

Uzročno posljedična veza depresije i demencije

Herljević, Tina

Master's thesis / Diplomski rad

2020

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:233277>

Rights / Prava: [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2025-02-14**



Repository / Repozitorij:

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository](#)



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU

MEDICINSKI FAKULTET

Tina Herljević

Uzročno posljedična veza depresije i demencije

DIPLOMSKI RAD



Zagreb, 2020.

Ovaj diplomski rad izrađen je pri Katedri za psihijatriju i psihološku medicinu Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, u Klinici za psihijatriju Vrapče, pod vodstvom prof. dr. sc. Ninoslava Mimice i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2019./2020.

POPIS I OBJAŠNENJE KRATICA

AB – Alzheimerova bolest

AD – Alzheimerova demencija

AGECAT – Automated Geriatric Examination for Computer Assisted Taxonomy

ALFF – amplituda niskofrekventnih fluktuacija (engl. Amplitude of Low Frequency Fluctuations)

ALS – amiotrofična lateralna skleroza

APP – amiloid-prekursor protein (engl. amyloid precursor protein)

BDNF – moždani neurotrofni čimbenik (engl. brain-derived neurotrophic factor)

BOLD rsfMRI – funkcionalna magnetska rezonancija (blood-oxygen-level dependent resting state functional magnetic resonance imaging)

BPSD – bihevioralni i psihološki simptomi demencije (engl. behavioral and psychological symptoms of dementia)

CES-D – ljestvica za ocjenu težine depresije centra za epidemiološke studije (Center for Epidemiologic Studies Depression Scale)

CIDI – Composite International Diagnostic Interview

CRP – C reaktivni protein (engl. C reactive protein)

CSF – cerebrospinalni likvor (engl. cerebrospinal fluid)

CT – kompjutorizirana tomografija (computed tomography)

CVB – cerebrovaskularna bolest

CVI – cerebrovaskularni incident

DBS – duboka moždana stimulacija (deep brain stimulation)

DLB – demencija s Lewyjevim tjelešcima (engl. dementia with Lewy Bodies)

DSM-5 – Dijagnostički i statistički priručnik za duševne poremećaje, peto izdanje (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition)

DSM-IV – Dijagnostički i statistički priručnik za duševne poremećaje, četvrto izdanje (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition)

EKT – elektrokonvulzivna terapija

FAB – test izvršnih funkcija (engl. Frontal Assessment Battery)

fALFF – frakcionalna amplituda niskofrekventnih fluktuacija (engl. fractional Amplitude of

Low Frequency Fluctuations)

FTD – frontotemporalna demencija (engl. Frontotemporal Dementia)

GMS/AGECAT – Geriatric Mental State/Automated Geriatric Examination for Computer Assisted Taxonomy

IEED – Involuntary Emotional Expression Disorder

IL-1 – interleukin 1

IL-6 – interleukin 6

ITM – indeks tjelesne mase

MCI – blagi kognitivni poremećaj (engl. Mild Cognitive Impairment)

MKB-10 – Međunarodna klasifikacija bolesti i srodnih stanja, deseta revizija

MMSE – Mini-mental test (Mini Mental State Examination)

MR – magnetska rezonancija

MS – multipla skleroza

OKP – opsesivno-kompulzivni poremećaj

SPECT – jednofotonska emisijska kompjutorizirana tomografija (single-photon emission computed tomography)

SZO – Svjetska zdravstvena organizacija

PerAF – percent amplitude of fluctuation

PET – pozitronska emisijska tomografija (positron emission tomography)

PFC – prefrontalni korteks

ReHo – Regional Homogeneity

REM – faza brzih pokreta očiju (engl. rapid eye movement)

rTMS – ponavljajuća transkranijalna magnetska stimulacija (repetitive transcranial magnetic stimulation)

SIPPS – selektivni inhibitor ponovne pohrane serotonina

SŽS – središnji živčani sustav

tDCS – transkranijalna stimulacija istosmjernom strujom (transcranial direct current stimulation)

TIA – tranzitorna ishemijska ataka

TRH – tireotropin oslobađajući hormon (engl. thyrotropin-releasing hormone)

TSH – tiroid stimulirajući hormon (engl. thyroid-stimulating hormone)

TNF – čimbenik tumorske nekroze (engl. tumor necrosis factor)

VAD – vaskularna demencija (engl. Vascular Dementia)

VEGF – vaskularni endotelni čimbenik rasta (engl. vascular endothelial growth factor)

VNS – stimulacija živca vagusa (vagus nerve stimulation)

SADRŽAJ

SAŽETAK

SUMMARY

1. DEPRESIJA.....	1
1.1. UVOD.....	1
1.2. EPIDEMIOLOGIJA.....	1
1.3. ETIOLOGIJA.....	2
1.4. DIJAGNOZA I KLINIČKA SLIKA.....	5
1.5. LIJEČENJE.....	7
2. DEMENCIJA.....	7
2.1. UVOD.....	7
2.2. ALZHEIMEROVA DEMENCIJA.....	8
2.2.1. UVOD.....	8
2.2.2. EPIDEMIOLOGIJA.....	8
2.2.3. ETIOLOGIJA.....	8
2.2.4. KLINIČKA SLIKA.....	9
2.2.5. DIJAGNOSTIKA.....	10
2.2.6. LIJEČENJE.....	12
2.3. VASKULARNA DEMENCIJA.....	12
2.3.1. UVOD.....	12
2.3.2. EPIDEMIOLOGIJA.....	13
2.3.3. KLINIČKA SLIKA.....	13
2.3.4. DIJAGNOSTIKA.....	13
2.3.5. LIJEČENJE.....	14
2.4. FRONTOTEMPORALNA DEMENCIJA.....	14
2.4.1. UVOD.....	14
2.4.2. EPIDEMIOLOGIJA.....	15
2.4.3. ETIOLOGIJA.....	15
2.4.4. KLINIČKA SLIKA.....	15
2.4.5. LIJEČENJE.....	15
2.5. DEMENCIJA S LEWYJEVIM TJELEŠCIMA.....	16

2.5.1. UVOD.....	16
2.5.2. EPIDEMIOLOGIJA.....	16
2.5.3. ETIOLOGIJA.....	16
2.5.4. KLINIČKA SLIKA.....	16
2.5.5. DIJAGNOSTIKA.....	17
2.5.6. LIJEČENJE.....	17
3. POVEZANOST DEPRESIJE I DEMENCIJE.....	18
3.1. UTJECAJ DEPRESIJE NA INTRINZIČNU AKTIVNOST MOZGA OSOBA S BLAGIM KOGNITIVNIM DEFICITOM.....	18
3.2. ČIMBENICI KOJI UTJEČU NA KOGNITIVNE FUNKCIJE KOD REKURENTNOG DEPRESIVNOG POREMEĆAJA.....	19
3.3. PREKLAPAJUĆI SIMPTOMI DEPRESIJE I DEMENCIJE.....	20
4. DEPRESIJA KAO NEZAVISNI RIZIČNI ČIMBENIK U RAZVOJU DEMENCIJE....	21
4.1. TEŽINA DEPRESIVNE EPIZODE KAO RIZIK OBOLIJEVANJA OD DEMENCIJE	23
5. UTJECAJ DEPRESIJE NA PRAG ZA MANIFESTACIJU DEMENCIJE.....	25
5.1. KOGNITIVNA DISFUNKCIJA U DEPRESIJI.....	25
5.1.1. PAŽNJA.....	25
5.1.2. KRATKOROČNO PAMĆENJE.....	26
5.1.3. DUGOROČNO PAMĆENJE.....	26
5.1.4. RADNA MEMORIJA, IZVRŠNE FUNKCIJE I PSIHOMOTORNA USPORENOST.....	26
5.1.5. VERBALNA FLUENTNOST.....	27
5.2. MEHANIZMI NEUROKOGNITIVNE DISFUNKCIJE U DEPRESIJI.....	27
5.3. MOŽDANA I KOGNITIVNA REZERVA.....	29
6. DEPRESIJA KAO PRODROM DEMENCIJE.....	30
7. DEPRESIJA KAO REAKCIJA NA KOGNITIVNO PROPADANJE.....	33
8. DEPRESIJA I DEMENCIJA DIJELE ZAJEDNIČKE RIZIČNE ČIMBENIKE.....	34
9. DEPRESIJA KAO ČIMBENIK KOJI UBRZAVA KOGNITIVNO PROPADANJE U DEMENCIJI.....	35
10. UTJECAJ TERAPIJE NA ISHOD DEPRESIJE I DEMENCIJE.....	37

10.1. FARMAKOLOŠKA I NEFARMAKOLOŠKA TERAPIJA DEPRESIJE U STARIJIH OSOBA SA VELIKIM DEPRESIVNIM POREMEĆAJEM.....	37
10.2. UTJECAJ TERAPIJE ANTIDEPRESIVIMA NA PROGRESIJU BLAGOG KOGNITIVNOG DEFICITA U AD.....	39
10.3. UTJECAJ TERAPIJE ANTIDEPRESIVIMA NA PROGRESIJU DEMENCIJE.....	40
10.4. INTERVENCIJSKA PSIHIJARIJA U TERAPIJI DEMENCIJE.....	42
10.4.1.ELEKTROKONVULZIVNA TERAPIJA.....	42
10.4.2. PONAVLJAJUĆA TRANSKRANIJALNA MAGNETSKA STIMULACIJA...	43
10.4.3. TRANSKRANIJALNA STIMULACIJA ISTOSMJERNOM STRUJOM.....	44
10.4.4. DUBOKA MOŽDANA STIMULACIJA.....	44
10.4.5. STIMULACIJA ŽIVCA VAGUSA.....	44
11. ZAHVALE.....	45
12. LITERATURA.....	46
13. ŽIVOTOPIS.....	61

SAŽETAK

Naslov: Uzročno posljedična veza depresije i demencije

Autorica: Tina Herljević

Depresija je poremećaj raspoloženja koji se očituje sniženim raspoloženjem, gubitkom interesa i osjećajem krivnje i tuge koji negativno utječu na funkcioniranje oboljelog.

Demencija ili kronični moždani sindrom obuhvaća različite kliničke entitete kojima je zajedničko da dovode do teškoća pamćenja i zaključivanja, promjene ličnosti i smanjene mogućnosti za obavljanje svakodnevnih aktivnosti.

Prevalencija depresije i demencije je vrlo visoka u starijoj dobi te se često pojavljuju zajedno. Međutim, njihova povezanost još uvijek nije jednoznačno objašnjena te postoje mnoga različita tumačenja. Postoje dokazi da depresija u mlađoj dobi može biti rizični čimbenik za razvoj demencije kasnije u životu, a depresija koja se prvi puta javlja u starijoj dobi češće predstavlja prodrom demencije. Depresija i demencija dijele mnoge zajedničke rizične čimbenike poput slabijeg obrazovanja i niskog socioekonomskog statusa, histološki vidljivih promjena na mozgu i promjena na razini neurotransmitera, hormonalnih poremećaja, socijalne izolacije i općenitog nezadovoljstva vlastitim životom. Postoje dokazi da se depresija može javiti u ranoj fazi demencije kao reakcija na kognitivno propadanje, kao i da u oboljelih od depresije može doći do ranije pojave simptoma demencije.

Uloga liječenja depresije na progresiju demencije još se uvijek intenzivno istražuje. Postoje dokazi o povoljnom djelovanju farmakološkog i nefarmakološkog liječenja depresije na usporenje progresije simptoma demencije, no prisutne su i značajne individualne razlike. Sa progresijom demencije, liječenje pokazuje sve manju učinkovitost i počinje se orijentirati na kontrolu simptoma i poboljšanje kvalitete života.

Ključne riječi: depresija, demencija, poremećaj raspoloženja, kronični moždani sindrom

SUMMARY

Title: Causative association between depression and dementia

Author: Tina Herljević

Depression is a mood disorder characterized by low mood, loss of interest and feelings of guilt and sadness that have a negative impact on human functioning.

Dementia or chronic organic brain syndrome includes different clinical entities that present with memory loss, personality change and reduced ability to perform everyday activities.

Prevalence of depression and dementia is very high in old age and they frequently coexist. However, their connection is still not fully understood and there are many different explanations. There is evidence of early-onset depression being a risk factor for developing dementia while late-onset depression is more often a prodrome of dementia. Depression and dementia share many common risk factors such as poor education and low socioeconomic status, histological brain changes, changes in neurotransmitter levels, hormonal changes, social isolation and general dissatisfaction in life. There is evidence of depression occurring in early phase of dementia as a reaction to cognitive decline. On the other side, people who already suffer from depression may exhibit symptoms of dementia earlier in life.

The role of depression treatment on dementia progression is still being intensively researched. There is evidence of favourable impact of pharmacological and non-pharmacological depression treatment on slowing down the progression of dementia symptoms, but there are significant individual differences. As dementia progresses, treatment is less effective and starts to base on symptom control and improving the quality of life.

Key words: depression, dementia, mood disorder, chronic organic brain syndrome

1. DEPRESIJA

1.1. UVOD

Poremećaji raspoloženja su klinički entiteti kojima je zajednički simptom poremećeno emocionalno stanje koje utječe na doživljavanje, mišljenje i ponašanje. Depresija je poremećaj emocionalnog stanja prema sniženom raspoloženju. Pojavljuje se epizodično, a epizode se tijekom života ponavljaju (1).

Depresija je opisana još u antičko doba u djelima Hipokrata i Areteja, a tijekom povijesti su se njome bavili Celsus („O melankoliji“), Robert Burton („Anatomija melankolije“), Jean Falret koji je opisao izmjenu depresivnog i povišenog raspoloženja te Emil Kraepelin koji prvi uvodi naziv manično-depresivna psihoza. Sigmund Freud u središte pažnje stavlja pojam gubitka. Po njegovom učenju osoba ljutnju zbog gubitka usmjerava prema sebi i razvija tipične depresivne simptome krivnje, niskog samopoštovanja i suicidalnosti. Uvodi pojmove endogene depresije izazvane percipiranim gubitkom i egzogene depresije koja je uvjetovana biološkom sklonosti. Većina današnjih psihosocijalnih tumačenja nastanka depresije smatra da je gubitak (bliske osobe, ljubavi, materijalni, neostvarenje očekivanja) temeljni uzrok njenog nastanka (1).

1.2. EPIDEMIOLOGIJA

Danas je depresija po prevalenciji na četvrtom mjestu od svih bolesti, a njena učestalost nastavlja rasti. Gotovo dvostruko češće se pojavljuje u žena (procjenjuje se na 19%), nego u muškaraca (11%). Pretpostavka da su uzrok tome hormonalne varijacije tijekom menstrualnog ciklusa koje bitno utječu na metabolizam serotonina (2).

Epidemiološka istraživanja su pokazala da postoji dva do tri puta veći rizik za obolijevanje od depresije u obiteljima depresivnih bolesnika (1).

Temeljem predviđanja Svjetske zdravstvene organizacije (SZO) depresivni poremećaj će 2020. godine postati vodeći zdravstveni problem kod ženske populacije, a drugi po redu u općoj populaciji, slijedeći ishemijsku bolest srca. Srednja dob javljanja depresivnog poremećaja je 40 godina, a kod 50% oboljelih se javi u dobi između 20 i 50 godina. Uočeno

je kako se depresivni poremećaj češće pojavljuje u gradskim životnim sredinama (2).

1.3. ETIOLOGIJA

Etiologija depresivnog poremećaja vrlo je kompleksna i multifaktorijalna. Pokušava se objasniti brojnim teorijama od kojih su neke biološke (vezane uz biokemijske procese u mozgu) dok su druge psihosocijalne (tumače utjecaj bolesnikova doživljavanja i egzogenih utjecaja na pojavu bolesti).

Genetska podloga za razvoj depresije vidljiva je u povećanoj učestalosti pojave u nekim obiteljima. Genetski čimbenici imaju značajnu ulogu u razvoju depresivnog poremećaja, no kao i kod niza drugih psihičkih poremećaja, nasljeđuje se sklonost razvoju poremećaja što ne znači da će se poremećaj nužno i razviti. Poznato je da se depresija prenosi poligenski, ali još uvijek nisu otkriveni geni koji sudjeluju u prijenosu (1,3).

U depresivnih bolesnika postoji hipoaktivnost serotoninergičkog, noradrenergičkog i dopaminergičkog sustava u mozgu te hipersenzitivnost receptora. Smanjena koncentracija serotonina u amigdalama povezuje se s gubitkom osjećaja zadovoljstva i sreće, promjene u koncentraciji serotonina u području centra za spavanje uzrokuju poremećaj spavanja, a pad koncentracije serotonina u prefrontalnom korteksu se povezuje s pesimizmom. Smanjena koncentracija noradrenalina u hipokampusu i hipotalamusu odgovorna je za tjelesne simptome anoreksije, gubitka energije i libida dok je smanjena koncentracija dopamina u bazalnim ganglijima povezana sa psihomotornom usporenošću. Uloga dopamina u simptomima depresivnog poremećaja potvrđena je u Parkinsonovoj bolesti gdje se prije pojave ekstrapiramidnih simptoma pojavljuje sniženo raspoloženje. U depresivnih bolesnika je također prisutan povećan broj β adrenergičkih receptora u središnjem živčanom sustavu (SŽS) što upućuje na *up*-regulaciju (1).

Što se tiče promjena u cirkadijarnom ritmu, depresivni bolesnici imaju skraćeno razdoblje do pojave REM (*engl. rapid eye movement*) faze, veću zastupljenost REM faze u odnosu na ostale i veći udio sporovalnog spavanja (3).

To u oboljelih izaziva umor i neispavanost zbog stalnog osjećaja da spavaju u polusnu i stalno sanjaju. Poremećaj cirkadijarnog ritma vidi se i u pogoršanju simptoma ujutro te

njihovom poboljšanju navečer.

Za odgovor organizma na stres u velikoj su mjeri odgovorne dvije osi: hipotalamus-hipofiza-nadbubrežna žlijezda i hipotalamus-hipofiza-štitna žlijezda. Istraživanjem velikog broja depresivnih bolesnika primijećena je povećana koncentracija kortizola te pretjerano izlučivanje kortizola koje se nastavlja i nakon primjene sintetičkog glukokortikoida deksametazona. Tireotropin oslobađajući hormon (engl. *thyrotropin-releasing hormone* - TRH) potiče oslobađanje tiroid stimulirajućeg hormona (engl. *thyroid-stimulating hormone* – TSH). Kod nekih depresivnih bolesnika, umjesto normalnog odgovora, davanje TRH-a dovodi do smanjenog oslobađanja TSH (3).

U stresnim stanjima također dolazi do povećanja glutamatne neurotransmisije što u kombinaciji sa povišenim kortizolom dovodi do apoptoze neurona u hipokampusu i smanjenja njegovog volumena. To je povezano sa smanjenjem BDNF-a (engl. *brain-derived neurotrophic factor*), moždanog proteina koji čuva stanice od apoptoze i potiče oblikovanje novih sinapsi. Osim toga, u depresivnih bolesnika postoji kronični upalni odgovor u organizmu. Povećane su koncentracije interleukina 1 i 6 (IL-1 i IL-6), C-reaktivnog proteina (CRP), TNF-a (engl. *tumor necrosis factor*), gama-interferona i prostaglandina. Ovi upalni čimbenici potiču djelovanje osi hipotalamus-hipofiza-nadbubrežna žlijezda i posljedično utječu na povišenje koncentracije kortizola u organizmu (1).

Magnetska rezonancija (MR) mozga depresivnih bolesnika pokazuje reduciran volumen prefrontalnog korteksa i medijalnog orbitofrontalnog korteksa. Funkcionalne pretrage SPECT (engl. *single-photon emission computed tomography*) i PET (engl. *positron emission tomography*) pokazuju smanjenu metaboličku aktivnost u inzuli, lijevom nukleusu lentiformisu, putamenu, desnom nukleusu kaudatusu te girusu cinguli (1).

Najznačajniji modeli psihološke teorije depresije su: psihoanalitički, kognitivni i bihevioralni.

Psihoanalitički model objašnjava nastanak depresije frustracijom doživljenom u oralnoj fazi razvoja zbog čega osoba ostaje fiksirana za to razvojno razdoblje. To se očituje simbiotskom povezanošću s objektom i ambivalentnim osjećajima prema njemu, kao i pojavom agresivnih impulsa kao reakcije na gubitak objekta. Depresivni bolesnici se

nalaze u trajnom procesu tugovanja i negativne osjećaje usmjeravaju prema sebi što na kraju može dovesti do pojave suicidalnosti (3).

Kognitivni model objašnjava da osoba na temelju neugodnih životnih događaja oblikuje vjerovanja koja potiču stvaranje negativne kognitivne sheme koja zatim stvara i produbljuje kognitivna iskrivljenja. Najčešća kognitivna iskrivljenja su: pretjerano uopćavanje, selektivno apstrahiranje, umanjivanje/uvećavanje, osjećaj neuspjeha, samookrivljavanje i „crno-bijeli“ pogled na svijet. Dolazi do stvaranja negativne kognitivne trijade koja obuhvaća negativan i pesimističan stav o sebi, budućnosti i svijetu.

Teorija naučene bespomoćnosti tumači da izloženost neugodnim situacijama na koje osoba ne može utjecati dovodi do javljanja osjećaja bespomoćnosti kojeg osoba zatim usvaja. U sljedećoj situaciji kada doživi neuspjeh, pokušat će ga pripisati nekom uzroku. Depresivni bolesnici češće neuspjeh pripisuju globalnim, unutrašnjim i postojećim uzrocima (3).

Pobornici biheviorističkog pristupa smatraju da depresivni bolesnici imaju nedovoljno razvijene socijalne vještine te manjak interpersonalnih odnosa. Okolina na njih reagira s neodobravanjem što dovodi do još jačeg osamljivanja i produbljenja depresivnih simptoma (3).

Teorija o stresnim događajima objašnjava da su okidač za nastanak depresije jedan ili više proživljenih neugodnih događaja (stresora) s kojima se osoba nije mogla adekvatno nositi. Stresor izaziva prvu depresivnu epizodu koja zatim dovodi do fiziološke osjetljivosti središnjeg živčanog sustava (SŽS) koja može postati toliko izrazita da dolazi do pojave depresije čak i bez stresnog događaja. Stresni događaji mogu biti različiti i individualno uvjetovani, najčešće uključuju gubitak bliske osobe ili nekog važnog materijalnog ili nematerijalnog dobra. Zaključno, ono što razlikuje pojedinca u kojeg se razvije depresija od zdrave osobe je nemogućnost prilagodbe na novonastalu situaciju koja posljedično dovodi do razvoja psihičkog poremećaja (3).

1.4. DIJAGNOZA I KLINIČKA SLIKA

Depresija može početi akutno ili postupno. Trajanje je također različito dugo, od nekoliko tjedana do nekoliko godina. Težina depresivne epizode se procjenjuje s obzirom na jačinu i prisutnost pojedinih simptoma te se ona definira kao blaga, umjereno teška, teška bez psihotičnih elemenata i teška sa psihotičnim elementima. Također, razlikujemo prvu depresivnu epizodu od ponavljajućih epizoda što se klasificira kao povratni depresivni poremećaj (3).

Trenutno postoje dva velika klasifikacijska sustava za depresiju: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5th Edition (DSM-5) (4) i Međunarodna klasifikacija bolesti, (MKB-10) (5). Kriteriji potrebni za dijagnozu depresivne epizode se značajno preklapaju u ova dva sustava, ali postoje i određene razlike. Za dijagnozu depresivne epizode, potrebno je da bolesnik ima barem pet prisutnih simptoma. Ozbiljnost depresivne epizode određuje se na osnovi intenzivnosti simptoma i poremećaja u funkcioniranju, a ne na osnovu broja prisutnih simptoma (6). U oba sustava potrebno je da simptomi traju minimalno dva tjedna, osim u slučajevima kada su simptomi vrlo brzog nastanka i naglašeno teški, tada vrijeme trajanja simptoma može biti i kraće od dva tjedna. Nadalje, kako bi se mogla postaviti dijagnoza simptomi moraju uzrokovati poremećaj u funkcioniranju (7,8).

Tablica 1. Usporedba simptoma depresije u MKB-10 (5) i DSM-5 klasifikaciji (4)

MKB-10	DSM-5
depresivno raspoloženje*	depresivno raspoloženje koje navodi sam bolesnik ili su primijetili drugi
gubitak interesa ili uživanja*	gubitak interesa ili uživanja
umor/gubitak energije*	umor/gubitak energije
osjećaj beznađa	osjećaj bezvrijednosti/pretjerani ili bezrazložni osjećaj krivnje
gubitak samopouzdanja/bezrazložni osjećaj krivnje	ponavljajuće misli o smrti, suicidalne misli ili pokušaji samoubojstva*
ponavljajuće suicidalne misli	smanjena sposobnost razmišljanja/koncentracije ili neodlučnost*
gubitak sposobnosti odlučivanja ili gubitak koncentracije	psihomotorno ubrzanje ili usporenje
promjena psihomotorne aktivnosti u vidu ubrzanja ili usporenja	insomnija/hipersomnija
poremećaj spavanja	značajan gubitak apetita i/ili tjelesne mase
promjena apetita i promjena u tjelesnoj masi	

* glavni simptomi

Od glavnih simptoma, depresivno raspoloženje se pokazalo kao najvažniji u razlikovanju umjerene depresivne epizode od normalnog funkcioniranja. Od sporednih simptoma to su tjelesni simptomi (poremećaj spavanja i apetita, gubitak koncentracije). Za razlikovanje umjerene i teške depresivne epizode kao najpouzdaniji kriterij pokazala se suicidalnost, a slijede gubitak uživanja, osjećaj bezvrijednosti i depresivno raspoloženje (8).

Za dijagnozu teške depresivne epizode sa psihotičnim simptomima, uz simptome depresije moraju biti prisutne i halucinacije i/ili sumanute misli (6).

1.5. LIJEČENJE

Blaga depresivna epizoda liječi se uglavnom psihoterapijom, bez primjene lijekova. Ako su prisutni tjelesni simptomi, treba primijeniti antidepresiv. Prvi izbor su najčešće selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina (SIPPS), kojima se u slučaju pojave anksioznosti, agitacije ili nesanice mogu dodati benzodiazepini. Primjena benzodiazepina ne bi trebala trajati dulje od dva tjedna kako bi se spriječila pojava ovisnosti o lijeku (9).

Umjereno teška depresivna epizoda liječi se od početka kombinacijom psihoterapije i SIPPS-a, a po potrebi se mogu dodati i litij, drugi antidepresivi (npr. mirtazapin) ili sedativni antipsihotici. Kod primjene kombinacije lijekova bitno je provjeriti sigurnost primjene i mogućnost interakcije te biti svjestan povećanog rizika od nuspojava (9).

Teška depresivna epizoda liječi se kombinacijom psihoterapije, SIPPS-a i noradrenergičkih ili dopamin-noradrenergičkih antidepresiva. Čak 30% bolesnika ne reagira na liječenje i oni su kandidati za provođenje elektrokonvulzivne terapije. Ako su prisutni psihotični simptomi, već spomenutoj kombinaciji lijekova dodaju se i antipsihotici (1,9).

Bolesnik mora uzimati preporučenu terapiju minimalno šest mjeseci, a po potrebi i procjeni liječnika, i dulje (1).

2. DEMENCIJA

2.1. UVOD

Kronični moždani sindrom (demencija) je sindrom karakteriziran progresivnim kognitivnim propadanjem koje je ireverzibilno. Prvi simptomi su teškoće prisjećanja, a u razvijenoj fazi su prisutni amnezija, disfazija, agnozija, apraksija te narušene funkcije (10).

Demencija se pojavljuje u sklopu mnogo različitih bolesti i poremećaja, a najčešći je Alzheimerova bolest. Ostale češće demencije su vaskularna, frontotemporalna, alkoholna i demencija Lewyjevih tjelešaca. Neurološke bolesti koje mogu dovesti do pojave demencije su Parkinsonova bolest, Huntingtonova bolest i multipla skleroza. Uzroci od strane SŽS-a su: intrakranijalni tumori, traume glave, subduralni hematom i normotenzivni

hidrocefalus. Infektivne bolesti kao što su prionske bolesti, neurosifilis i tuberkuloza, danas su mnogo rjeđi uzroci nego što su to bile u prošlosti. Važni etiološki čimbenik su i endokrinološke bolesti, metaboličke bolesti i kronični manjak vitamina. Kronični alkoholizam je vrlo bitan čimbenik u sredinama u kojima postoji povećana konzumacija alkohola gdje spada i Hrvatska (10).

2.2. ALZHEIMEROVA DEMENCIJA

2.2.1. UVOD

Alzheimerova demencija (AD) čini 75-80% svih oboljelih od demencije (11). Prvi ju je opisao njemački psihijatar Alois Alzheimer nazvavši ju „bolest zaboravljanja“ (10). Odlikuje se progresivnim kognitivnim propadanjem uz prisutnost histoloških i patološkoanatomskih promjena na mozgu (atrofija moždane kore, senilni plakovi, neurofibrilarna vretena) (11).

2.2.2. EPIDEMIOLOGIJA

Prevalencija iznosi nekoliko posto u osoba mlađih od 65 godina. Nakon te dobi počinje naglo rasti i u populaciji starijih od 90 god doseže čak do 50% (10).

2.2.3. ETIOLOGIJA

Alzheimerova demencija je degenerativna bolest mozga nepoznate etiologije. Prosječno trajanje bolesti je devet godina, a razvoj je uglavnom spor i postupan. Postoje tri glavne hipoteze o nastanku AD-a (10).

Kolinergička hipoteza se bazira na nalazu degeneracije kolinergičkih neurona u mozgu umrlih od AD-a. Smatra se da posljedično dolazi do gubitka kolinergičke neurotransmisije u moždanoj kori što utječe na slabljenje kognitivne funkcije (12).

Hipoteza amiloidne kaskade objašnjava da je glavna sastavnica senilnih plakova amiloid β protein, a neurofibrilarni tračci, gubitak neurona, oštećenje vaskularnih struktura i posljedična demencija direktni su rezultat nakupljanja β amiloida (13).

Tau protein je normalno sastavni dio aksona i pomaže u formiranju mikrotubula. Tau-hipoteza objašnjava da pretjerana ili abnormalna fosforilacija tau proteina rezultira stvaranjem nenormalnog proteina koji više ne može obavljati svoju funkciju, već se skuplja u nakupine koje remete funkciju neurona (14).

Čimbenici rizika za razvoj AD-a uključuju genetsko nasljeđe, kardiovaskularne čimbenike (hipertenzija, dijabetes, pretilost, pušenje) i okolišne čimbenike koji potiču procese oksidacije i upale (infekcije, izloženost teškim metalima). Za rani početak AD-a odgovorne su mutacije gena amiloid-prekursor proteina (APP), gena za presenilin-1 i presenilin-2 (10)

AD se u velikoj većini slučajeva pojavljuje sporadično. Samo u oko 0,5% uočava se obiteljski oblik pojavljivanja. (10)

2.2.4. KLINIČKA SLIKA

AD koja počinje prije 65. godine označava se kao demencija u Alzheimerovoj bolesti (AB) s ranim početkom. Tijek ove bolesti je brz i progresivan te u kratkom roku dolazi do mentalnog propadanja.

Demencija u AB s kasnim početkom se javlja nakon 65. godine, češća je i karakterizirana sporom progresijom (10).

Tablica 2. Simptomi ranog, srednjeg i kasnog stadija AD-a (10)

RANI STADIJ	SREDNJI STADIJ	KASNI STADIJ
gubitak kratkotrajnog pamćenja	propadanje logičkog mišljenja	teško propadanje svih kognitivnih sposobnosti
teškoće u pamćenju novih sadržaja	nemogućnost planiranja i organiziranja	osiromašenje govora
anomička disfazija	oštećenje dugotrajnog pamćenja	inkontinencija
smanjena sposobnost planiranja, organiziranja i prosuđivanja	afazija, apraksija, agnozija	mioklonus, nemogućnost hoda, žvakanja, gutanja
dugotrajno pamćenje relativno očuvano	gubitak sposobnosti izvođenja svakodnevnih aktivnosti	stereotipni pokreti
društveno prilagođeno ponašanje relativno očuvano	gubitak prostorne i vremenske orijentacije	epileptični napadaji
MMSE rezultat 20-26	deluzije i/ili vidne halucinacije	fleksijske kontrakture
	gubitak emocionalne kontrole, agitacija	MMSE rezultat 0-9
	gubitak interesa za izgled i higijenu	
	depresija, anksioznost, poremećaj spavanja	
	MMSE rezultat 10-19	

2.2.5. DIJAGNOSTIKA

U probiru opće populacije koristi se 10 ranih znakova koji pobuđuju sumnju na AD: poremećaj pamćenja, teškoće u izvršavanju svakodnevnih aktivnosti, teškoće govora,

čitanja i pisanja, gubitak prostorne i vremenske orijentacije, pogreške procjene i odluke, poremećaj apstraktnog mišljenja, učestalo gubljenje i zemetanje stvari, promjena ličnosti, promjena raspoloženja i ponašanja i gubitak interesa za socijalne aktivnosti (10).

Stupanj kognitivnog oštećenja procjenjuje se pomoću Mini-Mental State Examination (MMSE) koji se sastoji od 30 pitanja i obuhvaća ispitivanje orijentacije, radnog i kratkotrajnog pamćenja, govora i vidno-prostorne funkcije (10,11).

MMSE služi kao dobar test probira u razlikovanju zdravih osoba i osoba s kognitivnim deficitom, ali zbroj bodova koji ukazuje na bolest nije jednak u svim slučajevima. Jedno hrvatsko istraživanje pokazuje da je granica između normalnog funkcioniranja i kognitivnog deficita za opću populaciju zbroj bodova 26/27. Kod populacije starijih od 65 godina taj je zbroj 24/25, osim ako se radi o visokoobrazovanim osobama (≥ 14 godina obrazovanja) kada je potrebno koristiti viši granični zbroj 26/27 (15).

Na razini primarne zaštite mogu se primijeniti i druge brze tehnike za ispitivanje pamćenja npr. osoba imenuje 3 predmeta, stavi ih na različita mjesta u sobi i za nekoliko minuta ju zamolimo da se prisjeti o kojim predmetima je riječ i kamo ih je stavila (11).

ALZENTIA test je neinvazivna metoda za otkrivanje blagaj kognitivnog deficita koji često prethodi razvijenoj kliničkoj slici AD-a. Ispitanikov zadatak je pronaći predmet koji se ne nalazi u vidnom polju, a pronalaženje se temelji na prethodno zapamćenoj lokaciji predmeta u odnosu na početnu lokaciju ispitanika. Zahvaljujući visokoj negativnoj prediktivnoj vrijednosti, metoda se pokazala korisnom u ranom prepoznavanju blagog kognitivnog deficita (16).

Kompjutorizirana tomografija (CT) i magnetska rezonancija (MR) se također primjenjuju u dijagnostici AD-a. Visokorezolucijske T1 sekvencije omogućuju vrlo precizan uvid u atrofiju mozga i promjene u korteksu. MR, PET i SPECT koriste se za ispitivanje funkcionalnih promjena i promjena u molekularnom sastavu koje mogu prethoditi atrofiji (11).

Proučavanjem sastava cerebrospinalnog likvora oboljelih od AD i zdravih kontrola, utvrđena je znatno viša razina ukupnog i fosforiliranog tau proteina u oboljelih od AD-a. Također, kombinacija fosforiliranog tau proteina i MMSE je pokazala statistički značajnu razliku u distribuciji između oboljelih od AD, vaskularne demencije i zdravih kontrola. Ova metoda pokazuje dobar potencijal u ranom razlikovanju dijagnoze AD-a od vaskularne

demencije (17).

2.2.6. LIJEČENJE

Iako je AD progresivna i neizlječiva, liječenje ima smisla jer odgađa početak i/ili usporava progresiju bolesti. Osim što usporavaju napredovanje bolesti, antidementivi održavaju kognitivne sposobnosti i socijalne vještine, produljuju pokretnost i neovisnost bolesnika, smanjuju broj hospitalizacija, smanjuju obiteljski distress i povećavaju kvalitetu života za oboljelog i njegove negovatelje (11).

Donepezil se pokazao kao vrlo efikasan lijek u svim fazama AD. U početnoj fazi bolesti dobrima su se pokazali i huperzin i galantamin. U bolesti koja je umjereno progredirala može se liječiti i pomoću rivastigmina i huperzina A (18).

U Hrvatskoj donepezil predstavlja prvu liniju liječenja za blagu i umjereno razvijenu kliničku sliku AD-a. Ako je odgovor na terapiju loš, u drugoj liniji se daju rivastigmin ili galantamin. Ako odgovor na terapiju ni tada nije zadovoljavajući, kod umjereno razvijene bolesti se preporučuje dodati memantin. U slučajevima kada je bolest potpuno razvijena i kognitivni deficit je težak, memantin predstavlja prvu liniju liječenja, a može mu se dodati i donepezil. Ako odgovor na spomenutu terapiju nije zadovoljavajući, propisuje se rivastigmin ili galantamin (19).

U početku liječenja inhibitorima acetilkolinesteraze (donepezil, rivastigmin, galantamin) mogu se javiti kolinergičke nuspojave (mučnina, proljev, povraćanje, nesаница). One su uglavnom blage i samolimitirajuće. Ako se lijek ponovno uvodi nakon pauze, potrebno je početi s najnižom dozom. Bolesnik se uglavnom brzo navikava na dozu lijeka, te nuspojave postupno nestaju. Memantin se vrlo dobro podnosi i povezuje se samo s vrlo slabim nuspojavama (20).

2.3. VASKULARNA DEMENCIJA

2.3.1. UVOD

Vaskularna demencija je demencija nastala nakon vaskularnih lezija, neovisno o uzroku

njihova nastanka. Za njenu dijagnozu potrebno je imati dokaze o moždanom udaru ili subkliničkim lezijama te kognitivno oštećenje mora zahvaćati barem jednu kognitivnu domenu (10).

2.3.2. EPIDEMIOLOGIJA

Vaskularna demencija (VAD) je drugi najčešći uzrok demencije, odmah iza AD-a. Procijenjena prevalencija u SAD-u je 0,2% u dobnoj skupini 65-70 godina, 16% u ljudi starijih od 80 godina i čak 45% u onih starijih od 90 godina. U 20-30% osoba koje su preboljele moždani udar se vide znakovi demencije nakon tri mjeseca (10).

Nešto češće se javlja u muškaraca i pokazuje povezanost s nižim stupnjem obrazovanja i vaskularnim rizičnim čimbenicima (hipertenzija, hiperlipidemija, pušenje, dijabetes) (11).

2.3.3. KLINIČKA SLIKA

Kognitivni deficiti koji će se razviti ovise o mjestu i opsežnosti vaskularne lezije. Najteže posljedice ostavljaju infarkti u području talamusa.

Karakteristike vaskularne demencije su poremećaj izvedbe složenih aktivnosti kao što su organiziranje, planiranje i izvršenje radnji u određenom slijedu te emocionalna nestabilnost dok je gubitak pamćenja blag. Hod je tipično poremećen i teturajući, sličan kao u oboljelih od Parkinsonovom bolesti. Govor je dizartričan (10).

2.3.4. DIJAGNOSTIKA

Neuroslikovnim metodama prikazuju se različiti defekti (subkortikalni infarkti, fokalni ili konfluentni hiperintenziteti, mikrokrvarenja, područja atrofije mozga). Oštećenje malih krvnih žila samo po sebi nije dovoljan dokaz postojanja VAD. Oštećenja većih krvnih žila često se prezentiraju kao multiple konfluirajuće ishemijske lezije koje u pravilu dovode do kognitivnih poremećaja, posebice ako se nalaze u područjima hipokampusa, talamusa, cingularnoj ili angularnoj vijuzi (11).

MR se pokazao osjetljivijim u otkrivanju suptilnih promjena od CT-a. Promjene bijele tvari vide se kao hiperintenziteti na T2 i FLAIR prikazu, dok se lakune vide kao svijetla područja

na T2, odnosno tamna područja na FLAIR. Upravo T2/FLAIR prikazi su najvažnija dijagnostička pretraga za razlikovanje VAD-a i AD-a (11).

Osim neuroslikovnih pretraga koje su nezaobilazne za dobivanje konačne dijagnoze, za procjenu kognitivnih sposobnosti kod vaskularne demencije Montrealska kognitivna procjena (Montreal cognitive Assessment) ima prednost u odnosu na MMSE (10).

Korisnim u razlikovanju VAD-a i ostalih demencija pokazao se i FAB test (engl. *Frontal Assessment Battery*) koji se sastoji od 6 zadataka osmišljenih za ispitivanje funkcije frontalnog režnja. Radi se apstraktnom mišljenju, verbalnoj fluentnosti, mentalnoj fleksibilnosti, motoričkim testovima izvršne kontrole pokreta i okolišnoj autonomiji. Ispitanici s frontotemporalnom lobarnom degeneracijom (FTLD) imaju znatno lošije rezultate u testovima verbalne fluentnosti od oboljelih od VAD/vaskularnog kognitivnog poremećaja i AD-a. Oboljeli od VAD/vaskularnog kognitivnog poremećaja pokazuju lošije rezultate u motoričkim testovima od ispitanika sa FTLD-om i AD-om (21).

2.3.5. LIJEČENJE

Najveću ulogu u liječenju VAD-a ima prevencija. Bitno je promijeniti stil života kako bi se uklonilo što više rizičnih čimbenika koji dovode do nastanka cerebrovaskularnog incidenta. Preporučljivo je što više se kretati, promijeniti prehrambene navike, kontrolirati hipertenziju, izbjegavati konzumaciju alkohola, održavati normalnu tjelesnu težinu, kontrolirati glikemiju i ostale kronične bolesti (22).

Od antidementiva, najbolje rezultate je pokazao donepezil, a galantamin ima povoljan učinak u mješovitoj demenciji (10).

2.4. FRONTOTEMPORALNA DEMENCIJA

2.4.1. UVOD

Frontotemporalna demencija (FTD) je heterogena skupina demencija kojima je zajednička

selektivna, progresivna atrofija frontalnog i/ili temporalnog režnja (23).

2.4.2. EPIDEMIOLOGIJA

Prevalencija FTD-a se procjenjuje na 4-15/100 000 osoba mlađih od 65 godina (24).

FTD je demencija s početkom u mlađoj životnoj dobi, najčešće u šestom desetljeću, ali zabilježeni su i slučajevi gdje je početak bolesti bio čak u trećem desetljeću (23).

2.4.3. ETIOLOGIJA

Genetski čimbenici imaju vrlo veliku ulogu u nastanku FTD-a. U 10-20% bolesnika postoji dokazano autosomno dominantno nasljeđivanje ili poznate mutacije uključene u nastanak FTD-a (25,26).

Najčešće se radi o mutacijama gena za tau protein ili progranulin (26), zbog čega nastaju depoziti abnormalnih proteina u mozgu (24).

2.4.4. KLINIČKA SLIKA

Oko 50% slučajeva FTD-a prezentira se promjenom u ponašanju (bihevioralni oblik) koja može uključivati vrlo raznolike obrasce: socijalno neprihvatljivo ponašanje, impulzivne radnje, apatiju, reduciranu autonomiju, gubitak empatije, stereotipno ili kompulzivno ponašanje, promjene u prehranbenim navikama, piku, halucinacije i deluzije (23).

Drugi način prezentacije FTD-a je semantička demencija. Prezentira se zaboravljanjem značenja od prije poznatih riječi, fluentnim, ali sadržajno besmislenim govorom i teškoćama u prisjećanju imena (27,28).

Progresivna nefluentna afazija se prezentira isprekidanim nepovezanim govorom (29). U nekih bolesnika se primarno javljaju problemi u izgovaranju i artikulaciji govora, dok kod drugih prevladavaju agramatizam i izražavanje pomoću kratkih, pojednostavljenih fraza (23).

2.4.5. LIJEČENJE

Trenutno ne postoji način liječenja koji dokazano usporava progresiju FTD-a. Zbog toga je liječenje usmjereno na kontrolu simptoma i poboljšavanje kvalitete života oboljelih i

njihovih negovatelja (23).

2.5. DEMENCIJA S LEWYJEVIM TJELEŠCIMA

2.5.1. UVOD

Demencija s Lewyjevim tjelešcima (engl. *Dementia with Lewy bodies*, DLB) je neurodegenerativni poremećaj koji se manifestira progresivnim kognitivnim propadanjem koje utječe na normalan život i aktivnosti. Neuropatološki je karakterizirana nakupljanjem α -sinuklein proteina u citoplazmi neurona i aksonima što predstavlja sličnost sa Parkinsonovom bolešću (30). Stanične inkluzije u citoplazmi kortikalnih neurona nazivaju se Lewyjevim tjelešcima (10).

2.5.2. EPIDEMIOLOGIJA

DLB se sve više prepoznaje kao čest uzrok demencije u starijoj populaciji. Od svih dijagnosticiranih demencija, DLB čini 4,2% bolesnika, dok u području sekundarne skrbi čini 7,5% slučajeva (31).

2.5.3. ETIOLOGIJA

Uzroci nastanka DLB-a su nepoznati. Lewyjeva tjelešca nastaju u korteksu oboljelih od DLB-a i crnoj jezgri oboljelih od Parkinsonove bolesti te još uvijek nije poznato jesu li uzrok ili posljedica nastanka bolesti. Uzrokuju poremećaj razine neurotransmitera i poremećaj živčanih puteva između striatuma i neokorteksa (10).

2.5.4. KLINIČKA SLIKA

Simptomi koji pobuđuju sumnju na DLB uključuju: promjenjivu razinu kognitivnog poremećaja, ponavljajuće vidne halucinacije, spontane ekstrapiramidne simptome i poremećaj REM faze sna. Smatra se da je prisutnost dva ili više spomenutih simptoma dovoljna za kliničku dijagnozu vjerojatnog DLB-a (30).

Na obdukciji osoba umrlih od različitih tipova demencije primijećeno je da čak 20% njih ima prisutne neuropatološke promjene mozga tipične za DLB (stanične inkluzije u neuronima poznate kao Lewyjeva tjelešca). S druge strane, otprilike 50% osoba kod kojih je obdukcijski dokazan vrlo uznapredovao neuropatološki nalaz specifičan za DLB, tijekom života nisu pokazivali karakterističnu kliničku sliku DLB-a, već su bili dijagnosticirani kao druge vrste demencija, najčešće AD (30).

Kao pomoć u razlikovanju od Parkinsonove bolesti treba odrediti jesu li se simptomi demencije pojavili prije, u isto vrijeme ili nakon simptoma parkinsonizma (poremećaj pokreta koji uključuje tremor, usporene pokrete, poremećaj govora i ukočenost mišića).

Ako su se simptomi demencije pojavili ili u isto vrijeme kad i parkinsonizam, to govori u prilog DLB-a. Kad se simptomi demencije nadovezuju na već dugotrajni i razvijeni parkinsonizam, vjerojatna dijagnoza je Parkinsonova bolest (30).

2.5.5. DIJAGNOSTIKA

Dijagnoza DLB-a se postavlja uglavnom na temelju kliničke slike.

SPECT i PET pokazuju smanjen *uptake* dopaminskih receptora u bazalnim ganglijima i smanjenu aktivnost u okcipitalnom režnju. Polisomnografija se može koristiti za dijagnosticiranje poremećaja REM faze. Spomenuti biomarkeri ne bi se trebali sami koristiti za postavljanje dijagnoze, već samo kao potvrda kada su prisutni klinički simptomi (32).

2.5.6. LIJEČENJE

Inhibitori kolinesteraze, rivastigmin, galantamin i donepezil pokazali su se korisnima u ublažavanju kognitivnih i bihevioralnih simptoma DLB-a. Levodopa je korisna kod bolesnika sa simptomima parkinsonizma, ali korištenje treba biti oprezno jer može uzrokovati agitaciju i pogoršati vidne halucinacije. Memantin pokazuje dobre rezultate u bolesnika sa blagim i umjerenim oblikom DLB-a. Melatonin i klonazepam koriste se u ublažavanju simptoma poremećaja REM faze (33).

3. POVEZANOST DEPRESIJE I DEMENCIJE

Povezanost između depresije i demencije je područje koje se još uvijek intenzivno istražuje. Iz dosad provedenih istraživanja jasno je da ne postoji jednoznačan odgovor, već je uočen izrazito kompleksan međusobni utjecaj ova dva entiteta (34).

Depresija u starijoj životnoj dobi je jedan od najčešćih psihijatrijskih poremećaja. Od depresije u mlađoj životnoj dobi se razlikuje u tome što češće dovodi do otežanog funkcioniranja, odgovor na terapiju je varijabilan i nepredvidiv, ima sklonost kroničnom tijeku i recidivima te je povezana s velikim brojem komorbiditeta (35).

Postoje uvjerljivi dokazi o tome da depresija u ranom životu može biti rizični čimbenik za demenciju kasnije, kao i da depresija u starijoj dobi može biti prodrom demencije. Obje bolesti imaju visoku prevalenciju u starijoj životnoj dobi i često se javljaju simultano. Pokazuju slične neurobiološke promjene što upućuje na zajedničke rizične čimbenike ili sličan obrazac oštećenja neurona (34).

3.1. UTJECAJ DEPRESIJE NA INTRINZIČNU AKTIVNOST MOZGA OSOBA S BLAGIM KOGNITIVNIM DEFICITOM

Blagi kognitivni deficit (engl. *Mild cognitive impairment*, MCI) je kliničko stanje u kojem postoji poremećaj pamćenja, ali osoba u ostalim područjima ima normalnu funkcionalnost i ne uklapa se u kriterije za dijagnozu demencije (36).

Kognitivni deficit može obuhvaćati jedan ili više simptoma te može koegzistirati i s nekognitivnim simptomima. Postoje dokazi da MCI u kombinaciji sa depresivnim simptomima brže progredira u AD (37).

Intrinzična aktivnost mozga obuhvaća neuralne i metaboličke aktivnosti koje imaju ključnu ulogu u funkcioniranju mozga (38). Proučava se metodom BOLD-rsfMRI (engl. *blood-oxygen-level dependent resting state functional magnetic resonance imaging*), a radi se o posebnoj vrsti funkcionalne magnetske rezonancije pomoću koje je moguće na temelju razlike u protoku krvi kroz određene dijelove mozga identificirati poremećaje

funkcioniranja (39). Svaka snimka je analizirana metodama ALFF (engl. *Amplitude of Low Frequency Fluctuations*), fALFF (engl. *fractional Amplitude of Low Frequency Fluctuations*), PerAF (engl. *percent amplitude of fluctuation*) i ReHo (engl. *Regional Homogeneity*). ALFF i fALFF su metode koje mjere spontane fluktuacije intenziteta signala BOLD-rsfMRI za odabranu regiju mozga. PerAF mjeri postotnu promjenu amplitude fluktuacije signala. ReHo je mjera za moždanu aktivnost koja evaluira sličnost ili sinkronizaciju regionalne aktivnosti (39).

Metodom fALFF dokazano je da u grupi depresivnih osoba s MCI-om, u usporedbi s nedeprativnim, smanjena moždana aktivnost u područjima srednje i donje temporalne vijuge, donje frontalne vijuge, donje okcipitalne vijuge i cerebeluma. PerAF je pokazao pojačanje signala u parahipokampalnoj i temporalnoj vijuzi. ReHo je zabilježio pojačanje aktivnosti u gornjoj, medijalnoj i donjoj temporalnoj vijuzi, gornjoj i donjoj parijetalnoj vijuzi, gornjoj i srednjoj frontalnoj vijuzi, prekuneusu, operkulumu i desnom cerebelumu (39). Opažene razlike između depresivnih i nedeprativnih osoba s MCI-om sugeriraju da bi abnormalan obrazac intrinzične moždane aktivnosti mogao poslužiti kao rani biomarker za detekciju kognitivnog deficita i problema u emocionalnom funkcioniranju osoba sa MCI-om (39).

3.2. ČIMBENICI KOJI UTJEČU NA KOGNITIVNE FUNKCIJE KOD REKURENTNOG DEPRESIVNOG POREMEĆAJA

Kognitivni deficit kod depresivnih osoba je djelomično ovisan o jačini poremećaja raspoloženja, te s popravkom raspoloženja dolazi i do poboljšanja kognitivnih funkcija (40). Trajanje depresije i broj depresivnih epizoda imaju značajan negativan učinak na kratkoročno i dugoročno auditorno i vizualno pamćenje te vizualno-motornu koordinaciju (41).

U većini slučajeva liječenje poremećaja raspoloženja depresivnih osoba dovodi do poboljšanja u kognitivnom funkcioniranju, iako to ne mora uvijek biti pravilo i kognitivni deficit može zaostati i nakon potpune remisije u trajanju od barem 6 mjeseci (42). Najčešći zaostali deficiti su poremećaji epizodičkog sjećanja i poremećaji funkcija frontalnog režnja

koji su povezani s anatomskim i funkcionalnim promjenama u hipokampusu i frontalnom režnju (43).

3.3. PREKLAPAJUĆI SIMPTOMI DEPRESIJE I DEMENCIJE

Depresija i demencija se mogu prezentirati preklapajućim simptomima. Depresivni pojedinci često imaju problema s pamćenjem te postižu lošije rezultate na kognitivnim testovima (44).

Dodatni problem predstavljaju teškoće u dijagnosticiranju depresije kada je ona prisutna u pojedinaca s demencijom. Kriteriji koji se koriste za dijagnozu depresije kod pojedinaca bez podležćih psihijatrijskih poremećaja nisu dobro prilagođeni za ovu skupinu. Slično kao i kod depresije u djece, stariji ljudi s demencijom se često ne žale na osjećaj tuge, bezvoljnosti i gubitka uživanja u životu. Puno češće se prezentiraju simptomima iritabilnosti, različitim bolnim simptomima i gastrointestinalnim poremećajima. Somatizacija psihičkih simptoma je puno izraženija nego kod depresivnih bolesnika koji nemaju demenciju (45).

Čest problem kod oboljelih od demencije je i IEED (engl. *Involuntary emotional expression disorder*), poremećaj karakteriziran nekontroliranim napadajima smijeha i/ili plača (46,47). Simptomi mogu uključivati i iritabilnost, ljutnju i frustraciju. Iako se javlja u širokom spektru neuroloških poremećaja uključujući multiplu sklerozu (MS), amiotrofičnu lateralnu sklerozu (ALS), Parkinsonovu bolest i AD (48), IEED se rijetko pravilno dijagnosticira i liječi. Trenutne terapijske mogućnosti uključuju antidepresive, antipsihotike, antidementive i stabilizatore raspoloženja (49).

Zbog navedenih razloga i dodatnog problema preklapanja simptoma depresije i demencije, kod velikog broja starijih ljudi s demencijom se previđi prisutna depresija i oni ne dobiju odgovarajuću dijagnozu i terapiju. Preklapajući simptomi uključuju gubitak interesa za dotadašnje aktivnosti i hobije, socijalno povlačenje i promijenjeno razmišljanje. Kako se depresija ne bi previđjela, bitno je pažljivo pratiti promjene u navikama i raspoloženju osoba s demencijom. To je prije svega bitno zbog toga što neliječena depresija može značajno ubrzati i pojačati kognitivno propadanje (45).

4. DEPRESIJA KAO NEZAVISNI RIZIČNI ČIMBENIK U RAZVOJU DEMENCIJE

Brojne provedene epidemiološke studije došle su do rezultata da bi depresija mogla biti nezavisni rizični čimbenik u razvoju demencije (34).

Pojedinci kojima je dijagnosticirana depresija ili su imali depresivne simptome u mladosti su pokazali čak dvostruko veću prevalenciju AD-a u starijoj dobi (50). Također, uočeno je da je interval između prve depresivne epizode i dijagnoze demencije u pozitivnoj korelaciji sa razvojem AD-a (50).

Meta analiza provedena na 49612 sudionika (5116 s depresijom u starijoj životnoj dobi i 44496 kontrola koji nisu imali depresiju) pokazala je povećanu učestalost AD-a i vaskularne demencije kod depresivnih starijih osoba. Heterogenost rezultata bila je umjerena za studije AD-a i niska kod studija vaskularne demencije. Rizik za razvoj vaskularne demencije kod depresivnih pojedinaca pokazao se većim od rizika za razvoj AD-a (35).

Depresija u starijoj dobi povezana je s lošijim zdravljem i s većom učestalošću kardiovaskularnih i cerebrovaskularnih bolesti koje su poznati rizični čimbenici za pojavu vaskularne demencije. Vaskularne bolesti se često pojavljuju uz AD što dovodi do preklapanja simptoma, pa se ne može isključiti mogućnost da su u ranijim studijama neki slučajevi miješane demencije (vaskularna demencija + AD) pogrešno proglašeni kao dijagnoza AD-a i da se do sada nije dovoljno naglasila važnost vaskularne patologije u lošim ishodima depresije u starijoj dobi (35).

Hipoteza vaskularne bolesti-depresija-demencija objašnjava da dugotrajno prisutni subklinički znakovi cerebrovaskularne bolesti predstavljaju rizik za razvoj VAD-a. Hiperintenziteti bijele tvari prikazani na MR snimkama mozga smatraju se markerima podležeće CVB-a i povezani su sa povećanim rizikom od depresije i demencije u starijoj dobi (51).

Putem sprege hipotalamus-hipofiza-nadbubrežna žlijezda kronična ili rekurentna depresija dovodi do hiperkortizolemije koja može potaknuti oštećenja vitalnih dijelova mozga poput hipokampusa i time povećati šansu za razvoj demencije (50).

Jedno istraživanje utjecaja potencijalnih rizičnih čimbenika za razvoj demencije pokazalo

je da je ženski spol nezavisni rizični čimbenik za razvoj AD-a. To se objašnjava činjenicom da žene u prosjeku žive dulje od muškaraca i zbog toga imaju veće izgleda da tijekom života razviju demenciju. Nadalje, gubitak neuroprotektivnog djelovanja estrogena povećava prevalenciju demencije u starijih žena te se u postmenopauzi opaža značajan porast u prevalenciji. Postoji i pretpostavka je da su muškarci koji dožive vrlo visoku životnu dob svojevrсни „elitni“ dio populacije koji je općenito vrlo otporan na različite rizične čimbenike (52).

Druga provedena istraživanja na temu povezanosti depresije i demencije došla su do zaključka da nije konzistentno depresiju proglašiti nezavisnim rizičnim čimbenikom za razvoj svih demencija (34).

Analizom osobne anamneze kod osoba oboljelih od AD-a, VAD-a i miješane demencije, Brunnström i sur. su došli do zaključka da su oboljeli od VAD-a zaista češće imali dijagnosticiranu i depresiju, dok kod bolesnika s AD-om ova povezanost nije nađena (53). Barnes i sur. su proučavali simptome depresije u srednjoj životnoj dobi i uspoređivali ih s onima u starijoj životnoj dobi i zaključili da je kronična depresija koja se javila u ranijoj dobi povezana sa povećanom učestalošću demencije u kasnijoj dobi, posebno vaskularne demencije. Depresija koja se pri put javlja u starijoj dobi je češće prodrom demencije nego rizični čimbenik za njen razvoj (54). Budući da je simptome depresije u srednjoj životnoj dobi bilo potrebno utvrditi retrogradno, detaljno su pregledani kartoni ispitanika i prošle dijagnoze. Uključenim ispitanicima je postavljeno pitanje: „Osjećate li se često nesretno i depresivno?“. Oni koji su potvrdno odgovorili na ovo pitanje su klasificirani kao bolesnici s depresijom koja se pojavila u srednjoj dobi. Depresija s pojavom u starijoj dobi dokazana je pretraživanjem elektronskih baza podataka, isto kao i dijagnoza demencije. Ispitanici kod kojih je češće dokazana depresija u srednjoj dobi ili depresija u srednjoj i starijoj dobi su češće bili nižeg stupnja obrazovanja i češće su imali povijest kardiovaskularnih bolesti ili moždanog udara. Rizik od razvoja AD-a bio je dva puta veći kod ispitanika s depresivnim simptomima u starijoj dobi (s ili bez kombinacije s depresijom u srednjoj dobi), dok je rizik od razvoja VAD-a bio više od tri puta veći kod ispitanika sa depresijom s početkom u bilo kojoj dobi (54).

4.1. TEŽINA DEPRESIVNE EPIZODE KAO RIZIK OBOLJEVANJA OD DEMENCIJE

2005. je započelo istraživanje koje je uključilo sve švedske državljane starije od 50 god i podijelilo ih u dvije kohorte. U prvu su uključeni ispitanici kojima je dijagnosticiran veliki depresivni poremećaj, a nemaju dijagnosticiranu demenciju. Oni su upareni sa ispitanicima bez depresivnog poremećaja te se pri uparivanju pazilo da se članovi para podudaraju u dobi, spolu i nacionalnosti.

Druga kohorta se sastojala od parova istospolne braće/sestara od kojih je jedan imao dijagnozu depresije, a drugi ne. Svrha druge kohorte je kontrola utjecaja genetskih i ranih okolišnih faktora na ishod (55).

Na kraju razdoblja praćenja, u prvoj kohorti je 5,7% depresivnih ispitanika razvilo demenciju, dok je taj broj kod onih bez depresije iznosio 2,6%. Incidencija demencije je bila najviša u razdoblju od 6 mjeseci od postavljanja dijagnoze depresije, nakon tog perioda se smanjivala, ali je razlika nastavila perzistirati i do 20 godina od dijagnoze depresije.

U drugoj kohorti je 3,4% depresivnih ispitanika razvilo demenciju, dok je taj broj kod ne-depresivnih iznosio 1,2% (55).

Ozbiljnost depresije je pokazala direktnu povezanost s rizikom od razvoja demencije. Blaga depresija povisuje rizik za nastanak demencije kroz period od 5 do 9,9 godina nakon postavljanja dijagnoze, dok je taj period duži od 10 godina za umjerenu i tešku depresiju. Nisu pronađene razlike u riziku kad se radi usporedba jedne depresivne epizode i ponavljajućeg depresivnog poremećaja.

Ovime je dokazano da genetski faktori nemaju utjecaja na povezanost depresije i demencije. Rizik je također jednak u oba spola (55).

Rizik od razvoja VAD-a (u usporedbi s AD-om) pokazao je jaču povezanost s dijagnozom depresije i duže razdoblje povećanog rizika nakon dijagnoze depresije (>20 godina). To govori u prilog pretpostavke da je depresija jedan od čimbenika koji potiču razvoj upalnog procesa povezanog s aterosklerozom krvnih žila u mozgu (55).

Longitudinalno istraživanje provedeno kroz period od 5 godina u Španjolskoj testiralo je hipotezu da je klinički signifikantna depresija, posebice teška depresija, rizični čimbenik

za razvoj AD-a.

U ispitivanu kohortu su uključeni ispitanici stariji od 55 godina te su evaluirani na početku istraživanja, nakon 2,5 godine i nakon 4,5 godine (56).

Dijagnoza depresije bazirana je na GMS/AGECAT pristupu (*Geriatric Mental State/Automated Geriatric Examination for Computer Assisted Taxonomy*) gdje se nakon unošenja podataka dobiva rezultat subkliničke depresije koja ne zahtjeva intervenciju ili klinički značajne depresije. Perzistentnom je definirana ona depresija koja je bila prisutna na prvoj i drugoj evaluaciji ispitanika. Dijagnoza demencije bazirana je na kliničkim i laboratorijskim nalazima i MMSE-u. Hachinski ljestvica i neurološki pregled korišteni su za diferencijaciju AD od drugih demencija. Ti podaci su uspoređeni sa DSM-IV (*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th Edition*) kriterijima. U prvoj evaluaciji su isključeni svi oni ispitanici sa dijagnozom demencije ili blagim kognitivnim deficitom (56).

U prvoj evaluaciji ispitanika, u 11,7% je dijagnosticirana klinički značajna depresija, a kod 6,2% subklinička. U usporedbi s grupom bez depresije, depresivni ispitanici su bili u prosjeku stariji, češće žene, češće su imali funkcionalna oštećenja, dijabetes i vaskularne bolesti. U prosjeku su bili nižeg stupnja obrazovanja i postigli su slabije rezultate na testovima kognitivnih sposobnosti.

Čak 16,4% depresivnih ispitanika imalo je tešku depresiju, 9,9% depresiju u prošlosti, a 16,8% su bili na terapiji antidepresivima. U drugoj evaluaciji utvrđeno je da kod 28,1% postoji perzistentna depresija.

U drugoj i trećoj evaluaciji dijagnosticirano je 70 novih slučajeva AD-a. Demencija je dijagnosticirana u 18,6% slučajeva osoba koje su imale depresiju. Usporedbom incidencije AD-a u depresivnih i nedepresivnih, nađeno je da je ona nešto viša u slučajevima subkliničke depresije i gotovo duplo viša u slučajevima klinički značajne depresije. U slučajevima teške depresije, incidencija AD-a je bila 3,59 puta veća nego u kontrolnoj skupini (56).

Perzistentna depresija nije pokazala povećani rizik za razvoj AD-a u usporedbi s jednom depresivnom epizodom (56).

Na temelju dobivenih rezultata, autori smatraju da je najvjerojatnije objašnjenje povećanog rizika od razvoja AD-a u ispitanika s teškom depresijom teorija koja objašnjava da depresija djelujući preko bioloških i psihosocijalnih mehanizama smanjuje kognitivnu

rezervu (56,57).

5. UTJECAJ DEPRESIJE NA PRAG ZA MANIFESTACIJU DEMENCIJE

5.1. KOGNITIVNA DISFUNKCIJA U DEPRESIJI

Depresija je dokazano povezana s promjenama u kognitivnom funkcioniranju uključujući pamćenje, pažnju, fluentnost govora i ostale procese. Promjene u kognitivnom funkcioniranju se češće opažaju kod rekurentne depresije. Što je trajanje depresije dulje, to su promjene izraženije i mogu ostati prisutne čak i nakon što se poremećaj raspoloženja popravi (43).

Povratna depresivna epizoda uzrokuje poremećaj u više područja funkcioniranja. Emocionalno su prisutni depresivno raspoloženje, nemotiviranost, osjećaj bespomoćnosti i beznađa. Kognitivno postoji negativno mišljenje o sebi i vlastitoj vrijednosti te o svijetu, okolini i budućnosti. Osoba se povlači od socijalnih aktivnosti i gubi interes za svoju okolinu. Cirkadijarni ritam, apetit i općenita razina energije su također poremećeni (43).

5.1.1. PAŽNJA

Pažnja je proces odgovoran za kvalitetu procesiranja i shvaćanje novih informacija. Uključuje aktivnost struktura moždanog debla i retikularne formacije mezencefalona koji su odgovorni za održavanje budnog stanja. Selektivni oblik pažnje koji je potreban za usmjeravanje na bitan stimulus i inhibiciju manje bitnih stimulusa uključuje strukture limbičkog korteksa, korteksa frontalnog i parijetalnog režnja, dijelove bazalnih jezgara i talamus (58). Poremećaji u prefrontalnom korteksu i cingularnoj vijuzi smatraju se primarno odgovornima za poremećaj u održavanju pažnje (59). Kod oboljelih od depresije javlja se poremećaj pažnje usmjeren prema vlastitim razmišljanjima i prema vanjskom svijetu. Subjektivno se žale na teškoće u održavanju koncentracije (59) za što je barem djelomično odgovorna teškoća u inhibiciji negativnih asocijacija (60). Kod mlađih bolesnika je opaženo da poremećaj pažnje nastaje za vrijeme depresivne epizode (60), dok je kod starijih češće prvo pojavljivanje depresivnih simptoma, a zatim poremećaja

pažnje (61).

5.1.2. KRATKOROČNO PAMĆENJE

Poremećaj kratkoročnog pamćenja je čest nalaz u depresiji, pogotovo u težim oblicima (43). Uzrok može biti poremećaj pažnje, proaktivna inhibicija i teškoće u kodiranju informacija (62). Smanjen metabolizam u hipokampusu također igra ulogu u poremećaju kratkoročnog pamćenja (43). Utjecaj nikotina na mitohondrije i nikotinske receptore može poboljšati kognitivno funkcioniranje te mnogi oboljeli od depresije koji su uz to i pušači opažaju ovaj učinak (63).

5.1.3. DUGOROČNO PAMĆENJE

Propadanje deklarativnog pamćenja je vrlo bitan nalaz u depresivnih bolesnika i može se smatrati ranim znakom bolesti (62). Depresija ima utjecaj i na kvalitetu upamćenog sadržaja tako da se depresivne osobe puno lakše prisjećaju negativno nabijenih situacija i događaja koji su završili neuspjehom. To predstavlja razliku u odnosu na bolesnike s demencijom koji se jednako loše prisjećaju pozitivno i negativno nabijenih događaja (64). Oštećenje temporalnog režnja dominantne hemisfere, posebice hipokampusu, dovodi do teškoća učenja i pamćenja verbalno dobivenih informacija (65). Bolesnici s depresijom su imali znatno lošije rezultate od kontrola u zadacima pamćenja auditornih informacija, čak i nakon osam tjedana terapije SIPPS-ima. To sugerira da je kognitivni deficit koji nastaje u depresiji dugotrajniji od samog poremećaja raspoloženja (41).

5.1.4. RADNA MEMORIJA, IZVRŠNE FUNKCIJE I PSIHOMOTORNA USPORENOST

U depresivnih bolesnika se opaža smanjena kognitivna fleksibilnost i poremećaj procesa razmišljanja koji su direktno povezani s disfunkcijom frontalnog režnja (66,67). Disfunkcija frontalnog režnja i poremećaji u funkcioniranju amigdale opaženi su ne samo kod depresivnih bolesnika, nego i kod njihove rodbine zbog čega se smatra da imaju ulogu u

povećanoj podložnosti za razvoj depresije (68).

Poremećaji izvršne funkcije su posebno naglašeni u starijih depresivnih bolesnika (69). Pokazuju teškoće u rješavanju problemskih zadataka zbog nemogućnosti planiranja, smišljanja mogućih rješenja i stvaranja hipoteza (70).

Psihomotorna usporenost je čest simptom u depresivnih bolesnika i pokazuje povezanost s težinom depresije (71).

5.1.5. VERBALNA FLUENTNOST

Poremećaji verbalne fluentnosti su direktno povezani s disfunkcijom frontalnog režnja. U depresivnih bolesnika govor može biti usporen ili postoji teškoća u izražavanju obilježena ponavljanjem istih fraza i nedostatkom riječi (72,73).

5.2. MEHANIZMI NEUROKOGNITIVNE DISFUNKCIJE U DEPRESIJI

Depresija uzrokuje neuronalno oštećenje na više načina od kojih su najbitniji oštećenje vaskularnih struktura u mozgu (74), upala (75), pojačana proizvodnja glukokortikoida (76) te formiranje depozita amiloida i neurofibrilarnih vlakana (77). Depresija potiče smanjenje neurogeneze i povećanje apoptoze neurona, povećanje količine slobodnih radikala i smanjenje količine antioksidansa (43). Svi navedeni mehanizmi mogu dovesti do ispada u funkciji hipokampusa i drugih područja u mozgu te se smatra da smanjuju funkcionalnu rezervu i dovode do simptoma kognitivnog propadanja ranije ili u većoj mjeri nego kod osoba koje ne pate od depresije (34).

Proučavanjem depresivnih bolesnika uočeno je da 80% pokazuje poremećaje cirkadijarnog ritma. Najčešći su poremećaji usnivanja i nesanica, ali zastupljeni su i poremećaji REM faze te produljeno spavanje (78). Uzrok tome je u sniženoj razini melatonina i njegovoj poremećenoj cirkadijarnoj sekreciji (79). Neke studije pokazuju da uzimanje melatonina značajno pomaže u regulaciji ritma budnosti i spavanja i popravlja kognitivnu funkciju (80).

Depresija je često povezana sa poremećenom regulacijom količine serotonina koji je bitan

čimbenik za normalno kognitivno funkcioniranje, ali je i prekursor potreban za sintezu melatonina (81).

Os hipotalamus-hipofiza-nadbubrežna žlijezda ima ključnu ulogu u odgovoru tijela na psihološki i fizički stres. U slučaju kroničnog stresa prisutna je stalna aktivacija ove osi koja nepovoljno djeluje na raspoloženje i kognitivno funkcioniranje, ali mijenja i imunološki odgovor, povisuje krvni tlak i razinu kolesterola. Uzrokuje poremećaj na molekularnoj razini koji zahvaća hipokampus i dovodi do pojačane apoptoze neurona. Patofiziološki, depresivni simptomi podsjećaju na kronični stres. Kortizol u plazmi i cerebrospinalnoj tekućini je trajno povišen, dnevno lučenje je češće i dugotrajnije, a hipofiza i nadbubrežne žlijezde su povećanog volumena (82). Ove promjene su izraženije kod bolesnika s rekurentnim epizodama i duljim trajanjem depresije. Hipokampus je posebno podložan funkcionalnim oštećenjima koja nastaju kao posljedica disregulacije lučenja kortizola koje smanjuje ekspresiju BDNF-a s posljedičnom inhibicijom neurogeneze (83). Kronično povišena razina kortizola utječe i na pojačanu razgradnju serotonina i posljedično niske razine serotonina i melatonina što dodatno smanjuje neurogenezu i količinu antioksidansa (84).

Pojam neuroprogresije uključuje smanjenje neurogeneze i neuroplastičnosti te povećanu apoptozu neurona i podložnost toksičnom oštećenju. Strukturalne promjene vidljive kod depresivnih bolesnika uključuju smanjen volumen frontalnih režnjeva, prefrontalnog orbitalnog korteksa, hipokampusa i amigdale (85).

Mozak je relativno „imunološki izoliran“ organ, ali dokazano je da sistemska upalna reakcija ipak ima utjecaj na imunološki odgovor u SŽS-u čime doprinosi razvoju kognitivnih deficita (86). Funkcija imunološkog sustava se mijenja starenjem; smanjuje se aktivnost monocita i makrofaga, mijenja se sekrecija citokina i kemokina te stvaranje kisikovih radikala. Povećanje proupalnih čimbenika dovodi do oštećenja krvno-moždane barijere i njene povećane propusnosti za imunološki kompetentne stanice iz periferne krvi. Te upalne stanice i citokini koje proizvode imaju ulogu u oštećenju hipokampusa i prefrontalnog korteksa i posljedičnom propadanju kognitivnog funkcioniranja (86).

Mozak je vrlo osjetljiv na oksidativno oštećenje, djelomično zbog velike količine nezasićenih masnih kiselina koje lako reagiraju sa slobodnim radikalima, a djelomično zbog niže koncentracije antioksidativnih tvari u mozgu u usporedbi s drugim organima (87). Kisikovi slobodni radikali su važan pokretač promjena koje smanjuju neurogenezu i pokreću patofiziološke procese koji imaju ulogu u progresiji neurodegenerativnih procesa (88).

5.3. MOŽDANA I KOGNITIVNA REZERVA

Pojam moždane rezerve odnosi se na činjenicu da osobe koje imaju veći „višak“ neurona mogu podnijeti i veći gubitak bez pokazivanja kliničkih simptoma (89). Neuronalni krugovi sadrže više neurona nego što je minimalni potrebni broj za izvođenje određene operacije. Zbog toga ljudi mogu podnijeti veći ili manji gubitak neurona prije pojave kliničkih simptoma (57).

Pojam kognitivne rezerve se bazira na razlikama u veličini mozga i broju neurona te razlikama u efikasnosti načina na koji se odvijaju moždani procesi i procesiraju informacije (90).

Viša razina edukacije, veći volumen mozga, zadovoljavajuće socijalne interakcije i kognitivna aktivnost u slobodno vrijeme povećavaju količinu neurona i time kognitivnu rezervu što rezultira zaštitom od pojave kliničkih simptoma demencije (57).

Depresija mijenja rizik pojedinca za pojavu kognitivne disfunkcije i skraćuje period latencije između pojave neuropatoloških promjena tipičnih za AD i pojave kliničkih znakova demencije. Razlozi za to su već prije opisani načini na koje depresija uzrokuje gubitak neurona: povezanost s vaskularnim bolestima, povećano stvaranje glukokortikoida, stvaranje amiloidnih depozita i neurofibrilarnih vlakana (57). Bolesnici kod kojih je depresija imala rani početak imaju smanjen volumen hipokampusa, vjerojatno zbog ponavljanoog stresa koji je povezan sa ponavljajućim depresivnim epizodama. Oni kod kojih se depresija pojavila u starosti se češće nalaze u prodromalnom stadiju demencije u kojem je hipokampalna atrofija posljedica ponavljajućih oštećenja uzrokovanih tipičnim neuropatološkim znakovima demencije (57).

6. DEPRESIJA KAO PRODROM DEMENCIJE

Retrospektivno kohortno istraživanje provedeno u Švedskoj obuhvatilo je više od 12 000 ispitanika. Ispitanici koji su imali dijagnosticiranu demenciju su uvršteni u skupinu bolesnika, dok su ostali smatrani kontrolama. Prva skupina kontrola su bile bez genetske srodnosti, dok su u drugoj skupini bili blizanci ispitanika iz skupine bolesnika. Bilježena je povijest depresivnih epizoda i dob u kojoj se depresija prvi put javila te dob u kojoj je dijagnosticirana demencija (91).

S dijagnozom demencije bilo je 547 ispitanika, najčešće AD (62%), zatim vaskularna demencija (23,5%), dok su ostatak činile ostale demencije. Ukupno 12.133 ispitanika su činile kontrole bez dijagnoze demencije, a 21 ispitanik iz skupine bolesnika i njih 296 iz skupine kontrola su imali dijagnozu depresije. U usporedbi s bolesnicima, u skupini kontrola se depresija u prosjeku pojavila u ranijoj dobi te su u mlađoj dobi prvi put hospitalizirani zbog depresije (91).

Analizom rezultata utvrđeno je da su ispitanici s dijagnozom depresije 1,6 puta češće oboljeli od demencije u usporedbi s kontrolama. Nakon korigiranja rezultata prema dobi, spolu, razini obrazovanja te usporedbe sa skupinom bolesnika-kontrola koji su blizanci, razlika je ostala statistički značajna. Pojedinci kod kojih je depresija bila dijagnosticirana 10 ili manje godina od pojave demencije imali su incidenciju demencije 3,87 puta veću od onih koji nisu imali depresiju u anamnezi i onih kod kojih se depresija pojavila ranije u životu. Slični rezultati dobiveni su kada se analizirala pojavnost AD-a koja je kod ispitanika oboljelih od depresije s kasnim početkom bila 2,62 puta češća nego u nedepresivnih i onih s depresijom s ranim početkom (91).

Analiziranjem rezultata parova blizanaca, utvrđeno je da su ispitanici s poviješću depresije tri puta češće oboljeli od demencije u usporedbi sa svojim blizancima koji nisu imali depresiju. Rizik za pojavu demencije bio je čak četiri puta veći kad se promatrala samo depresija dijagnosticirana 10 ili manje godina prije pojave demencije. Depresija s pojavom u ranijoj životnoj dobi nije imala utjecaj na rizik obolijevanja od demencije. Promatranjem slučajeva AB-a, utvrđen je 2,5 puta veći rizik od obolijevanja kod depresivnih ispitanika

(91).

Ovi rezultati govore u prilog zaključku da je depresija zapravo rani znak demencije, odnosno da se pojavljuje u prodromalnoj fazi demencije. Depresija koja se pojavila manje od pet godina prije dijagnoze demencije pokazala je najjaču povezanost sa pojavom demencije, ali povezanost se zadržala i do 10 godina između pojave depresije i demencije. Dob u kojoj je postavljena dijagnoza demencije nije se značajno razlikovala kod depresivnih i nedeprativnih, pa je time isključeno da depresija utječe na snižavanje praga za manifestaciju simptoma demencije i time dovodi do ranije pojave demencije. Također, rezultati nisu pokazali da dulja povijest depresije i veća ozbiljnost bolesti dovodi do veće incidencije demencije zbog toga što je kontrolna skupina, u usporedbi s bolesnicima, u prosjeku imala više depresivnih epizoda u anamnezi i više hospitalizacija vezanih uz depresiju. Povezanost između depresije i demencije je bila podjednaka u analizi bolesnika-kontrola koji nisu bili srodnici i bolesnika-kontrola koji su bili blizanci iz čega se može zaključiti da genetski i rani okolišni čimbenici nemaju utjecaj na povezanost depresije i demencije (91).

U drugom kohortnom istraživanju provedenom u Kanadi, uključeni su ispitanici stariji od 65 godina koji su rješavali CES-D upitnik (*Center for Epidemiologic Studies Depression Scale*) za procjenu postojanja i težine depresije, dok je postojanje demencije procijenjeno korištenjem MMSE-a. Ispitanici koji su imali znakove demencije u inicijalnom ispitivanju, isključeni su iz istraživanja. Ponovna procjena napravljena je za pet godina i tada su ispitanici u prosjeku imali 4% veći rezultat na CES-D upitniku za procjenu depresije. Ispitanici koji su na prvom ispitivanju imali zbroj bodova na CES-D upitniku 16 ili više, imali su veću incidenciju pojave AD-a i ostalih demencija u petogodišnjem periodu. Rizik od razvoja demencije se povećava s povećanjem broja bodova na CES-D upitniku. Podatak o depresiji s ranijim početkom nije pokazao utjecaj na pojavu demencije. Dva čimbenika CES-D upitnika pokazala su najjaču povezanost sa rizikom od score pojave demencije, a to su somatski/vegetativni simptomi i apatija (92). Apatija je i u drugim istraživanjima dokazana kao jedna od značajki demencije (93), ali i kao dijagnostički kriterij za pretklinički oblik AD-a (94).

Američko istraživanje obuhvatilo je više od 13.000 ispitanika kod kojih se bilježila prisutnost depresije s početkom u srednjoj i starijoj životnoj dobi te povezanost s nastankom AD-a i VAD-a. Srednja dob ispitanika iznosila je 81 godinu i skoro 58% su bile žene. Depresivni simptomi su se kod 14,1% pojavili u srednjoj dobi, kod 9,2% u starijoj dobi, a u 4,2% je depresija perzistirala kroz srednju i stariju dob. Period praćenja iznosio je 6 godina i nakon toga je ponovljena evaluacija ispitanika. Rizik nastanka AD-a iznosio je dva puta više u ispitanika koji su bili depresivni u starijoj dobi. Kada se depresija prvi put pojavila u starijoj dobi, autori smatraju da se najvjerojatnije radi o prodromu demencije, najčešće AD. S druge strane, depresija koja je rekurentna ili perzistira od srednje dobi je vjerojatnije rizični čimbenik za razvoj demencije, najčešće VAD (54).

Istraživanje pod naslovom 3C je francusko longitudinalno kohortno istraživanje utjecaja različitih čimbenika na incidenciju demencije u 9294 ispitanika starijih od 65 godina iz tri francuska grada. O njima su prikupljeni podaci o socioekonomskim obilježjima i prošlim bolestima uključujući: hipertenziju i korištenje antihipertenziva, dijabetes, hiperkolesterolemiju, indeks tjelesne mase (ITM), kardiovaskularne incidente i korištenje psihotropnih lijekova. Dijagnoza demencije se bazirala na kognitivnim testovima pamćenja, izvršnih funkcija i verbalnih vještina, a klasifikacija pozitivnih je napravljena prema DSM-IV kriterijima. Prikupljena su i tri indikatora depresije: povijest depresije koja je zahtijevala liječenje, sadašnja ili prošla prisutnost velikog depresivnog poremećaja i prisutnost depresivnih simptoma prema CES-D ljestvici (95). Ispitanici su praćeni kroz četiri godine i evaluirani dva puta, nakon dvije i nakon četiri godine od početka istraživanja. Ispitanici s visokom razinom depresivnih simptoma na početku, imali su 50% veću incidenciju demencije unutar četiri godine, a taj se rizik povećao na četiri puta kad su se promatrali samo slučajevi VAD-a. Rizik za Alzheimerovu demenciju nije se povećao kod depresivnih ispitanika. Također, sadašnja ili prošla velika depresivna epizoda nije pokazala utjecaj na povećanje incidencije demencije. Ovi rezultati idu u prilog zaključku da depresija predstavlja prodromalnu fazu demencije, pogotovo kada se radi o VAD-u (95).

7. DEPRESIJA KAO REAKCIJA NA KOGNITIVNO PROPADANJE

Različita istraživanja pokazuju da 20% starijih ljudi sa MCI-om i 32% onih s demencijom pati od depresivnih simptoma, dok je taj postotak u općoj populaciji 7%. Mnogo studija je istraživalo samo utjecaj depresije na razvitak simptoma demencije ili samo utjecaj demencije na razvitak depresivnih simptoma.

Američko longitudinalno dvosmjerno istraživanje osmišljeno je da testira obje hipoteze: utjecaj depresivnih simptoma na kognitivno propadanje i razvoj demencije te utjecaj kognitivnog propadanja na razvoj depresivnih simptoma. U istraživanje otvorenog tipa je uključeno više od 14.000 ispitanika starijih od 50 godina koji su intervjuirani pet puta. Pamćenje je ispitano jednostavnim testovima verbalne memorije (pamćenje određenog broja riječi kroz nekoliko minuta). Depresivni simptomi ispitani su pomoću CES-D upitnika. Prikupljeni su podaci o srčanim bolestima, povijesti infarkta ili cerebrovaskularnih incidenata (CVI), dijabetesu i hipertenziji. Utjecaj depresije na pojavu kognitivnog propadanja i obrnuto, ispitan je korištenjem bivarijantnih dinamičkih modela (96).

Očekivano, rezultat na testovima pamćenja se tijekom vremena smanjio kod svih ispitanika, jače izraženo kod starijih ispitanika. Prisutnost depresivnih simptoma se povećala tijekom vremena, ali uz postojanje velike varijabilnosti ovog rezultata. Povećanjem proporcije žena i zdravstvenih problema u uzorku, povećao se i broj depresivnih simptoma. Kada su se izuzeli ti čimbenici, ostatak starijih ispitanika imao je manje depresivnih simptoma nego na početku istraživanja. Depresivni simptomi nisu pokazali povezanost s povećanjem rizika od razvoja poremećaja pamćenja, ali su problemi s pamćenjem bili dobar prediktor pojavljivanja depresivnih simptoma u razdoblju od sljedeće dvije godine. Razlogom za to smatra se kombinacija bioloških i psiholoških procesa. Depresivni simptomi i poremećaj pamćenja vjerojatno dijele istu uzročnu neuropatologiju. Poremećaj pamćenja djeluje psihološki tako da zabrinjava čovjeka koji postaje svjestan svog kognitivnog propadanja što može pridonijeti pojavi depresivnih simptoma. Problemi s pamćenjem mogu smanjiti mogućnost čovjeka da se na zdrav način nosi sa problemima i prihvati novonastalo stanje kao normalnu posljedicu starenja. Smatra se i da pojedinci sa poremećajem pamćenja izbjegavaju socijalne interakcije zbog straha i srama da će drugi primijetiti njihovo lošije kognitivno funkcioniranje i da neće imati

dovoljno dobre socijalne vještine za vođenje normalnog razgovora. Zbog toga se socijalno izoliraju što vodi u povećanje depresivnih simptoma (96).

8. DEPRESIJA I DEMENCIJA DIJELE ZAJEDNIČKE RIZIČNE ČIMBENIKE

Depresija i demencija imaju visoku prevalenciju u starijoj životnoj dobi. Procjenjuje se da je prevalencija depresije između 10 i 20% u osoba starijih od 65 godina (97), a demencije između 2 i 8% za istu dobnu skupinu (98). Postoje brojne pretpostavke da su prevalencije čak i više, ali dio oboljelih nikada ne bude dijagnosticiran. Osim toga, depresija i demencija se često javljaju u istog pojedinca što govori u prilog uzročne povezanosti (34). Longitudinalno istraživanje provedeno na 1431 starijih ljudi, ispitalo je rizične čimbenike za razvoj depresije u starijoj životnoj dobi. Dijagnoza depresije postavljena je CIDI upitnikom (*Composite International Diagnostic Interview*) ili dobivanjem informacija o povijesti bolesti od nekoliko članova obitelji. Analizom rezultata utvrđeno je da su starija dob, ženski spol, povijest depresije, demencija, MCI, poremećaj pamćenja te povijest anksioznog i somatoformnih poremećaja, rizični faktori za nastanak depresivne epizode u starijoj dobi. Prethodna depresivna epizoda pokazala se kao najvažniji čimbenik rizika. Starija dob, ženski spol i subjektivan gubitak pamćenja pokazali su se značajnima kod depresije koja se prvi put pojavila u starijoj dobi. Utjecaj dobi još uvijek nije potpuno jasan budući da u različitim istraživanjima postoje kontradiktorni rezultati (99). Neka istraživanja nisu pronašla povezanost između starije dobi i prevalencije depresije (100), dok se u drugima navodi da prevalencija raste do 65. godine, zatim pada i nakon 75. godine opet raste (101). Neki smatraju da je veća učestalost depresije u starijoj dobi posljedica kroničnih zdravstvenih problema i funkcionalnih poremećaja koji su češći u starijoj dobi (102).

Istraživanje utjecaja sociodemografskih, medicinskih i bihevioralnih čimbenika na pojavu demencije u starijih od 65 godina provedeno je na 4075 ispitanika koji su praćeni šest godina. Prikupljeni su podaci o njihovom obrazovanju, zanimanju kojim su se bavili,

subjektivnom osjećaju zdravlja, kardiovaskularnim bolestima, dijabetesu, neuropsihijatrijskim bolestima, traumama, pušenju i pijenju alkohola te su provedeni MMSE test, AGE-CAT test (*Automated Geriatric Examination for Computer Assisted Taxonomy*) i prikupljeni su podaci o demenciji u obitelji. Tijekom praćenja dijagnosticirano je 277 novih slučajeva demencije, a ostali ispitanici su smatrani kontrolama. Starija dob se pokazala kao bitan nezavisni rizični čimbenik za razvoj demencije: relativni rizik za dobnu skupinu 70-74 godina iznosio je 1,8, a za starije od 95 godina čak 25,6. Žene su imale nešto veći rizik za nastanak demencije od muškaraca. Viša edukacija pokazala se kao protektivan čimbenik, a socijalna klasa i život na selu ili u gradu nije pokazao utjecaj. Ispitanici koji su svoje zdravlje subjektivno ocijenili osrednjim ili lošim, imali su veći rizik za razvoj demencije. Konzumacija alkohola nije imala utjecaja, isto kao ni većina kardiovaskularnih bolesti: angina pectoris, klaudikacije, infarkt, tranzitorna ishemijska ataka (TIA), hipertenzija. Moždani udar i većina neuroloških i psihijatrijskih bolesti pokazali su povećanje rizika za razvoj demencije. Veća incidencija nije dokazana u ispitanika čiji su bliski srodnici bolovali od demencije (103).

9. DEPRESIJA KAO ČIMBENIK KOJI UBRZAVA KOGNITIVNO PROPADANJE U DEMENCIJI

Veliki depresivni poremećaj je čest komorbiditet u osoba koje boluju od demencije i u različitim istraživanjima je dokazano da njegova prevalencija iznosi 30-50% (104). Već postoje dokazi da depresija povećava rizik od nastajanja demencije te da je depresija u starijih ljudi povezana s teškoćama pamćenja te promjenama u hipokampusu i prefrontalnom korteksu (105). Proučavanjem 313 korisnika staračkog doma u Manhattanu, provedeno je istraživanje o utjecaju depresije na tijek i progresiju demencije. Ispitanici su bili stariji od 54 godine (srednje dobi 87 godina) i prikupljeni su podaci o njihovom spolu i stupnju obrazovanja te rezultati minimalno 2 MMSE testa. Čak 192 ispitanika su imala demenciju, a još 27 ih je razvilo demenciju do kraja razdoblja praćenja od 36 mjeseci. 48 ispitanika imalo je povijest depresije, a njih 30 tešku depresiju. Ispitanici

s demencijom su u prosjeku nakon tri godine imali 13,7 bodova manji rezultat na MMSE-u, dok je kod onih sa komorbidnom depresijom taj rezultat bio za još 2,7 bodova manji. Ispitanici bez depresije i demencije u razdoblju praćenja su izgubili prosječno 4 boda na MMSE-u.

Neovisno o utjecaju dobi, spola i razine obrazovanja, ispitanici s demencijom su imali ubrzano kognitivno propadanje, a isti rezultat je uočen i kod ispitanika s depresijom. Osim toga, prisutnost demencije i depresije u istog ispitanika dodatno je pojačala brzinu kognitivnog propadanja (106).

Drugo istraživanje provedeno na 56 ispitanika starijih od 60 godina koji su imali anamnezu velikog depresivnog poremećaja i 40 ispitanika bez depresije, imalo je za cilj utvrditi postojanje i perzistiranje kognitivnog deficita za vrijeme i nakon depresivne epizode. Nitko od ispitanika nije imao postavljenu dijagnozu demencije. Evaluacija ispitanika učinjena je na početku istraživanja i godinu dana kasnije, nakon što je kod depresivnih ispitanika depresija bila kontrolirana i u remisiji. U početnom ispitivanju, kod 30% depresivnih i 10% ispitanika bez depresije utvrđen je kognitivni deficit. Za godinu dana taj je postotak u skupini depresivnih iznosio 44,6%, a kod onih bez depresije 7,5%. Kognitivni deficit kod depresivnih ispitanika nije se popravio nakon poboljšanja poremećaja raspoloženja, čak je utvrđen i kod nekih kod kojih nije bio prisutan na početku istraživanja. Bio je prisutan u svih 5 ispitivanih domena (govor, memorija, vidno-prostorne funkcije, izvršne funkcije, psihomotorna brzina), a najviše u vidno-prostornim funkcijama, brzini procesiranja informacija i memoriji. Pretpostavka autora je da se kognitivni deficit pogoršao zbog razvoja neuropatoloških promjena tipičnih za AD ili promjena povezanih sa cerebrovaskularnom bolešću koje mogu imati direktni utjecaj na razvoj simptoma depresije i kognitivnog propadanja (107). S druge strane, mnogi ispitanici su možda već bili u prodromalnoj fazi AD-a na početku ispitivanja i pogoršanje kognitivnog deficita u tom slučaju predstavlja progresiju bolesti (108).

10. UTJECAJ TERAPIJE NA ISHOD DEPRESIJE I DEMENCIJE

10.1. FARMAKOLOŠKA I NEFARMAKOLOŠKA TERAPIJA DEPRESIJE U STARIJIH OSOBA S VELIKIM DEPRESIVNIM POREMEĆAJEM

Depresija u starijoj dobi je značajan uzrok onesposobljenosti i gubitka kvalitete života. Povećava rizik od mnogih drugih bolesti i u najtežim slučajevima može završiti samoubojstvom. Starenjem dolazi do gubitka snage i sposobnosti izvršavanja nekih poslova, razvoja kroničnih bolesti i umirovljenja što sve može pridonijeti razvoju depresije. Antidepresivi su dokazano korisni lijekovi u liječenju poremećaja raspoloženja u općoj populaciji, ali njihova efikasnost i nuspojave nisu dovoljno istraženi kod starijih ljudi. Starenjem se mijenja farmakokinetika pojedinih lijekova, postoji multimorbiditet, postoji veća mogućnost za interakciju lijekova, veći je rizik od pada zbog slabije stabilnosti i pojačana je osjetljivost na nuspojave (109).

Proučavanjem efikasnosti različitih antidepresiva na osobama starijim od 65 godina zaključeno je da kvetiapin i duloksetin daju najbolji terapijski odgovor (poboljšanje u barem 50% depresivnih simptoma). Fluoksetin, tianeptin, nortriptilin i maprotilin su se pokazali najmanje učinkovitim. Mirtazapin i duloksetin, i posebno kvetiapin, su dali najbolje rezultate u postizanju remisije. Najviše prekida terapije bilo je kod fluoksetina i amitriptilina, a najmanje kod kvetiapina i duloksetina. Kvetiapin je pokazao značajno poboljšanje kvalitete života u usporedbi sa placeboom i ostalim istraživanim lijekovima, a samo bupropin je bio povezan sa poboljšanjem u socijalnom funkcioniranju (109).

Što se tiče nuspojava, duloksetin, reboksetin, mirtazapin, amitriptilin i imipramin su povezani sa više antikolinergičkih nuspojava u usporedbi sa placeboom i ostalim lijekovima. Najmanje nuspojava imali su fluoksetin, sertralin i milnacipran. Venlafaksin je izazvao značajno manje anksioznih simptoma u usporedbi s fluoksetinom i paroksetinom. Milnacipran i imipramin su izazvali najmanje nuspojava u vidu proljeva, a imipramin najmanje dispeptičkih tegoba. Duloksetin, venlafaksin i imipramin su značajno češće uzrokovali vrtoglavicu, a najboljim se pokazao tianeptin. Imipramin, duloksetin, reboksetin i venlafaksin uzrokovali su hiperhidrozu, a boljima su se pokazali mirtazapin i paroksetin. Najmanji postotak nesanice zabilježen je uz primjenu maprotilina i mianserina, a najmanje

problema s mokrenjem su uzrokovali citalopram i fluoksetin. Što se tiče muskuloskeletnih nuspojava, najboljim se pokazao imipramin. Fluoksetin, escitalopram, vortiooksetin, sertralin, venlafaksin i duloksetin su povezani sa češćom mučninom, a najboljima su se pokazali mirtazapin i amitriptilin. Duloksetin, escitalopram, kvetiapin, mianserin, maprotilin i nortriptilin su izazvali jaču sedaciju od reboksetina, paroksetina, milnaciprana i mirtazapina. Amitriptilin je češće uzrokovao debljanje od fluoksetina, nortriptilina i sertralina. Što se tiče dugoročnih rezultata, duloksetin se dokazao uspješnim u dugoročnom kontroliranju depresivnih simptoma i imao je malo prekida terapije zbog neefikasnosti, ali značajno više zbog antikolinergičkih nuspojava (109).

Istraživanja provedena na temu nefarmakološke terapije su još uvijek malobrojna i s malim uzorcima. Ipak, postoje dokazi o korisnosti nekih metoda u poboljšanju kvalitete života oboljelih od demencije.

Umjetničko izražavanje potiče kreativnost oboljelih i pokazuje blagotvorno djelovanje u kontroli nekih simptoma demencije (110). Zabilježeni su i smirujuće djelovanje, poboljšana suradljivost i bolja komunikacija sa oboljelom osobom (111).

Kompetitivni trening pamćenja pokazao se uspješnim u smanjenju depresivnih simptoma i znatno rjeđem prekidu terapije u usporedbi s konvencionalnim liječenjem (112). Također, terapijske grupe u staračkim domovima pokazale su se korisnima u smanjenju depresivnih simptoma, boljem socijalnom funkcioniranju i poboljšanju kvalitete života (113). Kognitivno-bihevioralna terapija nije se pokazala uspješnijom od konvencionalne terapije i placeba u kontroli depresivnih simptoma starijih ljudi (114). Korištenjem nefarmakoloških tehnika kao nadopune farmakološkoj terapiji, moguće je potencijalno smanjiti broj i ozbiljnost nuspojava antidementiva (115, 116).

Zaključno, kod promatranja primarnog odgovora na terapiju, kvetiapin i duloksetin su se pokazali značajno boljima od placeba, a korisnost je dokazana i kod agomelatina, imipramina i vortiooksetina. Ograničeni dokazi koji su dostupni u vezi nefarmakološke terapije sugeriraju korisnost kompetitivnog treninga pamćenja, terapijskih grupa u staračkim domovima i dugoročne suradnje različitih profesionalaca koji brinu za bolesnike (109).

10.2. UTJECAJ TERAPIJE ANTIDEPRESIVIMA NA PROGRESIJU BLAGOG KOGNITIVNOG DEFICITA U AD-u

Blagi kognitivni deficit je stanje u kojem postoji poremećaj u kognitivnom funkcioniranju koji nije dovoljno izražen da bi se moglo postaviti dijagnozu demencije (36). Ipak, postoji visoki rizik od progresije MCI-a u AD. Pravovremeno propisivanje terapije može odužiti ovaj proces, smanjiti troškove zbrinjavanja i poboljšati kvalitetu života osoba s MCI-om (117).

Pokusima na životinjskim modelima došlo se do zaključka da bi SIPPSS-i mogli biti korisni u smanjenju stvaranja amiloidnih plakova i usporavanju progresije kognitivnog deficita (118-120). Kod ljudi je dokazano da je dugotrajna terapija citalopramom povezana sa manjim depozitima amiloida u mozgu (118), a akutna terapija istim lijekom je smanjila stvaranje novih depozita (121).

Rezultati kliničkih istraživanja su nešto manje konkluzivni. Jedna retrospektivna analiza provedena na ispitanicima koji su imali dijagnozu depresije, pokazala je nižu incidenciju AD-a kod ispitanika liječenih prvom generacijom antidepresiva u usporedbi sa neliječenima, SIPPSS terapijom ili inhibitorima ponovne pohrane noradrenalina (122). Drugo istraživanje je pokazalo da je terapija SIPPSS-ima povezana s odgođenim početkom demencije i većom dugovječnošću osoba s Downovim sindromom koji inače imaju vrlo visok rizik od razvoja AD (123).

Da bi se odredio utjecaj različitih antidepresiva na progresiju MCI-a u AD, u istraživanju provedenom 2018., ispitanici su podijeljeni u kategorije: depresivni koji su dobivali SIPPSS-e, depresivni koji su dobivali ostale antidepresive i depresivni koji nisu liječeni farmakološki. Kumulativna vjerojatnost za progresiju u AD se pokazala najmanjom u grupi liječenoj SIPPSS. Proučavanjem povezanosti duljine terapije i progresije MCI-a u AD došlo se do zaključka da dugotrajna terapija SIPPSS (>1.610 dana) pokazuje bolje rezultate od kratkotrajne ili terapije drugim antidepresivima. Odgoda progresije MCI-a u AD je bila oko tri godine (124).

Različita istraživanja su dala drugačija objašnjenja mehanizma utjecaja SIPPSS-a na stvaranje amiloidnih depozita u mozgu. Neki smatraju da poticanjem djelovanja α -

sekretaze i posljedičnom razgradnjom APP-a smanjuju produkciju amiloida. S druge strane, u mnogo istraživanja nije dokazana niža razina amiloida u mozgu ispitanika koji su bili na dugotrajnoj terapiji SIPPS-ima (124). To ide u prilog zaključku da postoji mehanizam djelovanja SIPPS-a koji je neovisan o α -sekretazi, a mogao bi uključivati modulaciju upale u mozgu (125), otpuštanje acetilkolina (126), neurodegeneraciju ili neurogenezu (127).

SIPPS-i su se pokazali učinkovitima u moduliranju glavnih proinflamatornih čimbenika kao TNF- α , IL-1, IL-6 i oksidativnog stresa (128).

Smatra se da povećane koncentracije serotonina u sinapsama aktiviraju 5-HT₄ receptore i time povećavaju otpuštanje acetilkolina (129) što poništava učinke snižene razine acetilkolina u AD. Budući da serotoninergički učinci nisu ograničeni samo na SIPPS-e, još uvijek nije jasno zašto i ostali antidepresivi ne pokazuju istu odgodu progresije MCI-a u AD. Nedavna proučavanja sugeriraju da SIPPS-i povećavaju količinu BDNF-a (130), a s druge strane postoje dokazi da depresija djeluje negativno na neurogenezu smanjujući količinu BDNF-a i VEGF-a (131). Ne može se isključiti ni da SIPPS-i povoljno utječu na endotelnu disfunkciju i učinkovitiji su u suzbijanju ostalih simptoma depresije: poremećaja sna, apetita i uhranjenosti, koji također utječu na razvoj demencije (132).

10.3. UTJECAJ TERAPIJE ANTIDEPRESIVIMA NA PROGRESIJU DEMENCIJE

Demencija je u novijem vremenu prepoznata kao značajan globalni javnozdravstveni problem s rastućom prevalencijom za koju se smatra da će u budućnosti biti još veća. Zbog toga što uzrokuje značajan i ireverzibilan pad kognitivnog funkcioniranja, rezultira velikim padom kvalitete života, kako za oboljele, tako i za njihove njegovatelje. Predstavlja i veliki financijski izazov za zdravstveni sustav. Zbog svih navedenih razloga, zadnjih godina je stavljen prioritet na bolje razumijevanje i istraživanje prevencije i što učinkovitijeg liječenja različitih tipova demencije i komorbiditeta. Prepoznato je da tek 1/3 od stvarnog broja oboljelih dobije dijagnozu neke od demencija (133).

Propisivanje antidepresiva oboljelima od demencije je u porastu i istraživanje iz 2017. pokazuje da ih je čak 36,6% na terapiji nekim antidepresivom (133).

Antidepresivi su pokazali slabiju učinkovitost kod bolesnika s demencijom, a smatra se da su razlozi tome razlike u prezentaciji depresije kao odvojenog entiteta i depresije u kombinaciji s demencijom (45).

Većini osoba s dijagnozom demencije propisani su antidementivi donepezil i memantin. U periodu od 2005. do 2015. propisivanje donepezila povećalo se četiri puta, a memantina čak sedam puta. Također, povećalo se i propisivanje ova dva lijeka u kombinaciji. Antidementivi su češće propisivani bolesnicima koji boluju od AD-a nego bolesnicima s dijagnozom neke druge demencije. Propisivanje antipsihotika bolesnicima s dijagnozom demencije se značajno smanjilo, pogotovo kad se radi o starijim (tipičnim) antipsihoticima. Propisivanje antidepresiva se u desetogodišnjem periodu povećalo za 8% (133).

Iako su neka istraživanja došla do zaključka da terapija antidepresivima ne usporava progresiju demencije, novije istraživanje iz 2017. pokazuje da uzimanje citaloprama u periodu od 4 godine ili duže odgađa progresiju MCI-a u AD za otprilike tri godine (124). Druga istraživanja na miševima i zdravim dobrovoljcima pokazala su da citalopram smanjuje pojavnost amiloidnih plakova koji su karakterističan neuropatološki nalaz kod AD-a (45).

Kod osoba s MCI-om je još uvijek moguće provoditi kognitivnu-bihevioralnu ili neku drugu psihoterapiju, ali rezultati postaju sve slabiji sa pogoršanjem njihovog stanja. Bolesnici s uznapredovalom demencijom mogu imati koristi od promjene životnog stila poput uključivanja u socijalne aktivnosti i otklanjanja čimbenika koji ih čine anksioznima i iritabilnima. U nedavno provedenom istraživanju dokazano je da je manjak socijalne interakcije povezan s depresivnim simptomima kod osoba s blagom i umjereno uznapredovalom demencijom. Što je bila veća subjektivna percepcija razine socijalne izolacije, to su ozbiljniji bili depresivni simptomi (134).

Drugo istraživanje je pokazalo da povećanje izlaganja danjem svjetlu dovodi do smanjenja depresivnih simptoma kod oboljelih od demencije. Ispitanici koji su se dva sata dnevno družili u sobama u kojima su bili izloženi danjem svjetlu su pokazali niže rezultate na testovima za otkrivanje depresije od ispitanika koji su se družili u sobama u kojima je svjetlo bilo umjetno (135).

10.4. INTERVENCIJSKA PSIHIJARIJA U TERAPIJI DEMENCIJE

Bihevioralni i psihološki simptomi demencije uključuju apatiju, depresiju, anksioznost, deluzije, halucinacije, seksualnu i socijalnu dezinhibiciju, poremećaj spavanja, agresiju, agitaciju i ostala neprimjerena ponašanja (136). U jednom istraživanju dokazano je da su ti simptomi prisutni kod čak 50% dementnih osoba u trenutku ispitivanja, a 90% oboljelih u anamnezi navode da su u nekom trenutku svoje bolesti patili od njih. (137). Etiopatogeneza je multifaktorijalna i uključuje biološke čimbenike (neuropatološke promjene mozga, promjene neuromodulacije, komorbiditete, bol, čimbenike ličnosti) i nebiološke čimbenike kao npr. okolišne stresore (136). Farmakološka terapija je vrlo ograničene efikasnosti te se nefarmakološka terapija smatra prvim izborom u kontroli spomenutih simptoma (138). Postoje rastući dokazi da bi tehnike intervencijske psihijatrije mogle biti korisne zbog pretpostavke da djeluju na poremećaj neuromodulacije koji uključuje dopaminergičke, noradrenergičke, glutamatergičke, GABA-ergičke i serotoninergičke puteve prijenosa (136).

10.4.1. ELEKTROKONVULZIVNA TERAPIJA

Elektrokonvulzivna terapija (EKT) se sastoji od provođenja električne struje kroz mozak čime se stvara kratki generalizirani napadaj koji ima terapeutsko djelovanje (139). Smatra se najkorisnijom terapijom za kontrolu akutnog teškog depresivnog poremećaja i vrlo učinkovito smanjuje suicidalne namjere nakon dva tjedna terapije (140). Osim toga, koristi se i u brojnim drugim poremećajima (bipolarni, shizofrenija, katatonija, poremećaji autističnog spektra, ...) (139). Iako precizan mehanizam djelovanja nije poznat, postoje dokazi da povećava koncentraciju GABA-e zbog čega ima povoljan učinak u poremećajima povezanim sa sniženom koncentracijom GABA-e u mozgu (apatiji povezanoj s demencijom i depresiji) (141). Potvrđeno je i da EKT pojačava prokrvljenost cingularnog, medijalnog frontalnog korteksa i talamusa (142), te povećava razinu BDNF-a i normalizira funkciju osi hipotalamus-hipofiza-nadbubrežna žlijezda. (143) Nekoliko prikaza slučajeva potvrdilo je sigurnost i efikasnost EKT-a u terapiji agitacije, agresije

(144), depresije otporne na terapiju (145) i pozitivnih i negativnih psihotičnih simptoma (146). EKT je dokazano efektivan u kratkom vremenskom periodu, dobro se podnosi i razmjerno rijetko dovodi do nuspojava od kojih su najčešći: fibrilacija atrija, blago snižene kognitivne sposobnosti, somnolencija, glavobolja i retencija urina. Proučavanjem utjecaja EKT-a na starije osobe, nije utvrđena manja efektivnost ili jače izražene nuspojave u usporedbi s općom populacijom što ju čini vrijednim terapijskim alatom (147).

10.4.2. PONAVLJAJUĆA TRANSKRANIJALNA MAGNETSKA STIMULACIJA

rTMS (*repetitive transcranial magnetic stimulation*) je neuromodulatorna tehnika koja koristi elektromagnetsku indukciju električnog polja za depolarizaciju neurona. Ponavljajućim tretmanima moguće je promijeniti ekscitabilnost neurona moždane kore sa duljim inhibitornim ili ekscitatornim učinkom (148).

Glavna indikacija za rTMS je veliki depresivni poremećaj otporan na terapiju (neuspjelo liječenje sa minimalno dva različita lijeka) (149). rTMS se dokazano dobro podnosi i oboljeli ga preferiraju u odnosu na EKT zbog manje nuspojava. S druge strane, EKT se pokazao nešto učinkovitijim u kontroli depresivnih simptoma (150). Najbolji rezultati dobiveni su ekscitatornom stimulacijom lijevog dorzolateralnog prefrontalnog korteksa što bi moglo biti značajno i za kontrolu BPSD-a (*Behavioural and Psychological Symptoms of Dementia*) (151). Istraživanje provedeno na malom uzorku od 26 ispitanika s dijagnozom AD dokazalo je efikasnost ekscitatorne stimulacije dorzolateralnog prefrontalnog korteksa u poboljšanju kognitivnih funkcija i kontroli BPSD-a (152). Halucinacije su povezane s prolaznom hiperaktivnosti pojedinih regija u temporalnom, frontalnom i parijetalnom režnju te postoje preliminarni dokazi da je inhibitorni rTMS koristan u suzbijanju halucinatornih simptoma (153). Obećavajući dokazi postoje i u slučaju apatije (154).

Najčešća nuspojava rTMS-a je lokalna bol i neugoda, ali ona je obično blaga i dobro odgovara na analgeziju. Rizik od generaliziranih ili parcijalnih napadaja i psihotičnih simptoma je vrlo mali. Nisu zabilježene nuspojave vezane uz kogniciju (155).

10.4.3. TRANSKRANIJALNA STIMULACIJA ISTOSMJERNOM STRUJOM

tDCS (*transcranial direct current stimulation*) se provodi pomoću dvije spužvaste elektrode smještene na točno određena mjesta na svodu lubanje. Između elektroda teče istosmjerna struja što mijenja polariziranost membrana neurona i utječe na promjenu praga za stvaranje akcijskog potencijala. Osim toga, smatra se da djeluje i na migraciju stanica, orijentaciju, diferencijaciju, metabolizam, upalu, neurogenezu, neuroplastičnost i angiogenezu (156).

Dokazano je da 10 tDCS tretmana provedenih kroz pet dana poboljšava depresivne simptome kod oboljelih s teškom depresijom rezistentnom na terapiju, a najbolji se rezultati postižu u kombinaciji sa farmakoterapijom (157). Dokazan je i pozitivan učinak na smanjenje halucinacija kod bolesnika koji pate od shizofrenije (158). Što se tiče korištenja u terapiji BPSD-a još uvijek postoji manjak istraživanja koji bi potvrdili korisnost ove metode iako postoje dokazi da dovodi do kognitivnog poboljšanja u bolesnika s ozljedom mozga (159). tDCS je siguran postupak i nuspojave su blage i prolazne, a uključuju svrbež, trnce i glavobolju (160).

10.4.4. DUBOKA MOŽDANA STIMULACIJA

Duboka moždana stimulacija (*deep brain stimulation*, DBS) je invazivna tehnika implantiranja jedne ili više elektroda u specifična područja mozga pod nadzorom neuroslikovnih metoda što uzrokuje modulaciju neuronalne aktivnosti ovisno o lokalizaciji i intenzitetu stimulacije (161)

Postoje dokazi o korisnosti ove metode u refrakternoj depresiji i opsesivno-kompulzivnom poremećaju (OKP) (162) te istraživanje na malom broju ispitanika sa AD-om koje je potvrdilo usporenje kognitivnog propadanja nakon 6 i 12 mjeseci terapije kod nekih ispitanika (163). Nedostaju čvrsti dokazi o korisnosti ove metode kod bolesnika oboljelih od depresije i BPSD-a (139).

10.4.5. STIMULACIJA ŽIVCA VAGUSA

Stimulacija živca vagusa je terapijska mjera nedavno odobrena za terapiju depresije rezistentne na farmakološku terapiju. Može se provoditi invazivnim putem, kirurškom implantacijom potkožnog stimulatora u lijevu torakalnu regiju ili neinvazivno, aplikacijom stimulatora na ušnu školjku pomoću kvačice za uho (164). Poboljšanje poremećaja raspoloženja opaženo je već nakon 10 tjedana terapije, a ukupno potrebno trajanje terapije je iznosilo između 24 i 96 tjedana (165). Dva istraživanja koja su proučavala efikasnost kod bolesnika s AD-om zabilježila su poboljšanje u rezultatu MMSE testa (166, 167), a istraživanja o korisnosti kod BPSD-a još uvijek ne postoje.

Zaključno, EKT je intervencijska tehnika za koju je prikupljeno najviše dokaza o učinkovitosti u BPSD-u i pozitivnom djelovanju na depresivne simptome, agresiju, apatiju i halucinacije. rTMS daje mogućnost neuromodulacije i dobru podnošljivost, a za tDCS i VNS (*vagus nerve stimulation*) još uvijek postoji premalo dokaza da bi se mogao iznijeti jasan zaključak. DBS (bi mogao biti vrlo efektivan način terapije, ali dokazi koji govore u prilog njegove korisnosti su još uvijek premali da bi opravdali korištenje invazivne tehnike (139).

11. ZAHVALE

Prvenstveno zahvaljujem svojem mentoru prof. dr. sc. Ninoslavu Mimici i dr. sc. Dubravki Kalinić koji su me savjetovali i pomagali pri izradi ovog diplomskog rada.

Zahvaljujem se svojim roditeljima koji su od početka vjerovali u mene i naučili me da mogu postići sve što dovoljno želim i za što se dovoljno potrudim. Bez njih sada ne bih bila na kraju ovog studija.

Posebnu zahvalu zaslužuju i moji najbolji prijatelji i dečko s kojima sam proslavila svaki položen ispit i koji su bili tu za mene u svim teškim i lijepim trenucima.

Za kraj, zahvaljujem svim svojim profesorima i predavačima koji su se tijekom mog obrazovanja potrudili odvojiti vremena za studente i naučiti nas znanjima i tehnikama kojima ćemo jednog dana možda spasiti nečiji život.

Velika hvala svima!

12. LITERATURA

1. Mihaljević-Peleš A. Poremećaji raspoloženja. U: Begić D, Jukić V, Medved V. (ur). Psihijatrija. Zagreb: Medicinska naklada, 2015. str. 160-76.
2. Semple D, Smyth R. Oxford handbook of psychiatry. 2. izd. Oxford; New York: Oxford University Press; 2009. Xxiv, 977.
3. Begić D. Psihopatologija. 3. izd. Zagreb: Medicinska naklada, 2016.
4. American Psychiatric Association. DSM-5. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. Washington, DC: American Psychiatric Association, 2013.
5. MKB-10 – Mediatelly Baza Lijekova [Internet]. [pristupljeno 10.06.2020.]. Dostupno na: <https://mediately.co/hr/icd/>
6. Stein DJ, Szatmari P, Gaebel W, Berk M, Vieta E, Maj M i sur. Mental, behavioral and neurodevelopmental disorders in the ICD-11: an international perspective on key changes and controversies. BMC Med 2020;18(1):21.
7. National Collaborating Centre for Mental Health (UK). Depression in adults with a chronic physical health problem: Treatment and management. [Internet] Leicester (UK): British Psychological Society; 2010. (NICE Clinical Guidelines, No. 91.) Appendix 12, The classification of depression and depression rating scales/questionnaires. [pristupljeno 13.05.2020.] Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK82926/>
8. Tolentino JC, Schmidt SL. DSM-5 Criteria and Depression Severity: Implications for Clinical Practice. Front Psychiatry 2018;9:450.
9. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Depression: The Treatment and Management of Depression in Adults [Internet] London: NICE; 2009. (NICE Clinical Guidelines, No. 90) [pristupljeno 16.06.2020.] Dostupno na: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg90>

10. Mimica N. Organski duševni poremećaji. U: Begić D, Jukić V, Medved V. (ur.) Psihijatrija. Zagreb: Medicinska naklada, 2015, str. 82-102.
11. Tomek-Roksandić S, Mimica N, Kušan Jukić M i sur. Alzheimerova bolest i druge demencije. Zagreb: Medicinska naklada, 2017.
12. Bartus RT, Dean RL 3rd, Beer B, Lippa AS. The cholinergic hypothesis of geriatric memory dysfunction. *Science* 1982;217(4558):408-14.
13. Hardy JA, Higgins GA. Alzheimer's disease: the amyloid cascade hypothesis. *Science* 1992;256(5054):184-5.
14. Goedert M, Spillantini MG, Jakes R, Rutherford D, Crowther RA. Multiple isoforms of human microtubule-associated protein tau: sequences and localization in neurofibrillary tangles of Alzheimer's disease. *Neuron* 1989;3(4):519-26.
15. Boban M, Malojčić B, Mimica N, Vuković S, Zrilić I, Hof PR i sur. The reliability and validity of the mini-mental state examination in the elderly Croatian population. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2012;33(6):385-92.
16. Bažadona D, Fabek I, Babić Leko M, Bobić Rasonja M, Kalinić D, Bilić E i sur. A non-invasive hidden-goal test for spatial orientation deficit detection in subjects with suspected mild cognitive impairment. *J Neurosci Methods* 2020;332(108547):1-14. doi: 10.1016/j.jneumeth.2019.108547.
17. Kiđemet-Piskač S, Babić Leko M, Blažeković A, Langer Horvat L, Klepac N, Sonicki Z i sur. Evaluation of cerebrospinal fluid phosphorylated tau₂₃₁ as a biomarker in the differential diagnosis of Alzheimer's disease and vascular dementia. *Verzija 2. CNS Neurosci Ther* 2018;24(8):734-40. doi:10.1111/cns.12814.
18. Cui CC, Sun Y, Wang XY, Zhang Y, Xing Y. The effect of anti-dementia drugs on Alzheimer disease-induced cognitive impairment: A network meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2019;98(27):e16091.
19. Folnegović-Šmalc V, Mimica N, Makarić G, Varda R, Silić A. Croatian therapeutic algorithm for treatment of Alzheimer's disease. *Neurol Croat* 2006;55(suppl 4):38.
20. Mimica N, Presecki P. How do we treat people with dementia in Croatia. *Psychiatr Danub* 2010;22(2):363-6.
21. Boban M, Malojčić B, Mimica N, Vuković S, Zrilić I. The frontal assessment battery in the differential diagnosis of dementia. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 2012;25(4):201-7.

22. Brucki SMD, Ferraz AC, de Freitas GR, Massaro AR, Radanovic M, Schultz RR; Working Group on Alzheimer's Disease and Vascular Dementia of the Brazilian Academy of Neurology. Treatment of vascular dementia. Recommendations of the Scientific Department of Cognitive Neurology and Aging of the Brazilian Academy of Neurology. *Dement Neuropsychol* 2011;5(4):275-87.
23. Warren JD, Rohrer JD, Rossor MN. Clinical review. Frontotemporal dementia. Version 2. *BMJ* 2013;347:f4827.
24. Rabinovici GD, Miller BL. Frontotemporal lobar degeneration: epidemiology, pathophysiology, diagnosis and management. *CNS Drugs* 2010;24(5):375-98.
25. Rohrer JD, Guerreiro R, Vandrovcova J, Uphill J, Reiman D, Beck J i sur. The heritability and genetics of frontotemporal lobar degeneration. *Neurology* 2009;73(18):1451-6.
26. Rohrer JD, Warren JD. Phenotypic signatures of genetic frontotemporal dementia. *Curr Opin Neurol* 2011;24(6):542-9.
27. Hodges JR, Patterson K. Semantic dementia: a unique clinicopathological syndrome. *Lancet Neurol* 2007;6(11):1004-14.
28. Gorno-Tempini ML, Hillis AE, Weintraub S, Kertesz A, Mendez M, Cappa SF i sur. Classification of primary progressive aphasia and its variants. *Neurology* 2011;76(11):1006-14.
29. Rohrer JD, Rossor MN, Warren JD. Syndromes of nonfluent primary progressive aphasia: a clinical and neurolinguistic analysis. *Neurology* 2010;75(7):603-10.
30. Outeiro TF, Koss DJ, Erskine D, Walker L, Kurzawa-Akanbi M, Burn D i sur. Dementia with Lewy bodies: an update and outlook. *Mol Neurodegener* 2019;14(1):5.
31. Vann Jones SA, O'Brien JT. The prevalence and incidence of dementia with Lewy bodies: a systematic review of population and clinical studies. *Psychol Med* 2014;44(4):673-83.
32. McKeith IG, Boeve BF, Dickson DW, Halliday G, Taylor JP, Weintraub D i sur. Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies: Fourth consensus report of the DLB Consortium. *Neurology* 2017;89(1):88-100.
33. Hershey LA, Coleman-Jackson R. Pharmacological Management of Dementia with Lewy Bodies. *Drugs Aging* 2019;36(4):309-19.

34. Bennett S, Thomas AJ. Depression and dementia: cause, consequence or coincidence? *Maturitas* 2014;79(2):184-90.
35. Diniz BS, Butters MA, Albert SM, Dew MA, Reynolds CF 3rd. Late-life depression and risk of vascular dementia and Alzheimer's disease: systematic review and meta-analysis of community-based cohort studies. *Br J Psychiatry* 2013;202(5):329-35.
36. Winblad B, Palmer K, Kivipelto M, Jelic V, Fratiglioni L, Wahlund LO i sur. Mild cognitive impairment--beyond controversies, towards a consensus: report of the International Working Group on Mild Cognitive Impairment. *J Intern Med* 2004;256(3):240-6.
37. Chi S, Wang C, Jiang T, Zhu XC, Yu JT, Tan L. The prevalence of depression in Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis. *Curr Alzheimer Res* 2015;12(2):189-98.
38. Dai Z, He Y. Disrupted structural and functional brain connectomes in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Neurosci Bull* 2014;30(2):217-32.
39. Yu Y, Li Z, Lin Y, Yu J, Peng G, Zhang K, Jia X, Luo B. Depression Affects Intrinsic Brain Activity in Patients With Mild Cognitive Impairment. *Front Neurosci* 2019;13:1333.
40. Airaksinen E, Wahlin A, Forsell Y, Larsson M. Low episodic memory performance as a premorbid marker of depression: evidence from a 3-year follow-up. *Acta Psychiatr Scand* 2007;115(6):458-65.
41. Talarowska M, Florkowski A, Zboralski K, Berent D, Wierzbński P, Gałecki P. Auditory-verbal declarative and operating memory among patients suffering from depressive disorders - preliminary study. *Adv Med Sci* 2010;55(2):317-27.
42. Biringer E, Lundervold A, Stordal K, Mykletun A, Egeland J, Bottlender R i sur. Executive function improvement upon remission of recurrent unipolar depression. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2005;255(6):373-80.
43. Gałecki P, Talarowska M, Anderson G, Berk M, Maes M. Mechanisms underlying neurocognitive dysfunctions in recurrent major depression. *Med Sci Monit* 2015;21:1535-47.
44. Thomas AJ, O'Brien JT. Depression and cognition in older adults. *Curr Opin Psychiatry* 2008;21(1):8-13.
45. Rubin R. Exploring the Relationship Between Depression and Dementia. *JAMA*

2018;320(10):961-2.

46. Cummings JL, Arciniegas DB, Brooks BR, Herndon RM, Lauterbach EC, Piroo EP i sur. Defining and diagnosing involuntary emotional expression disorder. *CNS Spectr* 2006;11(S6):1-7.

47. Dark FL, McGrath JJ, Ron MA. Pathological laughing and crying. *Aust N Z J Psychiatry* 1996;30(4):472-9.

48. Mimica N, Presečki P, Mimica Ne: Involuntary emotional expression disorder in dementia. *Neurol Croat* 2006; 55: 47.

49. Mimica N, Drmić S, Presecki P. Involuntary emotional expression disorder in Alzheimer's disease – psychopharmacotherapy aspects. *Psychiatr Danub* 2009;21(3):425-8.

50. 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(5):530-8.

51. Hickie I, Scott E, Wilhelm K, Brodaty H. Subcortical hyperintensities on magnetic resonance imaging in patients with severe depression--a longitudinal evaluation. *Biol Psychiatry* 1997;42(5):367-74.

52. Fernández Martínez M, Castro Flores J, Pérez de Las Heras S, Mandaluniz Lekumberri A, Gordejuela Menocal M, Zarranz Imitizaldu JJ. Risk factors for dementia in the epidemiological study of Mungualde County (Basque Country-Spain). *BMC Neurol* 2008;8:39.

53. Brunnström H, Passant U, Englund E, Gustafson L. History of depression prior to Alzheimer's disease and vascular dementia verified post-mortem. *Arch Gerontol Geriatr* 2013;56(1):80-4.

54. Barnes DE, Yaffe K, Byers AL, McCormick M, Schaefer C, Whitmer RA. Midlife vs late-life depressive symptoms and risk of dementia: differential effects for Alzheimer disease and vascular dementia. *Arch Gen Psychiatry* 2012;69(5):493-8.

55. Holmquist S, Nordström A, Nordström P. The association of depression with subsequent dementia diagnosis: A Swedish nationwide cohort study from 1964 to 2016. *PLoS Med* 2020;17(1):e1003016.

56. Gracia-García P, de-la-Cámara C, Santabárbara J, Lopez-Anton R, Quintanilla MA,

Ventura T i sur. Depression and incident Alzheimer disease: the impact of disease severity. *Am J Geriatr Psychiatry* 2015;23(2):119-29.

57. Butters MA, Young JB, Lopez O, Aizenstein HJ, Mulsant BH, Reynolds CF 3rd i sur. Pathways linking late-life depression to persistent cognitive impairment and dementia. Version 2. *Dialogues Clin Neurosci* 2008;10(3):345-57.

58. Funderud I, Løvstad M, Lindgren M, Endestad T, Due-Tønnessen P, Meling TR i sur. Preparatory attention after lesions to the lateral or orbital prefrontal cortex--an event-related potentials study. *Brain Res* 2013;1527:174-88.

59. Vasques PE, Moraes H, Silveira H, Deslandes AC, Laks J. Acute exercise improves cognition in the depressed elderly: the effect of dual-tasks. *Clinics (Sao Paulo)* 2011;66(9):1553-7.

60. Castaneda AE, Marttunen M, Suvisaari J, Perälä J, Saarni SI, Aalto-Setälä T i sur. The effect of psychiatric co-morbidity on cognitive functioning in a population-based sample of depressed young adults. *Psychol Med* 2010;40(1):29-39.

61. Vinkers DJ, Gussekloo J, Stek ML, Westendorp RG, van der Mast RC. Temporal relation between depression and cognitive impairment in old age: prospective population based study. *BMJ* 2004;329(7471):881.

62. Airaksinen E, Wahlin A, Larsson M, Forsell Y. Cognitive and social functioning in recovery from depression: results from a population-based three-year follow-up. *J Affect Disord* 2006;96(1-2):107-10.

63. Wang J, Kim JM, Donovan DM, Becker KG, Li MD. Significant modulation of mitochondrial electron transport system by nicotine in various rat brain regions. *Mitochondrion* 2009;9(3):186-95.

64. McBride M. I'm not crazy, I'm just depressed: differential diagnosis of dementia vs. depression. *Kans Nurse* 2006;81(9):4-6.

65. Anderson G, Maes M. Reconceptualizing adult neurogenesis: role for sphingosine-1-phosphate and fibroblast growth factor-1 in co-ordinating astrocyte-neuronal precursor interactions. *CNS Neurol Disord Drug Targets* 2014;13(1):126-36.

66. Martínez-Arán A, Vieta E, Reinares M, Colom F, Torrent C, Sánchez-Moreno J i sur. Cognitive function across manic or hypomanic, depressed, and euthymic states in bipolar disorder. *Am J Psychiatry* 2004;161(2):262-70.

67. Kałwa A. Zaburzenia funkcji poznawczych w chorobie afektywnej dwubiegunowej [Cognitive dysfunctions in bipolar disorders]. *Psychiatr Pol* 2011;45(6):901-10.
68. Pilhatsch M, Vetter NC, Hübner T, Ripke S, Müller KU, Marxen M i sur. Amygdala-function perturbations in healthy mid-adolescents with familial liability for depression. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2014;53(5):559-68.e6.
69. Watkins E, Brown RG. Rumination and executive function in depression: an experimental study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002;72(3):400-2.
70. Talarowska M, Florkowski A, Gałecki P, Wysokiński A, Zboralski K. Funkcje poznawcze w depresji [Cognitive functions and depression]. *Psychiatr Pol* 2009;43(1):31-40.
71. Gualtieri CT, Johnson LG, Benedict KB. Neurocognition in depression: patients on and off medication versus healthy comparison subjects. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2006;18(2):217-25.
72. Lanting S, Haugrud N, Crossley M. The effect of age and sex on clustering and switching during speeded verbal fluency tasks. *J Int Neuropsychol Soc* 2009;15(2):196-204.
73. Lavender A, Watkins E. Rumination and future thinking in depression. *Br J Clin Psychol* 2004;43(Pt 2):129-42.
74. Barnes DE, Alexopoulos GS, Lopez OL, Williamson JD, Yaffe K. Depressive symptoms, vascular disease, and mild cognitive impairment: findings from the Cardiovascular Health Study. *Arch Gen Psychiatry* 2006;63(3):273-9.
75. Leonard BE. Inflammation, depression and dementia: are they connected? *Neurochem Res* 2007;32(10):1749-56.
76. Köhler S, Thomas AJ, Lloyd A, Barber R, Almeida OP, O'Brien JT. White matter hyperintensities, cortisol levels, brain atrophy and continuing cognitive deficits in late-life depression. *Br J Psychiatry* 2010;196(2):143-9.
77. Rapp MA, Schnaider-Berri M, Grossman HT, Sano M, Perl DP, Purohit DP i sur. Increased hippocampal plaques and tangles in patients with Alzheimer disease with a lifetime history of major depression. *Arch Gen Psychiatry* 2006;63(2):161-7.
78. Watson NF, Harden KP, Buchwald D, Vitiello MV, Pack AI, Strachan E i sur. Sleep duration and depressive symptoms: a gene-environment interaction. *Sleep*

2014;37(2):351-8.

79. Hansen MV, Madsen MT, Hageman I, Rasmussen LS, Bokmand S, Rosenberg J i sur. The effect of MELatOnin on Depression, anxietY, cognitive function and sleep disturbances in patients with breast cancer. The MELODY trial: protocol for a randomised, placebo-controlled, double-blinded trial. *BMJ Open* 2012;2(1):e000647.

80. Sharma AK, Mehta AK, Rathor N, Chalawadi Hanumantappa MK, Khanna N, Bhattacharya SK. Melatonin attenuates cognitive dysfunction and reduces neural oxidative stress induced by phosphamidon. *Fundam Clin Pharmacol* 2013;27(2):146-51.

81. Reiter RJ, Tan DX, Terron MP, Flores LJ, Czarnocki Z. Melatonin and its metabolites: new findings regarding their production and their radical scavenging actions. *Acta Biochim Pol* 2007;54(1):1-9.

82. Vreeburg SA, Hoogendijk WJ, van Pelt J, Derijk RH, Verhagen JC, van Dyck R i sur. Major depressive disorder and hypothalamic-pituitary-adrenal axis activity: results from a large cohort study. *Arch Gen Psychiatry* 2009;66(6):617-26.

83. Pavlides C, Nivón LG, McEwen BS. Effects of chronic stress on hippocampal long-term potentiation. *Hippocampus* 2002;12(2):245-57.

84. Anderson G, Kubera M, Duda W, Lasoń W, Berk M, Maes M. Increased IL-6 trans-signaling in depression: focus on the tryptophan catabolite pathway, melatonin and neuroprogression. *Pharmacol Rep* 2013;65(6):1647-54.

85. Konarski JZ, McIntyre RS, Kennedy SH, Rafi-Tari S, Soczynska JK, Ketter TA. Volumetric neuroimaging investigations in mood disorders: bipolar disorder versus major depressive disorder. *Bipolar Disord* 2008;10(1):1-37.

86. Canon ME, Crimmins EM. Sex differences in the association between muscle quality, inflammatory markers, and cognitive decline. *J Nutr Health Aging* 2011;15(8):695-8.

87. Sarandol A, Sarandol E, Eker SS, Erdinc S, Vatansever E, Kirli S. Major depressive disorder is accompanied with oxidative stress: short-term antidepressant treatment does not alter oxidative-antioxidative systems. *Hum Psychopharmacol* 2007;22(2):67-73.

88. Catena-Dell'Osso M, Bellantuono C, Consoli G, Baroni S, Rotella F, Marazziti D. Inflammatory and neurodegenerative pathways in depression: a new avenue for antidepressant development? *Curr Med Chem* 2011;18(2):245-55.

89. Satz P. Brain reserve capacity on symptom onset after brain injury: a formulation and

- review of evidence for threshold theory. *Neuropsychology* 1993;7:273-95.
90. Stern Y. What is cognitive reserve? Theory and research application of the reserve concept. *J Int Neuropsychol Soc* 2002;8(3):448-60.
91. 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(2):373-84.
92. Gatz JL, Tyas SL, St John P, Montgomery P. Do depressive symptoms predict Alzheimer's disease and dementia? *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2005;60(6):744-7.
93. Migneco O, Benoit M, Koulibaly PM, Dygai I, Bertogliati C, Desvignes P i sur. Perfusion brain SPECT and statistical parametric mapping analysis indicate that apathy is a cingulate syndrome: a study in Alzheimer's disease and nondemented patients. *Neuroimage* 2001;13(5):896-902.
94. Derouesné C, Lacomblez L. Diagnostic de la maladie d'Alzheimer à la phase prédéméntielle: possibilité et utilité [Diagnosis of Alzheimer's disease in the predementia phase: possibilities and benefits]. *Presse Med* 2000;29(30):1663-9.
95. Lenoir H, Dufouil C, Auriacombe S, Lacombe JM, Dartigues JF, Ritchie K i sur. Depression history, depressive symptoms, and incident dementia: the 3C Study. *J Alzheimers Dis* 2011;26(1):27-38.
96. Jajodia A, Borders A. Memory predicts changes in depressive symptoms in older adults: a bidirectional longitudinal analysis. *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci* 2011;66(5):571-81.
97. Mathers C, Boerma T, Fat DM. The global burden of disease: 2004 update. Geneva: World Health Organization; 2008.
98. World Health Organization and Alzheimer's Disease International. Dementia: a public health priority. London: Alzheimer's Disease International; 2012.
99. Heun R, Hein S. Risk factors of major depression in the elderly. *Eur Psychiatry* 2005;20(3):199-204.
100. Steffens DC, Skoog I, Norton MC, Hart AD, Tschanz JT, Plassman BL i sur. Prevalence of depression and its treatment in an elderly population: the Cache County study. *Arch Gen Psychiatry* 2000;57(6):601-7.
101. Lehtinen V, Joukamaa M. Epidemiology of depression: prevalence, risk factors and

treatment situation. *Acta Psychiatr Scand Suppl* 1994;377:7-10.

102. Roberts RE, Kaplan GA, Shema SJ, Strawbridge WJ. Does growing old increase the risk for depression? *Am J Psychiatry* 1997;154(10):1384-90.

103. Yip AG, Brayne C, Matthews FE; MRC Cognitive Function and Ageing Study. Risk factors for incident dementia in England and Wales: The Medical Research Council Cognitive Function and Ageing Study. A population-based nested case-control study. *Age Ageing* 2006;35(2):154-60.

104. Olin JT, Katz IR, Meyers BS, Schneider LS, Lebowitz BD. Provisional diagnostic criteria for depression of Alzheimer disease: rationale and background. *Am J Geriatr Psychiatry* 2002;10(2):129-41.

105. Rapp MA, Dahlman K, Sano M, Grossman HT, Haroutunian V, Gorman JM. Neuropsychological differences between late-onset and recurrent geriatric major depression. *Am J Psychiatry* 2005;162(4):691-8.

106. Rapp MA, Schnaider-Beeri M, Wysocki M, Guerrero-Berroa E, Grossman HT, Heinz A i sur. Cognitive decline in patients with dementia as a function of depression. *Am J Geriatr Psychiatry* 2011;19(4):357-63.

107. Sweet RA, Hamilton RL, Butters MA, Mulsant BH, Pollock BG, Lewis DA i sur. Neuropathologic correlates of late-onset major depression. *Neuropsychopharmacology* 2004;29(12):2242-50.

108. Bhalla RK, Butters MA, Mulsant BH, Begley AE, Zmuda MD, Schoderbek B i sur. Persistence of neuropsychologic deficits in the remitted state of late-life depression. *Am J Geriatr Psychiatry* 2006;14(5):419-27.

109. Krause M, Gutsmedl K, Bighelli I, Schneider-Thoma J, Chaimani A, Leucht S. Efficacy and tolerability of pharmacological and non-pharmacological interventions in older patients with major depressive disorder: A systematic review, pairwise and network meta-analysis. *Eur Neuropsychopharmacol* 2019;29(9):1003-1022.

110. Basting AD, Killick J. The arts and dementia care: A resource guide, Brooklyn: The National Centre for Creative Aging; 2003.

111. Mimica N, Kalinić D. Art therapy may be beneficial for reducing stress--related behaviours in people with dementia--case report. *Psychiatr Danub* 2011;23(1):125-8.

112. Ekkers W, Korrelboom K, Huijbrechts I, Smits N, Cuijpers P, van der Gaag M.

Competitive Memory Training for treating depression and rumination in depressed older adults: a randomized controlled trial. *Behav Res Ther* 2011;49(10):588-96.

113. Klug G, Hermann G, Fuchs-Nieder B, Panzer M, Haider-Stipacek A, Zapotoczky HG i sur. Effectiveness of home treatment for elderly people with depression: randomised controlled trial. *Br J Psychiatry* 2010;197(6):463-7.

114. Serfaty MA, Haworth D, Blanchard M, Buszewicz M, Murad S, King M. Clinical effectiveness of individual cognitive behavioral therapy for depressed older people in primary care: a randomized controlled trial. *Arch Gen Psychiatry* 2009;66(12):1332-40.

115. Mimica N, Presecki P. Side effects of approved antidementives. *Psychiatr Danub* 2009;21(1):108-13.

116. Mimica N, Presecki P. Current treatment options for people with Alzheimer's disease in Croatia. *Chem Biol Interact* 2010;187(1-3):409-10.

117. Alzheimer's Association. Changing the trajectory of Alzheimer's disease: How a treatment by 2025 saves lives and dollars. [Internet] Washington DC: Alzheimer's Association; 2015. [pristupljeno 16.04.2020.] Dostupno na: http://www.alz.org/alzheimers_disease_trajectory.asp

118. Cirrito JR, Disabato BM, Restivo JL, Verges DK, Goebel WD, Sathyan A i sur. Serotonin signaling is associated with lower amyloid- β levels and plaques in transgenic mice and humans. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2011;108(36):14968-73.

119. Shen F, Smith JA, Chang R, Bourdet DL, Tsuruda PR, Obedencio GP i sur. 5-HT(4) receptor agonist mediated enhancement of cognitive function in vivo and amyloid precursor protein processing in vitro: A pharmacodynamic and pharmacokinetic assessment. *Neuropharmacology* 2011;61(1-2):69-79.

120. Fisher JR, Wallace CE, Tripoli DL, Sheline YI, Cirrito JR. Redundant Gs-coupled serotonin receptors regulate amyloid- β metabolism in vivo. *Mol Neurodegener* 2016;11(1):45.

121. Sheline YI, West T, Yarasheski K, Swarm R, Jasielc MS, Fisher JR i sur. An antidepressant decreases CSF A β production in healthy individuals and in transgenic AD mice. *Sci Transl Med* 2014;6(236):236re4.

122. Kessing LV, Forman JL, Andersen PK. Do continued antidepressants protect against dementia in patients with severe depressive disorder? *Int Clin Psychopharmacol*

2011;26(6):316-22.

123. Tsiouris JA, Patti PJ, Flory MJ. Effects of antidepressants on longevity and dementia onset among adults with Down syndrome: a retrospective study. *J Clin Psychiatry* 2014;75(7):731-7.

124. Bartels C, Wagner M, Wolfsgruber S, Ehrenreich H, Schneider A; Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. Impact of SSRI Therapy on Risk of Conversion From Mild Cognitive Impairment to Alzheimer's Dementia in Individuals With Previous Depression. *Am J Psychiatry* 2018;175(3):232-41.

125. Su F, Yi H, Xu L, Zhang Z. Fluoxetine and S-citalopram inhibit M1 activation and promote M2 activation of microglia in vitro. *Neuroscience* 2015;294:60-8.

126. Brodney MA, Johnson DE, Sawant-Basak A, Coffman KJ, Drummond EM, Hudson EL i sur. Identification of multiple 5-HT₄ partial agonist clinical candidates for the treatment of Alzheimer's disease. *J Med Chem* 2012;55(21):9240-54.

127. Anacker C, Zunszain PA, Cattaneo A, Carvalho LA, Garabedian MJ, Thuret S i sur. Antidepressants increase human hippocampal neurogenesis by activating the glucocorticoid receptor. *Mol Psychiatry* 2011;16(7):738-50.

128. Walker FR. A critical review of the mechanism of action for the selective serotonin reuptake inhibitors: do these drugs possess anti-inflammatory properties and how relevant is this in the treatment of depression? *Neuropharmacology* 2013;67:304-17.

129. Fontana DJ, Daniels SE, Eglen RM, Wong EH. Stereoselective effects of (R)- and (S)-zacopride on cognitive performance in a spatial navigation task in rats. *Neuropharmacology* 1996;35(3):321-7.

130. Molendijk ML, Bus BA, Spinhoven P, Penninx BW, Kenis G, Prickaerts J i sur. Serum levels of brain-derived neurotrophic factor in major depressive disorder: state-trait issues, clinical features and pharmacological treatment. *Mol Psychiatry* 2011;16(11):1088-95.

131. Duman RS. Novel therapeutic approaches beyond the serotonin receptor. *Biol Psychiatry* 1998;44(5):324-35.

132. Bubu OM, Brannick M, Mortimer J, Umasabor-Bubu O, Sebastião YV, Wen Y i sur. Sleep, Cognitive impairment, and Alzheimer's disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Sleep* 2017;40(1).

133. Donegan K, Fox N, Black N, Livingston G, Banerjee S, Burns A. Trends in diagnosis

and treatment for people with dementia in the UK from 2005 to 2015: a longitudinal retrospective cohort study. *Lancet Public Health* 2017;2(3):e149-e156.

134. Rodrigues J, Capuano AW, Barnes LL, Bennett DA, Shah RC. Effect of Antidepressant Medication Use and Social Engagement on the Level of Depressive Symptoms in Community-Dwelling, Older African Americans and Whites With Dementia. *J Aging Health* 2019;31(7):1278-96.

135. Konis K, Mack WJ, Schneider EL. Pilot study to examine the effects of indoor daylight exposure on depression and other neuropsychiatric symptoms in people living with dementia in long-term care communities. *Clin Interv Aging* 2018;13:1071-77.

136. Tible OP, Riese F, Savaskan E, von Gunten A. Best practice in the management of behavioural and psychological symptoms of dementia. *Ther Adv Neurol Disord* 2017;10(8):297-309.

137. Hersch EC, Falzgraf S. Management of the behavioral and psychological symptoms of dementia. *Clin Interv Aging* 2007;2(4):611-21.

138. Savaskan E, Bopp-Kistler I, Buerge M, Fischlin R, Georgescu D, Giardini U i sur. Empfehlungen zur Diagnostik und Therapie der behavioralen und psychologischen Symptome der Demenz (BPSD) [Therapy guidelines for the behavioural and psychological symptoms of dementia]. *Praxis (Bern)* 2014;103:135–48.

139. Swierkosz-Lenart K, Mall JF, von Gunten A. Interventional psychiatry in the management of behavioural and psychological symptoms of dementia: a qualitative review. *Swiss Med Wkly* 2019;149:w20140.

140. Kellner CH, Fink M, Knapp R, Petrides G, Husain M, Rummans T i sur. Relief of expressed suicidal intent by ECT: a consortium for research in ECT study. *Am J Psychiatry* 2005;162(5):977-82.

141. International Psychogeriatric Association. The IPA complete guides to behavioral and psychological symptoms of dementia. Milwaukee, WI: International Psychogeriatric Association; 2010.

142. Takano H, Motohashi N, Uema T, Ogawa K, Ohnishi T, Nishikawa M i sur. Changes in regional cerebral blood flow during acute electroconvulsive therapy in patients with depression: positron emission tomographic study. *Br J Psychiatry* 2007;190:63-8.

143. George MS, Aston-Jones G. Noninvasive techniques for probing neurocircuitry and

treating illness: vagus nerve stimulation (VNS), transcranial magnetic stimulation (TMS) and transcranial direct current stimulation (tDCS). *Neuropsychopharmacology* 2010;35(1):301-16.

144. Grant JE, Mohan SN. Treatment of agitation and aggression in four demented patients using ECT. *J ECT* 2001;17(3):205-9.

145. Borisovskaya A, Augsburger J, Pascualy M. Electroconvulsive therapy for frontotemporal dementia with comorbid major depressive disorder. *J ECT* 2014;30(4):e45-6.

146. Grover S, Sahoo S, Rabha A, Koirala R. ECT in schizophrenia: a review of the evidence. *Acta Neuropsychiatr* 2019;31(3):115-27.

147. Rolim Lima B, Araujo de Alencar A, Carneiro D, Duarte de Sousa I, Almeida Moura J, de Andrade Viana R i sur. The efficiency of electroconvulsive therapy in the treatment of depression in the elderly. *Int Arch Med* 2015;8:1–4

148. Fitzgerald PB, Fountain S, Daskalakis ZJ. A comprehensive review of the effects of rTMS on motor cortical excitability and inhibition. *Clin Neurophysiol* 2006;117(12):2584-96.

149. Taylor R, Galvez V, Loo C. Transcranial magnetic stimulation (TMS) safety: a practical guide for psychiatrists. *Australas Psychiatry* 2018;26(2):189-92.

150. Reddy MS, Vijay MS. Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation for Depression: State of the Art. *Indian J Psychol Med* 2017;39(1):1-3.

151. Broadbent HJ, van den Eynde F, Guillaume S, Hanif EL, Stahl D, David AS i sur. Blinding success of rTMS applied to the dorsolateral prefrontal cortex in randomised sham-controlled trials: a systematic review. *World J Biol Psychiatry* 2011;12(4):240-8.

152. Wu Y, Xu W, Liu X, Xu Q, Tang L, Wu S. Adjunctive treatment with high frequency repetitive transcranial magnetic stimulation for the behavioral and psychological symptoms of patients with Alzheimer's disease: a randomized, double-blind, sham-controlled study. *Shanghai Arch Psychiatry* 2015;27(5):280-8.

153. Stanford AD, Sharif Z, Corcoran C, Urban N, Malaspina D, Lisanby SH. rTMS strategies for the study and treatment of schizophrenia: a review. *Int J Neuropsychopharmacol* 2008;11(4):563-76.

154. Padala PR, Padala KP, Lensing SY, Jackson AN, Hunter CR, Parkes CM i sur.

Repetitive transcranial magnetic stimulation for apathy in mild cognitive impairment: A double-blind, randomized, sham-controlled, cross-over pilot study. *Psychiatry Res* 2018;261:312-18.

155. Taylor R, Galvez V, Loo C. Transcranial magnetic stimulation (TMS) safety: a practical guide for psychiatrists. *Australas Psychiatry* 2018;26(2):189-92.

156. Pelletier SJ, Cicchetti F. Cellular and molecular mechanisms of action of transcranial direct current stimulation: evidence from in vitro and in vivo models. *Int J Neuropsychopharmacol* 2014;18(2):pyu047.

157. Dell'Osso B, Altamura AC. Transcranial Brain Stimulation Techniques For Major Depression: Should We Extend TMS Lessons to tDCS? *Clin Pract Epidemiol Ment Health* 2014;10:92-3.

158. Shiozawa P, da Silva ME, Cordeiro Q, Fregni F, Brunoni AR. Transcranial direct current stimulation (tDCS) for the treatment of persistent visual and auditory hallucinations in schizophrenia: a case study. *Brain Stimul* 2013;6(5):831-3.

159. Ishibashi R, Mima T, Fukuyama H, Pobric G. Facilitation of Function and Manipulation Knowledge of Tools Using Transcranial Direct Current Stimulation (tDCS). *Front Integr Neurosci* 2018;11:37.

160. Brunoni AR, Amadera J, Berbel B, Volz MS, Rizzerio BG, Fregni F. A systematic review on reporting and assessment of adverse effects associated with transcranial direct current stimulation. *Int J Neuropsychopharmacol* 2011;14(8):1133-45.

161. Holtzheimer PE, Mayberg HS. Deep brain stimulation for psychiatric disorders. *Annu Rev Neurosci* 2011;34:289-307.

162. Bari AA, Mikell CB, Abosch A, Ben-Haim S, Buchanan RJ, Burton AW i sur. Charting the road forward in psychiatric neurosurgery: proceedings of the 2016 American Society for Stereotactic and Functional Neurosurgery workshop on neuromodulation for psychiatric disorders. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2018;89(8):886-96.

163. Laxton AW, Tang-Wai DF, McAndrews MP, Zumsteg D, Wennberg R, Keren R i sur. A phase I trial of deep brain stimulation of memory circuits in Alzheimer's disease. *Ann Neurol* 2010;68(4):521-34.

164. Cimpianu CL, Strube W, Falkai P, Palm U, Hasan A. Vagus nerve stimulation in psychiatry: a systematic review of the available evidence. *J Neural Transm (Vienna)*

2017;124(1):145-58.

165. O'Reardon JP, Cristancho P, Peshek AD. Vagus Nerve Stimulation (VNS) and Treatment of Depression: To the Brainstem and Beyond. *Psychiatry (Edgmont)* 2006;3(5):54-63.

166. Merrill CA, Jonsson MA, Minthon L, Ejnell H, Silander HC, Blennow K i sur. Vagus nerve stimulation in patients with Alzheimer's disease: Additional follow-up results of a pilot study through 1 year. *J Clin Psychiatry* 2006;67(8):1171-8.

167. Sjögren MJ, Hellström PT, Jonsson MA, Runnerstam M, Silander HC, Ben-Menachem E. Cognition-enhancing effect of vagus nerve stimulation in patients with Alzheimer's disease: a pilot study. *J Clin Psychiatry* 2002;63(11):972-80.

13. ŽIVOTOPIS

Rođena sam 14.02.1995. u Zagrebu gdje sam i odrasla.

Pohađala sam OŠ Frana Galovića u Dugavama i VII. gimnaziju u Zagrebu.

Tijekom osnovnoškolskog obrazovanja sudjelovala sam u nekoliko natjecanja uključujući općinsko natjecanje iz njemačkog jezika i matematike te županijsko natjecanje iz geografije.

Natjecateljski sam se bavila atletikom te imam osvojenu zlatnu medalju u štafeti sa Državnog natjecanja 2009. za mlađe juniore. Završila sam 4 godine glazbenog obrazovanja za synthesizer i 4 stupnja Rock akademije za bubnjeve.

Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu upisala sam 2013. godine. Tijekom studija sam pohađala razne medicinske simpozije te sudjelovala u javnozdravstvenim akcijama koje organizira udruga CROMSIC. U školskoj godini 2019./2020. bila sam edukatorica projekta „Pogled u sebe” koji se bavi promicanjem mentalnog zdravlja mladih pomoću vršnjačke edukacije.

Od 2014. sam članica udruge Mrkvica koja se bavi zbrinjavanjem napuštenih i neželjenih

životinja te sam tijekom nekoliko godina zbrinula i udomila desetke životinja.

Aktivno se služim engleskim jezikom u govoru i pismu te posjedujem osnovno znanje njemačkog jezika.