

Wprowadzenie

Depresja to powszechne zaburzenie psychiczne, stanowiące jedną z najczęstszych przyczyn niepełnosprawności wynikającej ze stanu zdrowia. W latach 90. XX wieku zaproponowano hipotezę wiążącą zmiany w funkcjonowaniu układu immunologicznego z depresją. Po blisko trzydziestu latach badań, metaanalizy światowych doniesień w dużej mierze potwierdzają pozytywną korelację poziomów przynajmniej części spośród markerów zapalnych: IL-1, IL-6, CRP oraz TNF-alfa z depresją, a powiązania między tymi molekułami a depresją są nie tylko bardzo liczne, ale także wielokierunkowe. Wskazuje to na możliwość spostrzegania cytokin jako wykładników patofizjologicznych depresji. Pozostają jednakże ważne pytania – skąd bierze się obserwowany stan zapalny u pacjentów chorujących na depresję oraz czy korelacja oznacza istnienie związku o charakterze przyczynowo-skutkowym?

Celem badań przedstawionych w poniższym cyklu publikacji było poszukiwanie możliwych zmiennych pośredniczących w zarysowanej powyżej sieci zależności.

Przykładem czynnika powiązanego zarówno z depresją, jak i ze stanem zapalnym jest funkcjonowanie poznawcze. Pogorszenie w przebiegu depresji jest obserwowane w takich jego obszarach jak pamięć, uwaga, funkcje wykonawcze, fluencja słowna i koordynacja psychomotoryczna. Jednocześnie istnieją doniesienia o korelacji między stanem zapalnym a strukturą i funkcjonowaniem określonych obszarów ośrodkowego układu nerwowego. Na przykład, wykazano, że poziom IL-6 wykazuje odwrotną zależność z objętością istoty szarej w obszarze hipokampa. Podobne wyniki uzyskano w badaniach osób poddawanych leczeniu onkologicznemu. Niektórzy autorzy podkreślają, że zarówno stres jak i zaburzenia depresyjne są silnie powiązane ze zmniejszeniem objętości hipokampa oraz kory przedczołowej. Struktury hipokampa są ośrodkami odpowiedzialnymi za pamięć. W związku z tym, w prezentowanych badaniach wybrano jako przykład funkcji poznawczych pamięć epizodyczną.

Osobowość również jest wskazywana jako możliwy czynnik pośredniczący lub moderujący obserwowaną zależność między depresją a procesem zapalnym. Wyniki badań wskazują, że stres psychospołeczny może wpływać na poziom czynników prozapalnych i modulować odpowiedź zapalną. Jednakże prawdopodobnie nie stres sam w sobie, a raczej osobnicza odpowiedź na niego, może wpływać na odpowiedź zapalną. Podstawowym modulatorem spostrzegania i reagowania na sytuacje stresowe jest osobowość. Markery zapalne mogą stanowić mediator pomiędzy neurotycznością a depresją. Ta cecha osobowości wiąże się ze zwiększoną wrażliwością na bodźce negatywne i podwyższoną gotowością do reakcji lękowych. Z tego względu zdecydowano o włączeniu do procedury badania kwestionariusza osobowości.

W przedstawionym zbiorze publikacji skoncentrowano się na powiązaniach między depresją a stanem zapalnym oraz możliwymi zmiennymi pośredniczącymi – funkcjami poznawczymi i osobowością.

W pierwszym z przedstawionych artykułów - *Inflammation and Cognition in Depression: A Narrative Review* - dokonano przeglądu badań naukowych nad powiązaniem między funkcjonowaniem poznawczym a stanem zapalnym w depresji.

Badanie stanowiące podstawę dwóch kolejnych prac - artykułów oryginalnych - przeprowadzono wśród osób chorujących na depresję oraz osób zdrowych. W procedurze uwzględniono wszystkie trzy obszary funkcjonowania: układ odpornościowy (pobierano krew w celu badania poziomów interleukin), funkcjonowanie osobowościowe (przeprowadzono badanie kwestionariuszem osobowości (EPQ-R Eysencka)) oraz wybrany przykład funkcji poznawczych – pamięć epizodyczną. Dodatkowo, uczestnicy badania należący do grupy badanej mieli ocenione nasilenie objawów depresji za pomocą Skali depresji Hamiltona.

Artykuły prezentujące uzyskane wyniki to: *Inflammatory Markers and Episodic Memory Functioning in Depressive Disorders* oraz *Personality Traits and Inflammation in Depressive Disorders*.

Dyskusja

Prezentowane badanie potwierdziło wcześniej obserwowane podwyższenie parametrów stanu zapalnego wśród pacjentów cierpiących na depresję. Poziomy IL-1 i IL-6 w surowicy były wyższe wśród pacjentów z depresją niż zdrowych osób z grupy kontrolnej z istotnością statystyczną. W zakresie ekspresji genów kodujących interleukiny 1 i 6, poziomy były wyższe w zdrowej grupie kontrolnej. Różnica była jednak statystycznie istotna tylko wtedy, gdy analizowano ekspresję IL-6. W zakresie badanego obszaru funkcjonowania poznawczego - pamięci epizodycznej można zauważyć, że zdrowi uczestnicy uzyskali wyższe wyniki niż grupa z depresją. Jednakże, różnice te w większości nie osiągnęły poziomu istotnego statystycznie, co uniemożliwiło autorom wyciągnięcie szerszych wniosków. Warto podkreślić, że grupa badana i porównawcza różnią się statystycznie różnicami w zakresie trzeciego z badanych obszarów: cech osobowości, a dokładnie - neurotyzmu i psychotyzmu. Obie te cechy były znacznie wyższe wśród osób z depresją w porównaniu do zdrowych. Jednak w prezentowanym badaniu te dwie domeny (osobowość i stan zapalny) nie były skorelowane.

Naukowe podejście do depresji jest obecnie coraz częściej oparte na biologicznym modelu przewlekłego zapalenia. Naukowcy wciąż jednak poszukują źródła opisywanego i widocznego w wynikach badań biologicznych stanu zapalnego. Neurotyczność, rozumiana jako zwiększona osobniczo podatność na przeżywanie lęku i odczuwanie stresu może odpowiadać opisywanej

w literaturze „nadmiernej sensytyzacji” „uczulenia na stres” i stanowią o podatności na rozwój objawów psychopatologicznych. Skłonność do przeżywania negatywnych emocji i przewlekły stres powoduje nadmierną, przewlekłą aktywację osi podwzgórze-przysadka-nadnercza, a w następstwie przewlekłe zapalenie i aktywność neurotoksyczną, prowadząc w konsekwencji do uszkodzeń w zakresie ośrodkowego układu nerwowego. W takim ujęciu, obszary funkcji poznawczych i funkcjonowania osobowościowego wydają się powiązane ze stanem somatycznym pacjentów, choć w prezentowanym badaniu nie udało się wprost wskazać istnienia takiej zależności w postaci korelacji. Należy jednak zwrócić uwagę na jego niedoskonałości – dość małą grupę badaną i kontrolną, krótki – nie longitudinalny – protokół badania, a także zastosowanie tylko jednej metody psychologicznego badania osobowości. Wydaje się, że funkcjonowanie osobowościowe pacjentów z depresją stanowi wartościowy kierunek przyszłych badań.

Najważniejsze wnioski z prezentowanych w zbiorze publikacji badań obejmują:

Potwierdzenie podwyższonego poziomu markerów stanu zapalnego IL-1 i IL-6 w surowicy wśród pacjentów cierpiących na depresję w porównaniu ze zdrowymi osobami z grupy porównawczej.

Pogorszenie funkcjonowania pamięci epizodycznej badanej za pomocą wywiadu ustrukturyzowanego wśród pacjentów depresyjnych w porównaniu ze zdrowymi ochotnikami. Pogorszenie to nie było obserwowane w badaniu pamięci epizodycznej za pomocą swobodnego przypominania zdarzeń.

Profil osobowościowy pacjentów z depresją różni się od osób zdrowych - istotnie wyższymi wynikami w skalach neurotyczności i psychotyzmu. Różnice nie zostały zaobserwowane w zakresie kontinuum ekstrawersja-introwersja oraz w zakresie skali badającej potrzebę aprobaty społecznej.

Wyniki uzyskane w prezentowanych badaniach nie pozwalają na jednoznaczne powiązanie funkcjonowania osobowościowego i funkcjonowania pamięci z nasileniem stanu zapalnego.

Introduction

Depression is a common mental disorder, which is one of the most common causes of health-related disability. In the 1990s, a hypothesis was proposed linking changes in the functioning of the immune system with depression. After nearly thirty years of research, meta-analyses of world reports largely confirm the positive correlation of the levels of at least some of the inflammatory markers: IL-1, IL-6, CRP and TNF-alpha with depression. The observed connections between these molecules and depression are not only very numerous, but also multidirectional. This suggests that cytokines may be perceived as pathophysiological markers of depression. However, important questions remain - where does the observed inflammation in patients suffering from depression come from and does the correlation mean the existence of a cause-and-effect relationship?

The aim of the research presented in the following series of publications was to search for possible intermediary variables in the above-outlined network of relationships.

Cognitive functioning is an example of a factor associated with both depression and inflammation. Deterioration in the course of depression is observed in areas such as memory, attention, executive functions, verbal fluency and psychomotor coordination. At the same time, there are reports of a correlation between inflammation and the structure and functioning of specific areas of the central nervous system. For example, it has been showed that the level of IL-6 is inversely related to the volume of gray matter in the hippocampus. Similar results were obtained in studies of people undergoing oncological treatment. Some authors emphasize that both stress and depressive disorders are strongly associated with a reduction in the volume of the hippocampus and prefrontal cortex. The structures of the hippocampus are the centers of memory. Therefore, in the presented research episodic memory was chosen as an example of cognitive functions.

Personality is also indicated as a possible factor mediating or moderating the observed relationship between depression and the inflammatory process. Research results indicate that psychosocial stress may affect the level of pro-inflammatory factors and modulate the inflammatory response. However, it is probably not stress itself but rather individual response to it that may influence the inflammatory response. Personality is the basic modulator of perceiving and reacting to stressful situations. Inflammatory markers may mediate between neuroticism and depression. This personality trait is associated with an increased sensitivity to negative stimuli and an increased readiness to anxiety reactions. For this reason, it was decided to include a personality questionnaire in the test procedure.

This set of publications focuses on the relationship between depression and inflammation, and on possible mediating variables - cognitive functions and personality.

The first of the presented articles - *Inflammation and Cognition in Depression: A Narrative Review* - reviews scientific research on the relationship between cognitive functioning and inflammation in depression.

The research that forms the basis of two subsequent papers - original articles - was conducted among people suffering from depression and healthy people. The procedure took into account all three areas of functioning: the immune system (blood was taken to test interleukin levels), personality functioning (a personality questionnaire study (Eysenck EPQ-R) was carried out) and a selected example of cognitive functions - episodic memory. Additionally, participants in the study group had to assess the severity of depression symptoms using the Hamilton Depression Scale.

Articles presenting the obtained results are: *Inflammatory Markers and Episodic Memory Functioning in Depressive Disorders* and *Personality Traits and Inflammation in Depressive Disorders*.

Discussion

The presented study confirmed the previously observed elevation of inflammatory parameters among patients suffering from depression. Serum IL-1 and IL-6 levels were higher in depressed patients than in healthy controls with statistical significance. In terms of the expression of genes encoding interleukins 1 and 6, the levels were higher in the healthy control group. However, the difference was statistically significant only when IL-6 expression was analyzed. In terms of the studied area of cognitive functioning - episodic memory, it can be noticed that healthy participants obtained higher scores than the group with depression. However, most of these differences did not reach a statistically significant level, which prevented the authors from drawing broader conclusions. It is worth emphasizing that the study group and the comparative group differ statistically in terms of the third of the studied areas: personality traits, and more precisely - neuroticism and psychoticism. Both these characteristics were significantly higher among depressed people compared to healthy people. However, in this study, these two domains (personality and inflammation) were not correlated.

The scientific approach to depression is now more and more frequently based on the biological model of chronic inflammation. However, scientists are still looking for the source of inflammation described and visible in the results of biological research. Neuroticism, defined as an increased individual susceptibility to experiencing anxiety and feeling stress, may correspond to the "excessive sensitization" "allergy to stress" described in the literature and may constitute susceptibility to the development of psychopathological symptoms. The tendency to experience negative emotions and chronic stress causes excessive, chronic activation of the hypothalamic-

pituitary-adrenal axis, and consequently chronic inflammation and neurotoxic activity, leading to damage to the central nervous system. In such an approach, the areas of cognitive functions and personality functioning seem to be related to the somatic state of patients, although the presented study did not manage to directly indicate the existence of such a relationship in the form of a correlation. However, attention should be paid to imperfections of the presented research - Relatively small study and control groups, a short - not longitudinal - test protocol, as well as the use of only one method of psychological personality testing. It seems that the personality functioning of patients with depression is a valuable direction of future research.

The most important conclusions from the research presented in the collection include:

Confirmation of an elevated level of the inflammatory markers IL-1 and IL-6 in the serum among patients suffering from depression in comparison with healthy people from the comparative group.

Deterioration in the functioning of episodic memory examined by means of a structured interview among depressive patients compared to healthy volunteers. This deterioration was not observed in the episodic memory examined by free recall.

The personality profile of depressed patients differs from that of healthy individuals – in significantly higher scores on the neuroticism and psychoticism scales. Differences were not observed on the extraversion-introversion continuum and on the scale examining the need for social approval.

The results obtained in the presented research do not allow for an unambiguous link between personality functioning and memory functioning with the severity of inflammation.