

## ЕГЗЕКУТИВНЕ ФУНКЦИЈЕ КОД МЛАДИХ БОЛЕСНИКА С УНИПОЛАРНИМ ДЕПРЕСИВНИМ ПОРЕМЕЋАЈЕМ

Сања ТОТИЋ-ПОЗНАНОВИЋ<sup>1</sup>, Драган МАРИНКОВИЋ<sup>1</sup>, Драган ПАВЛОВИЋ<sup>2</sup>,  
Гордана ТОМИЋ<sup>2</sup>, Владимир Р. ПАУНОВИЋ<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Институт за психијатрију, Клинички центар Србије, Београд;

<sup>2</sup>Институт за неурологију, Клинички центар Србије, Београд

### КРАТАК САДРЖАЈ

Униполарни депресивни поремећај је удружен с неуропсихолошким дефицитима у различитим когнитивним доменама. Један од најпроминентнијих је егзекутивни дефицит. Циљ овог истраживања је испитивање егзекутивних функција код болесника млађе животне доби (24-36 година) с униполарним депресивним поремећајем. Испитана су 22 консекутивна болесника и испитана је 21 здрава особа контролне групе, која је била усклађена према старости, полу, образовању и вербалном IQ са болесницима са депресивним поремећајем. Примењени су тестови за испитивање егзекутивних функција. Резултати показују да депресивни болесници, иако припадају групи младих људи, постижу мањи број комплетираних категорија и већи број покушаја до успостављања прве категорије на Висконзин (*Wisconsin*) тесту сортирања карата (*WCST*). На задацима краткорочног памћења, укупном броју грешака на *WCST* (персеверативних и неперсеверативних) и тестовима говорне флуентности није уочена значајна разлика. Резултати такође указују на специфичан когнитивни стил ових болесника, који се одликује тзв. негативним когнитивним сетом (израженија негативна реакција на негативну повратну информацију) и немогућношћу да употребе негативну повратну информацију како би побољшали своја постигнућа.

**Кључне речи:** униполарна депресија; неуропсихологија; егзекутивне функције

### УВОД

Утврђено је да депресивни болесници имају тешкоће при решавању различитих когнитивних задатака, али се егзекутивни дефицити, уз сметње пажње и памћења, издвајају као најпроминентнији [1, 2]. Егзекутивне функције обухватају одржавање когнитивног сета и понашање усмерено ка циљу, избор стратегије, инхибицију нетачних одговора, сналажење у новим, нерутинским ситуацијама и прилагођавање на промене у околини, примену повратне спреге ради прилагођавања будућих одговора, способност планирања и предвиђања исхода (когнитивна флексибилност). Сматра се да егзекутивна дисфункција напредује са старењем [3], мада постоје подаци да и болесници средњег животног доба и с умерено израженим симптомима депресије такође испољавају дефиците у формирању стратегија, радној меморији и вербалној флуентности [4]. Код болесника с униполарним депресивним поремећајем јављају се тешкоће у испитивању хипотезе са губитком когнитивне флексибилности, дефицит у когнитивној инхибицији, поремећај у решавању проблемских ситуација и дефицит планирања [5]. Поремећаји инхибиције код депресивних болесника доводе до обраде небитних информација и последично смањују њихов капацитет да контролишу промене расположења. За процену егзекутивних функција најчешће се примењују тестови који су осетљиви на оштећења фронталног режња, као што су Висконзин тест сортирања карата (*Wisconsin Card Sorting Test – WCST*) [6], тестови вербалне флуентности [7, 8] и Тест трасирања пута (*Trail Making Test – TMT*) [9].

### ЦИЉ РАДА

Циљ истраживања је био да се процене егзекутивне функције код болесника млађег животног доба с униполарним депресивним поремећајем с обзиром на то да подаци из литературе најчешће обухватају болеснике средњег и старијег животног доба. Претпоставка да ће и млади депресивни болесници имати лошија постигнућа на егзекутивним задацима од контролне групе здравих испитаника заснована је на запажању да депресивне болеснике, независно од тежине депресије и старосне доби, одликује специфичан когнитивни стил обраде информација.

### МЕТОД РАДА

У истраживање су укључена 22 консекутивна болесника мушког пола, старости од 24 године до 36 година, који су болнички лечени на Институту за психијатрију Клиничког центра Србије у Београду. Сви испитаници су испуњавали *DSM-IV* [10] критеријуме за непсихотичну велику депресивну епизоду униполарни депресивни поремећај. Дијагноза је постављена на основу Мини међународног неуропсихијатријског интервјуа (*Mini-International Neuropsychiatric Interview – MINI*) [11]. То је структурирани дијагностички интервју за психијатријске поремећаје према *DSM-IV* и Десетој ревизији Међународне класификације болести (МКБ-10) који траје 15 минута [12]. Из студије су искључени болесници код којих је дијагностикована неуролошка болест, дијагностиковано соматско обољење које утиче на когнитивно функ-

ционисање, примењена електроконвулзивна терапија или утврђена злоупотреба психоактивних супстанција. Тежина депресије је процењивана применом Хамилтонове скале за процену депресивности са 21 обележјем (*Hamilton Rating Scale for Depression – HRSD*) [13] и Упитника за самопроцену симптома депресије (*Un questionnaire d'auto-évaluation de la symptomatologie dépressive, le questionnaire QD2. II Forme abrégée QD2A*) [14], а квалитет депресивне епизоде применом Њукасл скале за процену ендогено-реактивне депресије (*Newcastle endogenous-reactive scale – NERS*) [15]. У истраживање су укључени само болесници са скором већим од 17 на *HRSD*, већим од 8 на *QD2A* и већим од 6 на *NERS*. Болесници нису примали антидепресиве најмање шест недеља пре болничког лечења.

Контролну групу је чинио 21 испитаник старости од 28 до 39 година, усклађен у односу на пол, старост, вербални *IQ* и ниво образовања са депресивним болесницима. Интервјуисани су применом *MINI*, а депресивност је процењивана применом *HRSD* и *QD2A*. Критеријуми искључивања из студије обухватили су историју о психијатријском лечењу, неуролошке болести и злоупотребу психоактивних супстанција.

Код испитаника обе групе примењени су тестови за испитивање егзекутивних функција, који су даги у српској верзији [16].

### Краткотрајно памћење

Урађено је испитивање распона бројева унапред и уназад и визуелног распона унапред и уназад из ревидиране Вехслерове (*Wechsler*) скале памћења (*WMS-R*) [17]. Распон бројева и визуелни распон унапред су концептуелизовани као тестови непосредног памћења, односно распона пажње. Распон бројева уназад и визуелни распон уназад су задаци који захтевају когнитивни напор при манипулацији подацима пре присећања (радна меморија).

### Егзекутивни задаци

#### *Тест трасирања пута А и В*

Тест трасирања пута (*Trail Making Test – TMT*) А и В захтева од испитаника брзо визуоспацијално скенирање, идентификацију и продужену пажњу. Постигнуће на *TMT-B* омогућава процену менталне флексибилности, радне меморије и подељене пажње.

#### *Висконзин тест сортирања карата*

Висконзин тест сортирања карата (*WCST*) ангажује различите когнитивне способности: радну меморију, коришћење повратне информације у формирању концепата, способност промене концепта, способност одржавања одговарајуће стратегије решавања задатка у условима промене стимулуса да би се постигао циљ.

### *Тестови флуентности говора*

Постигнућа на тестовима флуентности говора заснована на примени два главна процеса: груписања (производња речи у оквиру семантичких или фонемских категорија) и промене сета (способност промене нове категорије). За ефикасно налажење речи неопходно је формулисати стратегије, тј. развити супкатегије. Ови тестови су уједно и тестови дивергентног мишљења јер захтевају продуктивност решења, а не само један тачан одговор.

### Статистичка анализа

Демографске одлике испитаника две групе упоређиване су применом *t*-теста. Неуропсихолошки параметри процењивани су Студентовим *t*-тестом. Однос између когнитивних и клиничких параметара одређиван је непараметријским Спирмановим (*Spearman*) корелационим коефицијентом. Добијени подаци су обрађени применом стандардних статистичких поступака у програмском систему за статистичку анализу *SAS* (*Statistical Analysis System*) у Савезном заводу за статистику.

### РЕЗУЛТАТИ

Две групе испитаника се нису значајно разликовале у погледу старости ( $t=1,29$ ), нивоа образовања ( $t=0,82$ ) и вербалног *IQ* ( $t=0,25$ ). Скорови депресивних болесника за просечно трајање болести, број депресивних епизода, број болничких лечења и скорови на клиничким скалама за процену симптома депресије приказани су у табели 1.

Резултати неуропсихолошких тестова приказани су у табели 2. Депресивни болесници нису показали поремећаје у краткорочном памћењу, на распону бројева унапред ( $t=1,04$ ), визуелном распону унапред ( $t=1,24$ ), као ни на распону бројева уназад ( $t=0,24$ ), али су имали лошија постигнућа на визуелном распону уназад ( $t=4,35$ ;  $p<0,01$ ). Време у секундама потребно за извршење *TMT-A* ( $t=0,19$ ) и *TMT-B* ( $t=0,22$ ) није указало на разлике између испитиваних група. Депресивни болесници су постигли мањи број категорија ( $t=3,38$ ;  $p<0,01$ ) и имали већи број покушаја до испуњења прве категорије на *WCST* ( $t=2,70$ ;  $p<0,01$ ), док на другим параметрима није уочена разлика. Није утврђена ни значајна разлика између група за фонемске ( $t=0,72$ ), односно семантичке ( $t=1,54$ ) аспекте теста вербалне флуентности.

Корелационом анализом је утврђено да између постигнућа на егзекутивним задацима и клиничких варијабла није било значајне корелације.

### ДИСКУСИЈА

У наше истраживање ради испитивања егзекутивних функција код младих болесника с униполарним депресивним поремећајем укључени су искључиво болесници с рекурентним депресивним поремећајем

**ТАБЕЛА 1.** Демографске и клиничке одлике испитаника.  
**TABLE 1.** Demographic and clinical indices of patients.

Одлике Characteristics	Депресивни болесници Depressives		Контролна група Controls		Значајност Significance
	$\bar{X}$	SD	$\bar{X}$	SD	
Старост (године) Age (years)	31.23	3.53	32.39	1.93	NS ( $t=1.29$ )
Образовање (године) Education (years)	12.23	2.18	12.81	2.40	NS ( $t=0.82$ )
Вербални IQ Verbal IQ	102.91	10.38	103.65	8.93	NS ( $t=0.25$ )
NERS	7.09	0.81			
HRSD	24.00	4.64			
QD2A	9.77	1.02			
Трајање болести (године) Duration of illness (years)	6.23	4.61			
Број депресивних епизода Number of depressive episodes	2.80	2.40			
Број болничких лечења Number of admissions	2.73	1.42			

NERS – Њукасл скала за ендогено-реактивну депресију; HRSD – Хамилтонова скала за депресију; QD2A – Упитник за самопроцену симптома депресије; NS – разлика није статистички значајна

NERS – Newcastle endogenous-reactive scale; HRSD – Hamilton Rating Scale for Depression; QD2A – *Un questionnaire d'auto-évaluation de la symptomatologie dépressive, forme abrégée*; NS – no significant difference

**ТАБЕЛА 2.** Постигнућа болесника и испитаника контролне групе на неуропсихолошким тестовима.  
**TABLE 2.** Results of neuropsychological tests of depressives and controls.

	Тестови Tests	Депресивни болесници Depressives		Контролна група Controls		Значајност Significance
		$\bar{X}$	SD	$\bar{X}$	SD	
Распон бројева Digit span	Унапред Forward	7.98	1.32	8.46	1.65	NS ( $t=1.04$ )
	Уназад Backward	7.11	1.81	7.26	2.16	NS ( $t=0.24$ )
Визуелни распон Visuo-spatial span	Унапред Forward	8.62	1.84	9.28	1.57	NS ( $t=1.24$ )
	Уназад Backward	6.37	2.14	9.11	1.91	$t=4.35^*$
TMT	A (s)	43.83	16.12	42.95	13.42	NS ( $t=0.19$ )
	B (s)	123.27	57.26	119.76	42.78	NS ( $t=0.22$ )
Вербална флуентност Verbal fluency	Фонемска Phonemic	14.16	4.12	15.00	3.32	NS ( $t=0.72$ )
	Семантичка Semantic	18.50	6.27	21.10	4.38	NS ( $t=1.54$ )
WCST	Број категорија Number of categories	2.71	2.14	4.67	1.52	$t=3.38^*$
	Укупан број грешака Total errors	57.31	24.28	44.20	19.78	NS ( $t=1.89$ )
	Персеверативни одговори Perseverative responses	41.05	27.78	38.62	34.57	NS ( $t=0.25$ )
	Број покушаја до прве категорије Number of trials to make 1 <sup>st</sup> category	43.51	44.65	16.19	8.63	$t=2.70^*$

TMT – Тест трасирања пута; WCST – Висконзин тест сортирања карата; NS – разлика није статистички значајна; \*  $p<0.01$

TMT – Trail Making Test; WCST – Wisconsin Card Sorting Test; NS – no significant difference; \*  $p<0.01$

чија је тежина депресивне епизоде захтевала болничко лечење. Претпоставка је била да поменуте одлике болести могу имати утицаја на постигнућа на егzekутивним задацима [18, 19]. Наши испитаници су показали мањи број комплетираних категорија и већи број покушаја до успостављања прве категорије на WCST у односу на испитанике контролне групе, док се у укупном броју грешака (персеверативних и неперсеверативних) нису од њих разликовали, као ни на тестовима вербалне флуентности и TMT-B (процена менталне флексибилности, радне меморије, по-

дељене пажње). На основу ових показатеља може се закључити да и млади депресивни болесници имају тешкоћа с адекватном проценом информације, смањену способност за решавање проблема и испитивање хипотезе и изостанак увида у оптимално понашање. Ово се одражава кроз примену неодговарајућих стратегија због нарушеног система употребе повратне информације за континуирано праћење и модулирање излаза (односно понашања), јер су осетљивији на негативну повратну информацију током извођења неуропсихолошких задатака од здравих испита-

ника [4]. Неадекватни одговори које дају указују на значајну везу између емоционалности и постигнућа, у којој поткрепљивање (у облику повратне информације) има кључну улогу. Стога су Битс (*Beats*) и сарадници [18] предложили термин „катастрофалан одговор на немогућност извршења егзекутивних задатака”, желећи да објасне детериорацију депресивних болесника у планирању даљег извршења задатка после учињене грешке.

Применом *WCST* код две групе депресивних болесника (велика депресија и дистимија) показано је да лоша постигнућа на овом тесту нису зависна од дијагностичке категорије [20], већ да сами симптоми депресије смањују општу способност за решавање проблема, што указује на когнитивни стил ових болесника који се састоји од негативних ставова и процена, због чега не могу да побољшају постигнућа после негативне повратне информације. Тиме се указује на то да постигнућа депресивних особа нису обавезно индикативна за органску дисфункцију. Упоредивањем когнитивног профила психотичне депресије и непсихотичне униполарне депресије утврђено је да је когнитивни профил непсихотичне депресије веома сличан профилу здравих контролних испитаника [21], што потврђују и резултати нашег истраживања. Добијени резултати указују и на поремећаје у радној меморији (ментални простор ограниченог капацитета који обухвата краткорочно складиштење информација и симултану манипулацију садржајима из тог складишта), која се делимично преклапа са егзекутивним функцијама. Тешкоће на тестовима који мере егзекутивне функције у којима радна меморија има учешће, као што су тестови типа визуелни распон уназад (као мера визуоспацијалног подсистема у радној меморији, визуелни аналог фонолошком подсистему) и параметри *WCST* (на пример, број постигнутих категорија), уочене су и код наших испитаника.

Интерпретацију резултата отежавају извесна методолошка ограничења (као што је релативно мали број испитаника) због евентуалног недостатка статистичке моћи да пронађе разлике између група на неуропсихолошким постигнућима. Међутим, наши резултати када су у питању краткорочно памћење и показатељи немогућности промене сета, као одраз когнитивног стила болесника склоних депресији, у складу су са подацима из литературе [4, 22]. Резултати студија визуелизације мозга које указују на изузетан значај кортико-супкортексних кругова у „префронталним функцијама” дају основе за претпоставку да је велика депресивна епизода резултат маладаптивних функционалних интеракција између високоинтегрисаних мрежа лимбичко-кортексних региона (дорзални предњи цингулум и префронтални и паријетални регион) [23].

## ЗАКЉУЧАК

Упркос неким методолошким ограничењима, резултати нашег истраживања јасно показују да код младих болесника с униполарним депресивним поремећајем постоје сметње у извршавању егзекутивних функција. Ово се може објаснити како присуством

депресивности *per se*, тако и утицајем кумулационог патолошког ефекта рекурентних епизода депресије на когнитивне функције, посебно на мере когнитивне флексибилности. То се, пре свега, односи на егзекутивну контролу понашања и представља одлику болести која би могла да буде значајна за будућа неуробиолошка и фармаколошка истраживања.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Fossati P, Amar G, Raoux N, Ergis AM, Allilaire JF. Executive functioning and verbal memory in young patients with unipolar depression and schizophrenia. *Psychiatry Res* 1999; 89:171-87.
2. Lockwood KA, Alexopoulos GS, Van Gorp WG. Executive dysfunction in geriatric depression. *Am J Psychiatry* 2002; 159(7):1119-26.
3. Keys BA, White DA. Exploring the relationship between age, executive abilities and psychomotor speed. *J Int Neuropsychol Soc* 2000; 6:76-82.
4. Elliott R, Sahakian BJ, McKay AP, Herrod JJ, Robbins TW, Paykel ES. Neuropsychological impairments in unipolar depression: the role of perceived failure on subsequent performance. *Psychol Med* 1996; 26:975-89.
5. Fossati P, Ergis AM, Allilaire JF. Executive functioning in unipolar depression: a review. *Encephale* 2002; 28(2):97-107.
6. Heaton RK. A manual for the Wisconsin Card Sorting Test. Odessa FL: Psychological Assessment Resources Inc; 1981.
7. Thurstone LL, Thurstone TG. Primary Mental Abilities (Rev). Chicago: Science Research Associates; 1962.
8. Goodglass H, Kaplan E. The assessment of aphasia and related disorders. Philadelphia: Lea & Febiger; 1983.
9. Reitan RM, Wolfson D. The Halstead-Reitan Neuropsychological Test Battery: Theory and clinical interpretation. Tucson, Ariz: Neuropsychology Press; 1993.
10. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders IV (DSM-IV). Washington DC: APA; 1994.
11. Sheehan DV, Lecrubier Y, Sheehan KH, et al. The Mini-International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I.): The Development and Validation of a Structured Diagnostic Psychiatric Interview for DSM-IV and ICD-10. *J Clin Psychiatry* 1998; 59(20):22-33.
12. The ICD-10 Classification of mental and behavioral disorders. Clinical descriptions and diagnostic guidelines. Geneva: World Health Organization; 1992.
13. Hamilton M. Development of a rating scale for primary depressive illness. *Br J Soc Clin Psychol* 1967; 6:278-96.
14. Pichot P, Boyer P, Pull CB, Rein W. Un questionnaire d'auto-évaluation de la symptomatologie dépressive, le questionnaire QD2. II Forme abrégée QD2A. *Rev Psychol Appliquée* 1984; 34:323-40.
15. Carney MPW, Roth M, Garside RF. The diagnosis of depressive syndromes and prediction of ECT response. *Br J Psychiatry* 1965; 111:659-74.
16. Pavlović D. Dijagnostički testovi u neuropsihologiji. Beograd: Grafos – Beograd; 1999.
17. Wechsler D. WMS-R. Wechsler Memory Scale-Revised. Manual. San Antonio: The Psychological Corporation Harcourt Brace Jovanovich, Inc; 1987.
18. Beats BC, Sahakian BJ, Levy R. Cognitive performance in tests sensitive to frontal lobe dysfunction in the elderly depressed. *Psychol Med* 1996; 26:591-603.
19. Purcell R, Maruff P, Kyrios M, Pantelis C. Neuropsychological function in young patients with unipolar major depression. *Psychol Med* 1997; 27:1277-85.
20. Martin DJ, Oren Z, Boone K. Major depressives' and dysthymics' performance on the Wisconsin Card Sorting Test. *J Clin Psychol* 1991; 47:684-90.
21. Hill KS, Keshavan MS, Thase ME, Sweeney JA. Neuropsychological dysfunction in antipsychotic-naïve first episode unipolar psychotic depression. *Am J Psychiatry* 2004; 161:996-1003.
22. Landro NI, Stiles TC, Sletvold H. Neuropsychological function in nonpsychotic unipolar major depression. *Neuropsychiatry, Neuropsychology and Behavioral Neurology* 2001; 14:233-40.
23. Mayberg HS. Modulating dysfunctional limbic-cortical circuits in depression: towards development of brain-based algorithms for diagnosis and optimised treatment. *Br Med Bull* 2003; 65: 193-207.

## EXECUTIVE FUNCTIONS IN YOUNG PATIENTS WITH UNIPOLAR DEPRESSION

Sanja TOTIĆ-POZNANOVIĆ<sup>1</sup>, Dragan MARINKOVIĆ<sup>1</sup>, Dragan PAVLOVIĆ<sup>2</sup>, Gordana TOMIĆ<sup>2</sup>, Vladimir R. PAUNOVIĆ<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Institute of Psychiatry, Clinical Center of Serbia, Belgrade; <sup>2</sup>Institute of Neurology, Clinical Center of Serbia, Belgrade

### ABSTRACT

Neuropsychological deficits associated with unipolar depression are seen in a broad range of cognitive domains. Executive deficits may be prominent in depression. Investigation of executive functions in younger adult patients with unipolar depression has been the focus of our study. Twenty-two consecutively depressive inpatients (24-36 years) and 21 healthy control subjects, matched on age, gender, education and verbal IQ were included in the study. Neuropsychological tests for executive functions were applied to all subjects. Unipolar young depressives showed significantly reduced number of completed categories and more trials for completion of the first category on Wisconsin Card Sorting Test (WCST). No difference of tasks assessing the short-term memory, total errors on WCST, perseverative and non-perseverative errors, and of both phonemic and semantic conditions of verbal fluency was

found between groups. The results suggested that unipolar depressives had specific cognitive style characterized by "negative cognitive set" (stronger negative reaction to negative feedback) and by failure to use negative feedback to improve their performance.

**Key words:** unipolar depression; neuropsychology; executive functions

Sanja TOTIĆ-POZNANOVIĆ  
Institut za psihijatriju  
Klinički centar Srbije  
Pasterova 2, 11000 Beograd  
Tel.: 011 361 10 12  
E-mail: mmina@drenik.net