

Neuropsihologija depresije

Blanka Ivanović

Filozofski fakultet u Zagrebu
Odsjek za psihologiju
ORCID: 0000-0003-4915-6818

SAŽETAK

Ključne riječi: demencija, depresija, neuropsihologija, neurotransmiteri

Depresija, iako danas medijski vrlo popularan, ostaje i dalje poprilično neprepoznat i neliječen poremećaj. Postoji više vrsta depresivnih poremećaja, a cilj je ovog rada pojasniti različite depresivne poremećaje u okviru DSM - 5 priručnika, opisati neurološke osnove depresije te česte oblike liječenja. Prevladavajući tip depresivnog poremećaja je veliki depresivni poremećaj, koji uključuje simptome poput depresivnog raspoloženja, gubitka težine, osjećaja obezvrijeđenosti te manjka interesa i motivacije za aktivnostima. Drugi su specifični poremećaji, poput predmenstrualnog disforičnog poremećaja, rjeđi po prevalenciji (učestalosti pojave ili broju slučajeva), imaju jasnije uzroke i liječenje je generalno učinkovitije. Neki od čestih uzroka depresije su promjene u neurotransmiterima, osobito smanjene razine serotonina i norepinefrina, kao i psihološki i socijalni čimbenici poput velikih gubitaka ili životnih promjena. Suvremeniji model depresije uzima u obzir razine aktivacije mozga, osobito smanjenu razinu aktivacije lijevog frontalnog područja, povećanu i smanjenu razinu aktivacije desnog frontalnog te smanjenu razinu aktivacije desnog posteriornog područja. Povezanost depresije i demencije je u neurološkim čimbenicima, pri čemu se pokazalo da ljudi s depresivnim poremećajem imaju povećani rizik od demencije u starijoj dobi. Zaključno, depresija je kompleksan poremećaj koji zahtjeva detaljnije opisivanje i istraživanje kako bi se razlučili njeni tipovi te našli efektivni tretmani.

ABSTRACT

Keywords: dementia, depression, neuropsychology, neurotransmitters

Depression, although nowadays frequently mentioned in the media, remains a largely undetected and untreated disorder. There are multiple subtypes of depressive disorders, and this paper aims to describe various depressive disorders according to the DSM - 5 manual, and to depict the neural foundation of depression as well as the neurological relationship between depression and dementia. The most common type of depressive disorder is major depressive disorder, which includes symptoms such as depressive mood, weight loss, feeling of uselessness and lack of interest in and motivation for activities. Other depressive disorders, such as premenstrual dysphoric disorder, are less common in prevalence (number of cases), but have more distinct causes and a greater efficacy of treatment. Some of the frequent causes of depression are changes in neurotransmitters, especially reduced norepinephrine and serotonin levels, as well as psychological and social factors such as great losses or life changes. A contemporary model of depression incorporates brain activation, especially lower activation of left frontal area, lower and higher activation of right frontal area and lower activation of right posterior area. The relationship between depression and dementia is apparent in neurological factors, where it has been shown that people with depressive disorders have an increased risk of dementia in older age. To conclude, depression is a complex term which demands a more detailed depiction and research in order to differ its subtypes and find effective treatment.

UVOD

Depresija je naziv za niz depresivnih poremećaja koji uključuju poremećaj disregulacije raspoloženja: veliki depresivni poremećaj, perzistentni depresivni poremećaj (distimija), predmenstrualni disforični poremećaj, depresivni poremećaj raspoloženja prouzročen psihoaktivnom tvari/lijekom i druge (Američka psihijatrijska udruga, 2014). Već u opisu poremećaja koji se kategoriziraju kao depresivni mogu se uočiti tri značajne razlike: u vremenu pojave, trajanju i uzroku pojave poremećaja. Neki su zajednički aspekti svih depresivnih poremećaja prisutnost tužnog, neutralnog ili razdražljivog raspoloženja te somatske i kognitivne promjene koje značajno utječu na funkcioniranje osobe (Američka psihijatrijska udruga, 2014). U Dijagnostičkom i statističkom priručniku za duševne poremećaje (DSM - 5; 2014) navode se mnogi kriteriji za dijagnosticiranje depresivnog poremećaja, poput depresivnog raspoloženja tijekom cijelog dana, umora, nesanice u trajanju od minimalno dva tjedna i slično, no i sami autori navode kako sve smjernice valja koristiti uz oprez te kako uvelike ovise o psihopatologiji pojedinca te izraženosti simptoma. Jedna od najraširenije korištenih i, prema nekim izvještajima, najuspješnijih metoda pri liječenju depresije je kognitivna terapija (Fitzpatrick, Whelen, Falkenström, i Strunk, 2019).

**VELIKI DEPRESIVNI POREMEĆAJ U
OKVIRU DSM-5**

Veliki depresivni poremećaj jedan je od najčešćih depresivnih poremećaja po prevalenciji (učestalosti pojave ili broju slučajeva). Simptomi, od kojih je potrebno (u većini slučajeva) minimalno pet za dijagnozu, uključuju: depresivno raspoloženje veći dio dana, skoro svaki dan, smanjeno uživanje u gotovo svim aktivnostima, gubitak tjelesne težine, nesanicu, psihomotorni nemir, umor, osjećaj obezvrijeđenosti, smanjenu koncentraciju i ponavljajuća razmišljanja o smrti, što uključuje i suicidalne misli i nespecifične planove i razmišljanja - simptomi Kriterija A (Američka psihijatrijska udruga, 2014). Kod ovih simptoma podrazumijeva se njihova prisutnost većinu vremena te trajanje od minimalno dva tjedna, te je kod djece i adolescenata moguće i razdražljivo raspoloženje, a ne naročito tužno ili letargično. DSM-5 priručnik definira i klasificira psihološke poremećaje u kontekstu profesionalnog dijagnosticiranja, provedbe tretmana i istraživanja., no svaka je osoba pod utjecajem različitih bioloških, psiholoških i okolinskih faktora te je stoga fiziološki i fenomenološki doživljaj nekog poremećaja različit za svakog pojedinca. Iz tog se razloga u praksi svakom pojedincu pristupa individualno, razmatrajući sve čimbenike koji na njih mogu utjecati. Manija je pojam koji označava suprotnu krajnost od depresije; stanje razgovorljivosti, impulzivnosti, sigurnosti u sebe, pozitivne usmjerenosti i s poprilične energije (Pinel, 2010). Dakako, manija može također biti različito izražena kod pojedinaca i tijekom vremena te u krajnjem obliku prelazi u nekontrolirano ponašanje s posljedicama koje mogu štetiti pojedincu ili okolini. Pinel (2010) napominje kako nemaju svi depresivni pojedinci razdoblja manije te oni imaju unipolarni poremećaj raspoloženja (depresiju), dok oni kod kojih se uz depresiju javlja i manija imaju bipolarni poremećaj raspoloženja.

SPECIFIČNI DEPRESIVNI POREMEĆAJI U OKVIRU DSM-5

Neki od depresivnih poremećaja koji se lakše dijagnosticiraju od, na primjer, velikog depresivnog poremećaja su oni kod kojih su uzrok i simptomi generalno jasni i vidljivi. Primjeri takvih depresivnih poremećaja su: predmenstrualni disforični poremećaj, depresivni poremećaj prouzročen psihoaktivnom tvari te depresivni poremećaj zbog drugog zdravstvenog stanja. Kod predmenstrualnog disforičnog poremećaja simptomi poput labilnosti, tjeskobe, subjektivne poteškoće u koncentriranju i drugih pojavljuju se u tjednu neposredno prije menstruacije i obično se povlače s početkom menstruacije ili netom poslije početka. S obzirom na to da je menstruacija općenito proces uvjetovan hormonima i pod njihovim je utjecajem, nužno je da je prisutno barem pet jasnih simptoma (Američka psihijatrijska udruga, 2014) te da su prisutni u većini menstruacijskih ciklusa. Ovoj vrsti depresivnog poremećaja najčešće se pristupa primjenom lijekova.

Depresivni poremećaj uzrokovan psihoaktivnom tvari uključuje klasične simptome (prije spomenutog Kriterija A prema DSM-5; Američka psihijatrijska udruga, 2014) koji se razvijaju uslijed intoksikacije psihoaktivnom tvari, pri čemu je važno odrediti kako posrijedi nije neki različiti depresivni ili drugi poremećaj, na što bi upućivalo trajanje simptoma mjesec dana i dulje, pojavljivanje prije ili bez uzimanja psihoaktivne tvari ili anamneza ponavljajućih epizoda. Kod depresivnog poremećaja zbog drugog zdravstvenog stanja simptomi uključuju prevladavanje depresivnog raspoloženja kao neposredne patofiziološke posljedice drugog zdravstvenog stanja, koje se ne pojavljuje isključivo tijekom delirija i slično. Pri dijagnozi je bitno utvrditi drugo zdravstveno stanje, da su smetnje etiološki povezane s općim zdravstvenim stanjem putem fizioloških mehanizama te je, dakako, značajna i vremenska povezanost. I sami autori DSM-a 5 (Američka psihijatrijska udruga, 2014) naglašavaju, kako je kod ovog, kao i kod drugih depresivnih i ostalih poremećaja, nužna savjesna sveukupna procjena višestrukih čimbenika, pri čemu je osobito važno uzeti u obzir da nisu svi poremećaji u svojoj pojavnosti međusobno isključivi. Neki su depresivni i drugi poremećaji više genetski ili biološki uvjetovani, a drugi više okolinski, no svi su pod utjecajem faktora poput hormona, općeg zdravstvenog stanja, društvenog okruženja i okolinskih događaja, odnosno danas je prevladavajuće mišljenje kako se depresija uklapa u biopsihosocijalni model. Tako na primjer netko može imati genetsku predispoziciju za razvitak depresivnog poremećaja što se može primijetiti nekoliko generacija unatrag (npr. djed i majka imali su neki oblik depresije), za razliku od nekog tko nema takvu predispoziciju u obitelji. Međutim, to i dalje ne znači da će pojedinac razviti depresivni poremećaj već će vjerojatnost razvitka ovisiti i o faktorima poput podrške okoline, prisutnosti kognitivnih distorzija te utjecaja društva.

GENETSKA PREDISPOZICIJA ZA DEPRESIJU

Pri istraživanjima depresivnih poremećaja utvrđena je i genetska komponenta koja pridonosi podložnosti za nastanak depresije, tj. općenito poremećaja raspoloženja (Pinel, 2010). Istraživanja poremećaja raspoloženja kod blizanaca pokazuju da se kod 60% jednojajčanih i 15% dvojajčanih blizanaca javljaju poremećaji raspoloženja neovisno o okolini tijekom odgoja - čak i kad su rasli odvojeno - te da blizanci većinom pate od istog poremećaja (Pinel, 2010). Dosad nije pronađen specifičan gen koji određuje pojavu depresije u širem smislu riječi, a neki od razloga tome može biti problem same dijagnoze depresije; uzimaju li se u obzir samo klinički slučajevi, koji simptomi i slično, kao i to pojavljuje li se depresija ranije ili kasnije u životu i u kojim okolnostima (Kalat, 2016). Međutim, jedna od genetskih predispozicija koja se najčešće spominje vezano uz depresiju je 5-HTTLR polimorfna regija na (5-HTT) genu koji regulira transporter proteina, čija je funkcija regulacija sposobnosti aksona da ponovno apsorbira serotonin nakon otpuštanja (Kalat, 2016). Gen 5-HTT pojavljuje se u kraćem (eng. S - short) i duljem (eng. L - long) obliku. Mnoga istraživanja repliciraju nalaze da kombinacija dvaju kratkih alela (SS) te jednog kratkog i jednog dugog (SL) značajno više povećavaju rizik od pojave depresivnih simptoma od kombinacije oba duga (LL) alela (Kalat, 2016; Miko, 2015). Ključni faktor kod svih kombinacija alela bili su okolinski činitelji, tj. primarno stresne situacije; pojedinci sa SS kombinacijom (kratkih) alela imali su najveću vjerojatnost pojave depresivnih simptoma zbog reakcije na stresne situacije, ali sam gen nije uzrokovao depresiju (Caspi i sur., 2003; prema Kalat, 2016). Nadalje, nađeno je da pojedinci sa SS ili SL kombinacijom alela pokazuju veću aktivaciju amigdale kao odgovor na podražaje koji izazivaju strah od onih s LL kombinacijom (Wurtman, 2005). Neka novija istraživanja pokazuju detaljnije informacije o genetskoj podlozi depresije, pa tako Kaufman, Wymbs i Montalvo - Ortiz (2018) nalaze povezanost između veće metilacije (procesa adicije, tj. dodavanja metilne CH₃ skupine na DNA čime se regulira ekspresija gena; Philips, 2008) OTR2 gena i manjeg broja depresivnih simptoma, no ovo je zasigurno područje u kojem se tek očekuje veći broj detaljnijih istraživanja u budućnosti.

MONOAMINSKA TEORIJA

Sveobuhvatno bi se uzroci depresije mogli opisati jednom riječju - višestruki. I sami pojedinci koji su imali ili imaju depresivni poremećaj te psiholozi i psihijatri još uvijek ne mogu konkretno odrediti specifične uzroke ni zašto se oni kod nekih drugačije manifestiraju. Međutim, dosad su otkrivena neka saznanja vezana uz mehanizme u podlozi depresije. Prvi je mehanizam neurološkog tipa, pri čemu je uočeno da neki pojedinci s depresivnim poremećajima imaju snižene razine serotonina i norepinefrina (Korczyński i Halperin, 2009), te ponekad čak i dopamina (Depressive disorders. n.d.). Stoga, kod pojedinaca kod kojih je to uočeno i smatra se da je potrebno, liječenje uključuje antidepresive. Monoaminska teorija depresije temelji se upravo na smanjenoj aktivnosti na serotonergičkim i noradrenergičkim sinapsama kod pojedinaca, zbog čega su triciklički antidepresivi i inhibitori

monoaminooksidaze uspješna terapija s obzirom na to da su agonisti serotonina, norepinefrina ili oba (Pinel, 2007). Serotonin je povezan s regulacijom raspoloženja, apetita, spavanja, libida i agresije, a norepinefrin održava budnost organizma, regulira sustav nagrade i pamćenja, a sve ove funkcije povezane su upravo s klasičnim simptomima depresije poput gubitka apetita, otežanog spavanja, smanjenje razine energije i koncentracije (Miko, 2015). Ovu teoriju podržavaju i nalazi (Nemeroff, 1998; Pinel, 2007) koji pokazuju da je kod pojedinaca s depresijom koji nisu primali farmakološku terapiju povećan broj norepinefrinskih i serotoninskih receptora, što implicira da je povećanje broja receptora kompenzacija za smanjeno izlučivanje tih dvaju neurotransmitera. Za slučajeve kad liječnik procjeni da je potrebna i farmakološka terapija, postoje četiri kategorije lijekova koji se daju za liječenje poremećaja raspoloženja: selektivni inhibitori ponovnog unosa serotonina (eng. SSRI), inhibitori monoaminooksidaze (eng. MAOIs), triciklički antidepresivi i atipični antidepresivi (Pinel, 2010; Kalat, 2016).

Triciklički antidepresivi blokiraju transportirajuće proteine koji ponovno apsorbiraju serotonin, norepinefrin i dopamin u presinaptički neuron nakon otpuštanja, to jest, vraćaju neurotransmiter izvan membrane u neuron, čime produljuju neurotransmittersko podraživanje postsinaptičke stanice (Kalat, 2016). Zatim, na sličan način funkcioniraju i selektivni inhibitori ponovnog unosa serotonina osim što su oni, analogno imenu, specifično usmjereni na neurotransmiter serotonin, također povećavajući njegovu aktivaciju. Ovoj skupini antidepresiva pripada i fluoksetin, jedan od najčešće korištenih antidepresiva, u SAD-u i općenito poznatiji pod imenom Prozac. Postoje i oni poput venlafaksina koji su inhibitori ponovnog unosa i serotonina i norepinefrina (SNRI), također sličnog sustava djelovanja (Kalat, 2016). Prozac i slični lijekovi postali su vrlo popularni jer izazivaju malo popratnih pojava te su uspješni u liječenju drugih psihičkih poremećaja te poteškoća poput problema sa samopouzdanjem i nemogućnosti doživljaja ugođe (Pinel, 2010). S obzirom na to da ovakvi lijekovi mogu imati izražen *opuštajući* efekt na pojedinca bitno je da se doze reguliraju kako ne bi došlo do ovisnosti, te da pojedinac paralelno ide na savjetovanje ili psihoterapiju kako bi smanjio ili uklonio simptome, poboljšao svakodnevno funkcioniranje i slično. Konačno, inhibitori monoaminooksidaze funkcioniraju na blokiranju enzima monoaminooksidaze koji inače metabolizira serotonin i katekolamine u neaktivnu formu (Kalat, 2016). Stoga i ovaj enzim zapravo povećava količinu monoamina, a jedan od često korištenih je ipronijazid (Pinel, 2010). Ova vrsta antidepresiva ne primjenjuje se često u praksi, djelomično jer inhibitori monoaminooksidaze u kombinaciji s tiraminom mogu uzrokovati simptome poput visokog krvnog tlaka, a tiramin se nalazi u hrani poput sira, kvasca, čokolade i slično. Dakle, pojedinci koji uzimaju ove antidepresive moraju strogo paziti na prehranu (Kalat, 2016).

FAKTORI U PODLOZI DEPRESIJE

Unatoč nalazima vezanima uz monoaminsku teoriju, danas je poznato da velik broj pojedinaca s depresijom nema smanjene razine serotonina ili drugih neurotransmitera, a istraživanja u kojima su zdravim pojedincima

sustavno smanjivali razine serotonina nisu pokazala pojavu depresivnih simptoma (Kalat, 2016). Druga hipoteza o uzroku depresije koja postulira zašto antidepresivi djeluju je neurotrofna hipoteza u kojoj je jedan od glavnih faktora vezanih uz depresiju protein tzv. neurotrofni čimbenik moždanog podrijetla (BDNF). BDNF je čimbenik živčane plastičnosti, elastičnosti i neurogeneze, a osobito je važan za učenje i proliferaciju novih neurona u hipokampusu (Miko 2015; Kalat 2016). Stres i bol povezani su sa smanjenom koncentracijom BDNF-a u krvnom serumu što uzrokuje smanjen volumen hipokampusa i oslabljeno učenje, a kod mnogih pojedinaca s depresijom nađene su upravo smanjene razine BDNF-a te smanjen hipokampus (Miko, 2015). Slično, glutamatna hipoteza pretpostavlja kako je uzrok depresije kod nekih pojedinaca poremećen rad glutamatnog sustava, a glutamat je također povezan s plastičnosti i učenjem (Miko, 2015). Traume i stresovi mogu uzrokovati hiperaktivnost glutamatnog sustava te u nekim slučajevima pomaže terapija spomenutim ketaminom, no ponovno se postavlja pitanje povoljnog djelovanja na veći broj pojedinaca s depresijom te problematičnih nuspojava, poput psihotičnih simptoma (Miko, 2015). Treba napomenuti i da postoji podložnost depresiji uslijed fiziološkog stanja, pa je depresija tad stoga fiziološki uvjetovana, što je pronađeno npr. za kardiovaskularne bolesti, no nađen je i obrnut smjer veze - da pojedinci s depresijom često razviju kardiovaskularne bolesti (Hare, Toukhsati, Johansson i Jaarsma, 2013). Stoga se nalazi u ovoj domeni do sada nisu pokazali jednoznačnima ili se često radi o interakciji ili trećoj varijabli koja potiče oboje (World Health Organization, n.d.; Hare, Toukhsati, Johansson i Jaarsma, 2013). Na primjer, pronađen je i poremećaj hormona štitnjače kod pojedinaca s depresijom, slično kao kod Cushingove bolesti, npr. porast u razini hormona tiroksina (Miko, 2015). Bitno je primijetiti kako je moguć uzrok nesukladnim nalazima taj što su utjecajni faktori često psihološke, a ne biološke prirode. Primjerice, ljude određena bolest može opterećivati i izazivati poteškoće i u drugim područjima života, što rezultira stresom i mogućim simptomima depresije. Stoga uzrok nije nužno sama bolest u smislu fizioloških čimbenika, već način suočavanja s njom, kao i posljedice koja ona donosi.

Drugi mehanizmi u podlozi depresije uključuju, dakako, više socijalne i psihološke čimbenike, a kao najčešći se navode već poznati - psihološka trauma, gubitak, velike životne promjene i socijalni utjecaj okoline (World Health Organization, n.d.). Evolucijska psihologija općenito postulira kako su mnogi psihološki mehanizmi koje imamo danas adaptacije mehanizama koji su u prošlosti bili povoljni za rješavanje određenih problema, tj. bile su adaptivni za preživljavanje i reproduktivni uspjeh (Buss, 2012). Stoga se općenito reakcija na stres može promatrati kao korisna reakcija koja je u prošlosti (ali i danas) imala funkciju pripreme organizma za odgovor na potencijalno prijeteći podražaj, tzv. *fight or flight* reakciju (Kalat, 2016). No, kad je ta reakcija opetovana, pretjerana i pojavljuje se i na događaje koji ne predstavljaju realnu opasnost, dolazi do kroničnih stresnih reakcija koje mogu potaknuti razvoj depresivnih simptoma. Višestruka istraživanja povezuju kako je prisutnost stresnih događaja povezana s razvojem većeg broja bolesti (Rahe i sur, 1972; prema Rosenzweig, Breedlove i Leiman, 2001) pa se tako i depresivni simptomi povezuju sa slabijim imunološkim

stanjem kao posljedicom prevelikog i učestalog stresa. Neka istraživanja, poput onog Brownova, još 1993. godine (prema Pinel, 2010) ukazuju na povezanost stresora i pojave depresije, pa je tako čak 84% sudionika iz velikog uzorka ljudi koji su potražili pomoć zbog depresije doživjelo velike stresove u prethodnoj godini u odnosu na 32% iz kontrolne skupine. Međutim, neka istraživanja nisu pronašla takve poveznice (Hollis i sur, 1990; prema Rosenzweig, Breedlove i Leiman, 2001), a mogući razlog tomu je što postoje ljudi kod kojih je uzrok više genetski ili biološki. Još jedan primjer objašnjenja koje nije nužno kauzalno (u smjeru da stres potiče ili uzrokuje razvoj depresije) jest da su ti pojedinci potencijalno već imali genetsku predispoziciju za depresiju, a stresovi su bili samo okidač za pojavu ili pojačavanje depresije, ili su stresovi imali prevelik utjecaj na funkcioniranje u životu i kognitivne sposobnosti pa su bili razlog traženja pomoći (Brown, 1993; prema Pinel, 2010).

SUVREMENI INTEGRATIVNI MODEL

Razvojem suvremenih metoda snimanja mozgovnih struktura i aktivacije (poput EEG-a) provedena su istraživanja koja približe istražuju moguću neurološku osnovu u podlozi depresije. Nakon prvih neuroloških otkrića vezanih za pojedince s depresijom, poput poboljšanja nakon terapije lijekova usmjerenih na regulaciju neurotransmitera (Pinel, 2010), istraživači su pronašli druge sličnosti kod pojedinaca s depresivnim simptomima. Prvotno je fokus istraživača bio vezan uz supkortikalne strukture (Heilman i suradnici, 1985; prema Shenal, Harrison i Demaree, 2003) jer one reguliraju afektivna stanja, npr. amigdala je povezana s doživljajem straha (Kalat, 2016). Jedna od prvih korelacija koja je uočena je između povećane aktivnosti desne polutke mozga te regulacije emocija i pobuđenosti (Heilman, 1982; prema Shenal, Harrison i Demaree, 2003). Sukladno tome, istraživači su pretpostavili da je regulacija emocija, općenito i kod pojedinaca s depresijom, više vezana uz desnu stranu mozga. Desni posteriorni dio mozga specifično se spominje u više nalaza, a autori Heilman, Bowers i Valenstein (1993; prema Shenal, Harrison i Demaree, 2003) pokazali su da aktivacija desnog parijetalnog i desnog temporalnog područja vjerojatno rezultira emocionalnim odgovorom. Studije EEG-a također pokazuju povećanu aktivaciju desnog frontalnog režnja u odnosu na lijevi (Shenal, Harrison i Demaree, 2003). Istraživanja simpatičkog sustava mjerenjem elektrodermalnog odgovora na koži zapešća (gdje je koža tanka pa je lakše mjeriti) pokazala su veću aktivnost na koži lijevog od desnog zapešća kod pojedinaca s depresijom, dok je kod nedeprisivnih pojedinaca obrnuto, kao što je i uobičajeno - da je veća aktivnost na desnom zapešću (Soza i Arrau, 2018). Suprahijazmatska jezgra regulira simpatičku aktivnost i pobuđenost organizma, osobito budnost i spavanje, pa je i ovo istraživanje dobar pokazatelj eventualnog izvora depresivnih simptoma poput manjka energije i sna (Soza i Arrau, 2018). S obzirom na sve opetovane nalaze dalo bi se zaključiti da su neka područja desne polutke bitna za kontrolu emocija ili je disfunkcija tih područja uzrok nekih simptoma depresije. Drugačiji model donijeli su istraživači koji govore o ravnoteži lijeve i desne polutke, pa tako Tucker i Frederick (1989; prema Shenal, Harrison i Demaree, 2003) govore o efektima relativne mozgovne

aktivacije na emocije. Prema takvom modelu ravnoteže, *lijevi mozak* regulira primarno pozitivne emocije, a *desni mozak* primarno negativne emocije, te deaktivacija jedne strane, npr. lijeve, dovodi do kompenzacije u obliku povećane aktivacije druge strane, npr. desne, što bi objasnilo povećanu aktivaciju desne strane kod pojedinaca s depresijom (Shenal, Harrison i Demaree, 2003). Nalazi vezani uz lezije potvrđuju ovu hipotezu, pri čemu se kod pojedinaca s lezijom u lijevoj polutki javljaju *katastrofične reakcije* poput pesimizma, straha, negativnog afekta i slično (Davidson, 1984), a pronađeno je također da žene s depresijom imaju manje vrijeme reakcije na afektivne stimuluse u odnosu na žene bez depresije (Crews i Harrison, 1994a; prema Shenal, Harrison i Demaree, 2003). Uzimajući u obzir i nalaze koji pokazuju da je za pacijente koji su razvili simptome manije (visoka pobuđenost, puno energije, impulzivnost; Pinel, 2010) vjerojatnije da imaju oštećenje desne polutke (Robinson, Kubos, Starr, Rao i Price, 1984; prema Shenal, Harrison i Demaree, 2003), zaključno bi se moglo reći da je povećana aktivacija desne polutke u odnosu na lijevu ponekad povezana s depresivnim simptomima, no uzrok tomu nije uvijek isti. Također, postavlja se pitanje imaju li pojedinci različite vrste simptoma ovisno o relativnoj poziciji oštećenja, npr. ovisno u kojoj je polutki oštećenje. Istraživanja poput onog koji su proveli Allen, Urry, Hitt i Coan (2004; prema Pereira i Khan, 2017) ispitala su mirujuću aktivnost alpha valova (valovi koji su povezani s relaksacijom i kognitivnom neaktivnosti; Pereira i Khan, 2017) pomoću EEG-a kod 30 žena s velikim depresivnim poremećajem tijekom tri tjedna. Tijekom ovog razdoblja pokazala se veća aktivnost u desnoj polutki u odnosu na lijevu, što također upućuje da je hiperaktivnost desne polutke (relativno) stabilan faktor kod pojedinaca s depresijom. Shenal, Harrison i Demaree (2003) saželi su nalaze istraživanja koja su proučavala cerebralnu aktivaciju i simptome depresije kod pojedinaca ovisno o području mozga; točnije, podijelili su mozak četiri neuroanatomske cjeline, tj. kvadranta – desni frontalni, desni posteriorni, lijevi frontalni i lijevi posteriorni, i opisali razlike u simptomima kod disfunkcije nekog od kvadranta. Kako je već napomenuto, prema modelu ravnoteže lijeva hemisfera više regulira pozitivne emocije, reakcije na nagradu i ponašanja prilaženja ugodnim podražajima (Davidson, 1995) te se stoga pretpostavlja da smanjena aktivacija lijevog frontalnog područja (kvadranta) ograničava pozitivni afekt i rezultira pojavom depresivnih simptoma poput manjka motivacije (Shenal, Harrison i Demaree, 2003). Višestruki nalazi, poput onih Flemingera (1991; prema Shenal, Harrison i Demaree, 2003), povezuju smanjenu aktivaciju lijevog frontalnog područja s depresivnim raspoloženjem, no nisu nađene jasne poveznice lijevog posteriornog područja i depresije. Desno se frontalno područje pak povezuje s negativnim afektom, percepcijom emocija i izbjegavanjem, pa prema tome pojedinci s povećanom aktivacijom ovog područja doživljavaju veći negativni afekt koji se može dijagnosticirati kao depresija (Shenal, Harrison i Demaree, 2003). Također, smanjena aktivacija u desnom frontalnom kvadrantu može uzrokovati manjak izbjegavanja neugodnih podražaja čime pojedinac može steći tzv. naučenu bespomoćnost – pojavu da nakon opetovanog izlaganja neugodnim podražajima i boli pojedinac prestaje s pokušajima izbjegavanja tih podražaja (Ackerman, 2019), što također potiče razvoj drugih simptoma depresije poput osjećaja manje vrijednosti, manjka kompetentnosti, bespomoćnosti i sl. Zatim, lezije posteriornog desnog područja povezuju se sa

smanjenom mogućnosti shvaćanja emocionalnog tona i facijalnih ekspresija te sa smanjenom pobuđenosti i općenito smanjenjem moždane aktivacije (Shenal, Harrison i Demaree, 2003). Najčešći simptomi koji karakteriziraju tipičnu depresiju tako su bezvoljnost, smanjena percepcija emocionalnih podražaja, smanjeno izražavanje emocija te loš uvid u emocionalne probleme (Shenal, Harrison i Demaree, 2003). Zaključno, proučavanjem dosad provedenih istraživanja mogu se uočiti uzorci moždane aktivacije i funkcija povezanih sa simptomima depresije ovisno o mozgovnom području; manjak aktivacije lijevog frontalnog područja dovodi do smanjenog pozitivnog afekta, povećana aktivacija desnog frontalnog područja s povećanjem negativnog afekta.

LIJEČENJE DEPRESIJE

Tijekom godina otkriveno je nekoliko nekonvencionalnih, odnosno atipičnih antidepresiva koji imaju funkciju antidepresiva, no ponekad i izražene nuspojave. Na primjer, ketamin antagonizira NMDA tipu glutamatskih receptora i potiče stvaranje novih sinapsi te se pokazao uspješnim kod pojedinaca koji nisu reagirali na druge lijekove, ali također može uzrokovati i halucinacije i deluzije (Kalat, 2016). Za litij se pak pretpostavlja da pogoduje aktivaciji serotonina i pogodan je za liječenje i manije i depresije (Pinel, 2010), a istraživanja pokazuju da je kao antidepresiv povoljan čak i u smanjenju vjerojatnosti suicida (Phelps, 2017). Elektrokonvulzivna terapija (eng. ECT), iako invazivna, zapravo je učinkovita i nije bolna metoda liječenja depresije kod velikog broja pojedinaca (Kalat, 2016). Ipak, zbog same provedbe, nuspojava te relativno velikog relapsa tj. kratkog trajanja korisnih posljedica, rijetko se primjenjuje kod liječenja depresije (Kalat, 2016).

Neovisno o primjeni lijekova, pri liječenju depresije generalno se koristi psihoterapija. Primjerice, istraživanja pokazuju kako je kognitivna terapija korisna za pacijente s depresijom, s time da nekim pacijentima više pomaže, a u sklopu kognitivne terapije pojedincima u smanjenju depresivnih simptoma osobito pomaže racionalna terapija i tzv. logička analiza (razmatranje situacija pomoću logičkog rezoniranja i racionalnog zaključivanja; Jarrett i Nelson, 1987). Istraživanje koje su proveli Fitzpatrick, Whelen, Falkenströma i Strunka (2019) pokazuje kako je kognitivna terapija bila značajan prediktor promjene depresivnih simptoma unutar pojedinaca kroz vrijeme, ali i kako je kognitivna terapija više pomogla pojedincima koji su imali socijalnu anksioznost ili manje razvijene socijalne vještine. Zanimljivi su i nalazi da antidepresivi i psihoterapija povećavaju metabolizam u istim mozgovnim područjima, kao i da kontrolne i eksperimentalne skupine u terapiji antidepresivima pokazuju slične rezultate (Brody i sur, 2001; Kalat, 2016) što potiče pitanje do koje su mjere antidepresivi i psihoterapija placebo učinak (pojava da primjena neutralnog tretmana ili lijeka pokazuje promjenu simptoma zato što pojedinac vjeruje da je dobio tretman ili lijek; „Placebo“, 2020). Kod nekih pojedinaca s težom depresijom antidepresivi pokazuju značajno poboljšanje, a placebo učinak je rjeđi, dok za druge pojedince antidepresivi nisu značajno korisni (Kalat, 2016). Međutim, istraživanja glede liječenja lijekovima imaju metodološke

nedostatke te se ne provode na jednak način, što otežava usporedbu ili meta-analizu dosadašnjih istraživanja. Na primjer, nerijetko se mijenja vrsta lijeka dok jedan ne pokaže poboljšanje kod pojedinca, pri čemu je zapravo upitno koliko je poboljšanje posljedica efekta zadnjeg lijeka te nekima niti jedan lijek ne pomaže u smanjenju simptoma (Kalat, 2016). Također, vrlo zanimljiva su istraživanja placebo koja pokazuju značajno poboljšanje i u placebo grupi koja nije dobivala lijekove, a pojedinci s težim oblicima depresije su oni kod kojih je nađena značajna prednost u terapiji lijekovima, te je kod takvih ona i nužna (Kalat, 2016). Efekti psihoterapije pak traju dulje, a relaps u depresiju je više vjerojatan nakon terapije antidepresivima nego psihoterapijom (Vittengl, Clark, Dunn i Jarrett, 2007; prema Kalat, 2016). Svakom pojedincu treba se stoga pristupiti individualno te isprobati koja kombinacija najviše odgovara, no psihoterapija zasigurno pokazuje vrlo povoljne rezultate. Važno recentno istraživanje terapijskog mehanizma proveli su Ford, Mauss, Troy, Smolen i Hankin (2014), u kojem su testirali interakciju između nosioca i nenosioca kratkih alela 5-HTT gena, manjeg i većeg stresa te niske i visoke upotrebe ponovne evaluacije emocija. Pronašli su da nosioci kratkog alela 5-HTT gena, koji su prema tome rizični za razvoj depresivnih simptoma pod utjecajem stresa (Kalat, 2016), imaju značajno manje povećanje broja depresivnih simptoma u situaciji većeg stresa u odnosu na situaciju manjeg stresa, ako su koristili samoregulaciju emocija, te imaju jednaku razinu depresivnih simptoma kao i nenosioci 5-HTT gena u situaciji većeg stresa. Drugim riječima, ovo istraživanje bitno je za praktične implikacije genetskog utjecaja, te pokazuje kako u nekim situacijama samoregulacija emocija može biti bitan faktor u terapiji depresije, koji čak može umanjiti razlike u ishodu ili pojavi simptoma između onih koji imaju genetsku predispoziciju (5-HTT gen) i onih koji nemaju. Općenito, pokazuje se da kognitivna psihoterapija i ostale psihoterapije imaju povoljne učinke za velik broj pojedinaca, dok antidepresivi pomažu nekima više, a nekima manje, tretirajući više fiziološke simptome, ali ne dugoročno. Obecavajuće su i druge, novije vrste terapijskih zadataka, poput planiranja aktivnosti, pri čemu pojedinci detaljno prate svoje dnevne aktivnosti i raspoloženje, te uče kako broj pozitivnih interakcija s okolinom i ugodnih aktivnosti koja pokazuje jednaku uspješnost kao kognitivna terapija (Cuijpers, van Straten, i Warmerdam, 2007).

DEMENCIJA I DEPRESIJA

Istraživanje koje su proveli Korczyn i Halperin (2009) navodi povezanosti demencije i depresije. Demencija sama, poput depresije, nema univerzalnu definiciju, već se više odnosi na sindrom koji uključuje intelektualne poteškoće u pamćenju, rezoniranju i pažnji te neurodegenerativne procese (Petz, 1992). Važan termin koji autori (Korczyn i Halperin, 2009) navode je pseudo-demencija, što je pogrešno dijagnosticiranje demencije kod pojedinaca s depresijom. S obzirom na to da se obje, depresija i demencija, često javljaju u starijoj dobi, ovakva pojava ne iznenađuje. Ipak, postoji značajna povezanost kod koje su istraživači više usuglašeni, a to je da pojedinci s unipolarnim, ali i bipolarnim poremećajem, imaju povećan rizik za razvoj demencije (Kessing i Nilsson, 2003 prema Korczyn, i Halperin, 2009). Jedna od poveznica koja je uočena jest da pojedinci kod kojih dolazi

do kognitivnog pada (lošijeg uratka u testovima kognitivnih sposobnosti, osobito pažnje i pamćenja) dolazi i do depresivnih reakcija. Ipak, na temelju dosadašnje literature još uvijek nije potvrđen kauzalni odnos depresije i demencije te se o njihovu odnosu još uvijek govori u okvirima korelacijske povezanosti. Ranije spomenute razine serotonina i norepinefrina često su u podlozi depresije, no smanjenje razine ovih neurotransmitera uočavaju se i kod pojedinaca s demencijom, osobito kod onih s Alzheimerovom bolesti (Korczyn, i Halperin, 2009). Konzistentniji i jasniji nalazi tiču se bijele tvari i hipokampusa kod pojedinaca s depresijom. Naime, nađeno je da kod nekih pojedinaca dolazi do promjena bijele tvari, ponekad i lezija, kakve se također nalaze kod pojedinaca s depresijom (Korczyn, i Halperin, 2009). Uočeno je snimanjem magnetnom rezonancom (MRI) da pojedinci s depresijom imaju znatno smanjen hipokampus (Pinel, 2010), što bi, s obzirom na to da je hipokampus primarno uključen u procese pamćenja i pažnje, objasnilo pad u kognitivnim funkcijama kasnije u životu. Zadnji faktor koji navode autori Korczyn i Halperin (2009) jesu kortikosteroidi, za koje je poznato da se u povećanoj količini izlučuju pod utjecajem stresa. S obzirom na to da je depresija povezana s visokom izloženošću stresu, ova veza nije iznenađujuća. Međutim, treba uzeti u obzir i da kortikosteroidi imaju receptore upravo u hipokampusu, pa oni mogu biti štetni za hipokampus kod pojedinaca s depresijom. Zaključno, za sada se u dijelu literature smatra da depresija u određenoj mjeri pridonosi ranijoj pojavi demencije ili dementnih simptoma te da uzroci mogu biti kortikosteroidi izlučeni uslijed stresa koji narušavaju funkciju hipokampusa.. No, često i kod pojedinaca nakon pojave demencije dolazi i do pojave depresivnih simptoma, pa su stoga demencija i depresija povezani fenomeni s još uvijek nejasnom dijagnostičkom slikom.

ZAKLJUČAK

Depresija je nadređeni termin koji obuhvaća niz poremećaja sa sličnim simptomima: letargičnim ili depresivnim raspoloženjem, bezvoljnošću, manjkom motivacije, smanjenim uživanjem u aktivnostima, gubitkom težine, osjećajem manje vrijednosti i slično. Teško je definirati uzroke depresivnih poremećaja jer su oni višestruki, i dok neki specifičniji imaju jasne uzroke poput psihoaktivnih tvari ili drugog zdravstvenog stanja, za druge su mogućí poremećaji u razinama neurotransmitera, osobito serotonina ili psihološki čimbenici poput trauma. Također, utvrđen je 5-HTT gen koji je predispozicija za pojavu depresije, no okolinski utjecaji su ti koji potiču tu genetsku predispoziciju, tj. utječu na pojavu depresivnih simptoma kod pojedinaca s kratkim alelom gena češće nego kod onih s dugim alelom. Liječenje depresije vrlo je individualno te, ovisno o psihoterapijskom pristupu, može uključivati i primjenu antidepresiva. Antidepresivi su se pokazali korisnijima kod težih kliničkih oblika depresije, dok općenito razne vrste psihoterapije, poput kognitivne i racionalne, pomažu većini pojedinaca. Jasnijoj slici depresije pridonijela su i istraživanja povezanosti depresije i demencije. Snižene razine serotonina i norepinefrina pronađene su kod depresije i demencije, kao i smanjen hipokampus, struktura u mozgu zadužena za pamćenje i kognitivno srodne procese. S obzirom na to da pri većoj razini stresa dolazi do povišenih razina kortikosteroida koji se vežu na receptore u hipokampusu, pretpostavlja se da je taj mehanizam uzrok nalazima da mnogi pojedinci koji imaju depresivni poremećaj s vremenom

razviju i demenciju. Općenito, bitan dio istraživanja o depresiji je njeno detaljnije definiranje i dijagnosticiranje, jer čak i prema DSM - 5 priručniku obuhvaća širok spektar simptoma, te bi određenje više podvrsta depresivnih poremećaja uz suvremena istraživanja moždane aktivacije specifičnih područja (poput desnog i lijevog frontalnog ili uže) pomogla pri stvaranju integrativnog modela depresije te terapija kako bi se depresija liječila.

LITERATURA

- Američka psihijatrijska udruga. *Dijagnostički i statistički priručnik za duševne poremećaje, peto izdanje*. Jastrebarsko: Naklada Slap, 2014.
- Ackerman, C. E. (2019, srpanj 12.) Learned Helplessness: Seligman's Theory of Depression (+ Cure). Preuzeto s: <https://positivepsychology.com/learned-helplessness-seligman-theory-depression-cure/>.
- Breedlove, S. M., Watson, N. V., i Rosenzweig, M. R. (2001). *Biological psychology: An introduction to behavioral, cognitive, and clinical neuroscience*. Sunderland, MA: Sinauer Associates, Inc. Publishers.
- Buss, D. M. (2012). *Evolucijska psihologija*. Jastrebarsko: Naklada Slap.
- Cuijpers, P., van Straten, A., i Warmerdam, L. (2007). Behavioral activation treatments of depression: A meta-analysis. *Clinical Psychology Review*, 27(3), 318-326. doi:10.1016/j.cpr.2006.11.001
- Davidson, R. J. (1984). Hemispheric asymmetry and emotion. In: Scherer, K. R., and Ekman, P. (eds.), *Approaches to Emotion* (2nd Ed.), Erlbaum, Hillsdale, NJ, pp. 39-57.
- Davidson, R. J. (1995). Cerebral asymmetry, emotion, and affective style. In: Davidson, R. J., and Hugdahl, K. (eds.), *Brain Asymmetry*, MIT Press, Cambridge, MA, pp. 361-387.
- Depression. World Health Organization, <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/depression>. Pristupljeno 2. prosinca 2019.
- Depressive disorders. (n.d.) *Psychology Today*, <https://www.psychologytoday.com/us/conditions/depressive-disorders>. Pristupljeno 2. prosinca 2019.
- Fitzpatrick, O. M., Whelen, M. L., Falkenström, F., i Strunk, D. R. (2019). Who Benefits the Most From Cognitive Change in Cognitive Therapy of Depression? A Study of Interpersonal Factors. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*. Advance online publication. <http://dx.doi.org/10.1037/ccp0000463>
- Ford, B. Q., Mauss, I. B., Troy, A. S., Smolen, A. i Hankin, B. (2014). Emotion regulation moderates the risk associated with the 5-HTT gene and stress in children. *Emotion*, 14(5), 930-939.
- Hare, D. L., Toukhsati, S. R., Johansson, P., & Jaarsma, T. (2013). Depression and cardiovascular disease: a clinical review. *European Heart Journal*, 35(21), 1365-1372. doi:10.1093/eurheartj/ehs462
- Jarrett, R. B. i Nelson, R. O. (1987). Mechanisms of change in cognitive therapy of depression. *Behavior Therapy*, 18(3), 227-241. doi:10.1016/s0005-7894(87)80017-5
- Kalat, J. W. (2016). *Biological psychology*. Belmont, Calif: Wadsworth, Cengage Learning.
- Kaufman, J., Wymbs, N. F., Montalvo-Ortiz, J. L. i sur. (2018.) Methylation in OTX2 and related genes, maltreatment, and depression in children. *Neuropsychopharmacol* 43, 2204-2211 <https://doi.org/10.1038/s41386-018-0157-y>
- Korczyn, A. D. i Halperin, I. (2009, April 5). Depression and dementia. *Journal of the Neurological Sciences*, 283, 139-142.
- Miko, I. (2015). *Etiologija depresije* (Diplomski rad). Medicinski fakultet, Zagreb. Preuzeto s: <https://repositorij.mef.unizg.hr/islandora/object/mef%3A638>
- Pinel, J. P. (2007.) *Biološka psihologija*. Jastrebarsko: Naklada Slap.

- Pereira, D. M., i Khan, A. (2017). Brain Lateralization of Emotional Processing in Depression. *Depression*. DOI:10.5772/66828
- Petz, B. (1992). *Psihologijski rječnik*. Prosvjeta: Zagreb.
- Phelps, James. (2017, prosinac 12). *Lithium for Severe Depression*. Psychiatric Times. Preuzeto s: <https://www.psychiatrictimes.com/major-depressive-disorder/lithium-severe-depression>.
- Phillips, T. (2008) The role of methylation in gene expression. *Nature Education* 1(1):116
- Placebo. (2020.) U Oxford Online Dictionary. Preuzeto s: <https://www.lexico.com/definition/placebo>
- Shenal, B. V., Harrison, D. W., i Demaree, H. A. (2003). The neuropsychology of depression: A literature review and preliminary model. *Neuropsychology Review*, 13(1), 33 - 42.
- Soza, A. M., i Arrau, C. (2018). Abnormal Sympathetic Lateralization in Depression: Asymmetry of the Biological Clock?. *Journal of Life Sciences*, 12, 231-234.
- Tadinac, M. i Hromatko, I. (2011). *Biološke osnove doživljavanja i ponašanja*. Zagreb: FF Press.
- Wurtman, R. J. (2005). *Genes, stress, and depression*. *Metabolism*, 54(5), 16-19. doi:10.1016/j.metabol.2005.01.007