

# Poznanie, emocje, depresja, procesy zapalne – podstawowe założenia teorii neurorozwojowej depresji

Cognition, emotions, depression, inflammable processes – basic principles of the neurodevelopmental theory of depression

Piotr Gatecki, Monika Talarowska

Klinika Psychiatrii Dorosłych, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

Neuropsychiatria i Neuropsychologia 2017; 12, 1: 30–37

## Adres do korespondencji:

dr hab. n. zdr. Monika Talarowska  
Klinika Psychiatrii Dorosłych, Uniwersytet Medyczny w Łodzi  
ul. Aleksandrowska 159, 91-229 Łódź  
tel.: 42 71 55 985, faks: 42 640 50 58  
e-mail: talarowskamonika@wp.pl

## Streszczenie

Zarówno stres fizyczny, jak i psychologiczny (emocjonalny) zwiększają prawdopodobieństwo wystąpienia zaburzeń depresyjnych poprzez działanie szeregu mechanizmów hormonalnych, biochemicznych, a także epigenetycznych. Wśród markerów procesu zapalnego wymienia się enzymy zapalenia, cytokiny prozapalne i przeciwzapalne oraz zjawisko stresu oksydacyjnego. Czynniki te poprzez szlak kinureninowy prowadzą do deficytu serotoniny i melatoniny, co uznawane jest za jedną z głównych przyczyn ujawnienia się depresji. W codziennych doświadczeniach człowieka oddzielenie emocji i poznania wydaje się zadaniem niemożliwym. Większość przeżyć emocjonalnych pociąga bowiem za sobą udział procesów poznawczych, a nieodzownym elementem poznania są emocje. Od dawna wiadomo, że stan emocjonalny, w jakim się znajdujemy, uruchamia powiązane z nim materiały pamięciowe (tzw. zasada zgodności poznania z nastrojem). Zasada zgodności dotyczy nie tylko procesów pamięciowych, ale obejmuje również spostrzeganie, uwagę czy zdolności językowe. Procesy emocjonalne oddziaływają na zdolność planowania i rozwiązywania problemów czy umiejętność podejmowania decyzji. Stanowią cenne źródło informacji o nas samych, partnerach interakcji oraz otaczającym nas świecie, motywują nas do działania, a także informują o zagrożeniach. Zaburzenia nastroju i deterioracja procesów poznawczych są przejawami dysfunkcji tego samego mechanizmu neuronalnego. Pojawia się zatem pytanie o to, czy istnieje wspólny mianownik tych zmian. Jednym z możliwych wyjaśnień jest teoria zapalna depresji nawiązująca do toczącego się w organizmie chorych aktywnego procesu zapalnego.

**Słowa kluczowe:** depresja, procesy poznawcze, emocje, zapalenie.

## Wstęp

Według zasady zgodności poznania z nastrojem autorstwa Gordona Bowera emocje

## Abstract

Experiments and research studies conducted within the last ten years have confirmed that both physical and psychological (emotional) stress increases the likelihood of occurrence of mental disorders (including depressive disorders) owing to the action of a series of hormonal and biochemical mechanisms, as well as epigenetic mechanisms, which has recently been confirmed. Markers of inflammation include: enzymes of inflammation, proinflammatory cytokines, and oxidative stress. Separating emotion from cognition seems impossible in the everyday experiences of a human being. The majority of emotional experiences are linked with cognitive processes, and emotions are an indispensable element of cognition. It has been known for a long time now that the emotional state triggers memory materials associated with it (the so-called principle of emotion-cognition interaction). This principle affects not only memory processes but also includes perception, attention, or linguistic abilities. Emotional processes have an impact on the ability of planning and solving problems, or decision-making skills. They are a valuable source of information about ourselves, our partners in interactions, and the surrounding world. Mood disorders and deterioration of cognitive processes indicate a dysfunction of the same neuronal mechanism; hence the question about the common denominator for these changes. One of the possible explanations is an inflammatory process progressing in the organism of patients with depression, and its functional and structural consequences.

**Key words:** depression, cognitive functions, emotions, inflammation.

i procesy poznawcze są ze sobą nierozdzielnie powiązane. W pojawienie się większości przeżyć emocjonalnych zaangażowane są bowiem procesy poznawcze, a nieodzownym elementem poznania

są emocje (Bower 1981; Bower i Sivers 1998; Talarowska i wsp. 2016).

Badania prowadzone w ciągu ostatnich kilkunastu lat potwierdzają, że wśród osiowych objawów depresji obserwujemy nie tylko zaburzenia w regulacji emocji, lecz także deficyty procesów poznawczych, głównie w zakresie uwagi i pamięci (Beck 1961; Sheline i wsp. 2006; Talarowska i wsp. 2015a).

Przykładem wzajemnych relacji pomiędzy sferą poznawczą a emocjonalną w zaburzeniach depresyjnych nawracających (ZDN) są powtarzające się ruminacje obecne u chorych, oznaczające tendencję do długotrwałego rozpamiętywania negatywnych emocji wraz z ich znaczeniem i realnymi lub przewidywanymi konsekwencjami (Aker 2014). Ruminacje najczęściej dotyczą wspomnień wydobywanych z pamięci autobiograficznej (*autobiographical memory* – AM) (Hamlat i wsp. 2015).

Innym obszarem łączącym ze sobą procesy poznawcze i emocjonalne jest zagadnienie poznania społecznego. Do prawidłowego jego przebiegu konieczna jest integracja szeregu informacji nadawanych i odbieranych zarówno kanałem werbalnym, jak i niewerbalnym, w tym: ekspresji emocjonalnej twarzy, prozodii emocjonalnej, gestów czy wreszcie wypowiedzianych słów (Weightman i wsp. 2014; Okruszek i wsp. 2015). Umiejętności te są szczególnie istotne, ponieważ adekwatne rozpoznawanie niewerbalnej ekspresji emocjonalnej jest podstawowym warunkiem efektywnej komunikacji interpersonalnej (Hörtnagl i wsp. 2014). Deficyty w obszarze poznania społecznego w grupie chorych z depresją (Talarowska i wsp. 2011; Loi i wsp. 2013) są uznawane za istotną cechę funkcjonowania emocjonalnego (Hörtnagl i wsp. 2014). U pacjentów w okresie epizodu depresji obserwuje się trudności z rozpoznawaniem, nazywaniem oraz analizowaniem doświadczanych stanów emocjonalnych oraz trudności w adekwatnej ocenie stanów emocjonalnych partnerów interakcji (Grabe i wsp. 2014). W przypadku odczytywania ekspresji emocjonalnej twarzy osoby z depresją istotnie szybciej rozpoznają smutek (Lopez-Duran i wsp. 2013) niż emocje pozytywne (szczęście) (Surguladze i wsp. 2004), a także częściej niż osoby zdrowe definiują neutralną i niejednoznaczną ekspresję emocjonalną jako negatywną (Yoon i wsp. 2009). Zależność ta dotyczy zarówno bodźców werbalnych, jak i niewerbalnych i koreluje z nasileniem objawów depresji (Schlipf i wsp. 2013).

Zagadnienie to wydaje się istotne również z innego powodu. Dezadaptacyjne sposoby regulacji emocji, poprzez wpływ na sferę interakcji społecznych są czynnikiem prognostycz-

nym wystąpienia objawów depresji, wywierają wpływ na czas jej trwania, na nasilenie objawów (McLaughlin i Nolen-Hoeksema 2011) oraz mogą zwiększać podatność na kolejne epizody choroby (Aker i wsp. 2014).

Zaburzenia nastroju i deterioracja procesów poznawczych są przejawami dysfunkcji czynnościowych tych samych struktur ośrodkowego układu nerwowego (Rosenberg i wsp. 2010) – układu limbicznego (głównie hipokamp i ciało migdałowe) oraz kory przedczołowej (Hallam i wsp. 2015). Pojawia się zatem pytanie o wspólny mianownik tych zmian. Jednym z możliwych wyjaśnień jest teoria zapalna depresji nawiązująca do toczącego się w organizmie chorego aktywnego procesu zapalnego. W prezentowanej pracy przedstawimy szerzej te zagadnienia.

## Teoria zapalna depresji

Depresja jest jednostką chorobową, w której obserwujemy ciągłą mobilizację układu immunologicznego, zarówno w obwodowym, jak i w ośrodkowym układzie nerwowym (OUN) (Maes i wsp. 2013; Talarowska i wsp. 2015b).

U chorych z objawami depresji widoczny jest wzrost parametrów czynnego procesu zapalnego, w tym cytokin prozapalnych (m.in. interleukin 1 i 6, TNF- $\alpha$  czy interferonu  $\gamma$ ), enzymów zapalenia (m.in. manganowej dysmutazy ponadtlenkowej, mieloperoksydazy oraz indukowalnej syntazy tlenu azotu) oraz wskaźników stresu oksydacyjnego i nitrozacyjnego (Talarowska i wsp. 2015b). Depresję można zatem postrzegać jako chroniczne przeziębienie organizmu w odpowiedzi na pojawiające się w ciągu życia stresory (Maes i wsp. 2011).

### Oś podwzgórze-przysadka-nadnercza w etiologii depresji

Oś podwzgórze-przysadka-nadnercza (*hypothalamic-pituitary-adrenal axis* – HPA), nazywana osią stresu, odgrywa kluczową rolę w odpowiedzi organizmu na bodźce stresowe, zarówno psychologiczne, jak i fizyczne. Jej podstawowe działanie ma charakter adaptacyjny, a jej głównym zadaniem jest przywrócenie homeostazy organizmu (Malykhin i Coupland 2015).

W przypadku przedłużającej się sytuacji stresowej lub upośledzenia działania pętli sprzężeń zwrotnych dochodzi do stresu przewlekłego. Przewlekła hiperkortyzolemia i utrzymująca się aktywacja układu autonomicznego są bardzo niekorzystne dla organizmu (Patten i wsp. 2010).

Zaburzenia depresyjne pod względem patofizjologicznym przypominają stres przewlekły.

Dysfunkcje w obrębie osi HPA obserwowane są u 50–75% pacjentów ze zdiagnozowaną dużą depresją (Vreeburg i wsp. 2009). U chorych obserwuje się: podwyższone stężenie glikokortykoidów w osoczu, moczu oraz płynie mózgowo-rdzeniowym, zmiany dobowego profilu wydzielania glikokortykoidów z częstszymi i dłuższymi okresami sekrecji, zwiększone wydzielanie glikokortykoidów w odpowiedzi na ACTH, wzrost objętości przysadki mózgowej oraz nadnerczy (Hansson i wsp. 2015). U chorych z większą liczbą epizodów oraz dłuższym czasem trwania choroby obserwuje się istotnie częściej dysregulację osi HPA (Porter i Gallagher 2006). Hiperaktywność osi HPA poprzedzająca wystąpienie epizodu depresyjnego jest następstwem działania zarówno czynników genetycznych (w tym epigenetycznych), jak i kontaktu z awersyjnymi bodźcami na wczesnych etapach rozwoju ontogenetycznego lub w życiu dorosłym (Swaab i wsp. 2005; Lee i Sawa 2014).

Strukturą mózgu szczególnie podatną na zmiany funkcjonalne indukowane stresem i dysregulacją osi HPA jest hipokamp. Dochodzi wówczas m.in. do spadku ekspresji czynnika neurotroficznego pochodzenia mózgowego (*brain-derived neurotrophic factor* – BDNF), osłabienia długotrwałego wzmocnienia synaptycznego (*long-term potentiation* – LTP) oraz zahamowania neurogenezy w zakręcie zębatym (Frodl i wsp. 2010). Długotrwała aktywacja osi HPA skutkuje napływem nadmiernej ilości jonów wapnia do neuronów hipokampa, co może prowadzić do ich obumierania na drodze zaprogramowanej śmierci (tzw. apoptozy). Efektem tego jest upośledzenie mechanizmów regulujących reakcje stresowe, przez co działanie stresu jest jeszcze bardziej szkodliwe (Whittle i wsp. 2011). Obserwuje się stopniowe zmniejszenie objętości hipokampa w następstwie kolejnych epizodów depresji (Milne i wsp. 2012).

Kortykosteroidy, których nadmierne wydzielanie obserwuje się w sytuacjach stresogennych, w tym w zaburzeniach depresyjnych, wywierają silny negatywny wpływ nie tylko na rejon hipokampa i ciała migdałowatego, lecz także na funkcjonowanie kory przedczołowej (Krause-Utz i wsp. 2012).

Zdaniem LeMoult i Joormann (2014) również obecność ruminacji u chorych z ZDN jest powiązana z rozregulowaniem sekrecji kortyzolu. U pacjentów z tendencją do natrętnego rozpaмиętywania przykrych zdarzeń poziom kortyzolu jest wyższy niż w grupie porównawczej osób zdrowych oraz wśród osób z rozpoznaniem depresji, ale niezgłaszających obecności ruminacji. Zależność ta jest obserwowana nawet w okresie remisji objawów (Stewart i wsp. 2013). Następ-

stwem przedłużającej się sekrecji kortyzolu jest neurotoksyczność w tych obszarach mózgu, które powiązane są z regulacją emocji i wspomnień emocjonalnych (hipokamp, ciało migdałowate, kora przedczołowa) (McEwen 2006).

#### Szlak kinureninowy w etiologii depresji

Nadmierna aktywność osi HPA oraz dysregulacja układu odpornościowego są źródłem nieprawidłowości w działaniu szlaku kinureninowego. Podstawową jego rolą w zdrowym organizmie jest przemiana tryptofanu w dwa kluczowe związki zaangażowane w regulację nastroju: serotoninę i melatoninę (Kanchanatawan i wsp. 2017). Zgodnie z hipotezą kinureninową etiologii depresji, czynniki zapalne powodują nadmierną aktywację indoloamino-2,3-dioksygenazy (*indoleamine 2,3-dioxygenase* – IDO), enzymu obecnego w mikrogleju, astrocytach oraz neuronach (Anderson 2016). Enzym ten katabolizuje tryptofan, źródło serotoniny, w kinureninę (KYN), neurotoksyczny substrat zwiększający ryzyko wystąpienia procesów neurodegeneracyjnych oraz neurotoksycznych. W ten sposób IDO zmniejsza ilość tryptofanu dostępną dla produkcji serotoniny (Anderson 2016), co z kolei jest bezpośrednio połączone z etiologią depresji (Krause i wsp. 2017).

Wśród neurotoksycznych metabolitów kinureniny wymienia się: 3-hydroksykinureninę (3-HK), kwas chinolinowy (agonista receptora NMDA, neurotoksyczny metabolit) i kwas kinureninowy (KYNA), *N-methyl d-aspartate* (antagonista receptora NMDA, neuroprotekcynny metabolit) (Müller 2013). Szlak kinureninowy odnajdziemy zarówno w obwodowym, jak i w ośrodkowym układzie nerwowym. Nie są one całkowicie niezależne od siebie – szlaki ośrodkowe znajdują się pod silnym wpływem szlaków obwodowych (Allison i Ditor 2014).

Ciekawym kierunkiem badań jest powiązanie aktywności szlaków kinureninowych ze sprawnością funkcji poznawczych (Allison i Ditor 2014). W mózgu dorosłego, zdrowego człowieka najwyższe stężenie kwasu kinureninowego stwierdzono w jądrze ogoniastym oraz wzgórzu, mniejsze w hipokampie i korze czołowej, a więc w dwóch istotnych dla rozwoju depresji strukturach (hipokamp i kora przedczołowa) (tab. 1).

#### Neurobiologiczne podłoże deficytów emocjonalnych i poznawczych w depresji

Regulacja emocji odbywa się poprzez trzy współpracujące ze sobą rejony mózgu. Za najbar-

dziej elementarne, wrodzone, nieświadomiane reakcje popędowe odpowiedzialne są struktury pnia mózgu (wzbudzenie *vs* hamowanie, reakcje autonomiczne). Układ limbiczny, w tym głównie hipokamp i ciało migdałowe, modyfikuje nasze reakcje emocjonalne zależnie od napływających bodźców środowiskowych (reakcja nieświadoma). Za kontrolę nad emocjami oraz uczucia (uświadomione emocje) odpowiada z kolei kora przedczołowa (Hallam i wsp. 2015).

Za neurobiologiczne podłoże deficytów w zakresie tzw. *cold* (uwaga, pamięć, funkcje wykonawcze) i *hot* (emocje) procesów psychicznych oraz w zakresie poznania społecznego w depresji uznaje się dysfunkcje czynnościowe w obszarze przedniej i środkowej części zakrętu obręczy, grzbietowo-bocznej oraz brzuszno-przyśrodkowej kory przedczołowej, przedniej części wyspy oraz ciała migdałowego (Schmaal i wsp. 2015; Talarowska i Gałecki 2016).

W modelu funkcjonalnym depresji nadaktywność w obszarze limbicznym (ciało migdałowe, hipokamp, przednia część zakrętu obręczy) nie jest wystarczająco kontrolowana przez przyśrodkową korę płata czołowego w odpowiedzi na bodźce emocjonalne o znaczeniu negatywnym (Phillips i wsp. 2014). Bodźce pozytywne wywołują z kolei nadmierne hamowanie ze strony kory czołowej (Delaveau i wsp. 2011). Zmniejszona aktywność ciała migdałowego w odpowiedzi na informacje pozytywne wiązana jest natomiast z objawami anhedonii (Delaveau i wsp. 2011). Negatywne emocjonalne nastawienie, typowe dla pacjentów z objawami depresji, jest zatem wynikiem braku równowagi pomiędzy emocjonalnymi (limbicznymi) i motywacyjnymi lub regulacyjnymi (przedczołowymi) rejonami mózgu (Gałecki i Talarowska 2017). „Mózg emocjonalny” chorych z depresją jest nadaktywny w odpowiedzi na bodźce negatywne, podczas gdy zbyt słabo reaguje na informacje o pozytywnym zabarwieniu emocjonalnym.

Tabela 1. Stężenie kwasu kinureninowego w strukturach ludzkiego mózgu (Maddison i Giorgini 2015)

Struktura mózgu	Stężenia kwasu kinureninowego (pmol/g tkanki)
jądro ogoniaste	158
wzgórze	111
gałka biała	98
hipokamp	42
kora ciemieniowa	39
kora czołowa	29
mózdzek	14

„Mózg motywacyjny” lub „regulacyjny” nie radzi sobie z zablokowaniem niechcianych treści (Rive i wsp. 2013).

Dysfunkcje czołowe u pacjentów z ZDN opisywane są od wielu lat. Do charakterystycznych ich cech zalicza się: osłabienie zdolności hamowania nieprzyjemnych treści, zmniejszenie pojemności pamięci operacyjnej, zmniejszenie zdolności do aktualizowania i utrzymywania istotnych dla działania treści w pamięci operacyjnej, a także osłabienie płynności słownej i elastyczności poznawczej (Talarowska i wsp. 2015a). Wymienione deficyty obserwowaliśmy również w wielu prowadzonych przez nas badaniach (Gałecki i wsp. 2015). Obniżenie efektywności hamowania w rejonie płatów czołowych traktowane jest jako jedna z możliwych przyczyn nieprzyjemnych ruminacji obecnych przed epizodem depresji i w czasie jego trwania. U pacjentów z ZDN obserwuje się również zwiększoną aktywność ciała migdałowego i obniżoną aktywność płatów czołowych w odpowiedzi na bodźce negatywne (Young i wsp. 2014). Z kolei odpowiedź ze strony ciała migdałowego na bodźce o pozytywnym wydźwięku emocjonalnym jest tłumiona (Yuan i wsp. 2014). Opisane dysfunkcje wydają się być stałą cechą pacjentów z depresją. Są one

Tabela 2. Zadania płatów czołowych wraz z konsekwencjami ich uszkodzenia (Vannucci i wsp. 2013)

Zadania płatów czołowych	Konsekwencje ich uszkodzenia
mowa	afazja ruchowa, transkorowa prozodia motoryczna
pamięć operacyjna	trudność w rozwiązywaniu zadań jednoczesnych, trudność w podejmowaniu decyzji, zaburzona zdolność planowania działań
uwaga	upośledzenie kontroli zdań jednoczesnych, osłabienie podzielności, przerzutności i selektywności
inicjowanie aktywności	apatia, hipobulia, abulia, mutyzm akinytyczny
wygaszanie aktywności	echopraksja, echolalia, zachowania użytkownika, perseweraacje
monitorowanie aktywności	perseweraacje, apraksja ideacyjna
emocje	rozhamowanie, depresja, upośledzenie umiejętności społecznych

obserwowane również w okresie remisji choroby i mogą być odpowiedzialne za jej nawrotowość (Elgersma i wsp. 2013).

### **Pamięć autobiograficzna w zaburzeniach depresyjnych nawracających**

Na szczególną uwagę wśród rodzajów pamięci zasługuje pamięć autobiograficzna, która w ostatnim czasie (po pamięci operacyjnej) stała się celem analiz w kontekście rozwoju zaburzeń depresyjnych nawracających. Z jednej strony osłabienie jej działania (przede wszystkim pod postacią ruminacji o negatywnym zabarwieniu emocjonalnym) jest objawem depresji, a z drugiej może być jej przyczyną, jako stała cecha funkcjonowania poznawczego osób predysponowanych do wystąpienia objawów choroby.

Pamięć autobiograficzna zaliczana jest do pamięci długotrwałej, deklaratywnej. Zawiera w sobie elementy epizodyczne (wiedza typu *pamiętam, że...*) i semantyczne (wiedza typu *wiem, że...*), pozwalając na przechowywanie przez długi czas informacji dotyczących naszego życia. Pełni funkcje zarówno interpersonalne (nawiązywanie i utrzymywanie relacji z innymi), jak i intrapsychiczne (Sperduti i wsp. 2013). Sprawne działanie pamięci autobiograficznej zapewnia poczucie stabilności naszej osoby i świata, który nas otacza. Pozwala również na snucie mniej lub bardziej szczegółowych planów na przyszłość, realizowanie ich oraz na sprawne rozwiązywanie problemów, które pojawiają się na naszej drodze (dzięki zachowanym w pamięci wspomnieniom podobnych zdarzeń z przeszłości) (Kyung i wsp. 2015).

Informacje zapisywane w pamięci autobiograficznej, dotyczące nas samych, wywierają silny wpływ na nasze samopoczucie i w znacznej mierze determinują rodzaje działań podejmowanych przez nas w przyszłości. Przypominając sobie nieprzyjemne zdarzenie, aktualizujemy w pamięci inne nieprzyjemne zdarzenia i powiązane z nimi nieprzyjemne dla nas emocje. Podobne zjawisko obserwujemy w przypadku wspomnień o pozytywnym ładunku emocjonalnym. Zatem mechanizmy wykonawcze występujące w pamięci autobiograficznej sterują nie tylko działaniem samej pamięci, lecz także biorą udział w regulacji procesów emocjonalnych (Denkova 2012). Możemy podejmować próby obniżenia poziomu napięcia emocjonalnego lub też jego podwyższenia poprzez blokowanie określonych wspomnień w naszej pamięci (Williams 2007).

Wprowadzono w ostatnich latach pojęcie zgeneralizowanej pamięci autobiograficznej (*overgeneral autobiographical memory – OAM*) dla podkreślenia odmienności charakteru wspomnień gromadzonych w pamięci autobiograficznej chorych z ZDN (Anderson i wsp. 2009). Wspomnienia te są mniej szczegółowe niż tzw. wspomnienia specyficzne (*specific autobiographical memories*), charakteryzuje je nadmierne uogólnianie.

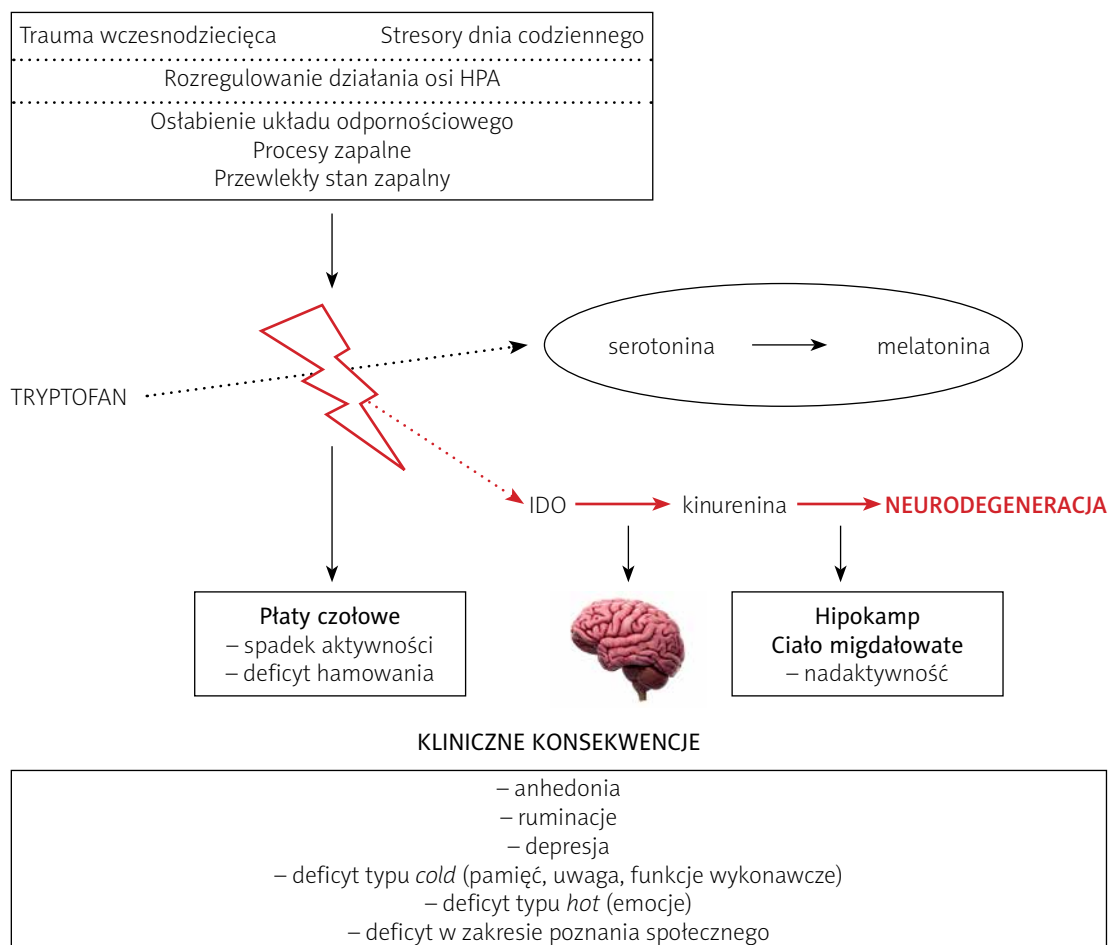
Specyficzne wspomnienia autobiograficzne dotyczą zdarzeń, które miały miejsce w ściśle określonym miejscu i czasie oraz nie trwały dłużej niż 24 godziny (np. ostatnią sobotę czerwca spędziłam w Krakowie ze znajomymi). Wspomnienia zgeneralizowane dotyczą powtarzających się dość regularnie sytuacji (np. w każdą niedzielę chodzę do kościoła) lub trwają dłużej niż jeden dzień (np. w minionym roku szkolnym uczęszczałam do drugiej klasy gimnazjum) (Young i wsp. 2015).

W odpowiedzi na pojawiający się bodziec pacjenci z objawami depresji częściej przywołują wspomnienia w zgeneralizowanej postaci niż w specyficznej (Hamlat i wsp. 2015). Dotyczy to przede wszystkim wspomnień o charakterze negatywnym. W odpowiedzi na bodźce o zabarwieniu pozytywnym i neutralnym chorzy wydobywają istotnie mniej wspomnień specyficznych niż osoby zdrowe (Young i wsp. 2015). Mają również trudność w odtwarzaniu szczegółów zdarzeń, nawet tych, które są dla nich istotne (Lemogne i wsp. 2006).

Zgeneralizowaną pamięć autobiograficzną uznaje się zarówno za czynnik ryzyka wystąpienia objawów ZDN w ciągu życia, jak i za czynnik pogarszający rokowanie w przebiegu tej choroby (Sumner i wsp. 2013). Bliżej temat ten został przedstawiony w dwóch innych pracach (Talarowska i wsp. 2016; Wachowska i wsp. 2016).

### **Pamięć prospektywna**

Ciekawym obszarem przyszłych badań wydaje się zagadnienie pamięci prospektywnej u chorych z objawami depresji. Pamięć prospektywna jest traktowana jako magazyn informacji dotyczących naszej przyszłości, powiązana jest z orientacją na przyszłość oraz emocjonalnym prognozowaniem przyszłości (przewidywaniem, co może się wydarzyć w przyszłości oraz jak będę się wówczas czuł) (Marroquín i Nolen-Hoeksema 2015). W jej działanie zaangażowane są te same rejony mózgu, które powiązane są z funkcjonowaniem pamięci autobiograficznej (Szpunar i wsp. 2014) i jest ona z nią nieroz-



Ryc. 1. Mechanizmy leżące u podłoża objawów zaburzeń depresyjnych nawracających

rwalnie powiązana. Negatywny obraz siebie oraz negatywna ocena przyszłych zdarzeń są od dawna rozumiane jako osiowy objaw depresji (Beck 1961). Mogą jednak być jedną z jej przyczyn, o czym wspominają Roepke i Seligman (2016).

### Czy depresję można traktować jako chroniczne przeziębienie organizmu?

Udział szeroko rozumianych czynników zapalnych w etiologii zaburzeń depresyjnych nie budzi już wątpliwości. Aktywność cytokin prozapalnych oraz enzymów zapalenia jest istotna nie tylko w trakcie odpowiedzi odpornościowej, ale ma znaczenie również dla procesów neuroprotekcyjnych i neurodegeneracyjnych (Maes i wsp. 2011; Maes i wsp. 2012; Talarowska i wsp. 2015b). Przewlekły stres i stała aktywność cytokin prozapalnych prowadzi do chronicznego neurozapalenia, biorącego udział w etiologii depresji (Kim i wsp. 2016). Neurozapalenie jako przyczyna braku równowagi w systemie oksydacyjno-antyoksydacyjnym jest źródłem ośrodkowego deficytu tryptofanu, co

również poprzez szlak kinureninowy prowadzi do objawów depresji (Kim i wsp. 2016; Galecki, Talarowska 2017). Podsumowanie pracy autorów stanowi rycina 1.

*Praca finansowana z działalności statutowej Kliniki Psychiatrii Dorosłych Uniwersytetu Medycznego w Łodzi nr: 503/5-062-02/503-51-004 oraz z grantu Uniwersytetu Medycznego w Łodzi nr: 502-03/5-062-02/502-54-217.*

### Piśmiennictwo

1. Aker M, Harmer C, Landrø NI. More rumination and less effective emotion regulation in previously depressed women with preserved executive functions. *BMC Psychiatry* 2014; 14: 334.
2. Allison DJ, Ditor DS. The common inflammatory etiology of depression and cognitive impairment: a therapeutic target. *J Neuroinflammation* 2014; 11: 151.
3. Anderson G. The kynurenine and melatonergic pathways in psychiatric and CNS disorders. *Curr Pharm Des* 2016; 22: 947-948.
4. Anderson RJ, Goddard L, Powell JH. Reduced specificity of autobiographical memory as a moderator of the relation-

- ship between daily hassles and depression. *Cognition and Emotion* 2009; 24: 702-709.
5. Beck AT. A systematic investigation of depression. *Compr Psychiatry* 1961; 2: 163-170.
  6. Bower GH, Sivers H. Cognitive impact of traumatic events. *Dev Psychopathol* 1998; 10: 625-653.
  7. Bower GH. Mood and memory. *Am Psychol* 1981; 36: 129-148.
  8. Delaveau P, Jabourian M, Lemogne C, et al. Brain effects of antidepressants in major depression: a meta-analysis of emotional processing studies. *J Affect Disord* 2011; 130: 66-74.
  9. Denkova E, Dolcos S, Dolcos F. Reliving emotional personal memories: affective biases linked to personality and sex-related differences. *Emotion* 2012; 12: 515-528.
  10. Elgersma HJ, Glashouwer KA, Bockting CL, et al. Hidden scars in depression? Implicit and explicit self-associations following recurrent depressive episodes. *J Abnorm Psychol* 2013; 122: 951-960.
  11. Frodl T, Reinhold E, Koutsouleris N, et al. Interaction of childhood stress with hippocampus and prefrontal cortex volume reduction in major depression. *J Psychiatr Res* 2010; 44: 799-807.
  12. Gałecki P, Talarowska M. Neurodevelopmental theory of depression. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2017; pii: S0278-5846(17)30070-2. doi: 10.1016/j.pnpbp.2017.05.023 (in press).
  13. Gałecki P, Talarowska M, Anderson G, et al. Mechanisms underlying neurocognitive dysfunctions in recurrent major depression. *Med Sci Monit* 2015; 21: 1535-1547.
  14. Gałecki P, Talarowska M. The evolutionary theory of depression. *Med Sci Monit* 2017; 23: 2267-2274.
  15. Grabe HJ, Wittfeld K, Hegenscheid K, et al. Alexithymia and brain gray matter volumes in a general population sample. *Hum Brain Mapp* 2014; 35: 5932-5945.
  16. Hallam GP, Webb TL, Sheeran P, et al. The neural correlates of emotion regulation by implementation intentions. *PLoS One* 2015; 10: e0119500.
  17. Hamlat EJ, Connolly SL, Hamilton JL, et al. Rumination and overgeneral autobiographical memory in adolescents: an integration of cognitive vulnerabilities to depression. *J Youth Adolesc* 2015; 44: 806-818.
  18. Hansson PB, Murison R, Lund A, et al. Cognitive functioning and cortisol profiles in first episode major depression. *Scand J Psychol* 2015; 56: 379-383.
  19. Hörtnagl CM, Oberheiricher S, Hofer A. Social cognition in patients with mood disorders: part I: major depressive disorder: a comprehensive review of the literature. *Neuropsychiatr* 2014; 28: 74-83.
  20. Kanchanatawan B, Sirivichayakul S, Thika S, et al. Physio-somatic symptoms in schizophrenia: association with depression, anxiety, neurocognitive deficits and the tryptophan catabolite pathway. *Metab Brain Dis* 2017. doi: 10.1007/s11011-017-9982-7 [Epub ahead of print].
  21. Kim YK, Na KS, Myint AM, et al. The role of pro-inflammatory cytokines in neuroinflammation, neurogenesis and the neuroendocrine system in major depression. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2016; 64: 277-284.
  22. Krause D, Myint AM, Schuett C, et al. High kynurenine (a tryptophan metabolite) predicts remission in patients with major depression to add-on treatment with celecoxib. *Front Psychiatry* 2017; 8: 16.
  23. Krause-Utz A, Oei NY, Niedtfield I, et al. Influence of emotional distraction on working memory performance in borderline personality disorder. *Psychol Med* 2012; 42: 2181-2192.
  24. Kyung Y, Yanes-Lukin P, Roberts JE. Specificity and detail in autobiographical memory: Same or different constructs? *Memory* 2015; 16: 1-13.
  25. Lee RS, Sawa A. Environmental stressors and epigenetic control of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis. *Neuroendocrinology* 2014; 100: 278-287.
  26. Lemogne C, Piolino P, Friszer S, et al. Episodic autobiographical memory in depression: specificity, automatic consciousness and self-perspective. *Conscious Cogn* 2006; 15: 258-268.
  27. LeMoult J, Joormann J. Depressive rumination alters cortisol decline in Major Depressive Disorder. *Biol Psychol* 2014; 100: 50-55.
  28. Loi F, Vaidya JG, Paradiso S. Recognition of emotion from body language among patients with unipolar depression. *Psychiatry Res* 2013; 209: 40-49.
  29. Lopez-Duran NL, Kuhlman KR, George C, et al. Facial emotion expression recognition by children at familial risk for depression: high-risk boys are oversensitive to sadness. *J Child Psychol Psychiatry* 2013; 54: 565-574.
  30. Maddison DC, Giorgini F. The kynurenine pathway and neurodegenerative disease. *Semin Cell Dev Biol* 2015; 40: 134-141.
  31. Maes M, Berk M, Goehler L, et al. Depression and sickness behavior are Janus-faced responses to shared inflammatory pathways. *BMC Med* 2012; 10: 66.
  32. Maes M, Kubera M, Mihaylova I, et al. Increased autoimmune responses against auto-epitopes modified by oxidative and nitrosative damage in depression: implications for the pathways to chronic depression and neuroprogression. *J Affect Disord* 2013; 149: 23-29.
  33. Maes M, Leonard B, Fernandez A, et al. (Neuro) inflammation and neuroprogression as new pathways and drug targets in depression: from antioxidants to kinase inhibitors. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2011; 35: 659-663.
  34. Malykhin NV, Coupland NJ. Hippocampal neuroplasticity in major depressive disorder. *Neuroscience* 2015; 309: 200-213.
  35. Marroquin B, Nolen-Hoeksema S. Event prediction and affective forecasting in depressive cognition: using emotion as information about the future. *J Soc Clin Psychol* 2015; 34: 117-134.
  36. McEwen BS. Protective and damaging effects of stress mediators: central role of the brain. *Dialogues Clin Neurosci* 2006; 8: 367-381.
  37. McLaughlin KA, Nolen-Hoeksema S. Rumination as a transdiagnostic factor in depression and anxiety. *Behav Res Ther* 2011; 49: 186-193.
  38. Milne AM, MacQueen GM, Hall GB. Abnormal hippocampal activation in patients with extensive history of major depression: an fMRI study. *J Psychiatry Neurosci* 2012; 37: 28-36.
  39. Müller N. The role of anti-inflammatory treatment in psychiatric disorders. *Psychiatr Danub* 2013; 25: 292-298.
  40. Okruszek Ł, Haman M, Kalinowski K, et al. Impaired recognition of communicative interactions from biological motion in schizophrenia. *PLoS One* 2015; 10: e0116793.
  41. Patten SB, Wang JL, Williams JV, et al. Predictors of the longitudinal course of major depression in a Canadian population sample. *Can J Psychiatry* 2010; 55: 669-676.
  42. Phillips ML, Swartz HA. A critical appraisal of neuroimaging studies of bipolar disorder: toward a new conceptualization of underlying neural circuitry and a road map for future research. *Am J Psychiatry* 2014; 171: 829-843.

43. Porter RJ, Gallagher P. Abnormalities of the HPA axis in affective disorders: Clinical subtypes and potential treatments. *Acta Neuropsychiatrica* 2006; 18: 193-209.
44. Rive MM, van Rooijen G, Veltman DJ, et al. Neural correlates of dysfunctional emotion regulation in major depressive disorder. A systematic review of neuroimaging studies. *Neurosci Biobehav Rev* 2013; 37: 2529-2553.
45. Roepke AM, Seligman ME. Depression and prospection. *Br J Clin Psychol* 2016; 55: 23-48.
46. Rosenberg PB, Mielke MM, Xue QL, et al. Depressive symptoms predict incident cognitive impairment in cognitive healthy older women. *Am J Ger Psych* 2010; 18: 204-211.
47. Schlipf S, Batra A, Walter G, et al. Judgment of emotional information expressed by prosody and semantics in patients with unipolar depression. *Front Psychol* 2013; 4: 461.
48. Schmaal L, Veltman DJ, van Erp TG, et al. Subcortical brain alterations in major depressive disorder: findings from the ENIGMA Major Depressive Disorder working group. *Mol Psychiatry* 2015; 21: 806-812.
49. Sheline YI, Barch DM, Garcia K, et al. Cognitive function in late life depression: relationships to depression severity, cerebrovascular risk factors and processing speed. *Biol Psychiatry* 2006; 60: 58-65.
50. Sperduti M, Martinelli P, Kalenzaga S, et al. Don't be too strict with yourself! Rigid negative self-representation in healthy subjects mimics the neurocognitive profile of depression for autobiographical memory. *Front Behav Neurosci* 2013; 7: 41.
51. Stewart JG, Mazurka R, Bond L, et al. Rumination and impaired cortisol recovery following a social stressor in adolescent depression. *J Abnorm Child Psychol* 2013; 41: 1015-1026.
52. Sumner JA, Mineka S, McAdams DP. Specificity in autobiographical memory narratives correlates with performance on the autobiographical memory test and prospectively predicts depressive symptoms. *Memory* 2013; 21: 646-656.
53. Surguladze SA, Young AW, Senior C, et al. Recognition accuracy and response bias to happy and sad facial expressions in patients with Major Depression. *Neuropsychology* 2004; 18: 212-218.
54. Swaab DF, Bao AM, Lucassen PJ. The stress system in the human brain in depression and neurodegeneration. *Ageing Res Rev* 2005; 4: 141-194.
55. Szpunar KK, Spreng RN, Schacter DL. A taxonomy of prospection: introducing an organizational framework for future-oriented cognition. *Proc Natl Acad Sci USA* 2014; 111: 18414-18421.
56. Talarowska M, Berk M, Maes M, et al. Autobiographical memory dysfunctions in depressive disorders. *Psychiatry Clin Neurosci* 2016; 70: 100-108.
57. Talarowska M, Bobińska K, Zajączkowska M, et al. Impact of oxidative/nitrosative stress and inflammation on cognitive functions in patients with recurrent depressive disorders. *Med Sci Monit* 2014; 20: 110-115.
58. Talarowska M, Galecki P. Cognition and emotions in recurrent depressive disorders – the role of inflammation and the kynurenine pathway. *Curr Pharm Des* 2016; 22: 955-962.
59. Talarowska M, Orzechowska A, Zboralski K, et al. The role of the right hemisphere in the aetiology of the depressive disorders. *Psychiatr Pol* 2011; 45: 563-572.
60. Talarowska M, Szemraj J, Berk M, et al. Oxidant/antioxidant imbalance is an inherent feature of depression. *BMC Psychiatry* 2015b; 15: 71.
61. Talarowska M, Zajączkowska M, Galecki P. Cognitive functions in first-episode depression and recurrent depressive disorder. *Psychiatr Danub* 2015a; 27: 38-43.
62. Vannucci RC, Barron TF, Holloway RL. Frontal brain expansion during development using MRI and endocasts: relation to microcephaly and Homo floresiensis. *Anat Rec (Hoboken)* 2013; 296: 630-637.
63. Vreeburg SA, Hoogendijk WJ, van Pelt J, et al. Major depressive disorder and hypothalamic-pituitary-adrenal axis activity: Results from a large cohort study. *Arch Gen Psychiatry* 2009; 66: 617-626.
64. Wachowska K, Bobińska K, Galecki P, et al. Autobiographical memory in depression – a case study. *Open Journal of Depression* 2016; 5: 1-6.
65. Weightman MJ, Air TM, Baune BT. A review of the role of social cognition in major depressive disorder. *Front Psychiatry* 2014; 5: 179.
66. Whittle S, Yap MB, Sheeber L, et al. Hippocampal volume and sensitivity to maternal aggressive behavior: A prospective study of adolescent depressive symptoms. *Dev Psychopathol* 2011; 23: 115-129.
67. Williams JMG, Barnhofer T, Crane C, et al. Autobiographical memory specificity and emotional disorder. *Psychological Bulletin* 2007; 133: 122-148.
68. Yoon KL, Joormann J, Gotlib IH. Judging the intensity of facial expressions of emotion: depression-related biases in the processing of positive affect. *J Abnormal Psychol* 2009; 118: 223-238.
69. Young KD, Bellgowan PS, Bodurka J, et al. Functional neuroimaging correlates of autobiographical memory deficits in subjects at risk for depression. *Brain Sci* 2015; 5: 144-164.
70. Young KD, Zotev V, Phillips R, et al. Real-time fMRI neurofeedback training of amygdala activity in patients with major depressive disorder. *PLoS One* 2014; 9: e88785.
71. Yuan H, Young KD, Phillips R, et al. Resting-state functional connectivity modulation and sustained changes after real-time functional magnetic resonance imaging neurofeedback training in depression. *Brain Connect* 2014; 4: 690-701.