



KIEDY SMUTEK STAJE SIĘ CHOROBA

When sadness becomes a disease



Agnieszka Pałucha-Poniewiera (Kraków)

Streszczenie

Smutek i przygnębienie to stany emocjonalne, które zdarzają się każdemu. Niepowodzenia, rozczarowania, szaruga za oknem – to przyczyny smutku towarzyszące nam w codziennym życiu. Tego rodzaju smutek jest zwykle stanem przejściowym. Zdarza się jednak, że przygnębienie trwa tygodniami i miesiącami. Brak chęci do aktywności, utrata zainteresowań, negatywne przekonanie o sobie, otoczeniu i przyszłości prowadzą do cierpienia, a nawet do myśli i czynów samobójczych. Wówczas mamy do czynienia z poważnym zaburzeniem psychicznym – depresją. Depresja jest bardzo złożoną chorobą, której przyczyn nie potrafimy sprecyzować. Wiadomo jednak, że istnieją istotne czynniki ryzyka tej choroby, które nakładając się na siebie mogą przyczynić się do depresji. Spośród zewnętrznych czynników ryzyka na plan pierwszy wysuwa się stres, zwłaszcza stres długotrwały, który dotknął człowieka w dzieciństwie. Wiadomo, że przewlekły stres wywołuje poważne zmiany w mózgu, który traci zdolność do prawidłowego funkcjonowania. Istotne są również czynniki wewnętrzne, takie jak zaburzenia hormonalne, zaburzenia metaboliczne, stan zapalny czy nieprawidłowy skład mikrobiomu jelitowego. Na szczęście istnieją skuteczne metody leczenia depresji, do których należą zarówno środki farmakologiczne, jak i metody psychoterapeutyczne. Ważna jest również wrażliwość ze strony otoczenia w stosunku do osób dotkniętych chorobą i wsparcie ze strony najbliższych.

Abstract

Sadness and dejection are emotional states that happen to everyone. Failures, disappointments or just rainy days may cause the sadness accompanying us in everyday life. This kind of sadness is usually a temporary state. It happens, however, that the dejection lasts for weeks and months. Lack of willingness to be active, loss of interests, negative beliefs about oneself, one's surroundings and the future lead to suffering and even to thoughts and acts of suicide. In this case we are dealing with a serious mental disorder – depression. Depression is a very complex disease with not fully explained causes. It is known, however, that there are significant risk factors for this disease, which overlapping each other, may contribute to depression. Among the external risk factors, stress comes to the fore, especially long-term stress that affected people in the childhood. Chronic stress is known to cause severe changes in the brain that loses its ability to function properly. Internal factors are also important, such as hormonal disturbances, metabolic disorders, inflammation or an abnormal composition of the intestinal microbiome. Fortunately, there are effective treatments for depression, including pharmacological agents and psychotherapeutic approaches. Sensitivity from the environment to the people affected by the disease and the support by the relatives are also important.

Smutek, chandra, melancholia, cierpienie, strapienie, gorycz, żal, apatia. Istnieją dziesiątki synonimów stanu smutku i przygnębienia. Towarzyszą nam one w chwilach niepowodzeń, rozstań, rozczarowań i są wpisane w ludzkie życie tak samo, jak chwile radości

i euforii. Dla większości z nas smutek jest stanem przejściowym. Kiedy pojawiają się na horyzoncie nowe możliwości, nowe plany, nowe marzenia czy nowe obowiązki zaczynamy się skupiać na ich realizacji. Spotkanie z przyjaciółmi pozwala nam zapomnieć

o chwilowych problemach. Korzystamy ze wsparcia otoczenia, bo chcemy z niego skorzystać i czujemy, że jest nam potrzebne. Z porażek wyciągamy wnioski, a czasem nawet dostrzegamy plusey w trudnej sytuacji, którą udało nam się opanować, zgodnie z często cytowanym aforyzmem Fryderyka Nietzschego: „Co mnie nie zabija, czyni mnie silniejszym”. Niestety, taki scenariusz dla wielu osób jest niemożliwy do realizacji. Smutek zaczyna dominować w ich życiu, nie widzą nadziei i szansy na zmianę, wyłącznie negatywnie postrzegają siebie, otoczenie oraz przyszłość, nie odczuwają przyjemności, tracą zainteresowania, a nawet czują fizyczny ból, który w sposób nierozzerwalny towarzyszy ich psychicznemu cierpieniu. Nie skutkują, a nawet pogarszają sytuację płynącą z otoczenia słowa najbliższych: „Weź się w garść”, „Inni też mają problemy i jakoś żyją”, „Wyjdź do ludzi”. Spirala niezrozumienia i nieakceptacji przez otoczenie jedynie się nasila i prowadzi do jeszcze większej alienacji, zarówno fizycznej jak i psychicznej. Wobec absolutnego braku nadziei na zmianę mogą pojawiać się myśli samobójcze, a później również czyny samobójcze. To już nie jest smutek, to depresja, choroba psychiczna, która wiąże się z ogromnym cierpieniem i może być śmiertelna. Samobójstwo nie jest wówczas aktem tchórzostwa ani oznaką słabości. Jest jedynym wyjściem umożliwiającym uwolnienie się od stanu beznadziei w sytuacji, gdy nie ma szans na poprawę. „Smutek będzie trwał wiecznie” – miał powiedzieć Vincent van Gogh tuż przed śmiercią, która nastąpiła w wyniku samopostzeżenia w klatkę piersiową. Wypowiadał te słowa do swojego brata, oferującego mu słowa wsparcia i snującego pozytywne wizje o wyleczeniu i lepszej przyszłości. To nie miało już znaczenia. Przekonanie, że smutek będzie trwał wiecznie było silniejsze i jak wynika z relacji brata, uświadomiło mu, że ta śmierć będzie ulgą, a przedłużanie życia byłoby jedynie przedłużaniem cierpienia.

Wobec lawinowego wzrostu przypadków osób chorujących na depresję na całym świecie, w ostatnich kilkudziesięciu latach mówi się o depresji jako o chorobie XXI wieku. Podobnie jak w przypadku innych chorób cywilizacyjnych, przyczyny depresji wiąże się z postępowaniem cywilizacyjnym, wymogami współczesnego świata, urbanizacją czy postępowaniem technologicznym, ale wiadomo, że choroba ta istniała od wieków, a jej opisy znajdujemy już w dziełach starożytnych.

Postrzeżenie depresji na przestrzeni wieków

Termin „depresja” zaczął być szerzej stosowany w psychiatrii dopiero pod koniec XIX w. Wcześniej

w powszechnym użyciu był termin „melancholia”, którym określano zaburzenie nastroju odpowiadające dzisiejszej depresji. Melancholia w dosłownym tłumaczeniu z języka greckiego oznacza „czarną żółć” (gr. *mélanos* „czarny”; *chólos* „żółć”). Jest terminem wprowadzonym do medycyny przez lekarzy greckich około V w. p.n.e., w tym „ojca medycyny” Hipokratesa, który był twórcą tzw. teorii humorальной, tłumaczącej warunki powstawania chorób i kształtowania się temperamentów. Zgodnie z teorią humorальной choroby są następstwem zaburzeń równowagi pomiędzy czterema płynami ciała (humorami), do których zaliczano: krew, żółć, śluz i czarną żółć, z których ostatnia kojarzona była prawdopodobnie z ciemną krwią żylną wypływającą ze śledziony. Przewaga jednego z „humorów” determinowała natomiast temperament, odpowiednio: sangwiczny, choleryczny, flegmatyczny i melancholiczny [6]. Melancholia traktowana jako nadmiar tzw. czarnej żółci stanowiła pierwszą medyczną próbę wyjaśnienia objawów depresji jako formy zaburzenia przemiany materii w ludzkim ciele. Hipokrates wprowadził również stosowane we współczesnej psychiatrii pojęcie „dystymia”, oznaczające dosłownie „zły stan umysłu”, rozumiane wówczas jako smutek będący objawem melancholii, a w dzisiejszej nomenklaturze rozumiane jako przewlekłe obniżenie nastroju o łagodniejszym przebiegu.

Również Galen z Pergamonu, jeden z najbardziej wpływowych greckich lekarzy starożytnego Rzymu i nadworny lekarz cesarza Marka Aureliusza, pochylił się nad problemem melancholii w swym dziele dotyczącym chorób mózgu i rdzenia kręgowego. Podążając za teorią humorальной twierdził, że ciemne jak sadza opary czarnej żółci zmniejszają czynności mózgu, wywołując melancholię oraz towarzyszące jej często stany lęku [18]. Zwrócił więc uwagę na mózg, jako część ludzkiego ciała bezpośrednio powiązaną z objawami melancholii.

Opis melancholii znajduje się również w Kanonie Medycyny, wielkim dziele perskiego lekarza i filozofa żyjącego 1000 lat temu, ojca nowoczesnej medycyny, Ibn Siny (znanego jako Awicenna), które stosowano jako podręcznik medycyny aż do końca XVIII w. Awicenna, wielki uczonego islamu, odniósł się zarówno do teorii humorальной, jak i opisów symptomów melancholii znanej ze średniowiecznej medycyny zachodnioeuropejskiej oraz medycyny arabskiej, wskazując na element uniwersalności tej choroby w różnych kulturach [18]. Lekarstwem na melancholię były wówczas upusty krwi i lewatywa.

W nowożytnej kulturze zachodnioeuropejskiej spojrzenie na melancholię zmieniało się w kolejnych

epokach. W wiekach średnich chorobę tę postrzegano często jako wynik zasługującego na egzorcyzmy opętania lub kary za grzechy, za to w epoce oświecenia i romantyzmu przywrócono melancholikom „ludzka twarz”, a nawet poetyzowano tę chorobę przypisując melancholikom szczególne walory duchowe. W epoce romantyzmu mówiono o dotykającej młodych ludzi „chorobie wieku”, polegającej na odczuwaniu „bólów świata” i objawiającej się smutkiem, melancholią, wyobcowaniem, a nawet rozpaczą oraz myślami o samobójstwie. Postawę taką prezentowali bohaterowie literaccy wielkich dzieł romantycznych, tacy jak Werter, bohater „Cierpień młodego Wertera” Goethego czy Gustaw, bohater IV części „Dziadów” Adama Mickiewicza. Obu tych młodzieńców rozpacz pchnęła do samobójstwa, a wielu cierpiących na „chorobę wieku” młodych czytelników romantycznych dzieł, zapatrzonych w szych bohaterów, poszło w ich ślady.

Wiek XX przyniósł kolejne zmiany w podejściu do melancholii, którą powszechnie zaczęto nazywać depresją. Rozwijające się na przełomie XIX i XX w. psychoanalityczne modele depresji nie przetrwały wprawdzie próby czasu, ale dały początek rozwojowi różnorodnych szkół psychoterapii, które są wciąż z powodzeniem stosowane, a niektóre z nich przeżywają rozkwit dzięki naukowym dowodom przemawiającym za ich skutecznością. Spośród stosowanych obecnie metod psychoterapii na wyróżnienie zasługuje terapia poznawczo-behawioralna (ang. *cognitive behavior therapy* – CBT), której skuteczność w znoszeniu objawów depresji o różnym nasileniu wykazano w badaniach klinicznych przeprowadzonych zgodnie ze schematem badawczym stosowanym w przypadku farmakoterapii (tzw. badania randomizowane z kontrolą efektu placebo) [16].

W latach trzydziestych minionego stulecia pojawiła się nowa, jak się później okazało, skuteczna metoda leczenia chorób psychicznych oparta o zastosowanie elektrowstrząsów. Polegała ona na wywoływaniu u pacjenta napadu drgawkowego poprzez przepuszczenie przez mózg pacjenta prądu elektrycznego. Pionierem w tej dziedzinie był włoski neurolog i psychiatra Ugo Cerletti, który w 1938 r. po raz pierwszy zastosował terapię elektrowstrząsową u pacjenta cierpiącego na schizofrenię. Później tę formę terapii zaczęto stosować również u pacjentów cierpiących na ciężką postać depresji. Co ciekawe, w roku 1998 ujrzały światło dzienne opisy zastosowania elektrowstrząsów znacznie starsze niż te publikowane przez Cerletiego i współpracowników. Autorem tych badań był Polak, Klemens Maleszewski, który z powodzeniem zastosował prąd elektryczny w leczeniu pacjenta z katatonią już w 1861 r. Niestety nie opublikował

swoich danych i metoda, z którą sam wiązał wielkie nadzieje, została na długi czas zapomniana [1]. Elektrowstrząsy nie były jednak terapią bezpieczną. Skurcze mięśni towarzyszące drgawkom bywały tak silne, że dochodziło nawet do złamań trzonów kręgów kręgosłupa. Metoda ta stosowana jest jednak do dzisiaj, z tym że pacjent jest wprowadzany w stan znieczulenia ogólnego i pozostaje pod działaniem leków zwiotczających mięśnie, dzięki czemu udaje się uniknąć większości problemów wynikających z silnych drgawek podczas sesji terapeutycznej. Aczkolwiek metoda elektrowstrząsów nadal budzi kontrowersje ze względu na inne działania niepożądane, polegające głównie na zaburzeniach pamięci i funkcji poznawczych. Dla pacjentów, którzy nie reagują na inne formy leczenia, jest jednak często jedyną alternatywą i w środowisku medycznym ma ugruntowaną pozycję jako terapia o wysokiej skuteczności [1].

Prawdziwą rewolucję w leczeniu depresji przyniosły dopiero środki farmakologiczne działające przeciwdepresyjnie. Ich odkrycie było przypadkowe i miało miejsce na początku lat pięćdziesiątych XX w. Zaobserwowano, że pacjenci leczeni na gruźlicę lekiem o nazwie iproniazyd, wykazują wyraźną poprawę nastroju, która nie koreluje czasowo z terapeutycznym efektem przeciwgruźliczym. Postanowiono więc zastosować iproniazyd u pacjentów cierpiących na depresję. Uzyskano znaczącą poprawę i dzięki tym badaniom iproniazyd wszedł do historii jako pierwszy lek przeciwdepresyjny (LPD) [10]. Okazało się, że mechanizm działania iproniazidu ma związek z hamowaniem aktywności enzymu o nazwie monoaminooksydaza (MAO), odpowiadającego za rozkład neuroprzekazników. A zatem zastosowanie inhibitora MAO prowadzi do wzrostu poziomu neuroprzekazników w mózgu.

Przełomem w farmakoterapii depresji były jednak dopiero badania szwajcarskiego psychiatry Rolanda Kuhna, który w 1957 r. na łamach szwajcarskiego tygodnika medycznego „Schweizerische Medizinische Wochenschrift” opublikował przeciwdepresyjne działanie pierwszego trójcyklicznego leku przeciwdepresyjnego – imipraminy [7]. Odkryciu imipraminy również towarzyszył przypadek. Roland Kuhn prowadził badania nad lekami przeciwpsychotycznymi i testował wśród pacjentów nowe substancje o takim potencjale. Z szwajcarskiej firmy Geigy, produkującej leki, uzyskał nową substancję o symbolu G22355, której wzór chemiczny był podobny do chlorpromazyny, będącej już wtedy uznanym na całym świecie lekiem o wysokiej skuteczności w leczeniu objawów psychotycznych. Niestety substancja G22355 nie znosiła objawów psychotycznych, a u niektórych pacjentów

nawet je nasilała. Doktor Kuhn, który był wnikliwym obserwatorem, zauważył jednak, że u osób chorych na schizofrenię z towarzyszącą depresją nastąpiła wyraźna poprawa nastroju. Objawy depresji były silnie zredukowane, a u niektórych pacjentów zniknęły całkowicie. Podjęto więc próbę zastosowania badanej substancji u pacjentów cierpiących na ciężką depresję i okazało się, że po 3 tygodniach systematycznego stosowania G22355 całkowicie zniósł objawy depresji u większości badanych. Substancja G22355 została upowszechniona pod nazwą imipramina i zapoczątkowała erę leków trójcyklicznych w leczeniu depresji [7]. Wykazano, że mechanizm jej działania polega na zablokowaniu w mózgu tzw. wychwyty zwrotnego niektórych neuroprzekazników, a zwłaszcza serotoniny i noradrenaliny. Wychwyt zwrotny jest mechanizmem polegającym na absorpcji neuroprzekaznika ze szczeliny synaptycznej przez neuron presynaptyczny, a ściślej, przez białka znajdujące się w błonie tego neuronu, zwane transporterami. Mechanizm ten znacząco redukuje stężenie neuroprzekaznika w szczeliny synaptycznej, a co za tym idzie, osłabia jego działanie. A zatem blokada transportera przez imipraminę wywołuje działanie odwrotne – prowadzi do wzrostu stężenia serotoniny i noradrenaliny w szczeliny synaptycznej.

Prace Rolanda Kuhna zapoczątkowały badania nad kolejnymi trójpiersienowymi LPD (np. amitryptylina, klomipramina), które stopniowo wprowadzano do leczenia depresji, a ponadto otworzyły drogę do poszukiwania selektywnych inhibitorów wychwyty zwrotnego serotoniny (znanych jako SSRI, ang. *selective serotonin reuptake inhibitor*) lub noradrenaliny, a także obu tych neuroprzekazników łącznie. Leki te są obecnie bardzo szeroko stosowane w psychiatrii, należą do nich m.in. citalopram, sertralina oraz fluoksetyna, która pod handlową nazwą Prozac zrobiła furorę jako „pigulka szczęścia”, zawdzięczając jednak swoją popularność kampanii marketingowej, a nie faktycznym „cudownym właściwościom”. Trzeba pamiętać, że stosowaniu LPD towarzyszą nie tylko działania pożądane, ale również efekty niepożądane, zwłaszcza, jeśli leki nie są dobrze dobrane. Według danych Światowej Organizacji Zdrowia (WHO) LPD mogą być skuteczną formą leczenia umiarkowanej i ciężkiej depresji, ale nie są zalecane jako pierwsza linia leczenia w przypadku depresji łagodnej. Nie powinny być stosowane w leczeniu depresji u dzieci i nie powinny być traktowane jako pierwsza linia leczenia u młodzieży, w przypadku której powinny być stosowane z zachowaniem szczególnej ostrożności [20]. W praktyce decyzja o formie leczenia zawsze jednak należy do lekarza, który uwzględnia uwarunkowania konkretnego przypadku.

Mimo, że stosowane obecnie LPD u wielu pacjentów wykazują wysoką skuteczność, nadal pozostaje spora grupa pacjentów lekoopornych, czyli takich, którzy nie reagują na dwie różne terapie farmakologiczne. Ocenia się, że ich odsetek sięga nawet 30%. Poważnym problemem jest również konieczność długotrwałego, wielotygodniowego oczekiwania na efekt terapeutyczny. Próby przyspieszenia działania LPD są obecnie jednym z ważniejszych wyzwań współczesnej farmakoterapii depresji. Odpowiedzią na te wyzwania są tzw. szybko działające leki przeciwdepresyjne (RAAD, z ang. *rapid-acting antidepressant drugs*), o różnych mechanizmach działania, które zarówno w tzw. badaniach przedklinicznych, jak i w badaniach klinicznych wykazują znacznie szybsze od klasycznych LPD działanie przeciwdepresyjne. Mimo licznych badań i szumnie wprowadzonej w piśmiennictwie nazwy RAAD, większość badanych substancji nie została wprowadzona do terapii depresji. Jedynym zarejestrowanym i wprowadzonym do leczenia lekiem z tej grupy jest ketamina [14].

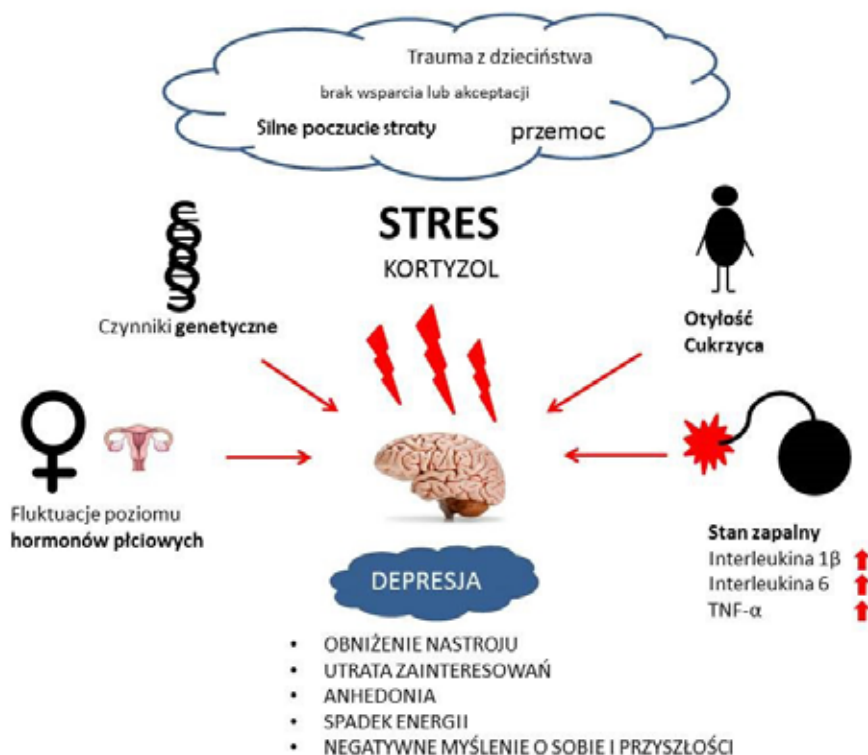
Zainteresowanie psychiatrów ketaminą i jej działaniem przeciwdepresyjnym, które rozpoczęło się w roku 2000, było dość nieoczekiwane, ponieważ ketamina była wcześniej szeroko stosowanym podczas operacji środkiem znieczulającym o właściwościach przeciwbólowych. Lek ten został zsyntetyzowany w 1962 roku jako analog strukturalny fencyklidyny. Trzy lata później ukazała się pierwsza praca opisująca skuteczność i bezpieczeństwo ketaminy jako środka znieczulającego, a wkrótce potem, już w 1970 roku, pierwszy preparat ketaminy, ketalar, został zarejestrowany w USA przez Agencję Żywności i Leków.

Natomiast historia badań nad przeciwdepresyjnymi efektami ketaminy rozpoczęła się od opublikowanego w 2000 roku doniesienia przedstawiającego wyniki uzyskane od dziewięciu pacjentów cierpiących na ciężką depresję lekooporną, którym ketaminę podano dożylnie. Znaczące zmniejszenie objawów depresji zaobserwowano już cztery godziny po podaniu ketaminy. Efekt ten stopniowo nasilał się w ciągu trzech dni i powrócił do poziomu wyjściowego 1–2 tygodni po infuzji [3]. W zestawieniu z klasycznymi LPD, których skuteczność udaje się zaobserwować dopiero po kilku tygodniach systematycznej terapii, szybkość działania ketaminy była spektakularna. Istnienie mechanizmu odpowiedzialnego za szybki efekt przeciwdepresyjny stał w sprzeczności z panującym od dziesięcioleci przekonaniem, że uzyskanie poprawy nastroju u pacjentów depresyjnych wymaga długotrwałej terapii, która wywołuje trwałe zmiany adaptacyjne w obrębie receptorów i różnych czynników biochemicznych ważnych dla prawidłowego

funkcjonowania mózgu. Nie dziwi więc, że badania te doczekały się kontynuacji i rozszerzenia o kolejne grupy badanych pacjentów. W rezultacie w kolejnych latach pojawiły się liczne badania kliniczne wykazujące szybkie działanie przeciwdepresyjne ketaminy podawanej dożylnie u pacjentów cierpiących na ciężką depresję oporną na leczenie farmakologiczne, a także na depresję oporną na elektrowstrząsy [14]. Wykazano również istotne działanie ketaminy na zmniejszenie myśli i tendencji samobójczych. Mimo kontrowersji związanych z niepożądanymi działaniami ketaminy, do których należy przede wszystkim działanie dysocjacyjne, polegające na oderwaniu od rzeczywistości oraz biorąc pod uwagę przewagę korzyści, ketamina została ostatecznie wprowadzona do leczenia w roku 2019, w postaci spreju donosowego.

niepełnosprawności, rozumianej jako brak możliwości samodzielnego zapewnienia sobie egzystencji na określonym poziomie i funkcjonowania w strukturze społecznej. Depresja to nie tylko obciążenie psychiczne i fizyczne dla osoby chorej, ale również dla jej najbliższego otoczenia. W cięższym przebiegu choroby mamy do czynienia z utratą pracy lub możliwości kształcenia, co potęguje problemy w wymiarze ekonomicznym. Niebagatelnym problemem są również koszty związane z długotrwałym leczeniem oraz rosnąca liczba samobójstw. Według WHO co roku z powodu samobójstwa umiera na świecie ponad 700 000 osób. Samobójstwo jest czwartą najczęstszą przyczyną śmierci 15–29-latków [20].

Chociaż istnieją znane, skuteczne metody leczenia zaburzeń depresyjnych, zarówno farmakologiczne,



Ryc. 1. Czynniki ryzyka oraz objawy choroby depresyjnej.

Depresja we współczesnym świecie

Według WHO na depresję cierpi aktualnie około 5% dorosłej populacji świata. Niemal dwukrotnie częściej chorują kobiety. Dane WHO mówią również, że depresja jest wiodącą przyczyną niepełnosprawności na całym świecie oraz głównym czynnikiem przyczyniającym się do ogólnego globalnego obciążenia chorobami [20]. Dane te pozornie brzmią zaskakująco. W powszechnym przekonaniu niepełnosprawność kojarzy się z niepełnosprawnością fizyczną. Niestety choroba psychiczna również może być przyczyną

jak i psychoterapeutyczne, ponad 75% ludzi w krajach o niskich i średnich dochodach nie otrzymuje żadnego leczenia. Bariery wynikają z braku specjalistów lub ich niskiej dostępności oraz z istniejącego nadal w wielu krajach świata piętna społecznego związanego z zaburzeniami psychicznymi. Ocenia się, że mniej niż połowa pacjentów uzyskuje pomoc psychiatryczną, a w niektórych krajach jedynie co dziesiąty pacjent depresyjny trafia do psychiatry. Istnieje również problem z diagnozą. W krajach słabiej rozwiniętych osoby cierpiące na depresję nie są prawidłowo diagnozowane, z kolei w krajach

wysokorozwiniętych mamy często do czynienia z sytuacją odwrotną – osoby, które nie cierpią na depresję, są zbyt często błędnie diagnozowane i przepisywane są im LPD [20].

Pokutuje przekonanie, że depresja to choroba krajów wysokorozwiniętych. Badania ostatnich lat przeprowadzane w różnych krajach Afryki i Azji pokazują, że jest inaczej. Np. przeprowadzone na dużą skalę badania w Indiach, opublikowane w 2018 roku, wykazały ogromny wzrost samobójstw na przestrzeni ostatnich 30 lat. O ile w roku 1990 Hinduski stanowiły 25,3% światowej populacji kobiet, które popełniły samobójstwo, o tyle w roku 2016 odsetek ten wzrósł do 36,6%. Oznacza to, że co trzecia kobieta na świecie popełniająca samobójstwo to Hinduska oraz że współczynnik samobójstw wśród kobiet w Indiach jest 2,1 razy większy niż w pozostałych częściach świata. Wśród mężczyzn również obserwowano silne wzrosty samobójstw w ciągu ostatnich 30 lat. Wykazano również, że w grupie wiekowej 15–39 lat samobójstwo jest główną przyczyną zgonów w tym kraju i wynosi 71,2% wśród kobiet i 57,7% wśród mężczyzn. Oczywiście przyczyną samobójstwa nie zawsze jest depresja, ale jest ona bardzo częsta wśród samobójców i dotyczy szacunkowo około 80% przypadków [9].

Trudna sytuacja istnieje również w Afryce, gdzie niski poziom życia w połączeniu z brakiem wsparcia społecznego i słabą opieką medyczną przyczynia się do rozpowszechnienia zaburzeń depresyjnych. WHO szacuje, że prawie 30 mln Afrykańczyków doświadcza tej choroby. Przykładowo: badania analizujące stan psychiczny kobiet ciężarnych w Afryce wykazały, że co czwarta kobieta ciężarna na tym kontynencie cierpi na depresję [8].

Problem zaburzeń psychicznych dotyczy również osób, które z różnych powodów zostały zmuszone do migracji. Według WHO w roku 2020 roku liczba przymusowo przesiedlonych ludzi na świecie była najwyższa od II wojny światowej i wyniosła 80 mln. Wśród nich 26 milionów uciekło ze swoich krajów z powodu przemocy lub prześladowań. Dane WHO wskazują, że wskaźniki depresji, zespołu stresu pourazowego i wszelkich zaburzeń psychicznych wśród osób narażonych na konflikt w ciągu ostatnich 10 lat wynoszą odpowiednio 11%, 15% i 22%. W krajach imigracyjnych rozpoczyna się wdrażanie systemu opieki psychologicznej i psychiatrycznej dla tych osób [19].

Przyczyny depresji

Mimo, iż depresja jest powszechnie występującą chorobą na całym świecie i mimo kilkudziesięciu lat badań ukierunkowanych na poznanie źródeł i przyczyn

tej choroby, wciąż nie mamy jasnej odpowiedzi i wciąż posługujemy się listą hipotez depresji. Jednak zgromadzone wyniki badań z obszaru neuronauk pozwalają na wskazanie czynników ryzyka depresji, czyli czynników, których występowanie, a zwłaszcza współwystępowanie, niewątpliwie zwiększa ryzyko wystąpienia tej choroby [11]. Czynniki ryzyka depresji można podzielić na zewnętrzne (środowiskowe) i wewnętrzne (np. czynniki genetyczne, hormonalne).

Spośród czynników środowiskowych należy wymienić przede wszystkim stres [13]. Jednakże stres traktowany jako przyczyna chorób lub czynnik ryzyka musi spełniać pewne warunki, dzięki którym zaliczymy go do stresu patologicznego. W normalnie funkcjonującym organizmie reakcja na stres jest bowiem fizjologiczną, a więc prawidłową reakcją na sygnały płynące z otoczenia, który mobilizują organizm do walki, ucieczki, szybkiego działania itp. Reakcja na stres wiąże się z aktywacją osi podwzgórze – przysadka – nadnercza (ang. HPA), czyli systemu organów komunikujących się ze sobą wzajemnie za pomocą wydzielanych hormonów i wzajemnie kontrolujących swoją aktywność dzięki tzw. systemowi sprzężeń ujemnych, pozwalającym na utrzymanie w homeostazie, czyli na zrównoważonym poziomie, hormonów wydzielanych w obrębie osi. Mobilizacja organizmu w sytuacji stresowej wynika z działania kortyzolu – hormonu wydzielanego przez korę nadnerczy, zwanego „hormonem stresu” i wywierającego silny wpływ na metabolizm. Jednak wielokrotne narażenie na stres i utrzymujące się podwyższenie poziomu kortyzolu ma szkodliwy wpływ na wiele narządów, w tym na mózg. Liczne dane wskazują, że depresja jest często związana z podwyższoną aktywnością osi HPA i zwiększonym poziomem kortyzolu, a także z zaburzeniem mechanizmów ujemnego sprzężenia zwrotnego. Analizy danych dotyczących pacjentów depresyjnych wskazują, że najważniejsze znaczenie dla zdrowia psychicznego człowieka ma długotrwały stres we wczesnym dzieciństwie, polegający na długotrwałej traumie, często powiązanej z poczuciem straty, samotnością lub brakiem należytej opieki i wsparcia.

Wpływ długotrwałego stresu na funkcje mózgu jest dość dobrze poznany u gryzoni. Zwierzęce modele długotrwałego łagodnego stresu, również stresu wczesnego (u młodych osobników) wskazują, że osobniki dorosłe mają nie tylko podwyższony poziom kortykosteronu we krwi i przerost wydzielających go nadnerczy, ale również zmniejszoną objętość niektórych struktur mózgu związanych z emocjami, przede wszystkim hipokampa. Charakteryzują się również zaburzeniami w obrębie struktury sieci

neuronalnej, w której dochodzi do tzw. atrofii dendrytów, polegającej na zmniejszeniu ich ilości i długości, powiązanej ze zmniejszeniem ilości funkcjonalnych synaps. Spada również mózgowy poziom czynników odpowiedzialnych za prawidłowy wzrost i funkcjonowanie mózgu (tzw. czynników troficznych, np. BDNF) [11,13]. Zwierzęce modele długotrwałego stresu pokazują, że zmiany w mózgu korelują z zachowaniami zwierząt, które mogą przypominać objawy depresji, np. z anhedonią, czyli utratą odczuwania przyjemności, w przypadku gryzoni ocenianą np. poprzez spadek chęci spożycia słodkiego roztworu cukru. Okazuje się, że wiele podobnych zmian obserwuje się również u pacjentów depresyjnych. Pomiarzy morfometryczne przy użyciu techniki rezonansu magnetycznego (ang. *magnetic resonance imaging*, MRI) u pacjentów z depresją wskazują na istotne (do 20%) zmniejszenie objętości hipokampa i są związane z długością choroby, lecz nie z wiekiem pacjenta [5]. Ponadto występują częściej u pacjentów, których depresja ma związek z traumatycznym przeżyciem w dzieciństwie. Charakterystyczne dla pacjentów z depresją są również: istotna redukcja objętości płata czołowego oraz powiększenie III komory mózgu i komór bocznych mózgu. Z kolei morfometryczne badania *post mortem* (wykonane na mózgach pacjentów depresyjnych po ich śmierci) wskazują na liczne lokalne zmniejszenia gęstości i wielkości neuronów w korze mózgowej i znaczne ubytki gleju w obszarze płata czołowego kory mózgowej, wynoszące do 24% [17].

Do wewnętrznych czynników ryzyka depresji należą zaburzenia w obrębie układu immunologicznego, a zwłaszcza czynniki związane ze stanem zapalnym. Od z góry dwudziestu lat funkcjonuje „cytokinowa teoria depresji”, mówiąca, iż wskaźniki stanu zapalnego odgrywają kluczową rolę w pojawieniu się objawów tej choroby [12]. Badania wykazały, że różne formy stresu przewlekłego mogą zwiększać poziom cytokin zapalnych u ludzi, a infuzje cytokin (na przykład interferonu) mogą wywoływać zachowania chorobowe o cechach depresji. Ponadto u pacjentów z depresją (bez współchorobowości somatycznej) obserwowano podwyższone poziomy cytokin prozapalnych: interleukiny 1 β , interleukiny 6 i TNF- α w surowicy, natomiast LPD wpływały na normalizację ich poziomów. Cytokiny zapalne pochodzące z mikrogleju, rezydujących w mózgu komórek odpornościowych, wpływają na plastyczność synaps. Wykazano, że niskie poziomy cytokin prozapalnych (TNF- α i interleukiny 1 β) wspierają plastyczność synaptyczną. Natomiast stres, starzenie się i stan zapalny wywołują nieprawidłowe podwyższenie poziomu cytokin zapalnych, które przynoszą odwrotny skutek. A zatem

prawidłowe funkcjonowanie mózgu wymaga niskiego poziomu cytokin zapalnych, zaś ich podwyższony poziom przyczynia się do uszkodzenia i atrofii synaps, z czym mamy do czynienia w depresji [15].

Czynnikiem ryzyka jest również płeć. Depresja występuje około dwa razy częściej u kobiet niż u mężczyzn, co jest prawdopodobnie związane z fluktuacjami poziomu hormonów gonadalnych (tj. estrogenu i progesteronu), które występują nie tylko w pojedynczym cyklu menstruacyjnym, ale również w kolejnych etapach rozrodczych (dojrzwianie, dojrzałość płciowa, ciąża, poród, menopauza). Obniżony nastrój lub objawy depresji są zwykle związane z gwałtownym spadkiem poziomu estrogenu. Z kolei wzrost poziomu estrogenu wiąże się z poprawą nastroju. Wykazano również, że estrogen może wywoływać swe działanie przeciwdepresyjne poprzez wpływ na funkcje neurotrofin oraz na układ serotonergiczny, którego rola w depresji jest bardzo istotna [4].

Z podwyższonym wskaźnikiem depresji powiązane są również choroby metaboliczne, takie jak cukrzyca i otyłość. Wykazano na przykład, że jedną z konsekwencji insulinooporności jest zmiana funkcji neuronów, będąca wynikiem albo zaburzonego metabolizmu energetycznego, albo utraty działania insuliny na czynność neuronów. Eksperymentalnie wywołana cukrzyca oraz dieta wysokotłuszczowa powodują atrofię neuronów w strukturach mózgu związanych z depresją i wiążą się ze zmniejszoną plastycznością synaptyczną [2]. Istotnie wyższy odsetek osób chorych na depresję występuje również wśród pacjentów zmagających się z chorobami układu krążenia, a także cierpiących na choroby nowotworowe.

Badania ostatnich lat wskazują również na istotną rolę mikrobiomu jelitowego, który wywiera wpływ na szereg procesów w naszym organizmie, w tym na homeostazę energetyczną czy układ hormonalny, którego nieprawidłowe funkcjonowanie może zwiększać ryzyko depresji. Wykazano, że nie zrównoważona interakcja między mikrobiomem a mózgiem ma silny związek z chorobami psychicznymi, w tym głównie z depresją i lękiem [11].

Czynniki genetyczne mogą dodatkowo wpływać na podatność osobniczą na depresję. Rozwinięcie choroby depresyjnej zależy od „podatności”, co oznacza, że osoby narażone na traumatyczne lub stresujące wydarzenia życiowe mogą zapaść na depresję lub nie, w zależności od uwarunkowań genetycznych, narażenia na wcześniejsze stresujące doświadczenia oraz od innych, wymienionych wcześniej parametrów: poziomu hormonów gonadowych, zaburzenia równowagi metabolicznej, poziomu cytokin prozapalnych czy występowania chorób somatycznych [11].

Podsumowanie

Depresja nie jest przejściowym stanem smutku. Jest heterogenną chorobą psychiczną, z niejednoznaczną patogenezą, zróżnicowanym przebiegiem i zróżnicowaną odpowiedzią na leczenie klasycznymi LPD. Dane dotyczące patofizjologii depresji wskazują

na trwałe i rozległe zmiany w mózgu pacjentów depresyjnych, związane z zaburzeniami funkcjonowania sieci neuronalnej. Badania nad przyczynami depresji wskazują na kluczową rolę warunków rozwoju we wczesnym dzieciństwie oraz na rolę wsparcia rodzinnego i społecznego na każdym etapie życia.

Bibliografia:

1. Antosik-Wójcińska A.Z., Świącicki Ł. (2014). Terapia elektrowstrząsowa — skuteczna i bezpieczna alternatywa dla nieskutecznej farmakoterapii. *Psychiatria*, 11: 166–170.
2. Arnold S.E., Lucki I., Brookshire B.R., Carlson G.C., Browne C.A., Kazi H. i wsp. (2014) High-fat diet produces brain insulin resistance, synaptodendritic abnormalities and altered behavior in mice. *Neurobiology of Disease*, 67: 79–87.
3. Berman R.M., Cappiello A., Anand A., Oren D.A., Heninger G.R., Charney D.S. i wsp. (2000). Antidepressant effects of ketamine in depressed patients. *Biological Psychiatry*, 47: 351–354.
4. Borrow A.P., Cameron N.M. (2014). Estrogenic mediation of serotonergic and neurotrophic systems: implications for female mood disorders. *Progress in Neuropsychopharmacology and Biological Psychiatry*, 54:13–25.
5. Bremner J.D., Narayan M., Anderson E.R., Staib L.H., Miller H.L., Charney D.S. (2000). Hippocampal volume reduction in major depression. *American Journal of Psychiatry*, 157: 115–118.
6. Brzeziński T. (1995). Historia medycyny. Warszawa: Wydawnictwo Lekarskie PZWL.
7. Cahn C. (2006). Roland Kuhn, 1912–2005. *Neuropsychopharmacology*, 31, 1096.
8. Dadi A.F., Wolde H.F., Baraki A.G., Akalu T.Y. (2020). Epidemiology of antenatal depression in Africa: a systematic review and meta-analysis. *BMC Pregnancy Childbirth*, 20: 251.
9. Dandona R., Kumar G.A., Dhaliwal R.S., Naghavi M., Vos T., Shukla D.K. i wsp. (2018). Gender differentials and state variations in suicide deaths in India: the Global Burden of Disease Study 1990–2016. *The Lancet Public Health*, 3: e478–e489.
10. Delay J., Laine B., Buisson J.F. (1952). The action of isonicotinylohydrazide used in the treatment of depressive states. *Annales Medico-Psychologiques*, 110: 689–692.
11. Duman R.S., Aghajanian G.K., Sanacora G., Krystal J.H. (2016). Synaptic plasticity and depression: new insights from stress and rapid-acting antidepressants. *Nature Medicine*, 22:238–249.
12. Maes M. (1999). Major depression and activation of the inflammatory response system. *Advances in Experimental Medicine and Biology*, 46: 25–46.
13. McEwen B.S., Bowles N.P., Gray J.D., Hill M.N., Hunter R.G., Karatsoreos I.N. i wsp. (2015). Mechanisms of stress in the brain. *Nature Neuroscience*, 18: 1353–1363.
14. Pałucha-Poniewiera A. (2018). The role of glutamatergic modulation in the mechanism of action of ketamine, a prototype rapid-acting antidepressant drug. *Pharmacological Reports*, 70: 837–846.
15. Paolicelli R.C., Bolasco G., Pagani F., Maggi L., Scianni M., Panzanelli P. i wsp. (2011). Synaptic pruning by microglia is necessary for normal brain development. *Science*, 333: 1456–1458.
16. Pim C., Cristea I.A., Karyotaki E., Reijnders M., Huibers M.J.H. (2016). How effective are cognitive behavior therapies for major depression and anxiety disorders? A meta-analytic update of the evidence. *World Psychiatry*, 15: 245–258.
17. Rajkowska G. (2000). Postmortem studies in mood disorders indicate altered numbers of neurons and glial cells. *Biological Psychiatry*, 48: 766–777.

Źródła internetowe:

18. <https://oxford.universitypressscholarship.com/view/10.1093/acprof:oso/9780195151657.001.0001/acprof-9780195151657>
19. <https://www.who.int/news/item/11-01-2022-who-psychological-intervention-effective-in-preventing-mental-disorders-among-syrian-refugees-in-turkey>
20. <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/254610/WHO-MSD-MER-2017.2-eng.pdf>