

Zaburzenia poznawcze w depresji wieku podeszłego

Cognitive impairment in late life depression

Adam Bednorz

Szpital Geriatryczny im. Jana Pawła II w Katowicach

Instytut Psychologii, Wyższa Szkoła Humanitas, Sosnowiec

Streszczenie

Wzajemne powiązania depresji z procesami związanymi ze starzeniem się i chorobami przyczyniły się do powstania wielu hipotez patogenetycznych. Depresja przyspiesza starzenie biologiczne oraz zwiększa ryzyko wystąpienia otępienia. Depresja w późnym okresie życia jest często związana z zaburzeniami funkcji poznawczych, jednak rozróżnienie między zaburzeniami poznawczymi wynikającymi z depresji wieku podeszłego a zmianami wynikającymi z prawidłowego fizjologicznego starzenia się lub ze wczesnych stadiów zespołu otępiennego pozostają trudne do uchwycenia w procesie diagnostycznym. Dane z badań potwierdzają występowanie w depresji wieku podeszłego zaburzeń pamięci epizodycznej oraz dysfunkcji wykonawczych. Wyniki badań neuroobrazowych wskazują na nieprawidłowości w obrębie połączeń między płaciami czołowymi a prążkowiec, które mogą wpływać na obraz zaburzeń poznawczych. (Gerontol Pol 2023; 31; 27-35) doi: 10.53139/GP.20233107

Słowa kluczowe: depresja wieku podeszłego, osoby starsze, zaburzenia poznawcze

Abstract

The interconnectedness of depression with aging and disease-related processes has contributed to a number of pathogenic hypotheses. Depression accelerates biological aging and increases the risk of dementia. Depression in late life is often associated with cognitive impairment, however, the distinction between cognitive impairment resulting from old-age depression and changes resulting from normal physiological aging or the early stages of dementia syndrome remain difficult to capture in the diagnostic process. Research data support the presence of episodic memory impairment and executive dysfunction in old-age depression. Neuroimaging findings indicate abnormalities in the connections between the frontal lobes and the striatum, which may affect the picture of cognitive impairment. (Gerontol Pol 2023; 31; 27-35) doi: 10.53139/GP.20233107

Keywords: late life depression, elderly, cognitive impairment

Wstęp

Depresja przyspiesza starzenie biologiczne, czego dowodem jest krótsza długość telomerów, przyspieszone starzenie się mózgu i zaawansowane starzenie się epigenetyczne [1]. Depresja zwiększa ryzyko otyłości, wystąpienia zespołu kruchości, cukrzycy, zaburzeń poznawczych oraz wiąże się z większą śmiertelnością. Dane z badań wskazują, że depresja predysponuje do różnych chorób somatycznych, ale również choroby somatyczne zwiększają ryzyko depresji u pacjentów w podeszłym wieku [2]. Celem artykułu jest przegląd piśmiennictwa związanego z depresją oraz zaburzeniami poznawczymi, jakie w niej występują.

Depresja wieku podeszłego

Zespoły depresyjne należą do najczęstszych zaburzeń psychicznych u osób powyżej 60 roku życia, a ich występowanie szacowane jest na 5-30%. Obraz kliniczny depresji u osób starszych, pozostaje odmienny niż u osób młodszych. Do charakterystycznych objawów, oprócz obniżonego nastroju i napędu, należą: apatia, płaczliwość, drażliwość, lęk, myśli i zamiary samobójcze, skargi hipochondryczne, utrata łaknienia ze spadkiem wagi, uczucie duszności, potliwość, bóle głowy, mięśni, żołądka, poczucie zmęczenia [3]. Depresję o późnym początku (ang. *late life depression* – LLD) powinno się rozpoznawać u osoby po 60. r.ż., u której występują objawy wystarczające do postawienia diagno-

zy zaburzenia afektywnego (ale nie obniżenia nastroju w przebiegu zaburzeń adaptacyjnych), a w dokumentacji medycznej i wywiadzie nie ma danych świadczących o tym, że jest to kolejny epizod choroby afektywnej. Większość przypadków depresji u starszych pacjentów może być zakwalifikowana jako zaburzenia depresyjne nawracające lub dystymia. W praktyce klinicznej może występować również depresja subkliniczna lub podprogowa (SD – *Subclinical Depression*) definiowana jako obecność charakterystycznych klinicznych objawów depresji u pacjentów, którzy nie spełniają jednak pełnych kryteriów rozpoznania depresji [4].

Dane z badań wskazują, że depresja:

- może być czynnikiem ryzyka upośledzenia funkcji poznawczych [5]; zwiększa ponad dwukrotnie ryzyko wystąpienia otępienia, zwłaszcza AD (ang. *Alzheimer disease* – AD) [6], związek ten zależy od częstości epizodów i ich ciężkości (zwłaszcza LLD wiąże się z większym ryzykiem) [7,8],
- była silniejszym czynnikiem ryzyka rozwoju MCI (ang. *mild cognitive impairment* – MCI) i słabszym, ale istotnym czynnikiem ryzyka konwersji z MCI do otępienia [7,9]; większe ryzyko konwersji występowało, jeśli depresja współwystępowała z apatią [10]. Dane z metaanaliz wskazują, że depresja wiąże się z wysokim współczynnikiem ryzyka konwersji amnestycznej postaci łagodnych zaburzeń poznawczych (ang. *amnesic mild cognitive impairment* – aMCI) do otępienia alzheimerskiego [5],
- może być wczesnym objawem lub objawem prodromalnym otępienia [11]. W badaniach u osób powyżej 50. roku życia (n = 3 341 010), u których wystąpiła depresja i późniejsze otępienie (analiza 1964-2016), depresja wiązała się ze zwiększonym prawdopodobieństwem wystąpienia otępienia, nawet ponad 20 lat od rozpoznania depresji (głównie otępienia naczyniopochodnego, w mniejszym stopniu z AD) [12].

Mechanizmy depresji wieku podeszłego

Wśród czynników etiologicznych wskazuje się na czynniki genetyczne, stany zapalne, choroby naczyniowe, nagromadzenie amyloidu, które przyczyniają się do dysfunkcji w sieciach nagrody, istotności i kontroli poznawczej, predysponując do depresji [13,14]. Wiele czynników etiologicznych rozpoczyna się już w wieku średnim, m.in. nadciśnienie tętnicze, cukrzyca, otyłość, zmiany naczyniowe i hormonalne, odkładanie się amyloidu, reakcje zapalne, zmiany neuroplastyczności i synaptogenezy. W późnym i średnim wieku często wys-

tępują również problemy psychospołeczne (bezrobocie, ageizm, rozwód/wdowieństwo, ubóstwo, izolacja społeczna, rosnące koszty utrzymania i leczenia, ograniczony dostęp do opieki zdrowotnej). Czynniki stresogenne mogą prowadzić do przewlekłych reakcji zapalnych [15]. Reakcje na stres mogą bezpośrednio przyczyniać się do depresji poprzez wywoływanie dysfunkcji w sieciach neuronalnych lub pośrednio przez zaniedbanie zdrowia.

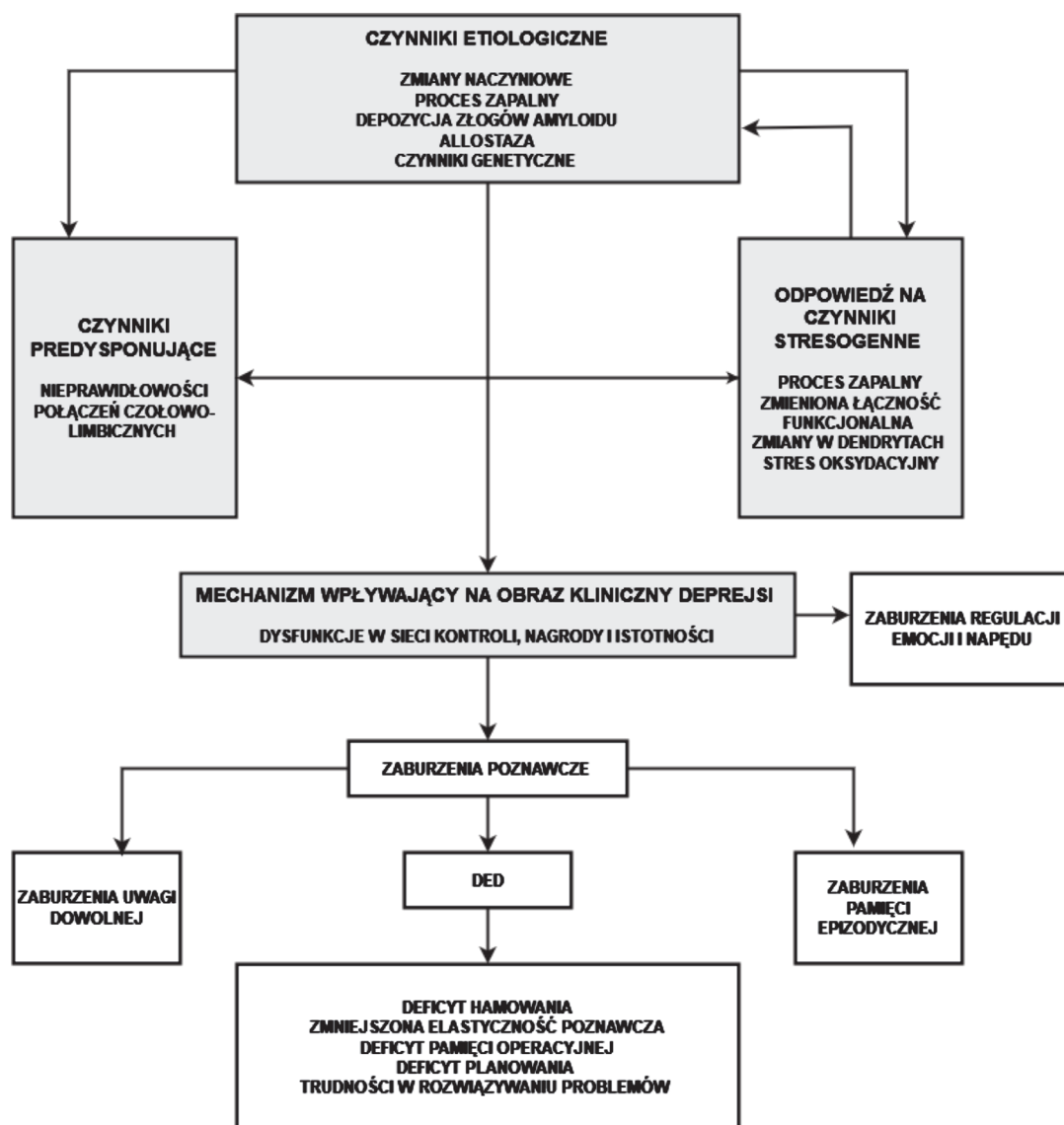
Zmiany ekspresji genów wraz z wiekiem dotyczą mniejszej ich liczby niż wcześniej przypuszczano i obejmują tylko 5-10% genomu. Należą do nich geny związane z zapaleniem gleju, stresem oksydacyjnym, funkcją mitochondriów, funkcją synaps oraz regulacją wapnia, a także geny kodujące czynniki neurotroficzne, neuropeptydy i receptory. Część z nich ulega nadmiernej ekspresji (geny regulujące zapalenie gleju oraz stres oksydacyjny), a ekspresja niektórych ulega zmniejszeniu (geny regulujące przekazywanie sygnałów między komórkami, geny kontrolujące wiek molekularny). Przykładem, który potwierdza wpływ zmian genetycznych na ryzyko wystąpienia LLD jest zmniejszenie ekspresji genu BDNF (ang. *brain-derived neurotrophic factor* – BDNF – czynnik neurotroficzny pochodzenia mózgowego) do blisko 60% wartości wyjściowej [16]. W starszych organizmach ekspresja genów może być na poziomie prawidłowym przed rozwojem objawów depresji, ale jej pojawienie powoduje gwałtowne nasilenie zmian i przyspieszone starzenie się. Całkowity wiek molekularny w starości i depresji jest podobny, istnieją natomiast różnice w wybranych aspektach starzenia się. Ponadto stopniowa utrata 40-50% BDNF w ciągu kilkudziesięciu lat starzenia się może mieć zupełnie inne znaczenie dla równowagi organizmu niż nagła utrata tej samej puli BDNF podczas epizodu depresyjnego [16].

W piśmiennictwie ciągle funkcjonuje tzw. hipoteza „depresji naczyniowej”, która postuluje, że choroba naczyń mózgowych może predysponować, przyspieszać lub utrzymywać niektóre zespoły depresyjne. Hipoteza ta opiera się na obecności czynników ryzyka naczyniowo-mózgowych u wielu pacjentów z LLD, współwystępowaniu LLD ze zmianami naczyniowymi mózgu oraz częstym rozwoju depresji po udarze mózgu. Naczyniowe czynniki ryzyka prowadzą do przerostu ściany naczyń, zwiększenia grubości błony wewnętrznej i środkowej, zmniejszenia rozciągliwości tętnic i dysfunkcji komórek śródbłonna. Markery progresji choroby małych naczyń mózgowych (udary podkorowe, mikrokrewawienia, poszerzenie przestrzeni Virchowa-Robina) były związane z objawami depresyjnymi u starszych pacjentów. Miażdżycy u mężczyzn wiązała się z większym nasileniem objawów depresyjnych w 10-letniej obserwacji

[17]. Wyniki niektórych badań epidemiologicznych podają jednak w wątpliwość tzw. hipotezę depresji naczyniowej, ponieważ nie wskazują, by zarówno miażdżycza uogólniona, jak i miażdżycza naczyń mózgowych zwiększały istotnie częstotliwość depresji w wieku podeszłym [przegląd badań w: 3].

Hipoteza zapalna zakłada, że dysregulacja immunologiczna związana z wiekiem i chorobą współistniejącą może przyczyniać się do występowania LLD. Starzenie się prowadzi do zmian prozapalnych, w których pośredniczą nasilone odpowiedzi immunologiczne, zakłócenie komunikacji immunologicznej obwód-mózg. Zakłócenia wspomnianej komunikacji powodują nieproporcjonalną odpowiedź zapalną mózgu na obwodową stymulację immunologiczną, promując przewlekły stan prozapalny ze zwiększonym aktywowanym i pobudzonym mikroglejem, ciągłą produkcją prozapalnych cytokin IL-1 β (ang.

interleukina 1-beta), IL-6 (ang. *interleukina 6*) i TNF- α czynnik martwicy nowotworów alfa (ang. *tumor necrosis factor-alpha*) i zmniejszając ilość cząsteczek przeciwzapalnych. Trwała aktywacja mikrogleju prowadzi do nieefektywnego usuwania cząsteczek neurotoksycznych, utraty neuronów i zmniejszenia neurogenezy [13]. Cytokiny dysregulują również system glutaminianu, przyczyniając się do ekscytotoksyczności i zmniejszając produkcję czynników neurotroficznych, neuroplastyczność i neurogenezę. Cytokiny przyczyniają się do stresu oksydacyjnego, który uszkadza komórki glejowe w korze przedczołowej i ciele migdałowatym [18]. Choć cytokiny obwodowe nie przekraczają bariery krew-mózg, wysyłają sygnały drogą molekularną, komórkową i neuronalną, co ostatecznie nasila stan zapalny mózgu [13]. Model zbiorczy zaprezentowanych powyżej treści prezentuje rycina 1.



Rycina 1. Mechanizmy depresji wieku podeszłego. Opracowanie własne w oparciu o piśmiennictwo (Alexopoulos, et al., 2019)

Figure 1. Mechanisms of late life depression. Own elaboration based on literature (Alexopoulos, et al. 2019)

Dysfunkcja w sieciach neuronalnych w depresji wieku podeszłego

Model roboczy LLD zakłada, że zespół depresyjny wiąże się z dysfunkcją w sieciach neuronalnych tj. sieci nagrody, istotności (ang. *salience network*) oraz kontroli poznawczej (ang. *cognitive control network*; inne określenia: sieć czołowo-ciemieniowa, sieć wykonawcza) [19]. Stopień dysfunkcji w sieciach może wpływać na intensywność objawów związanych z nastrojem, funkcjami poznawczymi i/lub zachowaniami motorycznymi oraz wyjaśniać niejednorodne objawy kliniczne zespołu depresyjnego. Nieprawidłowości w nakładających się i/lub odrębnych sieciach w obrębie układu czołowo-limbicznego mogą predysponować do ujawnienia się depresji, powodując jej przewlekłość oraz nawroty [13]. Wielu autorów wskazuje zaburzenia czynnościowych połączeń (*functional connectivity*) między różnymi częściami mózgu jako główną przyczynę depresji [przegląd badań w: 16]. Pacjenci z LLD mieli zmniejszoną podstawową wewnętrzną łączność funkcjonalną sieci istotności i zmieniony wzór łączności funkcjonalnej sieci istotności z prawym węzłem DLPFC (ang. *dorsolateral prefrontal cortex*) oraz sieci kontroli poznawczej w porównaniu ze starszymi osobami z depresją bez apatii i zdrowymi osobami w podeszłym wieku [20]. Niską aktywność metaboliczną i spoczynkową łączności funkcjonalnej zaobserwowano w grzbietowej przedniej części zakrętu obręczy (ang. *dorsal anterior cingulate cortex* – dACC) i grzbietowo-bocznej korze przedczołowej podczas epizodów depresyjnych u starszych osób [przegląd badań w: 13].

Badania neuroobrazowe pacjentów z LLD wskazują na zmianę objętości istoty szarej w okolicy przedczołowej (oczodołowo-czołowej i grzbietowo-bocznej), przyśrodkowo-skroniowej, hipokampa, przedniego zakrętu obręczy, prążkowie [21]. Zmiany neuroanatomiczne powyższych struktur mogą wyjaśniać zmniejszoną wydajność w zadaniach związanych z przypominaniem (wymiar pamięci epizodycznej: zapamiętywanie, przechowywanie oraz przypominanie informacji / wydobywanie śladu pamięciowego). Struktury kory przedczołowej biorą udział w kodowaniu (zapamiętywaniu), hipokamp przyczynia się do konsolidacji zapamiętanej informacji, natomiast przedni zakręt obręczy do strategii organizacyjnych podczas uczenia się; przednia część zakrętu obręczy (dACC) wiąże się z inicjowaniem nowych działań (z tego względu obszar ten odgrywa znaczącą rolę w efektywnym działaniu funkcji wykonawczych, które polegają nie tylko na wykrywaniu nowych bodźców lub zdarzeń, ale również na odpowiedniej reakcji na te bodźce) [21,22]. Obszary kory przedczołowej pozwalają na

korzystanie z kontekstowych skojarzeń podczas procesu kodowania, co wzmacnia pamięć poprzez tworzenie wskazówek do późniejszego przypomnienia – odzyskania śladu pamięciowego (np. listy słów).

Profil neuropsychologiczny w depresji wieku podeszłego

Zaburzenia funkcji poznawczych są centralną cechą LLD, przy czym deficyty są bardziej nasilone niż w przypadku depresji przed 60 rokiem życia. Badania wykazały, że LLD (≥ 60) wiąże się z większymi zaburzeniami uczenia się werbalnego oraz szybkości psychomotorycznej niż we wcześniejszym dorosłym życiu. Zaburzenia poznawcze obserwowane w LLD mają postać bardziej rozległą i manifestują się przede wszystkim zaburzeniami pamięci epizodycznej oraz pamięci semantycznej [23]. W bezpośrednim badaniu procesów uczenia się można zaobserwować brak strategii organizacji materiału w fazie kodowania. Pacjent z depresją może charakteryzować się zaburzeniami uwagi, co również przyczynia się do obniżenia wydajności pamięci (w badaniu pacjenci z LLD mają większe trudności w zadaniach wymagających wysiłkowego przetwarzania informacji, niż z tymi, które pozwalają na stosowanie automatycznych strategii) [przegląd badań w: 24].

Zaburzenia poznawcze w LLD dotyczą również funkcji wzrokowo-przestrzennych oraz fluencji słownej [21,25]. Pogorszenie fluencji słownej stanowi wyraz nakładania się na siebie deficytów wykonawczych, językowych oraz spowolnienia psychomotorycznego [23]. Niektórzy autorzy w rozważaniach o współwystępowaniu dysfunkcji wykonawczych i LLD proponują wprowadzenie określenia „*the depression dysexecutive syndrome of late life*” (DED), który jest kliniczną ekspresją dysfunkcji czołowo-prążkowiej, często powodowanej przez dysfunkcję naczyń mózgowych, nieprawidłowe reakcje zapalne (i być może odkładanie się amyloidu). Z tego samego powodu zespół „depresji naczyńniowej” poprzez zmiany naczyniowe, obniżony przepływ krwi w mózgu i odpowiedzi zapalne może wpływać na regulację sieci odpowiedzialnych za regulację nastroju i funkcji wykonawczych. Zespół dysfunkcji wykonawczej w depresji (DED) został opisany u starszych pacjentów z wyraźnym obrazem klinicznym i słabą odpowiedzią na leki przeciwdepresyjne. Wyniki dotychczasowych badań nad oceną funkcji wykonawczych u chorych z LLD wskazują na **osłabienie elastyczności poznawczej** (zdolność przełączania się między zadaniami zwłaszcza w sytuacji pojawienia się nowej sytuacji i konieczności dostosowania swoich reakcji do zmienionych warunków), **planowania**, **kontroli poznaw-**

czej i pamięci operacyjnej. Około 30% starszych osób z depresją ma nieprawidłowe wyniki w testach fluencji słownej, testach wymagających hamowania reakcji i rozwiązywania nowych problemów [26]. Ponadto, profil DED charakteryzuje się anhedonią, spowolnieniem psychoruchowym, obniżonym wglądem i podejrzliwością, przy mniej wyraźnym światopoglądzie depresyjnym oraz łagodnie nasilonym zespole wegetatywnym. Ten zespół objawów wiąże się z zakłóceniem wspomnianych wcześniej sieci czołowo-podkorowych i często znajduje odzwierciedlenie w obserwacjach klinicznych, które potwierdzają współwystępowanie depresji w chorobach z uszkodzeniem struktur podkorowych (otępienie naczyniopochodne, choroba Parkinsona, choroba Huntingtona, postępujące porażenie nadjądrowe, udar mózgu w obszarze jądra ogoniastego) [13]. Osoby z LLD mają problemy ze zmianą nastawienia psychicznego i jednoczesnym wykonywaniem wielu zadań poznawczych. Utrata zdolności do szybkiej i skutecznej koordynacji kilku zadań może przyczyniać się do niepowodzenia w realizacji celów i stanowić (obok deficytu regulacji nastroju) jeden z mechanizmów leżących u podłoża bezradności oraz utraty zainteresowań. Pacjenci depresyjni przejawiają więcej trudności w zakresie wspomnianych wcześniej procesów hamowania, co może przyczyniać się do tendencyjnego przetwarzania informacji (obecność dysfunkcji wykonawczych wpływa na osłabioną kontrolę ruminalnych myśli i zwrotnie nasila objawy depresyjne) [25]. Dysfunkcje wyko-

nawcze mogą być również związane ze zmniejszoną szybkością przetwarzania informacji oraz wtórnie wpływać na procesy pamięciowe.

Charakterystykę zaburzeń poznawczych w LLD prezentuje Tabela I.

Można wysunąć tezę, że zaburzenia funkcji wykonawczych występują u pacjentów, u których wcześniej występowały czynniki ryzyka, które przyczyniły się do uszkodzenia mózgu, zwłaszcza sieci mikronaczyniowej (niedokrwienia) w obwodzie czołowo-podkorowym, co negatywnie wpływa na oś podwzgórze-przysadka-nadnercza (oś HPA- *hypothalamic-pituitary-adrenal axis*). Możliwe również, że u podstaw zmian leży szczególny typ osobowości (neurotycznej), który jest psychobiologicznie bardziej podatny na wystąpienie depresji. Mechanizm odpowiedzialny za rozwój takiego typu osobowości może być związany z obecnością allele genu transportera serotoniny, który ma związek z gorszą sprawnością pamięci, nadaktywnością osi HPA i mniejszą objętością hipokampów [27].

Objawem, który może współwystępować w LLD i wiąże się z dysfunkcją wykonawczą i słabszą odpowiedzią na leki przeciwdepresyjne jest **apatia**. Definiuje się ją jako zaburzenie inicjatywy z następującymi podtypami: afektywnym, behawioralnym i poznawczym, które zależą od różnych układów neuronalnych. Z przeglądu badań wynika, że apatia jest związana z deficytem autoaktywacji (czynnik behawioralny), zaburzeniami przetwarzania poznawczego (czynnik poznawczy), za-

Tabela I. Ocena poszczególnych domen poznawczych

Table I. Assessment of individual cognitive domains

Funkcja poznawcza	Charakterystyka
globalna ocena funkcji poznawczych	testy przesiewowe (MoCA, MMSE)
uwaga	pacjent nie potrafi zapamiętać numeru telefonu łatwo się rozprasza wykonanie zadań zajmuje pacjentowi dużo czasu słaba koncentracja uwagi
pamięć	trudności z przypominaniem sobie ostatnich wydarzeń pacjent wymaga pomocy w przypominaniu
funkcje językowe	trudności w znajdowaniu słów nieadekwatne używanie terminów ogólnych błędy składniowe trudności z rozumieniem trudności z nadążaniem za rozmową
praksja	trudności z używaniem znanych narzędzi (np. długopis, szczoteczka do zębów) trudności z sekwencjonowaniem czynności
funkcje wzrokowo-przestrzenne	trudności w poruszaniu się w znanym otoczeniu
funkcje wykonawcze	zadania wieloetapowe wymagające wysiłku (pacjent może ich unikać) słaba wytrwałość w realizacji zadań (albo perseweracja / sztywność poznawcza)
poznanie społeczne	trudności w rozpoznawaniu sygnałów społecznych przekraczanie norm społecznych (w zachowaniu może utrzymywać się przesadność, natarczywość) apatia

kłóceniami przetwarzania emocjonalno-afektywnego (czynnik emocji). Częstość apatii prezentowana w badaniach wynosiła 14% w przypadku MCI, 60% u pacjentów z AD i 36% w PD (ang. *Parkinson's disease* – PD). U pacjentów z MCI apatia wiązała się z deficytami pamięci i funkcji wykonawczych, z kolei u osób z AD z deficytami mnesticznymi i językowymi, w PD z zaburzeniami funkcji wykonawczych [28]. Wskazuje się, że apatia może być silniejszym czynnikiem ryzyka konwersji MCI do otępienia niż depresja, stąd podkreślana jest waga pytań zadawanych pacjentom z MCI o ich wycofywanie się z pełnionych ról społecznych, zainteresowań („czy nastąpiła utrata zainteresowania bliskimi, znajomymi, czynnościami życia codziennego?”, „czy pacjent przejmuje inicjatywę, czy należy go nieustannie prosić, aby cokolwiek zrobił koło siebie?”). W badaniu PreAL okazało się, że u 91% pacjentów, u których doszło do konwersji z MCI do AD występowała apatia, w porównaniu do 26,4% pacjentów, u których nie doszło do takiej konwersji, a MCI było stabilne. Apatia może wpływać na osłabienie sprawności poznawczej oraz pogarszać ogólne funkcjonowanie [3]. Należy zaznaczyć, że apatia może występować w przebiegu depresji, chociaż nie zawsze apatii towarzyszy obniżenie nastroju. Gorsze wykonanie testów oceniających funkcje wykonawcze przez pacjentów ze wspomnianym powyżej DED, może częściowo wynikać z obniżonej motywacji (czynnik motywacyjny jako jeden z wymiarów apatii). Jednocześnie, apatia z DED może stanowić pewien podtyp DED, w którym wspólna neurobiologiczna dysfunkcja prowadzi do obniżenia nastroju, apatii oraz dysfunkcji wykonawczych. Na poziomie neuroanatomicznym apatia wiąże się z redukcją integralności istoty białej w dACC i pęczku haczykowatym [29]. Starsi pacjenci, u których apatia współwystępowała z ciężkim epizodem depresyjnym odznaczali się mniejszą łącznością funkcjonalną jądra półleżącego z ciałem migdałowatym, jądrem ogoniastym, skorupą, gałką bładą i wzgórzem oraz podwyższoną łącznością funkcjonalną w grzbietowo-przyśrodkowej korze przedczołowej, górnej korze czołowej i wyśpie niż pacjenci bez apatii [30].

Badanie – wywiad, obserwacja, badanie testowe w depresji wieku podeszłego

W praktyce klinicznej obiektywna weryfikacja skarg pacjentów na pogorszenie własnej sprawności poznawczej jest trudna, a przy tym możliwa tylko w pełnym badaniu neuropsychologicznym. Należy zaznaczyć, że subiektywnie odczuwane oraz zgłaszane przez chorego problemy natury poznawczej czasami w niewielkim stopniu znajdują potwierdzenie w badaniu diagnostycz-

nym przy użyciu obiektywnych testów (co nie świadczy o tym, że one nie występują, tylko, że dane narzędzie – np. test przesiewowy prawidłowo ich nie zidentyfikowało). Gorsze wykonanie testów oceniających procesy uczenia się wiąże się z zakłóconym procesem przetwarzania informacji, ogólnym spowolnieniem psychoruchowym oraz niedostateczną motywacją [24]. Poszerzona analiza powinna uwzględnić przebieg choroby, rodzaj skarg zgłaszanych przez pacjentów oraz profil behawioralny. W diagnozie różnicowej depresji i otępienia za rozpoznaniem LLD będzie przemawiała możliwość w miarę dokładnego ustalenia początku choroby, szukanie specjalistycznej pomocy, szybkie narastanie objawów, dane o wcześniejszych zaburzeniach psychicznych, zgłaszanie licznych i dokładnie sprecyzowanych objawów, brak samodzielnych prób kompensacji deficytów poznawczych (np. poprzez zapisywanie w kalendarzach, notesach), spontaniczne komunikowanie dyskomfortu psychicznego [31]. Drobiazgowo opisywane zaburzenia poznawcze można uznać za jedną z masek depresji w podeszłym wieku. Najbardziej krytycznie swoją pamięć oceniają pacjenci z bardziej obniżonym nastrojem. W trakcie badania testowego pacjenci z depresją zwykle przyjmują postawę wycofaną, rezygnują z wykonania zadania, a w trakcie badania testowego nawet odmawiają odpowiedzi (częste są odpowiedzi typu: „nie wiem”, „nie potrafię”); pacjenci z otępieniem zazwyczaj podejmują próbę odpowiedzi – taka sytuacja ma miejsce np. w AD [32]. W sytuacji pogłębiania się deficytów poznawczych w przebiegu procesu otępiennego (ocenianych w wywiadzie do 12 miesięcy wstecz) następuje możliwa do zaobserwowania deterioracja funkcji poznawczych (obok deficytów pamięci, funkcji wykonawczych pojawiają się zaburzenia wzrokowo-przestrzenne i zaburzenia funkcji językowych). Z kolei, jeśli zaburzenia poznawcze charakteryzuje duża fluktuacja (także sezonowa poprawa), bliscy pacjenta sugerują, że nie są one tak poważne, jak przedstawia je pacjent, ponadto pogorszenie sprawności poznawczej dotyczy tylko pamięci i długo nie pojawiają się inne deficyty oraz nie występuje istotne pogorszenie ogólnego funkcjonowania poznawczego, wówczas prawdopodobna będzie obecność zaburzeń afektywnych. W przypadku zaburzeń poznawczych w depresji wieku podeszłego wskazuje się na zwolnione tempo uczenia się, względnie prawidłowe przechowywanie informacji, utrzymywanie się głównie problemów neurodynamicznych (zaburzenia uwagi, męczliwość, spowolnienie psychoruchowe), zwolnienie toku myślenia z niewielkimi deficytami myślenia abstrakcyjnego. Ponadto, należy wskazać na brak lub nikłą progresję zmian neurodegeneracyjnych, zaburzenia nastroju relatywnie stabilne w czasie, niejedno-

znaczne wyniki badań neuroobrazowych lub niewielki zanik korowy [31]. W ocenie klinicznej najważniejsze są wyniki badania pamięci, uwagi oraz funkcji wykonawczych. W zakresie pamięci bardziej przydatne mogą być testy z większą liczbą słów do zapamiętania i dłuższym czasem odroczenia jak MoCA (ang. *Montreal Cognitive Assessment*) i ACE III (ang. *Addenbrooke's Cognitive Examination*), natomiast MMSE (ang. *Mini Mental State Examination*) może być mniej adekwatny [33]. W otępieniu charakterystyczny jest rozpad śladów pamięciowych, chory z depresją będzie pamiętał wyuczony materiał lub spadek liczby zapamiętanych elementów będzie niewielki. Warto zwrócić uwagę na przyrost prawidłowo przypominanych słów w kolejnych próbach (pozwała na to ACE III) oraz błędy jakościowe (persewacje, konfabulacje). Pacjenci z depresją w porównaniu z osobami z otępieniem, lepiej wypadają w zadaniach odroczonego przypominania oraz rozpoznawania materiału, podczas uczenia rzadziej ulegają dystraktorom, ale mają trudności w zadaniach wymagających dużego wysiłku umysłowego (trudniejszy i dłuższy test przesiewowy np. MoCA, ACE-III będzie bardziej przydatny niż krótsze testy jak MiniCog, MMSE).

W ocenie funkcji wykonawczych można wykorzystać Test fluencji słownej jako uzupełnienie diagnostyki przesiewowej. W badaniach polskich zaobserwowano istotne statystycznie różnice w zakresie fluencji słownej między pacjentami z LLD a grupą kontrolną (N=100, średnia \pm odchylenie standardowe, wiek=68,07 \pm 5,98; fluencja semantyczna: 18,76 słów \pm 6,18, fluencja fonetyczna: 14,39 słów \pm 5,57) [25], co jest zgodne z wynikami innych badań [34]. W badaniu Talarowskiej i wsp.

[35] na grupie 218 pacjentów (wiek 63-78) pacjenci z zespołem depresyjnym w TMT część A (ang. *Trail Making Test*) uzyskali wynik w przedziale 40-90 sekund (grupa kontrolna: 20-40 s, organiczne zaburzenia depresyjne >90 s), w TMT część B wynik w przedziale 60-180 sekund (grupa kontrolna: <60 s; organiczne zaburzenia depresyjne >180 s). Przytoczone dane nie mogą być traktowane jako normy/punkty odcięcia, a jedynie punkt odniesienia ułatwiający ocenę funkcji poznawczych. W każdym przypadku sugeruje się zachowanie szczególnej ostrożności w procesie diagnostycznym.

Podsumowanie

Podczas badania u pacjentów z LLD akcentuje się podejście wielowymiarowe identyfikujące mediatory upośledzenia funkcji poznawczych. U starszych pacjentów zmienność różnych patomechanizmów zwiększa się. Zaburzenia procesów poznawczych spowodowane są wieloma różnymi czynnikami kumulującymi się w ciągu całego życia, np. polimorfizmem genetycznym, wiekiem, poziomem wykształcenia, aktywnością społeczną oraz współwystępującą patologią neurodegeneracyjną oraz naczyniową. W profilu poznawczym wskazuje się na dominującą rolę zaburzeń pamięci epizodycznej oraz funkcji wykonawczych.

Konflikt interesów/ Conflict of interest
Brak/ None

Piśmiennictwo/References

1. Han LKM, Aghajani M, Clark SL, et al. Epigenetic Aging in Major Depressive Disorder. *Am J Psychiatry*. 2018;175(8):774-82.
2. Penninx BW. Depression and cardiovascular disease: Epidemiological evidence on their linking mechanisms. *Neurosci Biobehav Rev*. 2017;74(Pt B):277-86.
3. Gabrylewicz T, Barczak A, Barcikowska M. Otępienie w praktyce. Wydawnictwo Termedia, Poznań 2018.
4. Sobów T. Praktyczna Psychogeriatra – rozpoznawanie i postępowanie w zaburzeniach psychicznych u chorych w wieku podeszłym. Wydawnictwo Continuo, Wrocław 2010.
5. Gallagher D, Kiss A, Lanctot K, et al. Depression and Risk of Alzheimer Dementia: A Longitudinal Analysis to Determine Predictors of Increased Risk among Older Adults with Depression. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2018;26(8):819-27.
6. Diniz BS, Butters MA, Albert SM, et al. 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;202:329–35.
7. Bellou V, Belbasisand L, Evangelou E. Environmental and genetic risk factors for dementia. In: Martin CR, Preedy VR, eds. *The neuroscience of dementia. Diagnoses and Management in Dementia*. London: Academic Press An imprint of Elsevier; 2020:165-81.

8. Saczynski JS, Beiser A, Seshadri S, et al. Depressive symptoms and risk of dementia: the Framingham Heart Study. *Neurology* 2010;75:35–41.
9. Steenland K, Karnes C, Seals R, et al. Late-life depression as a risk factor for mild cognitive impairment or Alzheimer's disease in 30 US Alzheimer's disease centers. *J Alzheimers Dis* 2012;31(2):265-75.
10. Ruthirakuhan M, Herrmann N, Vieira D, et al. The Roles of Apathy and Depression in Predicting Alzheimer Disease: A Longitudinal Analysis in Older Adults With Mild Cognitive Impairment. *Am J Geriatr Psychiatry* 2019;27(8):873-82.
11. Singh-Manoux A, Dugravot A, Fournier A, et al. Trajectories of depressive symptoms before diagnosis of dementia: a 28-year follow-up study. *JAMA Psychiatry* 2017;74(7):712-8.
12. 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.
13. Alexopoulos GS. Mechanisms and treatment of late-life depression. *Transl Psychiatry.* 2019;9(1):188.
14. Januar V, Ancelin ML, Ritchie K, et al. BDNF promoter methylation and genetic variation in late-life depression. *Transl Psychiatry.* 2015;5(8):e619.
15. Hall BS, Moda RN, Liston C. Glucocorticoid Mechanisms of Functional Connectivity Changes in Stress-Related Neuropsychiatric Disorders. *Neurobiol Stress.* 2015;1:174-83.
16. Broczek K. Starzenie się a depresja. W: Tadeusz P. (red.). *Depresja wieku podeszłego* (red.Tadeusz Parnowski). Warszawa: Wydawnictwo Medical Education; 2016. ss.19-44.
17. Prugger C, Godin O, Perier MC, et al. Longitudinal association of carotid plaque presence and intima-media thickness with depressive symptoms in the elderly: the three-city study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2015;35(5):1279-83.
18. Kiecolt-Glaser JK, Derry HM, Fagundes CP. Inflammation: depression fans the flames and feasts on the heat. *Am J Psychiatry.* 2015;172(11):1075-91.
19. Mulders PC, van Eijndhoven PF, Schene AH, et al. Resting-state functional connectivity in major depressive disorder: A review. *Neurosci Biobehav Rev.* 2015;56:330-44.
20. Yuen GS, Bhutani S, Lucas BJ, et al. Apathy in late-life depression: common, persistent, and disabling. *Am J Geriatr Psychiatry.* 2015;23(5):488-94.
21. Lamar M, Charlton R, Zhang A, et al. Differential associations between types of verbal memory and prefrontal brain structure in healthy aging and late life depression. *Neuropsychologia.* 2012 Jul;50(8):1823-9.
22. Yonelinas AP, Ranganath C, Ekstrom AD, et al. A contextual binding theory of episodic memory: systems consolidation reconsidered. *Nat Rev Neurosci.* 2019 Jun;20(6):364-75.
23. Balsamo M, Cataldi F, Carlucci L, et al. Assessment of late-life depression via self-report measures: a review. *Clin Interv Aging.* 2018;13:2021-44.
24. Masse C, Vandel P, Sylvestre G, et al. Cognitive Impairment in Late-Life Depression: A Comparative Study of Healthy Older People, Late-Life Depression, and Mild Alzheimer's Disease Using Multivariate Base Rates of Low Scores. *Front Psychol.* 2021;12:724731.
25. Rajtar-Zembaty A, Sałkowski A, Rajtar-Zembaty J, Starowicz-Filip A. Executive dysfunction in late-life depression. *Psychiatr Pol.* 2017;51(4):705-18.
26. Manning KJ, Steffens DC. State of the Science of Neural Systems in Late-Life Depression: Impact on Clinical Presentation and Treatment Outcome. *J Am Geriatr Soc.* 2018;66 Suppl 1(Suppl 1):S17-S23.
27. Parnowski T. Depresja i zaburzenia funkcji poznawczych. Czy wiemy wystarczająco dużo? W: Tadeusz P. (red.). *Depresja wieku podeszłego* (red.Tadeusz Parnowski). Warszawa: Wydawnictwo Medical Education; 2016. ss.130-145.
28. Montoya-Murillo G, Ibarretxe-Bilbao N, Peña J, et al. The impact of apathy on cognitive performance in the elderly. *Int J Geriatr Psychiatry.* 2019;34(5):657-65.
29. Yuen GS, Bhutani S, Lucas BJ, et al. Apathy in late-life depression: common, persistent, and disabling. *Am J Geriatr Psychiatry.* 2015;23(5):488-94.
30. Alexopoulos GS, Hoptman MJ, Kanellopoulos D, et al. Functional connectivity in the cognitive control network and the default mode network in late-life depression. *J Affect Disord.* 2012;139(1):56-65.
31. Jodzio K.: *Diagnostyka neuropsychologiczna w praktyce klinicznej.* Wydawnictwo Difin, Warszawa 2011.
32. Łuczywek E. *Neuropsychologiczna ocena funkcji zaburzeń poznawczych.* W: *Otępienie* (red. A.Szczudlik, M.Barcikowska, P.Liberski). Wydawnictwo UJ, Kraków 2004.

33. Rajji TK, Miranda D, Mulsant BH, et al.. The MMSE is not an adequate screening cognitive instrument in studies of late-life depression. *J Psychiatr Res.* 2009;43(4):464-70.
34. Potter GG, McQuoid DR, Whitson HE, et al. Physical frailty in late-life depressionis associated with deficits in speed-dependent executive functions. *Int. J. Geriatr. Psychiatry* 2016;31(5):466-74.
35. Talarowska M., Zboralski K., Mossakowska J., Gałecki P. Wykonanie Testu Łączenia Punktów przez osoby z depresją i organicznymi zaburzeniami depresyjnymi. *Psychiatria Polska*, 2012;XLVI(2):273-82.