

JE LI POREMEĆAJ KOGNITIVNIH FUNKCIJA U DEPRESIJI PUT U DEMENCIJU?

VANJA LOVRETIĆ i ALMA MIHALJEVIĆ-PELEŠ

Klinički bolnički centar Zagreb, Klinika za psihijatriju, Zagreb, Hrvatska

Depresija je psihički poremećaj u kojem se osnovne psihopatološke promjene zbivaju u raspoloženju, stoga i pripada poremećajima raspoloženja. To je stanje znatne promjene raspoloženja pod čijim se utjecajem mijenja sveukupno razmišljanje, opažanje, tjelesno stanje, ponašanje i socijalno funkcioniranje osobe. Kognitivne teorije depresije navode da misli, zaključci, stavovi i tumačenja te način na koji oni podsjećaju na događaje, mogu povećati rizik za razvoj i povratak depresivne epizode. Tri su važna mehanizma uključena kao potencijalne veze između pristranosti pažnje/pamćenja i disregulacije emocija u depresiji: pristrani inhibicijski procesi i deficiti u radnoj memoriji; promišljeni odgovori na negativno raspoloženje i negativne životne događaje; nemogućnosti korištenja pozitivnih poticaja za regulaciju negativnog raspoloženja. Depresija je karakterizirana povećanom razradom negativnih informacija, teškoćama oslobađanja od negativnih podražaja te deficitima u kognitivnoj kontroli pri obradi negativnih informacija. Poznato je da depresija i demencija već duže koegzistiraju, no nije jasno dovodi li jedno stanje do drugoga. Povećava se količina dokaza koji ukazuju da bi depresija mogla biti rizični čimbenik za razvoj demencije. Depresija i pad kognitivnih sposobnosti gotovo udvostručavaju rizik razvoja demencije što dugoročno ima značajan utjecaj na socijalno funkcioniranje i kvalitetu života naših bolesnika.

Ključne riječi: depresija, kognitivne funkcije, demencija, socijalno funkcioniranje

Adresa za dopisivanje: Vanja Lovretić, dr. med.
Klinika za psihijatriju
Klinički bolnički centar Zagreb
Kišpatićeva 12
10000 Zagreb, Hrvatska

UVOD

Depresija je značajni javnozdravstveni problem. Predviđanja Svjetske zdravstvene organizacije rangiraju depresiju na drugo mjesto od svih bolesti, odmah iza ishemijskih bolesti srca, do 2020. godine (1).

Više od tri desetljeća istraživanja kognitivnih čimbenika u depresiji dalo je podršku za mnoge aspekte kognitivnih teorija depresije. Rana istraživanja bila su usmjerena ponajprije na pokazivanje kako se depresivne i nedeprativne

osobe razlikuju u sadržaju svojih misli. Novija istraživanja počela su razmatrati prirodu kognitivnih deficita i pristranosti u obradi podataka koji karakteriziraju depresiju. Dok su u ranijim studijama korištene različite samoprocjene, novija istraživanja koriste široku paletu eksperimentalnih zadataka. Iz tih istraživanja zaključeno je da depresiju karakteriziraju negativne automatske misli i pristranosti u pozornosti, tumačenju i pamćenju (2).

Pojam demencije najčešće se koristi kao sinonim za Alzheimerovu bolest, ali uključuje i brojna druga stanja. Dementni sindrom može se javiti i u okviru depresije, delirija ili u drugim psihijatrijskim stanjima uzrokovanim različitim čimbenicima.

Stručnjaci znaju da depresija i demencija već duže koegzistiraju, dolaze u komorbiditetu, no nije jasno jesu li ta stanja i uzročno-posljedično povezana. To se prije svega odnosi na situaciju da se s depresivnim poremećajem katkada javlja i demencija. Depresija u mlađim godinama života može udvostručiti rizik od demencije kasnije, kažu znanstvenici koji su uočili vezu između ova dva stanja. Što je više depresivnih epizoda, to je i rizik od demencije veći (3). Depresija pogoršava kvalitetu života bolesnika s Alzheimerovom bolešću.

KOGNITIVNE I BIHEVIORALNE TEORIJE DEPRESIJE

Kognitivne teorije depresije ukazuju da misli, zaključci, stavovi i tumačenja te način na koji oni podsjećaju na događaje mogu povećati rizik za razvoj i povratak depresivne epizode. Kognitivna paradigma pretpostavlja da su negativne automatske misli, kognitivna iskrivljenja i pogrešna bazična uvjerenja osnova za razvoj svih duševnih poremećaja, pa tako i depresivnih. Zapravo, većina kognitivnih teorija predlaže hipotezu ranjivost-stres koja početak ovog poremećaja objašnjava interakcijom psihološke ranjivosti (npr. neke spoznaje ili pojedine načine obrade informacija) i precipitirajućeg stresora (npr. negativan životni događaj ili neki drugi čimbenik okoliša).

Kognitivne teorije depresije formulirane su prvi puta prije oko 40 godina. Beck postavlja teoriju o javljanju teme gubitka, odvajanja, neuspjeha, bezvrijednosti i odbijanja kod depresivnih osoba (4). Stoga će depresivni pojedinci sustavno pristrano procesuirati okolišne čimbenike ili informacije koje se odnose na te teme. Upravo zbog pristranosti depresivni bolesnici selektivno obraćaju pozornost na negativne podražaje i uz to neprikladno interpretiraju neutralne i dvosmislene podražaje u svom okruženju. Smatra se da upravo disfunkcionalna interpretacija leži u podlozi depresije, te da je stabilan čimbenik ugroženosti za njezinu pojavu ili povratak. Kada stresori aktiviraju disfunkcionalne interpretacije generiraju se određene negativne spoznaje koje preuzimaju oblik automatskih misli i okreću se oko pesimističnih stajališta o sebi, svijetu i budućnosti – što se naziva negativna kognitivna trijada. Na taj način započinje začarani krug: negativne automatske misli, pristrana obrada i depresivno raspoloženje.

M. Seligman uvodi koncept naučene bespomoćnosti (5) iz kojeg nastaju teorija atribucije i teorija beznađa. Teorija naučene bespomoćnosti smatra da izloženost neugodnim situacijama na koje se ne može utjecati, dovodi do osjećaja bespomoćnosti. Osoba u tim situacijama učenjem

usvaja osjećaj bespomoćnosti koji smeta funkcioniranju i uzrokuje depresivnost.

U objašnjenju depresije bihevioralna pak paradigma polazi od smanjenih socijalnih vještina koje imaju depresivni pojedinci. Oni ne nalaze zadovoljstvo u međuljudskim odnosima. Takvim stavom depresivni bolesnici izazivaju negativnu reakciju okoline i odbijanje drugih ljudi. To posljedično dovodi do osamljivanja bolesnika i pogoršanja depresije.

Jedan od najučinkovitijih načina liječenja depresije, kognitivna terapija, usredotočuje se na mijenjanje pristranih tumačenja i disfunkcionalnih automatskih misli (4), a bihevioralna terapija mijenja primarno ponašanje, a kasnije i kogniciju. Kombinacija tih dviju terapija dovela je do nastanka najmoćnije psihoterapijske metode u liječenju depresivnih (i anksioznih) poremećaja (6).

Istraživanje ispitivanja pristranosti obrade u depresivnom poremećaju inspirirano je ponajprije Bowerovim radom o raspoloženju i pamćenju (7). Postulat ove studije bio je da „asocijativne mreže“ mogu dovesti do kognitivnih predrasuda u depresivnih pojedinaca. Te se asocijativne mreže sastoje od brojnih čvorova, od kojih svaki sadrži određene semantičke reprezentacije koje se mogu aktivirati okolišnim podražajima.

Dakle, primarni cilj velikog broja istraživanja bio je da se dobije više spoznaja o teškoćama u kognitivnim funkcijama koje mogu dovesti do emocionalne disregulacije i kontinuirano negativno utjecati na afekt.

KOGNITIVNA OŠTEĆENJA U DEPRESIVNOM POREMEĆAJU

Kognicija obuhvaća sveukupnost moždane funkcije u aspektima intelektualnog funkcioniranja i procesuiranja informacija (8). Istraživanja kognitivne funkcije kod depresije upućuju na oštećenje izvršne funkcije povezano s deficitom pozornosti (9), brzinom obrade informacija i zapamćivanja (10), kratkotrajnog pamćenja i radnog pamćenja u verbalnim i vizualnim zadacima (11), a rezultati glede verbalnog pamćenja su nekonzistentni (12). Uzroci nekonzistentnosti rezultata leže u heterogenosti same depresije (13), ali i u sljedećim metodološkim čimbenicima: prikaz rezultata kao općeniti prosječni pad kognicije, umjesto kao ispad pojedine kognitivne domene (14); dob ispitanika – starija dob sama po sebi nosi progresivni pad u kognitivnom funkcioniranju, a depresija starije dobi više je povezana s vaskularnim lezijama koje prekidaju frontostrijatalne putove i oštećuju izvršnu funkciju (15); lijekovi: utjecaj benzodiazepina ranije generacije i anti-depresiva značajniji je od novijih antidepresiva (16,17); vrijeme testiranja s obzirom na diurnalnu varijaciju raspoloženja kod depresije što utječe na kogniciju (18); udio spolova u studijama s obzirom da faza menstrualnog ciklusa utječe na kogniciju (19); mali broj ispitanika;

pristranost odabira; nekontroliranje komorbiditeta; upitnost kontrolne skupine; značenje premorbidne kognitivne funkcije; trajanje bolesti; ukupan broj depresivnih epizoda.

Ranije studije pokazale su kako se oštećenje izvršne funkcije pojavljuje u starijih pacijenata s teškom depresijom (20), no, kasnija istraživanja pokazala su kako je ono prisutno i u mlađih pacijenata (prosječne dobi između 20 i 40 godina) koji boluju od disforije, kao i u onih koji boluju od blažih oblika depresije (21). Grant i suradnici zaključili su da pervazivni kognitivni deficiti najvjerojatnije karakteriziraju depresivne pacijente starije životne dobi te hospitalizirane pacijente s psihotičnim elementima (22).

Depresivni bolesnici često se žale na poteškoće s koncentracijom (23), štoviše, „poteškoće u koncentraciji“ simptom su velike depresivne epizode u DSM-IV. Unatoč tim poteškoćama, oni izvještavaju i o lakom koncentriranju na negativne misli prema sebi (2).

Zbog reduciranoga kognitivnog kapaciteta depresivni pojedinci imaju deficite u sjećanju i provođenju složenijih kognitivnih procesa (24). Opće pretpostavke su da je kapacitet na raspolaganju za kognitivne operacije ograničen i da depresija zauzima ili funkcionalno smanjuje te resurse zato što se koristi za nevažnu emocionalnu obradu. Deficit bi trebao postati očit u zahtjevnijim zadacima, ali ne i u automatskim aspektima tih zadataka. Slično tome, depresivna osoba će bez problema obraditi emocionalni aspekt nekog podražaja, ali problemi nastaju ako zatražimo od nje da zanemari emocionalni aspekt i odgovori na neki drugi aspekt tog podražaja (25).

Važno je razlikovati kognitivne deficite i nedostatak motivacije koja često karakterizira depresivne bolesnike (26). Motivacija se definira kao sposobnost započinjanja primjerene aktivnosti, spontano ili kao odgovor na podražaj iz okoline (27). Moguće objašnjenje nedostatka motivacije kod depresivnih bolesnika je izostanak primjerene reakcije na eksplicitnu nagradu jer ne percipiraju nagradu kao stimulirajuću zbog sniženog hedonističkog kapaciteta (28).

Pristrana obrada emocionalnih informacija

Kognitivni modeli depresije upućuju na to da depresivni pojedinci pokazuju kognitivnu pristranost u svim aspektima obrade informacija, uključujući pamćenje, interpretaciju i pozornost (2). Tri su važna mehanizma uključena kao potencijalne veze između pristranosti pažnje/pamćenja i disregulacije emocija u depresiji: pristrani inhibicijski procesi i deficiti u radnoj memoriji (29); promišljeni odgovori na negativno raspoloženje i negativne životne događaje (30); nemogućnosti korištenja pozitivnih poticaja za regulaciju negativnog raspoloženja (31).

Pamćenje

Oštećenja pamćenja javljaju se zbog nemogućnosti ograničenja pažnje samo na zadatak (32), potrebe povećanog kognitivnog napora (33), odvratanja pozornosti osobnim problemima i drugim mislima koje su irelevantne za zadatak (24). Hertel i Rude uspjeli su eliminirati depresivne deficite davanjem uputa koje su fokusirale ispitanike na zadatak i tako spriječili pojavu misli koje nisu povezane sa zadatkom (32). Hertel (34) je također pronašao usporedivi deficit u prisjećanju između disforičnih studenata koji su trebali čekati u nedefiniranoj situaciji (nisu im dane upute što da rade dok čekaju) i disforičnih studenata kojima je rečeno da evaluiraju materijale dizajnirane za poticanje razmišljanja. Nisu pronađeni deficiti kod disforičnih studenata kojima je rečeno što da rade dok čekaju.

Ovi rezultati upućuju na to da, barem s obzirom na pamćenje, depresivni bolesnici imaju mogućnost funkcioniranja na razini nedeprativnih u strukturiranim situacijama, ali imaju problema s rješavanjem situacija za koje je potrebna inicijativa (35). Štoviše, eliminiranjem prilike za prisjećanje, eliminira se i slabije izvođenje memorijskog zadatka. Ovaj rezultat mogao bi objasniti zašto u nedefiniranim situacijama dolazi do smanjene izvedbe u depresivnih bolesnika. Nedefinirane situacije zahtijevaju fleksibilnost, kognitivnu kontrolu i cilj orijentirano ponašanje, kao i eliminaciju irelevantnih materijala što je problem depresivnim osobama (35).

Depresivni će, za razliku od nedeprativnih pojedinaca, bolje pamtili negativne informacije, a pozitivne će pamtili općenito i manje detaljno (36, 37).

U meta-analizi Matt i sur. otkrili su da osobe koje boluju od velikog depresivnog poremećaja zapamte 10% više negativnih nego pozitivnih riječi (38). Čini se da negativne pristranosti karakteriziraju depresiju. Međutim, treba napomenuti da su pristranosti pamćenja najkonzistentnije u zadacima slobodnog prisjećanja i moguće je da su ograničene samo na eksplicitno pamćenje.

Na autobiografskom testu depresivni bolesnici reaguju na pozitivne i negativne aluzije sjećanjima koja zbrajaju slične događaje (39). Ovo istraživanje pokazalo je da je općenito sjećanje povezano s teškoćama u rješavanju problema s deficitima u zamišljanju specifičnih budućih događaja i s dužim trajanjem depresivne epizode (40). Brittlebank i sur. otkrili su da općenito autobiografska prisjećanja, posebice pozitivnih sjećanja, predviđaju manje kompletan oporavak od velike depresivne epizode (41). Nasuprot tome, Brewin i sur. zaključuju da općenito autobiografsko prisjećanje ne predviđa oporavak od depresije, premda nametljiva sjećanja životnih događaja predviđaju oporavak (42). Općenito pamćenje oblik je regulacije emocija (43). To je pokušaj pojedinca da minimalizira negativan utjecaj tužnih sjećanja i blokira pristup pojedinostima takvih sjećanja.

U svojoj meta-analizi, Burt i sur. navode kako su oštećenja memorije češća u hospitaliziranih pacijenata u odnosu na ambulantne (10). Osim toga navode da su deficiti memorije povezani s psihopatologijom općenito, a ne samo s depresivnim poremećajem (10).

Interpretacija

Klinički depresivni bolesnici u nejasnim situacijama skloniji su negativnim interpretacijama (44). Dearing i Gotlib nedavno su izvjestili o pristranosti negativnim tumačenjima u dosad zdravih kćeri depresivnih majki i time pokazali ulogu pristranosti u povećanju rizika za pojavu depresije (45).

Pozornost i percepcija

Depresivni pojedinci ne usmjeravaju češće pažnju k negativnim informacijama, ali jednom kada privuku njihovu pozornost teško se odvajaju od njih. Rinck i Becker izvjestili su da depresivni sudionici nisu pokazali povećano otkrivanje depresiji orijentiranih riječi u zadatku vizualnog pretraživanja, ali su ih negativne riječi lakše omele (46). Eizenman i sur. koristili su tehnologiju za kontinuirano praćenje točke pogleda i otkrili da su depresivni pojedinci proveli značajno više vremena gledajući slike tuge i gubitka nego zdravi kontrolni ispitanici (47). Caseras i sur. otkrili su i da depresivne osobe ne zadržavaju pažnju više na negativnim podražajima, ali kada usmjere pažnju na njih, provode puno više vremena gledajući ih nego što to čine zdravi kontrolni ispitanici (48). Dakle, čini se da depresiju odlikuju problemi s oslobađanjem od negativnih podražaja.

Utvrđeno je da depresivni bolesnici „vide“ i zapažaju predmete oko sebe u sivim i crnim bojama, a teže zamjećuju svijetle boje (49). U Stroopovu testu depresivne osobe sporije povezuju boju s negativnim nego s pozitivnim riječima (50).

Inhibicija i kognitivna kontrola

Neobrađivanje nevažnih materijala, temeljna je sposobnost koja nam omogućuje fleksibilan odgovor i prilagodbu ponašanja i emocionalnog odgovora promjenama situacije. Poteškoće u otklanjanju pažnje s negativnog materijala mogu se odnositi na deficite u kontroli inhibicije koja je povezana s depresijom.

Kognitivna kontrola povezana je s funkcioniranjem kontrole izvršnih procesa, kao što su inhibicije u radnoj memoriji (51). Radna memorija obično se opisuje kao sustav za aktivno održavanje i manipulaciju informacijama i za kontrolu pažnje. To je sustav ograničenog kapaciteta koji omogućuje privremeni pristup selektivnim informacijama u službi trenutnog kognitivnog procesa (52). Dakle, radna memorija omogućava privremeno aktiviranje reprezentacija koje su sadržaj svijesti. Izvršni procesi moraju

selektivno omogućavati pristup radnoj memoriji, kako bi je zaštitili od nevažnih materijala, također moraju odbaciti informacije koje više nisu relevantne. U tom kontekstu individualne razlike u iskustvu i rješavanju smetnji vjerojatno će utjecati na kognitivno i emocionalno funkcioniranje. Velika količina nevažnih informacija smatra se uzrokom niskog kapaciteta radne memorije (53).

Depresija nije nužno obilježena općim kognitivnim deficitom ili visokom razinom budnosti u obradi negativnih materijala. Jednom kada negativni materijal dođe u središte pažnje, depresivne osobe imaju poteškoće u zaustavljanju njegove obrade. Ova specifična poteškoća vjerojatno ima veliki utjecaj na sposobnost oporavka od negativnih utjecaja, a time može biti i važna veza između disregulacije spoznaja i emocija u tom poremećaju.

Regulacija emocija i pristranosti kognitivnih procesa

Vrlo je vjerojatno da postoji niz čimbenika koji utječu na sposobnost ljudi da se oporave od negativnih utjecaja u tom poremećaju, uključujući i znanje o učinkovitosti strategija i motivaciji za njihovu provedbu (54). Spoznaja igra ključnu ulogu u ljudskim emocijama i njihovoj kontroli. Predrasude i deficiti u kognitivnim funkcijama utječu na sposobnost reguliranja emocija i raspoloženja, potencijalno povećavajući ranjivost za razvoj emocionalnih poremećaja (55).

Individualne razlike u kognitivnom funkcioniranju mogu utjecati na kontrolu emocija na različite načine. Na primjer, sposobnost reinterpetacije emotivnih situacija i brzog mijenjanja fokusa pažnje može direktno utjecati na emocionalni doživljaj. Individualne razlike u kognitivnoj kontroli mogu utjecati i na sposobnost osobe da proradi događaje. Pristranosti u pozornosti i pamćenju, posebno, mogu dovesti do nefleksibilnih i automatskih procjena kojih se teško osloboditi (56). Takve pristranosti mogu natjerati osobu da počne koristiti regulatorne strategije koje su neprikladne. Na primjer, implicitna memorija za detalje traumatskog događaja može dovesti pojedinca do toga da počne izbjegavati određene situacije, iako te situacije ne moraju biti tako odbojne ili neugodne. S obzirom da ti procesi ne utječu izravno na emocije, kognitivna fleksibilnost i kognitivne pristranosti tradicionalno se ne smatraju strategijama za regulaciju emocija.

U regulaciji emocija ključnu ulogu mogu imati sjećanja. Istraživanja su pokazala da sjećanja na neugodne događaje brže blijede od sjećanja na pozitivne događaje i upravo je ta razlika u brzini blijedenja povezana sa srećom (57). Prizivanje pozitivnih autobiografskih sjećanja može popraviti loše raspoloženje (31), a sjećanje pozitivnih događaja i zaboravljanje negativnih povezano je s povećanim blagostanjem tijekom životnog vijeka (58). Dakle, selektivno sjećanje učinkovita je strategija za izravno mijenjanje emocija i raspoloženja.

Joormann i Gotlib pronašli su povezanost između ruminacija i sposobnosti za uklanjanje nevažnih negativnih materijala iz radne memorije (59). Ovi rezultati ukazuju na to da se deficiti u izvršnoj kontroli i inhibiciji odnose na kontinuiranu obradu negativnih materijala i ruminacije što zauzvrat vodi k negativnom raspoloženju i otežava oporavak od negativnih utjecaja.

Stalno ponovno proživljavanje posebno je štetan odgovor na negativan utjecaj koji ometa oporavak od negativnih raspoloženja i produžuje depresivnu epizodu (60). Ono što karakterizira ponovno proživljavanje i što ga diferencira od negativnih automatskih misli je stil misli, a ne samo njihov negativni sadržaj (60).

Oslabljena regulacija emocija nije karakteristika samo trenutno depresivnih pojedinaca, već je se može vidjeti i nakon oporavka od tog poremećaja (61).

POVEZANOST DEPRESIJE I DEMENCIJE

Sve je više dokaza koji ukazuju da bi depresija mogla biti rizični čimbenik za razvoj demencije (62). Prethodna anamneza depresije povećava rizik razvoja i Alzheimerove i vaskularne demencije. Ta povezanost važna je čak i kada se depresija pojavila više od 10 godina prije nastupa demencije (63). Depresija gotovo udvostručava rizik razvoja demencije (64). Kod starijih pacijenata koji boluju od depresije, u 3% nakon jedne godine i u 79% nakon 4 do 18 godina nađena je demencija (65).

Interval između dijagnoze depresije i Alzheimerove bolesti (AD) pozitivno je povezan s povećanim rizikom Alzheimerove bolesti, ukazujući da bi umjesto prodromalnog stadija depresija mogla biti rizični čimbenik za razvoj Alzheimerove bolesti (66). To je potvrđeno neuropatološkim studijama koje su pokazale povećanje hipokampalnog plaka u pacijenata s AD koji su u anamnezi imali depresiju (67). Uzrok bi moglo biti prolongirano propadanje hipokampusa kao rezultat hiperkortizolemije povezane s depresijom (68).

Saczynski i sur. pratili su kohortu od 947 osoba (depresivnih i nedeprativnih) bez kognitivnih oštećenja tijekom 17 godina (69). Zaključili su da je depresija povezana s povećanom incidencijom demencije. Tako je u njihovom uzorku osoba koje su razvile demenciju bilo 21,6% depresivnih, u usporedbi sa 16,6% nedeprativnih osoba. U jednoj drugoj studiji zaključeno je da jedna epizoda depresije povećava rizik razvoja demencije za 87% do 92%, a dvije ili više epizoda depresije udvostručavaju taj rizik (70).

Drugi model povezanosti predložen u literaturi smatra da bi depresija mogla predstavljati tzv. preddemencijski sindrom ili da bi mogla biti prodromalni stadij kognitivnog propadanja (71). Nedavna anamneza depresije povezana je s povećanom incidencijom demencije. Neka istraživanja došla su do zaključka da ako se simptomi AD pojave unutar godinu dana od pojave depresije, depresija je vjerojatno

rani simptom AD (72). Pacijenti s kasnim nastupom depresije i kognitivnog oštećenja razvit će demenciju unutar nekoliko godina od nastupa depresije. Prema tome, depresija bi mogla biti samo rana manifestacija neurodegenerativne bolesti koja je u podlozi. Zanimljivo je kako djeca roditelja oboljelih od AD imaju više depresivnih simptoma od opće populacije (73). Zbog toga se može postaviti pitanje: Je li depresija rani znak sljedeće demencije u visokorizičnoj populaciji? Depresija bi također mogla biti reakcija ili psihološki odgovor na dijagnozu kognitivnog propadanja (68).

No, u novijoj studiji Wilson i sur. istraživali su promjene u depresivnim simptomima prije i nakon nastanka Alzheimerove bolesti (74). Studija je uključivala dvije skupine ljudi u dobi od 65 i više godina. U jednoj su skupini bile osobe koje su razvile demenciju tijekom studije, a u drugoj osobe koje su već bolovale od demencije ili nekog stupnja kognitivnog oštećenja. Autori su krenuli od pretpostavke da ako demencija i depresija imaju iste patološke promjene, onda bi s progresijom demencije promjena depresivnih simptoma trebala postati evidentna. No, pronašli su samo jedva uočljivo povećanje depresivnih simptoma u osoba koje su razvile AD i posljedično tome zaključili da nema zajedničke patologije između depresije i AD. Također su došli i do zaključka da kronična bolest ne mora nužno voditi pogoršanju raspoloženja.

Međutim, niti jedna od ovih studija nije se bavila mehanizmima povezanosti tih dviju bolesti. U literaturi postoje četiri moguća mehanizma:

1. Hipoteza direktnog uzroka: teški i ponovljeni veliki depresivni poremećaj može direktno uzrokovati kognitivno oštećenje putem glukokortikoidnog puta. Prema tom modelu depresija uzrokuje povećanu sekreciju glukokortikoida koji tada uzrokuju povećanu sekreciju ekscitotoksičnih aminokiselina, što sve zajedno može kulminirati hipokampalnom atrofijom (75). Depresija također može direktno uzrokovati kognitivno oštećenje u starijih osoba putem vaskularne hipoteze (76). Ova teorija polazi od pretpostavke da kasna depresija i cerebrovaskularni čimbenici (npr. hiperintenzitet bijele tvari) mogu direktno izazvati kognitivno oštećenje. Prema tome liječenje depresije trebalo bi prevenirati razvoj demencije, no to do danas još nije dokazano.
2. Hipoteza obrnutog uzroka: depresija je emocionalni odgovor na nastalo kognitivno propadanje. Depresija može biti psihološki odgovor koji nastaje kada bolesnik postane svjestan blagog kognitivnog oštećenja koje još ne ometa svakodnevno funkcioniranje (77). Bolesnici s ranim znakovima demencije mogu uvidjeti da se nešto promijenilo i reagiraju povlačenjem jer im i uobičajene aktivnosti postaju teške i naporne. Na taj način ostavljaju dojam depresije i anhedonije koje okolina

primjećuje. Bolesnici s razvijenijim simptomima mogu postati svjesni da boluju od neizlječive progresivne bolesti i zato razviju depresiju (77).

3. Miješana hipoteza: neurodegenerativna patologija AD uzrokuje i depresiju i kognitivno propadanje. Zajedno s oštećenjem kolinergičkog sustava koji dovodi do gubitka pamćenja moguće je da progresivno oštećenje mozga pogađa i serotoninski i noradrenergički sustav te na taj način uzrokuje depresiju (68).
4. Hipoteza međudjelovanja: postoji sinergistička interakcija između depresije i bioloških čimbenika koja vodi u demenciju. Obdukcije bolesnika umrlih od AD pokazale su veću gustoću amiloidnih plakova i neurofibrilarnih čvorova u hipokampusu u bolesnika s ranijom anamnezom velikog depresivnog poremećaja (77).

ZAKLJUČAK

Kognitivne teorije depresije ističu da misli, zaključci, stavovi i tumačenja te način na koji oni podsjećaju na događaje mogu povećati rizik za razvoj i povratak depresivne epizode. Primarni cilj velikog broja istraživanja bio je da se dobije više spoznaja o teškoćama u kognitivnim funkcijama koje mogu dovesti do emocionalne disregulacije i kontinuirano negativno utjecati na raspoloženje. Istraživanja kognitivne funkcije kod depresije upućuju na oštećenje izvršne funkcije povezano s deficitom pozornosti, brzinom obrade informacija i zapamćivanja, kratkotrajnog pamćenja i radnog pamćenja u verbalnim i vizualnim zadacima, a rezultati glede verbalnog pamćenja nekonzistentni su. Vrlo je vjerojatno da postoji niz čimbenika koji utječu na sposobnost ljudi da se oporave od negativnih utjecaja u ovom poremećaju.

Bolesnici s depresijom čak dva puta češće obolijevaju od Alzheimerove bolesti. Depresija ima loš učinak na kvalitetu života tih bolesnika, a utječe i na pad kognitivnih sposobnosti. Patološki mehanizmi koji dovode do depresije u AD mogu se svrstati u nekoliko skupina: temeljni psihijatrijski poremećaj, psihosocijalni čimbenici, razina obrazovanja, genski čimbenici, te biološke promjene udružene s demencijom. Postoji veći broj dokaza koji ukazuju da bi depresija mogla biti rizični čimbenik za razvoj demencije.

LITERATURA

1. Murray CJL, Lopez AD. The Global Burden of Disease: A comprehensive assessment of mortality and disability, injuries and risk factors in 1990 and projected to 2020. Geneva: World Bank, Harvard School of Public Health and World Health Organisation, 1996.
2. Mathews A, MacLeod C. Cognitive vulnerability to emotional disorders. *Annu Rev Clin Psychol* 2005; 1: 167-95.
3. Dotson VM, Beydoun MA, Zonderman AB. Recurrent depressive symptoms and the incidence of dementia and mild cognitive impairment. *Neurology* 2010; 75: 27-34.
4. Beck AT. *Cognitive Therapy and the Emotional Disorders*. New York: Int. Univ Press, 1976.
5. Seligman M. *Helplessness: On depression, development, and death*. San Francisco: Freeman, 1975.
6. Begić D. *Psihopatologija*. Zagreb: Medicinska naklada, 2011.
7. Bower GH. Mood and memory. *Am Psychol* 1981; 36: 129-48.
8. Hindmarch I. Cognition and anxiety: the cognitive effects of anti-anxiety medication. *Acta Psychiatr Scand* 1998; 98: 89-94.
9. Smith DJ, Muir WJ, Blackwood DHR. Neurocognitive impairment in euthymic young adults with bipolar spectrum disorder and recurrent major depressive disorder. *Bipolar Disord* 2006; 8: 40-46.
10. Burt DB, Zembar MJ, Niederehe G. Depression and memory impairment: A meta-analysis of the association, its pattern, and specificity. *Psychol Bull* 1995; 117: 285-305.
11. Fossati P, Amar G, Raoux N, Erqis AM, Allilaire JF. Executive functioning and verbal memory in young patients with unipolar depression and schizophrenia. *Psychiatry Res* 1999; 89: 171-87.
12. Wang CE, Halvorsen M, Sundet K, Steffensen AL, Holte A, Waterloo K. Verbal memory performance of mildly to moderately depressed outpatient younger adults. *J Affect Disord* 2006; 92: 283-6.
13. Austin MP, Mitchell P, Goodwin GM. Cognitive deficits in depression. Possible implication for functional neuropathology. *Br J Psychiatry* 2001; 178: 200-6.
14. Gualtieri CT, Morgan DW. The frequency of cognitive impairment in patients with anxiety, depression, and bipolar disorder: an unaccounted source of variance in clinical trials. *J Clin Psychiatry* 2008; 69: 1122-30.
15. Lockwood KA, Alexopoulos GS, Van Gorp WG. Executive dysfunction in geriatric depression. *Am J Psychiatry* 2002; 159: 1119-26.
16. Stewart SA. The effects of benzodiazepines on cognition. *J Clin Psychiatry* 2005; 66: 9-13.
17. Cassano GB, Puca F, Scapicchio PL, Trabucchi M. Italian Study Group on Depression in Elderly Patients. Paroxetine and fluoxetine effects on mood and cognitive functions in depressed nondemented elderly patients. *J Clin Psychiatry* 2002; 63: 396-402.
18. Porterfield T, Cook M, Deary IJ, Ebmeier KP. Neurophysiological function and diurnal variation in depression. *J Clin Exp Neuropsychol* 1997; 19: 906-13.
19. Porter RJ, Bourke C, Gallagher P. Neuropsychological impairment in major depression: its nature, origin, and clinical significance. *Aust N Z J Psychiatry* 2007; 41: 115-28.
20. Silberman EK, Weingartner H, Post RM. Thinking disorder in depression. *Arch Gen Psychiatry* 1983; 40: 775-80.

21. Channon S, Green PS. Executive function in depression: the role of performance strategies in aiding depressed and non-depressed participants. *J Neurol* 1999; 66: 162-71.
22. Grant MM, Thase ME, Sweeney JA. Cognitive disturbances in outpatient depressed younger adults: evidence of modest impairment. *Biol Psychiatry* 2001; 50: 35-43.
23. Watts F, Sharrock R. Description and measurement of concentration problems in depressed patients. *Psychol Med* 1985; 5: 317-26.
24. Ellis HC, Ashbrook PW. Resource allocation model of the effects of depressed mood states on memory. U: Fiedler K, Forgas JP, ur. *Affect, Cognition, and Social Behavior*. Göttingen: Hogrefe, 1998, 25-43.
25. Siegle GJ, Ingram RE, Matt GE. Affective interference: an explanation for negative attention biases in dysphoria? *Cogn Ther Res* 2002; 26: 73-87.
26. Scheurich A, Fellgiebel A, Schermuly I, Wölfiges R, Müller M, Bauer S. Experimental evidence for a motivational origin of cognitive impairment in major depression. *Psychol Med* 2008; 38: 237-46.
27. Lezak MD. *Neuropsychological Assessment*. 3rd ed.. New York: Oxford University Press, 1995.
28. Henriques JB, Glowacki JM, Davidson RJ. Reward fails to alter response bias in depression. *J Abnorm Psychol* 1994; 103: 460-6.
29. Joormann J. Inhibition, rumination, and mood regulation in depression. U: Engle RW, Sedek G, von Hecker U, McIntosh DN, ur. *Cognitive Limitations in Aging and Psychopathology: Attention, Working Memory, and Executive Functions*. New York: Cambridge Univ Press, 2005; 275-312.
30. Nolen-Hoeksema S. The role of rumination in depressive disorders and mixed anxiety/depressive symptoms. *J Abnorm Psychol* 2000; 109: 504-11.
31. Joormann J, Siemer M. Memory accessibility, mood regulation, and dysphoria: difficulties in repairing sad mood with happy memories? *J Abnorm Psychol* 2004; 113: 179-88.
32. Hertel PT, Rude SS. Depressive deficits in memory. Focusing attention improves subsequent recall. *J Exp Psychol: Gen* 1991; 120: 301-9.
33. Hartlage S, Alloy LB, Vazquez C, Dykman B. Automatic and effortful processing in depression. *Psychol Bull* 1993; 113: 247-78.
34. Hertel PT. Relation between rumination and impaired memory in dysphoric moods. *J Abnorm Psychol* 1998; 107: 166-72.
35. Hertel PT. Memory for emotional and nonemotional events in depression: a question of habit? U: Reisberg D, Hertel P, ur. *Memory and Emotion*. New York: Oxford Univ Press, 2004, 186-216.
36. Alloy LB, Abramson LY, Murray LA, Whitehouse WG, Hogan ME. Self-referent information-processing in individuals at high and low cognitive risk for depression. *Cognition and Emotion* 1997; 11: 539-68.
37. Raes F, Hermans D, Williams JMG, Eelen P. Reduced autobiographical memory specificity and affect regulation. *Cognition & Emotion* 2006; 20: 402-29.
38. Matt GE, Vazquez C, Campbell WK. Mood-congruent recall of affectively toned stimuli: a meta-analytic review. *Clin Psychol Rev* 1992; 12: 227-55.
39. Williams JMG, Barnhofer T, Crane C. i sur. Autobiographical memory specificity and emotional disorder. *Psychol Bull* 2007; 133: 122-48.
40. Raes F, Hermans D, Williams JMG. i sur. Reduced specificity of autobiographical memory: a mediator between rumination and ineffective social problem-solving in major depression? *J Affect Disord* 2005; 87: 331-5.
41. Brittlebank AD, Scott J, Williams JM, Ferrier IN. Autobiographical memory in depression: state or trait marker? *Br J Psychiatry* 1993; 162: 118-21.
42. Brewin CR, Reynolds M, Tata P. Autobiographical memory processes and the course of depression. *J Abnorm Psychol* 1999; 108: 511-17.
43. Williams JMG. Depression and the specificity of autobiographical memory. U: Rubin DC, ur. *Remembering Our Past: Studies in Autobiographical Memory*. London: Cambridge Univ Press, 1996, 244-67.
44. Butler G, Mathews A. Cognitive processes in anxiety. *Adv Behav Res Ther* 1983; 5: 51-62.
45. Dearing K, Gotlib IH. Interpretation of ambiguous information in girls at risk for depression. *J Abnorm Child Psychol* 2009; 37: 79-91.
46. Rinck M, Becker ES. A comparison of attentional biases and memory biases in women with social phobia and major depression. *J Abnorm Psychol* 2005; 114:62-74.
47. Eizenman M, Yu LH, Grupp L, Eizenman E i sur. A naturalistic visual scanning approach to assess selective attention in major depressive disorder. *Psychiatry Res* 2003; 118: 117-28.
48. Caseras X, Garner M, Bradley B, Mogg K. Biases in visual orienting to negative and positive scenes in dysphoria: an eye movement study. *J Abnorm Psychol* 2007; 116: 491-7.
49. Bubl E, Kern E, Ebert D, Bach M, van Elst TL. Seeing gray when feeling blue? Depression can be measured in the eye of the diseased. *Biol Psychiatry* 2010; 68: 205-8.
50. Gotlib IH, Cane DB. Construct accessibility and clinical depression: A longitudinal investigation. *J Abnorm Psychol* 1987; 96: 199-204.
51. Hasher L, Zacks RT, May CP. Inhibitory control, circadian arousal, and age. U: Gopher D, Koriat A, ur. *Attention and Performance*. Cambridge, MA: MIT Press, 1999; 653-75.
52. Cowan N. An embedded-processes model of working memory. U: Miyake A, Shah P, ur. *Models of Working Memory: Mechanisms of Active Maintenance and Executive Control*. New York: Cambridge Univ Press, 1999; 62-101.
53. Engle RW, Kane MJ, Tuholski SW. Individual differences in working memory capacity and what they tell us about controlled attention, general fluid intelligence, and functions of the prefrontal cortex. U: Miyake A, Shah P, ur. *Models of Working Memory: Mechanisms of Active Maintenance and Executive Control*. London: Cambridge Univ Press, 1999, 102-34.
54. Campbell-Sills L, Barlow D. Incorporating emotion regulation into conceptualizations and treatments of anxiety and

- mood disorders. U: Gross JJ, ur. *Handbook of Emotion Regulation*. New York: Guilford, 2007; 542-59.
55. Joormann J, Yoon KL, Siemer M. Cognition, attention, and emotion regulation. U: Kring A, Sloan D, ur. *Emotion Regulation and Psychopathology*. New York: Guilford, 2009; 174-203.
56. Siemer M, Reizenstein R. Appraisals and emotions: Can you have one without the other? *Emotion* 2007; 7: 26-9.
57. Walker WR, Skowronski JJ, Thompson CP. Life is pleasant—and memory helps to keep it that way! *Rev Gen Psychol* 2003; 7: 203-10.
58. Charles ST, Mather M, Carstensen LL. Aging and emotional memory: the forgettable nature of negative images for older adults. *J Exp Psychol Gen* 2003; 132: 310-24.
59. Joormann J, Gotlib IH. Updating the contents of working memory in depression: interference from irrelevant negative material. *J Abnorm Psychol* 2008; 117: 182-92.
60. Nolen-Hoeksema S, Wisco BE, Lyubomirsky S. Rethinking rumination. *Perspect Psychol Sci* 2008; 3: 400-24.
61. Ehring T, Fischer S, Schnülle J, Bösterling A, Tuschen-Caffier B. Characteristics of emotion regulation in recovered depressed versus never depressed individuals. *Personal Individ Differ* 2008; 44: 1574-84.
62. Geerlings MI, den Heijer T, Koudstaal PJ, Hofman A, Breteler MM. History of depression, depressive symptoms, and medial temporal lobe atrophy and the risk of Alzheimer disease. *Neurology* 2008; 70: 1258-64.
63. Speck CE, Kukull WA, Brenner DE. i sur. History of depression as a risk factor for Alzheimer's disease. *Epidemiology* 1995; 6: 366-9.
64. Jorm AF. History of depression as a risk factor for dementia: An updated review. *Aust N Z J Psychiatry* 2001; 35: 776-81.
65. Emery VO, Oxman TE. Update on the dementia spectrum of depression. *Am J Psychiatry* 1992; 149: 305-17.
66. Ownby RL, Crocco E, Acevedo A, John V, Loewenstein D. Depression and risk for Alzheimer disease: systematic review, meta-analysis, and metaregression analysis. *Arch Gen Psychiatry* 2006; 63: 530-8.
67. Rapp MA, Schnaider-Beeri M, Grossman HT i sur. Increased hippocampal plaques and tangles in patients with Alzheimer disease with a lifetime history of major depression. *Arch Gen Psychiatry* 2006; 63: 161-7.
68. Ganguli M. Depression, cognitive impairment and dementia: Why should clinicians care about the web of causation? *Indian J Psychiatry* 2009; 51: 29-34.
69. Saczynski JS, Beiser A, Seshadri S, Auerbach S, Wolf PA, Au R. Depressive symptoms and risk of dementia: the Framingham Heart Study. *Neurology* 2010; 75: 35-41.
70. Dotson VM, Beydoun MA, Zonderman AB. Recurrent depressive symptoms and the incidence of dementia and mild cognitive impairment. *Neurology* 2010; 75: 27-34.
71. Brommelhoff JA, Gatz M, Johansson B, McArdle JJ, Fratiglioni L, Pedersen NL. Depression as a risk factor or prodromal feature for dementia. Findings in a population-based sample of Swedish twins? *Psychol Aging* 2009; 24: 373-84.
72. Green RC, Cupples LA, Kurz A i sur. Depression as a risk factor for Alzheimer disease: the MIRAGE Study. *Arch Neurol* 2003; 60: 753-9.
73. Teng E, Melrose RJ, Osato J, Jimenez E, Ercoli LM, Jarvik LE. Increasing Depressive Symptoms in Children of Alzheimer Parents. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 2011; 24: 135-141.
74. Wilson RS, Hoganson GM, Rajan KB i sur. Temporal course of depressive symptoms during the development of Alzheimer disease. *Neurology* 2010; 75: 21-6.
75. Sapolsky RM. Glucocorticoids and hippocampal atrophy in neuropsychiatric disorders. *Arch Gen Psychiatry* 2000; 57: 925-35.
76. Alexopoulos GS. The vascular depression hypothesis: 10 years later. *Biol Psychiatry* 2006; 60: 1304-05.
77. Rapp MA, Schnaider-Beeri M, Grossman HT, Sano M, Perl DP, Purohit DP. Increased hippocampal plaques and tangles in patients with Alzheimer disease with a lifetime history of major depression. *Arch Gen Psychiatry* 2006; 63: 161-7.

SUMMARY

COGNITIVE FUNCTIONS IN DEPRESSIVE DISORDERS – DOES COGNITIVE IMPAIRMENT IN DEPRESSION LEAD TO DEMENTIA?

V. LOVRETIĆ and A. MIHALJEVIĆ-PEJEŠ

Department of Psychiatry, Zagreb University Hospital Center, Zagreb, Croatia

Depression is a mental disorder in which primary psychopathological changes occur in the mood, and therefore it belongs to mood disorders. It is a state of significant mood change, which influences and changes thinking in general, perception, physical condition, behavior and social functioning of the person. Cognitive theories of depression indicate that people's thoughts, inferences, attitudes and interpretations, and the way in which they attend to and recall information, can increase their risk of depression. Three mechanisms have been implicated in the relation between biased cognitive processing and dysregulation of emotion in depression: inhibitory processes and deficits in working memory, ruminative responses to negative mood states and negative life events, and the inability to use positive and rewarding stimuli to regulate negative mood. Depression is characterized by increased elaboration of negative information, by difficulties disengaging from negative material, and by deficits in cognitive control when processing negative information. It is known that depression and dementia coexist, but it is not clear whether one condition causes the other. There is an increasing amount of evidence suggesting that depression might be a risk factor for developing dementia. Depression almost doubles the risk. Depression has a detrimental effect on the quality of life of patients with Alzheimer's disease, and influences the decline in cognitive abilities, which significantly reduces social functioning of these patients.

Key words: depression, cognitive functions, dementia, social functioning