depressziós epizód során kialakuló limitált számú mániás tünet (DSM-5 szerint legalább három) kevert, agitált depressziót eredményez (Kotin és Goodwin, 1972; Koukopoulos és Koukopoulos, 1999; Himmelhoch és mtsai., 1976; Fountoulakis, 2015; DSM-5, 2013).

Amennyiben kevert epizód alakult ki, nagyobb az esélye annak, hogy a későbbi epizódok is kevertnek lesznek (Dell’Osso és mtsai., 1991; Fountoulakis, 2015).

Kevert állapotok során kb. 40%-ban pszichotikus szimptomák is megjelennek, amelyek gyakran a hangulattal inkongruensek (Akiskal és Mallya 1987; Mantere és mtsai., 2004).

Míg a tiszta mániában a szuicídium veszély csekély, vagy hiányzik, kevert epizódok esetén ennek kockázata 14-55%-ra nő (Dilsevar és mtsai., 1994; Marneros és mtsai., 2004).

### **A bipoláris spektrum**

A spektrumszemlélet már az ókori szerzőknél is megjelent, de Kraepelin írta le, hogy a pszichotikus és a kevésbé súlyos affektív betegségek között egy kontinuum van, amely éles határ nélkül összeolvad a személyiség predispozícióval és a „normalitással” (Kraepelin, 1921). A dimenzionális szemléletet Kretschmer, és később Bleuler is elfogadta: az affektív zavarok vonatkozásában a ciklotím temperamentumot, a cikloid „pszichopátiát” és a mániás-depressziót különböztették meg (Fountoulakis, 2015). Bár a nagy diagnosztikus rendszerek felosztása szerint egyértelmű az MDD és a BD elkülönítése, a mindennapi gyakorlatban a hangulatzavarok heterogének, dinamikus természetűek és a klinikai profiljuk változó (Fountoulakis, 2015).

A bipoláris spektrum tartalmazza a rekurrens MDD-t, a disztímiát, a ciklotímiát, a depresszív, hipertím és ciklotím temperamentumot, beleértve a kevert hangulati epizódokat, a hipomániát és az I., illetve a II. típusú bipoláris zavart (Akiskal és Mallya, 1987; Akiskal, 2000; Gonda és Vazquez, 2014). Ma a bipoláris spektrum fogalma két szemléletet tükröz: 1. a súlyosság szerinti felosztás – pszichotikus és nem pszichotikus major és minor bipoláris zavarok; 2. proporcionális modell, amely a depressziót és a mániát külön komponensnek tekintve ezeken belül major és minor hangulatzavarokat különít el, Kleist eredeti elképzelése alapján (Kleist, 1937; Fountoulakis, 2015). Akiskal, majd Pinto és Perugi kitágították a bipoláris spektrum fogalmát, a soft bipoláris spektrum-koncepciót hozták létre, amely szerint a depressziós, hipomániás tünetek, valamint a temperamentum jellemzők keverednek. A háttérret a ciklotím-szorongó-szenzitív diszpozíció adja, amely hangulati reaktivitást, interperszonális szenzitivitást eredményez. Az általuk kialakított felosztás: I: teljes mánia; I és ½: depresszió és elhúzódó hipománia; II: depresszió és hipománia; II és ½: ciklotím temperamentum talaján kialakuló MDE; III. rekurrens depresszió, majd antidepresszáns indukált hipománia; III és ½: hipománia és/vagy depresszió pszichoaktív szerhasználattal; IV: hipertím temperamentum talaján kialakuló MDE; V: rekurrens depresszió diszfóriás hipomániával; VI: demencia, kései kezdetű depresszióval, kevert affektív tünetekkel (Akiskal és Pinto, 1999a; Perugi és Akiskal, 2002).

Részben az akiskali definíciót átvéve Ghaemi a bipoláris spektrumot az alábbiak szerint képzele el: az A és a B kritériumoknak egyszerre teljesülnie kell, illetve a C kritériumokból egy és két tétel a D-kritériumokból, vagy mindkét tétel a C-ből. A tételek az alábbiak: A: legalább egy MDE; B: nincsenek spontán hipomániás/mániás tünetek; C: 1. BD az elsőfokú rokonok között; 2. antidepresszívum indukált hipománia/mánia; D: ha a C-tételekből egy sem érvényesül, a D 9 tételéből 6-nak teljesülni kell: 1. hipertím személyiség; 2. rekurrens MDE-k (több, mint 3); 3. rövid MDE-k (átlagosan 3 hónap alatt); 4. atípusos depressziós jellemzők (megnövekedett étvágy, alvásigény); 5. pszichotikus tünetekkel járó MDE; 6. korai kezdetű MDE (25 év alatt); 7. posztpartum depresszió; 8. antidepresszívum hatékonyság-csökkenés (akut rezponderség fennáll, profilaktikus rezponderség nincs); 9. csökkent rezponderség – több, mint 3 antidepresszívumra sem reagáló MDE (Ghaemi, 2004).

### **Ciklotímia**

A ciklotímia a BD attenuált formája, amely típusosan 21 éves kor alatt, lappangva kezdődik és szubszindrómális depresszióval és hipomániás tünetekkel járó időszakok váltakozásával jár (utóbbiak során nem teljesül a hipománia valamennyi kritériuma) felnőttek esetén legalább 2, kamaszok és gyerekek esetén legalább 1 évig. Jellemzőek a gyakori, rövid ciklusok (DSM-5, 2013). Prevalenciája 0,3-6% az alkalmazott kritériumoktól függően (Schatzberg, 2006). Klinikai mintákban nők körében gyakoribb betegség, az átlagpopulációban végzett epidemiológiai vizsgálatok azonban közel azonos arányúnak tartják a ciklotímiát a két nem vonatkozásában (Schatzberg, 2006). A betegség alapvető jellemzője a hangulati instabilitás és reaktivitás, amely pszichológiai, magatartási és interperszonális következményei a ciklotímia alapjának tekinthetők. A ciklotím betegek 50%-nál komorbid, önmedikalizációs célú pszichoaktív szerfogyasztás, emellett szorongásos zavarok és impulzív viselkedés is kialakulhat, így rendkívül színes tünettan jelentkezik (Akiskal, 2017; Schatzberg, 2006). A ciklotímiában szenvedő személyek 15-50%-ában a későbbiekben BD-I vagy BD-II alakul ki (Perugi és mtsai., 2003; DSM-5, 2013).

## ***II./2/B/2. A BD etiopatogenezise és neurobiológiai jellemzői***

### **A BD genetikai háttere**

Az elsőfokú rokonokat figyelembe véve a betegek több, mint 60%-nak pozitív a családi anamnézise BD vonatkozásában. BD-I és BD-II esetén a MZ ikrek konkordanciája 80%, a DZ ikrek esetén 30%. Külön felnövő ikreknél is hasonló a konkordancia arány, ami a genetikai transzmisszió jelentőségét hangsúlyozza. BD betegek elsőfokú rokonaiknak BD-I-re és II-re vonatkozó megbetegedési rizikója 10-12%, ami az átlagpopuláció élettartam prevalenciájának 3-10-szeresét jelenti (Rihmer és mtsai., 2014; Fountoulakis, 2015; Goodwin és Jamison, 2007). A BD heritabilitása 0,7-0,9 között van, tehát a betegség kialakulásáért 70-90%-ban genetikai tényezők felelősek (Smoller és Finn, 2003; Sullivan és mtsai., 2012; Rihmer és mtsai., 2014).

A molekuláris genetikai vizsgálatok kevés, eddig meggyőzően reprodukált eredményt hoztak, emellett keveset tudunk az epigenetikai hatásokról is (Rihmer és mtsai., 2014; Fountoulakis, 2015). Továbbá a vizsgálatok szinte kivétel nélkül figyelmen kívül hagyják a legújabban leírt klinikai manifesztációkat, mint a küszöb alatti (szubszindrómális) bipolaritást és nélkülözik a bipoláris spektrumszemléletet (és így pl. a pozitív bipoláris családi anamnézissel jellemzett MDD-s betegeket az MDD-csoportba sorolják). Kapcsoltsági elemzésekkel BD-ben a 13q és a 22q kromoszómahelyeken detektáltak viszonylag konzisztens jeleket (Goodwin és Jamison, 2007; Juli és mtsai., 2012; Rihmer és mtsai., 2014; Réthelyi, 2021). Az újabb, asszociáción alapuló megközelítések a betegség poligénes (több, önmagában gyenge effektusú gén) érintettségét emelik ki, és valószínűsítik, hogy a genetikai transzmisszió módja komplex (Juli és mtsai., 2012; Andreassen és mtsai., 2013; Rihmer és mtsai., 2014). Statisztikailag szignifikáns asszociációt találtak a különböző NT-k forgalmát moduláló fehérjék génjeivel (pl. SERT, COMT) vagy a glutamáterg működéseket moduláló D-aminosav-oxidáz aktivátor (DAOA) génjével.

További asszociációk igazolódtak az idegrendszer fejlődését, illetve a neuronok differenciálódását koordináló fehérjékkel (pl. neuregulin-NRG-1, BDNF), de számtalan egyéb gén (pl. dysbindin) polimorfizmusainak a szerepe is felmerült (Kim és mtsai., 2008; Szekeres és mtsai., 2014).

A teljes genom asszociációs kutatások (GWAS-genom wide association study) számos genetikai markert tártak fel, önállóan azonban egyik sem növelte meg jelentősen a BD kockázatát, emellett bizonyos markerek átfedést mutattak a szkizofrénia és a MDD markereivel (Gordovez és McMahon, 2020).

### **Neurokémiai eltérések**

A központi idegrendszeri transzmitterek anyagcserezavara bipoláris depresszióban sok tekintetben hasonló az MDD-ben észlelt eltérésekhez. Ezek a változások többnyire normalizálódnak a depresszió javulásakor, míg a (hipo)mániás állapotra sok esetben az ellenkező irányú eltérések jellemzők (Rihmer és mtsai., 1984; Goodwin és Jamison 2007; Stahl, 2015; Szekeres és Rihmer, 2014).

### **Monoaminerg rendszerek**

#### **5-HT**

A szerotonerg szerek mellett bekövetkező fázisváltás arra utal, hogy a szerotonerg rendszer fontos a BD patológiájában (Salvadore és mtsai., 2010; Lee és mtsai., 2012). A SERT gén promoter régiójának rövid variánsa felülreprezentált olyan betegek esetén, akiknél a szelektív szerotonerg visszavétel gátlók (SSRI-k) hipomániát vagy mániát okoznak (Mundo és mtsai., 2001; Lee és mtsai., 2012). Az 5-HIAA-szint csökkent a liquorban bipoláris depresszió, míg emelkedett mánia esetén (Asberg és mtsai., 1984; Swann és mtsai., 1983; Lee és mtsai., 2012).

#### **NA**

Az agyi NA-metabolit MHPG (3-metoxi-4-hidroxi-fenilglikol) biomarkerként értékelhető a BD valamennyi epizódját tekintve, emellett mániás betegek lítium terápiája során az MHPG-szint csökkenését mutatták ki. Több vizsgálat szerint a MHPG plazma szintjének változása jobban tükrözi a mániás epizódból a depresszióba való átmenetet, mint a plazma homovanilinsav (HVA) és BDNF változásai (Kurita és mtsai., 2014; Fountoulakis, 2015). Depresszív epizód során NA-deficitet és alacsonyabb  $\alpha$ 2-receptor érzékenységet, míg mánia esetén fokozott NA aktivitást írtak le (Ackenheil, 2001; Fountoulakis, 2015).



## **DA**

A BD patofiziológiája összefügg a DA-rendszer zavarával, illetve a hangulat-stabilizátorok terápiás hatása a DA-rendszer modulációjával is kapcsolatos (Anand és mtsai., 2011). Feltételezik, hogy a mániában létrejövő excesszív dopaminerg aktivitás a DA receptorok down-regulációját eredményezi, amely a későbbiekben depressziós állapotba való átmenetet eredményez (Berk és mtsai., 2007; Maletic és Raison, 2014). A vizelet emelkedett NA és DA szintje összefügg a mániával (Kurita, 2016).

## **Egyéb neurotranszmitterek**

### **ACh**

A BD depressziós fázisainak hátterében fokozott, míg a mániás fázisok esetén csökkent kolinerg transzmisszió áll fenn, ezek az eltérések az eutímiás fázisok során helyreállnak (van Enkhuizen és mtsai., 2015). Az agyi ACh és a DA rendszer között szoros kapcsolat áll fenn (Mark és mtsai., 2011). Az ACh gátolja a DA-mediált funkciókat (Graybiel, 1990; van Enkhuizen és mtsai., 2015). Csökkent ACh funkció esetén ez a gátlás minimalizálódik, ami hiperdopaminergiát, valamint mániás fázist eredményez. Szintén az ACh fontos szerepére utal, hogy a kolinomimetikumok (pl. fizostigmin) adása gyorsan csökkenti a mániás tüneteket, illetve lítiumot szedő eutímiás BD betegeknél ezek depressziót okoznak (Goodwin és Jamison, 2007). Az ACh aktivitás növekedése gátolja a DA-erg neurotranszmissziót, ez pedig depresszív állapotot okoz (van Enkhuizen és mtsai., 2015).

### **GABA és glutamát rendszerek**

Klinikai vizsgálatok szerint csökkent GABA-erg aktivitás jelenhet meg mind a depresszív, mind a mániás állapotokban, míg a GABA agonisták hangulatstabilizáló hatással rendelkeznek (Petty és mtsai., 1995; Fountoulakis, 2015). Postmortem vizsgálatok alátámasztották a BD hiperglutamaterg elméletét, mely szerint a betegséget jellemző excesszív glutamaterg aktivitás kompenzációjaként a receptorok érzékenysége csökken (Rao és mtsai., 2007; Fountoulakis, 2015). Tartós lítium és valproát kezelés a szinaptikus glutamaterg szintet számos mechanizmuson keresztül csökkenti (Sanacora és mtsai., 2004). Szintén a glutamaterg elméletet erősíti az a megfigyelés, amely szerint az NMDA receptor antagonisták gyors antidepresszív hatást fejtenek ki (Gerhard és mtsai., 2016; Sigitova és mtsai., 2017).

## **NF-k és mánia**

A NF-k lényeges szerepet játszanak a BD patofiziológiájában is, a strukturális változások hátterét képezve, bár bizonyos kutatási adatok ellentmondóak (Scola és Andreatza, 2012; Tunçel és mtsai., 2020). Tunçel és mtsai. vizsgálata szerint a GDNF és az NRN1 (neuritin 1) szintek szignifikánsan alacsonyabbak, míg az IGF-1 szint szignifikánsan magasabb mániás páciensek esetén (Tunçel és mtsai., 2020). A BDNF csökkenése hosszú ideje fennálló BD esetén jellegzetes, de a BDNF szint farmakoterápia hatására normalizálódhat (Kauer-Sant'Anna és mtsai., 2009; Tunçel és mtsai., 2020).

## **Inflammáció és mánia**

BD-ben vonásjellemzőnek tekinthető a keringő, aktivált T-sejtek és a szolubilis IL-2 receptorok számának növekedése, amelyek a betegség valamennyi fázisában jelen vannak (Breunis, 2003). Nem kezelt mániás betegeknél is növekedett pro-inflammatorikus (IL-6 és TNF- $\alpha$ ), valamint csökkent anti-inflammatorikus citokin (IL-4) szinteket igazoltak (Kim és mtsai., 2007; Langan és McDonald, 2009). A hangulatstabilizálók a pro-inflammatorikus funkciókat részlegesen normalizálják (Boufidou és mtsai., 2004; Kim és mtsai., 2007; Langan és McDonald, 2009).

## **Pszichodinamikus elméletek**

A legtöbb pszichoanalitikus elmélet szerint a mániás epizódok a depresszióval szembeni elkerülésként, vagy kompenzációként jelennek meg (Fountoulakis, 2015). A mánia a szenvedéstől való megszabadulást eredményezi, ezt a valóságelv kényszeríti ki (Abraham, 1912/1953). Tondo és Baldessarini a BD páciensek pszichodinamikus jellemzői közé sorolták a prominens nárcizmust, az empátiahiányt, az érzelmi függőséget, valamint az interperszonális kapcsolatok instabilitását (Tondo és Baldessarini, 2015). Klein szerint az elvesztett szeretettárgyak fájdalmas érzéseire válaszként mániás elhárítások jelennek meg, ilyen az onnipotencia, a tagadás, a megvetés és az idealizáció (Klein, 1940/1975; Gabbard, 2016). Klein koncepciója szerint a mániás epizódnak egyszerre biológiai meghatározottsága és pszichológiai funkciói is vannak (Gabbard, 2016). Diszfóriás mánia esetén a beteg szorongása áttör a mániás epizódon és ez további mániást tagadást tesz szükségessé (Post és mtsai., 1989).

## ***II./3. Az affektív temperamentum koncepció történeti kialakulása (temperamentum fogalom, személyiségelméletek, TEMPS)***

### **Az affektív temperamentumok fogalma és általános jellemzői**

Az affektív temperamentumok (AFT-k) viselkedési endofenotípusnak, a személyiség biológiai magvának felelnek meg, amelyek már gyermekkorban megnyilvánulnak, és részben genetikailag kódoltak. Alapvető affektív beállítódások, amelyek érzelmi színezetet adnak a különböző élményeknek, tapasztalatoknak, emellett meghatározzák a viselkedési és érzelmi reakciókat, a biológiai ritmusokat és az aktivitásszintet (Akiskal és Akiskal, 1992a; Tomassini és mtsai., 2009; Gonda és mtsai., 2009; Rihmer és mtsai., 2010; Silva és mtsai., 2017). Az AFT-k nagyrészt függetlenek az életkortól és az aktuális klinikai állapottól, az érzelmi reaktivitás előnyeit és hátrányait hordozzák, extrém variánsaik pedig pszichés zavarokra hajlamosítanak (Vazquez és mtsai., 2018). Az AFT-k jelentősen befolyásolják a pszichiátriai betegségek kialakulását, tünettanát, kimenetelét, illetve egyes temperamentum-típusok a szuicid magatartás rizikó-, vagy protektív faktorai lehetnek (Akiskal, 2000; Rihmer és mtsai., 2010; Karam és mtsai., 2010; Rihmer és Gonda, 2016).

### **Az AFT koncepció kialakulása**

A temperamentumokat már az ókori görögök is tanulmányozták. Hippokratész és Galenosz négy temperamentum formát írt le: a szangvinikust, a kolerikust, a melankólikust és a flegmatikust (Silva és mtsai., 2017). Az ókori koncepció alapján Kraepelin négy alapvető temperamentumot, a depresszívet, a (hipo)mánt, a ciklotímet és az irritábilist különítette el, továbbá hangsúlyozta, hogy a temperamentumok a betegeken kívül az egészséges hozzátartozókban is jelen vannak (Kraepelin, 1921; Gonda és Vazquez, 2014; Silva és mtsai., 2017). Kraepelin a depresszív és a (hipo)mániás temperamentumot tartós, akár élethosszig tartó beállítódásnak tekintette.

Ha a depresszív és a (hipo)mániás jellemzők egy személy esetén váltakozva jelentkeznek ciklotím, ha pedig egy időben, együttesen manifesztálódnak, akkor irritábilis temperamentum áll fenn (Kraepelin, 1921; Rózsa és mtsai., 2006). Kraepelin szerint a temperamentumok a mániás-depresszió és az endogén depresszió szubklinikai variánsainak felelnek meg, vagyis a ma major affektív zavarként ismert hangulatzavarok enyhe formáiról van szó.

Ernst Kretschmer azt gondolta, hogy az AFT-k endogén pszichózisokra is hajlamosítanak. A depresszív temperamentum mind az enyhe-krónikus, mind a súlyos (endogén, vagy a mai terminológia szerint major) depresszióra, a (hipo)mániás, illetve a ciklotím temperamentum pedig mániás-depresszióra predisponál (Kretschmer, 1921/1936; Rózsa és mtsai., 2006; Silva és mtsai., 2017). Kretschmer a kraepelini kategoriális betegségkoncepció helyett a dimenzionális megközelítést helyezte előtérbe (Kretschmer, 1921/1936). Később úgy vélte, hogy a domináns temperamentum jelenléte a normál affektivitás egy fajtája, ami a hangulatzavarok kialakulására hajlamosító tényező lehet, de nem feltétlenül vezet mentális betegséghez (Kretschmer, 1921/1936; Gonda és Vazquez 2014; Silva és mtsai., 2017).

Az affektív beállítódás kraepelini elméletrendszerét Robert Cloninger és Hagop S. Akiskal munkásságát is inspirálta. A konceptuális és módszertani különbségek ellenére elmondható, hogy mindkét kutató megpróbált kapcsolatot találni a temperamentumok és a hangulatzavarok különböző típusai között (Silva és mtsai., 2017). Cloninger a genetikai, biológiai, szociális változók mellett a tanulást is fontosnak tartotta a személyiség alakulása szempontjából (Cloninger és mtsai., 1998). Akiskal hipotézise szerint folyamatos átmenet van a temperamentumok és az affektív zavarok között. Ezzel újra definiálta az alapvető kategóriák kraepelini koncepcióját, és bevezette a bipoláris spektrum fogalmát, amely a normál érzelmi reaktivitás különböző típusaitól egészen a major affektív zavarokig terjed. A bipoláris zavarok spektrum-szemlélete részletesebb elkülönítést tesz lehetővé (lásd részletesen a „A bipoláris spektrum” című alfejezetben) (Akiskal, 1983; Akiskal és Mallya, 1987; Akiskal és Pinto, 1999a; Akiskal, 1999b; Perugi és Akiskal, 2002).

### **A temperamentum típusok jellemzői, evolúciós jelentőségük**

Akiskal a depresszív, a ciklotím, a hipertím, az irritábilis és, ötödikként, a szorongó temperamentum típust különítette el.

Elmélete szerint az öt AFT az egészséges szinttől a patológiás formáig terjedhet, ennek megfelelően a spektrum egyik végén az egészséges érzelmi reaktivitás, míg a másik végén a major affektív zavarok helyezkednek el.

Egy temperamentum típust akkor nevezünk dominánsnak, ha a teljes normatív mintán történt standardizálás során az adott érték több mint kétszeres szórásnyira van az átlagtól (Rózsa és mtsai., 2006).

A domináns temperamentumok az affektív zavarok szubklinikus manifesztációjának tekinthetőek, amelyek jelentős kockázatot jelentenek a hangulatzavarok kialakulása szempontjából (Akiskal és Akiskal, 2007; Vazquez és Gonda, 2013). A kutatások során azt is megállapították, hogy a hipertím temperamentum független a másik négytől.

A depresszív, ciklotím, irritábilis és szorongó temperamentum között, például genetikai meghatározottságukat, vagy az öngyilkossági rizikóval való kapcsolatukat tekintve (lásd ezeket később tárgyalva) szorosabb a korreláció, így ez a 4 típus egy szuperfaktorba sorolható (Rózsa és mtsai., 2008; Eöry és mtsai., 2011).

Az evolúciós-elmélet szerint azok a tulajdonságok öröklődnek át a következő nemzedékre, amelyek növelik a túlélés esélyét, a kedvezőtlen jellemzők ezzel szemben eltűnnek. Látszólag ellentmond ennek a nézőpontnak az az érdekes tény, hogy a pszichés zavarok, köztük az affektív betegségek, bár hátrányosak a reprodukció és az adaptáció szempontjából, nem szűnnek meg, hanem generációról-generációra megjelennek (Vazquez és Gonda, 2013). Ezért azt feltételezik, hogy az affektív zavarok és még inkább az AFT-k hordoznak valamilyen adaptív jellemzőt, amik lényegesek lehetnek az érzelmi kommunikációban, valamint a túlélésben. Így valószínű, hogy a temperamentum jellemzőket kódoló gének csak extrém esetekben vezetnek pszichés megbetegedéshez, míg az esetek nagyrészt inkább segítik az adaptációt és a túlélést, ami megmagyarázhatja, hogy az affektív betegségek miért nem „kopnak ki” az evolúció során (Akiskal, 2000; Gonda és Vazquez, 2014).

A nemzetközi vizsgálatok a nemek eloszlása tekintetében azt mutatták, hogy a nőknél szignifikánsan gyakoribb a ciklotím, a szorongó és a depresszív, ezzel szemben a férfiaknál a hipertím és az irritábilis temperamentumok fordulnak elő gyakrabban (Blöink és mtsai., 2005; Rózsa és mtsai., 2008; Vazquez és mtsai., 2012). Az életkor előrehaladtával nők esetén a depresszív temperamentum nagyobb valószínűséggel jelentkezik, a többi temperamentumot az életkor nem befolyásolja (Vazquez és mtsai., 2012).

A *depresszív temperamentumú* (DT) személyek képtelenek könnyedségre, önmegtartóztatók, alacsony energiaszintűek, kritikusak, introvertáltak, nem szeretik a változásokat, az ismeretlen emberekkel való találkozást, az új helyzeteket (Vazquez és Gonda, 2013). A DT-ú személy – hasonlóan a depressziós páciensekhez – gyakran lehangolt, boldogtalan. Alacsony önértékelés, értéktelenségérzés jellemzi őket, aggódóak, gyakran érznek büntudatot, passzívak, döntésképtelenek, pesszimisták (Akiskal és Akiskal, 1992a; Possl és von Zerssen, 1990; Rovai és mtsai., 2013).

A fenti jellemvonások ugyanakkor támogatják az érzékenységet a faj más egyedeinek szenvedése iránt. Ezek a személyek önfeláldozóak, a szociális szerepekhez és szabályokhoz alkalmazkodnak, védelem és biztonságkeresők. A DT etológiai szempontból nőknél a kapcsolati hűséget, a szoros családi kötődést biztosítja, míg férfiaknál a munkaorientációhoz kapcsolódik. Mivel a DT hordozása esetén a családi kohézió, a társadalmi integritás és a túlélés lehetősége is növekszik, ezért valószínűbb a DT-t meghatározó gének következő generációra történő átadása (Akiskal, 1993; Akiskal és mtsai., 2003; Vazquez és Gonda, 2013).

*A ciklotím temperamentum* (CT) jellegzetes mintázata a hipomániás vagy ingerlékeny és az enyhe depresszív hangulat váltakozása, és az ennek megfelelő kogníciók, illetve viselkedésformák közötti hullámvás (Vazquez és Gonda, 2013). Emil Kraepelin ezt a temperamentumot a két alaptípus – a hipertím és a depresszív – váltakozásaként írta le (Kraepelin, 1921). A CT esetén egy-egy fázis csupán néhány napig tart, és nagyon ritka az eutím állapot (Rovai és mtsai., 2013). Jellegzetes a csökkent alvásigény és hiperszomnia változása és az instabil önértékelés, amely túlzott vagy törekény önbizalom megélésével jár együtt (Akiskal és Akiskal, 1992a; Vazquez és Gonda, 2013). A ciklotím személyt a kiélezett, kreatív gondolkodással járó periódusok mellett olyan időszakok jellemzik, amikor mentális konfúzió és apátia jelentkezik, ez a produktivitás mennyiségi és minőségi egyenetlenségét eredményezi (Akiskal, 1977; Akiskal és mtsai., 2003). Az ilyen személyt időszakosan szokatlanul nagy mennyiségű munkateljesítmény, gátlástalanság, hiperszexualitás jellemzi, majd ennek ellenkezője – teljes bezárkózás, érdektelenség, inaktivitás jelenik meg. Az introverzió tehát excesszív örömszerző aktivitásba csaphat át, amelyet később büntudat követ. Az extravagancia, a túlzott optimizmus, fokozott szociabilitás, a teljesítmény túlértékelése hirtelen váltással elkeseredettségbe torkollhat. A CT esetén gyakori a lakhelyválttatás, valamint a pszichoaktív szerfogyasztás. Az alkohol, vagy drogfogyasztással a ciklotím személy a hangulati instabilitását kontrollálja, vagy fokozhatja az aktuális izgalmi állapotát (Akiskal és mtsai., 1979b ; Akiskal és Akiskal, 1992a; Vazquez és Gonda, 2013). A CT a kreativitással és az explorációval is összefügg, így ezek a személyek gyakran tehetségesek a különféle művészeti ágakban. Evolúciós szempontból a CT abban segít, hogy a „legerősebb” partnert megtalálva, a ciklotím személy biztosítsa az utódok túlélését (Akiskal és mtsai., 1979a; Akiskal és mtsai., 2003).

Az etológiai hipotézis érvényessége legegységesebben a *hipertím temperamentum* (HT) kapcsán érhető tetten. Ez a típus kirobbanó, vidám, magas energiaszintű és túlzottan magabiztos (Gardner, 1982). Nyilvánvaló, hogy az ilyen tulajdonságok a vezetői szerephez kapcsolódnak, amelyek előnyösek mind az egyén, mind a csoport szempontjából (Gardner, 1982; Vazquez és Gonda, 2013). Possl és von Zerssen a következő jellemvonásokkal írta le a hipertím személyeket: élénk, aktív, extrovertált, verbálisan agresszív, önhitt, erős akaratú, önálló, kockázat- és újdonságkereső, szociális normákat áthágó, nagylelkű, költekező. Ezek a jellemvonások bipoláris betegek premorbid viselkedésének kutatásából származnak (Possl és von Zerssen, 1990; Akiskal és mtsai., 2003). Ez a temperamentum típus megnöveli a genetikai készlet átadásának, illetve egy másféle génekkel történő kombinálódás lehetőségét (Gardner, 1982; Akiskal és Akiskal, 1992a; Akiskal, 1992b).

Az *irritabilis temperamentum* (IT) esetén a hipertím és a depresszív temperamentum-jellemzők egyidejűleg jelentkeznek (Kraepelin, 1921; Vazquez és Gonda, 2013). Az irritabilis személyek kevésbé megengedőek, gyakori a belső feszültség, a diszfóriás nyugtalanság, a másokkal szembeni túlzott kritika és panaszkodás, a tolakodás, az azonnali intruzív és támadó beállítódás, a különböző aktivitásformákba való jelentős érzelmi bevonódás. Az IT-ú személy hajlamos a dühre, erőszakra, féltékeny. Ennek a temperamentum típusnak az evolúciós előnye a dominancia, az előkelőbb társadalmi pozíció elfoglalása, és ezáltal a fizikai küzdelem kerülése (Akiskal és Mallya, 1987; Eöry és mtsai., 2011; Vazquez és Gonda, 2013).

A *szorongó temperamentum* (anxious temperament-AT) nem szerepelt az ókori humorális teóriában, illetve a német pszichiátriai iskola sem említette a XX. század elején. Az AT Akiskal kezdeményezésére került be a négy alap-temperamentum mellé. Jellemző vonásai a féltékenység, az ártalomkerülés, az ellazulásra való képtelenség, a bizonytalanság, a túlzott aggodás, a hipervigilancia, a feszültség, a gasztrointesztinális distressz és az ingerlékenység (Vazquez és Gonda, 2013). Ennek a típusnak a vonásszorongása etológiai szempontból úgy is tekinthető, mint altruista szorongás, ami elősegíti az egyén, a családtagok és a faj túlélését, és az anyai kötődés kialakulását (Akiskal, 1998a, 2003).

### **AFT-k genetikai hátteréről**

A szerotonerg rendszer működésében lényeges szerepet játszik a SERT fehérje, amelyikhez a depresszió és szorongás kezelésében használt reuptake-gátlók kötődnek (Bagdy, 2012).

A transzportert kódoló gén egy kritikus polimorfizmusa a fehérjeszintézist szabályozó (promoter) régióban van, ez az úgynevezett *5-HTTLPR* (serotonin transporter linked polymorphic region) *variáns*, aminek két változata (allélja) létezik, a hosszút (long) l-el, a rövidet (short) s-el jelölik (Caspi és mtsai., 2003; Gonda és mtsai., 2009; Bagdy, 2012). A stressz következtében kialakuló depresszió a legalább egy, de még inkább a két s-allélt hordozó személyek esetén gyakoribb, mint a két hosszú (ll) allélt hordozók esetén. Ennek hátterében az áll, hogy a s-allél hordozása a szerotonin transzporter gén kisebb mértékű expressziójával jár együtt, aminek következtében alacsonyabb a szerotonin transzporter fehérje termelődése és koncentrációja az idegvégződésekből (Gonda és mtsai., 2009; Bagdy, 2012). Az s-allél szignifikáns jelenlétét mutatták ki homozigóta, vagy heterozigóta formában DT, CT, IT és AT esetén (Gonda és mtsai., 2006; Kiyohara és Yoshimasu, 2010; Eöry és mtsai., 2011). Ennek megfelelően azt gondolják, hogy az s-allél a temperamentumok depresszív komponensével kapcsolatos. Fordítva, a HT temperamentumúak jellemzően nem hordozzák az s-allélt (Gonda és mtsai., 2006). Az s-allél jelenléte esetén nagyobb valószínűséggel alakul ki DE, valamint intraepizódikus agresszió és ellenségesség (Gonda és mtsai., 2006, 2011a). A szuicid kockázat ilyen esetekben jelentősen megnő, mivel az s-allél mind MDD kialakulását, mind az agresszív, hosztilis vonások felerősödését eredményezheti (Gonda és mtsai., 2011a, 2011d). Egy koreai vizsgálat egészséges férfiak közt a *DRD4* (dopamin receptor D4) *gén polimorfizmusa* és az IT, valamint a CT között mutatott ki összefüggést. Mivel mindkét temperamentumtípus kevertnek tekinthető (az elsőt a hipertím és a depresszív komponens egyidejű, a másodikat időben felváltva történő megjelenése jellemzi) lehetséges, hogy ez a receptor a hipertím komponenssel függ össze (Kang és mtsai., 2008; Vazquez és Gonda 2013). A DT szignifikánsan összefüggött az *oxytocin receptor gén* leggyakoribb haplotípusával egészséges japán populációs mintában (Kawamura és mtsai., 2010; Vazquez és Gonda, 2013).

### **A TEMPS-A Önjellemző Kérdőív kifejlesztése, hazai kutatások**

Akiskal és munkacsoportja az 1970-es évektől foglalkozott a személyiség és az affektív zavarok kapcsolatával. Elsőként az ún. TEMPS (The Temperament Evaluation of Memphis, Pisa, Paris and San Diego) önkitöltő és interjú verziója készült el, amely Akiskal és Mallya AFT koncepcióján alapult.



A TEMPS-t 1010 fő (14-26 év közötti olasz diák) vizsgálata során validálták, melynek során a klinikusok és a kutatók közötti interakció segítette a tétel megfogalmazásában és szelekciójában (Akiskal és Akiskal 1992c; Akiskal, 1994; Rovai és mtsai., 2013). A TEMPS-I egy 20 perces interjú változat volt, amelyet két pszichiáter végzett. A tervezés során arra törekedtek, hogy mind pszichiátriai beteg-, mind egészséges populációban kvantifikálják a temperamentumokat, vizsgálva az érzelmi reaktivitást, a kognitív, a pszichomotoros, a cirkadián és a szociális-viselkedési vonásjellemzőket (Akiskal és mtsai., 1998b; Rovai és mtsai., 2013).

A TEMPS-I fejlesztése során a vizsgálati személyekkel a Cloninger-féle Háromdimenziós Személyiség Kérdőívet is felvették. A várakozásnak megfelelően a DT az Ártalomkerüléssel, a magas Újdonságkeresés pontszámok a CT és HT-mal mutattak összefüggést. A ciklotím jellemzők azonban az Újdonságkeresés mellett az Ártalomkerülés dimenzióval is kapcsolatban állnak, ez megfelel Kretschmer eredeti hipotézisének (Kretschmer, 1921/1936; Rovai és mtsai., 2013). A hipertím Újdonságkeresés felülreprezentált volt a magas teljesítményszintet mutató személyeknél, ezzel szemben a ciklotím Ártalomkerülő forma – nyugtalan, szeszélyes diszpozíció – a negatív affektív arousal-lal függött össze. Ennek megfelelően a HT-vel járó bipoláris zavar a „sunny” (vagy szangvinikus), a ciklotím/borderline személyiséggel összefüggő bipolaritás pedig a „dark” (vagy szorongó-hosztilis) elnevezést kapta (Maremmanni és mtsai., 2005; Rovai és mtsai., 2013).

A kérdőív későbbi fejlesztése a hangulatzavarokra jellemző sérülékenységgel mellett a temperamentumok szociálisan pozitív aspektusaira irányult (Akiskal és mtsai., 2005a; Gonda és mtsai., 2006, 2009).

Az első változatban (TEMPS-I) négy temperamentum-típus (DT, CT, HT, IT) szerepelt, 84 tételt tartalmazott, majd Akiskal kezdeményezésére az AT is bekerült a mérőeszközbe, erre a temperamentumra 26 kérdés vonatkozott (Akiskal és Mallya, 1987; Rózsa és mtsai., 2006). Így jött létre a TEMPS-A (önkitöltő változat), amely nőknél 110, férfiaknál 109 tételt tartalmaz, maximum 15 perc alatt kitölthető, és amelyet elsőként a San Diego-i Kaliforniai Egyetemen vizsgáltak normatív és klinikai mintákon (Akiskal és mtsai., 2005b). Az AT-ra 26, a DT, CT, HT-ra 21, az IT-ra nőknél 21, férfiaknál 20 tétel vonatkozik (Akiskal és mtsai., 2005b). Az egyes állítások eldöntendőek (igen/nem válaszlehetőséggel). A 111.-ik kérdés során hat állítás közül kell kiválasztani a vizsgálati személynek azt, amelyet önmagára nézve az élete legnagyobb részében igaznak tart (Akiskal és mtsai., 2005a, 2005b; Eöry és mtsai., 2011).

Szintén olasz mintában vizsgálták a TEMPS-A és az MMPI (Minnesota Multiphasic Personality Inventory) összefüggéseit. Az MMPI a személyiségstruktúra és a pszichopatológiai változások kimutatására alkalmas diagnosztikus eszköz. A DT-ú személyek hajlamosak voltak arra, hogy őszintén számoljanak be a tüneteikről, míg a HT-mal rendelkezők gyakran adtak fals válaszokat, amelyekkel jobb színben próbáltak feltűnni. Az IT és CT esetén jellemző volt a panaszok eltúlzása. Az AFT-k adaptív funkciójának megfelelően, a kóros személyiségjellemzők és az AFT-k között alacsony szintű volt a kapcsolat, az AFT-k inkább a normál, mint a patológiás tartományhoz kapcsolódtak (Maremmani és mtsai., 2011; Rovai és mtsai., 2013).

A TEMPS-A-t több mint 25 nyelven validálták, illetve hasonlították össze más temperamentumot vagy személyiséget vizsgáló eszközzel (Rovai és mtsai., 2013). Az eredeti angol változatot *Rihmer Zoltán* és *Pestaloty Péter* fordította magyarra, a validálást pedig *Rózsa Sándor* és munkatársai végezték el (Rózsa és mtsai., 2006, 2008; Eöry és mtsai., 2011). A magyar mintában a domináns temperamentumok aránya 16,8% volt. A temperamentumtípusok közül a legnagyobb gyakoriságúnak a CT-t találták (4,2%), férfi dominanciával, ami eltér a nemzetközi vizsgálatok eredményeitől. A második leggyakoribb az AT volt (3,7%), ezt követte a DT (3,2%) és a HT (3,0%), míg a legritkábbnak az IT bizonyult (2,7%) (Rózsa és mtsai., 2006, 2008). A magyar kutatás során a mérőeszköz konstruktum validitásának vizsgálatához a Beck Depresszió Kérdőív (BDI), a Hangulati Profil rövidített változata (POMS) és a Cloninger-féle Temperamentum és Karakter Kérdőív (TCI) is felvételre került (Rózsa és mtsai., 2006).

### **Affektív betegségek és az AFT-k kapcsolata**

Az AFT-k az affektív spektrum részét képezik, amit családi, genetikai, biológiai és klinikai vizsgálatok eredményei támasztanak alá.

Az AFT-k domináns formái a különböző temperamentum típusok vonatkozásában TEMPS-A-val mérve 3-5%-os gyakoriságúak (Gonda és mtsai., 2011c). Az affektív zavarban szenvedők között a domináns temperamentum előfordulási aránya sokkal nagyobb, mint az átlagnépességben. A nőknél a DT és az AT nagyobb gyakorisága az MDD és a szorongásos zavarok körében szintén magasabb prevalenciájával cseng össze (Kuehner, 2003; Somers és mtsai., 2006). A férfiak között a HT nagyobb előfordulási aránya a mániás epizódok magasabb prevalenciájával jár együtt (Baldassano és mtsai., 2005; Vazquez és mtsai., 2018).

Az előzőek ismeretében nem meglepő, hogy a DT az *unipoláris depresszió* rizikófaktora, emellett összefügg az antidepresszívum indukált hipomániával (Akiskal és Akiskal, 1992a; Rihmer és mtsai., 2010). Az AT fontos prediktora a legtöbb pszichiátriai betegségnek, de ezen belül elsősorban a szorongásos és depresszív kórképeknek, különösen a generalizált szorongásos zavarnak (GAD). A HT szoros kapcsolatban áll a *bipoláris spektrum*-mal. Ez a temperamentumtípus a legtöbb pszichés zavar és a szuicid magatartás vonatkozásában protektív hatással bír, kivéve a szeparációs szorongást, a BD-t, a szerfüggést és az impulzuskontroll zavart (Akiskal és mtsai., 2003; Rihmer és mtsai., 2010; Walsh és mtsai., 2012). A HT (és kis mértékben a CT) a bipoláris-I. zavar kialakulásában játszik szerepet.

Mind az I.-es, mind II.-es típusú bipoláris zavar, illetve a HT társulása esetén gyakoribbak a pszichotikus tünetek, illetve nagyobb az esélye az antidepresszívum indukálta mániának (Vazquez és Gonda, 2013). A CT igen magas szenzitivitással (88%) jelzi a bipoláris-II. betegséget, és jelentős a prediktív értéke a bipoláris-II. transzformációra MDD esetén, valamint ennek rosszabb kimeneteli jellemzőire (Kochman és mtsai., 2005; Akiskal és mtsai., 2006; Rihmer és mtsai., 2010). A CT emellett összefügg az affektív zavar korábbi kezdetével, a kifejezettebb családi halmozódással, az atípusos depresszió, valamint a pszichotikus tünetek és a melankóliás jellemzők kialakulásával. A CT-hez társuló MDD esetén gyakori a pszichés komorbiditás, a szuicid gondolatok és kísérletek, a tartósan fennmaradó maradványtünetek fennállása és magasabb a relapszusok száma (Rihmer és mtsai., 2010; Mechri és mtsai., 2011). BD esetén az AFT-k jelentősen befolyásolják a betegségfolyást, a magasabb depresszív és az alacsonyabb hipertím pontszámok a depresszív epizódok nagyobb arányával, míg a HT a mániás epizódok gyakoribb megjelenésével függ össze (Henry és mtsai., 1999). Ennek megfelelően a DT-ú bipoláris-I. zavarban szenvedő páciens predominantán depressziós, míg a HT-ú beteg predominantán mániás lesz (Akiskal, 1998a; Henry és mtsai., 1999).

Akiskal és munkatársai prospektív vizsgálata szerint olyan, korábban affektív epizód miatt nem hospitalizált járóbetegeknél, akiknél CT állt fenn, 3 éven belül 35%-ban hipomániás, mániás, vagy depresszív epizód jelenik meg (Akiskal és mtsai., 1977). A CT és az IT szorosan kapcsolódik a borderline patológiával és az impulzivitással, ennek megfelelően jelentős funkciókárosodást okoz (Akiskal és Akiskal, 1992a; Rihmer és mtsai., 2010; Walsh és mtsai., 2012). IT esetén gyakoribb, hogy a bipoláris zavar első epizódja mániás, emellett a pszichotikus tünetek jelentkezése is jellemző (Kesebir és mtsai., 2005).

Kraepelin eredeti elképzeléseivel összhangban a bipoláris betegek gyermekeinek és testvéreinek 1/3-ában DT, CT, illetve HT manifesztálódik (Kraepelin, 1921; Akiskal és mtsai., 1985).

### **Szuicídium és AFT-k**

Bizonyos temperamentum típusok kockázati tényezőnek tekinthetők a szuicid viselkedés szempontjából (Vazquez és mtsai., 2018). Az AFT-k akkor válnak szuicid rizikófaktorrá, amikor a MDD-ben szenvedő személynél ciklotím vagy irritábilis személyiség jellemzők vannak jelen, így az affektív epizód és a temperamentum jellemzők kombinációjaként kevert epizód jelentkezik (Rihmer, 2007; Rihmer és mtsai., 2010).

Szuicídiumot megkíséreltek között az AFT-kat vizsgálva azt igazolták, hogy szignifikánsan magasabb a depresszív komponens hordozó temperamentumok aránya, és amelyek együtt járnak a reménytelenség érzésével (DT, CT, IT, AT). Ez érvényes mind a pszichiátriai betegségben szenvedőkre, mind a nem-violens kísérleten átesettekre is (Rihmer és mtsai., 2009a; Pompili és mtsai., 2012; Eöry és mtsai., 2011; Vazquez és Gonda, 2013). A CT, AT, IT-ú páciensek magasabb impulzivitási szinttel rendelkeznek, ez szintén növeli a szuicídium kockázatát (Iasevoli és mtsai., 2013). Az egyes temperamentumokat vizsgálva, kiderült, hogy DT-ú bipoláris betegek esetén gyakoribbak a szuicid kísérletek. Ennek az a magyarázata, hogy a DT szorosan kapcsolódik a depressziós hangulaton, a pesszimizmuson és a demoralizáción keresztül a szuicid gondolatokhoz és magatartáshoz (Henry és mtsai., 1999; Vazquez és mtsai., 2018).

A CT a szuicid magatartás egyik legfontosabb rizikófaktora, a hangulati instabilitás, az inhibíció és dizinhibíció váltakozása miatt, ami hajtóerőt biztosíthat a szuicid cselekményhez (Kochman és mtsai., 2005; Pompili és mtsai., 2012; Rihmer és Gonda, 2016). A CT fokozza a szuicid kockázatot mind I.-es, mind II.-es típusú BD-ben, valamint rekurrens MDD-ben és fiatalkori depresszív zavarokban egyaránt (Akiskal és mtsai., 2005c; Kochman és mtsai., 2005; Azorin és mtsai., 2009, 2010; Mechri és mtsai., 2011; Pompili és mtsai., 2012). A CT jelenléte a hangulatzavarokon kívül pl: obszesszív-kompulzív zavarban (OCD) is növeli a szuicid rizikót (Hantouche, 2003). A CT különböző szinteken befolyásolja a szuicid kockázatot, mivel adaptációs nehézségeket okozva jelentős többletkockázatot eredményez. Más jellemzőkkel kombinálódva (több depresszív tünet, alvászavar, szomatikus panaszok, negatív coping stratégiák, csökkent énhatékonyság) a CT „sötét hipomániát” okoz, amely extrém kockázatvállalással járó viselkedésformákhoz, impulzivitáshoz vezet.

Ezen tényezők összessége, illetve az ilyen személyeknél gyakoribb komorbid pszichés zavarok és a stresszes életeseményeknek való kitettség miatt, a szuicid kockázatot tovább nő (Brand és mtsai., 2011). A CT-ben jellemző gyors hangulatváltások összefüggtek a szuicid kísérletek vagy gondolatok megnövekedett valószínűségével (MacKinnon és mtsai., 2005; Akiskal és mtsai., 2003). A szuicid gondolatok változékonysága szignifikánsan jobb prediktor a szuicid viselkedés szempontjából, mint a szuicid gondolatok időtartama és intenzitása (Witte és mtsai., 2006).

Az IT esetén gyakori negatív és agresszív érzések növelik a szuicídium kockázatát. A temperamentumok bizonyos kombinációi, például a DT és az IT együttes jelenléte jelentősebben növelik az öngyilkosság rizikóját, mint a két temperamentum előfordulása külön-külön (Pompili és mtsai., 2008, 2012; Baldessarini és mtsai., 2017; Vazquez és mtsai., 2018). A szuicídiumot megkísérelt, gyermekkori traumatizációt elszenvedett személyek szignifikánsan magasabb ciklotím és irritabilis pontszámokat értek el (Rihmer és mtsai., 2009b). Ez arra utalhat, hogy a gyermekkori adverz események módosíthatják a személyiségfejlődést és az AFT-kat. Az impulzivitás mellett a CT és IT azok a változók, amelyek közvetítő faktoroknak tekinthetők a gyermekkori bántalmazás, mint negatív életesemény, és a felnőttkori szuicid viselkedés között (Rihmer és mtsai., 2009b; Braquehais és mtsai., 2010). Feltételezik, hogy az AFT és a szuicidalitás közötti kapcsolat egyik biológiai mediátora a SERT gén polimorfizmusa, ezen belül az 5HTTLPR „s” allélja, amely összefügg a szuicid magatartással és az AFT-kal egyaránt (Gonda és mtsai., 2009, 2011a, 2011b, 2011d)

A HT protektív a szuicid gondolatok vonatkozásában a hangulatzavarban szenvedő pácienseknél, ennek oka feltételezhetően a reménytelenség alacsonyabb szintje, de a HT-re jellemző magasabb energiaszint, késztetés, ambíció is csökkentheti az öngyilkos magatartás rizikóját (Rihmer és mtsai., 2009a; Pompili és mtsai., 2009, 2012; Vazquez és mtsai., 2018). Lényeges lehet még a hipertím személyekre jellemző, a stressz elleni sikeres copinggal kapcsolatos kognitív, szociális és interperszonális készségek jelenléte is (Pompili és mtsai., 2008).

### ***III. Vizsgálat***

#### ***III./1. A vizsgálat hipotézise***

A vizsgálat elsődleges célja volt az ambuláns PD-s betegek között a különböző AFT-k gyakoriságának meghatározása, majd ezek összehasonlítása az átlagpopulációban mérhető gyakoriságokkal.

Mivel 1) a PD gyakran komorbid a hangulatzavarokkal (lásd később), 2) az AFT-eket a hangulatzavarok (MDD, BD) preklinikai manifesztációinak tekinthetjük (lásd a II/3. fejezetben), és 3) a PD egy szorongásos zavar, így az volt a munkahipotézisünk, hogy a PD-s betegek AFT eloszlása el fog térni az átlagpopuláció tagjaiban mérhető AFT eloszlástól. Konkrétabban azt vártuk, hogy 1) mivel a PD a szorongásos zavarok csoportjába tartozik, a pánikbetegek között gyakoribb lesz az AT előfordulása, és 2) mivel a PD-vel gyakran komorbid MDD-ben a depresszív, míg BD-ben a ciklotím és hipertím temperamentumok gyakoribbak, így ez a három AFT is gyakoribb lesz a betegekben, mint az átlagpopulációban.

#### ***III./2. A szorongásos zavarok (SzZ) affektív komorbiditásáról***

A SzZ-k esetén a komorbiditás jelenléte inkább szabály, mint kivétel: keresztmetszeti és longitudinális vizsgálatok is igazolták, hogy az ezek egyikében szenvedő páciensek több, mint 80%-ban valamilyen komorbid pszichés zavar is jelen van (Brown és mtsai., 2001; Merikangas és Eun, 2017; Faludi és mtsai., 2015). A SzZ-k leggyakrabban egy másik SzZ-ral, illetve hangulat-, magatartás-, evés-, szerhasználati, valamint személyiségzavarokkal társulnak (Merikangas és Eun, 2017). A SzZ-k és a hangulatzavarok gyakori komorbiditására igaz, hogy az egyik betegség jelenléte jelentősen megnöveli a másik kialakulásának rizikóját (Saha és mtsai., 2021). A SzZ-k és a hangulatzavarok egyidőben (kurrens komorbiditás) vagy időben egymással nem átfedő módon lehetnek jelen (kumulatív komorbiditás) (Saha és mtsai., 2021). A SzZ-k és hangulatzavarok komorbiditása súlyosabb tünetekkel, gyakoribb pszichoaktív szerfogyasztással, megnövekedett szuicid rizikóval, valamint terápiaerezisztenciával jár együtt (összevetve azokkal az esetekkel, amikor ezen kórképek önnállóan vannak jelen) (Melton és mtsai., 2016; Saha és mtsai., 2021).

A SzZ-k és MDD komorbiditása kapcsán az alábbiakat emelném ki. Az epidemiológiai kutatások közül a szorongásos és hangulatzavarok komorbiditásának egyik legnagyobb vizsgálata az European Study of Epidemiology of Mental Disorders (ESEMed) volt, amely 21 425 fő részvételével zajlott. Az MDD és a SzZ-k (AG, specifikus fóbia, szociális fóbia [SOP], GAD és PD) között nagyon magas volt a komorbiditás aránya, az esélyhányadosokat (OR) 6.2 (specifikus fóbia) és 33.7 (GAD) közöttinek találták (Alonso és mtsai., 2004; Merikangas és Swanson, 2010). Egy másik kutatás szerint az MDD-s betegek 45.7%-nál egy, vagy több szorongásos zavar alakul ki életük során (Kessler és mtsai., 2015). A SzZ-k és az MDD gyakran egyidőben vannak jelen, a 12 hónapos prevalenciát tekintve az MDD-ben szenvedő páciensek 41.6%-nál minimum egy SzZ diagnosztizálható. Fordítva, a SzZ-ban szenvedő betegeknél az MDD élettartam prevalenciája SOP-ban 20-70%, PD-ben 50%, poszttraumás stressz zavarban (PTSD) 48%, míg GAD-nál 43% (Dunner, 2001; Kessler és mtsai., 1995; Brawman-Mintzer és mtsai., 1993; Kalin, 2020).

A Sequenced Treatment Alternatives to Relieve Depression (STAR\*D) kutatás azt mutatta, hogy az MDD-ben szenvedő betegek 53%-a szignifikáns szorongással is rendelkezik, bár specifikus SzZ diagnózis nem áll fenn (Fava és mtsai., 2004; Kalin, 2020).

### **SzZ-k és a bipoláris spektrum**

Az utóbbi 30 év epidemiológiai és klinikai vizsgálatainak eredményei szerint a SzZ-k és a hangulatzavarok kapcsolata nem korlátozódik csak az MDD és SzZ-k komorbiditására, hanem kiterjed a SzZ-knak a bipoláris (spektrum) zavaraival való komorbiditására is (Rihmer és mtsai., 2001, Perugi és Akiskal, 2002). Ehhez a felismeréshez elsősorban az vezetett, hogy az 1980-as évek végétől világszerte elterjedtek az új, kevés mellékhatással rendelkező antidepresszívumok, amelyek megkönnyítették a SzZ-k kezelését, de olyan esetekben, amikor lebecsülték a bipoláris spektrummal összefüggő pszichopatológiai jelenségeket és komorbiditást, gyakran kevert hangulati epizódokat, illetve rapid ciklusú lefolyást indukáltak (Ghaemi és mtsai., 2001; Otto és mtsai., 2006; Bowden és mtsai., 2010; Perugi és Toni, 2012). Későbbi kutatások megmutatták, hogy a SzZ-k a leggyakoribb komorbid állapotok BD esetén (Provencher és mtsai., 2012). McElroy és mtsai. kutatása szerint BD-ben szenvedő betegek 42%-nál valamilyen SzZ áll fenn, amiből 20% az AG-val járó PD előfordulási aránya (McElroy és mtsai., 2001).

Négy metaanalízis szerint BD-ben a SzZ-k élettartam prevalenciája 41% és 47%, a pontprevalenciája pedig 35% és 38% közötti, mind a populációs, mind a klinikai mintákban (Spoorthy és mtsai., 2019). A BD és SzZ-k egyidejű jelenlétének számos negatív velejárója van, ilyen a szignifikánsan korábbi betegségkezdés (a BD-re vonatkozóan), a más pszichiátriai (egyéb SzZ-k, szerfüggés) és szomatikus betegségekkel való gyakoribb komorbiditás, a gyakoribb, súlyosabb és hosszabb időtartamú affektív epizódok kialakulása, a nagyobb szuicid rizikó, valamint a farmakoterápia és a pszichoterápia kisebb hatékonysága, és mindezekkel összhangban a rosszabb életminőség (Henry és mtsai., 2003; Spoorthy és mtsai., 2019).

### ***III./3 A PD és az affektív zavarok komorbiditásának epidemiológiai és klinikai jellemzői***

A hangulatzavarokhoz, a szorongásos zavarok közül, leginkább a PD kapcsolódik: az 1 éves komorbiditás vonatkozásában az OR-k a következők voltak: depresszió: 7.98, disztímia: 10.19, bipoláris zavar: 9.78, bármely hangulatzavar: 8.26. A PD élettartam komorbiditásaihoz tartozó OR értékek az NCS-R-ben a következőképpen alakultak: depresszió: 4.00, disztímia: 5.95, bipoláris zavar: 5.59, bármely hangulatzavar: 4.28 (Merikangas és Swanson, 2010). Valamennyi SzZ, ennek megfelelően a PD esetén is, az MDD a leggyakoribb komorbid állapot (Maser és Cloninger, 1990; Gorman és Coplan, 1996; Kessler és mtsai., 1998; Perugi és Akiskal, 2002; Castriotta és Craske, 2014). A PD 30-90%-ban társul az MDD-vel (Noyes és mtsai., 1990; Kessler és mtsai., 1998; Kaufman és Charney, 2000). A jelentősen eltérő adatokat az magyarázza, hogy a PD-MDD komorbiditás eltérő arányú a teljes populáció, illetve a klinikai és az alapellátási minták vizsgálata esetén (Castriotta és Craske, 2014). Lényeges, hogy bizonyos kutatások a PD diagnózisát az első PA jelentkezésétől, míg mások a PD valamennyi kritériumának teljesülésétől számítják (Castriotta és Craske, 2014). Az életük során a PD kritériumait teljesítők 55.6%-nál teljesültek az MDD kritériumai is. Az MDD-s betegek 21.6%-ban fordult elő az életük során PA, míg 11.2%-uk a PD diagnózisához szükséges kritériumokat is teljesítette (Kessler és mtsai., 1998). Brown és mtsai. 1127 járóbeteg körében vizsgálták a szorongásos és hangulatzavarok komorbiditását. Azt találták, hogy az aktuálisan AG-vel járó PD-ben szenvedő betegek 33%-nál MDD is fennállt, míg az MDD-ben szenvedő páciensek 24%-nál igazoltak AG-vel járó PD-t. Fontos megjegyezni, hogy az AG nélküli PD esetén nem volt szignifikáns az MDD-vel való összefüggés; mindez azt sugallja, hogy az AG fontos tényező a komorbiditás szempontjából.



Valószínűleg a mobilitás korlátozódása, a szokásos napi tevékenységek hiánya súlyosbíthatja a depressziós tüneteket, és negatív hatással lehet az életminőségre is (Brown és mtsai., 2001; Castriotta és Craske, 2014). Biederman és mtsai., 1031 beteget vizsgálva, a PD-ben szenvedők 58%-nál aktuálisan MDD-t diagnosztizáltak, illetve az MDD-ben szenvedő páciensek 12,5%-ban komorbid PD-t találtak. Ez a vizsgálat nem tett különbséget az AG-val járó és az anélküli PD között (Biederman és mtsai., 2005).

A fentieket összegezve azt mondhatjuk, hogy a PD és az MDD közötti komorbiditás a pánikbetegek többségénél, illetve az MDD-ben szenvedő betegek kisebb, de jelentős részénél áll fenn. A PA-k és az MDD együttes előfordulási gyakorisága nagyobb, mint a PD és az MDD komorbiditásé (Castriotta és Craske, 2014). Mint a komorbid állapotokra általában, itt is igaz, hogy a PD-hez társuló MDD esetén súlyosabbak és tartósabbak a tünetek, gyakoribb a funkcionális károsodás, a rokkantság, a szomatikus panaszok miatti aggodalmaskodás, a szorongás, a polifarmácia és a hospitalizáció. PD-MDD komorbiditás esetén a PA során több szomatikus tünet, míg az MDD kapcsán több depresszív szimptóma jelenik meg, továbbá jellemző még a csökkent terápiás válaszkészség és az emelkedett szuicid rizikó - összehasonlítva azokkal a betegekkel, akiknél vagy csak PD, vagy csak MDD áll fenn (Fawcett és mtsai., 1990; Cox és mtsai., 1994; Baldwin és mtsai., 1998; Roy-Byrne és mtsai., 2000; Castriotta és Craske, 2014).

### **PA, PD és a MDD időbeli megjelenése, sorrendisége**

Korábbi vizsgálatok eredményei szerint az esetek 1/3-ában a pániktünetek megelőzik az MDD szimptomáit, hasonló arányban a depressziós tünetek kezdete után jelentkezik a PD, és szintén 1/3-ban a két betegség közel egyidőben alakul ki (Kessler és mtsai., 1998; Kaufman és Charney, 2000; Roy-Byrne és mtsai., 2000). A NCS-R vizsgálatban a betegek 31.1%-a arról számolt be, hogy a depressziós tünetek a PA előtt jelentkeztek, 25.5%-uknál a PA és a MDD egyidőben jelent meg, míg 43.4%-uknál a PA megelőzte az MDD megjelenését. Ha a PD kritériumai teljesültek, a betegek 48%-ánál az MDD korábban jelentkezett, 30.6%-ában a PD és az MDD együtt jelent meg, míg 21.5%-ában a PD volt az elsődleges (Kessler és mtsai., 2005). A PD kezdetének eltérő definíciói tehát eltérő eredményekhez vezettek: ha a PD kezdetét az első pánikroham kialakulásával definiáljuk, akkor a pánik a MDD előtti megjelenése némileg gyakoribb (Castriotta és Craske, 2014).

Vita zajlik azzal kapcsolatban, hogy a PD és az MDD társulása esetén egy, vagy két különálló, eltérő etiológiájú betegségről van-e szó (Kessler és mtsai., 1998 ; Gorman és Coplan, 1996; Castriotta és Craske, 2014).

### **A PD-BD komorbiditás epidemiológiája és klinikai jellemzői**

Epidemiológiai és klinikai kutatások metaanalízisei szerint a PD a leggyakoribb szorongásos zavar BD-ben. BD-ben szenvedő pácienseknél a PD élettartam prevalenciája 15-20% közötti, ami az átlagpopulációban mérthez képest 5-7-szeres gyakoriságot jelent (Boylan és mtsai., 2004; Chen és Dilsaver, 1995; Pini és mtsai., 1997; Nabavi és mtsai., 2015; MacKinnon és mtsai., 2007). Egy kórházi betegek közt végzett kutatás szerint a depresszív, illetve kevert epizódban szenvedő páciensek 2/3 részénél PD diagnózis is fennállt (Dilsaver és mtsai., 1997). Angst és mtsai. vizsgálata szerint különösen azoknál a BD-II-ben szenvedő pácienseknél (elsősorban nőknél) volt gyakori a PD-vel való komorbiditás, akiknél a DSM-IV és BNO-10 diagnosztikus kritériumrendszere szerint kurrensen küszöbalatti tünetek álltak fenn (Angst és mtsai., 2013). Magyar adatok kisebb arányú komorbiditást igazoltak: a BD-II alcsoportban a PD prevalenciája 12.5%, míg BD-I-ben 7.4 % volt (Rihmer és mtsai., 2001). A PA-k megjelenhetnek inter- és intraepizodikusan is, és gyakoribbak korai kezdetű BD esetén. Az intraepizodikusan előforduló PA-k elsősorban a depressziós és a kevert epizódok során jelentkeznek, és relatíve ritkábbak tiszta mániában (Dilsaver és mtsai., 1997; MacKinnon és Zamoiski, 2006). Nem ismert, hogy a BD-ben megjelenő PD más tünetekkel jár-e, mint a „tiszta”, vagy a más komorbiditással együtt megjelenő PD.

Szintén kérdéses, hogy BD-ben az interepizodikusan, illetve az intraepizodikusan megjelenő PD esetén eltér-e a PD tünettana (MacKinnon és mtsai., 2007). BD és PD társulása esetén a PA-k jellemzően alacsonyabb életkorban kezdődnek és a pániktünetek is súlyosabbak (Goodwin és Hoven, 2002).

A pánikbetegek körében 13,5%-os gyakoriságúnak találták a bipoláris spektrummal való komorbiditást, ezzel szemben átlagpopulációban a bipoláris spektrum zavar élettartam prevalenciája 2,4% (Savino és mtsai., 1993; Merikangas és mtsai., 2011). Savino vizsgálata szerint a PD 2,1% -ban mániával, 5%-ban hipomániával, 6,4%-ban pedig ciklotímiával szövődik. Más vizsgálatok azt mutatták, hogy a PD elsősorban az ún. instabil BD formákkal – kevert és rapid ciklusú BD-vel függ össze (MacKinnon és mtsai., 1997, 2002; MacQueen és mtsai., 2005).

### ***III./4. Anyag és módszer***

2016. szeptember 30. és 2017. szeptember 30. között 118 (80 nő és 38 férfi) DSM-5 szerint diagnosztizált, AG-val járó vagy anélküli PD-ben szenvedő járó beteget vontunk be a vizsgálatba, akiknél más, súlyos pszichiátriai betegség nem állt fenn (a kizárási kritériumokat később tárgyaljuk). 2019. március 31-ig követtük a betegeket, hogy detektáljuk bármely major affektív zavar, pszichoaktív szerfogyasztás, újonnan kialakult AG, illetve szuicid kísérlet jelentkezését. Az AFT-k meghatározására a TEMPS-A magyar változatát használtuk (Rózsa és mtsai., 2008). A vizsgálatba való bevonást Bélteczki Zsuzsanna és Újvári Júlia pszichiáterek végezték a Sántha Kálmán Pszichiátriai Szakkórház I.sz. Pszichiátriai Szakrendelésén. A betegek rutin kontrollvizsgálatát utánkövetésre használtuk fel (lemorzsolódás nem történt).

Az alábbi adatokat gyűjtöttük össze és elemeztük: az AFT-k megoszlása (beleértve a domináns AFT-kat); keresztmetszeti és élettartam komorbiditás agorafóbia, MDD, BD-I., BD-II., ciklotímia, addiktív zavar és szuicid kísérletek tekintetében; családi anamnesztikus adatok (affektív, szorongásos zavarok, pszichoaktív szerfogyasztás, befejezett szuicídium) az első és másodfokú rokonok között. A kizárási kritériumok a bevonáskor az alábbiak voltak: jelenlegi, vagy korábbi pszichotikus zavar, MDD, BD, bipoláris spektrum zavar, OCD, GAD és más szorongásos zavarok (kivéve természetesen a PD-t és/vagy az AG-t), demencia, egyidejű súlyos szomatikus betegségek.

Összesen 57 beteget (40 nő és 17 férfi, átlag életkor: 48.5 év) zártunk ki a vizsgálatból korábbi/aktuális pszichiátriai komorbiditás(ok) miatt. 29, illetve 28 PD páciens esetén BD és MDD is fennállt a vizsgálat kezdetekor (akiknek 12%-a komorbid pszichoaktív szerfogyasztó is volt). Összességében tehát 175 beteg vizsgálatára került sor, akik közül 118 került be a kutatásba, míg 57 beteget kizártunk.

A kurrens pszichiátriai betegségek diagnózisa a páciensek klinikai interjúján alapult. A korábbi pszichés zavarokat a betegek orvosi dokumentációjának áttekintésével és a páciensek kikérdezésével igyekeztünk azonosítani. A vizsgálati személyek nem álltak gondnokság alatt, és mivel a demencia kizáró kritérium volt, a résztvevők beleegyezési képessége megtartott volt.

A vizsgálati csoport adatait a magyar populáció normatív adataival vetettük össze, mely utóbbi a TEMPS-A magyar verziójának validálása során nyert eredményekből származott (Rózsa és mtsai., 2008).

Továbbá a vizsgálat 118 résztvevőjét 118 nem és életkor szerint illesztett kontrollszeméllyel is összevetettük (a kontrollszemélyek mintája Rózsa és mtsai. előbb említett vizsgálatából került leválogatásra) (Rózsa és mtsai., 2008).

Azon 23 PD beteg esetén, akiknél nem alakult ki komorbid major affektív zavar az utánkövetés során, szintén egy életkor és nem szerint illesztett 23 főből álló kontrollcsoporttal való összehasonlítás történt, ezen kontrollszemélyek mintája is a validálási kutatásból lett kiválogatva (Rózsa és mtsai., 2008).

A statisztikai összehasonlítást folytonos változókra kétmintás t-próbával, kategoriális változókra pedig khi-négyzet próbával végeztük. Az alfa-érték 5% volt. A statisztikai elemzést SPSS20 programmal végeztük. A vizsgálatban való részvétel önkéntes volt, a betegek írásbeli beleegyezésüket adták a vizsgálatban való részvételhez. A vizsgálatot a Szabolcs-Szatmár-Bereg Megyei Oktatókórház helyi Etikai Bizottsága engedélyezte.

### ***III./5. Eredmények***

A 118 PD betegből 80 (68%) nő, 38 (32%) pedig férfi volt. A vizsgálatba való bevonáskor a betegek átlagéletkora 44.4 év volt (a legfiatalabb vizsgált személy 19, a legidősebb 73 éves volt) (**1. táblázat**).

A PD átlagosan 10.1 éve állt fenn a betegeknél (terjedelem: 0.2-26 év). 77 páciensnél (60 nő, 17 férfi) már a bevonáskor AG állt fenn, további 10 betegnél (6 nő, 4 férfi) pedig az 1.5-2.5 éves utánkövetési időszak alatt alakult ki AG (**1. táblázat**). 6 betegnek (5%) volt megelőzően szuicid kísérlete. Az utánkövetés során az újonnan jelentkező MDD, bipoláris spektrumzavar (BD-I, BD-II, ciklotímia) és szerhasználati zavar aránya 64%, 22%, illetve 9.5% volt. Az utánkövetés során kialakult és a bipoláris spektrumba tartozó zavar jelentős része BD-II volt (19/26=73%). Az utánkövetési időszak alatt egy betegünk sem kísérelt meg öngyilkosságot. Családi anamnesztikus adatok: az első és másodfokú rokonok között 71%-ban fordult elő szorongásos és/vagy affektív zavar, míg a szerhasználati zavarok aránya 22% volt. A résztvevők 13.5 %-a számolt be befejezett öngyilkosságról az első, illetve másodfokú rokonok között (**1. táblázat**).

## 1. táblázat

### 118 pánikzavarban szenvedő járóbeteg demográfiai, klinikai és családi anamnesztikus adatai

	Nő	Férfi	Összesen
A betegek száma (%)	80 (68%)	38 (32%)	118 (100%)
Életkor években (átlag)	22-60 (44.82)	19-73 (44.07)	19-73 (44.44)
A pánikzavar időtartama években (átlag)	0.2-26 (10.8)	0.3-25 (9.5)	0.2-26 (10.1)
Komorbiditás a vizsgálatba való bevonáskor			
Agorafóbia, n (%)	60 (75%)	17 (45%)	77 (65%)
Komorbiditás az utánkövetés során			
Agorafóbia, n (%)	6 (7.5%)	4 (10%)	10 (8.5%)
Major depresszív zavar n (%)	55 (69%)	20 (53%)	75 (64%)
Szerhasználati zavar, n (%)	3 (3.75%)	8 (21%)	11(9.5%)
Bipoláris zavar és ciklotímia, n (%)	17 (21%)	9 (24%)	26 (22%)
Korábbi szuicid kísérlet, n (%)	4 (5%)	2 (5%)	6 (5%)
Családi anamnézisben (első, másodfokú rokonok) szorongásos és/vagy affektív zavar, n (%)	54 (67.5%)	30 (79%)	84 (71%)
Családi anamnézisben (első, másodfokú rokonok) szerhasználati zavar, n (%)	18 (23%)	9 (24%)	27 (23%)
Családi anamnézisben (első, másodfokú rokonok) befejezett szuicídium, n (%)	8 (10%)	8 (21%)	16 (13.5%)
Az utánkövetés átlagos időtartama hónapokban (SD)	26.3 (3.7)	26.7 (3.7)	26.4 (3.7)

A nők között a domináns AT és DT 3-4x gyakoribb volt, mint a nagy elemszámú normatív magyar mintában, míg a többi affektív temperamentumtípus vonatkozásában a különbség nem volt szignifikáns (**2. táblázat**). A férfiak csoportjában végzett hasonló összehasonlítások nem mutattak szignifikáns különbségeket (valójában a 38 férfibeteg közül csak 3-an rendelkeztek domináns temperamentummal; mindhármuknak domináns DT-a volt).

## 2. táblázat

**A domináns affektív temperamentumok megoszlása (átlag pontszám+2 SD) a PD mintánkban és a magyar normatív mintában – nők**

Temperamentumok	Nő betegek (n=80)		Normatív magyar minta- nők (n=797) (Rózsa és mtsai; 2008)		Különbség (p, $\chi^2$ -teszt)
	n	%	n	%	
Depresszív temperamentum	8	10	27	3.4	2.9× (p < 0.01)
Ciklotím temperamentum	5	6.3	28	3.5	1.8× (nem szignifikáns)
Hipertím temperamentum	1	1.3	16	2.0	0.65× (nem szignifikáns)
Irritábilis temperamentum	0	0	15	1.9	-
Szorongó temperamentum	16	20	38	4.8	4.2× (p < 0.0001)

A PD-ben szenvedő nők szignifikánsan magasabb pontszámokat értek el a TEMPS-A szorongó, depresszív, valamint ciklotím alszállán, míg a pánikbeteg férfiak szignifikánsan magasabb pontszámokat értek el a szorongó, depresszív és hipertím alszállakon, mint a normatív magyar mintában (n=1132), illetve a nem és életkor szerint illesztett kontrollcsoportban (n=118) talált pontszámok (**3. táblázat**)

### 3. táblázat

**TEMPS-A (Temperament Evaluation of the Memphis, Pisa, Paris, and San Diego) Önkitöltő Kérdőív** alskálai pontjai (átlag [M]; szórás [SD]) -- a PD-s betegek, a nem és életkor szerint illesztett kontrollcsoport (KCS), valamint a normatív magyar minta (NMM) közötti összehasonlítás

Temperamentumok	Pánik betegek (n=118)		Életkor és nem szerint illesztett kontroll csoport (KCS) (n=118)		Normatív magyar minta (NMM) (n=1132) (Rózsa és mtsai.;2008)		Különbség Pánikbetegek vs. KCS (p,t-teszt)		Különbség Pánikbetegek vs. NMM (p, t-teszt)	
	Nők M (SD)	Férfiak M (SD)	Nők M (SD)	Férfiak M (SD)	Nők M (SD)	Férfiak M (SD)	Nők	Férfiak	Nők	Férfiak
Depresszív temperamentum	0.49 (0.17)	0.39 (0.17)	0.39 (0.17)	0.31 (0.14)	0.33 (0.15)	0.31 (0.15)	p<0.001	p<0.05	p<0.001	p<0.01
Ciklotím temperamentum	0.39 (0.25)	0.35 (0.22)	0.28 (0.20)	0.28 (0.24)	0.35 (0.20)	0.33 (0.22)	p<0.01	n.s.	p<0.05	n.s.
Hipertím temperamentum	0.46 (0.20)	0.60 (0.24)	0.42 (0.20)	0.48 (0.20)	0.47 (0.20)	0.53 (0.22)	n.s.	p<0.05	n.s.	p<0.05
Irritábilis temperamentum	0.28 (0.17)	0.30 (0.19)	0.23 (0.17)	0.30 (0.22)	0.29 (0.18)	0.31 (0.20)	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
Szorongó temperamentum	0.50 (0.22)	0.32 (0.19)	0.32 (0.19)	0.18 (0.16)	0.30 (0.18)	0.20 (0.16)	p< 0.001	p< 0.001	p< 0.001	p< 0.001

Mindkét nem esetében az ún. „tisztá” PD-s csoportot (amibe azok a személyek tartoztak, akiknél az utánkövetési időszakban nem alakult ki major affektív zavar) összehasonlítottuk a korban illesztett kontrollcsoporttal. A nőknél a „tisztá” PD csoport a AT és CT alskálakon szignifikánsan magasabb pontszámot ért el ( $p < 0.001$  és  $p < 0.05$ ). A férfiaknál a „tisztá” PD csoport tagjai szignifikánsan magasabb pontszámot értek el a HT alskálán ( $p < 0.05$ ). Ezek az eredmények hasonlóak a teljes betegminta eredményeihez, de mindkét nem vonatkozásában igaz, hogy a teljes mintában talált bizonyos eredményeket itt nem sikerült detektálni (ezt magyarázhatja az, hogy a „tisztá” PD csoport alacsony létszámú volt [ $n=23$ ]).

A vizsgálatban a Chronbach-alfa mutató értéke a különböző temperamentum alskálákban igen magas volt (DT: 0.76; CT: 0.84; HT:0.84; IT:0.78; AT:0.88.) volt, ami arra utal, hogy a TEMPS-A-nak megfelelő a reliabilitása ebben a betegpopulációban is.

#### IV. Megbeszélés, következtetések

A pánikbetegség (PD) váratlanul kialakuló és lecsengő rekurrens szorongásos rohamokkal, az újabb attackokkal kapcsolatos anticipátoros félelemmel és az esetek jelentős részében elkerülő viselkedéssel jár együtt (Perna és mtsai., 2016). A PD gyakori szorongásos zavar, nemzetközi adatok szerint az agorafóbia (AG) nélküli PD élettartam és egy éves prevalenciája 3.7-4.0%, illetve 1.6%. Az AG-val járó PD egy éves prevalenciáját 1.1%-nak mérték, míg a PD nélküli AG prevalenciája ennek kb. a fele (0.6%) (Grant és mtsai., 2004; Kessler és mtsai., 2006). Magyarországon a PD élettartam, egy éves, illetve egy hónapos prevalenciája 4.4%, 3.1%, illetve 2.0%, a nők két-háromszor gyakrabban érintettek, mint a férfiak (Rihmer és Angst, 2009c; de Jonge és mtsai., 2016; Szádóczky és mtsai., 2000, 2004). A nemek közötti eltérés pszichoszociális, evolúciós és neurobiológiai tényezőkkel magyarázható (Bandelow és Domschke, 2015). A PD egy súlyos, krónikus betegség, ami jelentősen ronthatja az életminőséget, továbbá a szociális szerepek károsodását és az egészségügyi ellátórendszer fokozott igénybevételét eredményezi, jelentős gazdasági terhet okozva ezáltal (Bandelow és Michaelis, 2015).

A PD esetén nagyon magas a komorbid pszichés zavarok aránya, ezek közül az affektív zavarokkal való társulása az egyik legnagyobb jelentőségű (Schmidt és mtsai., 2014). A PD a major depresszív zavarral (MDD) 30-90%-ban társul (Noyes és mtsai., 1990; Kessler és mtsai., 1998; Kaufman és Charney, 2000). PD-MDD komorbiditás esetén a pánikrohamok (PA) során több szomatikus tünet, míg az MDD vonatkozásában több depresszív szimptóma jelenik meg. A PD-MDD együttes előfordulása, összehasonlítva a tiszta PD-vel, illetve a tiszta MDD-vel, jelentősebb funkcionális károsodást, gyakoribb polifarmáciát és hospitalizációt, csökkent terápiás válaszkészséget és emelkedett szuicid rizikót eredményez (Fawcett és mtsai., 1990; Cox és mtsai., 1994; Baldwin és mtsai., 1998; Roy-Byrne és mtsai., 2000; Castriotta és Craske, 2014).

Az utóbbi évtizedek kutatásai arra világítottak rá, hogy a PD affektív komorbiditása nem szűkíthető le a PD-MDD társulására, jelentős a bipoláris spektrum zavarokkal való együttes előfordulás is.



Epidemiológiai és klinikai kutatások metaanalíziseinek adatai szerint a PD pontprevalenciája a BD-ben szenvedő páciensek esetén 15.4%, az élettartam prevalencia pedig 16.9% (15-20%) (Boylan és mtsai., 2004; Chen és Dilsaver, 1995; Pini és mtsai., 1997; Nabavi és mtsai., 2015; MacKinnon, 2007; Fountoulakis, 2015).

Mivel a két prevalencia adat közel áll egymáshoz, valószínű, hogy a BD-ben jelentkező PD inkább krónikus, mint epizódikus lefolyást mutat. Mind a pont, mind az élettartam prevalencia tízszerese az átlagpopulációban mérhető pont, illetve élettartam prevalenciának (Fountoulakis, 2015). A pánikbetegek körében 13,5%-os gyakoriságúnak találták a bipoláris spektrummal (2.1 %-ban mánia, 5%-ban hipománia, 6.4%-ban ciklotímia) való komorbiditást, ami szintén jelentősen meghaladja az átlagpopulációban mérhető gyakorisági adatokat (Savino és mtsai.,1993). A PA-k megjelenhetnek inter- és intraepizódikusan is, és gyakoribbak korai életkorban kezdődő BD esetén. Mániás epizód során PA szinte soha nem jelentkezik, ezzel szemben az ún. instabil BD-ben (kevert epizód, illetve rapid ciklus kapcsán), illetve depressziós epizódoknak akár a 80%-ában is jelen lehet (Dilsaver és Chen, 2003; MacKinnon és mtsai, 2003; MacQueen és mtsai., 2005; Ferentinos és mtsai., 2017).

Az affektív temperamentumok (AFT) viselkedési endofenotípusok, amelyek alapvetően meghatározzák a viselkedési és érzelmi reakciókat, a biológiai ritmusokat és az aktivitásszintet (Akiskal és Akiskal, 1992a; Tomassini és mtsai., 2009; Gonda és mtsai., 2009; Rihmer és mtsai., 2010; Silva és mtsai., 2017). Az AFT-k az érzelmi reaktivitás előnyeit és hátrányait is hordozzák, extrém variánsaik pedig pszichés zavarokra hajlamosítanak. Akiskal – Kraepelin és Kretschmer elméleteire alapozva – a depresszív (DT), a ciklotím (CT), a hipertím (HT), az irritábilis (IT) és ötödikként, a szorongó temperamentumot (AT) különítette el. Elmélete szerint az öt AFT az egészséges szinttől a patológiás formáig terjedhet, ennek megfelelően a spektrum egyik végén az egészséges érzelmi reaktivitás, míg a másik végén a major affektív zavarok helyezkednek el (Akiskal és Mallya, 1987; Akiskal 1993; Akiskal, 2001; Rózsa és mtsai., 2006; Gonda és Vazquez, 2014). Akiskal és munkacsoportja az AFT-k vizsgálatára több évtizedes kutatómunkával fejlesztették ki a TEMPS-A kérdőívet (The Temperament Evaluation of Memphis, Pisa, Paris and San Diego-A, önkitöltő változat), amely nőknél 110, a férfiaknál 109 tételt tartalmaz. A kérdőívben az öt temperamentum típusra vonatkozó eldöntendő állítások találhatóak (igen/nem válaszlehetőséggel) (Akiskal és mtsai., 2005a, 2005b; Eöry és mtsai., 2011).

Bár az AFT-k az affektív spektrum részének tekinthetőek, azaz az affektív zavarokkal való kapcsolatuk egyértelmű, más pszichiátriai betegségek kialakulását, tünettartását, kimenetelét is befolyásolhatják, emellett egyes temperamentum-típusok a szuicid magatartás rizikó-, vagy protektív faktoraik lehetnek (Akiskal, 2000; Rihmer és mtsai., 2010; Karam és mtsai., 2010; Rihmer és Gonda, 2016).

A jelentős affektív komorbiditás ellenére viszonylag kevés kutatás zajlott a szorongásos zavarok (SzZ), így a PD és az AFT-k összefüggéseivel kapcsolatban.

Ha a SzZ-kat a különböző temperamentum-elméletek tükrében elemezzük, megállapítható, hogy Cloninger pszichobiológiai modelljének temperamentum dimenziói (újdonságkeresés, ártalomkerülés, jutalomfüggőség, kitartás) keretén belül a PD-ben szenvedő betegek (hasonlóan más SzZ-hoz) markáns és állapotfüggő ártalomkerüléssel kapcsolatos magatartási mintákat mutatnak. Az ártalomkerülést neurokémiai szempontból a szerotonerg rendszerrel, míg pszichológiai szempontból a passzív elkerüléssel, a bizonytalanságtól, idegenektől és az újdonságtól való félelemmel, továbbá gyors kifáradással, az averzív ingerekre való intenzív válasszal és a kockázatvállalás mellőzésével hozzák összefüggésbe (Cloninger és mtsai., 1998; Osváth és mtsai., 2002; Kampman és mtsai., 2014). A cloningeri karakterdimenziók (önirányítottság, együttműködés, transzcendenciaélmény) vonatkozásában a PD alacsony önirányítottsággal jár együtt (Wachleski és mtsai., 2008; Beşirli, 2018; Osváth és mtsai., 2002). Akiskal AFT modellje alapján az öt temperamentum típuson belül a DT-t és a CT-t a magas ártalomkerüléssel, míg a HT és a CT-t a fokozott újdonságkereséssel hozták összefüggésbe (Maremmani és mtsai., 2005). Az AT-t későbbi kutatások általános vulnerabilitási tényezőként azonosították, amely a legtöbb pszichés zavar prediktorának tekinthető (Fountoulakis, 2015).

A PD-s betegek közt az AFT-k megoszlására vonatkozóan kevés irodalmi adat áll rendelkezésre, csupán néhány korábbi vizsgálatot találtunk ebben a témában. Ezek elsősorban a BD-II komorbiditásaként jelentkező SzZ-k (PD, AG és szociális fóbia) esetén, az AT mellett, a CT-t találták jellemző temperamentumtípusnak (Fountoulakis, 2015). Savino vizsgálata megerősítette, hogy a PD nagyon ritkán önálló diagnózis, az affektív (MDD, bipoláris spektrum zavar) komorbiditás mellett az egyéb SzZ-kal (OCD, GAD, SOP, egyszerű fóbia) való együttes megjelenés is jellemző. Savino a PD-ben szenvedő betegeknél, mindkét nemből, alacsonynak találta a DT arányát (17.6%, illetve 8.2%), míg a HT nagyon gyakori volt (29.7% illetve 42.9%) a vizsgált mintában.

Savino hangsúlyozta, hogy a PD-bipoláris spektrumzavar komorbiditás esetén az obszesszív jellemzők egyidejű megjelenésének valószínűsége nő, ami komplex klinikai képet eredményez (Savino és mtsai., 1993). Egy török kutatás (Fistikçi és mtsai., 2013) 42 PD-ben és 44 OCD-ben szenvedő beteg temperamentum profilját hasonlította össze, TEMPS-A használatával. Az átlagéletkor, az iskolázottság, valamint a nemi megoszlás a két csoportban hasonló volt. A vizsgálatban a domináns DT gyakoribb volt az OCD-s csoportban, míg a HT temperamentum pontok magasabbak voltak a PD csoportban. Domináns HT nem igazolódott egyik csoportban sem. A vizsgálatban nem volt normál kontrollcsoport (Fistikçi és mtsai., 2013). Egy másik török kutatás a PD, az AFT-k és az impulzivitás közötti kapcsolatot igyekezett feltárni, amellyel kapcsolatban korábban csak kevés és ellentmondásos adatok álltak rendelkezésre (Beşirli, 2018). Mind a szorongás, mind az impulzivitás fontos rizikófaktora a szuicídiumnak, de úgy tűnik, hogy a PD csak akkor növeli meg az öngyilkosság kockázatát, ha más komorbid zavar is fennáll (Vickers és McNally, 2004; Beşirli, 2018). Beşirli azt találta, hogy a 70 PD páciens szignifikánsan magasabb pontszámokat ért el TEMPS-A-val történő vizsgálat során a DT, a CT és az IT és AT alsókálakon, emellett szintén magasabb pontszámok adódtak a figyelmi impulzivitás vonatkozásában is, az 58 egészséges kontrollszeméllyel összevetve (Beşirli, 2018). Egy harmadik török vizsgálat megerősítette azokat az adatokat, amely szerint PD betegeknek (n=60) a DT, CT, IT és AT alsókálakon a pontok magasabbak, az életkor, nem és iskolázottság szempontjából illesztett kontrollcsoportban (n=37) mérténél. Az eredmények értékelésekor itt is hangsúlyozták, hogy az AT, illetve a szorongásra való hajlam fontos prediktora a későbbi PD-nek, és az AT pontok magasabbak a PD pácienseknél, mint a betegek elsőfokú rokonainál és a kontrollszemélyeknél. A HT pontok vonatkozásában nem mutatkozott különbség a betegség és a kontrollcsoportok között (Altınbaş és mtsai., 2015). Egy olasz kutatás (Del Carlo és mtsai., 2013) 64 PD-ben szenvedő járó beteget és 44 egészséges, nem, életkor, képzettség, munka és családi állapot szerint illesztett kontrollszemélyt vizsgált. A vizsgált PD mintában jelentős élettartam komorbiditás igazolódott ciklotímia tekintetében (31.2%), ezen betegek magas pontszámot értek el a CT alsókálán. Del Carlo eredményei Savino korábbi vizsgálati eredményeivel álltak összhangban, a bipoláris spektrum jellemzők gyakoriak voltak a PD páciensek között (Savino és mtsai., 1993; Del Carlo és mtsai., 2013). Del Carlo vizsgálatában a PD betegek a rejtett bipolaritás detektálására alkalmas Hypomania Checklist (HCL-32) kérdőívet töltötték ki.

Ezen kérdőív 3. kérdéscsoportja a legfontosabb, ha ennek 32 kérdéséből legalább 14 esetben igen a válasz, a depresszió bipoláris jellege bizonyítottnak tekinthető. Ez a ponthatár 82%-os szenzitivitással, 73%-os specificitással jelzi a bipolaritást az MDD-vel szemben (Angst és mtsai., 2005; Gonda és Rihmer, 2018).

Del Carlo kutatásában a PD betegek 56.3 %-a 14 vagy afeletti pontot ért el és több múltbeli hipomániás tünetről számoltak be, mint a kontrollcsoport tagjai (Savino és mtsai., 1993; Angst és mtsai., 2005; Meyer és mtsai., 2007; Vieta és mtsai., 2007; Del Carlo és mtsai., 2013). A temperamentum jellemzőket vizsgálva a PD pácienseknél magasabb pontszámok igazolódtak a depresszív, ciklotím, szorongó és irritábilis TEMPS-M alskálákon. A szeparációs szorongás és az interperszonális szorongás is kifejezett volt. Ez utóbbi két tulajdonság a ciklotím hangulati reaktivitással függött össze (Perugi és Akiskal, 2002; Signoretta és mtsai., 2005; Perugi és mtsai., 2003). Del Carlo azt is valószínűsítette, hogy a PD nemcsak a bipoláris spektrum zavarral - így a ciklotímiával - mutat összefüggést, hanem az impulzivitással, mint állapotfüggő és vonás jellemzővel is. Az így kialakult komplex klinikai képet rapid hangulatváltás, impulzuskontroll-, addiktív- és evészavar is jellemezheti (Del Carlo és mtsai., 2013). Schiele és mtsai. vizsgálata hasonló eredményt mutatott. A szerzők 109 PD beteget vizsgáltak, akik közül 34 MDD-ben is szenvedett. A pánikbetegek szignifikánsan magasabb pontszámokat értek el a DT, CT, IT és AT alskálákon, és alacsonyabb pontokat értek el a HT alskálán, egészséges kontrollokkal összevetve (n=536). A teljes mintát tekintve a kevésbé aktív allélváltozatok hordozása az 5-HTT két géneváltozatának (5-HTTLPR és rs25531) tekintetében összefüggött a magasabb DT, CT, IT és AT pontokkal, de nem mutatott kapcsolatot a HT alskála pontjaival. A nők szignifikánsan magasabb pontszámokat értek el a DT és AT alskálákon mind a beteg, mind az egészséges kontrollcsoportokban. A szerzők szerint az AT közvetítő tényező lehet az 5-HTT genotípus és a PD között, feltehetően epigenetikai mechanizmusokon keresztül. Az AT mellett a CT volt gyakori a vizsgált PD mintában, bár kevésbé jelentősen. A CT a komorbid ciklotímiával és egyéb bipoláris spektrumzavarokkal mutatott összefüggést, erősítve azokat a korábbi eredményeket, amelyek genetikai átfedést találtak a PD és a BD között (Savino és mtsai., 1993; Akiskal és mtsai., 2006; MacKinnon és mtsai., 1997; MacKinnon és mtsai., 2002; Schiele és mtsai., 2020).

*Összefoglalva az irodalmi előzmények eredményeit, azt mondhatjuk, hogy több vizsgálat hangsúlyozta a depresszív komponenst hordozó, egy szuperfaktorba sorolt AFT-k (DT, CT, IT, AT) és a PD közötti kapcsolatot (Altınbaş és mtsai., 2015; Beşirli, 2018; Schiele és mtsai., 2020). A CT elsősorban a ciklotímiával, BD-II-vel és egyéb bipoláris spektrumzavarral komorbid PD esetén volt jellemző temperamentumtípus.*

Néhány kutatás az AT-t a pszichés zavarok prediktoraként, általános vulnerabilitási faktorként, illetve az 5-HTTLPR genotípus és a PD közötti közvetítő tényezőként értékelte (Fountoulakis, 2015; Schiele és mtsai., 2020). A fentiekkel ellentétben Savino és Fistikci a PD betegek körében a HT-t találta a leggyakoribb temperamentum típusnak (Savino és mtsai., 1993; Fistikci és mtsai., 2013).

Vizsgálatunk elsődleges célja az volt, hogy TEMPS-A kérdőívvel felmérjük az AFT-k gyakoriságának megoszlását PD-vel élő személyek között és összehasonlítsuk azt az átlagpopulációban mért gyakoriságokkal.

A vizsgálat kezdetekor információkat gyűjtöttünk a pánikbetegek nem és életkor szerinti megoszlásáról, az agorafóbia (AG) gyakoriságáról (a bevonás időpontjában), valamint a megelőző szuicid kísérletekről. Továbbá rögzítettük a familiáris anamnézissel (első- és másodfokú rokonoknál szorongásos zavar [SzZ] és/vagy major affektív zavar, pszichoaktív szerhasználat, befejezett szuicídium előfordulása) kapcsolatos adatokat is. A vizsgálat utánkövetési szakaszában az újonnan kialakuló major affektív zavarok (MDD és bipoláris spektrum zavarok) és AG gyakoriságát detektáltuk.

A dolgozat alapjául szolgáló vizsgálat beválasztási szakaszában összesen 175 beteget vizsgáltunk meg, akik közül a kutatásba végül 118 PD-ben szenvedő páciens került be, míg 57 beteget kizártunk a korábban és az aktuálisan fennálló komorbid pszichiátriai betegség(ek) miatt. A kizárt személyek között a vizsgálat kezdetekor 29, illetve 28 páciens esetén bipoláris zavar (BD), illetve major depresszív zavar (MDD) volt jelen a PD mellett, 12%-uk pedig komorbid pszichoaktív szerfogyasztó is volt. A kizárt esetekben a PD, illetve a major affektív zavarok időbeli elsődlegessége nehezen volt meghatározható, ami összhangban van azokkal a vizsgálati eredményekkel, melyek szerint a PD és a major affektív zavarok komorbiditása kétirányú összefüggést mutat, azaz a PD jelenléte növeli a későbbi MDD és BD kialakulásának kockázatát, és fordítva, a primer MDD és a BD is fokozza a PD későbbi jelentkezésének rizikóját (Stein és Uhde, 1988; MacKinnon, 2007; Woo és mtsai., 2019).

A pszichoaktív szerhasználat az önmedikalizáció jelentőségét hangsúlyozza, amely a pánikrohamok extrém kellemetlen, nehezen kontrollálható tüneteivel függhet össze. Ugyanakkor néhány esetben a PA-kat, illetve a PD kialakulását drog, illetve alkoholabúzus előzte meg, amely egybeesik a korábbi vizsgálatok eredményeivel (Marmorstein és mtsai., 2012; Pires és mtsai., 2014).

A vizsgálatba bevont 118, PD-ben szenvedő járó beteg közt a női páciensek aránya több, mint kétszerese volt a férfi betegekének (68% vs. 32%), ami megfelel a pánikbetegség nemek közötti eloszlásával kapcsolatos epidemiológiai közléseknek (Rihmer és Angst, 2009c; de Jonge és mtsai., 2016; Szádóczky és mtsai., 2000, 2004). Ennek a kb. 2-3:1-es nő-férfi aránynak a lehetséges magyarázatait a dolgozat „Bevezetésében” részleteztük. A betegek átlagéletkora 44.4 év volt és átlagosan 10.1 éve szenvedtek PD-ben. A vizsgálatban a betegek utánkövetésének időtartama átlagosan 26.4 hónap volt. A betegek 65%-nál a vizsgálatba való bevételekor AG állt fenn, ami összhangban van az irodalmi adatokkal (Savino és mtsai., 1993; Merikangas, 2009; Kessler és mtsai., 2006). A pszichoaktív szerhasználat a páciensek 9.5%-t érintette, 5%-uk korábban szuicídiumot kísérelt meg.

A családtagok között magas volt a hangulatzavarok és/vagy a SzZ-k (71%) valamint a szerhasználati zavarok (23%) és a befejezett szuicídiumok aránya (13.5%), ezek az eredmények szintén összhangban állnak a korábbi vizsgálatok által találtakkal (Maser és Cloninger, 1990; Savino és mtsai., 1993; Perugi és Akiskal, 2002; Kessler és mtsai., 1998; 2006; Kaufman és Charney, 2000; MacKinnon 2007; Perugi és Toni 2012; Doughty és mtsai., 2004; Roy-Byrne és mtsai., 2000). Az utánkövetés során jelentős számban diagnosztizáltunk újonnan megjelenő major depresszív (64%) és bipoláris spektrum zavart (22%), amely alátámasztotta a pánik- és hangulatzavarok közötti, korábban, mások által is leírt gyakori komorbiditást (Savino és mtsai., 1993; Perugi és Toni, 2012; Roy-Byrne és mtsai., 2000). Az újonnan kialakult AG aránya 8.5% volt, így a betegek összesen (a bevonás előtt és az utánkövetés során) 73.5%-nál jelentkezett AG. Az utánkövetési időszak során nem történt szuicid kísérlet és befejezett szuicídium sem volt.

Vizsgálatunkba a korábbi, hasonló kutatásokhoz képest nagyobb számú PD páciens (n=118) sikerült bevonnunk, akiket életkor, valamint nem szerint illesztett kontrollszemélyekkel (n=118), továbbá egy nagy elemszámú normatív magyar mintával hasonlítottuk össze (n=1132).

Megállapítottuk, hogy, összehasonlítva a normatív magyar minta, nem és életkor szerint illesztett csoportjával, a PD-ben szenvedő nőbetegeink szignifikánsan magasabb pontokat értek el az AT/DT/CT, míg a férfiak szignifikánsan magasabb pontszámot mutattak az AT/DT/HT alsókálakon. Ezek az eredmények megfeleltek a vizsgálat hipotéziseinek, mivel a PD a SzZ-k csoportjába tartozik, de gyakori az MDD-el, illetve a bipoláris spektrum zavarral való komorbiditása (mintánkban 64%, illetve 22%) (Kessler és mtsai., 2006; DSM-5, 2013; Perugi és Toni, 2012; Roy-Byrne és mtsai., 2000).

Amennyiben figyelembe vesszük azokat a pácienseket is, akiket kizártunk a vizsgálat kezdetekor fennálló major affektív komorbiditás miatt, az élettartam pánik-bipoláris komorbiditás 31.5% lett (55/175). Ez az előfordulási arány tízszer magasabb, mint a BD-I és BD-II élettartam prevalenciája az átlagpopulációban, ami igazolja a PD és BD közötti szoros kapcsolat meglétét (Merikangas és Rihmer, 2017). Továbbá, eredményeink összhangban vannak, egyben gazdagítják azt a koncepciót, amely szerint az AFT-knak specifikus patoplasztikus szerepe van a különböző pszichiátriai zavarok vonatkozásában. Ismert, hogy a HT és a CT temperamentumok BD-I zavarban, a CT BD-II betegségben, a DT pedig MDD-ban jellemző elsősorban (Rihmer és mtsai., 2010).

Eredményeink szerint a PD-s páciensek AFT profilja eltér az MDD-ben, illetve a BD-ben szenvedő betegektől, mivel PD esetén a leggyakoribb AFT típus az AT volt (mely eredmény természetesen nem meglepő, hiszen a PD a SzZ-k csoportjába tartozik). A nők között a domináns AT négyszer gyakoribb volt, mint a nagy elemszámú normatív magyar mintában. Az AT-vel kapcsolatos adataink Akiskal nézőpontját erősítik, aki a kraepelini négy temperamentumtípust (DT, CT, HT, IT) kiegészítette az AT-val (Akiskal és mtsai., 2005a, 2005b). PD-ben szenvedő nőbetegeinknél a domináns DT háromszor gyakrabban fordult elő, mint a nagy elemszámú normatív mintában. A férfibetegek körében, a domináns temperamentumok tekintetében, a normatív hazai mintával való összevetésben nem igazolódott szignifikáns különbség egyik AFT gyakorisága tekintetében sem. Eredményeink a korábbi vizsgálatokkal összhangban azt mutatták, hogy az AT és a DT összefügg a PD-el, ugyanakkor, eltérően más kutatásoktól, az IT nem korrelált a PD-vel. Ugyanakkor a férfi betegeknél magas HT pontszámok igazolódtak, ami Savino és Fisticki adataival áll összhangban (Savino és mtsai., 1993; Fisticki és mtsai., 2013).

Az ún. „tisztá” PD csoportot (n=23), amit olyan PD-s páciensek alkottak, akiknél nem alakult ki komorbid major affektív zavar az utánkövetés során, szintén összehasonlítottuk a validációs vizsgálatban szereplő, életkor és nem szerint illesztett kontrollcsoporttal (n=23).

A PD-ben szenvedő nőbetegeknél szignifikánsan magasabb pontszámok igazolódtak az AT és CT alskálákon, míg a férfiak esetében a HT alskálán. Ezek az eredmények csak részben felelnek meg a teljes betegminta temperamentum megoszlásának, amit a tiszta PD-s csoport alacsony elemszáma magyarázhat.

Vizsgálatunknak számos limitációja van. Az első és legfontosabb, a minta relatíve alacsony elemszáma, amely különösen a férfi betegek csoportjára vonatkozik (n=38), és amely jelentősen korlátozza az eredmények általánosíthatóságát.

Szintén fontos korlátja kutatásunknak az, hogy a betegek vizsgálatba való bevonásakor sem a kurrens, sem a korábbi diagnózisok megerősítésére nem strukturált interjút használtunk, mint például a SCID-5-CV (Strukturált Klinikai Interjú a DSM-5 Zavarok Felmérésére). A SCID-5-CV „A” modulja a hangulatzavarok vonatkozásában a jelenleg és korábban fennálló MDE, hipomániás és mániás epizódok, valamint a tartósan fennálló depressziós zavar diagnosztizálását teszi lehetővé. A „D” modul a hangulatzavarok differenciáldiagnózisát segíti (BD-I, BD-II, egyéb meghatározott BD, MDD, egyéb meghatározott depressziós zavar). Ez a modul a korábbi (jelenleg remisszióban lévő) és a kurrens hangulatzavarok elkülönítésére, és a BD kronológiai elemzésére is lehetőséget ad.

A PD-vel kapcsolatos kérdések és kritériumok az F-modulban szerepelnek (First és mtsai., SCID-5-CV, 2015). Egy másik, szintén strukturált, átfogó, ugyanakkor rövidebb idő alatt felvehető pszichiátriai kérdőív a M.I.N.I. Plusz (Mini International Neuropsychiatric Interview Plus), amelynek használata azért is előnyös lett volna, mert egy betegnél több kórkép diagnosztizálására és így a komorbiditás megállapítására is alkalmas (Balázs és Bitter, 2000). A M.I.N.I. „A” kategóriájában az MDE, a „D” kategóriájában a hipomániás epizód, az „E” kategóriájában a pánikzavar, míg „F” kategóriájában az AG szerepel. Vizsgálatunk egy további jelentős limitációja a viszonylag rövid utánkövetési időszak, mely miatt a komorbid affektív zavarok hosszabb távon történő kialakulásának detektálására nem kerülhetett sor. Ennek kapcsán lényeges szempont, hogy az MDD diagnózis gyakran nem végleges, hiszen az MDD-ben szenvedő személyek cca. 50%-nál a hosszú távú követés során (hipo)mániás epizódok jelennek meg, így a végleges diagnózisuk bipoláris zavar lesz (Akiskal, 2017). Ezért elképzelhető, hogy a vizsgálat utánkövetési időszakában MDD-sként azonosított betegek egy részének a végleges diagnózisa BD lett.



A vizsgálat a későbbiekben több irányban is folytatható volna. Így például érdemes lenne egy új mintában nyomon követni, hogy a CT, illetve HT temperamentumú (a bipolaritásra leginkább utaló AFT-k) PD-ben szenvedő pácienseknél az antidepresszív farmakoterápia gyakrabban indukál-e BD-t (ahogyan az a bipoláris betegekre amúgy jellemző), mint azoknál a PD-s betegeknél, akiknél nincsen markáns formában jelen az említett két AFT típus, illetve akiknél az MDD-s hajlamra utaló DT van jelen (Bowden és mtsai., 2005; Vazquez és Gonda 2013). Ennek klinikai jelentősége is lehet, hiszen ha ez a feltételezés igaznak bizonyul, akkor ezen PD-s betegekben a gyógyszeres (antidepresszív) kezelés helyett, hogy a iatrogeniát elkerülhessük, a pszichoterápiás megközelítést volna érdemes preferálni. Egy másik lehetséges irány lehetne, tekintettel a PD-ben gyakori affektív komorbiditásra, hogy egy új mintában a betegbevonáskor ne zárjuk ki az affektív komorbiditással rendelkező személyeket, így biztosítva, hogy a minta a klinikai hétköznapokban megjelenő pánikbeteg-populáció sajátosságait jobban tükrözze, és így az eredményekből levonható következtetések érvényesek legyenek ezen „reális” betegpopulációra is. Amennyiben ezen szempontok mentén egy új vizsgálatot terveznénk, akkor azt úgy kellene kivitelezni, hogy a jelen vizsgálat limitációitól mentes legyen (így pl. strukturált kérdőívet kellene használni a diagnózisok megállapításához, nagyobb betegcsoportra lenne szükség, stb.).

Összefoglalásképpen elmondhatjuk, hogy vizsgálatunk során arra a kérdésre kerestük a választ, hogy PD esetén milyen az AFT-k megoszlása. Az is a célunk volt, hogy a kapott adatokat összehasonlítsuk az átlagpopuláció AFT profiljával. Eredményeink szerint a kutatásba bevont, PD-ben szenvedő betegek körében nőknél az AT/DT/CT, míg férfiaknál az AT/DT/HT temperamentum profil volt jellemző. Ezek az eredmények megfeleltek előfeltevéseinknek, hiszen a PD egy a szorongásos zavarok közt számon tartott entitás, másrészt az affektív zavarok (beleértve a MDD-t és a BD-t) gyakori komorbiditásai a PD-nek. Az ún. „tisza”, komorbiditás nélküli PD-ben szenvedő nőbetegeknél szignifikánsan magasabb pontszámok igazolódtak az AT és CT alskálán, míg a férfiak esetében a HT alskálán. Ezek az eredmények csak részben felelnek meg a teljes minta temperamentum megoszlásának, amit a tiszta PD-s csoport alacsony elemszáma magyarázhat. A vizsgálat összességében igazolta, hogy az AFT-ra úgy tekinthetünk, mint a klinikai affektív (szorongásos és hangulat) zavarok szubklinikus formáira.

## V. Irodalomjegyzék

Abraham K. Notes on the Psychoanalytical Investigation and Treatment of Manic–Depressive Insanity and Allied Conditions. in Karl Abraham, Selected Papers. Volume 1: Selected Papers on Psychoanalysis. New York: Basic Books; 1912/1953, pp 137–156

Abrams R, Taylor MA. Mania and schizo-affective disorder, main type: a comparison. *Am J Psychiatry*. 1976 Dec;133(12):445-7. doi: 10.1176/ajp.133.12.445.

Ackenheil M. Neurotransmitters and signal transduction processes in bipolar affective disorders: a synopsis. *J Affect Disord*. 2001 Jan;62(1-2):101-11. doi: 10.1016/s0165-0327(00)00354-2.

Akiskal HS, Djenderedjian AM, Rosenthal RH et al. cyclothymic disorder: validating criteria for inclusion in the bipolar affective group. *Am J Psychiatry*. 1977 Nov;134(11):1227-33. doi: 10.1176/ajp.134.11.1227.

Akiskal HS, Rosenthal RH, Rosenthal TL et al. Differentiation of primary affective illness from situational, symptomatic, and secondary depressions. *Arch Gen Psychiatry*. 1979a Jun;36(6):635-43. doi: 10.1001/archpsyc.1979.01780060025002.

Akiskal HS, Khani MK, Scott-Strauss A. Cyclothymic temperamental disorders. *Psychiatr Clin North Am* 1979b;2:527–554.

Akiskal HS. The bipolar spectrum: new concepts in classification and diagnosis. In: Grinspoon L, ed. *Psychiatry Update: The American Psychiatric Association Annual Review*. Vol II. Washington, DC: American Psychiatric Press; 1983, 271-292.

Akiskal HS, Downs J, Jordan P et al. Affective disorders in referred children and younger siblings of manic-depressives. Mode of onset and prospective course. *Arch Gen Psychiatry*. 1985 Oct;42(10):996-1003. doi: 10.1001/archpsyc.1985.01790330076009.

Akiskal HS, Mallya G. Criteria for the "soft" bipolar spectrum: treatment implications. *Psychopharmacol Bull*. 1987;23(1):68-73.

Akiskal HS, Akiskal KK. Cyclothymic, hyperthymic, and depressive temperaments as subaffective variants of mood disorders, Tasman A., Riba M.B. *Review of Psychiatry*. The American Psychiatric Press, Washington, DC; 1992a, 11: 43 – 46.

Akiskal HS. Delineating irritable-choleric and hyperthymic temperaments as variants of cyclothymia. *J Pers Disord* 1992b, 6:326-342.

Akiskal HS, Akiskal KK. Cyclothymic, hyperthymic and depressive temperaments as subaffective variant of mood disorders. In: Tasman A, Riba M B, editors. *Annual Review of Psychiatry* Vol n° 11. Washington, DC: American Psychiatric Press, 1992c.

Akiskal HS. Proposal for a depressive personality (temperament). In: Tyrer P, Stein G, eds. *Personality Disorders Reviewed*. London: Gaskell, Royal College of Psychiatrists; 1993, 165-179.

Akiskal HS. The temperamental borders of affective disorders. *Acta Psychiatr Scand Suppl*. 1994;379:32-7. doi: 10.1111/j.1600-0447.1994.tb05815.x.

Akiskal HS. Toward a definition of generalized anxiety disorder as an anxious temperament type. *Acta Psychiatr Scand Suppl*. 1998a;393:66-73. doi: 10.1111/j.1600-0447.1998.tb05969.x

Akiskal HS, Placidi GF, Maremmani I et al. TEMPS-I: delineating the most discriminant traits of the cyclothymic, depressive, hyperthymic and irritable temperaments in a nonpatient population. *J Affect Disord*. 1998b Oct;51(1):7-19. doi: 10.1016/s0165-0327(98)00152-9.

Akiskal HS, Pinto O. The evolving bipolar spectrum. Prototypes I, II, III, and IV. *Psychiatr Clin North Am*. 1999a Sep;22(3):517-34, vii. doi: 10.1016/s0193-953x(05)70093-9.

Akiskal HS. Schema of Bipolar Subtypes. *Psychiatr Clin North Am* 1999b, 22:517-534.

Akiskal HS. Dysthymia, cyclothymia and related chronic subthreshold mood disorders. In: Gelder M, Lopez-Ibor J, Andreasen N (ed). *New Oxford Textbook of Psychiatry*. London: Oxford University Press; 2000, pp 736-749.

Akiskal HS. Dysthymia and cyclothymia in psychiatric practice a century after Kraepelin. *J Affect Disord*. 2001 Jan;62(1-2):17-31. doi: 10.1016/s0165-0327(00)00347-5.

Akiskal HS, Hantouche EG, Allilaire JF. Bipolar II with and without cyclothymic temperament: "dark" and "sunny" expressions of soft bipolarity. *J Affect Disord*. 2003 Jan;73(1-2):49-57. doi: 10.1016/s0165-0327(02)00320-8.

Akiskal HS, Akiskal KK, Haykal RF et al. TEMPS-A: progress towards validation of a self-rated clinical version of the Temperament Evaluation of the Memphis, Pisa, Paris, and San Diego Autoquestionnaire. *J Affect Disord*. 2005a ;85(1-2):3-16. doi: 10.1016/j.jad.2004.12.001.

Akiskal HS, Mendlowicz MV, Jean-Louis G et al. TEMPS-A: validation of a short version of a self-rated instrument designed to measure variations in temperament. *J Affect Disord*. 2005b ;85(1-2):45-52. doi: 10.1016/j.jad.2003.10.012.

Akiskal HS, Akiskal K, Allilaire JF et al. Validating affective temperaments in their subaffective and socially positive attributes: psychometric, clinical and familial data from a French national study. *J Affect Disord.* 2005c;85(1-2):29-36. doi: 10.1016/j.jad.2003.12.009.

Akiskal HS, Akiskal KK, Perugi G, Toni C, Ruffolo G, Tusini G. Bipolar II and anxious reactive "comorbidity": toward better phenotypic characterization suitable for genotyping. *J Affect Disord.* 2006 Dec;96(3):239-47. doi: 10.1016/j.jad.2006.08.010.

Akiskal HS, Akiskal KK. In search of Aristotle: temperament, human nature, melancholia, creativity and eminence. *J Affect Disord.* 2007 Jun;100(1-3):1-6. doi: 10.1016/j.jad.2007.04.013.

Akiskal HS. Mood Disorders: Historical Introduction and Conceptual Overview. In: Kaplan & Sadock's *Comprehensive Textbook of Psychiatry*. Tenth Edition. Wolters Kluwer, 2017, pp 4184-4256.

Ali F, Nemeroff CB. Neuroendocrine Alterations in Major Depressive Disorder. In: McIntyre RS (ed) *Major Depressive Disorder*. 2019, pp 63-74.

Alonso J, Angermeyer MC, Bernert S et al. ESEMeD/MHEDEA 2000 Investigators, European Study of the Epidemiology of Mental Disorders (ESEMeD) Project. 12-Month comorbidity patterns and associated factors in Europe: results from the European Study of the Epidemiology of Mental Disorders (ESEMeD) project. *Acta Psychiatr Scand Suppl.* 2004;(420):28-37. doi: 10.1111/j.1600-0047.2004.00328.x.

Altınbaş G, Altınbaş K, Gülöksüz SA et al. Temperament characteristics in patients with panic disorder and their first-degree relatives. *Compr Psychiatry.* 2015 Jul;60:73-7. doi: 10.1016/j.comppsy.2015.03.008

American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. 4th ed. Washington, DC: Author; 1994.

American Psychiatric Association. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders*. 5th ed. Arlington: American Psychiatric Association; 2013.

Anand A, Barkay G, Dziedzic M et al. Striatal dopamine transporter availability in unmedicated bipolar disorder. *Bipolar Disord.* 2011 Jun;13(4):406-13. doi: 10.1111/j.1399-5618.2011.00936.x.

Andreassen OA, Thompson WK, Schork AJ et al. Bipolar Disorder and Schizophrenia Working Groups. Improved detection of common variants associated with schizophrenia and bipolar disorder using pleiotropy-informed conditional false discovery rate. *PLoS Genet.* 2013 Apr;9(4):e1003455. doi: 10.1371/journal.pgen.1003455.

Angst J, Adolfsson R, Benazzi F, Gamma A, Hantouche E, Meyer TD, Skeppar P, Vieta E, Scott J. The HCL-32: towards a self-assessment tool for hypomanic symptoms in outpatients. *J Affect Disord.* 2005 Oct;88(2):217-233.

Angst J, Gamma A, Bowden CL et al. Evidence-based definitions of bipolar-I and bipolar-II disorders among 5,635 patients with major depressive episodes in the Bridge Study: validity and comorbidity. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 2013 Dec;263(8):663-73. doi: 10.1007/s00406-013-0393-4.

Arnold JF, Zwiers MP, Fitzgerald DA et al. Fronto-limbic microstructure and structural connectivity in remission from major depression. *Psychiatry Res.* 2012 Oct 30;204(1):40-8. doi: 10.1016/j.psychres.2012.07.010.

Asberg M, Bertilsson L, Mårtensson B et al. CSF monoamine metabolites in melancholia. *Acta Psychiatr Scand.* 1984 Mar;69(3):201-19. doi: 10.1111/j.1600-0447.1984.tb02488.x

Asmundson GJ, Taylor S, Smits JA. Panic disorder and agoraphobia: an overview and commentary on DSM-5 changes. *Depress Anxiety.* 2014 Jun;31(6):480-6. doi: 10.1002/da.22277.

Azorin JM, Kaladjian A, Adida M et al. Risk factors associated with lifetime suicide attempts in bipolar I patients: findings from a French National Cohort. *Compr Psychiatry.* 2009 Mar-Apr;50(2):115-20. doi: 10.1016/j.comppsy.2008.07.004.

Azorin JM, Kaladjian A, Besnier N et al. Suicidal behaviour in a French Cohort of major depressive patients: characteristics of attempters and nonattempters. *J Affect Disord.* 2010 Jun;123(1-3):87-94. doi: 10.1016/j.jad.2009.09.004.

Bagdy Gy. Génjeink és a lelki egészség. A stressz hatásának és a depresszió genomikájának összefüggései és tanulságai. [www.matud.iif.hu](http://www.matud.iif.hu) > 2012/06.

Balázs J, Bitter I. A M.I.N.I. Plusz Kérdőív kritérium-validitás vizsgálata. *Psychiatr Hung,* 2000, 5 (2): 134-144.

Baldassano CF, Marangell LB, Gyulai L et al. Gender differences in bipolar disorder: retrospective data from the first 500 STEP-BD participants. *Bipolar Disord.* 2005 Oct;7(5):465-70. doi: 10.1111/j.1399-5618.2005.00237.x.

Baldessarini RJ, Innamorati M, Erbuto D et al. Differential associations of affective temperaments and diagnosis of major affective disorders with suicidal behavior. *J Affect Disord.* 2017 Mar 1;210:19-21. doi: 10.1016/j.jad.2016.12.003.

Baldwin D. Depression and panic: Comorbidity. *Eur Psychiatry.* 1998;13 Suppl 2:65s-70s. doi: 10.1016/S0924-9338(98)80016-3.

Bandelow B, Späth C, Tichauer GA et al. Early traumatic life events, parental attitudes, family history, and birth risk factors in patients with panic disorder. *Compr Psychiatry.* 2002 Jul-Aug;43(4):269-78. doi: 10.1053/comp.2002.33492.

- Bandelow B, Michaelis S. Epidemiology of anxiety disorders in the 21st century. *Dialogues Clin Neurosci.* 2015 Sep;17(3):327-35. doi: 10.31887/DCNS.2015.17.3/bbandelow.
- Bandelow B, Domschke K. Panic Disorder. In: Stein D, Vythilingum B, eds. *Anxiety Disorders and Gender.* Cham, Switzerland: Springer; 2015.pp 30-48.
- Bandura A. Self-efficacy conception of anxiety. *Anxiety Research* 1988, 1, 77–98.
- Barlow DH. *Anxiety and Its Disorders: The Nature and Treatment of Anxiety and Panic*, 2nd ed. New York, Guilford, 2002.
- Bauer MS, Simon GE, Ludman E et al. 'Bipolarity' in bipolar disorder: distribution of manic and depressive symptoms in a treated population. *Br J Psychiatry.* 2005 Jul;187:87-8. doi: 10.1192/bjp.187.1.87.
- Bánki MCs. Bevezetés: Pánik és fóbiák: a szívpoliptól a receptorokig. In: Bánki MCs. (szerk). *Pánik és fóbiák.* Cserépfalvi Könyvkiadó, Psychoeducatio-Léleknevelés Alapítvány. Budapest; 1995; pp 9-15.
- Bánki MCs, Belső N, Purebl Gy, 2015. Szorongásos zavarok. In: Németh A, Füredi J,(szerk.) *A pszichiátria magyar kézikönyve.* Medicina Könyvkiadó Zrt; 2015, pp 276-286.
- Beck, A.T. *Depression: Causes and treatment.* Philadelphia, PA: University of Pennsylvania Press, 1972.
- Beck AT Rush AJ, Shaw BF & Emery G. *Cognitive therapy of depression.* New York, NY: Guilford Press, 1979.
- Beck AT, Emery G & Greenberg RL. *Anxiety disorders and phobias: A cognitive perspective.* Basic Books: New York, 1985.
- Belle D, Doucet J. Poverty, inequality, and discrimination as sources of depression among US women. *Psychology of Women Quarterly;* 2003, 27(2):101–113.
- Belső N, Purebl Gy, Bánki MCs. Szorongásos zavarok. In: Németh, A., Füredi, J., Lazáry, J., Somlai, Zs., *A pszichiátria magyar kézikönyve.* Medicina Könyvkiadó Zrt; 2021, pp 281-292.
- Belteczki Z, Rihmer Z, Dome P. Differences in clinical characteristics between bipolar patients with current psychotic symptoms and those who have never been psychotic. *Psychiatr Danub.* 2018 Jun;30(2):183-188. doi: 10.24869/psyd.2018.183.
- Berk M, Dodd S, Kauer-Sant'anna M et al. Dopamine dysregulation syndrome: implications for a dopamine hypothesis of bipolar disorder. *Acta Psychiatr Scand Suppl.* 2007;(434):41-9. doi: 10.1111/j.1600-0447.2007.01058.x.

- Beşirli A. The relationship between impulsivity and panic disorder-agoraphobia: The role of affective temperament. *Psychiatry Res.* 2018 Jun;264:169-174. doi: 10.1016/j.psychres.2018.03.021.
- Biederman J, Petty C, Faraone SV et al. Patterns of comorbidity in panic disorder and major depression: findings from a nonreferred sample. *Depress Anxiety.* 2005;21(2):55-60. doi: 10.1002/da.20055.
- Bienvenu OJ, Onyike CU, Stein MB et al. Agoraphobia in adults: incidence and longitudinal relationship with panic. *Br J Psychiatry.* 2006 May;188:432-8. doi: 10.1192/bjp.bp.105.010827. PMID: 16648529.
- Bienvenu OJ, Wuyek LA, Stein MB. Anxiety disorders diagnosis: some history and controversies. *Curr Top Behav Neurosci.* 2010;2:3-19. doi: 10.1007/7854\_2009\_4. PMID: 21309103.
- Blöink R, Brieger P, Akiskal HS et al. Factorial structure and internal consistency of the German TEMPS-A scale: validation against the NEO-FFI questionnaire. *J Affect Disord.* 2005 Mar;85(1-2):77-83. doi: 10.1016/S0165-0327(03)00101-0.
- BNO-10, 1995. A betegségek és az egészséggel kapcsolatos problémák nemzetközi statisztikai osztályozása (10. revízió). Budapest, Népjóléti Minisztérium.
- Boufidou F, Nikolaou C, Alevizos B, et al. Cytokine production in bipolar affective disorder patients under lithium treatment. *J Affect Disord.* 2004 Oct 15;82(2):309-13. doi: 10.1016/j.jad.2004.01.007.
- Boylan KR, Bieling PJ, Marriott M et al. Impact of comorbid anxiety disorders on outcome in a cohort of patients with bipolar disorder. *J Clin Psychiatry.* 2004 Aug;65(8):1106-13. doi: 10.4088/jcp.v65n0813.
- Bowden CL. A different depression: clinical distinctions between bipolar and unipolar depression. *J Affect Disord.* 2005 Feb;84(2-3):117-25. doi: 10.1016/S0165-0327(03)00194-0
- Bowden CL, Mosolov S, Hranov L et al. Efficacy of valproate versus lithium in mania or mixed mania: a randomized, open 12-week trial. *Int Clin Psychopharmacol.* 2010 Mar;25(2):60-7. doi: 10.1097/YIC.0b013e3283333ac1b.
- Bowlby J. *Attachment and Loss, Vol 1: Attachment.* New York, Basic Books, 1969.
- Bowlby J. *Separation: Anxiety & Anger. Attachment and Loss (vol. 2); (International psycho-analytical library no.95).* London: Hogarth Press, 1973.
- Brand S, Gerber M, Pühse U et al. 'Bright side' and 'dark side' hypomania are associated with differences in psychological functioning, sleep and physical activity in a non-clinical sample of young adults. *J Affect Disord.* 2011 Jun;131(1-3):68-78. doi: 10.1016/j.jad.2010.12.007.

- Braquehais MD, Oquendo MA, Baca-García E et al. Is impulsivity a link between childhood abuse and suicide? *Compr Psychiatry*. 2010 Mar-Apr;51(2):121-9. doi: 10.1016/j.comppsy.2009.05.003.
- Brawman-Mintzer O, Lydiard RB, Emmanuel N et al. Psychiatric comorbidity in patients with generalized anxiety disorder. *Am J Psychiatry*. 1993 Aug;150(8):1216-8. doi: 10.1176/ajp.150.8.1216.
- Breunis MN, Kupka RW, Nolen WA et al. High numbers of circulating activated T cells and raised levels of serum IL-2 receptor in bipolar disorder. *Biol Psychiatry*. 2003 Jan 15;53(2):157-65. doi: 10.1016/s0006-3223(02)01452-x.
- Brown GL, Linnoila MI. CSF serotonin metabolite (5-HIAA) studies in depression, impulsivity, and violence. *J Clin Psychiatry*. 1990 Apr;51 Suppl:31-41; discussion 42-3.
- Brown TA, Campbell LA, Lehman CL et al. Current and lifetime comorbidity of the DSM-IV anxiety and mood disorders in a large clinical sample. *J Abnorm Psychol*. 2001 Nov;110(4):585-99. doi: 10.1037//0021-843x.110.4.585
- Bruce SE, Yonkers KA, Otto MW et al. Influence of psychiatric comorbidity on recovery and recurrence in generalized anxiety disorder, social phobia, and panic disorder: a 12-year prospective study. *Am J Psychiatry*. 2005 Jun;162(6):1179-87. doi: 10.1176/appi.ajp.162.6.1179.
- Buckwalter JG, Stanczyk FZ, McCleary CA et al. Pregnancy, the postpartum, and steroid hormones: effects on cognition and mood. *Psychoneuroendocrinology*. 1999 Jan;24(1):69-84. doi: 10.1016/s0306-4530(98)00044-4.
- Busch FN, Cooper AM, Klerman GL et al. Neurophysiological, cognitive-behavioral, and psychoanalytic approaches to panic disorder: toward an integration. *Psychoanalytic Inquiry* 1991, 11:316–332.
- Busch FN, Shear MK, Cooper AM et al. An empirical study of defense mechanisms in panic disorder. *J Nerv Ment Dis*. 1995 May;183(5):299-303. doi: 10.1097/00005053-199505000-00004.
- Busch FN, Rudden M, Shapiro T: *Psychodynamic Treatment of Depression*. Washington DC, American Psychiatric Publishing, 2004.
- Busch FN, Oquendo MA, Sullivan GM et al. An Integrated Model of Panic Disorder. *Neuropsychanalysis* 2010, 12(1):67-79.
- Casey LM, Oei TP, Newcombe PA. An integrated cognitive model of panic disorder: the role of positive and negative cognitions. *Clin Psychol Rev*. 2004 Sep;24(5):529-55. doi: 10.1016/j.cpr.2004.01.005.



- Caspi A, Sugden K, Moffitt TE et al. Influence of life stress on depression: moderation by a polymorphism in the 5-HTT gene. *Science*. 2003 Jul 18;301(5631):386-9. doi: 10.1126/science.1083968.
- Castriotta N, Craske MG. Depression and Comorbidity with Panic Disorder. In: Richards, CS., & O'Hara MW. *The Oxford Handbook of Depression and Comorbidity* Oxford University Press 2014. Chapter 6, pp 84-99.
- Cedarbaum JM, Aghajanian GK. Afferent projections to the rat locus coeruleus as determined by a retrograde tracing technique. *J Comp Neurol*. 1978 Mar 1;178(1):1-16. doi: 10.1002/cne.901780102.
- Chen YW, Dilsaver SC. Comorbidity for obsessive-compulsive disorder in bipolar and unipolar disorders. *Psychiatry Res*. 1995 Nov 29;59(1-2):57-64. doi: 10.1016/0165-1781(95)02752-1.
- Clark, DM., 1996. Panic disorder: From theory to therapy. In Salkovskis PM., (Ed.), *Frontiers of cognitive therapy*. New York: Guildford Press. pp 318-344.
- Cloninger CR, Bayon C, Svrakic DM. Measurement of temperament and character in mood disorders: a model of fundamental states as personality types. *J Affect Disord*. 1998 Oct;51(1):21-32. doi: 10.1016/s0165-0327(98)00153-0.
- Cox BJ, Dorenfeld DM, Swinson RP, Norton GR. Suicidal ideation and suicide attempts in panic disorder and social phobia. *Am J Psychiatry*. 1994 Jun;151(6):882-7. doi: 10.1176/ajp.151.6.882.
- Cowen PJ. Neuroendocrine and neurochemical processes in depression. In: DeRubeis, RJ, Strunk, DR (eds) *The Oxford Handbook of Mood Disorders*. Oxford: Oxford University Press, 2017, pp. 190–200.
- Dagytė G, Den Boer JA, Trentani A. The cholinergic system and depression. *Behav Brain Res*. 2011 Aug 10;221(2):574-82. doi: 10.1016/j.bbr.2010.02.023.
- Davila J, Ramsay M, Stroud CB et al. Attachment as vulnerability to the development of psychopathology. In: Hankin BL, Abela JRZ (Ed.) *Development of psychopathology: A vulnerability-stress perspective*. Thousand Oaks, CA: Sage; 2005. pp. 215–242.
- De Masi F. The psychodynamic of panic attacks: a useful integration of psychoanalysis and neuroscience. *Int J Psychoanal*. 2004 Apr;85(Pt 2):311-36. doi: 10.1516/002075704773889779.
- Del Carlo A, Benvenuti M, Toni C et al. Impulsivity in patients with panic disorder-agoraphobia: the role of cyclothymia. *Compr Psychiatry*. 2013 Oct;54(7):1090-7. doi: 10.1016/j.comppsy.2013.05.003.
- Dell'Osso L, Placidi GF, Nassi R et al. The manic-depressive mixed state: familial, temperamental and psychopathologic characteristics in 108 female inpatients. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 1991;240(4-5):234-9. doi: 10.1007/BF02189532.

- Dilsaver SC, Chen YW, Swann AC et al. Suicidality in patients with pure and depressive mania. *Am J Psychiatry*. 1994 Sep;151(9):1312-5. doi: 10.1176/ajp.151.9.1312.
- Dilsaver SC, Chen YW, Swann AC et al. Suicidality, panic disorder and psychosis in bipolar depression, depressive-mania and pure-mania. *Psychiatry Res*. 1997 Nov 14;73(1-2):47-56. doi: 10.1016/s0165-1781(97)00109-1.
- Dilsaver SC, Chen YW. Social phobia, panic disorder and suicidality in subjects with pure and depressive mania. *J Affect Disord*. 2003 Nov;77(2):173-7. doi: 10.1016/s0165-0327(02)00114-3.
- Dome P, Lazary J, Kalapos MP et al. Smoking, nicotine and neuropsychiatric disorders. *Neurosci Biobehav Rev*. 2010 Mar;34(3):295-342. doi: 10.1016/j.neubiorev.2009.07.013.
- Doughty CJ, Wells JE, Joyce PR et al. Bipolar-panic disorder comorbidity within bipolar disorder families: a study of siblings. *Bipolar Disord*. 2004 Jun;6(3):245-52. doi: 10.1111/j.1399-5618.2004.00120.x.
- Duman RS, Heninger GR, Nestler EJ. A molecular and cellular theory of depression. *Arch Gen Psychiatry*. 1997 Jul;54(7):597-606. doi: 10.1001/archpsyc.1997.01830190015002.
- Dunlop BW, Nemeroff CB. The role of dopamine in the pathophysiology of depression. *Arch Gen Psychiatry*. 2007 Mar;64(3):327-37. doi: 10.1001/archpsyc.64.3.327.
- Dunner DL. Management of anxiety disorders: the added challenge of comorbidity. *Depress Anxiety*. 2001;13(2):57-71. doi: 10.1002/da.1018.
- Eaton WW, Kessler RC, Wittchen HU et al. Panic and panic disorder in the United States. *Am J Psychiatry*. 1994 Mar;151(3):413-20. doi: 10.1176/ajp.151.3.413.
- van Enkhuizen J, Janowsky DS, Olivier B et al. The catecholaminergic-cholinergic balance hypothesis of bipolar disorder revisited. *Eur J Pharmacol*. 2015 Apr 15;753:114-26. doi: 10.1016/j.ejphar.2014.05.063.
- Eory A, Gonda X, Torzsa P et al. Affektív temperamentumok: a neurobiológiai alapoktól a klinikai alkalmazásig [Affective temperaments: from neurobiological roots to clinical application]. *Orv Hetil*. 2011 Nov 20;152(47):1879-86. Hungarian. doi: 10.1556/OH.2011.29245.
- Faludi G, Gonda X, Döme P. A szorongás konceptuális aspektusai, klasszifikációja, neuroanatómiája és az anxiolitikum-fejlesztés problémái [An update on the conceptual and classification issues of anxiety, its neuroanatomy and problems of anxiolytic drug discovery]. *Neuropsychopharmacol Hung*. 2015 Jun;17(2):69-80. Hungarian. PMID: 26192900.
- Fava M, Alpert JE, Carmin CN et al. Clinical correlates and symptom patterns of anxious depression among patients with major depressive disorder in STAR\*D. *Psychol Med*. 2004 Oct;34(7):1299-308. doi: 10.1017/s0033291704002612.

Fava GA, Rafanelli C, Tossani E et al. Agoraphobia is a disease: a tribute to Sir Martin Roth. *Psychother Psychosom.* 2008;77(3):133-8. doi: 10.1159/000116606.

Fava L, Morton J. Causal modeling of panic disorder theories. *Clin Psychol Rev.* 2009 Nov;29(7):623-37. doi: 10.1016/j.cpr.2009.08.002.

Fawcett J, Scheftner WA, Fogg L et al. Time-related predictors of suicide in major affective disorder. *Am J Psychiatry.* 1990 Sep;147(9):1189-94. doi: 10.1176/ajp.147.9.1189.

Ferentinos P, Fountoulakis KN, Lewis CM, Porichi E, Dikeos D, Papageorgiou C, Douzenis A. Validating a two-dimensional bipolar spectrum model integrating DSM-5's mixed features specifier for Major Depressive Disorder. *Compr Psychiatry.* 2017 Aug;77:89-99. doi: 10.1016/j.comppsy.2017.06.007.

First MB, Williams JB, Karg RS et al. Structured Clinical Interview for DSM-5 - Clinician Version (SCID-5-CV), 2015.

Fistikçi N, Hacıoğlu M, Ereğ Ş et al. Differences in Affective Temperaments in Anxiety Disorders: Comparison of Panic Disorder and Obsessive Compulsive Disorder. *Noro Psikiyatr Ars.* 2013 Dec;50(4):337-343. doi: 10.4274/npa.y6464

Flint J, Kendler KS. The genetics of major depression. *Neuron.* 2014 Feb 5;81(3):484-503. doi: 10.1016/j.neuron.2014.01.027.

Freud S. On the grounds for detaching a particular syndrome from neurasthenia under the description „anxiety neurosis”. 1895/1962. In *Complex Psychological Works*, Standard Ed.

Freud S. *The Problem of Anxiety.* 1920/1936, Norton, New York.

Fountoulakis KN. *Bipolar Disorder. Clinical Description.* Springer 2015, pp 27-80.

Gabbard GO. Psychodynamics of panic disorder and social phobia. *Bull Menninger Clin.* 1992 Spring;56(2 Suppl A):A3-13.

Gabbard GO. Szorongásos zavarok. In: *A pszichodinamikus pszichiátria kézikönyve.* Oriold és társai 2016, pp 254-260.

Gabbard GO. Affektív zavarok. In: *A pszichodinamikus pszichiátria kézikönyve.* Oriold és társai 2016, pp 211-247.

Gardner R Jr. Mechanisms in manic-depressive disorder: an evolutionary model. *Arch Gen Psychiatry.* 1982 Dec;39(12):1436-41. doi: 10.1001/archpsyc.1982.04290120066013.

Gerhard DM, Wohleb ES, Duman RS. Emerging treatment mechanisms for depression: focus on glutamate and synaptic plasticity. *Drug Discov Today.* 2016;21(3):454-464. doi:10.1016/j.drudis.2016.01.016.

Ghaemi SN, Ko JY, Goodwin FK. The bipolar spectrum and the antidepressant view of the world. *J Psychiatr Pract.* 2001 Sep;7(5):287-97. doi: 10.1097/00131746-200109000-00002.

Ghaemi SN, Hsu DJ, Ko JY, Baldassano CF et al. Bipolar spectrum disorder: a pilot study. *Psychopathology.* 2004 Sep-Oct;37(5):222-6. doi: 10.1159/000080717.

Gibbons JL, McHugh PR. Plasma cortisol in depressive illness. *J Psychiatr Res.* 1962 Sep;1:162-71. doi: 10.1016/0022-3956(62)90006-7.

Goddard AW. *The Neurobiology of Panic: A Chronic Stress Disorder.* Chronic Stress (Thousand Oaks). 2017 Nov 10;1:2470547017736038. doi: 10.1177/2470547017736038.

Gonda X, Rihmer Z, Zsombok T et al. The 5HTTLPR polymorphism of the serotonin transporter gene is associated with affective temperaments as measured by TEMPS-A. *J Affect Disord.* 2006 Apr;91(2-3):125-31. doi: 10.1016/j.jad.2005.12.048.

Gonda X, Fountoulakis KN, Juhasz G et al. Association of the s allele of the 5-HTTLPR with neuroticism-related traits and temperaments in a psychiatrically healthy population. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 2009 Mar;259(2):106-13. doi: 10.1007/s00406-008-0842-7.

Gonda X, Fountoulakis KN, Harro J et al. The possible contributory role of the S allele of 5-HTTLPR in the emergence of suicidality. *J Psychopharmacol.* 2011a;25(7):857-66. doi: 10.1177/0269881110376693.

Gonda X, Fountoulakis KN, Harro J et al. The possible contributory role of the S allele of 5-HTTLPR in the emergence of suicidality. *J Psychopharmacol.* 2011b; Jul;25(7):857-66. doi: 10.1177/0269881110376693.

Gonda X, Vázquez GH, Akiskal KK et al. From putative genes to temperament and culture: cultural characteristics of the distribution of dominant affective temperaments in national studies. *J Affect Disord.* 2011c;131(1-3):45-51. doi: 10.1016/j.jad.2010.12.003.

Gonda X, Fountoulakis KN, Csukly G et al. Interaction of 5-HTTLPR genotype and unipolar major depression in the emergence of aggressive/hostile traits. *J Affect Disord.* 2011d;132(3):432-7. doi: 10.1016/j.jad.2011.03.029.

Gonda X, Vazquez GH. Theoretical and clinical overview of affective temperaments in mood disorders. *Psicodébate*, 2014; 14 (2):39-58.

Gonda X, Rihmer Z. A lamotrigine adott klinikai válasz előrejelzése ambulánsan kezelt bipoláris betegeknel: 6 hónapos, multicentrikus, prospektív, obszervációs vizsgálat [Prediction of response to lamotrigine treatment in bipolar outpatients: a multicentric, 6-month, prospective, observational study]. *Neuropsychopharmacol Hung.* 2018 Jun;20(2):40-45. Hungarian.

Gonda X, Dome P, Neill JC et al. Novel antidepressant drugs: Beyond monoamine targets. *CNS Spectr.* 2021 Sep 30:1-10. doi: 10.1017/S1092852921000791.

Goodwin RD, Hoven CW. Bipolar-panic comorbidity in the general population: prevalence and associated morbidity. *J Affect Disord.* 2002 Jun;70(1):27-33. doi: 10.1016/s0165-0327(01)00398-6.

Goodwin FK, Jamison KR: Manic-Depressive Illness. In: *Bipolar Disorders and Recurrent Depression.* Oxford University Press. 2007. pp 14-17, 104-106.

Gordovez FJA, McMahon FJ. The genetics of bipolar disorder. *Mol Psychiatry.* 2020 Mar;25(3):544-559. doi: 10.1038/s41380-019-0634-7.

Gorman JM, Liebowitz MR, Fyer AJ et al. A neuroanatomical hypothesis for panic disorder. *Am J Psychiatry.* 1989 Feb;146(2):148-61. doi: 10.1176/ajp.146.2.148.

Gorman JM, Coplan JD. Comorbidity of depression and panic disorder. *J Clin Psychiatry.* 1996;57 Suppl 10:34-41; discussion 42-3.

Gorman JM, Kent JM, Sullivan GM et al. Neuroanatomical hypothesis of panic disorder, revised. *Am J Psychiatry.* 2000 Apr;157(4):493-505. doi: 10.1176/appi.ajp.157.4.493.

Grant BF, Stinson FS, Dawson DA et al. Prevalence and co-occurrence of substance use disorders and independent mood and anxiety disorders: results from the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions. *Arch Gen Psychiatry.* 2004 Aug;61(8):807-16. doi: 10.1001/archpsyc.61.8.807.

Graybiel AM. Neurotransmitters and neuromodulators in the basal ganglia. *Trends Neurosci.* 1990 Jul;13(7):244-54. doi: 10.1016/0166-2236(90)90104-i.

Greene AL, Eaton NR. Panic disorder and agoraphobia: A direct comparison of their multivariate comorbidity patterns. *J Affect Disord.* 2016 Jan 15;190:75-83. doi: 10.1016/j.jad.2015.09.060. Epub 2015 Oct 9.

Halbreich U. Hormonal interventions with psychopharmacological potential: an overview. *Psychopharmacol Bull.* 1997;33(2):281-6.

Hantouche EG, Angst J, Demonfaucon C et al. Cyclothymic OCD: a distinct form? *J Affect Disord.* 2003 Jun;75(1):1-10. doi: 10.1016/s0165-0327(02)00461-5.

Henry C, Lacoste J, Bellivier F et al. Temperament in bipolar illness: impact on prognosis. *J Affect Disord.* 1999 Dec;56(2-3):103-8. doi: 10.1016/s0165-0327(98)00219-5.

Henry C, Swendsen J, Van den Bulke D et al. Emotional hyper-reactivity as a fundamental mood characteristic of manic and mixed states. *Eur Psychiatry.* 2003 May;18(3):124-8. doi: 10.1016/s0924-9338(03)00041-5.

Hettema JM, Neale MC, Kendler KS. A review and meta-analysis of the genetic epidemiology of anxiety disorders. *Am J Psychiatry.* 2001 Oct;158(10):1568-78. doi: 10.1176/appi.ajp.158.10.1568.

Himmelhoch JM, Mulla D, Neil JF et al. Incidence and significance of mixed affective states in a bipolar population. *Arch Gen Psychiatry*. 1976 Sep;33(9):1062-6. doi: 10.1001/archpsyc.1976.01770090052004.

Hofmann SG, Smits JA. Cognitive-behavioral therapy for adult anxiety disorders: a meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *J Clin Psychiatry*. 2008 Apr;69(4):621-32. doi: 10.4088/jcp.v69n0415..

Howe, AS., Buttenschøn, HN., Bani-Fatemi et al. Candidate genes in panic disorder: meta-analyses of 23 common variants in major anxiogenic pathways. *Mol Psychiatry*. 2016 May;21(5):665-79. doi: 10.1038/mp.2015.138.

Iasevoli F, Valchera A, Di Giovambattista E et al. Affective temperaments are associated with specific clusters of symptoms and psychopathology: a cross-sectional study on bipolar disorder inpatients in acute manic, mixed, or depressive relapse. *J Affect Disord*. 2013 Nov;151(2):540-550. doi: 10.1016/j.jad.2013.06.041.

Irwin MR, Miller AH. Depressive disorders and immunity: 20 years of progress and discovery. *Brain Behav Immun*. 2007 May;21(4):374-83. doi: 10.1016/j.bbi.2007.01.010.

Janowsky DS, el-Yousef MK, Davis JM et al. A cholinergic-adrenergic hypothesis of mania and depression. *Lancet*. 1972 Sep 23;2(7778):632-5. doi: 10.1016/s0140-6736(72)93021-8.

de Jonge P, Roest AM, Lim CC et al. Cross-national epidemiology of panic disorder and panic attacks in the world mental health surveys. *Depress Anxiety*. 2016 Dec;33(12):1155-1177. doi: 10.1002/da.22572. Epub 2016 Oct 24.

Juli G, Juli MR, Juli L. Involvement of genetic factors in bipolar disorders: current status. *Psychiatr Danub*. 2012 Sep;24 Suppl 1:S112-6.

Kagan J, Reznick JS, Snidman N. Biological bases of childhood shyness. *Science*. 1988 Apr 8;240(4849):167-71. doi: 10.1126/science.3353713.

Kalin NH. The Critical Relationship between Anxiety and Depression. *Am J Psychiatry*. 2020 May 1;177(5):365-367. doi: 10.1176/appi.ajp.2020.20030305.

Kaltenboeck A, Harmer C. The neuroscience of depressive disorders: A brief review of the past and some considerations about the future. *Brain Neurosci Adv*. 2018 Oct 8;2:2398212818799269. doi: 10.1177/2398212818799269.

Kampman O, Viikki M, Järventausta K, Leinonen E. Meta-analysis of anxiety disorders and temperament. *Neuropsychobiology*. 2014;69(3):175-86. doi: 10.1159/000360738.

Kang JI, Namkoong K, Kim SJ. The association of 5-HTTLPR and DRD4 VNTR polymorphisms with affective temperamental traits in healthy volunteers. *J Affect Disord*. 2008 Jul;109(1-2):157-63. doi: 10.1016/j.jad.2007.12.004.

Karam EG, Salamoun MM, Yeretjian JS et al. The role of anxious and hyperthymic temperaments in mental disorders: a national epidemiologic study. *World Psychiatry*. 2010 Jun;9(2):103-10. doi: 10.1002/j.2051-5545.2010.tb00287.x.

Kauer-Sant'Anna M, Kapczinski F, Andreazza AC et al. Brain-derived neurotrophic factor and inflammatory markers in patients with early- vs. late-stage bipolar disorder. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2009 May;12(4):447-58. doi: 10.1017/S1461145708009310.

Kaufman J, Charney D. Comorbidity of mood and anxiety disorders. *Depress Anxiety.* 2000;12 Suppl 1:69-76. doi: 10.1002/1520-6394(2000)12:1+<69::AID-DA9>3.0.CO;2-K.

Kawamura Y, Liu X, Akiyama T et al. The association between oxytocin receptor gene (OXTR) polymorphisms and affective temperaments, as measured by TEMPS-A. *J Affect Disord.* 2010 Dec;127(1-3):31-7. doi: 10.1016/j.jad.2010.04.014.

Kállai J, Mácsai E, Fekete S. Az első pánikroham kognitív közvetítő elemei pánikbeteg és agorafóbiás személyeknél. *Psychiatr Hung* 1991, VI (1):31-41.

Kállai J, Kóczán Gy, Sörédi P, Szabó I. Pániktünetek különböző diagnosztikai kategóriákban. *Psychiatr Hung* 1992, VII (3):235-244.

Kállai J, Kóczán Gy, Martin L. Pániktünetek és az én védelmét szolgáló mechanizmusok kapcsolata. *Magyar Pszichológiai Szemle* 1992/1993, 48-49:430-444.

Keck PE Jr, McElroy SL, Havens JR et al. Psychosis in bipolar disorder: phenomenology and impact on morbidity and course of illness. *Compr Psychiatry.* 2003 Jul-Aug;44(4):263-9. doi: 10.1016/S0010-440X(03)00089-0.

Kendall KM, Van Assche E, Andlauer TFM et al. The genetic basis of major depression. *Psychol Med.* 2021 Oct;51(13):2217-2230. doi: 10.1017/S0033291721000441.

Kendler KS, Karkowski LM, Prescott CA. Causal relationship between stressful life events and the onset of major depression. *Am J Psychiatry.* 1999 Jun;156(6):837-41. doi: 10.1176/ajp.156.6.837.

Kesebir S, Vahip S, Akdeniz F et al. [The relationship of affective temperament and clinical features in bipolar disorder]. *Turk Psikiyatri Derg.* 2005 Fall;16(3):164-9. Turkish.

Kessler RC, Sonnega A, Bromet E et al. Posttraumatic stress disorder in the National Comorbidity Survey. *Arch Gen Psychiatry.* 1995 Dec;52(12):1048-60. doi: 10.1001/archpsyc.1995.03950240066012.

Kessler RC, Stang PE, Wittchen HU et al. Lifetime panic-depression comorbidity in the National Comorbidity Survey. *Arch Gen Psychiatry.* 1998 Sep;55(9):801-8. doi: 10.1001/archpsyc.55.9.801.

Kessler RC, Merikangas KR. The National Comorbidity Survey Replication (NCS-R): background and aims. *Int J Methods Psychiatr Res.* 2004;13(2):60-8. doi: 10.1002/mpr.166.

Kessler RC, Berglund P, Demler O et al. Lifetime prevalence and age-of-onset distributions of DSM-IV disorders in the National Comorbidity Survey Replication. *Arch Gen Psychiatry.* 2005 Jun;62(6):593-602. doi: 10.1001/archpsyc.62.6.593.

- Kessler RC, Chiu WT, Jin R et al. The epidemiology of panic attacks, panic disorder, and agoraphobia in the National Comorbidity Survey Replication. *Arch Gen Psychiatry*. 2006 Apr;63(4):415-24. doi: 10.1001/archpsyc.63.4.415.
- Kessler RC, Sampson NA, Berglund P et al. Anxious and non-anxious major depressive disorder in the World Health Organization World Mental Health Surveys. *Epidemiol Psychiatr Sci*. 2015 Jun;24(3):210-26. doi: 10.1017/S2045796015000189.
- Kim YK, Jung HG, Myint AM et al. Imbalance between pro-inflammatory and anti-inflammatory cytokines in bipolar disorder. *J Affect Disord*. 2007 Dec;104(1-3):91-5. doi: 10.1016/j.jad.2007.02.018.
- Kim B, Kim CY, Hong JP et al. Brain-derived neurotrophic factor Val/Met polymorphism and bipolar disorder. Association of the Met allele with suicidal behavior of bipolar patients. *Neuropsychobiology*. 2008;58(2):97-103. doi: 10.1159/000162356
- Kim EJ, Kim YK. Panic disorders: The role of genetics and epigenetics. *AIMS Genet*. 2018 Jul 27;5(3):177-190. doi: 10.3934/genet.2018.3.177.
- Kiyohara C, Yoshimasu K. Association between major depressive disorder and a functional polymorphism of the 5-hydroxytryptamine (serotonin) transporter gene: a meta-analysis. *Psychiatr Genet*. 2010 Apr;20(2):49-58. doi: 10.1097/YPG.0b013e328335112b.
- Klein M. Mourning and its relation to manic-depressive states. in *Love, Guilt and Reparation and Other Works 1921-1945*. New York, Free Press, 1940/1975, pp 344-369.
- Klein DF. Delineation of two drug-responsive anxiety syndromes. *Psychopharmacologia*. 1964 Jun 8;5:397-408. doi: 10.1007/BF02193476.
- Klein DF. Anxiety reconceptualized. *Compr Psychiatry*. 1980 Nov-Dec;21(6):411-27. doi: 10.1016/0010-440x(80)90043-7. PMID: 7428347.
- Klein DF. False suffocation alarms, spontaneous panics, and related conditions. An integrative hypothesis. *Arch Gen Psychiatry*. 1993 Apr;50(4):306-17. doi: 10.1001/archpsyc.1993.01820160076009. PMID: 8466392.
- Kleist K. Zustandsbilder und Krankheitsarten im Lichte der Gehirnpathologie. *Psychiatrischneurologische Wochenschrift*, 1937; 39:420–422.
- Knowles JA, Fyer AJ, Vieland VJ et al. Results of a genome-wide genetic screen for panic disorder. *Am J Med Genet*. 1998 Mar 28;81(2):139-47. doi: 10.1002/(sici)1096-8628(19980328)81:2<139::aid-ajmg4>3.0.co;2-r.
- Kochman FJ, Hantouche EG, Ferrari P et al. Cyclothymic temperament as a prospective predictor of bipolarity and suicidality in children and adolescents with major depressive disorder. *J Affect Disord*. 2005 Mar;85(1-2):181-9. doi: 10.1016/j.jad.2003.09.009.
- Kotin J, Goodwin FK. Depression during mania: clinical observations and theoretical implications. *Am J Psychiatry*. 1972 Dec;129(6):679-86. doi: 10.1176/ajp.129.6.679.



- Koukopoulos A, Koukopoulos A. Agitated depression as a mixed state and the problem of melancholia. *Psychiatr Clin North Am.* 1999 Sep;22(3):547-64. doi: 10.1016/s0193-953x(05)70095-2.
- Koukopoulos A. The Primacy of Mania. *Ann Gen Psychiatry.* 2006; 5 (Suppl I):S5. doi: 10.1186/1744-859X-5-SI-S5.
- Kraepelin E. *Manic-Depressive Insanity and Paranoia.* Edinburgh: E&S Livingstone, 1921.
- Kretschmer E. *Physique and Character.* London: Routledge & Kegan Paul, 1921/1936.
- Kuch K, Swinson RP. Agoraphobia: what Westphal really said. *Can J Psychiatry.* 1992 Mar;37(2):133-6. doi: 10.1177/070674379203700212.
- Kuehner C. Gender differences in unipolar depression: an update of epidemiological findings and possible explanations. *Acta Psychiatr Scand.* 2003 Sep;108(3):163-74. doi: 10.1034/j.1600-0447.2003.00204.x.
- Kulcsár Zs. A pánik pszichodinamikai értelmezése. In: Bánki MCs. (szerk). *Pánik és fóbiák.* Cserépfalvi Könyvkiadó, Psychoeducatio-Léleknevelés Alapítvány. Budapest;1995 ; pp 73-89.
- Kurita M, Nishino S, Numata Y et al. The noradrenaline metabolite MHPG is a candidate biomarker from the manic to the remission state in bipolar disorder I: a clinical naturalistic study. *PLoS One.* 2014 Jun 27;9(6):e100634. doi: 10.1371/journal.pone.0100634.
- Kurita M. Noradrenaline plays a critical role in the switch to a manic episode and treatment of a depressive episode. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2016 Sep 20;12:2373-2380. doi: 10.2147/NDT.S109835.
- Lamers F, Vogelzangs N, Merikangas KR et al. Evidence for a differential role of HPA-axis function, inflammation and metabolic syndrome in melancholic versus atypical depression. *Mol Psychiatry.* 2013 Jun;18(6):692-9. doi: 10.1038/mp.2012.144.
- Langan C, McDonald C. Neurobiological trait abnormalities in bipolar disorder. *Mol Psychiatry.* 2009 Sep;14(9):833-46. doi: 10.1038/mp.2009.39.
- LeDoux JE. *The emotional brain: the mysterious underpinnings of emotional life.* New York: Simon & Schuster, 1996.
- Lee KS, Park YM, Lee SH. Serotonergic dysfunction in patients with bipolar disorder assessed by the loudness dependence of the auditory evoked potential. *Psychiatry Investig.* 2012 Sep;9(3):298-306. doi: 10.4306/pi.2012.9.3.298.
- Leskin GA, Sheikh JI. Gender differences in Panic Disorder. *Psychiatric Times,* 2004, 21/1.
- Lewinsohn PM. 1974. A behavioral approach to depression.
- Luscher B, Shen Q, Sahir N. The GABAergic deficit hypothesis of major depressive disorder. *Mol Psychiatry.* 2011 Apr;16(4):383-406. doi: 10.1038/mp.2010.120.

- MacKinnon DF, McMahon FJ, Simpson SG, McInnis MG, DePaulo JR. Panic disorder with familial bipolar disorder. *Biol Psychiatry*. 1997 Jul 15;42(2):90-5. doi: 10.1016/S0006-3223(96)00299-5.
- MacKinnon DF, Zandi PP, Cooper J et al. Comorbid bipolar disorder and panic disorder in families with a high prevalence of bipolar disorder. *Am J Psychiatry*. 2002 Jan;159(1):30-5. doi: 10.1176/appi.ajp.159.1.30.
- MacKinnon DF, Zandi PP, Gershon E et al. Rapid switching of mood in families with multiple cases of bipolar disorder. *Arch Gen Psychiatry*. 2003 Sep;60(9):921-8. doi: 10.1001/archpsyc.60.9.921
- MacKinnon DF, Potash JB, McMahon FJ et al. National Institutes of Mental Health Bipolar Disorder Genetics Initiative. Rapid mood switching and suicidality in familial bipolar disorder. *Bipolar Disord*. 2005 Oct;7(5):441-8. doi: 10.1111/j.1399-5618.2005.00236.x.
- MacKinnon DF, Zamoiski R. Panic comorbidity with bipolar disorder: what is the manic-panic connection? *Bipolar Disord*. 2006 Dec;8(6):648-64. doi: 10.1111/j.1399-5618.2006.00356.x.
- MacKinnon DF, Craighead B, Hoehn-Saric R. Carbon dioxide provocation of anxiety and respiratory response in bipolar disorder. *J Affect Disord*. 2007;99(1-3):45-49. doi:10.1016/j.jad.2006.08.029.
- MacQueen GM, Hajek T, Alda M. The phenotypes of bipolar disorder: relevance for genetic investigations. *Mol Psychiatry*. 2005 Sep;10(9):811-26. doi: 10.1038/sj.mp.4001701.
- Maier W, Lichtermann D, Minges J et al. A controlled family study in panic disorder. *J Psychiatr Res*. 1993;27 Suppl 1:79-87. doi: 10.1016/0022-3956(93)90019-x.
- Maletic V, Raison C. Integrated neurobiology of bipolar disorder. *Front Psychiatry*. 2014 Aug 25;5:98. doi: 10.3389/fpsy.2014.00098.
- Malhi GS, Mann JJ. Depression. *Lancet*. 2018 Nov 24;392(10161):2299-2312. doi: 10.1016/S0140-6736(18)31948-2.
- Manassis K, Bradley S, Goldberg S et al. Attachment in mothers with anxiety disorders and their children. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 1994 Oct;33(8):1106-13. doi: 10.1097/00004583-199410000-00006.
- Mantere O, Suominen K, Leppämäki S et al. The clinical characteristics of DSM-IV bipolar I and II disorders: baseline findings from the Jorvi Bipolar Study (JoBS). *Bipolar Disord*. 2004 Oct;6(5):395-405. doi: 10.1111/j.1399-5618.2004.00140.x.
- Maremmani I, Akiskal HS, Signoretta S et al. The relationship of Kraepelian affective temperaments (as measured by TEMPS-I) to the tridimensional personality questionnaire (TPQ). *J Affect Disord*. 2005 Mar;85(1-2):17-27. doi: 10.1016/S0165-0327(03)00099-5.

- Maremmani I, Dell 'Osso L, Rovai L et al. Discriminant and convergent validity of TEMPS-A[P]. Correlation with MMPI and the emotional-affective state following a stressful situation. *J Affect Disord* 2011, 129: 27-33.
- Mark GP, Shabani S, Dobbs LK et al. Cholinergic modulation of mesolimbic dopamine function and reward. *Physiol Behav.* 2011 Jul 25;104(1):76-81. doi: 10.1016/j.physbeh.2011.04.052.
- Marks IM. The classification of phobic disorders. *Br J Psychiatry.* 1970 Apr;116(533):377-86. doi: 10.1192/bjp.116.533.377.
- Marks IM. The Agoraphobic Syndrome (Panic Disorder with Agoraphobia) in: Fears, phobias and rituals: panic, anxiety, and their disorders. Oxford University Press, New York. 1987, pp 323-362.
- Marmorstein NR. Anxiety disorders and substance use disorders: different associations by anxiety disorder. *J Anxiety Disord.* 2012 Jan;26(1):88-94. doi: 10.1016/j.janxdis.2011.09.005.
- Marneros A, Röttig S, Wenzel A et al. Affective and schizoaffective mixed states. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 2004 Apr;254(2):76-81. doi: 10.1007/s00406-004-0462-9
- Maron E, Kuikka JT, Shlik J et al. Reduced brain serotonin transporter binding in patients with panic disorder. *Psychiatry Res.* 2004 Dec 15;132(2):173-81. doi: 10.1016/j.psychresns.2003.10.004.
- Maser JD, Cloninger CR. Comorbidity of mood and anxiety disorders. Washington, DC American Psychiatric Press, 1990.
- Mattis SG, Ollendick TH. 1997. Panic in children and adolescents: A developmental analysis. *J Clin Child Psychol*, 19, 27–74.
- Mazzarini L, Colom F, Pacchiarotti I et al. Psychotic versus non-psychotic bipolar II disorder. *J Affect Disord.* 2010 Oct;126(1-2):55-60. doi: 10.1016/j.jad.2010.03.028.
- McElroy SL, Altshuler LL, Suppes T et al. Axis I psychiatric comorbidity and its relationship to historical illness variables in 288 patients with bipolar disorder. *Am J Psychiatry.* 2001 Mar;158(3):420-6. doi: 10.1176/appi.ajp.158.3.420.
- McNally RJ & Foa EB. The limitations of self efficacy theory in explaining therapeutic changes in phobic behavior. In R. M. Rapee (Ed.), *Current controversies in the anxiety disorders*. New York: Guilford Press. 1996, pp 369-372.
- Mechri A, Kerkeni N, Touati I et al. Association between cyclothymic temperament and clinical predictors of bipolarity in recurrent depressive patients. *J Affect Disord.* 2011 Jul;132(1-2):285-8. doi: 10.1016/j.jad.2011.02.006.

- Melton TH, Croarkin PE, Strawn JR et al. Comorbid Anxiety and Depressive Symptoms in Children and Adolescents: A Systematic Review and Analysis. *J Psychiatr Pract.* 2016;22(2):84-98. doi:10.1097/PRA.0000000000000132.
- Merikangas KR, Nakamura EF, Kessler RC. Epidemiology of mental disorders in children and adolescents. *Dialogues Clin Neurosci.* 2009;11(1):7-20. doi:10.31887/DCNS.2009.11.1/krmerikangas.
- Merikangas KR, Swanson SA. Comorbidity in Anxiety Disorders. In: Stein MB, Steckler T(Ed.). *Behavioral Neurobiology of Anxiety and Its Treatment.* Springer; 2010, pp 37-63.
- Merikangas KR, Jin R, He JP et al. Prevalence and correlates of bipolar spectrum disorder in the world mental health survey initiative. *Arch Gen Psychiatry.* 2011 Mar;68(3):241-51. doi: 10.1001/archgenpsychiatry.2011.12.
- Merikangas K.R., Rihmer Z. Mood disorders: Epidemiology. In: Sadock B.J., Sadock V.A., Ruiz P., editors. *Kaplan & Sadock's Comprehensive Textbook of Psychiatry.* 10th ed. Lippincott Williams & Wilkins; Philadelphia, PA, USA; 2017, pp 4139-4154.
- Merikangas KR, Eun JD. Epidemiology of Anxiety Disorders. In: Kaplan & Sadock's *Comprehensive Textbook of Psychiatry.* Tenth Edition. Wolters Kluwer; 2017, pp 4444-4445.
- Meyer TD, Hammelstein P, Nilsson LG et al. The Hypomania Checklist (HCL-32): its factorial structure and association to indices of impairment in German and Swedish nonclinical samples. *Compr Psychiatry.* 2007 Jan-Feb;48(1):79-87.
- Milrod BL, Busch FN, Cooper AM et al. 1997. *Manual of Panic-Focused Psychodynamic Psychotherapy.* Washington DC, American Psychiatry Press. doi:10.1080/07351690.2013.835166.
- Mitre M, Mariga A, Chao MV. Neurotrophin signalling: novel insights into mechanisms and pathophysiology. *Clin Sci (Lond).* 2017 Jan 1;131(1):13-23. doi: 10.1042/CS20160044
- Moret C, Briley M. The importance of norepinephrine in depression. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2011;7(Suppl 1):9-13. doi:10.2147/NDT.S19619
- Mórotz K. Pánik és agorafóbia. In: Perczel Forintos D, Mórotz K.(szerk.) *Kognitív viselkedésterápia.* Medicina Könyvkiadó Zrt, Budapest. 2010, pp 286-292.
- Mundo E, Walker M, Cate T, Macciardi F, Kennedy JL. The role of serotonin transporter protein gene in antidepressant-induced mania in bipolar disorder: preliminary findings. *Arch Gen Psychiatry.* 2001 Jun;58(6):539-44. doi: 10.1001/archpsyc.58.6.539.
- Nabavi B, Mitchell AJ, Nutt D. A Lifetime Prevalence of Comorbidity Between Bipolar Affective Disorder and Anxiety Disorders: A Meta-analysis of 52 Interview-based Studies of Psychiatric Population. *EBioMedicine.* 2015 Sep 8;2(10):1405-19. doi: 10.1016/j.ebiom.2015.09.006

Nardi AE, Freire RCE. The Panic Disorder Concept: A Historical Perspective .In: Nardi AE., Freire, RCR., (ed.). Panic Disorder Neurobiological and Treatment Aspects. Springer, 2016. pp 1-8.

Nardi AE, Balon R. The 40th Anniversary of Panic Disorder: From DSM-III to the Future. *J Clin Psychopharmacol*. 2020 Mar/Apr;40(2):105-108. doi: 10.1097/JCP.0000000000001185.

Németh A, Krecz É, Papp Z. 1997. A pánikbetegség gyakorisága és öngyilkossági kockázata a házi orvosi gyakorlatban. *Psychiatria Hungarica* 12:595.

Nocon A, Wittchen HU, Beesdo K et al. Differential familial liability of panic disorder and agoraphobia. *Depress Anxiety*. 2008;25(5):422-34. doi: 10.1002/da.20425.

Noyes R Jr, Reich J, Christiansen J et al. Outcome of panic disorder. Relationship to diagnostic subtypes and comorbidity. *Arch Gen Psychiatry*. 1990 Sep;47(9):809-18. doi: 10.1001/archpsyc.1990.01810210017003.

Orvaschel H, Thompson WD, Belanger A et al. Comparison of the family history method to direct interview. Factors affecting the diagnosis of depression. *J Affect Disord*. 1982 Mar;4(1):49-59. doi: 10.1016/0165-0327(82)90019-2.

Osváth A, Kállai J, Sasvári-Székely M et al. Cloninger Temperamentum és Karakter Kérdoívének (TCI) biológiai és pszichológiai vonatkozásai [The temperament and character inventory of Cloninger's biological and psychological approach to personality]. *Psychiat Hung* 2002, 17(2), 168–181.

Otto MW, Deveney C. Cognitive-behavioral therapy and the treatment of panic disorder: efficacy and strategies. *J Clin Psychiatry*. 2005;66 Suppl 4:28-32.

Otto MW, Simon NM, Wisniewski SR et al., STEP-BD Investigators. Prospective 12-month course of bipolar disorder in out-patients with and without comorbid anxiety disorders. *Br J Psychiatry*. 2006 Jul;189:20-5. doi: 10.1192/bjp.bp.104.007773.

Pané-Farré CA, Fenske K, Stender JP et al. Sub-threshold panic attacks and agoraphobic avoidance increase comorbidity of mental disorders: results from an adult general population sample. *J Anxiety Disord*. 2013 Jun;27(5):485-93. doi: 10.1016/j.janxdis.

Paul SM, Purdy RH. Neuroactive steroids. *FASEB J*. 1992 Mar;6(6):2311-22.

Perna G, Iannone G, Torti T at al. Panic Disorder, Is It Really a Mental Disorder ? From Body Functions to the Homeostatic Brain. In: Narfi AE, Freire RCR (Ed.) Panic Disorder. Neurobiological and Treatment Aspects. Springer; 2016, pp 93-113.

Perugi G, Akiskal HS. The soft bipolar spectrum redefined: focus on the cyclothymic, anxious-sensitive, impulse-dyscontrol, and binge-eating connection in bipolar II and related conditions. *Psychiatr Clin North Am*. 2002 Dec;25(4):713-37. doi: 10.1016/s0193-953x(02)00023-0.

Perugi G, Toni C, Traverso MC, Akiskal HS. The role of cyclothymia in atypical depression: toward a data-based reconceptualization of the borderline-bipolar II connection. *J Affect Disord*. 2003 Jan;73(1-2):87-98. doi: 10.1016/s0165-0327(02)00329-4.

- Perugi G, Toni C. Comorbidity between panic-disorder and bipolar disorder. *Journal of Psychopathology*; 2012, 18:75-81.
- Petty F. GABA and mood disorders: a brief review and hypothesis. *J Affect Disord*. 1995 Aug 18;34(4):275-81. doi: 10.1016/0165-0327(95)00025-i.
- Petroff OA. GABA and glutamate in the human brain. *Neuroscientist*. 2002 Dec;8(6):562-73. doi: 10.1177/1073858402238515.
- Pini S, Cassano GB, Simonini E et al. Prevalence of anxiety disorders comorbidity in bipolar depression, unipolar depression and dysthymia. *J Affect Disord*. 1997 Feb;42(2-3):145-53. doi: 10.1016/s0165-0327(96)01405-x.
- Pires AJ, Casanova CC, Quevedo Lde A et al. Panic disorder and psychoactive substance use in primary care. *Trends Psychiatry Psychother*. 2014 Jun;36(2):113-8. doi: 10.1590/2237-6089-2013-0042.
- Pius-Sadowska E, Kawa MP, Kłos P et al. Alteration of Selected Neurotrophic Factors and their Receptor Expression in Mouse Brain Response to Whole-Brain Irradiation. *Radiat Res*. 2016 Nov;186(5):489-507. doi: 10.1667/RR14457.1.
- Pompili M, Rihmer Z, Akiskal HS et al. Temperament and personality dimensions in suicidal and nonsuicidal psychiatric inpatients. *Psychopathology*. 2008;41(5):313-21. doi: 10.1159/000146069.
- Pompili M, Innamorati M, Giupponi G et al. Prädiktion des Suizidrisikos bei bipolar und unipolar depressiven Patienten: Wechselwirkung von Temperament und Persönlichkeit [Predicting risk of suicide in bipolar and unipolar depression: correlation between temperament and personality]. *Nervenarzt*. 2009 Mar;80(3):315-23. German. doi: 10.1007/s00115-008-2611-2.
- Pompili M, Innamorati M, Rihmer Z et al. Cyclothymic-depressive-anxious temperament pattern is related to suicide risk in 346 patients with major mood disorders. *J Affect Disord*. 2012 Feb;136(3):405-11. doi: 10.1016/j.jad.2011.11.011.
- Possl J, von Zerssen D. A case history analysis of the "manic type" and the "melancholic type" of premorbid personality in affectively ill patients. *Eur Arch Psychiatry Neurol Sci*. 1990;239(6):347-55. doi: 10.1007/BF01734540.
- Post RM, Rubinow ER, Uhde TW et al. Dysphoric mania: clinical and biological correlates. *Arch Gen Psychiatry*, 1989, 46:353-358. doi: 10.1001/archpsyc.1989.01810040059009.
- Provencher MD, Guimond AJ, Hawke LD. Comorbid anxiety in bipolar spectrum disorders: a neglected research and treatment issue? *J Affect Disord*. 2012 Mar;137(1-3):161-4. doi: 10.1016/j.jad.2011.12.001.
- Rajkowska G, Miguel-Hidalgo JJ. Gliogenesis and glial pathology in depression. *CNS Neurol Disord Drug Targets*. 2007 Jun;6(3):219-33. doi: 10.2174/187152707780619326.

Rao JS, Ertley RN, Rapoport SI et al. Chronic NMDA administration to rats up-regulates frontal cortex cytosolic phospholipase A2 and its transcription factor, activator protein-2. *J Neurochem.* 2007 Sep;102(6):1918-1927. doi: 10.1111/j.1471-4159.2007.04648.x

Réthelyi J. A pszichiátriai betegségek genetikai háttere. In: Füredi János, Németh Attila (szerk). *A pszichiátria magyar kézikönyve.* Medicina Könyvkiadó Zrt. Budapest. 2021, pp 52-53.

Rice F, Warner N. Pediatric Depression. *Epidemiology and Definitions. Neurobiology of Depression,* 2019, p.415.

Rihmer Z, Arató M, Szádóczy E et al. The dexamethasone suppression test in psychotic versus non-psychotic endogenous depression. *Br J Psychiatry.* 1984 Nov;145:508-11. doi: 10.1192/bjp.145.5.508.

Rihmer Z, Szádóczy E, Füredi J et al. Anxiety disorders comorbidity in bipolar I, bipolar II and unipolar major depression: results from a population-based study in Hungary. *J Affect Disord.* 2001 Dec;67(1-3):175-9. doi: 10.1016/s0165-0327(01)00309-3.

Rihmer Z, Angst A. Mood Disorders Epidemiology. In: Sadock BJ, Sadock VA (eds). *Comprehensive Textbook of Psychiatry.* 8th edition. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins, 2004.

Rihmer Z. Suicide risk in mood disorders. *Curr Opin Psychiatry.* 2007 Jan;20(1):17-22. doi: 10.1097/YCO.0b013e3280106868.

Rihmer A, Rozsa S, Rihmer Z et al. Affective temperaments, as measured by TEMPS-A, among nonviolent suicide attempters. *J Affect Disord.* 2009a;116(1-2):18-22. doi: 10.1016/j.jad.2008.10.024.

Rihmer A, Szilágyi S, Rózsa S, Gonda X, Faludi G, Rihmer Z. A gyermekkori abúzusok szerepe a felnőttkori szuicid magatartás kialakulásában [The role of childhood abuse in adult suicidal behaviour]. *Neuropsychopharmacol Hung.* 2009b;11(4):237-46. Hungarian. PMID: 20150661.

Rihmer Z, Angst J. Mood disorders – Epidemiology. In: Sadock BJ, Sadock VA, Ruiz P (Ed.) *Kaplan and Sadock's Comprehensive Textbook of Psychiatry,* 9th edition. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2009c, pp. 1645-1653.

Rihmer Z, Akiskal KK, Rihmer A et al. Current research on affective temperaments. *Curr Opin Psychiatry.* 2010 Jan;23(1):12-8. doi: 10.1097/YCO.0b013e32833299d4.

Rihmer Z, Szekeres Gy, Döme P. A bipoláris (mániás-depressziós) betegség klinikuma. In: Rihmer Z (szerk.) *Depresszió, bipoláris betegség és öngyilkosság-prevenció.* Oriold és társai; 2014, pp 89-120.

Rihmer Z, Gonda X. Temperament in Suicidal Behaviour. In: P. Courtet (ed.) *Understanding Suicide: From Diagnosis to Personalized Treatment.* Springer International Publishing Switzerland; 2016, pp 43-51.

- Roy-Byrne PP, Stang P, Wittchen HU et al. Lifetime panic-depression comorbidity in the National Comorbidity Survey. Association with symptoms, impairment, course and help-seeking. *Br J Psychiatry*. 2000 Mar;176:229-35. doi: 10.1192/bjp.176.3.229.
- Rovai L, Maremmani AG, Rugani F, Bacciardi S, Pacini M, Dell'Osso L, Akiskal HS, Maremmani I. Do Akiskal & Mallya's affective temperaments belong to the domain of pathology or to that of normality? *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2013;17(15):2065-79.
- Rózsa S, Rihmer A, Ko N et al. Az affektív temperamentum: a TEMPS-A kérdőívvel szerzett hazai tapasztalatok [Affective temperaments: psychometric properties of the Hungarian TEMPS-A]. *Psychiatr Hung*. 2006;21(2):147-60.
- Rózsa S, Rihmer Z, Gonda X et al. A study of affective temperaments in Hungary: internal consistency and concurrent validity of the TEMPS-A against the TCI and NEO-PI-R. *J Affect Disord*. 2008 Feb;106(1-2):45-53. doi: 10.1016/j.jad.2007.03.016
- Sadock BJ, Sadock VA, Ruiz P. Mood Disorders. In: Kaplan & Sadock's Synopsis of Psychiatry Behavioral Sciences/Clinical Psychiatry. Eleventh Edition. Wolters Kluwer 2015, pp 347-380.
- Saha S, Lim CCW, Cannon DL et al. Co-morbidity between mood and anxiety disorders: A systematic review and meta-analysis. *Depress Anxiety*. 2021 Mar;38(3):286-306. doi: 10.1002/da.23113.
- Sakai Y, Nishikawa M, Leyton M et al. Cortical trapping of alpha-[(11)C]methyl-1-tryptophan, an index of serotonin synthesis, is lower in females than males. *Neuroimage*. 2006. 33(3):815–824. doi:10.1016 /j.neuroimage.2006.08.004. Epub 2006 Sep 22. PMID: 16996279.
- Salvadore G, Quiroz JA, Machado-Vieira R et al. The neurobiology of the switch process in bipolar disorder: a review. *J Clin Psychiatry*. 2010 Nov;71(11):1488-501. doi: 10.4088/JCP.09r05259gre.
- Sanacora G, Gueorguieva R, Epperson CN et al. Subtype-specific alterations of gamma-aminobutyric acid and glutamate in patients with major depression. *Arch Gen Psychiatry*. 2004 Jul;61(7):705-13. doi: 10.1001/archpsyc.61.7.705.
- Savino M, Perugi G, Simonini E et al. Affective comorbidity in panic disorder: is there a bipolar connection? *J Affect Disord*. 1993 Jul;28(3):155-63. doi: 10.1016/0165-0327(93)90101-o.
- Schatzberg AF. Subtypes of Mood Disorders. In: Stein DJ., Kupfer DJ, Schatzberg AF. *Textbook of Mood Disorders*, 2006; pp 547-551.
- Schneider K. "Die Schichtung des emotionalen Lebens und der Aufbau der Depressionszustände". *Zeitschrift für die gesamte Neurologie und Psychiatrie*; 1920, 59: 281–286.



Schiele MA, Herzog K, Kollert L et al. Affective temperaments (TEMPS-A) in panic disorder and healthy probands: Genetic modulation by 5-*HTT* variation. *World J Biol Psychiatry*. 2020 Dec;21(10):790-796. doi: 10.1080/15622975.2019.1705999.

Schmidt NB, Korte KJ, Norr AM et al. Panic Disorder and Agoraphobia. In: Emmelkamp P and Ehring T (Ed.) *The Wiley Handbook of Anxiety Disorder*. 2014, pp 321-352.

Scola G, Andreazza AC. The role of neurotrophins in bipolar disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2015 Jan 2;56:122-8. doi: 10.1016/j.pnpbp.2014.08.013.

Seligman ME, 1975. *Helplessness: On Depression, Development, and Death*. San Francisco: W. H. Freeman.

Serretti A, Olgiati P. Profiles of "manic" symptoms in bipolar I, bipolar II and major depressive disorders. *J Affect Disord*. 2005 Feb;84(2-3):159-66. doi: 10.1016/j.jad.2003.09.011

Setiawan E, Wilson AA, Mizrahi R et al. Role of translocator protein density, a marker of neuroinflammation, in the brain during major depressive episodes. *JAMA Psychiatry*. 2015 Mar;72(3):268-75. doi: 10.1001/jamapsychiatry.2014.2427.

Shear MK, Cooper AM, Klerman GL et al. A psychodynamic model of panic disorder. *Am J Psychiatry*. 1993 Jun;150(6):859-66. doi: 10.1176/ajp.150.6.859.

Shear MK. Factors in the etiology and pathogenesis of panic disorder: revisiting the attachment-separation paradigm. *Am J Psychiatry*. 1996 Jul;153(7 Suppl):125-36. doi: 10.1176/ajp.153.7.125.

Sigel E. Mapping of the benzodiazepine recognition site on GABA(A) receptors. *Curr Top Med Chem*. 2002 Aug;2(8):833-9. doi: 10.2174/1568026023393444.

Sigitova E, Fišar Z, Hroudová J et al. Biological hypotheses and biomarkers of bipolar disorder. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2017 Feb;71(2):77-103. doi: 10.1111/pcn.12476.

Signoretta S, Marenmani I, Liguori A et al. Affective temperament traits measured by TEMPS-I and emotional-behavioral problems in clinically-well children, adolescents, and young adults. *J Affect Disord*. 2005 Mar;85(1-2):169-80. doi: 10.1016/S0165-0327(03)00100-9.

Silva RF, Mograbi DC, Amadeo LN et al. The relationship between affective temperament and suicide attempt, clinical history and current subclinical symptoms in bipolar disorder. *Diversitates International Journal*, 2017 (3):65-79.

Smoller JW, Finn CT. Family, twin, and adoption studies of bipolar disorder. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. 2003 Nov 15;123C(1):48-58. doi: 10.1002/ajmg.c.20013.

Sobanski T, Wagner G. Functional neuroanatomy in panic disorder: Status quo of the research. *World J Psychiatry*. 2017;7(1):12-33. Published 2017 Mar 22. doi:10.5498/wjp.v7.i1.12.

Solmi M, Pigato GG, Roiter B et al. Prevalence of Catatonia and Its Moderators in Clinical Samples: Results from a Meta-analysis and Meta-regression Analysis. *Schizophr Bull*. 2018 Aug 20;44(5):1133-1150. doi: 10.1093/schbul/sbx157.

Somers JM, Goldner EM, Waraich P, Hsu L. Prevalence and incidence studies of anxiety disorders: a systematic review of the literature. *Can J Psychiatry*. 2006 Feb;51(2):100-13. doi: 10.1177/070674370605100206.

Spoorthy MS, Chakrabarti S, Grover S. Comorbidity of bipolar and anxiety disorders: An overview of trends in research. *World J Psychiatry*. 2019;9(1):7-29. Published 2019 Jan 4. doi:10.5498/wjp.v9.i1.7

Stein MB, Uhde TW. Panic disorder and major depression. A tale of two syndromes. *Psychiatr Clin North Am*. 1988 Jun;11(2):441-61. Erratum in: *Psychiatr Clin North Am* 1988 Dec;11(4):following vii.

Stein MB, Walker JR, Anderson G et al. Childhood physical and sexual abuse in patients with anxiety disorders and in a community sample. *Am J Psychiatry*. 1996 Feb;153(2):275-7. doi:

Stein DJ, Hollander E, Rothbaum BO. *Textbook of Anxiety Disorders*. Second Edition. Panic Disorder/Agoraphobia. APA Publishing INC. Washington DC, London England;2009, pp 367-433.

Stahl SM. *Stahl's Essential Psychopharmacology. Neuroscientific Basis and Practical Applications*. Fourth Edition. Cambridge University Press, 2015. pp 237-283.

Sullivan PF, Daly MJ, O'Donovan M. Genetic architectures of psychiatric disorders: the emerging picture and its implications. *Nat Rev Genet*. 2012 Jul 10;13(8):537-51. doi: 10.1038/nrg3240.

Swann AC, Secunda S, Davis JM et al. CSF monoamine metabolites in mania. *Am J Psychiatry*. 1983 Apr;140(4):396-400. doi: 10.1176/ajp.140.4.396.

Szádóczy E, Papp Zs, Vitrai J, Rihmer Z, Füredi J. The prevalence of major depressive and bipolar disorders in Hungary. Results from a national epidemiologic survey. *J Affect Disord*. 1998 Sep;50(2-3):153-62. doi: 10.1016/s0165-0327(98)00056-1.

Szádóczy E, Papp Z, Vitrai J et al. A hangulat- és szorongásos zavarok előfordulása a felnőtt magyar lakosság körében [Prevalence of mood and anxiety disorders in the Hungarian adult population]. *Orvosi Hetilap*, 2000 Jan 2;141(1):17-22.

Szádóczy E, Rózsa S, Zámboi J et al. Anxiety and mood disorders in primary care practice. *Int J Psychiatry Clin Pract*. 2004;8(2):77-84. doi: 10.1080/13651500310004966.

Szekeres Gy, Bai-Nagy K, Rihmer Z. Depressziós zavarok. In: Füredi J, Németh A (szerk.). *A pszichiátria magyar kézikönyve*. Medicina Könyvkiadó Zrt. Budapest; 2005, pp 266-275.

Szekeres Gy, Rihmer Z. A depressziós betegségek klinikuma. Rihmer Z (szerk.). *Depresszió, bipoláris betegség és öngyilkosság-prevenció*. Oriold és társai; 2014, pp 11-41.

Szekeres Gy, Bai-Nagy K, Rihmer Z. Depressziós zavarok. In: Füredi J, Németh A, Lazáry J, Somlai Zs (szerk.). *A pszichiátria magyar kézikönyve*. Medicina Könyvkiadó Zrt. Budapest; 2021, pp 270-280.

Taylor MA, Abrams R. The phenomenology of mania. A new look at some old patients. *Arch Gen Psychiatry*. 1973 Oct;29(4):520-2. doi: 10.1001/archpsyc.1973.04200040066011.

Taylor MA, Abrams R. Catatonia. Prevalence and importance in the manic phase of manic-depressive illness. *Arch Gen Psychiatry*. 1977 Oct;34(10):1223-5. doi: 10.1001/archpsyc.1977.01770220105012.

Tiger M, Veldman ER, Ekman CJ et al. A randomized placebo-controlled PET study of ketamine's effect on serotonin<sub>1B</sub> receptor binding in patients with SSRI-resistant depression. *Transl Psychiatry*. 2020 Jun 1;10(1):159. doi: 10.1038/s41398-020-0844-4.

Tomassini A, Struglia F, Stratta P et al. Affective temperaments and residual symptoms in patients with mood and anxiety disorders. *Int J Psychiatry Clin Pract*. 2009;13(1):31-5. doi: 10.1080/13651500802369482.

Tondo L, Baldessarini R J. Bipolar (Manic-Depressive) Disorder. in *International Encyclopedia of the Social & Behavioral Sciences (Second Edition)*, 2015; pp 683-690.

Tretiakov A, Malakhova A, Naumova E et al. Genetic Biomarkers of Panic Disorder: A Systematic Review. *Genes (Basel)*. 2020 Nov 4;11(11):1310. doi: 10.3390/genes11111310.

Tringer L. A depressziók kognitív szemlélete. *Psychiatr Hung* 1986, 1 (1) 29-38.

Tringer L. Kognitív mechanizmusok súlyos depresszióban. 2000. *Hippocrates II/2*, 121-123.

Tringer L. Pszichoterápiák a depressziók kezelésében. In: *A pszichoterápia tankönyve*. Szőnyi G, Füredi J (szerk). 2008, pp 459-466.

Tunçel ÖK, Sarisoy G, Çetin E et al. Neurotrophic factors in bipolar disorders patients with manic episode. *Turk J Med Sci*. 2020 Jun 23;50(4):985-993. doi: 10.3906/sag-1907-70.

Vasa RA, Pine DS, Masten CL, et al. Effects of yohimbine and hydrocortisone on panic symptoms, autonomic responses, and attention to threat in healthy adults. *Psychopharmacology (Berl)*. 2009;204(3):445-455. doi:10.1007/s00213-009-1475-x.

Vazquez GH, Tondo L, Mazzarini L et al. Affective temperaments in general population: a review and combined analysis from national studies. *J Affect Disord*. 2012 Jun;139(1):18-22. doi: 10.1016/j.jad.2011.06.032.

Vazquez GH, Gonda X. Affective Temperaments and Mood Disorders: A Review of Current Knowledge. *Curr Psychiatry Rev*. 2013; 9:21-32. doi:10.2174/157340013805289617.

Vazquez GH, Gonda X, Lolic M et al. Suicidal Risk and Affective Temperaments, Evaluated with the TEMPS-A Scale: A Systematic Review. *Harv Rev Psychiatry*. 2018 Jan/Feb;26(1):8-18. doi: 10.1097/HRP.0000000000000153.

Venturello S, Barzega G, Maina G et al. Premorbid conditions and precipitating events in early-onset panic disorder. *Compr Psychiatry*. 2002 Jan-Feb;43(1):28-36. doi: 10.1053/comp.2002.29844.

Vieland VJ, Goodman DW, Chapman T et al. New segregation analysis of panic disorder. *Am J Med Genet*. 1996 Apr 9;67(2):147-53. doi: 10.1002/(SICI)1096-8628(19960409)67:2<147::AID-AJMG4>3.0.CO;2-P.

Vickers K, McNally RJ. Panic disorder and suicide attempt in the National Comorbidity Survey. *J Abnorm Psychol*. 2004 Nov;113(4):582-91. doi: 10.1037/0021-843X.113.4.582

Vieta E, Sánchez-Moreno J, Bulbena A et al. EDHIPO (Hypomania Detection Study) Group. Cross validation with the mood disorder questionnaire (MDQ) of an instrument for the detection of hypomania in Spanish: the 32 item hypomania symptom check list (HCL-32). *J Affect Disord*. 2007 Aug;101(1-3):43-55. doi: 10.1016/j.jad.2006.09.040.

Wachleski C, Salum GA, Blaya C et al. Harm avoidance and self-directedness as essential features of panic disorder patients. *Compr Psychiatry*. 2008 Sep-Oct;49(5):476-81. doi: 10.1016/j.comppsy.2008.03.003.

Walsh MA, Royal AM, Barrantes-Vidal N et al. The association of affective temperaments with impairment and psychopathology in a young adult sample. *J Affect Disord*. 2012 Dec 10;141(2-3):373-81. doi: 10.1016/j.jad.2012.03.016.

Webler RD, Coplan JD. Pathogenesis of Panic Disorder. In: Simon NM, Hollander E, Rothbaum BO, Stein DJ. *The American Psychiatric Association Publishing Textbook of Anxiety, Trauma and OCD-related Disorders Third Edition*. 2020. pp.373-384.

Westphal C. Die agoraphobie: eine neuropatische erscheinung. *Archiv fur Psychiatrie und Nervenkrankheiten*, 1872, 3:138–161.

White KS, Barlow DH. Panic Disorder. In: Barlow DH (ed). *Anxiety and Its Disorders: The Nature and Treatment of Anxiety and Panic*, 2nd ed. 2002, New York, Guilford.

Winokur G, Clayton P J & Reich T. *Manic depressive illness*. St. Louis, MO: C.V.. Mosby, 1969.

Witte TK, Joiner TE Jr, Brown GK et al. Factors of suicide ideation and their relation to clinical and other indicators in older adults. *J Affect Disord*. 2006 Aug;94(1-3):165-72. doi: 10.1016/j.jad.2006.04.005.

Woo J, Hong JP, Cho SJ et al. Bidirectional Association between First-Episode Panic Disorder and Major Depressive Disorder in a Nationwide General Population Survey in Korea. *J Korean Med Sci.* 2019 Jul 8;34(26):e181. doi: 10.3346/jkms.2019.34.e181.

## VI. Publikációk jegyzéke

### A PhD Értekezés alapjául szolgáló közlemények

**Belteczki Z**, Rihmer Z, Rozsa S, Ujvari J, Pompili M, Gonda X, Dome P. Affective Temperaments, Panic Disorder and Their Bipolar Connections. *Medicina (Kaunas)*. 2021 Mar 19;57(3):289. doi: 10.3390/medicina57030289. **IF: 2,43**

**Bélteczki Z**. A bipoláris affektív zavar nosológiai fejlődése [The nosological evolution of bipolar affective disorder]. *Psychiatr Hung*. 2016;31(2):119-35. Hungarian.

Rihmer Z, **Bélteczki Z**. A szorongásos betegségek felismerése és kezelése az alapellátásban. *Asszisztensképző* 2017/6.

**Belteczki Z**, Rihmer Z, Ujvari J. Klinikai jellemzők pszichotikus és nem pszichotikus bipoláris betegekénél [Clinical features of psychotic and non-psychotic bipolar patients]. *Neuropsychopharmacol Hung*. 2017 Jun;19(2):86-94. Hungarian.

Lang A, Papp B, Inancsi T, Dome P, Gonda X, Rihmer Z, **Belteczki Z**. The development of a short version of TEMPS-A in Hungarian non-clinical samples. *Neuropsychopharmacol Hung*. 2018 Mar;20(1):4-13.

**Belteczki Z**, Rihmer Z, Ujvari J, Lamis DA, Dome P. Differences in clinical characteristics between bipolar patients with current psychotic symptoms and those who have never been psychotic. *Psychiatr Danub*. 2018 Jun;30(2):183-188. doi: 10.24869/psyd.2018.183. **IF:0.683**

Pálinkás A, Sándor J, Papp M, Kőrösi L, Falusi Z, Pál L, **Bélteczki Z**, Rihmer Z, Döme P. Associations between untreated depression and secondary health care utilization in patients with hypertension and/or diabetes. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol*. 2019 Feb;54(2):255-276. **IF: 3.334**

**Bélteczki Z**. Az unipoláris major depresszió ellátásai kérdései – tanácsok az alapellátás számára. *Magyar Családorvosok Lapja*, 2019 (39): 33-36.

**Bélteczki Z**, Rihmer Z. Az affektív temperamentumok fogalma, jellemzőik, hatásuk a pszichiátriai zavarokra és a szuicid magatartásra [Definition and characteristics of affective temperaments, their effects on psychiatric disorders and suicidal behavior]. *Psychiatr Hung*. 2020;35(3):254-268. Hungarian

**Bélteczki Z**. A fiatal felnőttek szorongásos-depressziója a 21. században – „kapunyitási pánik” *Magyar Családorvosok Lapja*, 2020/5- 25-26.

**Bélteczki Z**, Rihmer Z. Bipoláris zavarok kivizsgálása és kezelése. Orvostovábbképző Szemle 2021, 6:33-38.

**Össz IF: 6,447**

## **PhD Értekezéshez nem kapcsolódó közlemények**

**Bélteczki Z**, Erdélyi A, Beszterci F. Puer aeternus [Puer aeternus]. Psychiatr Hung. 2011;26(2):112-9. Hungarian.

Rihmer Z, Dome P, Gonda X, **Bélteczki Z**. Az öngyilkossági veszély felmérése a rizikófaktorok hierarchikus osztályozása alapján [Assessing suicide risk based on a hierarchical classification of risk factors]. Neuropsychopharmacol Hung. 2017 Sep;19(3):131-136. Hungarian.

Darvai L, Rihmer Z, Balczár L, Cserháti Z, Túri G, **Bélteczki Z**, Kalabay L, Torzsa P. Az alkoholbetegség és a dohányzás interdiszciplináris vonatkozásai az alapellátás szemszögéből. LAM. 2017;27(6-7).

Rihmer Z, Dome P, Gonda X, Rihmer A, **Bélteczki Z**. Az öngyilkossági veszély felmérése a Rövid Szuicid Kérdőív segítségével – előzetes eredmények [Assessing suicide risk using the Brief Suicide Questionnaire - preliminary results]. Neuropsychopharmacol Hung. 2018 Mar;20(1):14-17. Hungarian.

Albert U, Speciani M, De Ronchi D, Atti AR, Maina G, **Bélteczki Z**, Pompili M, Rihmer Z. Factors associated with increased suicide risk in Obsessive-Compulsive Disorder. Journal of Psychopathology, 2018; 24:154.

**Bélteczki Z**. Gyermekkori traumatizáció férfiaknál- történeti vonatkozások, gyakoriság, jellemzők, következmények. [Childhood sexual traumatization in males - historical aspects, prevalence, characteristics, consequences]. Psychiatr Hung. 2020;35(2):111-125. Hungarian.

**Bélteczki Z**, Rihmer Z. Savant-szindróma – „Valamit valamiért” [Savant-syndrome - something for something?]. Neuropsychopharmacol Hung. 2020 Jun;22(2):60-71. Hungarian.

**Bélteczki Z**, Ujvari J, Dome P. Clozapine Withdrawal-Induced Malignant Catatonia or Neuroleptic Malignant Syndrome: A Case Report and a Brief Review of the Literature. Clin Neuropharmacol. 2021 Jul-Aug 01;44(4):148-153. doi: 10.1097/WNF.0000000000000462.  
**IF: 1,592**

Rihmer Z, **Bélteczki Z**. Depresszió, öngyilkosság és antidepresszívumok – Tények és tévhitek. Orvostovábbképző Szemle, 2021. 28(11): 30-34.

**Bélteczki Z.** Férfiak szexuális bántalmazása (irodalmi áttekintés és esetismertetés)  
Kuritárné Szabó Ildikó- Tjislár – Szabó Eszter (szerk). *Úgy szerettem volna, ha nem bántottak volna. A családon belüli gyermekkori traumatizáció, elmélet és terápia.* Oriold Kiadó 2015, pp 121-138.

**Bélteczki Zsuzsanna.** Jellegzetes ego-state ülések és KIP képek komplex gyermekkori bántalmazás áldozatánál (esetismertetés) Kuritárné Szabó Ildikó, Molnár Judit, Nagy Anikó: *Trauma eredetű disszociáció. Elmélet és Terápia. A Pszichológia gyakorlata sorozat.* Oriold és társai 2018, pp 449-458.

**Össz IF: 1,592**

### **A PhD Értekezés témájához kapcsolódó előadások**

**Bélteczki Z,** Erdélyi Á, Móré E Cs. A bipoláris zavar diagnózisának nehézségei szenvedélybetegek körében. MPT XIII. Vándorgyűlése (Miskolc 2007. január 24-27 ).

**Bélteczki Z.** A bipoláris affektív zavar neurobiológiai háttere. A Magyar Pszichiátriai Társaság Biológiai Pszichiátriai Egyesületének XXVII. Konferenciája. Budapest, 2016. november 23-25.

**Bélteczki Z,** Újvári J. Pszichotikus tünetek bipoláris zavarban szenvedő betegeinknél. MPT XXI. Vándorgyűlés, Siófok 2017. január 26-28.

**Bélteczki Z,** Rihmer Z, Újvári J. Az affektív temperamentumok és a komorbid affektív zavarok jelentősége a pánik-zavar klinikumában. MPT IX. Nemzeti Kongresszusa- A molekulától a lélekig – fejlődés a pszichiátriában, Debrecen, 2018.01.24-27.

**Bélteczki Z.** Bipoláris zavar régen és most. „A sors hullámvasútján” Richter Gedeon Nyrt Szimpóziuma. Magyar Pszichiátriai Társaság XII. Vándorgyűlése, 2019.01.23-26, Győr.

**Bélteczki Z.** Staging-modell és neuroprogresszió bipoláris zavarban. A biológiai pszichiátria korszerű eredményei. AZ MPT Biológiai Pszichiátriai Egyesületének XXXI. konferenciája, 2020.11.11-13.

**Bélteczki Z.** Virginia Woolf bipoláris zavara – Genetika, traumatizáció, neuroprogresszió? A biológiai pszichiátria korszerű eredményei. AZ MPT Biológiai Pszichiátriai Egyesületének XXXII. konferenciája, 2021.11.10-12.



## **PhD Értekezéshez nem kapcsolódó előadások**

**Bélteczki Z:** Óriások árnyékában. Sabine Spielrein a pszichoanalízis elfeledett úttörője. Pszich-mancipáció- Nemzetközi Pszichiátriai Kongresszus, Nyíregyháza, 2010.09.10.

**Bélteczki Z,** Erdélyi Á, Beszterci F. Puer Aeternus. MPT XVI.Vándorgyűlése, Sopron, 2011.01.26-29.

**Bélteczki Z,** Erdélyi Á. A depresszió fájdalma/ a krónikus fájdalomban szenvedő páciens depressziója. MPT XVII. Vándorgyűlése, Debrecen 2012.01.25-28.

**Bélteczki Z,** Erdélyi Á, Beszterci F. A múlt fogságában MPT XVIII. Vándorgyűlése, Győr, 2013.01.23-26.

**Bélteczki Z,** Kuritárné Szabó I, Erdélyi Á. Ellentétes erők MPT VIII. Nemzeti Kongresszus, Budapest, 2014.01.22-25.

**Bélteczki Z.** Férfiak szexuális bántalmazása. MPT XIX. Vándorgyűlése, Szeged, 2015.01.28-31.

**Bélteczki Z.** Történelmi traumatizáció transzgenerációs átadása a gyarmatosítások során. Integratív Pszichoterápiás Egyesület XIX. Konferenciája, Budapest, 2015.04.18.

**Bélteczki Z.** Gyermekkori bántalmazás szerepe bipoláris affektív zavarban és bipoláris-spektrum zavarokban. A pszichiátria jövője - utazás térben és időben A Magyar Pszichiátriai Társaság XX. Vándorgyűlése Nemzetközi részvétellel, Budapest, 2016.05.25-28.

**Bélteczki Z.** A korai kötődés neurobiológiai háttere. Kötődések egy életen át. Integratív Pszichoterápiás Egyesület XXI. Konferenciája, Budapest, 2017.03.18.

**Bélteczki Z.** A korai kötődés neurobiológiai háttere. A biológiai pszichiátria korszerű eredményei. A Magyar Pszichiátriai Társaság Biológiai Pszichiátria Egyesületének XXVIII. Konferenciája. Budapest, 2017. november 22-24.

**Bélteczki Z.** Idegtudomány+pszichoanalízis= neuropszichoanalízis? A Magyar Pszichiátriai Társaság Biológiai Pszichiátriai Egyesületének XXIX Konferenciája, Budapest, 2018.11.21-23.

**Béteczki Z** , Döme P, Gonda X, Újvári J, Rihmer Z. A jövőbeli öngyilkossági veszély felmérése 6-tételes Rövid Szuicid Kérdőívvel pszichiátria osztályon kezelt betegeinknél. „Kor kór nélkül” mentális egészség az idős korban. Magyar Pszichiátriai Társaság XII. Vándorgyűlése, Győr, 2019.01.23-26.

## **VII.Köszönetnyilvánítás**

Elsőként témavezetőmnek, Dr. Döme Péternek szeretném megköszönni, hogy időt és energiát nem kímélve segítette a dolgozat és az annak alapjául szolgáló cikkek megírását. Köszönöm a vizsgálatban résztvevő páciensek együttműködését, hozzájárulását. Köszönettel tartozom Prof. Dr. Tényi Tamásnak, aki lehetőséget adott arra, hogy csatlakozhassak a Pécsi Tudományegyetem Klinikai Idegtudományok Doktori Iskolához. Hálás vagyok Prof. Dr. Rihmer Zoltánnak folyamatos támogatásáért és értékes tanácsaiért. Külön köszönet illeti Dr. Kuritárné Dr. Szabó Ildikót és Prof. Dr. Bánki M. Csabát, akiktől sokat tanulhattam. Meghatározó volt számomra és pszichiáter identitásomat megalapozta Dr. Erdélyi Ágnes a Sántha Kálmán Szakkórház Orvosigazgatójának munkássága. Végül köszönöm a családomnak, hogy türelmesek voltak hozzám és bátorítottak.