

UNIVERZA NA PRIMORSKEM
FAKULTETA ZA MATEMATIKO, NARAVOSLOVJE IN
INFORMACIJSKE TEHNOLOGIJE

ZAKLJUČNA NALOGA
VLOGA PREHRANE PRI PREPREČEVANJU
DEPRESIJE

PIA LUCIJA KOS

UNIVERZA NA PRIMORSKEM
FAKULTETA ZA MATEMATIKO, NARAVOSLOVJE IN
INFORMACIJSKE TEHNOLOGIJE

Zaključna naloga

Vloga prehrane pri preprečevanju depresije

(The role of nutrition in preventing depression)

Ime in priimek: Pia Lucija Kos

Študijski program: Biopsihologija

Mentor: doc. dr. Matej Kravos

Koper, julij 2019

Ključna dokumentacijska informacija

Ime in PRIIMEK: Pia Lucija KOS

Naslov zaključne naloge: Vloga prehrane pri preprečevanju depresije

Kraj: Koper

Leto: 2019

Število listov: 46 Število slik: 5

Število referenc: 70

Mentor: doc. dr. Matej Kravos

Ključne besede: Duševna motnja depresija, prehrana, preventiva, Sredozemska dieta

Izveček: Depresija spada med najpogostejše duševne motnje in v veliki meri vpliva na posameznikovo vsakodnevno nefunkcionalnost. Govorimo o kompleksni duševni motnji, s katero se spopada več kot 322 milijonov ljudi, število ranljivih populacij pa z vsakim letom strmo narašča. Za nastanek depresivne motnje je potreben preplet več dejavnikov, ki pri posamezniku sprožijo spremembe na ravni telesnega delovanja, čustvovanja, vedenja ter mišljenja. Eden izmed ključnih dejavnikov za nastanek depresije je stres, ki povzroči motnje na imunskem, endokrinem in avtonomnem živčnem sistemu. Z okrepitevijo le-teh sistemov lahko podpremo telo do te mere, da bo odpornejše na stres. V svetu se na področju prehrane in depresije širijo raziskave, s katerimi ugotavljajo preventivne vzorce in načine prehranjevanja, ki predstavljajo uravnotežen in zdrav slog prehranjevanja. Do sedaj se je na področju sredozemske prehrane oblikovalo največ raziskav, ki trdijo, da le-ta zagotavlja našemu telesu ustrezno energijsko in hranilno vrednost. Vsebuje namreč hrano, bogato z omega-3-maščobnimi kislinami, vitamini B-kompleksa, potrebnimi elementi mineralov, cinka ter hranili z antioksidativnimi lastnostmi. Kljub raznolikim raziskavam imamo do danes le omejene dokaze o povezavi zdravih načinov prehranjevanja in depresije. Dodatno raziskovanje na tem kompleksnem področju nam bo omogočilo dobiti celostni vpogled v skupek raznolikih hranil, ki lahko preventivno delujejo na naše zdravje.

Key words documentation

Name and SURNAME: Pia Lucija KOS

Title of the final project paper: The role of nutrition in preventing depression

Place: Koper

Year: 2019

Number of pages: 46

Number of figures: 5

Number of references: 70

Mentor: Assist. Prof. Matej Kravos, PhD

Keywords: Depression, nutrition, prevention, Mediterranean Diet

Abstract: Depression is a mood disorder that strongly affects the individual's everyday non-functionality. We are examining a complex mental disorder that affects more than 322 million people across the world, with the number of vulnerable populations increasing steadily with each passing year. The emergence of depressive disorders is an amalgamation of several factors which cause changes on the levels of physical activity, emotion, behaviour and thought process in the individual. One of the key factors that cause depression is stress, which causes disruptions of the immune, endocrine and autonomic nervous system. By strengthening these systems, we can support the body to the point of being more resilient to stress. Research into nutrition and depression to identify preventive and eating patterns that would represent a balanced and healthy eating style is spreading worldwide. So far the most research has been carried out about the Mediterranean diet. The results claim that it provides adequate energy and nutritional values to our body. It contains foods rich in omega-3 fatty acids, B-complex vitamins, zinc and antioxidant properties. Despite the diverse research we have only limited evidence of the relation between diet and mental health. Further research in this complex area will enable us to gain a comprehensive insight into the set of diverse nutrients that can preventively affect our health.

ZAHVALA

Srčno bi se rada zahvalila svoji družini, ki je vame nenehno vlivala moč ter mi zaupala in stala ob strani na vsakem koraku tekom študija.

Zahvaljujem se tudi Matevžu, ki je verjel vame od samega začetka in prijateljem, ki so me med študijem spominjali, kaj je zares pomembno v življenju.

Na koncu pa bi zahvalo namenila tudi mentorju doc. dr. Mateju Kravosu za potrpežljivost, za vse usmeritve in strokovno pomoč pri pisanju zaključne naloge.

KAZALO VSEBINE

1	UVOD.....	1
2	DEPRESIJA	3
3	EPIDEMIOLOGIJA DEPRESIJE.....	4
4	KLASIFIKACIJA DEPRESIJE	4
5	SIMPTOMATIKA	4
6	VZROKI ZA RAZVOJ DEPRESIVNE MOTNJE	6
6.1	Genetski dejavniki	6
6.2	Psihološka ranljivost.....	7
6.3	Okoljski stres	8
6.3.1	Nevroanatomija	8
6.3.2	Akutni stres.....	9
6.3.3	Kronični stres.....	11
7	PATOFIZIOLOŠKO RAZUMEVANJE DEPRESIJE	12
7.1	Monoaminska hipoteza	12
7.2	Serotonergična in noradrenergična hipoteza.....	13
7.2.1	Serotonin.....	13
7.2.2	Noradrenalin	14
7.3	Nevrotrofična hipoteza	15
7.4	Glukokortikoidna hipoteza	16
7.5	Hipoteza nevronske omrežij	17
7.6	Homeostaza.....	18
8	PREHRANA IN DUŠEVNO ZDRAVJE	19
8.1	Prehrana danes	19
8.2	Povezava med makrohranili ter depresijo.....	20
8.2.1	Ogljikovi hidrati	20
8.2.2	Beljakovine.....	22
8.2.3	Maščobe.....	23
8.3	Povezava med mikrohranili ter depresijo	24
8.3.1	Cink	24
8.3.2	Vitamini B-kompleksa.....	24
8.4	Antioksidanti.....	25
9	SREDOZEMSKI NAČIN PREHRANJEVANJA.....	26
10	MOŽGANI IN PREHRANA.....	28
10.1	Črevesna mikrobiota	29
10.2	Vpliv sredozemske prehrane na stopnjo plazmatskega BDNF pri ljudeh.....	30
11	POMANJKLJIVOSTI RAZISKAV	31
12	SKLEPI.....	33
13	VIRI IN LITERATURA.....	34

KAZALO SLIK

<i>Slika 1.</i> Hipotalamus-hipofizna-nadledvična (HHN) os (Meyer in Quenzer, 2013).	10
<i>Slika 2.</i> Slika opisuje normalno aktivacijo in kronično hiperaktivacijo hipotalamus-hipofiza-nadledvičnem (HHN) osi, povzročene s stresom (povzeto po Vashist in Schneider, 2014).	11
<i>Slika 3.</i> Podobnost serotoninske in noradrenergične poti (povzeto po Meyer in Quenzer, 2013).	15
<i>Slika 4.</i> Regulacija HHN-osi preko amigdal, hipokampusa in kortizola (povzeto po Meyer in Quenzer, 2013).	17
<i>Slika 5.</i> Prehranska piramida sredozemskega načina prehranjevanja. (povzeto po Oliviero, Punzi in Spinella, 2009).	28

1 UVOD

Človek je v vsakdanjem življenju obdan s stresorji iz okolja, ki vplivajo na njegovo razpoloženje (Erzar, 2007). Za posameznika je značilno, da njegovo razpoloženje niha in prehaja iz enega stanja v drugega. Za to so največkrat krivi zunanji vzroki, le-ti pa so lahko tudi prikriti, prepleteni, torej jih težko ločimo od posameznikove osebnosti in njegovih preteklih izkušenj. Vpliv stresnih dogodkov na razpoloženje je v veliki meri odvisen od posameznikovih notranjih zmožnosti za soočanje s stresom (Pinel, 2011). K osebnostni trdnosti prispevajo boljša socialna podpora, zdrav življenjski slog in sposobnost za predelavo stresa, kot sta zaupanje vase in osebnostna stabilnost. Prav zaradi tega se določeni posamezniki s stresno situacijo soočijo hitreje in brez dolgotrajnih posledic (Erzar, 2007).

Kljub temu da se je že večina ljudi srečala z depresivnim razpoloženjem, se zaveda, da bo negativno razpoloženje minilo in se vrnilo v normalno stanje. Pričakovanja, da bo depresivno razpoloženje minilo, posamezniki z depresijo nimajo. Mislijo, da je občutek potrtosti in brezupnosti posledica njihovega neuspešnega, nezanimivega in nevrednega življenja. Posamezniku upade volja, saj je bil njegov dolgotrajni boj s stresom prevelik in preobremenjujoč (Erzar, 2007). Znaki in simptomi depresije so usmerjeni k patološki žalosti, le-ta pa vodi do telesne izčrpanosti. Kronična utrujenost in motnje pri prehranjevanju spremenijo posameznikov ritem življenja. Motnja se nagiba k ponovnemu periodičnemu ali cikličnemu vračanju v patološko stanje, kar človeka znatno zaznamuje. Osnova za nastanek posamičnih epizod motnje je največkrat povezana z genetsko predispozicijo, razvojnimi dejavniki v otroštvu, travmo, obremenjenostjo, medosebnimi odnosi, življenjskim slogom in s stresnimi vplivi iz okolja (Flint in Kendler, 2014).

Govorimo o zapleteni duševni motnji, ki v veliki meri vpliva na posameznikovo nefunkcionalnost pri opravljanju nalog v vsakdanjem življenju. Spremembe se navzven kažejo v posameznikovem doživljanju odnosov in dogodkov (Erić in Timotijević, 2012). Njegova interpretacija zunanjega sveta je zato velikokrat neresnična in ne odraža realnega stanja prav zaradi simptomov, ki osebo zaznamujejo (Inštitut za razvoj človeških virov, 2018). Motnje razpoloženja ne povzročajo izzivov le posamezniku, ki se spopada z njo, temveč tudi ljudem, s katerimi je v interakciji. Stiska se tako prenese na bližnje pa tudi na širši družbeni krog, v katerega je oseba vpeta (Temnik in Marušič, 2009).

Stres je eden izmed ključnih dejavnikov za nastanek depresije, ki pri posamezniku povzroči motnje na endokrinem, imunskem in avtonomnem živčnem sistemu. S preventivnimi ukrepi lahko na tem mestu podpremo telo in zmanjšamo tveganje za nastanek depresije. Eden izmed osnovnih preventivnih dejavnikov je zdrav in uravnotežen

način prehranjevanja. S pravilnimi načini in vzorci prehranjevanja lahko človek okrepi telo do te mere, da postane odpornejši na eksogen in endogen stres (Akil idr., 2018).

Namen zaključne teoretske naloge je podrobneje raziskati preventivne vplive prehrane pri preprečevanju depresije. Poleg tega želim dobiti vpogled v to, kako lahko s prehrano dosežemo spremembe na ravni možganov in telesa pred in v času depresije. Cilj naloge je predstaviti novejša raziskava s področja prehrane in duševnih motenj ter oblikovati celostni preventivni pregled zdrave in uravnotežene prehrane v izogib depresije.

2 DEPRESIJA

Motnjam razpoloženja, kamor spada depresija, pravimo tudi afektivne motnje, s katerimi poimenujemo razpoloženja in čustvene plati, ki so pri teh motnjah v ospredju (Erzar, 2007). Gre za stanje sprememb v moči in legah čustvovanja, njihova intenziteta je visoka in dolgotrajna (Inštitut za razvoj človeških virov, 2019). Nihanje v razpoloženju in počutju največkrat prepoznamo šele po daljšem časovnem obdobju, saj se prepleta s številnimi drugimi telesnimi simptomi. V današnjem svetu predstavljajo velik problem prav zaradi nefunkcionalnosti posameznika in negativnega vpliva na njegov družbeni krog (Erić in Timotijević, 2012).

Vsak človek je bil že kdaj potr, hkrati je doživiljal občutke nemoči, ni imel volje, energije tudi za tiste stvari, ki so ga včasih veselile (Meyer in Quenzer, 2013). Stanje žalosti in potrtosti je odgovor na negativno situacijo ali dogodek, ki se je posamezniku pripetil (npr. izguba službe, bližnjih, razočaranje zaradi nedoseženega cilja itd.). Kljub potrtemu razpoloženju ni nujno, da oseba doseže globino žalosti in razvije depresijo (Milčinski, 1986). Takemu stanju pravimo reaktivna depresija, ki je še ne moremo opredeliti kot duševno motnjo, saj ni ponavljajoča in traja manj časa kot patološka depresija. Slednja je kronična motnja, pri kateri narašča pogostost in resnost epizod. Je intenzivna, ponavljajoča in traja dlje časa, kar pri posamezniku povzroči odstopanje od običajnega in učinkovitega delovanja (Akil idr., 2018).

Za depresivno motnjo sta najznačilnejša simptoma disforije in anhedonije (Meyer in Quenzer, 2013). To stanje nelagodja in nezadovoljstva sproži čustveno stisko, v nekaterih primerih celo fizično. Stiska se izrazi v obliki telesne bolečine, doživljanje njene intenzitete pa je odvisno od posameznikovih misli in čustvenega stanja (Temnik in Marušič, 2009).

Osebe, ki se spopadajo s katero od duševnih motenj, v približno devetinšestdesetih odstotkih navajajo telesne simptome (Verhaak, Heijmans, Peters in Rijken, 2005). Zato je včasih težko ločiti med telesnim in duševnim obolenjem. Največkrat se poleg glavnih telesnih simptomov pojavijo kronične bolečine v vratu, hrbtu in težave v gastrointestinalnem traktu (Haug, Mykletun in Dahl, 2004). Posamezniki potožijo o telesni bolečini, ki je pogosto znak duševne motnje. Duševno nelagodje lahko v nekaterih primerih prispeva k pojavu ali napredovanju telesne bolezni in otežuje posameznikovo zdravljenje (Temnik in Marušič, 2009). Raziskavi kažeta, da se depresija pogosteje razvije pri ljudeh, ki že imajo katero od telesnih bolezni, posamezniki z depresijo pa so dovzetnejši za razvoj telesnih bolezni (Cohen, Pine, Must, Kasen in Brook, 1998; Verhaak, Heijmans, Peters in Rijken, 2005).

3 EPIDEMIOLOGIJA DEPRESIJE

Depresivna motnja je motnja razpoloženja in je ena izmed najpogostejših duševnih motenj (Smith, 2014). Po podatkih Svetovne zdravstvene organizacije (SZO) (2017) depresija predstavlja več kot 322 milijonski delež populacije, ki se spopada s to motnjo. Razširjena je po vsem svetu in s tem predstavlja globalni problem. Znanstveniki napovedujejo, da bo do leta 2030 depresija na vrhu seznama bolezni z največjim tveganjem za prezgodnjo smrt in izgubo sposobnosti za delo.

Število ljudi z omenjeno motnjo se je od leta 2005 do 2015 povečalo za 18,4 odstotka. Naraščajoče število je odraz rasti svetovnega prebivalstva in povečanja starostnih skupin z večjim tveganjem za razvoj depresije. Depresija je najpogostejša pri starejših odraslih (WHO, 2017). Pogostejše je prisotna pri ženskah, čeprav pri moških tveganje za razvoj naraste v pozni odraslosti zaradi ločitev, zlorabe alkohola, kroničnih bolečin, neugodnega ekonomskega statusa in pomanjkanja socialnih stikov (Akil idr., 2018). Pri ženskah, starih med 55 in 74 let, je prevalenca nad 7,5 odstotki, medtem ko pri moških znaša 5,5 odstotkov. Depresija se pojavlja tudi pri otrocih in mladostnikih, vendar je njena razširjenost nižja v primerjavi s starejšimi (WHO, 2017).

Kljub temu da so ljudje vedno bolj ozaveščeni o depresiji, je po nekaterih državah še vedno prisotna stigmatizacija in neučinkovita terapevtska ter nezadostna preventivna oskrba (Smith, 2014).

4 KLASIFIKACIJA DEPRESIJE

Depresivne motnje spadajo v novem Diagnostičnem in statističnem priročniku duševnih motenj (DSM-V) pod motnje razpoloženja (American Psychiatric Association, 2013). Razdeljene so v devet kategorij in se med seboj razlikujejo po trajanju, času pojavljanja in etiologiji. V nadaljevanju bom pozornost namenila splošnim skupnim simptomom depresije, kot je prisotnost žalostnega, brezvoljnega in potrtega razpoloženja. Tem osnovnim znakom se pridružujejo še telesni simptomi in spremembe na kognitivni ravni.

5 SIMPTOMATIKA

Glavni simptomi depresivne motnje se nanašajo na cel spekter posameznikovega delovanja. Simptomi se kažejo na področju čustvovanja, kognicije, socialnega vedenja in telesnega delovanja (Erić in Timotijević, 2012).

Za depresijo so značilne epizode, ki trajajo vsaj dva tedna (čeprav večina epizod traja dlje časa) in vsebujejo vsaj pet od devetih simptomov:

- depresivno razpoloženje,
- izguba zanimanja ali užitka,
- občutki nevrednosti ali krivde,
- ponavljajoče samomorilne misli in ideje,
- izguba ali povečanje telesne mase,
- motnje spanja,
- utrujenost,
- oslABLJENA pozornost in
- psihomotorne motnje (Gelder, Lopez-Ibor in Andreasen, 2000).

V obdobju depresije se pojavijo neprijetna čustva, kot so žalost, potrto, tesnoba in nemoč. Posameznik kaže žalosten izraz s podaljšanimi gubami na obrazu, s spuščeni vekami (Veradguthova guba) in podočnjaki (Milčinski, 1986). Intenzivna bolečina tako na telesni kot duševni ravni posameznika navda s temačnimi in težkimi mislimi, npr. v življenju ne vidim več smisla, sem nevreden/na, nisem sposoben/na, ni mi pomoči. Pojavijo se težave pri koncentraciji in zavrtost pri mišljenju. Na ravni telesnih funkcij se pri posamezniku kaže motorična agitacija ali zavrtost in bolečine, npr. v hrbtu, prsih, trebuhu, glavi ... (Akil idr., 2018).

Posameznik v obdobju depresije izgubi zanimanje in užitek za večino stvari, tudi za tiste, ki so ga včasih veselile. Ta pojav se imenuje anhedonija. Razpoloženska motnja posameznika izmuči do te mere, da se začne umikati iz svojega običajnega življenja, predvsem od socialnih interakcij. Posamezniki z depresijo imajo spremenjeno percepcijo samih sebe in drugih. Imajo občutek, da je njihovo potrto stanje posledica njihovega ničvrednega življenja. Sebe dojemajo kot nezanimive in brezupne. Zaradi občutka krivde, žalosti in obupa se posamezniki počutijo manjvredno in nekoristno tudi v družbi. Nimajo volje za iskanje rešitev, saj je teža njihovih obremenitev preprosto prevelika (Erić in Timotijević, 2012).

Motnje hranjenja so ene izmed glavnih simptomov depresije. Negativna čustva in depresivno razpoloženje lahko vplivajo na prehranjevalne vzorce posameznika. Najpogosteje izgubijo apetit, vendar se lahko v manjši meri pojavi želja po prenajedanju (Paans idr., 2019). Pogoste so tudi motnje spanja, ki se kažejo kot nespečnost in posledično povečana utrujenost (Erić in Timotijević, 2012).

Omenjeni simptomi se med seboj povezujejo in prepletajo. Prav tako se simptomatika pri depresiji razlikuje od posameznika do posameznika in se spreminja skozi čas. Vsak posameznik doživlja to motnjo na svoj način in se spoprijema z nelagodnim počutjem subjektivno (Greenberg in Watson, 2006).

6 VZROKI ZA RAZVOJ DEPRESIVNE MOTNJE

Za razvoj depresije je odgovornih več dejavnikov, ki jih razdelimo na tri kategorije: na biološko, psihološko in socialno komponento. Med seboj se povezujejo in vplivajo druga na drugo. V določenih pogojih okrepijo posameznikovo ranljivost ter povzročijo razvoj te motnje (Meyer in Quenzer, 2013). Med biološke dejavnike tveganja za nastanek depresije uvrščamo genetsko osnovo, travme, prehrano, spremembe v delovanju živčnih prenašalcev, vnetja in okužbe. Psihološki dejavniki zajemajo osebnostne dejavnike, razvojne motnje in psihološke stresorje, socialni dejavniki tveganja pa medosebne odnose, družino, socialno-ekonomski status in okoljski stres (Erzar, 2007).

Znanstveniki trdijo, da je za nastanek depresivne motnje potreben preplet več dejavnikov. Število elementov, odgovornih za razvoj depresije, je različno pri vsakem posamezniku posebej (Inštitut za razvoj človeških virov, 2019), vendar se motnja največkrat razvije zaradi hudih stresnih dogodkov (Erzar, 2007).

6.1 Genetski dejavniki

Genetski dejavniki igrajo pomembno vlogo pri razvoju depresije in temeljijo na raziskavah o družinah. Biološka ranljivost za nastanek depresije je večja pri družinah, kjer je že bila ugotovljena zmerna ali huda depresija. Na njen pojav lahko vpliva genska predispozicija, vendar so za razvoj odgovorni tudi drugi dejavniki (Flint in Kendler, 2014).

Geni, ki so odgovorni za nastanek depresije, še niso znani. Kljub temu raziskave ponujajo dokaze o tem, da za depresijo ni odgovoren samo en gen. Več prekrivajočih se genov za anksioznost in nevroticizem prispeva k temu, da se v določenem življenjskem obdobju pri posamezniku pojavi depresija (Gelder, Lopez-Ibor in Andreasen, 2000). Posameznik tako prevzame le večjo občutljivost na stres in ranljivost za njen razvoj (Inštitut za razvoj človeških virov, 2019).

Raziskave potrjujejo, da je genska ranljivost za razvoj depresije večja pri ženskah kot pri moških (v razmerju 2 : 1) (Gelder, Lopez-Ibor in Andreasen, 2000). V študiji sta Jonathan Flint in Kenneth Kendler (2014) opisala, da so pri razvoju depresije izražene razlike v genih med moškimi in ženskami. Od tod se pokaže potreba, da se pri etiologiji depresije

poleg bioloških faktorjev osredotočimo tudi na genske (spol), socialne (stres, življenjski dogodki in izkušnje) ter psihološke vzroke (osebnost, vzgoja) (Erzar, 2007).

6.2 Psihološka ranljivost

Psihološke teorije govorijo o tem, da je odkrivanje vzrokov za pojav depresije pri vsakem posamezniku drugačno (Ingram, 2003). Vsak človek ima edinstven značaj in temperament, hkrati so poleg njih prisotne še čustvene in življenjske izkušnje, ki v določenih primerih lahko vodijo v ranljivost posameznika. Pomanjkanje starševske skrbi in neugodni dogodki iz otroštva se lahko izrazijo kasneje v odraslosti in se kažejo kot težave v ljubezni, navezovanju, načinu dela ali preživljanju prostega časa z drugimi. Psihološki faktorji delujejo kot direktni, indirektni ali kot delni dejavniki, ki so v zapleteni interakciji z življenjskimi situacijami (Erić in Timotijević, 2012).

Nestabilna samopodoba, obrambni mehanizmi (kot so represija, premeščanje, zanikanje, projekcija ...) in slabša sposobnost uravnavanja stresa so lahko posledica nezagotovljenih čustvenih in razvojnih spodbud v otroštvu. Avtoritaren in permisiven način vzgoje z dodatnimi travmatičnimi dogodki zaradi spolnih zlorab, drog, alkoholizma, zavračanja, zanemarjanja ali smrti staršev na otroku pustijo trdovratne posledice (Inštitut za razvoj človeških virov, 2019).

Raziskave potrjujejo vpliv vzgojnih procesov na otroka tudi kasneje v življenju. Starši otroku predstavljajo model, po katerem se le-ta uči in razvija (Erić in Timotijević, 2012). Prav zato je pomembno, da otrok pridobi znanja o ustrezni komunikaciji, ljubezni, podpori, načinu življenja (aktivni življenjski slog in zdravo prehranjevanje) in o spoštovanju. Izguba družinskega člana, ločitev in starševska zavrnitev lahko vodi do negotovih oblik navezovanja. Posledice se lahko kažejo v nizkem samovrednotenju prav zaradi tega, ker se otrok krivi za nastale dogodke (ločitev, nasilje, smrt itd.). Počuti se nevrednega in slabega. Večina otrok se tako razvije v odrasle, ki se soočajo z naučeno nemočjo in razvijejo manj učinkovite strategije spopadanja s stresom (Inštitut za razvoj človeških virov, 2019).

Ugotovili so, da na razvoj depresije vplivajo tudi določene osebnostne lastnosti, ki posameznika naredijo ranljivejšega. Impulzivnejši, pretirano anksiozni in obsesivni posamezniki imajo večjo možnost za nastanek depresije (Gelder, Lopez-Ibor in Andreasen, 2000).

Negativne zgodnje izkušnje vodijo do splošnega občutka nepredvidljivosti in nenadzorovanosti nad življenjskimi dogodki, ki se skupaj s povišano vznburjenostjo simpatičnega živčnega sistema razvijajo v motnje razpoloženja (Pinel, 2011).

6.3 Okoljski stres

Okoljski stres je eden izmed ključnih dejavnikov za nastanek depresije. Prav tako ima velik pomen pri razumevanju depresije, saj lahko pojasni nevroendokrine in imunske spremembe pri posameznikih z depresivno motnjo. Ena izmed razlag opisuje, da si vsak posameznik interpretira dogodke in situacije na drugačen način. Nekateri posamezniki ne razvijejo patološke motnje tudi po najhujših stresnih dogodkih, medtem ko drugi tega ne zmorejo. Genetika, osebnostne lastnosti, način življenja, medosebni odnosi in izkušnje iz otroštva vplivajo na to, kako in na kakšen način bo posameznik odreagirjal (fizično in vedenjsko) na vsakdanji stres (Meyer in Quenzer, 2013).

6.3.1 Nevroanatomija

Obstaja vzročno-posledična zveza med depresijo in kroničnim stresom. Jasno je, da možgani reagirajo na stres in da stres vodi do endokrinih sprememb v telesu. Možgani okoljski stres zaznajo preko informacij iz okolja in pripravijo organizem na ustrezen odziv. Le-ta začne odgovarjati na stres tako, da spodbudi avtonomni živčni sistem, endokrini živčni sistem in imunski sistem (Meyer in Quenzer, 2013).

Možgani so struktura, ki igra ključno vlogo pri sprejemanju informacij iz okolja ter ustvarjanju odgovora na stres. Obstajajo regije in strukture v možganih (najpomembnejše bom omenila v nadaljevanju), ki sodelujejo pri uravnavanju stresa. Kljub poznavanju teh struktur možgani delujejo kot omrežja, v katerih se po več različnih regijah širijo informacije (Kolassa in Elbert, 2007).

Hipotalamus je možganska struktura, povezana s številnimi nevronskimi potmi, ki vodijo do izvršilnih centrov v možganih. Med drugim je ključen pri uravnavanju človekovega prehranjevanja, saj nadzoruje lakoto, sitost in žejo. Pomemben je tudi pri uravnavanju telesne temperature, biocirkadianega dnevnega ritma, agresivnega obnašanja, spanja, budnosti in delovanja avtonomnega živčnega sistema. Hkrati deluje na hipokampus, ki lahko zavira hipotalamus-hipofizo-nadledvično (HHN) os (Cacioppo in Berntson, 2011). Hipokampus je struktura v možganih, ki omogoča prepoznavanje in povezovanje različnih kontekstov iz preteklosti. Skrbi, da se ob nenevarni situaciji odziv umiri na način, da vključi parasimpatični živčni sistem, katerega funkcija je umiritev telesnih odzivov. Informacije iz okolja nadzira prefrontalni korteks, ki poda realno sliko o dogodku iz okolja. Dorzolateralni del prefrontalnega korteksa omogoča razmišljanje o preteklih izkušnjah ter pomaga pri sprejemanju odločitev in pri usmerjanju pozornosti na pomembne spomine, zaznave itd. Odgovoren je za hoteno delovanje in nadzira kognitivno doživljanje ter vedenje. Ventromedialni del pa je povezan z amigdalmi tako, da uravnava čustveno

odzivanje in posledično vpliva na posameznikovo socialno vedenje (Inštitut za razvoj človeških virov, 2019).

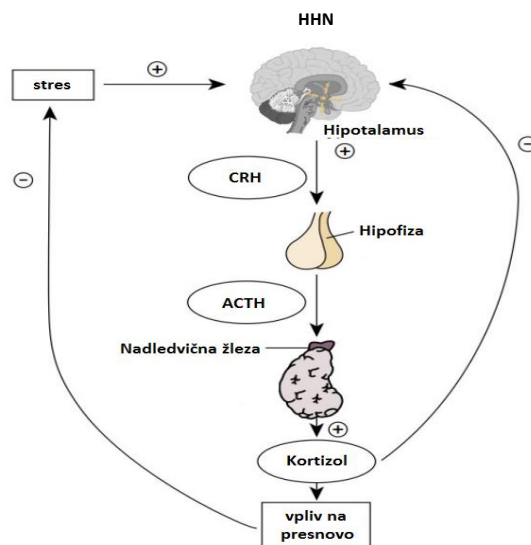
Amigdale predstavljajo dve mandlju podobni strukturi, ki sta locirani v medialnem temporalnem režnju možganov. So del limbičnega sistema in imajo pomembno vlogo pri regulaciji odzivanja na stres. Njihova funkcija je v uravnavanju stresnih odzivov ter obveščanju organizma o potencialnih nevarnostih iz okolja. Ta struktura vsebuje tudi čustvene spomine, ki posameznika ob podobnih dogodkih spomnijo na izkušnje iz preteklosti (Inštitut za razvoj človeških virov, 2019).

6.3.2 Akutni stres

Akutni stres se pojavi ob nenadnem neugodnem dogodku ali situaciji, ki v organizmu izzove stresno stanje. Na podlagi prejetih informacij iz amigdal se aktivira simpatični živčni sistem, ki organizem pripravi na akcijo. Sredica nadledvičnih žlez je povezana s simpatičnim živčnim sistemom – ta se aktivira ob zaznanem stresu. Kromafinske celice znotraj sredice se na stres odzovejo z izločanjem adrenalina in noradrenalina (Filipovic in Pajovic, 2009).

Ob akutnem stresu se presnova poveča, saj telo potrebuje dodatno energijo v obliki glukoze. Zaradi sproščanja adrenalina se organizmu poviša srčni utrip in zviša krvni tlak. Krvne žile se razširijo, dihanje se okrepi, poveča se tudi znojenje. Kri je usmerjena proč od organov, ki so zadolženi za prebavo. Posledica tega je povečan dotok količine krvi v možgane in mišice za potrebe fizične aktivnosti (Meyer in Quenzer, 2013).

Drugi, nekoliko počasnejši odziv na stres je v aktivaciji hipotalamus-hipofiza-nadledvične (HHN) osi, kjer pride do sproščanja steroidnih hormonov iz skupine glukokortikoidov. Učinek sproščanja adrenalina se pokaže v nekaj sekundah, medtem ko se učinek sproščanja glukokortikoidov pojavi v nekaj minutah (Erić in Timotijević, 2012).



Slika 1. Hipotalamus-hipofizna-nadledvična (HHN) os (Meyer in Quenzer, 2013).

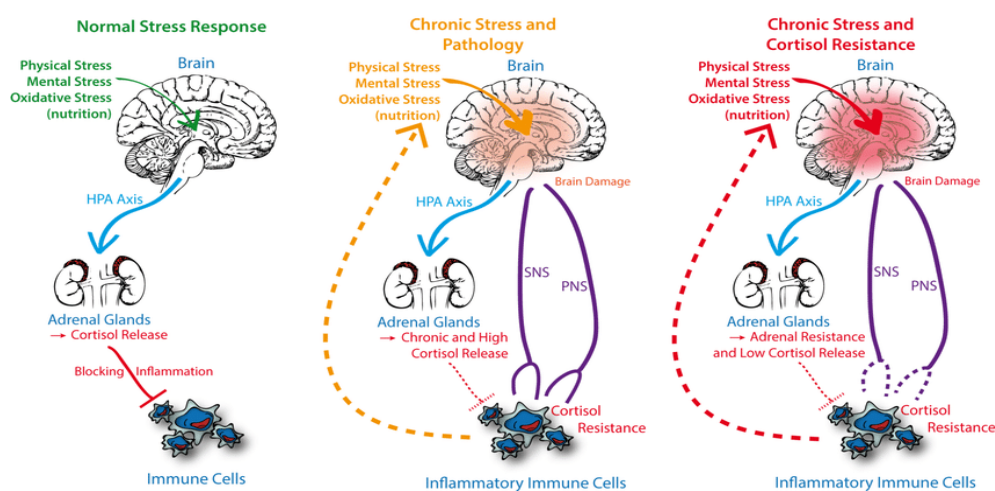
Slednji odziv je počasnejši in vsebuje aktivacijo hipotalamus-hipofiza-nadledvične (HHN) osi. Je sistem povezav med hipotalamusom, hipofizo in nadledvičnima žlezama, ki skrbijo za uravnavanje fiziološkega odziva in prilagoditev telesa različnim stresorjem. Z aktivacijo HHN-osi se energija organizma preusmeri v procese, ki so pomembni za preživetje. Kot odgovor na stres več nevrotansmitorjev nadzoruje izločanje kortikotropin sproščujočega hormona (CRH) iz paraventricularnega jedra hipotalamusa. Omenjena struktura ima zaradi svoje vloge veliko število receptorjev za kortizol in je zato občutljiva na dlje časa trajajoči stres. CRH spodbudi izločanje adrenokortikotropičnega hormona (ACTH) iz hipofize v kri. S tem pride do povišane ravni izločanja kortizola in drugih glukokortikoidov iz skorje nadledvičnih žlez. Njihova vloga je, da premagujejo stres in hkrati upravljajo z energijo, ki je na voljo (McEwen idr., 2015). Z uravnavanjem porabe in razporejanja energije kortizol pripravi organizem na boj proti stresorjem. V tem času pride do povečane stopnje porabe glukoze in do večje porabe energije iz maščobnih celic za delovanje mišic. Izločanje kortizola vodi v zaviranje CRH-ja, s čimer se upočasnjuje delovanje HHN-stresne osi. Na ta način se v hipotalamusu preko negativne povratne zanke zavre izločanje CRH-ja (Meyer in Quenzer, 2013).

Običajna raven kortizola je najvišja zjutraj, saj se s tem organizem pripravi na dnevno aktivnost. Najnižjo stopnjo kortizol doseže ponoči, v času mirovanja, ko telo počiva oziroma se regenerira. Pri osebah z depresijo se raven kortizola poveča tudi čez dan, kar dokazuje, da ima depresija biološki izvor kljub vsem psihološkim vzrokom za njen nastanek. Ko je stanje kortizola kronično povečano, se v organizmu pojavijo patološki znaki na področju metabolizma (upad energije) ter imunskega delovanja (pride do redukcije na nivoju limfocitov in protiteles) (Meyer in Quenzer, 2013).

6.3.3 Kronični stres

Kronično zvečanje izločanja kortizola in drugih glukokortikoidov vodi do upada hipokampalnih nevronov in kortikosteroidnih receptorjev v hipokampusu. Poškodbe na ravni hipokampalnih nevronov privedejo do zmanjšane občutljivosti negativne povratne zanke pri HHN-osi, kar podaljša stresni odziv. Poleg tega so študije pokazale, da lahko kronično zvečanje sproščanja kortizola poškoduje hipokampus, tako da povzroči motnje na področju spomina in učenja (Bear, Connors in Paradiso, 2007).

Ob kroničnem stresu se organizem bori in uravnava notranje s stresom povezane procese. Hiperaktivacija HHN-osi omogoča povsem vsakdanje delovanje, ki se kaže kot navidezno nespremenjen način življenja. S časom uravnavanje s stresom povezanih procesov preraste v patološko stanje, saj je energetski vložek ohranjanja ravnovesja prevelik. Kljub temu da se živčni, endokrini in imunski sistemi borijo za uravnavanje homeostaze, tega ne morejo uravnati v nedogled. Kronični stres predstavlja hudo tveganje za telo in um (Erzar, 2007). Posledice stresa se navzven kažejo kot prebavne motnje (razjede, vnetja, izguba teka), duševne motnje, motnje delovanja srca in ožilja (zvišan krvni tlak, nevarnost za kap, motnje ritma, zoženje žil), motnje delovanja osrednjega živčevja (nespečnost, glavoboli, psihonevroze), motnje delovanja imunskega sistema (sladkorna bolezen, zvečano delovanje ščitnice, alergije, motnje mišičja, vrtoglavice, prehladi, infekcije), spremenjen tonus skeletnih mišic (bolečine v vratu in ledvenem delu) ali kot splošna utrujenost (izčrpanost) (Meyer in Quenzer, 2013).



Slika 2. Slika opisuje normalno aktivacijo in kronično hiperaktivacijo hipotalamus-hipofiza-nadledvičnem (HHN) osi, povzročene s stresom. Sem je vključeno delovanje kortizola, aktivacija simpatičnega živčnega sistema (SŽS) in sproščanje nevrotransmitorjev parasimpatičnega živčnega sistema (PŽS) za boj proti aktivaciji imunskih celic (povzeto po Vashist in Schneider, 2014).

Iz slike 2 je razvidno, da stres vpliva na delovanje možganov preko locus coeruleus v možganskem deblu, hipotalamusa in drugih regij možganov. Pri zdravih posameznikih se stres kompenzira z zvečanim izločanjem kortizola (sproščenim preko osi HHN), ki blokira aktivacijo vnetnih imunskih celic. V stanju kroničnega stresa je sproščanje kortizola stalno aktivirano. Zaradi hiperaktivacije HHN-osi kortizol ne zmanjša aktivnosti vnetnih celic. Takšno stanje stresa je opisano kot odpornost na kortizol. Pri depresiji poskušata nadledvični žlezi pomagati telesu z upiranjem podaljšanemu stresu, in sicer s trajnim izločanjem kortizola. Posledično nadledvični žlezi izgubita sposobnost sproščanja normalnih količin kortizola, kar je znano kot izčrpanost nadledvičnih žlez ali nadledvična utrujenost. Nadledvični žlezi sicer delujeta, vendar ne moreta več uravnati homeostaze zaradi zmanjšane sinteze regulatornih hormonov. Poškodovani sta tudi komunikacijska in regulativna funkcija SŽS in PŽS, kar lahko pojasni nastanek imunskih disfunkcij, kot so kronične okužbe ali avtoimunske bolezni (Vashist in Schneider, 2014).

7 PATOFIZIOLOŠKO RAZUMEVANJE DEPRESIJE

Ker še točno ne vemo, katere spremembe v možganih vplivajo na nastanek in potek depresije, lahko o tem le sklepamo na osnovi rezultatov zdravljenja ljudi in raziskav na živalih.

Že pred približno petdesetimi leti so depresijo opisali kot motnjo v možganski funkciji (Hirschfeld, 2000). Po odkritju antidepresivov se je oblikovala prva monoaminska hipoteza. Prve biološke osnove depresije so znanstveniki razlagali s pomanjkanjem centralnih serotonergičnih in noradrenergičnih nevrottransmitorjev v možganih (Hirschfeld, 2000). Danes pa obstaja vedno več podatkov, da je vzrok v delovanju nevrotrofičnih dejavnikov na sinaptično plastičnost možganskih mrež (Bon in Žmitek, 2012).

7.1 Monoaminska hipoteza

Monoaminska teorija sloni na poznavanju delovanja antidepresivov in zdravila rezepin. To je učinkovina, ki so jo sprva uporabljali za zmanjševanje zvišanega krvnega tlaka. Sčasoma so ugotovili, da je pri večini uporabnikov rezepin izzval depresijo (Meyer in Quenzer, 2013).

Učinkovina je v sinapsah preprečevala shranjevanje nevrottransmitorjev v vezikle, kar je povzročilo, da se je količina nevrottransmitorjev v citoplazmi povečala. Nato jih je encim monoamin-oksidaza razgradil in spodbudil, da se je v sinaptično špranjo izločilo manj nevrottransmitorjev (predvsem v čelnem režnju). Doziranje rezerpina je povzročilo proizvajanje praznih veziklov in zato se je raven razpoložljivih monoaminov zmanjšala.

Posledično se je povečalo število postsinaptičnih receptorjev (Boku, Nakagawa, Toda in Hishimoto, 2018).

Po nadaljnjih raziskavah je postalo jasno, da je monoaminska hipoteza preveč enostavna (Bon in Žmitek, 2012). Pri posameznikih, ki so uživali antidepresive, so opazili odložen odziv (Boku, Nakagawa, Toda in Hishimoto, 2018). Do izboljšanja depresivnih simptomov je prišlo šele po dveh do štirih tednih, medtem ko se je količina razpoložljivih monoaminov povečala že po nekaj urah. Na podlagi časovnega neujemanja so ugotovili, da akutno izboljšanje na ravni monoaminov ni nevrokemijska osnova za terapevtsko izboljšanje ter učinkovitost. Dejstvo je, da čeprav z antidepresivi lahko povečamo ravni serotonina in noradrenalina, to še ne pomeni, da povečana količina teh nevrottransmitorjev vedno deluje antidepresivno (Bon in Žmitek, 2012).

7.2 Serotonergična in noradrenergična hipoteza

Serotonin in noradrenalin sta nevrottransmitorja, ki sta odgovorna za razvoj depresije in sta še nedavno nazaj veljala za enega najpomembnejših dejavnikov pri njenem nastanku. Kljub pomanjkljivosti in posplošenosti je monoaminska hipoteza odprla vrata v nadaljnje raziskave tako na področju možganov kot tudi antidepresivov. Poleg serotonina in noradrenalina so vključeni tudi drugi nevrottransmitorji, kot sta npr. dopamin in gama-aminomaslena kislina (GABA), ki sodelujeta pri nastanku kompleksih vzorcev simptomov depresije (Bon in Žmitek, 2012).

7.2.1 Serotonin

Serotonin je nevrottransmitor, ki ga največkrat povezujemo s to motnjo, saj je ključen pri razpoloženju, občutljivosti na bolečino, odzivu na negativne posledice ter nagrade. Prav tako uravnava spanje in prehranjevanje, kar se povezuje s simptomi depresije (Kolb in Whishaw, 2003). Na živalskih modelih so ugotovili, da izčrpane zaloge 5-hidroksitriptamina (5-HT) pri podganah izzovejo agresivnost, prekomerno občutljivost na bolečino in spremembe pri vzorcu hranjenja (Meyer in Quenzer, 2013).

Glavni element pri sintezi serotonina je enostavna molekula esencialne aminokislinske triptofan, ki jo vnašamo v telo s hrano (Cowen in Browning, 2015). Serotonin se sintetizira v možganih, koliko ga bo nastalo, je odvisno od koncentracije triptofana, velikih nevralnih aminokislinske (LNAA), encimov, ki ga razgrajujejo in od aktivnosti živčnih celic. Aktivni transportni sistem omogoča prenos triptofana skozi krvno-možgansko pregrado. Tam se s pomočjo triptofan hidroksilaze pretvori v vmesni produkt 5-hidroksi triptofan in se z aromatsko aminokislino dekarboksilazo oblikuje do končnega produkta (Cowen in

Browning, 2015). Ko se serotonin sprosti iz nevrona, je ponovno prevzet v citoplazmo presinaptičnega nevrona (Meyer in Quenzer, 2013). Nekaj se ga deponira v sinaptične vezikle, nekaj pa se ga razgradi do metabolita 5-hidroksi-indol-ocetne kisline (5-HIAA) z encimom monoamin-oksido (MAO). Delovanje serotonina se lahko meri preko tega metabolita, saj visok delež 5-HIAA odraža povečano delovanje serotonergičnih nevronov. Samomorilne osebe imajo nizko raven 5-HIAA, prav tako pa so našli nizko raven tega metabolita v likvorju umrlih z depresijo (Meyer in Quenzer, 2013).

Ugotovitve, da ima serotonin vlogo pri patofiziologiji depresije, izhajajo iz študij s triptofanskim testom. Gre za akutno prehransko manipulacijo, ki povzroči predhodno zmanjšanje serotonina v možganih. Raziskovalci so merili raven triptofana pri posameznikih z depresijo in pri zdravih ljudeh. Preučevanci so užili napitek z aminokislinami brez triptofana. S to manipulacijo so dosegli nizke ravni serotonina v možganih. Opazili so, da pri zdravih posameznikih izčrpanje triptofana ni povzročilo klinično pomembnih sprememb razpoloženja, medtem ko so zaznali spremembe v razpoloženju in blažje simptome depresije pri posameznikih z družinsko anamnezo in pri posameznikih, ki so se že srečali s to motnjo. Spremembe v razpoloženju se niso pojavile pri zdravih posameznikih, vendar le pri občutljivih in ranljivih (Young, 2013).

Možgani so kompleksen organ, kjer pri uravnavanju razpoloženja sodeluje več nevronskega sistema. Serotoninska funkcija v nekaterih okoliščinah res zniža razpoloženje, vendar raziskovalci navajajo, da na rezultate vplivajo tudi značilnosti posameznika in njegovo genetsko ter nevrološko ozadje. Čeprav serotoninska hipoteza ni dokazana, je ena izmed bolj uveljavljenih razlag za razvoj depresije (Young, 2013).

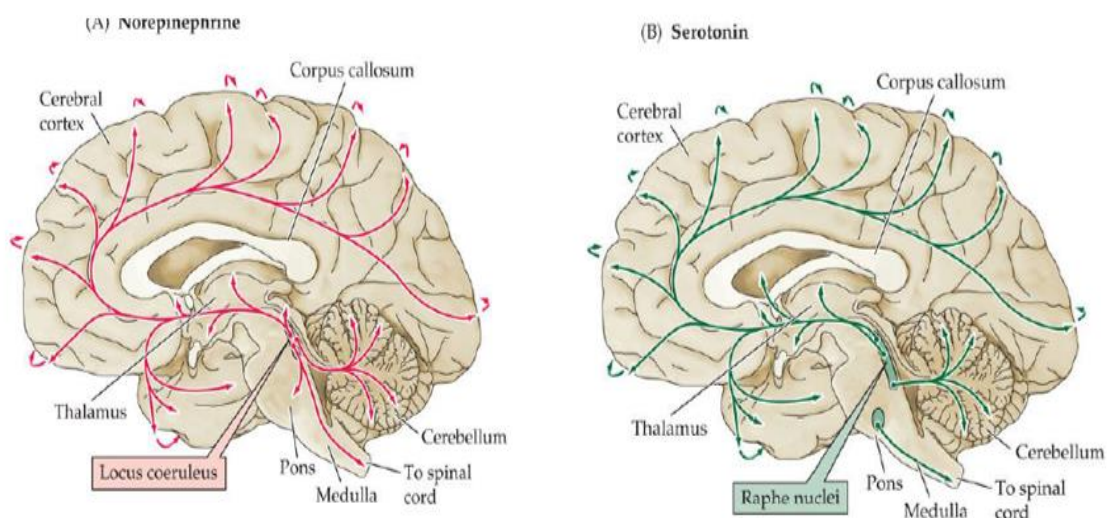
7.2.2 Noradrenalin

Noradrenalin (NA) je eden izmed kateholaminov v centralnem živčnem sistemu in se sintetizira iz aminokislino tirozin. Skupaj z adrenalinom se lahko izloča iz sredice nadledvičnih žlez v kri, kjer delujeta kot hormona (Meyer in Quenzer, 2013).

Kateholamini se tvorijo iz aminokislino tirozin. Z encimom tirozin hidroksilaza (TH) se ustvari vmesni produkt dihidroksifenilalanin (DOPA) in se z aromatsko aminokislino dekarboksilazo pretvori v dopamin. Dopamin beta-hidroksilaza iz dopamina tvori še en končni produkt NA. Aktivnost TH se določa preko koncentracije kateholaminov, ki z negativno povratno zanko inhibirajo TH. Prav tako na aktivnost TH vpliva tudi hitrost sprostitve nevronov, saj se le-ta med stresom aktivira, sinteza kateholaminov pa se poveča (Meyer in Quenzer, 2013).

Noradrenergične poti v možganih izhajajo iz celičnih teles v lokusu coeruleus in se razširijo do različnih možganskih regij in hrbtenjače. Nevroni z noradrenalinom (NA) se v veliki meri projicirajo do prefrontalnega korteksa in limbičnega sistema. Ta vsebuje pomembne regulacijske strukture, kot so amigdala, hipokampus in hipotalamus, ki so odgovorne za čustvovanje, kognicijo ter za številne druge funkcije. Pri posameznikih z depresijo so le-te okvarjene (apetit, odziv na bolečino, raven užitka, spolno zadovoljstvo in agresivno vedenje). Zmanjšana raven NA naj bi bila povezana s pomanjkanjem energije, z utrujenostjo, s koncentracijo, upadom kognitivnih sposobnosti in s socialno disfunkcijo. Slednja je ena izmed glavnih dejavnikov pri depresiji, ki posamezniku onemogoča funkcionalno delovanje v družbi (Moret in Briley, 2011).

Raziskovalci so odkrili, da obstaja močna anatomsko in funkcionalna povezava med noradrenalinskimi nevroni v locus coeruleusu in serotonergičnimi nevroni v jedru raphe. Vsak od njiju vpliva in modulira drugega. Kljub temu da so bili včasih mnenja, da je njuna nizka koncentracija v možganih glavni vzrok za nastanek depresije, je danes temu drugače. Poti 5-HT in NA so del kompleksne nevronske mreže, ki so povezane z depresijo (Ressler in Nemeroff, 2000).



Slika 3. Podobnost serotoninske in noradrenergične poti. Med seboj si podajata informacije in sodelujeta z drugimi potmi neurotransmitorjev (povzeto po Meyer in Quenzer, 2013).

7.3 Nevrotrofična hipoteza

Nevrotrofični dejavniki so biomolekule, ki so jih odkrili v centralnem in perifernem živčnem sistemu. Skoraj vsi so peptidi ali majhne molekule proteinov, ki podpirajo rast, preživetje in diferenciacijo tako razvijajočih se nevronov kot tudi že zrelih (Meyer in Quenzer, 2013). Nevrotrofični dejavnik, ki ga raziskovalci največkrat povezujejo z

depresijo, je nevrotrofični faktor možganskega izvora (brain derived neurotrophic factor – BDNF). S svojo funkcijo regulira spremembe v sinaptični plastičnosti z nastajanjem ali redčenjem sinaptičnih vej in povezav. Skrbi za diferenciacijo in preživetje nevronske celice pri odraslih ter vpliva na sproščanje neurotransmitorjev v sinapsah. Nevroplastičnost omogoči, da so strukture nevronov, ki tvorijo omrežje, usklajene s prejetimi informacijami iz okolja (Bon in Žmitek, 2012).

Raziskovalci so opazili, da se pri posameznikih z depresijo v različnih strukturah v možganih pojavi nizka količina BDNF-ja. Slikanje z magnetno resonanco (MRI) je pokazalo, da imajo posamezniki z depresijo v primerjavi z zdravimi posamezniki manjši volumen hipokampusa. S tem so odkrili pomembno povezavo med depresijo in hipokampalno nevroogenezo ter dejstvom, da depresijo pogosto spremlja prekomerna aktivnost HHN-osi (Videbech in Ravnkilde, 2004).

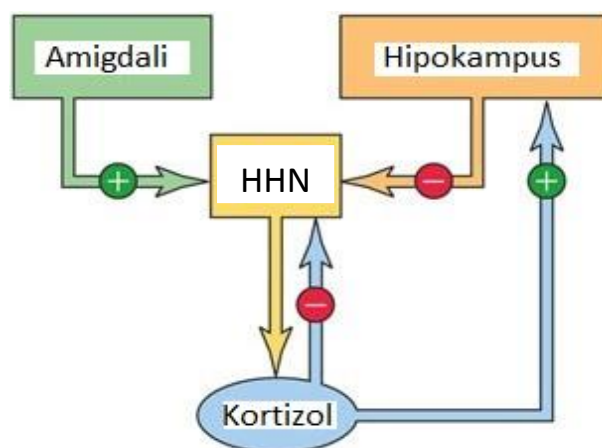
Kronični stres je povezan z zmanjšano stopnjo BDNF-ja v hipokampusu, le-ta pa negativno vpliva na normalno preživetje in rast nevronov (Duman in Li, 2012). Nizka raven BDNF-ja je tako odgovorna za izgubo dendritičnih vej in sinaptičnih povezav v hipokampusu ter prefrotalnem korteksu. S tem prihaja do atrofije in povečane občutljivosti na stres. BDNF se lahko okrepi z uživanjem antidepresivov, saj naj bi s tem zaščitili nevronske celice in preprečili zmanjševanje BDNF-ja. Dolgotrajno, ne pa tudi akutno jemanje antidepresivov poveča delovanje BDNF-ja, saj je potrebno več časa za njegovo okrepitev. S tem se prepreči upad BDNF-ja in nevrnalne atrofije, ki je posledica kroničnega stresa (Meyer in Quenzer, 2013).

Epigenetske spremembe na ravni BDNF-ja se kažejo v zmanjšani aktivnosti v izraženosti gena za BDNF. To se zgodi z metilacijo histonskega repa na mestu za BDNF-gen zaradi kroničnega izpostavljanja stresu. Prav s tem se lahko dolgoročno zavre produkcija BDNF (Bon in Žmitek, 2012). Na podlagi teh ugotovitev razlagajo izgubo volumna v frontalnem korteksu in hipokampusu pri posameznikih z depresijo. Nova zdravljenja, ki jih ti rezultati ponujajo, vključujejo zdravljenje depresije s pomočjo vplivanja na izražanje BDNF-ja (Tsankova, Renthal, Kumar in Nestler, 2007).

7.4 Glukokortikoidna hipoteza

Glukokortikoidna hipoteza se osredotoča na s stresom povezane neuroendokrine abnormalnosti, ki so prisotne pri posameznikih z depresijo. Prekomerno izločanje kortikotropin sproščujočega hormona (CRH) iz paraventricularnega jedra hipotalamusa povzroči, da se okrepi izločanje adrenokortikotropnega hormona (ACTH) iz hipofize in posledično kortizola iz nadledvičnih žlez. Hipotalamični CRH-nevroni so pri zdravi osebi

kontrolirani z amigdalama, ki sprožita HHN-os. Hipokampus ima inhibitorni odziv na aktivacijo HHN-osi preko negativne povratne zanke. Vsebuje glukokortikoidne receptorje, ki se aktivirajo in povzročijo inhibitorni vpliv, ko ravni kortizola in glukokortikoidov narastejo. Z zaviranjem raven glukokortikoidov upade in se vrne v normalno stanje. Čeprav je prisotnost adrenalnih glukokortikoidov koristno, saj pripravi posameznika na stres, se lahko njihovo nenehno delovanje sprevrže v patološko stanje. Poleg tega, da imajo ob prekomernem izločanju številne škodljive učinke na imunski sistem in funkcijo organov, so glukokortikoidi povezani z upadom dendritičnih vej in nevralno atrofijo v hipokampusu (Meyer in Quenzer, 2013).



Slika 4. Regulacija HHN-osi preko amigdal, hipokampusa in kortizola (povzeto po Meyer in Quenzer, 2013).

Izjemni dogodki v zgodnjem otroštvu povečajo občutljivost stresne osi tako, da postane trajno prekomerno aktivirana. S tem se poveča možnost in tveganje za razvoj depresije, anksiozne motnje ter odvisnosti od alkohola. To so dokazali z živalskim modelom, ko so mladiče podgan izpostavili zgodnjemu stresu. Pokazale so povišane ravni ACTH in kortizola. Prišlo je tudi do povišanega izražanja gena za CRH, stalno pa je bil povečan tudi CRH v možganih (Meyer in Quenzer, 2013).

7.5 Hipoteza nevronske omrežij

Po nevronske omrežju potujejo prejete informacije iz okolja. Na ta način ves čas pridobivamo iz okolja nove, ki nam omogočajo, da se nevronske mreže ves čas prilagajajo in na novo razvijajo. V hipotezo nevronske omrežij so vključene tudi predhodne hipoteze. Skozi raziskave so opazili, da se koncentracije monoaminov spreminjajo istočasno z aktivnostjo v nevronske omrežjih. Šlo naj bi za motnje v nekaterih predelih nevronskega omrežja. Motnja pri delovanju naj bi bila posledica depresije. Modifikacije na ravni možganov se lahko omili z učinkovinami, ki delujejo na okrepitev sinaptičnih vej in njihovih povezav, kar omogoči večjo razvejanost in vzpostavitev nove mreže (Castrén,

Võikar in Rantamäki, 2007). Primarno to poteka z vplivanjem na biokemične mehanizme v možganih, kasneje pa se rezultati pokažejo tudi na okrepljenem nevronske omrežju. Za zdravljenje simptomov je nujna interakcija z okoljem, saj se lahko na ta način doseže točko remisije in podaljša čas pred nastankom novega relapsa (Bon in Žmitek, 2012).

7.6 Homeostaza

Homeostaza predstavlja fiziološki proces, ki v organizmu ves čas uravnava spremembe iz zunanjega in notranjega okolja. Skrbi za normalno delovanje organizma in skrbi, da se ravnovesje v telesu ne poruši (Leonard, 2001).

Ob razvoju depresije pride do motenj v homeostazi. Nanjo vplivajo patogenetski dejavniki, ki aktivirajo kompenzatorne mehanizme, ki vodijo do alostaze. Le-ta v nevropsihologiji opisuje duševne motnje na podlagi njihove patogeneze, notranje stabilnosti imunskih in neuroendokrinih faktorjev ter na podlagi genske ekspresije. Alostaza je proces doseganja stabilnosti notranje homeostaze, ki jo ves čas moti delovanje patogenetskih dejavnikov. Gre za dlje časa trajajoče dejavnike, ki negativno vplivajo na naš organizem. Telo je sprogramirano tako, da alostazo lahko dosežemo z alostatičnimi mediatorji. To so neuroendokrini, imunski in avtonomni živčni sistemi, poleg njih pa tudi vse snovi, ki jih izločajo (hormoni HHN-osi, kateholamini in citokini). Depresija izhaja iz prekomerne aktivacije teh sistemov, ki lahko povzročijo razvoj in napredovanje te motnje s podaljšanim trajanjem, intenzivnostjo stresorjev in s številom depresivnih epizod (Leonard, 2001).

Kot že omenjeno, na razvoj depresije vpliva dolgotrajni stres in predstavlja škodljiv vpliv na delovanje živčnega, endokrinega in imunskega sistema. Daljša izpostavitve stresu vodi do alostatičnih obremenitev in do zmanjšanja BDNF-nevrotrofičnega dejavnika. Te spremembe vplivajo na nevrogenezo in na preoblikovanje sinaptične razvejanosti. Razvoj depresije je tako povezan tudi z aktivacijo vnetnih procesov imunskega sistema. Kronično povečanje koncentracije kortizola in proinflammatoryh (vnetnih) citokinov povzroči alostatično obremenitev, kar vodi v nevrodegeneracijo nevronske celice in posledično do motenj na področju kognicije (Ogłodek, Szota, Just, Moś in Araszkiwicz, 2014).

Vse več teorij danes podpira psihoimunološko hipotezo, ki kaže povezavo med delovanjem centralnega in avtonomnega živčnega sistema ter endokrinih in imunoloških sistemov, pri patogenezi depresije. Imunski sistem je sestavljen iz bioloških struktur in procesov. Ti organizmu pomagajo, da se prilagodi na fiziološke in psihološke stresorje. Izid je vnetje, ki je del imunskega sistema. To je biološki obrambni mehanizem gostitelja, za katerega je

značilen povečan pretok krvi in pridobivanje prirojenih imunskih celic na mesto poškodbe (Leonard, 2001).

Hiperaktivirano HHN-os največkrat povezujejo s stresom. Povečana aktivnost HHN-osi je odvisna tudi od imunskega sistema (Ogłodek, Szota, Just, Moś in Araszkiwicz, 2014). Vztrajno povečevanje delovanja endokrinega in imunskega sistema prispeva k produkciji pro-vnetnih citokinov, ki predstavljajo mediatorje alostaze. Izločati se začnejo zaradi vnetij in poškodb, v tem primeru zaradi preobremenjenosti sistemov, kar vpliva na telesno in duševno zdravje. Ti citokini igrajo pomembno vlogo pri stimuliranju HHN-osi in s tem posledično povečajo izločanje glukokortikoidov iz nadledvičnih žlez (Baggiolini, 1998).

8 PREHRANA IN DUŠEVNO ZDRAVJE

Prehranska psihiatrija je novo in hitro razvijajoče se področje duševnega zdravja, katerega cilj je oblikovati celostni preventivni ukrep na področju prehrane. V zadnjem desetletju je število raziskav na temo prehrane in duševnega zdravja strmo naraslo. Študije preučujejo odnose in povezave med prehranskimi vzorci ter duševnimi motnjami. Tako presečne kot tudi longitudinalne študije so pokazale, da zahodnjaški način prehranjevanja lahko vpliva na tveganje za razvoj depresije. Nasprotno pa naj bi sredozemski način prehranjevanja predstavljal najboljši približek zdravega prehranjevanja s preventivnim učinkom.

8.1 Prehrana danes

V preteklosti je bila prehrana človeka omejena na minimalno predelano, divjo rastlinsko in živalsko hrano. Z udomačevanjem živali in z razvojem poljedelstva so se začele prvotne lastnosti hranil počasi spreminjati. Do drastičnih sprememb na področju prehrane je prišlo zaradi naprednega razvoja v tehnologiji po industrijski revoluciji. Pojavile so se spremembe v vsebini in načinu prehranjevanja. Novi postopki predelave hrane so omogočili večjo kvantiteto pridobivanja hrane in v začetku tudi boljšo kakovost. Sčasoma se je masovna pridelava hrane usmerila v predelano hrano, bogato s konzervansi, natrijem, sladkorjem in transmaščobami. Hrana se zaradi teh dodatkov ne pokvari hitro in ljudem ponudi takojšnje zadovoljstvo v obliki sitosti in dobrega okusa (Cordain idr., 2005). Vse bolj predelana hrana ima visoko kalorično vrednost, medtem ko je revna s hranili, pomembnimi za organizem. Vnos prehranskih vlaknin je upadel, saj se z načini vzreje živali povečuje konzumiranje hrane živalskega izvora. Glavni cilj ni predelati kakovostno meso, vendar znižati stroške (Golob, Bertonecelj in Korošec, 2012).

Živila, kot so visoko predelani mlečni izdelki ter meso, rafinirane žitarice, sladkorji, transmaščobe, sol in kombinacija teh živil, so bistveno spremenile številne ključne

prehranske lastnosti glede na prednike. Ta živila postopoma uničujejo minimalno predelano divjo hrano rastlinskega in živalskega izvora, kar negativno vpliva na slednje prehranske kazalce zdravega organizma: glikemična obremenitev (zdrava in uravnotežena prehrana, bogata z vlakninami, predstavlja za naše telo manjšo glikemično obremenitev), sestava maščobnih kislin (telo nujno potrebuje nenasičene maščobne kisline, medtem ko so transmaščobne kisline škodljive za telo v prevelikih količinah), uravnotežena sestava makrohranil, gostota mikrohranil (to lahko dosežemo le tako, da jemo zdravo in uravnoteženo hrano, bogato z raznovrstnimi vitamini in elementi mineralov), kislinsko in bazično ravnovesje (vlaknine predstavljajo dobro osnovo za metabolizem), razmerje natrija in kalija (vnos natrija je z visoko predelano hrano naraslo, vnos kalija pa je upadlo) ter vsebnost vlaknin (Cordain idr., 2005).

Hitra urbanizacija in prehod iz tradicionalnega načina življenja sta dejavnika, ki sta odgovorna za nastanek zdravstvenih problemov pri ljudeh. Zaradi spremenjenega načina prehranjevanja in nezdravega življenjskega sloga je organizem vedno bolj izpostavljen tveganju za nastanek telesnih bolezni in duševnih motenj. Telesno in duševno zdravje sta neprestano povezana in vplivata drug na drugega. V primeru bolezni ali motenj pa predstavljata vedno večjo grožnjo in breme za prebivalstvo (Sarris idr., 2015).

Državljeni z razvitim gospodarstvom kot tudi tisti s slabšo ekonomijo uživajo hrano z nizko hranilno in visoko kalorično vrednostjo, kar za organizem predstavlja veliko obremenitev. Kljub temu da je običajen kalorični vnos znaten, so potrebna hranila za zdravo delovanje celic v telesu in v možganih v pomanjkanju (Sarris idr., 2015).

8.2 Povezava med makrohranili ter depresijo

8.2.1 Ogljikovi hidrati

Ogljikovi hidrati imajo pomembno vlogo pri strukturi in funkciji organizma, prav tako pa vplivajo na razpoloženje in vedenje pri ljudeh (Rao, Asha, Ramesh in Rao, 2008). So pomemben vir energije, pri čemer je glukoza temeljno hranilo živčnega sistema. Osnovna naloga ogljikovih hidratov je zagotoviti telesu dovolj energije za normalno delovanje mišic in možganov (Nacionalni portal o hrani in prehrani, 2019).

Ogljikove hidrate delimo na enostavne in na sestavljene ogljikove hidrate. Prvi so sestavljeni iz ene molekule (monosaharidi – fruktoza, manoza, glukoza in galaktoza) ali dveh molekul sladkorja (disaharidi – saharoza, laktoza in maltoza). V današnji prehrani predstavljajo okoli 20 odstotkov dnevno zaužite energije. Sestavljeni ogljikovi hidrati so grajeni iz več molekul monosaharidov. Oligosaharide tvorijo od 3 do 9 molekul

monosaharidov, medtem ko so polisaharidi sestavljeni iz 10 ali več molekul monosaharidov. Sem uvrščamo škrob, glikogen in vlaknine (Boyer, 2002).

Ogljikove hidrate razvrščamo tudi glede na glikemični indeks, ki označuje, kako hitro se določeno živilo razgradi do glukoze in poda informacijo o količini glukoze v krvi. Živila, ki imajo nizek glikemični indeks, imajo večjo vsebnost prehranskih vlaknin in so sestavljena iz kompleksnejših struktur ogljikovih hidratov. Sem sodijo škrobna živila, katerih pomemben del sestavljajo prehranske vlaknine. Čeprav iz vlaknin ne moremo izkoristiti veliko energije, ker jih telo ne prebavi, predstavljajo varovalno prehrano in služijo kot hrana mikroorganizmom v črevesju. V debelem črevesu se nahaja kompleksen ekosistem virusov, gliv, kvasovk in bakteriofagov, imenovan mikrobiom, kjer nekatere prehranske vlaknine delujejo kot prebiotiki (Nacionalni portal o hrani in prehrani, 2019). Ta proces razgradnje se imenuje fermentacija, pri čemer se prehranske vlaknine preoblikujejo v pline in kratkoverižne maščobne kisline (Golob, Bertonec in Korošec, 2012). Prehranske vlaknine so pomembne, saj pomagajo zmanjševati energijsko gostoto hrane, upočasnjujejo praznjenje želodca, povečajo viskoznost hrane v tankem črevesu in upočasnjujejo absorpcijo sladkorjev (Nacionalni portal o hrani in prehrani, 2019).

Ob vnosu ogljikovih hidratov se raven glukoze v krvi poveča, le-to pa telo uporabi kot gorivo za učinkovito delovanje. Ogljikovi hidrati se v času prebave razgradijo v enostavnejše sladkorje in se absorbirajo v kri. Ob tem se aktivira trebušna slinavka, ki sprosti hormon inzulin. Inzulin uravnava raven glukoze in stimulira sintezo glikogena. Glukoza je tako z anaboličnim procesom skladiščena v obliki glikogena v jetrih in mišicah. Možgani črpajo energijo iz glukoze iz jeter. Presežek ogljikovih hidratov se v telesu pretvori v maščobne kisline, ki se shranijo v maščobnih celicah. Ob upadu ravni glukoze v krvi se upočasnjuje sproščanje inzulina in posledično tudi izgradnja glikogena. Ko organizem potrebuje energijo, se glikogen začne razgrajati v glukozo (Nacionalni portal o hrani in prehrani, 2019).

Nizko proteinska hrana, ki ima visok delež ogljikovih hidratov in vsebuje triptofan, bo povečala razmerje triptofana glede na velike nevrnalne aminokisline (LNAA) (Meyer in Quenzer, 2013). Le-te se poleg triptofana zavzemajo za prehod preko krvne možganske pregrade. Triptofan tako tekmuje z njimi, pri tem pa mu pomaga hormon inzulin. Z njegovo pomočjo se triptofan izogne LNAA in mu olajša prehod preko krvne možganske pregrade. S tem lahko posledično vpliva na sintezo in povišano raven serotonina ter melatonina (Strasser, Gostner in Fuchs, 2016). Živila, ki vsebujejo visoko količino triptofana, so gobe, oreščki (indijski oreščki, orehi, arašidi in mandlji) in semena (sezam, bučna in sončnična semena) ter polnozrnata žita. Najdemo ga tudi v zelenjavi, kot je paradiznik in v sadju, kot so banane (Meyer in Quenzer, 2013).

8.2.2 Beljakovine

Beljakovine so sestavljene iz aminokislin in predstavljajo pomembne gradnike našega telesa (Rao, Asha, Ramesh in Rao, 2008). Vsaka izmed beljakovin je sestavljena iz drugačnega zaporedja aminokislin, oblika molekule pa pogosto določa, kakšno funkcijo ima določena beljakovina. Delujejo lahko kot receptorji ali encimi (katalizatorji biokemičnih reakcij). Ključne so pri delovanju mišičevja in so vir energije. Beljakovine so vključene v procese uravnavanja, popravljanja struktur, v skladiščenje ter v prenos snovi po organizmu. Telo jih potrebuje za komuniciranje med celicami, kar omogoča usklajeno delovanje. Beljakovinske substance, ki prenašajo sporočila, so npr. hormoni in neurotransmitorji. Imajo pomembno vlogo pri imunskem odzivu. Le višji organizmi so sposobni izdelati protitelesa, ki so po naravi proteini. Selektivno se lahko vežejo na tujke (virusi ali bakterije), te nevtralizirajo in izničijo njihove škodljive učinke na organizem (Boyer, 2002).

So organske spojine, ki se v prebavilih razkrojijo na aminokislino. Slednje organizmu zagotovijo sintezo potrebnih novih beljakovin in dušikovih spojin (Podlogar, Kolar in Gorišek, 2017). Poznamo 21 aminokislin – te se delijo na esencialne in neesencialne. Prvih telo ne more sintetizirati, zato se jih mora v telo vnesti s prehrano. Za človeka so vir teh aminokislin beljakovine iz rastlinskih in živalskih živil (Boyer, 2002).

V največji meri beljakovine pridobimo z uživanjem mesa, mlečnih izdelkov, jajc, rib in morskih sadežev ter v nekoliko manjši količini z žitaricami (kvinoja, amarant, ješprenj, polnozrnat riž, proso...), stročnicami (grah, čičerika, leča, fižol), semenih, oreščkih, zelenjavo in svežim sadjem (Nacionalni portal o hrani in prehrani, 2019).

Kljub temu da patofiziološki mehanizmi pri depresiji še niso popolnoma pojasnjeni, večkrat omenjajo, da zmanjšanje ravni neurotransmitorjev serotonina in noradrenalina prispeva k razvoju depresivnih motenj. Oba se sintetizirata iz aminokislin (serotonin iz triptofana, noradrenalin pa iz tirozina ali njegovega prekursorja fenilalanina). Pomanjkanje in motnje pri sintetiziranju teh neurotransmitorjev je lahko povezano z znižanim razpoloženjem in agresivnostjo pri posameznikih z depresijo (Kofler idr., 2019; Meyer in Quenzer, 2013).

Agresivnost se pri posameznikih z depresijo lahko kaže kot samopoškodovanje. Nekatere raziskave kažejo na povezavo med nizkimi ravni serotonina in samomorom. To pomeni, da lahko nižje ravni serotonina vodijo do agresivnega in impulzivnega vedenja. Možganski predeli, odgovorni za agresijo, imajo večjo serotonergično nedejavnost in imajo več 5-HT-receptorjev. Opisujejo, da aminokislino triptofan, tirozin, fenilalanin lahko koristijo pri

zdravljenju razpoloženskih motenj. Na primer melatonin, ki se tvori iz serotonina, lahko pomaga resinhronizirati cirkadiane ritme in ritme REM-spanja (Meyer in Quenzer, 2013).

8.2.3 Maščobe

Maščobe predstavljajo velik vir energije, zato je pomembno, kakšne vrste maščob uživamo (Puc, Lipovšek, Thaler, Vidic, Kacin in Golja, 2018). So vir strukturnih komponent celic v telesu. Predstavljajo predstopnjo sinteze hormonov in so pomembni shranjevalci energije (npr. ogljikovih hidratov).

Nasičene maščobe največkrat najdemo v živalskih živilih pa tudi rastlinskih (kakavova, palmina in kokosova maščoba) (Nacionalni portal o hrani in prehrani, 2019).

Nenasičene maščobe so zdrave maščobe, ki so pomembne pri absorpciji v maščobah topnih vitaminov (A, D, E in K), znižujejo lipoproteine z nizko gostoto (LDL) in so ključna sestavina pri tvorjenju celičnih membran, predvsem v možganih. So pretežno enoverižne nenasičene maščobe rastlinskega izvora (oljčno, bučno olje), tvorijo pa tudi nenasičene esencialne maščobne kisline, kot je omega-3 (ribe, konoplino olje). Pod posebno vrsto nenasičenih maščob se uvrščajo transmaščobe. Le-te se v telesu ne sintetizirajo in drastično zvišujejo LDL. Največkrat jih najdemo v živilih iz industrijske predelave, ki vsebujejo hidrogenirane maščobe, zato predlagajo, da se njihov vnos čim bolj omeji. V manjši meri nastajajo tudi s termično obdelavo nenasičenih maščob rastlinskega izvora. Škodljive so predvsem za doječe matere, saj se prenašajo z mlekom. Na ta način lahko škodljivo delujejo na otrokov nevrološki razvoj (Nacionalni portal o hrani in prehrani, 2019).

Človeški možgani so v 80 odstotkih sestavljeni iz lipidov (Plemenitaš, 2018). Od tega je 15–30 odstotkov esencialnih maščobnih kislin, ki jih človeški organizem sam ne more sintetizirati. Največ omega-3 najdemo v živčnih celicah, natančneje v mielinski ovojnici. Na organizem delujejo tudi protivnetno in antiapoptozno ter povečujejo fluidnost membran, medtem ko nasičene maščobe povzročijo njihovo trdnost. Povečujejo nevroplastičnost s spodbujanjem BDNF-ja, hkrati pa skrbijo za zaščito hipokampusa. Zaradi osiromašenega prehranjevalnega vzorca obravnavajo omega-3-nenasičene-maščobne kisline največkrat kot dodatek k prehrani, poleg tega jih zdravniki preventivno predpisujejo posameznikom, nagnjenim k tveganju za razvoj duševnih motenj. Z uporabo omega-3-maščobnih kislin lahko učinkovito delujemo na lajšanje simptomov pri depresiji, uporaba večjih odmerkov v kombinaciji z antidepressivi pa prikazuje pozitivne učinke pri zdravljenju (Mocking idr., 2016).

8.3 Povezava med mikrohranili ter depresijo

Veliko raziskav spremlja pozitivne vplive mikrohranil na preprečevanje in zdravljenje depresije. Največkrat so omenjeni vitamini B6, vitamini B9, vitamini B12 ter elementi cinka. Kljub temu velja opozorilo, da vnašanje posameznega mikrohranila ne more nadomestiti vseh potreb našega telesa. Zato je ključno, da organizem pridobi vsa hranila, ki so v pomanjkanju (Lim idr., 2016).

8.3.1 Cink

Cink je zelo pomemben pri procesu deljenja celic, pri obnavljanju ter pri rasti celic. Prav zaradi tega je ključen tudi pri celjenju ran ter vpleten v procese okušanja in v zaznavanje vonja (Mindell, 1998).

Cink je pomemben element, ki je povezan z depresijo (Plemenitaš, 2018). Raziskave kažejo, da je pri posameznikih z depresijo moč zaznati manjšo količino cinka kot pri zdravih posameznikih (Levenson, 2006). Hkrati pa intervencijske raziskave dokazujejo, da lahko oralno vnašanje cinka v telo pozitivno vpliva pri zdravljenju depresivnega razpoloženja kot dodatek zdravljenja z antidepresivi ali kot monoterapija. Cink je element, potreben za normalni razvoj organizma, za razvoj nevroloških funkcij in za delovanje imunskega sistema. Vpliva na nevroogenezo v hipokampusu, tako da stimulira rast BDNF-ja (Petrilli idr, 2017).

8.3.2 Vitamini B-kompleksa

Za učinkovito nevrnsko delovanje so najpotrebnejši vitamini skupine B (Plemenitaš, 2018). Najpomembnejši je folacin (vitamin B9), saj je nujen za sintetiziranje serotonina, noradrenalina in dopamina (Fava in Mischoulon, 2009). Vključen je v izgradnjo neurotransmitorjev iz aminokislin, hkrati pa skrbi za učinkovito delovanje imunskega sistema. Folati, ki so prisotni v naravi, nastajajo tudi v prej omenjeni mikrobioti, vendar v manjšem obsegu. So pomembna hranila, ki se v velikih količinah nahajajo v zeleni in listnati zelenjavi, kot je solata, brokoli, brstični ohrovt, špinača, beluši, avokado in zelje. Prav tako so prisotni v agrumih in stročnicah, kot so leča in čičerika. Pomanjkanje folatov v organizmu so opazili v populaciji posameznikov z depresijo in pri ljudeh, ki so se niso odzivali na zdravljenje z antidepresivi (Fava in Mischoulon, 2009). Čeprav so različne raziskave pokazale, da se stanje depresije s sočasno uporabo vitamina B9, B12 ter antidepresivov bistveno ne zmanjša, so dokazale, da dolgotrajno jemanje le-teh vpliva na zmanjšanje tveganja za relaps. Vitamini B6, B9 in B12 delujejo preventivno, predvsem pri ranljivejših posameznikih za razvoj depresije. Vitamin B12 je ključen pri lajšanju

nevroloških težav (npr. pomnjenje) pri starejših ljudeh in je pomemben za delovanje centralnega živčnega sistema. Tako kot B12 ima tudi vitamin B6 pomembno vlogo pri zmanjševanju utrujenosti, preprečuje izčrpanost, pozitivno učinkuje na psihološko delovanje organizma in je v veliki meri potreben pri nastajanju protiteles v organizmu (Almeida, Ford in Flicker, 2015; Mindell, 1998).

8.4 Antioksidanti

Antioksidanti so snovi, s katerimi se telo brani pred oksidativnim stresom. Organizem vsebuje kompleksen sistem, ki ščiti celice in organe pred boleznimi in staranjem, tako da nevtralizira proste radikale. Antioksidante mora organizem v veliki meri vnesti v telo s hrano, saj se endogenih antioksidantov ne ustvari dovolj. Z redno telesno vadbo se lahko v organizmu poveča sinteza endogenih antioksidantov. Da se lahko telo ubrani pred toksičnimi snovmi, potrebuje endogene antioksidante, ki s kofaktorji (v tem primeru minerali) presnovijo za organizem strupene snovi. V kolikor je v telesu premalo antioksidantov, varovalni sistem organizma deluje manj učinkovito. Upočasnitev antioksidativnih encimskih sistemov privede do oksidativnega stresa, ki poškoduje ali celo ubije celice v organizmu. Na njegovo upočasnjeno delovanje vpliva tudi psihični in fizični stres, ki poveča število prostih radikalov. Tako je kljub lastni obrambi potreben vnos antioksidativnih snovi. Antioksidanti so produkti sekundarne presnove rastlin in imajo sposobnost absorbirati proste radikale. Lahko povečajo aktivnost antioksidantnega encima ali ekspresije BDNF-ja. Študije na živalih so pokazale povečano kognitivno sposobnost, izboljšanje razpoloženja in zmanjšano verjetnost nevrodegenerativnih motenj ob prehrani, bogati s polifenoli. Le-teh se največ nahaja v barvitom sadju in v zelenjavi, bogati z vitamini (C in E), klorofili, saponini, bioflavonoidi in drugimi snovmi. Nahajajo se tudi v začimbah, oreščkih, pravi čokoladi, rdečemu vinu in v olivnem olju. Vsa ta hranila so pomemben del sredozemskega prehranjevanja (Vaváková, Ďuračková in Trebatická, 2015).

Kljub temu da v nekaterih primerih blagodejno delujejo na preprečevanje bolezni, kot so osteoporoza, rak, srčno-žilne bolezni, in predstavlja varovalni dejavnik pred nevrodegenerativnimi boleznimi, vpliv polifenolov na ljudi še ni dovolj raziskan (Nacionalni portal o hrani in prehrani, 2019).

Možgani so še posebej občutljivi na oksidativni stres. Metabolično so zelo aktivni in zaradi večjega števila polinenasičenih maščobnih kislin predstavljajo tarčo lipidne peroksidacije. Ob oksidativnem stresu se zaustavi funkcionalnost membran, kar privede do porušene homeostaze. Maščobe zelo hitro reagirajo s prostimi radikali, kar povzroči, da se lipidna peroksidacija hitro razširi. Celica lahko umre zaradi poškodovane membrane, saj ne zmore

več učinkovito komunicirati ter sprejemati hranil, kisika in oddajati odpadnih snovi nazaj v kri. Lipidno peroksidacijo povzroča povečana koncentracija proinflammatoryh citokinov, ki proizvajajo proste radikale in povečujejo presnovo monoaminov. Zmanjšajo življenjsko dobo nevronov, izražanje neurofilamentov, stabilnost membran in aktivnost ionskih kanalov ter vplivajo na sproščanje neurotransmitorjev. Zmanjšano peroksidacijo lipidov lahko v nekaterih primerih dosežemo z antidepresivi in antioksidanti (Nacionalni portal o hrani in prehrani, 2019).

Depresija na ravni možganov je povezana z vnetnimi procesi in zvišanimi stopnjami proinflammatoryh citokinov, zmanjšano nevroogenezo in posledično nevroprogresijo (patološko reorganizacijo centralnega živčnega sistema), mitohondrijsko disfunkcijo in z disfunkcijo HHN-osi. Opisujejo tudi znižane koncentracije antioksidantov in povečane ravni oksidativnega stresa (Vaváková, Ďuračková in Trebatická, 2015).

Primanjkanje cinka v organizmu lahko povzroči okvare na endokrinem in imunskem sistemu. Raven cinka vpliva tudi na aktivnost antioksidativnih encimov in njihovih poti, ki so od njega odvisne. Njegova koncentracija je pomembna za homeostazo in transdukcijo signala. Spodbuja nevroogenezo s povečanjem ekspresije BDNF-ja in preprečuje nevroprogresijo. Pomanjkanje cinka povečuje oksidativni stres in tudi koncentracije vnetnih citokinov. Uporaba cinka je učinkovita ne le za preprečevanje simptomov depresije, temveč predstavlja tudi učinkovit antidepresiv pri poporodni depresiji in depresiji, odporni na zdravila. V kombinaciji z uporabo antidepresivov, cink poveča učinkovitost zdravil (Vaváková, Ďuračková in Trebatická, 2015).

9 SREDOZEMSKI NAČIN PREHRANJEVANJA

Sredozemska prehrana, imenovana tudi MedDiet, predstavlja znanstveni koncept. Odraža tradicionalni prehranski vzorec, ki se je razvil v območju oljk po Sredozemlju v času, ko globalizacija še ni vplivala na način življenja in na hrano. MedDiet je značilen po relativno visokem vnosu maščob, ki jih organizem pridobi z oljčnim oljem, ribami in oreščki. To rastlinsko olje da jedem dober okus, je bogato s hranilnimi snovmi in predstavlja vir mononenasičenih maščobnih kislin. Gre za dieto, bogato z antioksidativnimi spojinami, ima nizek glikemični indeks in vsebuje bioaktivne elemente z protivnetnimi učinki (Martínez-González, Hershey, Zazpe in Trichopoulou, 2017).

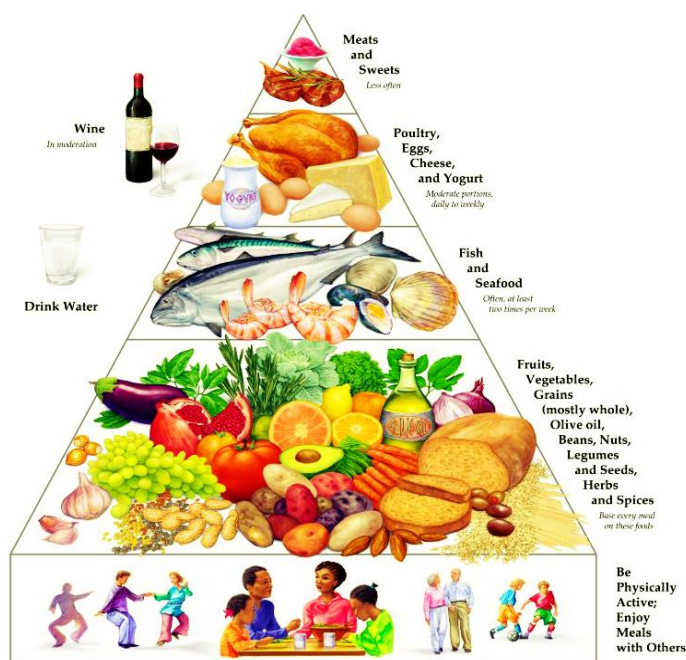
Sredozemska hrana je ena izmed načinov prehranjevanja, ki zagotavlja ustrezno energijsko in hranilno vrednost telesu. Organizmu predstavlja varovalni dejavnik in deluje preventivno v izogib tako telesnim kot duševnim boleznim. Pozitivno vpliva na preprečevanje depresije, saj vsebuje hranila, ki so bogata tako s sadjem kot tudi z

zelenjavo, polnozrnatimi žitaricami, stročnicami in ribami. Le-te predstavljajo pomemben vir omega-3-nenasičenih-maščobnih kislin, vitaminov skupine B in cinka. Vsebnost mesa in mlečnih izdelkov je pri tem prehranskem vzorcu nekoliko manjša (Popa in Ladea, 2012).

Slaba kakovost hrane je eden izmed glavnih vzrokov za nastanek kroničnih bolezni in umrljivosti v Združenih državah Amerike. Povprečna zahodnjaška prehrana presega priporočila glede uživanja sladkorja, nasičenih maščob in natrija (Martínez-González, Hershey, Zazpe in Trichopoulou, 2017), medtem ko sredozemska prehrana vsebuje majhen del industrijsko pripravljenega obroka, ki verjetno v veliki meri vsebuje obilo konzervansov, transmaščob ter vključuje osiromašena hranila (Mindell, 1998).

Almudena Sánchez-Villegas je s sodelavci (2012) naredila raziskavo na temo povezave med depresijo in nezdravo oziroma hitro prehrano. Le-ta je vsebovala visoko predelana živila z raznovrstnimi dodatki konzervansov, natrija in visoko količino transmaščob. Analizirali so prehrano in življenjski slog oseb brez depresije v obdobju šestih let. Udeleženci, ki so uživali prekomerne količine transmaščob, prisotnih v pecivih, slanih prigrizkih in hitri prehrani, so imeli do 48-odstotno zvečano tveganje za depresijo v primerjavi z udeleženci, ki teh vrst maščob niso uživali.

Uživanje mononenasičenih in polinenasičenih maščobnih kislin (ribja, rastlinska olja, oreščki in avokado) lahko prispeva k manjšemu tveganju za depresijo. Avtorji menijo, da se lahko globalni porast oseb z depresivno motnjo razlaga s korenitimi spremembami v virih maščob, porabljenih v zahodnih prehranskih navadah (Sánchez-Villegas, Toledo, de Irala, Ruiz-Canela, Pla-Vidal in Martínez-González, 2012).



Slika 5. Prehranska piramida sredozemskega načina prehranjevanja. Na dnu piramide sta izpostavljena fizična aktivnost ter uživanje obrokov z drugimi. Vsa rastlinska živila (sadje, zelenjava, žitarice, oreščki, stročnice, semena, olive, olivno olje ter začimbe) so postavljena v eno skupino ob vznožju piramide. To pomeni, da morajo v enem dnevu predstavljati osnovo za večino pripravljenih jedi. Priporočljivo uživanje rib in morskih sadežev je dvakrat tedensko, medtem ko je perutnino in mlečne izdelke potrebno zaužiti v nizkih do zmernih količinah. Primeren je tudi relativno nizek vnos rdečega mesa in zmerno uživanje rdečega vina ob obrokih (povzeto po Oliviero, Punzi in Spinella, 2009).

10 MOŽGANI IN PREHRANA

Možgani uporabljajo kar 20-odstotni delež vse pridobljene energije iz glukoze, saj so eni izmed najbolj metabolno aktivnih organov v telesu (Horrobin, 2002). Le malo ljudi se zaveda povezav med prehrano in duševnimi motnjami, medtem ko zlahka razumejo povezave med nezdravimi prehranskimi vzorci in telesnimi boleznimi (Rao, Asha, Ramesh in Rao, 2008). Hrana predstavlja osnovno sredstvo in temeljno gorivo za človeka. Najprej se lahko z ustrezno in zdravo prehrano spodbuja telesno rast, upočasnjuje procese staranja, krepi nevromotorični razvoj in imunski sistem, s katerim se podpre obramba, da se telo izogne okužbam (Singh, 2004). S prehrano se okrepi tudi antioksidativni obrambni sistem, ki je vpleten v duševne motnje in deluje proti oksidativnemu stresu – slednji bi lahko poškodoval in zaustavil celice (Sarris idr., 2015). Zdrav načina prehranjevanja lahko vpliva tudi na delovanje možganov in posledično na dobro počutje posameznika (Rao, Asha, Ramesh in Rao, 2008).

O tem govori novo nastala disciplina, imenovana prehranska nevroznanost, ki razlaga, da so prehranski dejavniki prepleteni s človeško kognicijo, vedenjem in čustvi. Razlaga o vplivih mikrohranil na naše telo in umsko delovanje, saj so nevrnske celice v možganih v primerjavi z drugimi celicami po telesu ene izmed bolj občutljivih na mikrohranila. Vnos prej omenjenih mikro- in makrohranil je potreben za proizvodnjo telesu lastnih encimov, hormonov in biokemičnih modulatorjev, ki skrbijo za regulacijo bioloških procesov. Hkrati so pomembni tudi za generiranje energije, za sintezo RNA in DNA ter pozitivno vplivajo na nevro-motorični razvoj (Singh, 2004).

10.1 Črevesna mikrobiota

Črevesje je kompleksen ekosistem, prežet z mikroorganizmi, ki vplivajo na zdravje organizma. Razporejeni so po celotnem prebavnem traktu, vendar jih največ najdemo v debelem črevesju, kjer fermentirajo prehranske vlaknine (Hawrelak in Myers, 2004).

V črevesni steni se nahaja enterični živčni sistem, ki uravnava delovanje črevesja in komunicira s centralnim živčnim sistemom. Stik s centralnim živčnim sistemom omogoča vzdrževanje homeostaze, saj povezave med možgani in črevesjem delujejo obojestransko. Možgani tako preko vagusnega živca pošiljajo signale do enteričnega živčnega sistema. Mehanizmi za prenos teh signalov so kompleksni in še niso popolnoma pojasnjeni (Montiel-Castro, González-Cervantes, Bravo-Ruiseco in Pacheco-López, 2013).

Interakcija med črevesjem in možgani poteka preko imunskih, metabolnih, endokrinih in nevronalnih sistemov. Vagusni živec predstavlja najpomembnejšo povezavo med enteričnim in centralnim živčnim sistemom. Je del parasimpatičnega živčnega sistema, preko katerega lahko aktivira svoje protivnetne sposobnosti. Njegova funkcija je, da uravnava nevrnske in endokrine spremembe ter da možganom pošilja informacije o sestavi črevesne mikroflore. Cilj organizma je doseči čim bolj raznolik sistem mikroorganizmov, s katerim se lahko obrani pred okužbami in drugimi motnjami. Ustrezna raznolikost mikrobiote v črevesju ni pomembna samo za funkcioniranje črevesja, ampak tudi za normalno fiziološko delovanje drugih organov, predvsem možganov. Sestava črevesne mikroflore se nenehno spreminja. Nanjo pozitivno vpliva "živa" hrana z visoko vsebnostjo prehranskih vlaknin (prebiotiki). Bogat vir prebiotikov so sestavljeni ogljikovi hidrati, kot so stročnice, surova zelenjava, sadje in polnozrnata žita. Prav tako so za raznoliko črevesno mikrobioto pomembna biološko pridelana probiotična živila. Probiotiki v debelem črevesju omogočijo razmnoževanje in s tem širjenje bakterij, ki ohranjajo zdravo črevesje. Uravnotežena in raznolika prehrana organizmu zagotovi potrebna hranila, črevesna mikroflora deluje učinkovito, vsrkana hranila pa organizmu omogočijo izvršitev procesov, ki so nujno potrebni za zdravje. Predelana hrana z visoko vsebnostjo soli,

transmaščob in sladkorja oblikuje neprimerno okolje za obstoj in rast koristnih bakterij. Te kronične ali akutne modifikacije na ravni mikrobiote lahko vodijo do disbioze (Foster in Neufeld, 2013). Disbioza je stanje porušenega ravnovesja v mikrobiomu. Gre za oslABLJENO črevesno mikrofloro, kjer prevladujejo nekoristne kolonije bakterij, ki s toksičnim delovanjem lahko vplivajo na razvoj kroničnih bolezni (kot so npr. astma, sladkorna bolezen, alergije itd.). Do tega stanja naj bi prišlo zaradi modernega življenjskega sloga (stres, spremembe pri prehrani, zvečana uporaba antibiotikov itd.) – ta prispeva k negativnim spremembam v črevesni mikroflori (Hawrelak in Myers, 2004).

Razvoj črevesne mikroflore se začne že takoj po rojstvu in s tem se določijo sposobnosti imunske obrambe kasneje v življenju. Na črevesno mikrofloro vpliva akutni in dolgotrajni stres. Možgani delujejo na spremembe v sestavi črevesne mikroflore preko HHN-osi z uravnavanjem izločanja kortizola, ki vpliva na aktivnost imunskih celic (Foster in Neufeld, 2013).

Raziskave na miših, ki niso imele črevesnih mikroorganizmov (sterilne miši), so pokazale pomembnost mikrobov pri fiziologiji razvoja človeka. S poskusi so opazili, da so sterilne miši dovzetnejše za okužbe in vnetja, pokazale pa so se tudi metabolne razlike pri znižanem srčnem utripu, porabi kisika in povečanem vnosu hrane (Alonso in Guarner, 2013).

10.2 Vpliv sredozemske prehrane na stopnjo plazmatskega BDNF pri ljudeh

V raziskavi so odkrivali povezavo med sredozemsko prehrano in BDNF-jem pri človeku. V dieto je bila vključena visoka količina zelenjave, oreščkov, stročnic, sadja, polnozrnatih žit, oljčnega olja in rib, medtem ko je bil vnos mesa, mlečnih izdelkov in alkohola zmeren. Dieta je bila bogata z omega-3-maščobnimi kislinami in drugimi mononenasičenimi maščobnimi kislinami. Sredozemska prehrana je bogata tudi s polifenoli in drugimi elementi – slednji delujejo protivnetno in antioksidativno. Pri skupini prostovoljcev, ki so tri leta uživali sredozemsko hrano, so opazili 78 odstotkov manjšo nevarnost za pojav nizke ravni BDNF-ja kot pri kontrolni skupini. Opazili so tudi spremembe pri povečanju BDNF-ja pri posameznikih z depresijo, ki so bili deležni sredozemske diete, medtem ko te razlike niso zaznali pri zdravih ljudeh (Sánchez-Villegas idr., 2011).

Vedno več raziskav potrjuje, da je zahodnjaški prehranjevalni vzorec povezan z visokim dejavnikom tveganja za nastanek depresije in drugih bolezni. Na ta način lahko neustrezna prehrana pri posamezniku poveča tveganje za nastanek nevropsihičnih motenj. Na ravni možganov pride do sprememb v zmanjšanju BDNF-ja. Ker telo ne pridobi ustreznih hranil,

sistemi v telesu začnejo slabiti in posledično začnejo upadati tudi njihove protivnetne funkcije (Mena idr., 2008). Sredozemski način prehranjevanja je povezan tudi z nižjimi stopnjami provnetnih citokinov. Provnetna citokina, kot sta IL-6 in TNF-a pa lahko inhibirata ekspresijo BDNF (Anisman, 2009). S tem domnevajo, da lahko sredozemska dieta prispeva k zvečanju koncentracije BDNF-ja.

11 POMANJKLJIVOSTI RAZISKAV

Število današnjih raziskav, ki povezuje načine prehranjevanja in verjetnost depresije, strmo narašča (Quirk idr., 2013). Kljub temu daje razpoložljiva literatura le omejene dokaze o povezavi med sredozemsko prehrano in depresijo.

Največ nasprotujočih se dokazov se je pokazalo med študijami, ki so iskale povezave med zahodnjaško prehrano in depresijo. Verjetnost prehranjevanja z manj zdravo prehrano še ne ponuja znatnih dokazov, da nezdrava prehrana vodi v razvoj depresije. Kljub temu je nekaj raziskav, v katerih ugotavljajo, da je nezdravo prehranjevanje lahko eden izmed posrednih dejavnikov, ki vplivajo na razvoj depresije. Razlog za neskladnosti lahko pripišemo različnim metodologijam preučevanja (Quirk idr., 2013). Opazili so razlike tudi pri definiranju zdrave prehrane in sredozemskega načina prehranjevanja. Metaanaliza je pokazala, da so se študije razlikovale tudi glede na čas obroka in glede na količino posameznega makrohranila pri določenem obroku (Quirk idr., 2013). Standardna priporočila glede vnosa hrane se med celinami razlikujejo, saj imajo npr. Združene države Amerike drugačna priporočila glede vnosa makrohranil in razporejanja obrokov čez dan kot npr. Evropa ali Azija (WHO, 2017).

Ugotavljajo, da ima zaužita hrana velik vpliv na spremembe v razpoloženju. Podatki kažejo, da je organizem pred zaužitim obrokom nagnjen k stanju budnosti, razdražljivosti in pozornosti. Po zaužitem obroku pa se pokaže stanje utrujenosti in sproščenosti, včasih celo otopelost. Ta stanja se spreminjajo glede na okoliščine in glede na vsakega posameznika posebej. Raziskovalci morajo upoštevati tudi kompleksne kombinacije in interakcije med hranili v vsakodnevni prehrani posameznika. Prav tako ne moremo govoriti le o eni hranilni snovi ali le o eni skupini mikro- ali makrohranil, ki bi lahko predstavljale varovalne dejavnike. V različnih raziskavah bi v prihodnje morali izenačiti pogoje tako eksperimentalnih kot tudi kontrolnih skupin. Le-te bi morale zaužiti čim bolj podobno hrano (tekstura, količina, vonj, okus itd.) v določenem časovnem obdobju (Benton, 2002).

Kompleksnost je na tem področju raziskav velika, zato je prisotno tudi večje število napak pri merjenju, ki pomaga razložiti neskladnosti med raziskavami. Reprezentativni vzorec je bil pri vsaki raziskavi drugačen, prav tako pa so bile prisotne razlike med bolezenskimi stanji posameznikov (Quirk idr., 2013). Raziskovalci morajo upoštevati kompleksne kombinacije in interakcije med hranili v vsakodnevni prehrani posameznika. Zato ne moremo govoriti le o eni hranilni snovi ali le o eni skupini makrohranil, ki bi lahko preprečevala razvoj te motnje (Horrobin, 2002).

Različne študijske populacije dajejo različne podatke in s tem vplivajo na pristranskost in posplošljivost raziskav (Quirk idr., 2013). Hkrati tudi prepletanje različnih demografskih (socialno-ekonomski položaj), biološko-vedenjskih, genetskih, okoljskih in socialno-kulturnih dejavnikov prispeva k pomanjkljivosti raziskav.

12 SKLEPI

Vloga prehrane je pri duševnih motnjah odprla povsem novo področje raziskav. V zadnjih letih je raziskovanje tega področja strmo naraslo in razširilo znanje o povezavah med duševnimi motnjami in prehrano. Odkrili so, da na razvoj pogostih duševnih bolezni poleg glavnih vzrokov negativno vpliva tudi neuravnotežena prehrana. Zato se prehranjevalni vzorci v zadnjem času vse bolj proučujejo kot napovedovalci duševnih motenj.

Neustrezni načini prehranjevanja lahko negativno vplivajo na bolezni in povečajo možnosti za napredovanje motnje. Čeprav se že nekaj let strokovnjaki ukvarjajo z novimi alternativami rešitvami za lajšanje simptomov pri depresiji, se prehranski dejavniki še niso uvrstili med glavne vzroke pri nastanku depresije. Razlog za to se skriva v neenotnih in pomanjkljivih raziskavah. Vseeno je vedno več študij in raziskav, ki se strinjajo, da se lahko zdravi prehranski vzorci, vključno s sredozemsko prehrano, uporabijo kot del učinkovite strategije pri preprečevanju depresije (Huhn, Kharabian Masouleh, Stumvoll, Villringer in Witte, 2015).

Prehranski dejavniki, ki poleg splošne sredozemske prehrane ugodno vplivajo tako na telesno kot tudi duševno zdravje so polinenasičene maščobne kisline, zlasti omega-3-maščobne kisline, folati, vitamin B6, vitamin B12 in elementi cinka ter hrana, bogata z antioksidanti. Tako se lahko podpre telo do te mere, da postane odpornejše na endogeni in eksogeni stres. Ključno je, da se za ugodno delovanje posameznika okrepi njegov endokrini, imunski in živčni sistem. Nasprotno lahko redno uživanje transmaščobnih kislin, natrija in enostavnih sladkorjev ogroža zdravje posameznika.

V prihodnosti bi bilo potrebno ukrepati s poostrojitvijo nadzora na področju kakovosti hrane in spodbujati zdrav življenjski slog. S tem bi lahko postopoma zmanjšali svetovno breme telesnih in duševnih bolezni, kot je depresija. Z izobraževanjem javnosti o vlogi hranilnih snovi za možgane ter telo in informiranjem o skrbi za duševno zdravje, bi lahko dosegli ugodne učinke za naše zdravje in s tem pozitivno vplivali tudi na mlajše generacije.

13 VIRI IN LITERATURA

Akil, H., Gordon, J., Hen, R., Javitch, J., Mayberg, H., McEwen, B., Meaney, M. J. in Nestler, E. J. (2018). Treatment resistant depression: a multi-scale, systems biology approach. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 84, 272–288.

Almeida, O. P., Ford, A. H. in Flicker, L. (2015). Systematic review and meta-analysis of randomized placebo-controlled trials of folate and vitamin B12 for depression. *International psychogeriatrics*, 27(5), 727–737.

Alonso, V. R. in Guarner, F. (2013). Linking the gut microbiota to human health. *British Journal of Nutrition*, 109, 21–26.

American Psychiatric Association. (2013). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-5*. Washington DC: New school library. Pridobljeno marca 2019 na <http://files.pegia.se/dsm/DSM5.pdf>.

Anisman, H. (2009). Cascading effects of stressors and inflammatory immune system activation: Implications for major depressive disorder. *Journal of Psychiatry & Neuroscience*, 34(1), 4–20.

Baggiolini, M. (1998). Chemokines and leukocyte traffic. *Nature*, 392(6676), 565.

Bear, M., Connors, B. in Paradiso, M. (2007). *Neuroscience: exploring the brain*. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins.

Benton, D. (2002). Carbohydrate ingestion, blood glucose and mood. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 26(3), 293–308.

Boku, S., Nakagawa, S., Toda, H. in Hishimoto, A. (2018). Neural basis of major depressive disorder: Beyond monoamine hypothesis. *Psychiatry and clinical neurosciences*, 72(1), 3–12.

Bon, J., in Žmitek, A. (2012). Sodobni biološki načini zdravljenja depresivne motnje – Modern biological treatments of depression. *Slovenian Medical Journal*, 81(7/8), 554–564.

Cacioppo, J. T. in Berntson, G. G. (2011). The brain, homeostasis, and health. *Balancing demands of the internal and external milieu*. Pridobljeno marca 2019 na https://www.researchgate.net/profile/John_Cacioppo/publication/232567887_The_Brain_

Homeostasis_and_Health_Balancing_Demands_of_the_Internal_and_External_Milieu/link/s/53e8d6550cf25d674ea87052.pdf

Castrén, E., Vöikar, V. in Rantamäki, T. (2007). Role of neurotrophic factors in depression. *Current opinion in pharmacology*, 7(1), 18–21.

Cohen, P., Pine, D. S., Must, A., Kasen, S. in Brook, J. (1998). Prospective association between somatic illness and mental illness from childhood to adulthood. *American Journal of Epidemiology*, 147, 232–239.

Cordain, L., Eaton, S. B., Sebastian, A., Mann, N., Linderberg, S., Watkins, B. A., O'Keffe, J. H. in Brand-Miller, J. (2005). Origins and evolution of the Western diet: health implications for the 21st century. *American Journal of Clinical Nutrition*, 81(2), 341–354.

Cowen, P. J. in Browning, M. (2015). What has serotonin to do with depression?. *World Psychiatry*, 14(2), 158.

Duman, R. S. in Li, N. (2012). A neurotrophic hypothesis of depression: role of synaptogenesis in the actions of NMDA receptor antagonists. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*, 367(1601), 2475–2484.

Erić, L. in Timotijević, I. (2012). Velika depresivna motnja. V Erić, L. (ur.), *Psihodinamična psihiatrija. Del 5, Somatoformne, disociativne in razpoloženske motnje* (str. 355–381). Ljubljana: Hermes IPAL.

Erzar, T. (2007). *Duševne motnje: Psihopatologija v zakonski in družinski terapiji*. Celje: Celjska Mohorjeva družba.

Fava, M. in Mischoulon, D. (2009). Folate in depression: efficacy, safety, differences in formulations, and clinical issues. *Journal of Clinical Psychiatry*, 70(5), 12–17.

Filipovic, D. in Pajovic, S. B. (2009). Differential regulation of CuZnSOD expression in rat brain by acute and/or chronic stress. *Cell Mol Neurobiol*, 29, 673–681.

Flint, J. in Kendler, K. S. (2014). The genetics of major depression. *Neuron*, 81(3), 484–503.

Foster, J. A. in Neufeld, K. A. M. (2013). Gut–brain axis: how the microbiome influences anxiety and depression. *Trends in neurosciences*, 36(5), 305–312.

Gelder, M. G., Lopéz Ibor, J. in Andreasen, N. C. (2000). *New Oxford textbook of psychiatry*. Oxford: Oxford university press.

Golob, T., Bertoncej, J. in Korošec, M. (2012). Pomen prehranske vlaknine v prehrani človeka. *Acta Agriculturae Slovenica*, 99(2), 201–211.

Greenberg, L. S. in Watson, J. C. (2006). *Emotion-focused therapy for depression*. American Psychological Association.

Haug, T. T., Mykletun, A. in Dahl, A. A. (2004). The association between anxiety, depression and somatic symptoms in a large population: The HUNT-II Study. *Psychosomatic Medicine*, 66, 845–851.

Hawrelak, J. A. in Myers, S. P. (2004). The Causes of Intestinal Dysbiosis: A Review. *Alternative Medicine Review*, 9, 180–197.

Horrobin, D. F. (2002). Food, micronutrients, and psychiatry. *International psychogeriatrics*, 14(4), 331–334.

Huhn, S., Kharabian Masouleh, S., Stumvoll, M., Villringer, A. in Witte, A. V. (2015). Components of a Mediterranean diet and their impact on cognitive functions in aging. *Frontiers in aging neuroscience*, 7, 132.

Ingram, R. E. (2003). Origins of cognitive vulnerability to depression. *Cognitive Therapy and Research*, 27(1), 77–88.

Inštitut za razvoj človeških virov. Pridobljeno marca 2019 na <https://www.psihoterapija-ordinacija.si/dusevne-motnje/motnje-razpolozenja/depresija>.

Kofler, M., Schiefecker, A. J., Gaasch, M., Sperner-Unterweger, B., Fuchs, D., Beer, R., Ferger, B., Rass, V., Hackl, W., Rhomberg, P., Pfausler, B., Thome, C., Schmutzhard, E. in Helbok, R. (2019). A reduced concentration of brain interstitial amino acids is associated with depression in subarachnoid hemorrhage patients. *Scientific reports*, 9(1), 2811.

Kolb, B. in Whishaw, I. Q. (2003). *Fundamentals of human neuropsychology*. New York: Worth publishers.

Leonard, B. E. (2001). The immune system, depression and the action of antidepressants. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 25(4), 767–780.

- Levenson, C. W. (2006). Zinc: the new antidepressant?. *Nutrition reviews*, 64(1), 39–42.
- Lim, S. Y., Kim, E. J., Kim, A., Lee, H. J., Choi, H. J. in Yang, S. J. (2016). Nutritional factors affecting mental health. *Clinical nutrition research*, 5(3), 143–152.
- McEwen, B. S., Bowles, N. P., Gray, J. D., Hill, M. N., Hunter, R. G., Karatsoreos, I. N. in Nasca, C. (2015). Mechanisms of stress in the brain. *Nature neuroscience*, 18(10), 1353.
- Mena, M. P., Sacanella, E., Vazquez-Agell, M., Morales, M., Fito, M., Escoda, R., Serrano-Martínez, M., Salas-Salvadó, J., Benages, N., Ros, E. in Estruch, R. (2008). Inhibition of circulating immune cell activation: a molecular antiinflammatory effect of the Mediterranean diet. *The American journal of clinical nutrition*, 89(1), 248–256.
- Meyer, J. S. in Quenzer, L. F. (2013). *Psychopharmacology: Drugs, the Brain, and Behavior, 2nd Edition*. Sunderland: Sinauer Associates, Inc.
- Milčinski, L. (1986). *Psihiatrija*. Ljubljana: Državna založba Slovenije.
- Mindell, E. (1998). *Hrana kot zdravilo*. Ljubljana: Založba Mladinska knjiga.
- Mocking, R. J. T., Harmsen, I., Assies, J., Koeter, M. W. J., Ruhé, H. in Schene, A. H. (2016). Meta-analysis and meta-regression of omega-3 polyunsaturated fatty acid supplementation for major depressive disorder. *Translational psychiatry*, 6(3), 756.
- Montiel-Castro, A. J., González-Cervantes, R. M., Bravo-Ruiseco, G. in Pacheco-López, G. (2013). The microbiota-gut-brain axis: neurobehavioral correlates, health and sociality. *Frontiers in integrative neuroscience*, 7, 70.
- Moret, C. in Briley, M. (2011). The importance of norepinephrine in depression. *Neuropsychiatric disease and treatment*, 7(1), 9.
- Nacionalni portal o hrani in prehrani. Pridobljeno marca 2019 na <https://www.prehrana.si/sestavine-zivil>
- Ogłodek, E., Szota, A., Just, M., Moś, D. in Araszkiwicz, A. (2014). The role of the neuroendocrine and immune systems in the pathogenesis of depression. *Pharmacological Reports*, 66(5), 776–781.

Oliviero, F., Punzi, L. in Spinella, P. (2009). Mediterranean food pattern in rheumatoid arthritis. *Current Rheumatology Reviews*, 5(4), 233–240.

Petrilli, M. A., Kranz, T. M., Kleinhaus, K., Joe, P., Getz, M., Johnson, P. in Malaspina, D. (2017). The emerging role for zinc in depression and psychosis. *Frontiers in pharmacology*, 8, 414.

Pinel, J. P. J. (2011). *Biopsychology*. Boston: Pearson: Allyn and Bacon.

Plemenitaš, A. (2018). Nutrition and dietary supplements in psychiatric diseases. *Zdravniški vestnik*, 87(1/2).

Podlogar, T., Kolar, J. in Goršek, T. (2017). Beljakovine, esencialno hranilo za človeka. Kdaj, kaj in koliko?. *Šport: Revija za teoretična in praktična vprašanja športa*, 65.

Popa, T. A. in Ladea, M. (2012). Nutrition and depression at the forefront of progress. *Journal of medicine and life*, 5(4), 414.

Puc, M., Lipovšek, T., Thaler, T., Vidic, Z., Kacin, A. in Golja, P. (2018). *Maščobne kisline in olja kot glavna sestavina prehranskih dopolnil*. Ljubljana: Covirias.

Quirk, S. E., Williams, L. J., O'Neil, A., Pasco, J. A., Jacka, F. N., Housden, S., Berk, M. in Brennan, S. L. (2013). The association between diet quality, dietary patterns and depression in adults: a systematic review. *BMC psychiatry*, 13(1), 175.

Rao, T. S., Asha, M. R., Ramesh, B. N. in Rao, K. J. (2008). Understanding nutrition, depression and mental illnesses. *Indian journal of psychiatry*, 50(2), 77.

Ressler, K. J. in Nemeroff, C. B. (2000). Role of serotonergic and noradrenergic systems in the pathophysiology of depression and anxiety disorders. *Depression and anxiety*, 12, 2–19.

Sánchez-Villegas, A., Galbete, C., Martínez-González, M. Á., Martínez, J. A., Razquin, C., Salas-Salvadó, J., Estruch, R., Buil-Cosiales, P. in Martí, A. (2011). The effect of the Mediterranean diet on plasma brain-derived neurotrophic factor (BDNF) levels: the PREDIMED-NAVARRA randomized trial. *Nutritional neuroscience*, 14(5), 195–201.

Sarris, J., Logan, A. C., Akbaraly, T. N., Amminger, G. P., Balanzá-Martínez, V., Freeman, M. P. in Nanri, A. (2015). Nutritional medicine as mainstream in psychiatry. *The Lancet Psychiatry*, 2(3), 271–274.

Singh, M. (2004). Role of micronutrients for physical growth and mental development. *The Indian journal of pediatrics*, 71(1), 59–62.

Smith, K. (2014). Mental health: a world of depression. *Nature News*, 515(7526), 180.

Strasser, B., Gostner, J. M. in Fuchs, D. (2016). Mood, food, and cognition: role of tryptophan and serotonin. *Current Opinion in Clinical Nutrition & Metabolic Care*, 19(1), 55–61.

Temnik, S. in Marušič, A. (2009). Boli me telo? Boli me duša? Boli me!. *Psihološka obzorja*, 18(2), 67–76.

Tsankova, N., Renthall, W., Kumar, A. in Nestler, E. J. (2007). Epigenetic regulation in psychiatric disorders. *Nature Reviews Neuroscience*, 8(5), 355.

Vashist, S. K. in Schneider, E. M. (2014). Depression: An Insight and Need for Personalized Psychological Stress Monitoring and Management. *Journal of Basic and Applied Sciences*, 10, 177–182.

Vaváková, M., Ďuračková, Z. in Trebatická, J. (2015). Markers of oxidative stress and neuroprogression in depression disorder. *Oxidative medicine and cellular longevity*, 7.

Verhaak, P. F. M., Heijmans, M. J. W. M., Peters, L. in Rijken, M. (2005). Chronic disease and mental disorder. *Social Science & Medicine*, 60(4), 789–797.

Videbeck, P. in Ravnkilde, B. (2004). Hippocampal volume and depression: a meta-analysis of MRI studies. *American Journal of Psychiatry*, 161(11), 1957–1966.

World Health Organization. (2017). Depression and other common mental disorders: global health estimates. Pridobljeno marca 2019 na <http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/254610/WHO-MSD-MER-2017.2-eng.pdf;jsessionid=CC16FC8839C8243E0CE2378D9D31B5F0?sequence=1>

Young, S. N. (2013). Acute tryptophan depletion in humans: a review of theoretical, practical and ethical aspects. *Journal of psychiatry & neuroscience: JPN*, 38(5), 294.