

Grażyna Dugiel

Wyższa Szkoła Biznesu i Przedsiębiorczości w Ostrowcu Świętokrzyskim

Wydział Pedagogiki i Nauk o Zdrowiu

Katedra Pielęgniarstwa

Zaburzenia depresyjne - ujęcie teoretyczne

Streszczenie

Artykuł zawiera przegląd piśmiennictwa na temat związku obszaru psychicznego i biologicznego w powstaniu depresji. Wyniki obserwacji klinicznych i badań doświadczalnych wskazują na istotny związek między stresem, wydarzeniami traumatycznymi, aktywnością czynników takich jak: cytokiny, odpowiedź ostrej fazy, przeciwciała, wirusy oraz układ białokrwinkowy a wystąpieniem objawów depresyjnych.

Słowa kluczowe depresja, czynniki psychiczne, immunologia.

Depressive disorders - theoretical approach

Abstract

The article includes a review of literature on the relationship of the area of mental and biological emergence of depression. Results of clinical observations and experimental studies indicate a significant relationship between stress, traumatic events, activity factors such as cytokines, acute phase response, antibodies, viruses, and the white blood cell system and the occurrence of depressive symptoms.

Keywords: depression, psychological factors, immunology.

Wstęp

W psychiatrii postępy wiązały się z próbą wyjaśnienia przyczyn zaburzeń psychicznych i znalezienia metod ich skutecznego leczenia. Rozwój nauki o fizjologii i patologii mózgu w drugiej połowie XIX wieku oraz początki psychologii jako samodzielnej nauki pozwoliły na dokonanie zmian w postrzeganiu etiologii depresji. Powstała „szkoła somatyczna”. Przedstawiciele tej szkoły uważali, że choroby psychiczne są wynikiem zmian w mózgu. Natomiast „szkoła psychologiczna” uznawała czynniki psychospołeczne za przyczynę zaburzeń psychicznych. Te dwa kierunki długo były opozycyjne w stosunku siebie.

Gwałtowny rozwój nauk podstawowych, przede wszystkim genetyki, biologii molekularnej, neuroendokrynologii sprawił, że odchodzi się od dualizmu biologiczno-psychologicznego. Uważa się, iż obie te sfery ściśle się ze sobą łączą, bowiem zarówno zmiany w mózgu wpływają na emocje i zachowanie, jak i zmiany w psychice mogą do pewnego stopnia oddziaływać na układ nerwowy. Rozróżnienie schorzeń „biologicznych” i „psychologicznych” straciło w psychiatrii na znaczeniu. Wyrazem tego jest odejście we współczesnych systemach klasyfikacyjnych (DSM-IV, ICD-10) od rozróżnienia depresji endogennej i reaktywnej. Wszelka głęboka depresja jest „biologiczna”, zaburzając sen, apetyt, aktywność motoryczną, powodując wegetatywne. Jednocześnie każdy rodzaj depresji wpływa na sferę psychologiczną chorego. Powoduje bowiem upośledzenie relacji interpersonalnych, depresyjne poczucie winy, styl myślenia itd. [1]. Najsilniejszym argumentem dla zwolenników integracji podejścia biologicznego i psychospołecznego stała się teoria stresu, wydarzeń traumatycznych, psychoimmunologia, w tym udział układu immunologicznego w powstawaniu zaburzeń afektywnych.

Wydarzenia życiowe i depresja — podejście psychospołeczne

Czynniki stresowe zwiększają ryzyko wystąpienia licznych schorzeń somatycznych (np. cukrzyca, bólów głowy, pólpaśca, choroby wrzodowej, napadów drgawkowych oraz psychiatrycznych, w tym przede wszystkim depresji [2]. Jednostki przeżywające dramatyczne wydarzenia nie chorują na kliniczną depresję, to jednak u pacjentów z depresją sytuacje stresowe mogą odgrywać istotną rolę w podtrzymywaniu objawów.

Paykel i wsp. w 1969 roku jako pierwsi pokazali, że w ciągu 6 miesięcy poprzedzających zachorowanie na depresję osoby odczuwały znacząco więcej negatywnych wydarzeń w porównaniu z osobami z grupy kontrolnej [3]. Doświadczenie straty, rozczarowania poprzedza epizod depresji u 90% dorosłych i 50% dzieci [4]. Etiologia depresji według niektórych hipotez wiąże się z charakterystycznymi typami wydarzeń życiowych. Do nich zalicza się utratę bliskiej osoby, zaburzone relacje społeczne, wyuczoną bezradność. Rolę wydarzeń życiowych w rozwoju depresji

szczególnie podkreślają autorzy o orientacji psychoanalitycznej [5, 6]. W badaniach populacyjnych kobiet zamieszkujących robotnicze przedmieście Londynu udowodnili, że negatywne wydarzenia życiowe oceniane jako ważne w życiu badanych występowały częściej u osób, u których w późniejszym czasie pojawiała się depresja niż u zdrowych kobiet. Wyselekcjonowali oni czynniki podatności, do których zaliczyli między innymi wczesną utratę matki, brak powiernika, brak satysfakcji z pracy. W typowym modelu czynniki te nie decydują same w sobie o ryzyku depresji. Niemniej oddziałują na wystąpienie choroby poprzez oddziaływanie na odpowiedź na stres. Prawdopodobieństwo zatem zachorowania zwiększa się w momencie wystąpienia przewlekłych trudności czy dramatycznych wydarzeń, które dotyczą wcześniejszych nierozwiązanych problemów i wymienionych czynników podatności. Między innymi utrata matki we wczesnym dzieciństwie, której często towarzyszy dalsza niewystarczająca opieka rodzicielska, w późniejszym okresie życia wiąże się z większą wrażliwością na czynniki stresowe, przez co zwiększa się ryzyko wystąpienia depresji w obliczu negatywnych wydarzeń życiowych [7]. Zbliżony tok myślenia jest charakterystyczny dla modelu kognitywnego — tak zwane „wydarzenia krytyczne” uaktywniają dysfunkcyjne schematy poznawcze powstałe wskutek przykrych doświadczeń z wczesnego dzieciństwa, a szczególnie strat. To, czy dane negatywne wydarzenie życiowe wpłynie na wystąpienie depresji, zależy od stopnia, w jakim odpowiada ono schematom pacjenta, zaburza jego samoocenę, plany i aspiracje. Wystąpienie objawów depresyjnych uwarunkowane jest nie tylko zdarzeniami życiowymi, ale i długotrwałym oddziaływaniem stresu. Szczególnie przeżyty ciężki stres w okresie dzieciństwa związany jest z wystąpieniem depresji w okresie adolescencji i wczesnej dorosłości. Traumatyczne zdarzenia z wczesnych lat dziecięcych wpływają w późniejszym okresie życia na podejmowanie ról społecznych, sposób myślenia, samoocenę, skłonność do poczucia beznadziejności i zależność od innych [8]. Negatywne doświadczenia wczesnodziecięce stają się predyktorami podatności na depresję poprzez cały łańcuch późniejszych zachowań i wydarzeń (nieudane relacje seksualne i partnerskie, niesatysfakcjonująca kariera zawodowa, zmniejszona zdolność nawiązywania i podtrzymywania przyjaźni). Między innymi kobiety z wywiadem traumatycznych przeżyć w dzieciństwie częściej zachodzą w ciążę w związkach pozamałżeńskich czy też wchodzą w stałe relacje z nieodpowiednimi partnerami. Samotne wychowywanie dzieci, brak wsparcia, gdy pojawi się kryzys, stanowią duże ryzyko pojawienia się objawów depresyjnych. Oprócz stresu traumatycznego stres chroniczny także wpływa na stan zdrowia. W ostatnich latach badaniami objęto wpływ przewlekłego stresu związanego z pracą zawodową i trudnościami w małżeństwie na zdrowie psychiczne [9]. Wykazano, że osoby narażone na chroniczny stres częściej cierpią z powodu przewlekłych zaburzeń nastroju i lęku. Chroniczny stres także potęguje wpływ negatywnych wydarzeń życiowych na występowanie depresji, zwłaszcza jeśli dotyczy on tej samej dziedziny życia. Interesującą obserwacją jest fakt, że w chorobach afektywnych wydarzenia życiowe odgrywają większą rolę w wyzwalaniu pierwszego epizodu niż kolejnych faz. Zależność ta występuje zdaniem McPhersona i wsp. dlatego że postępująca choroba poprzez wycofanie się pacjenta z aktywności

zawodowej i społecznej redukuje ekspozycję na negatywne wydarzenia [10]. Można zauważyć, że depresja ma także wpływ na zwiększenie źródeł stresu. W badaniach Hammena i wsp. kobiety cierpiące na chorobę afektywną jednobiegunową doświadczały istotnie więcej stresów niż zdrowe [11]. Autorzy analizowali czynniki stresowe jako pozostające poza kontrolą kobiet lub częściowo zależne od ich zachowania. Należy nadmienić, iż dwie grupy nie różniły się pod względem występowania wydarzeń „niezależnych”, natomiast u kobiet z depresją zaobserwowano zwiększoną liczbę czynników „zależnych”, szczególnie konfliktów interpersonalnych. Zbliżone wyniki uzyskali ostatnio Cui i Vaillant [12]. Ich zadaniem wystąpienie w ciągu życia zespołu depresyjnego wywoływało zwiększenie liczby negatywnych wydarzeń życiowych z grupy „zależnych” (pozostających pod kontrolą badanych) przy niezmienionej liczbie wydarzeń „niezależnych”.

W odmienny sposób teorie psychospołeczne i biologiczne postrzegają rolę wydarzeń stresowych w patogenezie depresji. W myśl tych teorii narażenie na stres wpływa na procesy neurobiologiczne, włączając ekspresję genów. Istotną rolę również odgrywa zjawisko „rozniecania” (*kindling*) w centralnym układzie nerwowym. Modelowe pojęcie „rozniecania” odnosi się do sytuacji, kiedy powtarzające się elektryczne bądź chemiczne bodźce podprogowe wywołują w rezultacie odpowiedź neuronalną w postaci depolaryzacji o wzrastającej intensywności, mimo że siła bodźca pozostaje niezmienną. W myśl modelu zaproponowanego przez Posta wydarzenia stresowe stanowią pierwotne czynniki uwrażliwiające [13]. Późniejsze nawroty wymagają coraz słabszych zewnętrznych czynników wyzwalających, a w końcu czynnikami stają się same fazy chorobowe. Pozostawione przez poprzednie epizody blizny depresyjne bezpośrednio wiążą się ze zwiększoną podatnością i zmniejszają rolę zewnętrznych stresorów. Zjawisko rozniecania po części tłumaczyć można wpływami negatywnych doświadczeń w okresie dzieciństwa na pojawianie się depresji w dorosłym życiu [14]. W przypadku nieleczonych chorób afektywnych epizody chorobowe stają się z czasem coraz cięższe, a okresy remisji coraz krótsze [15].

Rola stresu w depresji — podejście biologiczne

Klasycznie stres definiuje się jako naruszenie homeostazy, na które organizm reaguje obronnie za pomocą różnych mechanizmów adaptacyjnych. Stresor psycho-społeczny, somatyczny uruchamia kaskadę procesów. Centralnie aktywowane są mechanizmy współczulne, które powodują wzrost stanu czuwania. Aktywizacja układu współczulnego niestety zaburza apetyt, sen, zachowania seksualne. Obwodowo dochodzi do wzrostu ciśnienia krwi, liczby oddechów, przyspieszenia rytmu serca, i nasilenia glukoneogenezy. Rekcje organizmu umożliwiają w ten sposób przetrwanie zagrożenia. Doniosłą rolę odgrywają czynniki neuroendokrynne, których działanie jest regulowane przez oś podwzgórze-przysadka-nadnercza. Czynniki stresowe powodują uwalnianie przez neurony okolicy nadwzrokowej podwzgórza hormonu peptydowego kortykoliberyny (CRH), która powoduje sekrecję

z przedniego płata przysadki ACTH. Z kolei ACTH pobudza korę nadnerczy do wydzielania glukokortykoidów. Hormony te zamykają pętlę ujemnego sprzężenia zwrotnego poprzez wiązanie ze znajdującymi się w układzie limbicznym receptorami dla glukokortykoidów [16]. Funkcjonują one jako białka wiążące DNA, które mogą modyfikować transkrypcję genów odgrywających kluczową rolę w strukturze i funkcji neuronów [17]. Integralną częścią adaptacji do stresu jest zakończenie reakcji stresowej po ustaniu czynnika, który ją wywołuje. Wadą tej regulacji jest narażenie na chroniczny stres, który może prowadzić do zjawisk patologicznych (zmiana morfologii i żywotności komórek hipokampa). Ponadto może wystąpić hiperkortyzolemia, przy której neurony wykazują zwiększoną wrażliwość na hipoksję, hipoglikemię, czynniki toksyczne. Prócz tego zmniejsza się ekspresja czynników neurotroficznych w obszarze hipokampa [18]. Patogeneza endogennego zespołu depresyjnego może się wiązać z wadliwą funkcją układu limbiczno-podwzgorzowego, której efektem jest zaburzona możliwość zakończenia reakcji stresowej. Defekt mechanizmu regulacyjnego może być albo zdeterminowany genetycznie, albo nabyty w ciągu życia [19].

Wydarzenia życiowe, ostre sytuacje stresowe poprzedzające zachorowanie, narażenie na przewlekły stres, jak i traumy okresu wczesnodziecięcego pozostają w związku zależności z wystąpieniem depresji. Badacze zajmujący się biologią centralnego systemu nerwowego wykazali ważną rolę mechanizmów hormonalnych uczestniczących w reakcji stresowej w patogenezie zespołów depresyjnych. Badania nad patofizjologią stresu psychologicznego mogą zatem stanowić pomost pomiędzy kierunkiem biologicznym a psychospołecznym w psychiatrii. Występują podobieństwa pomiędzy reakcją adaptacyjną na stres a depresją endogenną (np. lęk, zahamowanie apetytu i zachowań seksualnych, immunosupresja, aktywacja osi przysadka-nadnercza, wzrost aktywności współczulnej). Podobieństwa te są wynikiem działania podobnych, jeśli nie identycznych, czynników, co potwierdza tezę o defekcie kontroli reakcji stresowej u osób z depresją. W licznych badaniach potwierdzono rolę glukokortykosteroidów jako wskaźnika wpływu czynników środowiskowych na powstawanie depresji. Między innymi negatywne wydarzenia życiowe powodują wzrost sekrecji kortyzolu [20]. Także czynniki psychospołeczne takie jak traumatyczne przeżycia w okresie dzieciństwa, w szczególności poniżanie, upokarzanie i złe traktowanie przyczyniają się do wystąpienia depresji. Z kolei rozwój dziecka we wspierającym środowisku rodzinnym chroni je przed pojawieniem się depresji. Z badań eksperymentalnych przeprowadzonych na zwierzętach we wczesnym okresie rozwoju wynika, że niekorzystne warunki i narażenie na stres wiążą się ze zmniejszeniem gęstości centralnych receptorów glukokortykoidowych i w konsekwencji z przedłużoną odpowiedzią na stres [22]. Podobny zatem efekt będzie u ludzi, gdzie trauma w okresie dzieciństwa spowoduje nadmierną odpowiedź osi podwzgorze- przysadka-nadnercza na stres w późniejszym życiu. Potwierdzeniem tej tezy może być doniesienie o zredukowanej odpowiedzi ACTH na CRF- u dzieci z wywiadem w kierunku doświadczenia przemocy i nadużyć. Różne czynniki środowiskowe zarówno w okresie rozwoju, jak i w dorosłym życiu powodują długoterminowe i relatywnie trwałe zmiany w zachowaniu.

W etiologii depresji pewną rolę odgrywają między innymi czynniki genetyczne [22]. Gen po pierwsze może podlegać mutacji, powodując zmianę funkcji kodowanego białka. Po drugie, mutacja może powstać w rejonie regulacyjnym genu tak, że struktura kodowanego białka jest prawidłowa. U chorych na depresję uszkodzeniu ulegają prawdopodobnie geny wpływające na zdolności adaptacyjne. Tego typu defekt może ujawniać się dopiero w połączeniu z stresem. Stres łącznie z czynnikami genetycznymi wywoływałyby duży wachlarz nasilenia zaburzeń psychicznych w zależności od siły zdolności systemów regulacyjnych do skompensowania genetycznie uszkodzonych mechanizmów. W ten sposób teoria wyjaśnia, dlaczego większość ludzi potrafi przystosować się do trudnych czy wręcz traumatycznych sytuacji, natomiast część osób wykazuje zaburzenia reakcji adaptacyjnych w postaci rozwoju objawów depresji [23].

Układ odpornościowy a depresja

W świetle współczesnych teorii trzy podstawowe układy: nerwowy, immunologiczny i hormonalny utrzymują organizm w stanie dynamicznej równowagi, w homeostazie. Innymi słowy ośrodkowy układ nerwowy, układ endokryny oraz immunologiczny stanowią triadę funkcjonalną [24]. Dzieje się to dzięki możliwe wielostronnej komunikacji między tymi układami. Powiązania między układem neuroendokrynowym a układem immunologicznym zależą:

- od obecności w narządach limfatycznych zakończeń nerwowych
- występowania na komórkach układu immunologicznego receptorów dla hormonów i neuropeptydów
- wpływu cytokin produkowanych przez komórki układu immunologicznego na układ neuroendokrynowy
- produkcji niektórych hormonów przez komórki układu immunologicznego.

Komórki ośrodkowego układu nerwowego posiadają określone cząsteczki powierzchniowych, typowych dla komórek układu immunologicznego. Natomiast limfocyty produkują niektóre hormony, takie jak na przykład: kortykoliberyna, gonadoliberyna, somatoliberyna, kortykotropina, somatotropina, tyreotropina, prolaktyna, folitropina, lutropina, gonadotropina kosmówkowa i endorfina. Ponieważ limfocyty posiadają receptory dla niektórych spośród tych hormonów wydaje się, że mogą one oddziaływać para- i autokrynowo w obrębie układu immunologicznego [24]. Zrozumienie zależności doprowadziło do wzrostu zainteresowania wzajemnymi relacjami między aktywnością układu immunologicznego a występowaniem i przebiegiem chorób psychicznych np. depresji. W tym schorzeniu występuje znaczące wahanie aktywności poszczególnych parametrów układu odpornościowego. Zaobserwowano, że ostry oraz przewlekły stres powodują supresję funkcji limfocytów oraz aktywności komórek NK [25]. Osoby narażone na stres charakteryzują się dłuższym okresem powrotu do zdrowia po przejściu infekcji. Występuje osłabiona odpowiedź proliferacyjna *ex*

vivo limfocytów u chorych na depresję [26]. Także obserwuje się u nich mniejszą bezwzględną liczbę limfocytów T i B. Natomiast Evans i wsp. stwierdzili u pacjentów z depresją zmniejszenie liczby komórek NK [27]. Obserwowana przez większość autorów nie zmieniona lub obniżona *ex vivo* odpowiedź limfocytów u chorych z depresją nie wynika z obniżonej liczby limfocytów T pomocniczych CD4+, lecz z obecności mechanizmów immunosupresyjnych takich jak; odpowiedź ostrej fazy, obniżenie aktywności dipeptydopeptydazy IV (DPPIV), wzrost stężenia sIL-2R, wzrost kortyzonu oraz wzrost prostaglandyn.

O supresji układu immunologicznego można mówić w zaburzeniach depresyjnych uwarunkowanych wydarzeniami stresowymi, zaś aktywacja układu immunologicznego towarzyszy depresjom endogennym [28]. W pewnych warunkach zatem występuje osłabiona odpowiedź immunologiczna w depresji szczególnie odpowiedź komórkowa, której mediatorem są tak zwane komórki – zabójcy (NK), będące pierwszym elementem obrony przed wirusami i prawdopodobnie komórkami zmienionymi nowotworowo. Natomiast zmiany w liczbie innych populacji komórek odpowiedzi immunologicznej, takich jak: neutrofile, limfocyty B i T oraz monocyty są mniej widoczne.

Badania nad zmianami w zakresie układu odpornościowego w depresji wykonane w latach 90. XX w. wskazują na istnienie u chorych na depresję cech patologicznej aktywacji immunologicznej. Cytokiny prozapalne regulują odpowiedź immunologiczną poprzez oś podwzgórze-przysadka-nadnercza. Jest to podstawowa oś regulacyjna, hamująca aktywność układu odpornościowego. Cytokiny, działając na podwzgórze, indukują syntezę hormonów stymulujących produkcję hormonów przez przysadkę, a te z kolei produkcję hormonów przez nadnercza. Ważnymi hormonami produkowanymi przez korę nadnerczy są glikokortykoidy, które hamują produkcję cytokin prozapalnych oraz hamują produkcję przez komórki wątrobowe białek ostrej fazy i dopełniacza. Białka ostrej fazy opłaszczają patogeny i wzmagają aktywność żerną komórek żernych. Natomiast rozwój aktywności układu odpornościowego hamowany jest przez kortykosterydy. Kortykosterydy są endogennym czynnikiem hamującym aktywność układu odpornościowego. Czyli jest to wzajemne oddziaływanie pomiędzy aktywnością hormonów (prolaktyna, hormon wzrostu estrogeny) a cytokinami. Hormony te wzmacniają reakcję układu odpornościowego. Natomiast hormony, które osłabiają reakcje odpornościowe, to: glikokortykoidy, endogenne opioidy, progesteron, katecholaminy. Same komórki układu odpornościowego: limfocyty T, limfocyty B, makrofagi, tymocyty, granulocyty produkują bardzo dużo hormonów. Przewlekłe uwalnianie mediatorów rozregulowuje oś HPA i układ nerwowy, powodując zaburzenia całego organizmu. Regulacja odpowiedzi immunologicznej za pośrednictwem cytokin idzie bezpośrednio do układu odpornościowego, układu nerwowego i hormonalnego, który jest aktywowany przez układ nerwowy. Do najważniejszych cytokin biorących udział w patogenezie depresji należą tak zwane cytokiny „prozapalne”, czyli interleukina 1, interleukina 2, interleukina 6, czynnik martwicy nowotworów (TNF-), interferon (IFN-) oraz „przeciwzapalna” interleukina 10 [29].

Cytokiny działają poprzez specyficzne dla nich receptory obecne na komórkach. Cytokiny produkowane poza ośrodkowym układem nerwowym oddziałują na ten układ niestety droga tego działania nie jest do końca poznana. Wiadomo obecnie, że cytokiny wytwarzane są także bezpośrednio w mózgu oraz neurony. W mózgu wykryto obecność receptorów dla IL-1 i IL-1, IL-2, IL-4, IL-6, TNF, IFN, głównie w podwzgórzu i hipokampie [30]. Niewielkie ilości cytokin, głównie IL-1, IL-6 oraz TNF- produkowane są przez mózg w warunkach fizjologicznych. U ludzi po podaniu cytokin tj. interleukin (IL-1, IL-2, IL-6) lub TNF- i interferonu zaobserwowano zmiany przypominające depresje. Zespół objawów nazwano „zespołem chorobowym” [31]. Obejmował on takie objawy jak brak łaknienia, zmęczenie, problemy z pamięcią, koncentracją i obniżony nastrój. Objawy te w przypadku podania IL-2 pojawiały się w ciągu kilku dni od infekcji, w przypadku TNF- po trzech – czterech tygodniach. Ustępowały spontanicznie po przerwaniu podawania cytokin. Wzrost cytokin prowadzi do zmian zachowania o charakterze depresji w takich stanach jak: infekcje np.: grypa, cytomegalowirus, infekcje górnych dróg oddechowych, schorzenia autoimmunologiczne np.: stwardnienie rozsiane, toczeń układowy), stres, okres poporodowy, zmiany neurodegeneracyjne np.: choroba Alzheimera, urazy o.u.n., udary o.u.n., infekcje o.u.n. np.: wirus Borna, HIV, HSV, Mycoplasma. Cechy patologicznej aktywacji układu odpornościowego zaobserwowano także u pacjentów cierpiących na kliniczną depresję. Liczne prace potwierdziły u tych chorych wzrost produkcji cytokin i ich receptorów: IL-1 i rozpuszczalnego receptora interleukiny 2 (sIL-2R) przez stymulowane limfocyty obwodowe, interleukiny 6 w surowicy i przez stymulowane mitogenem monocyty, rozpuszczalnego receptora dla IL-6 (sIL-6R) w surowicy, rozpuszczalnego receptora dla IL-2 (sIL-2R) w surowicy, interferonu w surowicy [32]. Biorąc pod uwagę udział cytokin z grupy IL-1 i IL-6 w wywoływaniu objawów depresji, Smith stworzył tak zwaną makrofagową teorię depresji [33]. Jednocześnie zauważył, iż zmiany zachowania, zaburzenia metabolizmu neuroprzekaźników i aktywności osi podwzgórze – przysadka – nadnercza są wtórne do zmian immunologicznych. Natomiast Licinio i Wong zaznaczyli, że cytokiny uwalniane w ośrodkowym układzie nerwowym biorą udział w wyzwalaniu psychicznych objawów depresji. Z kolei cytokiny obwodowe odpowiadają za odległe konsekwencje zaburzeń depresyjnych, takie jak osteoporoza (jako skutek hiperkortyzolemii) oraz zaburzenia sercowo–naczyniowe [34].

U pacjentów cierpiących występuje także aktywacja układu białokrwinkowego co zdaje się potwierdzać istnienie aktywacji układu immunologicznego w tym schorzeniu. Spostrzeżono u chorych wzrost liczby leukocytów, neutrofilii i monocytów, zwiększenie zdolności fagocytarnej monocytów, zwiększenie liczby zaktywowanych limfocytów T [35]. W depresji obserwuje się także wzmożoną odpowiedź ostrej fazy. Część badaczy podejrzewa, że wyzwalicielem patologicznej aktywacji układu immunologicznego w depresji mogą być wirusy inni sugerują udział procesów autoimmunologicznych. U pacjentów z depresją obserwowano między innymi obecność przeciwciał

antyhistonowych, przeciw serotoninie, przeciw komórkom nerwowym i glejowym [36]. Badania prowadzone u osób chorych na depresję ujawniły wzrost poziomu prostaglandyny E2 i tromboksanu B2 oraz neopteryny. Substancje te uwalniane są przez makrofagi, a ich wysoki poziom świadczy o aktywacji odpowiedzi komórkowej. Pojawiły się doniesienia, że w depresji występuje łącznie wzmożona aktywacja układu immunologicznego i obniżony poziom cynku oraz wielonienasyconych kwasów tłuszczowych omega – 3 i omega – 6. W grupie osób którym podawano kwasy z grupy omega – 3 zaobserwowano poprawę parametrów nastroju [37]. Kwas omega – 3 wywiera działanie przeciwzapalne, hamując produkcję prostaglandyn i cytokin. Jedną z hipotez sugeruje, że obniżona zawartość kwasów omega – 3 we współczesnej diecie prowadzi do zwiększonego uwalniania cytokin i w konsekwencji do obserwowanego wzrostu zachorowań na depresję.

Objawy depresji obserwowane w przebiegu poważnych schorzeń somatycznych mogą wiązać się zarówno z nieprawidłowościami w funkcjonowaniu układu immunologicznego, jak i wynikać z psychologicznej reakcji na ból, stratę i cierpienie. Cover i Irwin zwrócili uwagę na to, że u osób z depresją, u których występują zaburzenia immunologiczne, szczególnie w zakresie komórek NK, nasilają się zaburzenia snu, apetytu, zmiany masy ciała [38].

Wnioski

Wyniki wielu badań potwierdzają słuszność odejścia od dualizmu biologiczno-psychologicznego w psychiatrii. Sugerują natomiast przyjęcie, że obie te sfery są ze sobą powiązane. Analiza piśmiennictwa poświęconego wzajemnym powiązaniom między aktywnością układów odpornościowego, nerwowego i hormonalnego a powstawaniem objawów depresji zdaje się jednoznacznie potwierdzać jej biologiczny charakter. Wyjaśnienie mechanizmów zmian zaburzających równowagę między psychiką a parametrami odporności pozwoli być może w przyszłości na wczesną diagnostykę, a nawet leczenie przyczynowe zaburzeń psychicznych. Z kolei leczenie kompleksowe depresji, tj. psychoterapia i farmakologia, pozwoli na uzyskanie lepszych wyników terapeutycznych. Między innymi przeciwdziałanie następstwom stresu w procesie psychoterapii pomaga w usunięciu nie tylko „psychologicznych”, ale i „biologicznych” objawów depresji, a następnie w uzyskaniu mniejszej podatności na nawrót choroby.

Piśmiennictwo:

1. Gabbard G.O., Goodwin F.K. Integrating biological and psychosocial perspectives. W: Dickstein L.J., Riba M.B., Oldham J.M. red. *Review of Psychiatry*. American Psychiatric Press, Washington 1996, 527–548.
2. Cui X., Vaillant G.E. Does depression generate negative life events? *Journal of Nervous and Mental Disease* 1997; 185: 145–150
3. Jacobs S.C., Prusoff B.A., Paykel E.S. Recent life events in schizophrenia and depression. *Psychological Medicine* 1974; 4: 444–453.
4. Goodyer I.M. *Life experiences, development and psychopathology*. Chichester, Wiley 1991
5. Bidzińska E. Czynniki stresowe w chorobach afektywnych. *Psychiatria Polska* 1984; 17: 469–475
6. Checkley S. The neuroendocrinology of depression. *International Review of Psychiatry* 1996; 8: 373–378.
7. Harris T.O., Brown G.W., Bifulco A.T. Loss of parent in child-hood and psychiatric disorder: the role of social class position and premarital pregnancy. *Psychological Medicine* 1987; 17: 163–183.
8. Hammen C.L. Stress and the course of unipolar and bipolar disorders. W: Mazure C.M. red. *Does stress cause psychiatric illness?* Washington D.C, American Psychiatric Press 1995, 87–110.
9. Karasek R.A., Theorell T *Healthy work*, New York, Basic Books 1990. 37. Beach S.R.H., Sandeen E.E., O'Leary K.D. *Depression i marriage A model for etiology and treatment*. Guilford, New York 1990.
10. McPherson H., Herbison P., Romans S. Life events and relapse in established bipolar affective disorder. *British Journal of Psychiatry* 1993; 163: 381–385.
11. Hammen C., Burge D., Adrian C. Timing of mother and child depression in a longitudinal study of children at risk. *Journal of Consulting and Clinical Psychology* 1991; 59: 341–345.
12. Cui X., Vaillant G.E. Antecedents and consequences of negative life events in adulthood: A longitudinal study. *American Journal of Psychiatry* 1996; 152: 21–26
13. Sapolsky R., Uno H., Rebert C. Hippocampal damage associated with prolonged glucocorticoid exposure in primates. *Journal of Neuroscience* 1990; 10: 2897–2902
14. Cummings EM., Davies P.T. Maternal depression and child development. *Journal of Child Psychology and Psychiatry* 1994;35: 73–112.
15. Rybakowski J. *Leki psychotropowe w profilaktyce chorób afektywnych i schizofrenii*. Instytut Psychiatrii i Neurologii, Warszawa 1995.
16. Rybakowski J. Mechanizmy patogenetyczne stresu w chorobach endogennych. *Psychiatria Polska* 1995; 29: 229–242.
17. Watanabe Y., Gould E., McEwen B.S. Stress induces atrophy of apical dendrites of 9. hippocampal CA3 pyramidal neur60. Taracha E., Beręsewicz M., Bidzińska E., Kalinowski A., Szukalski B., Pużyński S., Załuska M. Test deksametazonowy w depresji endogennej. *Psychiatria Polska* 1984; 18: 537–542.
18. Gold P.W., Goodwin F.K., Chrousos G.P. Clinical and biochemical manifestations of depression. Relation to the neurobiology of stress. *New England Journal of Medicine* 1998; 319 (7): 413–419.
19. Jones I.H., Stoddart D.M., Mallick J. Towards a sociobiological model of depression. *British Journal of Psychiatry* 1995; 166: 475–479.
20. Rozpędek W. Podłoże neurobiologiczne zespołu stresu pourazowego *neuropsychiatria i neuropsychologia* 2015; 10, 1: 27–39
21. Cebella A. Łucka C. Zespół stresu pourazowego - rozumienie i leczenie *psychiatria* 2007;4(3):128-136
22. Janowska M. Czernikiewicz A. Depresja – spojrzenie przez pryzmat zmian w układzie odpornościowym *medycyna ogólna i nauki o zdrowiu*, 2014, tom 20, nr 4, 396–39
23. Filipińska K., Pietrzykowski Ł. Zaburzenia depresyjne u osób w podeszłym wieku – przegląd literatury *Gerontologia Polska* 2015, 4, 165-00
24. Pużyński S. *Depresje*. Warszawa: Wydawnictwo PZWL; 1988.
25. Wójciak P. Zmiany aktywności układu odpornościowego w depresji i schizofrenii. *Nowiny Lek.* 2006; 75(6): 587–598

26. Miller AH, Maletic V, Raison CL. Inflammation and its discontents: The role of cytokines in the pathophysiology of Major Depression. *Biol Psychiatry* 2009; 65(9): 732–741
27. Evans D.L., Folds J.D., Petitto J.M. et al.: Circulating natural killer cell phenotypes in men and women with major depression. *Arch. Gen. Psychiat.*, 1987, 49, 388–395.
28. Raison CL, Capuron L, Miller AL. Cytokines sing the blues: Inflammation and the pathogenesis of depression. *Trends Immunol.* 2006; 27(1): 24–31
29. Cubała W.J., Godlewska B., Trzonkowski P., Landowski J. Wykładniki przewlekłej aktywacji prozapalnej układu odpornościowego w depresji. *Psychiatr Pol.* 2006; 11(3): 431–444
30. Rothwell N.J., Luheshi G., Toulmond S.: Cytokines and their receptors in the central nervous system : Physiology, pharmacology, and pathology. *Pharmacol. Therapeut.*, 1996, 69, 85–95.
31. Basedovsky H.O., Del Rey A.: Cytokines as mediators of central and peripheral immune – neuroendocrine interactions. *Psychoneuroimmunology*, Third edition, Volume 1, Academic Press, 2001, 1–17
32. Ufnal M, Wolynczyk-Gmaj D. Mózg i cytokiny – wspólne podłoże depresji, otyłości i chorób układu krążenia? *Postępy Hig Med Dosw.* 2011; 65: 228–235
33. Almond M. Depression and inflammation: Examining the link. *Curr Psychiatr.* 2013; 12(6): 24–32.
34. Licinio J., Wong M.L.: The role of inflammatory mediators in the biology of major depression: central nervous system cytokines modulate the biological substrate of depressive symptoms, regulate stress – responsive systems, and contribute to neurotoxicity and neuroprotection. *Mol. Psychiatry*, 1999, 4, 317–327.
35. Gołąb J, Jakóbsiak M. Cytokiny. W: Jakóbsiak M, Gołąb J, Lasek W, Stokłosa T. *Immunologia*. Wyd 6. Warszawa: PWN; 2009: 118–121
36. Rybakowski J. Choroby afektywne. W: Jarema M, Rabe-Jabłońska J, (red.). *Psychiatria. Podręcznik dla studentów medycyny*. Wyd 1. Warszawa: PZWL; 2011: 181
37. Xu Y, Ku B, Tie L, Yao H, liang W, Ma X, Li X. Curcumin reverses the effects of chronic stress on behavior, the HPA axis, BDNF expression and phosphorylation of CREB. *Brain Res.* 2006; 1122(1): 56–64
38. Sharma R.P., Tun N., Grayson D.R. Depolarisation induces downregulation of DNMT1 and DNMT3a in primary cortical cultures. *Epigenetics*

Tekst złożony w redakcji: 27.12.2018 r.

Przyjęto do druku: 20.01.2019 r.