

DEPRESE U SENIORŮ – BIOLOGICKÉ A PSYCHOSOCIÁLNÍ VLIVY, VZTAHY DEPRESE A DEMENCE

doc. MUDr. Roman Jirák, CSc.

Psychiatrická klinika 1. LF UK a VFN, Praha

Katedra psychiatrie IPVZ, Praha

Deprese je jedna z nejčastějších psychických poruch vyššího věku (spolu s demencemi, delirii, drogovými závislostmi). V článku jsou zmíněny některé biologické vlivy spoluzodpovídající za vznik depresí u lidí vyššího věku, např. celkové snížení tvorby a uvolňování neurotransmiterů. Jsou také diskutovány teorie, proč u některých depresí vyššího věku dochází k přechodu do demencí (nejčastěji do Alzheimerovy choroby). Dále jsou probírány nejzávažnější psychosociální vlivy vedoucí ve stáří k depresi, např. osamělost, ztráta pocitů vlastní významnosti a podobně. Je také zmíněna diagnostika depresí vyššího věku z hlediska diferenciální diagnostiky depresí a demencí.

Klíčová slova: antidepresiva, deprese, demence, neurotransmitery, stáří, vlivy biologické, vlivy psychologické.

DEPRESSION IN THE ELDERLY – BIOLOGICAL AND PSYCHOSOCIAL INFLUENCE, RELATION OF DEPRESSION AND DEMENTIA

Depression is one of the most frequent mental disorders of the elderly (together with dementia, delirium, drug addiction). In the article biological influences that share responsibility for occurrence of depression in the elderly are discussed, e.g. total decrease of formation and release of neurotransmitters. Theories why some depression transfers to dementia (most frequently Alzheimer disease) are also discussed. The most important psychosocial influences leading to depression in the elderly, e.g. loneliness, loss of feeling of self-importance and etc are discussed. The diagnosis of depression in the elderly is mentioned from the point of view of differential diagnosis of depression and dementia.

Key words: antidepressives, depression, dementia, neurotransmitters, old age, biological influences, psychological influences.

Psychiatr. prax; 2007; 8 (5): 200–204

Deprese vyššího věku jsou velmi závažné a časté choroby, snižující kvalitu života seniorů a vedoucí velmi často k suicidálnímu jednání. Incidence depresí ve vyšším věku (65 a více let) je odhadována na 12–15 %, prevalence je ještě vyšší. Zatím zůstává nezodpovězená otázka, zda ve vyšším věku počet depresí stoupá, zůstává stálý či se mírně snižuje (předpoklad snížení počtu depresivních pacientů vychází z toho, že depresivní pacienti mají vyšší úmrtnost – např. na suicidia či kardiovaskulární choroby, a tudíž se vyššího věku nedožijí). Je ale nutno vzít v úvahu fakt, že mnoho depresí ve vyšším věku zůstává nerozpoznaných, probíhajících subklinicky. Deprese vyššího věku často somatizují, a tudíž mohou být snadno přehlédnuty nebo zaměněny za somatické poruchy (4, 6, 7, 21, 23, 24, 28).

Základní biologické vlivy na vznik depresí

Ve stáří dochází ke snížené tvorbě a uvolnění neurotransmiterů, včetně serotoninu i noradrenalinu, nezbytných pro udržení normální nálady. Ve stáří dochází ke snížení neuroplasticity, reparativních procesů mozku, k zvýšení apoptózy, svou roli sehrávají i podprahové neuropatologické procesy, jako je tvorba a ukládání beta-amyloidu. Je zvýšena hladina enzymu monoaminoxidázy (MAO), odbourávající monoaminy – noradrenalin i serotonin (MAO-A) i dopamin (MAO-B). Biologické vlivy na vznik depresí

jsou částečně vysvětleny při hledání vzájemného vztahu depresí a demencí.

Deprese i demence jsou (spolu s delirií) nejčastěji se vyskytující psychické poruchy vyššího věku. Již delší dobu se výzkumníci i klinici zabývají vzájemným vztahem syndromů deprese a demence. Klinickým pozorováním bylo zjištěno, že u lidí vyššího věku poměrně často dochází k tomu, že dlouhotrvající deprese, mnohdy rezistentní na terapii, přechází postupně do obrazu demence. Dále je nutno si uvědomit, že existuje velká skupina organických depresí, kde je prokázán (nebo alespoň důvodně předpokládán) vyvolávající organický faktor (cerebrovaskulární onemocnění, atrofie, trauma CNS a další); postižení však dosud netrpí demencí. Navíc syndrom deprese je poměrně častý doprovodný příznak demencí (v rámci tzv. behaviorálních a psychologických příznaků demence) (2, 3, 4, 21, 23, 24, 28, 29).

Rozlišení demence a deprese

Při syndromu deprese nejsou postižení schopni dostatečně využívat svých kognitivních i exekutivních funkcí, i když tyto funkce nejsou primárně porušeny. Při těžších depresích dochází někdy k rozvoji klinického obrazu napodobujícího klinický obraz demence. Hovoří se pak o depresivní pseudodemenci. Depresivní pacienti nemají dostatek aktivity a motivace k jakýmkoli psychickým výkonům.

Velmi důležitá pro diagnostické posouzení je anamnéza. Deprese vznikají na rozdíl od většiny demencí rychle. Často se opakují, vyskytují se v anamnéze (někdy také manie – u bipolární afektivní poruchy). Některé deprese mají psychologicky pochopitelnou příčinu. Důležitá je i odpověď na terapii antidepresiv. Není chyba podat dementnímu pacientovi moderní antidepresiva, ale je chyba nepodat tyto látky depresivnímu pacientovi.

Depresivní pacienti, trpící depresivní pseudodemencí, si velmi často stěžují na poruchy paměti a celkové snížení intelektuálního výkonu. Někdy je tento typ stížnosti nejnapadnějším projevem pacientů. Naopak řada pacientů trpících demencí, především Alzheimerovou chorobou a frontotemporální demencí, si poruchy paměti a dalších kognitivních funkcí neuvědomuje, nebo je zpočátku dissimulují (1, 6, 8, 9, 11, 15, 16, 18, 19, 21, 24, 28, 34).

Jako užitečné instrumenty jsou používány škály deprese. U populace lidí vyššího věku je nejvíce používána geriatrická škála deprese dle Yessavage. Dále jsou používány škály deprese, které se užívají pro všechny věkové kategorie dospělých pacientů – Hamiltonova škála deprese (HAM-D) a škála deprese Montgomeryho a Asberga (MADRS). Samoposuzovací škála deprese dle Zunga nemusí být u populace vyššího věku s organickými poruchami CNS vždy dostatečně reliabilní (1, 23, 37).

V diagnostice nám pomáhá psychologické vyšetření, které je schopno určit především míru organicity včetně stupně deteriorace intelektu a paměti a odlišit organické symptomy od neorganické depresivní symptomatiky.

Výskyt depresivní symptomatiky u demenčních pacientů

Deprese je velmi častý příznak vyskytující se u demencí. Na vzniku deprese se u demencí může podílet mnohočetný neurotransmiterový deficit i řada dalších biologických faktorů. U některých demencí, především v počátcích, musíme předpokládat výrazný vliv psychologických faktorů uvědomění si poruch paměti a handicapu, který z toho vyplývá. Podílet se mohou i vaskulární změny a řada dalších neuropatologických změn (1, 5, 12, 13, 14, 15, 17, 25, 26, 27, 31, 33).

Předpokládaný etiopatogenetický vztah mezi depresí a demencí

Na počátku 21. století je věnována velká pozornost syndromu deprese jako možnému stavu, který může vést ke vzniku demence. Někteří autoři uvádějí depresi, obzvláště protrahovanou a farmakoresistentní fázi, jako rizikový faktor vzniku Alzheimerovy choroby. Jsou hledány společné etiopatogenetické faktory deprese a demence. U depresí i u demencí se vyskytuje jako společný faktor mnohočetný deficit neurotransmiterů. U depresí je nedostatek tvorby a receptorové vazby monoaminů – serotoninu a noradrenalinu v mozku. Tyto neurotransmitery mimo jiné aktivují signální dráhy, snižující počet apoptotických událostí – zániku buněk spuštěním geneticky naprogramované buněčné smrti. Cyklický adenosinmonofosfát (cAMP), vznikající aktivací adenylátcyklázy, aktivuje expresi transkripčního faktoru CREB; to pak vede k zvýšení exprese růstového faktoru BDNF (brain-derived neurotrophic factor) a jeho receptorů. Tento faktor se mj. podílí na neuroplasticitě nezbytné pro kognitivní a exekutivní funkce a na aktivaci neurogeneze (mj. tvorby nervových buněk i v hipokampu, oblasti temporálního laloku velmi důležité pro paměť). U depresí, kde je deficit noradrenalinu a serotoninu, je tato signální dráha narušena se všemi důsledky. Totéž však nacházíme i u neurodegenerativních poruch – Alzheimerovy choroby, Parkinsonovy choroby a dalších. Terapie antidepresiv, ale také elektrokonvulzivní terapie (ECT, elektrošoky) vedou k zvýšení mozkové hladiny CREB i BDNF. V průběhu hypoxie, stresu, působení toxinů na CNS dochází k snížení neuronální plasticity, k nadměrné apoptóze neuronů, k snížení energetického metabolismu neuronů. V důsledku toho dochází k snížení hladin CREB, BDNF i antiapoptického faktoru bcl-2 (2, 8, 9, 18, 20).

Dalším společným faktorem demence a deprese je zvýšená hladina homocysteinu. Tato látka je intermediát metabolismu aminokyseliny methioninu. Ke zvýšené tvorbě homocysteinu dochází také u arteriosklerózy a kardiovaskulárních chorob. U Alzheimerovy choroby i u depresí bylo zvýšení hladiny homocysteinu opakovanými studiemi prokázáno. Homocystein, který vzniká z S-adenosylmethioninu, je jeden z produktů methylace. U některých neurodegenerativních chorob včetně Alzheimerovy choroby, ale také u depresí je uvažováno o selhání procesu methylace jako o jednom z důležitých patogenetických faktorů. Centrální nervový systém má omezené možnosti odbourávání homocysteinu, scházejí dvě hlavní metabolické cesty, které se uplatňují jinde v těle – transsulfurace a betainem mediovaná konverze. Hlavní metabolit homocysteinu v mozkové tkáni – homocysteinová kyselina je velmi potentní excitační aminokyselina, která se váže na NMDA (N-metyl-D-aspartátové) ionotropní receptory excitačních aminokyselin. Tím dochází k otevření iontových kanálů pro Ca⁺⁺, k nadměrnému vstupu kalciových iontů do neuronů, a tím k nadměrné aktivaci enzymů proteinkináz a fosfatáz, k destabilizaci vnitřního prostředí neuronu a k aktivaci patologických genů – především genu pro apoptózu – programovanou buněčnou smrt. Toto může představovat počátek mechanismu neurodegenerace, takto by mohla provléklá deprese spouštět demenci. Nadměrná excitace NMDA receptorů vede také k vytvoření přenosových šumů na receptoru, a tím k poruše jednoho ze základních mechanismů učení a paměti – dlouhodobé potenciace (Long-Term Potentiation, LTP). Tento mechanismus spočívá v tom, že při opakovaném působení stejného podnětu se vždy zvyšuje následný excitační postsynaptický potenciál. Obdobně existuje na inhibičních synapsích mechanismus dlouhodobé inhibice.

Další významná látka, jejíž nedostatek je společný depresí i demenci, je kyselina listová (folát). Bylo zjištěno, že deficit folátu se vyskytuje poměrně často u depresí, demencí (včetně Alzheimerovy choroby a vaskulárních demencí), epilepsie (obzvláště tam, kde je přítomen defekt kognitivních funkcí). Ve vyšším věku bývá často zjišťován jako projev stárnutí. Folát se vyskytuje v likvoru ve formě metylfolátu v 3x koncentrovanější formě než v séru. Folát je významný pro tvorbu methylových skupin, které pak slouží k tvorbě proteinů, nukleoproteinů, monoaminů a jiných neurotransmiterů, fosfolipidů buněčných membrán. Jeho nedostatek v mozku vede ke zvýšení koncentrace homocysteinu (2, 18, 22, 32).

V souvislosti s homocysteinem je také zkoumán jiný produkt methylace methioninu, S-adenosylmethionin (SAME). Tato látka v organismu vzniká z methioninu a adenosintrifosfátu (ATP) prostřednictvím

enzymu methionin adenosyltransferázy. S-adenosylmethionin pak působí jako donor methylové skupiny v transmethylačních reakcích. Methylová skupina je přenášena na proteiny, lipidy, nukleové kyseliny a další látky. SAME je látka nezbytná pro buněčný růst a pro buněčné reparativní procesy, pro tvorbu některých hormonů a neurotransmiterů (melatonin, adrenalin), pro tvorbu messenger ribonukleových kyselin. U Alzheimerovy choroby byl zjištěn nedostatek SAME. Tato látka má antidepresivní působení, bylo prokázáno, že toto působení se vyrovná působení tricyklických antidepresiv s tím, že nástup efektu je rychlejší. Zatím nebyl dostatečně zkoumán efekt SAME u Alzheimerovy choroby a dalších demencí. Nebyla však dostatečně vyloučena možnost, že SAME může zvýšit hladinu toxického homocysteinu – je potřeba další výzkum (18, 36).

U lidí vyššího věku, ale především u pacientů s Alzheimerovou chorobou (včetně preklinických stadií, jako je kognitivní forma mírné poruchy poznávacích funkcí), je zvýšená hladina monoaminoxidázy A typu (MAO-A); tím dochází k rychlejšímu a výraznějšímu odbourávání neurotransmiterů důležitých pro udržení normální nálady – serotoninu a noradrenalinu (9, 12, 18).

Psychosociální vlivy na vznik deprese

Ve stáří se objevují faktory, které jsou v mladším a středním věku vzácnější. Jedním z takových faktorů je „syndrom opuštěného hnízda“. Ten vzniká u manželských párů v situaci, kdy se z domova odstěhují děti, které již mají svůj vlastní život. Výrazný patogenetický vliv na vznik deprese je ztráta životního partnera. Osamělé žití je pak rizikový faktor vzniku depresí i suicidality. Další rizikový faktor je abúzus alkoholu a psychotropních látek. Obzvláště riziková osoba pro vznik deprese a suicidálního chování ve stáří je osaměle žijící muž se sklonem k abúzu alkoholu.

Další výrazný faktor je ztráta pocitu významnosti a osobní prestiže. Tyto pocity se často objevují odchodem do důchodu, nebo také ztrátou postavení v zaměstnání, přechodem na méně kvalifikované a hůře hodnocené zaměstnání (časté u zaměstnanců důchodců).

Podobně se projevuje i snížení ekonomického statusu, což bývá nejčastěji spojeno s odchodem do důchodu.

Reakce na závažnou somatickou chorobu je další důležitý patogenetický faktor depresí ve stáří. Je nutno si uvědomit, že somatické choroby mohou navozovat depresi i biologickými vlivy (včetně vlivů medikace). Někdy dochází při těžké, obzvláště chronicky probíhající somatické chorobě k rezignaci, postižení přestanou plánovat svůj další život, bývají apatičtí, reagují depresí. Totéž může způsobit

bit porucha hybnosti, např. po cévních mozkových příhodách nebo při těžkých ortopedických vadách. Stejně se může projevit i závažný úbytek až ztráta některých smyslů (hluchota, slepota). Depresogenně rovněž působí snášení těžké, zejména dlouhotrvající bolesti.

Závažný problém naší populace je tzv. ageismus – podceňování schopností starých lidí, vyřazování starých lidí z rozhodovacích procesů, znevýhodňování starých lidí. Může také docházet k zneužívání starých lidí (elder abuse), např. dětmi, pečovateli apod., což je další depresogenní faktor (projevuje se to např. okrádáním, nedobrym zacházením až agresivitou vůči starým lidem, zesměšňováním apod.). V poslední době se množí i případy násilí vůči starým lidem ze strany kriminálních subkultur.

Velmi zatěžující a depresogenně působící vliv představuje také péče o tělesné nebo duševně han-

dicapovaného partnera. Jde to např. v případech, kdy je partner imobilní, nebo kdy trpí demencí či delirantními stavy.

Všechny tyto vlivy jsou schopny vyvolat depresi, nebo zhoršit již existující depresivní symptomatiku. Navíc se jednotlivé biologické (organické, somatogenní, genetické) a psychosociální faktory sčítají, nebo dokonce potencují.

Antidepresivní terapie a její vliv na další přežití nemocných

Antidepresiva i elektrokonvulzivní terapie zvyšují produkci nervových růstových faktorů, působí celkově antiapoptoticky. Je zkoumán jejich neuroprotektivní efekt včetně snížení počtu depresivních pacientů vyššího věku, u kterých se rozvine syndrom demence (21, 23, 28, 30). Bylo rovněž zjištěno, že látky zpomalující průběh demence, jako jsou inhibi-

tory acetylcholinesteráz, zlepšují i depresivní náladu dementních pacientů (10, 35).

Závěr

Deprese vyššího věku představují velmi závažnou poruchu podílející se na snížení kvality života postižených i jejich nejbližších příbuzných, ale také zvyšující mortalitu. Etiologické vlivy biologické i psychosociální se navzájem prolínají a potencují. Jejich poznání i poznání možnosti jejich ovlivnění výrazně přispívá k zlepšení kvality života i k prodloužení života seniorů.

doc. MUDr. Roman Jiráček, CSc.

Psychiatrická klinika 1. LF UK a VFN Praha
a Katedra psychiatrie IPVZ Praha
Ke Karlovu 11, 128 08 Praha 2

Literatura

- Abrams RC, Alexopoulos GS. Assessment of depression in dementia. *Alzheimer Disease & Associated Disorders*, 1994, 8 (Suppl. 1), s. S224–S229.
- Aldridge S. Link between depression and dementia found. *Journ. of Neurology Neurosurgery and Psychiatry*, 2004; 75: 1662–1666.
- Ballard C, Neill D et al. Anxiety, depression and psychosis in vascular dementia: prevalence and associations. *J. Affect. Disord.* 2000; 59(2): s. 97–106.
- Baldwin RC, Chiu E, Katona C, Graham N. Guidelines on depression in older people. Martin Dunitz, London, UK, 2002, 162 s.
- Baštecký J, Kůmpel Q, Vojtěchovský M (ed.) a kol. *Gerontopsychiatrie*. Grada, Praha, 1994.
- Birren JE, Bruce Sloane R, Cohen GD (eds.) et al. *Handbook of mental health and aging*. Second edition. Academic Press, inc., USA, 1992.
- Blazer D, Hughes DC, Georg LK. The epidemiology of depression in an elderly community population. *Gerontologist* 1987; 27, S281–287.
- Boland RJ. Depression in Alzheimer's disease and other dementias. *Curr. Psychiatry Rep.* 2000; 2(5): s. 427–433.
- Boustani M, Watson L. The interface of depression and dementia. [http://www.psychiatrictimes.2004; 21\(3\).](http://www.psychiatrictimes.2004; 21(3).)
- Butters MA, Becker JT et al. Changes in cognitive functioning following treatment of late-life depression. *Am. J. Psychiatry*, 2000; 157(12): s. 1949–1954.
- Chemerinski E, Petrarca G, Sabe L et al. The specificity of depressive symptoms in patients with Alzheimer's disease. *Am. J. Psychiatry*, 2001, Jan; 158 (1), s. 68–72.
- Chen P, Ganguli M, Mulsant BH, DeKosky ST. The temporal relationship between depressive symptoms and dementia: a community-based prospective study. *Arch. Gen. Psychiatry* 1999; 56(3): s. 261–266.
- Geerlings MI, Schmand B, et al. Depressive symptoms and risk of Alzheimer's disease in more highly educated older people. *J. Am. Geriatr. Soc.* 2000; 48(9): s. 1092–1097.
- Geerlings MI, Schoevers RA, et al. Depression and risk of cognitive decline and Alzheimer's disease. Results of two prospective community-based studies in The Netherlands. *Br. J. Psychiatry* 2000; 176: s. 568–575.
- Hargrave R, Reed B, Mungas D. Depressive syndromes and functional disability in dementia. *J. Geriatr. Psychiatry Neurol.* 2000 Summer, 13(2): 72–77.
- Harwood DG, Barker WW, et al. Family history of dementia and current depression in nondemented community-dwelling older adults. *J. Geriatr. Psychiatry Neurol.* 2000; 13(2): s. 65–71.
- Heun R, Papassotiropoulos A et al. A family study of Alzheimer disease and early – and late-onset depression in elderly patients. *Arch. Gen. Psychiatry* 2001; 58(2): s. 190–196.
- Hort J, Jiráček R. Alzheimerova choroba a jiné demence aneb co v učebnicích 20. století nebylo. *MediMedia, Praha*, 2007, 29 s.
- Jiráček R, Koukolík F. *Demence*. Grada, Praha, 2004, 335 s.
- Jorm AF. Is depression a risk factor for dementia or cognitive decline? A review. *Gerontology* 2000; 46(4): s. 219–227.
- Katona C, Livingston G. Comorbid depression in older people. Martin Dunitz, London, UK, 1997, 81 s.
- Loscalzo J. Perspective: Homocysteine and dementias. *N Engl J Med* 2002; 346: 466–468.
- Lovestone S, Howard R. Depression in elderly people. Martin Dunitz, London, UK, 1997, 71 s.
- Martin JH, Haynes LC. Depression, delirium and dementia in the elderly patients. *AORN J.* 2000; 72(2), s. 209–217.
- McNeil JK. Neuropsychological characteristics of the dementia syndrome of depression: onset, resolution, and three-year follow-up. *Clin. Neuropsychol.* 1999; 13(2): s. 136–146.
- Menon AS, Gruber-Baldini AL, et al. Relationship between aggressive behaviors and depression among nursing home residents with dementia. *Int. J. Geriatr. Psychiatry* 2001; 16(2): s. 139–146.
- O'Brien J, Thomas A, Ballard C, et al. Cognitive impairment in depression is not associated with neuropathologic evidence of increased vascular or Alzheimer-type pathology. *Biol. Psychiatry* 2001, 15; 49(2): s. 130–136.
- Pidman V. Deprese seniorů. Maxdorf, Praha, 2003, 60 s.
- Rao, R. Cerebrovascular disease and late life depression: an old association revisited. *Int. J. Geriatr. Psychiatry* 2000; 15(5): s. 419–433.
- Rao V, Lyketsos CG. The benefits and risks of ECT for patients with primary dementia who also suffer from depression. *Int. J. Geriatr. Psychiatry* 2000; 15(8): s. 729–735.
- Reifler BV, Larson E, Teri L & Poulsen M. Dementia of Alzheimer's type and depression. *Journal of the American Geriatric Society*, 1986; 34: s. 855–859.
- Reynolds EH. Folic acid, ageing, depression and dementia. *Brit Med Journal* 2002; 324: 1512–1515.
- Schneider J, Mann A. Depression and dementia in care homes. *Journal of Dementia Care*, 1997; 5(6): s. 27.
- Thorpe L, Groulx B. Depressive syndromes in dementia. *Can. J. Neurol. Sci.* 2001; 28 Suppl 1, s. S83–S95.
- Weiner MF, Martin-Cook K et al. Effects of donepezil on emotional/behavioral symptoms in Alzheimer's disease patients. *J. Clin. Psychiatry* 2000; 61(7): s. 487–492.
- Wikipedia, the free encyclopedia: S-Adenosyl methionine. <http://en.wikipedia.org/wiki/S-adenosylmethionine>. Stránka byla naposledy modifikována 30. 6. 2006.
- Yesavage JA, Brink TL, Rose TL et al. Development and validation of a geriatric depression screening scale: a preliminary report. *Journal of Psychiatric Research*, 1983; 17: 37–49.