DEPRESIJA I TUMORI MOZGA

Nenad Živković¹, Nataša Šikanić², Goran Mihailović³, Iva Berisavac¹

¹Neurohirurška služba, Kliničko-bolnički centar Zemun, Beograd

²Bolnica za psihijatriju, Kliničko-bolnički centar „Dr Dragiša Mišović – Dedinje“, Beograd

³Klinika za psihijatriju, Klinički centar „Kragujevac“, Kragujevac

DEPRESSION AND BRAIN TUMORS

Nenad Zivkovic¹, Natasa Sikanic², Goran Mihailovic³, Iva Berisavac¹

¹Department of Neurosurgery, Clinical Hospital Center Zemun, Belgrade, Serbia

²Clinic for Psychiatry, Clinical Hospital Center, "Dr Dragisa Misovic-Dedinje", Belgrade, Serbia

³Clinic for Psychiatry, Clinical Center "Kragujevac", Kragujevac, Serbia

SAŽETAK

Depresija je veoma čest komorbiditet kod pacijenata s tumorom mozga. Bolje razumevanje uzajamnog odnosa između tumora mozga i depresije poboljšalo bi kvalitet života pacijenata sa ovom dijagnozom. Lečenje tumora često je povezano s depresijom. Depresija ima značajan negativan uticaj na ishod bolesti kod pacijenta s tumorom mozga. Uloga lečenja depresije kod tumora mozga je posebno ispitivana. Mnoge od karakteristika tumora mozga – veličina tumora, njegova lokalizacija, histopatologija istražuju se u vezi s njihovim mogućim uticajima na depresiju. Dalja istraživanja povezana s deficitom znanja u ovim oblastima trebalo bi da donesu benefit pacijentima s moždanim tumorima. Cilj rada je bio da se bolje svate pitanja depresije u populaciji pacijenata s tumorima mozga. Ovaj cilj je značajan jer je depresija veoma česta komplikacija ili komorbiditet kod bolesnika s tumorima mozga.

Ključne reči: neurohirurgija, neoplazme mozga, depresija.

UVOD

Tumori mozga mogu biti praćeni brojnim komorbiditetima. Promene u psihičkom statusu mogu biti uzrokovane direktnim dejstvom tumora ili indirektno, povećanjem intrakranijskog pritiska nastalim usled rastućeg ekspanzivnog procesa. Iako tumori mogu direktno uticati na kogniciju pacijenta, pokretljivost, komunikaciju, percepciju i na druge neurološke funkcije, ovi komorbiditeti mogu imati veliki uticaj na kvalitet života pacijenta. Među ostalim komorbiditetima koji uključuju i duboke venske tromboze, infekcije i ostale neželjene reakcije, depresija je najčešći (1).

Depresija može postojati i pre dijagnoze tumora mozga, tako da se od nekog broja ovih pacijenata dijagnostikuje tumor mozga. Benson (2) je prijavio da je kod 1–4% psihijatrijskih pacijenata pronađen tumor mozga na autopsiji. Južnoafrička studija pokazala je da od 27 od 200 pacijenata (13,5%) hospitalizovanih u psihijatrijskim ustanovama ima tumor mozga (3). Objavljeni su brojni izveštaji o pacijentima sa psihijatrijskim oboljenjima koji imaju tumor mozga, ali oni malo doprinose razumevanju učestalosti tumora

ABSTRACT

Brain tumors are often accompanied by psychiatric manifestations. Depression is the most common in patients with brain tumors. Better understanding of the relationship between brain tumor and depression would improve the quality of life of patients with these diagnoses. Treatment of brain tumors is often associated with depression. Depression has a significant negative influence on the outcome of the disease in patients with brain tumors. Treatment of depression related to brain tumors is specially studied. The relation between features of brain tumors' size, location and type of tumors and depression are also examined. Further studies in this field should benefit the patients with brain tumors. The aim of this review is to provide a better understanding of depression issues in population of patients with these diagnoses. This objective is significant because depression is a very common complication and comorbidity in this group of patients.

Key words: neurosurgery; brain neoplasms; depression.

mozga kod depresivnih pacijenata (4–9). Incidenca depresije kod pacijenata s tumorom mozga u zavisnosti od studije i metodologije razmatrana je u širokom opsegu. U nekim studijama incidenca je prilično niska, manja od 10% (10, 11) dok kod drugih studija, čak 50% (2, 12, 13) i možda više od 80% (1, 3, 14) pacijenata s tumorima mozga mogu biti depresivni. Neke studije grupisale su različite tipove tumora zajedno (10, 15, 16), a druge su se usredsredile na jednu vrstu tumora (11, 13, 17) pa je prava učestalost depresije kod tumora mozga neizvesna.

Uprkos činjenici da je prisustvo depresije kod pacijenata s tumorom mozga česta pojava, odnosi procesa ta dva patološka entiteta nekompletno su istraženi i nejasni. Neurohirurzi, neurolozi, onkolozi i drugi zdravstveni radnici koji se bave lečenjem ovih pacijenata moraju biti obazrivi u pogledu procene pacijenata s tumorom mozga zbog mogućnosti depresije. Psihijatri treba da budu svesni ovih problema kada se konsultuju u vezi s navedenim pacijentima. Mnoge od karakteristika tumora mozga – veličina tumora, lokalizacija, histopatologija istražuju se u vezi s njihovim mogućim uticajima na depresiju. Rasprave su vođene oko raznih metodologija za postavljanje dijagnoze depresije kod

pacijenata s tumorima mozga. Razmatraju se uticaji depresije na preživljavanje i druge mere ishoda, kao što je npr. kvalitet života. Identifikacijom najznačajnih karakteristika u odnosima između tumora mozga i depresije mogu se podstaći dodatna istraživanja koja bi odgovorila na preostala pitanja, posebno ona koja se odnose na optimalno lečenje i efikasnost tretmana, poboljšanje razumevanja mehanizama koji su u njihovoj osnovi, što bi vodilo boljem tretmanu i kvalitetu života ovih pacijenata.

KLINIČKE KARAKTERISTIKE DEPRESIJE

Pacijenti s tumorima mozga koji su depresivni mogu imati različit dijapazon psihičkih simptoma pored neuroloških deficita. Oni mogu imati disforično raspoloženje, osećanje bespomoćnosti, bezvrednosti, krivice, gubitak samopoštovanja, teškoće u koncentraciji i suicidalne ideje (18). Mnogi od ovih kriterijuma su u grupi onih kriterijuma koji se koriste za dijagnozu depresije u DSM-IV klasifikaciji bolesti (19). Promene psihičkog statusa početni su simptomi kod 15–20% pacijenata s moždanim tumorom (20). Pored depresije, koja je najčešća, ti simptomi mogu uključivati i promene ličnosti, poremećaje pažnje i pamćenja, abuliju, apatiju, auditivne ili vizuelne halucinacije, manije, napade panike ili amnezije (9). Ove simptome često je teško odvojiti od simptoma psihijatrijskih pacijenata bez tumora mozga, a prisustvo bilo kog od navedenih simptoma ne znači prisustvo nekog intrakranijalnog ekspanzivnog procesa. Neke činjenice ipak mogu da izazovu sumnju na prisustvo navedene patologije. Prisustvo psihijatrijskih simptoma kod pacijenata koji imaju preko 40 godina povećava sumnju na prisustvo tumora na mozgu. Neurološki simptomi, glavobolje, pareze, nagli gubitak pamćenja, orijentacije zajedno s psihijatrijskim simptomima ukazuju na mogućnost prisustva tumora mozga. Promena uobičajenih psihičkih simptoma lečenih psihijatrijskih pacijenata takođe ukazuju na moguću pojavu navedene patologije na mozgu. Pacijenti koji slabo reaguju na terapiju psihijatrijskog oboljenja kao i oni koji imaju porodičnu anamnezu psihijatrijskih bolesti mogu izazvati zabrinutost zbog eventualne pojave intrakranijalnog tumefakta. Svaka od ovih neobičnih karakteristika psihijatrijskih bolesti zahteva hitnu neuroradiološku dijagnostiku (9, 21, 22) magnetnom rezonancom mozga (NMR) ili kompjuterskom tomografijom (CT) mozga, sa kontrastom ili bez kontrasta.

Suicid ili samoubilačke ideje su važni i zajednički simptomi kod psihijatrijskih pacijenata s depresijom. Samoubistvo je retko uzrok smrti kod pacijenata sa većinom tipova tumora mozga. Metodološke poteškoće su sprečile istraživače da zaključe da li se pojava samoubistva povećala kod pacijenata s tumorom mozga u odnosu na opštu populaciju (23). U jednoj novijoj studiji, tumori hipofize se pronađeni kod 47,7% slučajeva autopsije suicidalnih pacijenata u odnosu na 18,3%

pacijenata koji su umrli usled nesuicidalnih uzroka, što sugerise da bi tumori hipofize mogli da budu faktori rizika za samoubistvo (24).

Mehanizmi nastanka depresije kod pacijenata s tumorom mozga nisu na pravi način razjašnjeni. Postoji više razloga koji mogu da izazovu depresiju. Pacijenti kojima je dijagnostikovao tumor mozga burno reaguju (šokom i nevericom, disforijom, očajem, besom i anksioznošću, poremećajem koncentracije i svakodnevnih aktivnosti, kao i opsesivnim mislima o postojećoj dijagnozi) (25) i prolaze kroz osećaj bespomoćnosti, beznađa i gubitka, brinu o egzistencijalnim pitanjima, da li će umreti i šta će se dogoditi kada napuste svoje voljene. Kod njih se sve više smanjuje nivo socijalnog i profesionalnog funkcionisanja, povlače se u sebe i redukuju interakcije sa drugima. Iznenadna situacija može pre da izazove poremećaje prilagođavanja koji, ukoliko su uporni, mogu da prerastu u veliku depresivnu epizodu (26, 27). U jednoj studiji koja proučava njihov odnos, svest o prognozi nije povezana s poremećajima raspoloženja (28). Steroidi, koji se koriste u lečenju cerebralnog edema, kao i anatomske faktori takođe mogu imati uticaj u nastanku depresije (16).

Standard za procenu pacijenta s tumorom mozga, gde se sumnja na depresiju, podrazumeva da neuropsihijatri obave pregled i primene kriterijume DSM-IV klasifikacije kako bi postavili dijagnozu. To nije uvek moguće jer pacijenti odbijaju psihijatrijske preglede i procene, negiraju da su depresivni i tvrde da samo prolaze kroz „lošu fazu“. Širok dijapazon upitnika i drugih mehanizama samoprocene razvijen je da bi pomogao u dijagnostikovanju depresije ili da kvantifikuje depresiju i kvalitet života. SF-36, skala kvaliteta života, često se koristi kod mnogih medicinskih poremećaja, uključujući i tumore mozga (1, 29). Pacijent odgovara na 36 pitanja, koja se, između ostalog, odnose na osećanja pacijenta, njegovo funkcionisanje i osećanje blagostanja. Skala mentalnog stanja zdravlja koristi se za određivanje depresije (30). Neki autori predlažu da se postave brojna pitanja kao skrining test (31). Numeričke vrednosti na skali za samoprocenu depresije sugerisu dijagnozu depresije (10). U literaturi se najčešće koristi klinička skala anksioznosti i depresije (HADS) (14, 29, 32–35) i Bekova skala za depresiju (15–17, 36, 37). Armstrong i saradnici su razvili M. D. Andersonov modul za inventar simptoma tumora mozga (MDASI-BT), skala za samoprocenu, koja je validna za praćenje simptoma depresije tokom bolesti i procenjivanje uticaja ovih simptoma na kvalitet života pacijenta (38).

Projekat ishoda glioma je bila jedna od najvećih studija za incidencu pojave depresije kod pacijenata s tumorima mozga (1). To je bila multicentrična, kohortna, opservaciona studija koja je obuhvatila 788 pacijenata iz 51 grada, a podaci 578 pacijenata analizirani su na depresiju. Jedna od tema koje su se proučavale bila je depresija i korišćenje antidepresivnih lekova. Podaci su se

prikupljali prospektivno kako su se pacijenti upisivali u bazu podataka. Lekari su koristili kriterijum po DSM-IV klasifikaciji i popunjene upitnike. Pacijenti su sami prijavljivali svoje simptome u upitnicima i popunjavali SF-36. U postoperativnom toku, lekari su dijagnostikovali depresiju oko 15% u jednom trenutku, dok su pacijenti sami prijavili depresiju mnogo češće. Tokom vremena, na 3 meseca i 6 meseci, incidenca depresije koju su dijagnostikovali lekari, povećala se na oko 22%. Preko 90% pacijenata su sami prijavljivali simptome depresije koristeći SF-36 skalu mentalnog zdravlja sa rezultatima manjim od 61. Koristeći tri pitanja, incidenca nije bila tako visoka (70%), ali je ipak premašila učestalost depresije koju su dijagnostikovali lekari (1). Pacijenti s glioblastomom koji su imali depresiju, imali su kraće preživljavanje, prosečno 34 nedelje, u poređenju s pacijentima bez depresije koji su imali preživljavanje 41 nedelju (1). Pacijenti sa preoperativnom dijagnozom depresije (definisana medikamentoznim uzimanjem antidepresiva) imali su značajno reducirano preživljavanje – 40; tokom 12 meseci, 15% depresivnih pacijenata su bili živi u poređenju sa 41% nedeprativnih pacijenata, i nedeprativni pacijenti su preživeli 20 meseci, a 21% nedeprativnih još su bili živi. Depresija je bila povezana i sa lošijim neurološkim statusom i lošijim funkcionisanjem (1). Postoperativno intracerebralno krvarenje češće se javljalo kod depresivnih pacijenata, ali ne na statistički značajnom nivou. Ponovo su nedostajali podaci o uzrocima i posledicama.

UTICAJ DEPRESIJE NA KLINIČKI ISHOD

Depresija ima značajan uticaj na preživljavanje pacijenata s tumorom mozga. Preživljavanje je kraće kod pacijenata s gliomima nižeg stepena maligniteta ukoliko su depresivni (15). Kod pacijenata s glioblastomom koji su učestvovali u kliničkim studijama, depresija nije bila povezana s kraćom progresijom preživljavanja; ako je skor mentalnog zdravlja opadao, opadalo je i preživljavanje (39). Depresija je takođe povezana s kliničkim statusom pacijenta. Karnofski skala (KPS) često se koristi kod pacijenata s tumorima mozga radi procene njihovog funkcionalnog stanja. Neke studije pokazale su da depresija, nezavisno od godišta, ne utiče na opšte funkcionisanje (12). Druge studije pokazale su da je lošije funkcionisanje povezano sa češćom pojavom depresije; depresija je prisutna kod 50% pacijenata sa skorom na KPS 70 ili manjim, dok je samo 14% pacijenata sa skorom većim od 70 depresivno (15). U ovom trenutku ne može se tačno utvrditi da li je odnos uzročan.

U velikoj studiji ishoda glioma takođe je izučavan odnos depresije i komplikacija kod pacijenata s tumorom mozga. Pacijenti sa dijagnostikovanom depresijom imali su znatno više medicinskih komplikacija kao što su duboke venske tromboze, infarkti, sistemske infekcije i neželjene reakcije na lekove (1). Depresija može da utiče na interpersonalne odnose kod pacijenata s tumorom

mozga. Faktori koji utiču na depresiju drugačiji su kod pacijenata u braku i onih koji to nisu. Pacijenti s tumorom mozga koji su u braku i koji su prethodno imali negativna životna iskustva, češće imaju problema s depresijom. Oni najčešće imaju problema sa seksualnim odnosima, neaktivnošću i finansijama. Pacijenti koji nisu u braku više su zabrinuti oko telesnog propadanja, kognitivnih teškoća, finansija, smanjene socijalne aktivnosti (18).

Rađene su mnogobrojne studije o depresiji i njenom uticaju na kvalitet života pacijenata s tumorom mozga. Jedne ističu depresiju kao glavni faktor u smanjivanju kvaliteta života pacijenata s tumorom mozga (14, 16, 36), a druge pokazuju da depresija nije glavni faktor u smanjenju kvaliteta života, ali je svakako jedan od bitnijih faktora (12, 40). Foks i grupa saradnika su u studiji grupisanih simptoma kod pacijenata s gliomima našli da su depresija, umor, insomnija i kognitivni deficiti značajno povezani. Biološki mehanizmi, kao što su lokalizacija tumora, povišen intrakranijalni pritisak i biohemijske promene mogu biti u osnovi patogeneze ovih grupisanih simptoma (41). Opcije lečenja depresije obuhvataju psihoterapiju i farmakoterapiju. Rezistencija na terapiju je potencijalni pokazatelj tumora CNS (9). Lečenje dijagnostikovane depresije ponekad je problematično kod pacijenata s tumorom mozga, kao i kod pacijenata s drugim oboljenjima. Oko 5% pacijenata s gliomima visokog stepena maligniteta tretiraju se antidepresivima pre konačne dijagnoze tumora (42). Period između probitnog prepisivanja lekova i dijagnoze tumora je nepoznat. Studija ishoda glioma je takođe proučavala upotrebu antidepresiva u ranoj i kasnoj postoperativnoj fazi. Neposredno postoperativno 50% pacijenata lečeno je antidepresivima, dok je šest meseci kasnije taj procenat bio 75% (1). U drugoj studiji, samo 26% pacijenata s depresijom lečeno je antidepresivima (43), odnosno taj procenat je bio 55% ukoliko su pacijenti imali rekurentnu anksioznost.

Postoji opasnost da se neželjena dejstva nekih antidepresiva povećaju usled prisustva tumora mozga. Možda i najvažnije, efikasnost antidepresiva kod ovih pacijenata nije poznata. Jedan od posebnih problema koji treba ispitati kod pacijenata s depresijom i tumorom mozga jeste bezbednost elektrokonvulzivnih terapija (ECT). ECT terapiju obično koriste pacijenti koji su rezistentni na antidepresive ili oni koji ne mogu da podnesu njihove neželjene efekte. Dotok krvi u mozak se povećava za 300%, metabolizam glukoze i kiseonika za 200%, vaskularna propustljivost se povećava u skladu sa privremenim oštećenjem krvno-moždane barijere. Često se ove intervencije rade kod pacijenata sa velikim neoplazmama CNS, bez obzira na potrebu za ECT terapijom. Glukokortikosteroidi smanjuju edem i vaskularnu propustljivost. Furosemid, kao diuretik, može da smanji intrakranijalni pritisak. Hiperventilacija smanjuje intrakranijalni pritisak izazivanjem vazokonstrikcije (44).

POVEZANOST VRSTE, LOKALIZACIJE I TERAPIJE TUMORA MOZGA S DEPRESIJOM

Smatra se da je lokalizacija tumora povezana s depresijom. Tumori prednjeg frontalnog režnja mogu biti povezani sa simptomima depresije i promenama ličnosti (22). Dorzoletralni tumori mogu da izazovu poteškoće sa organizacijom i planiranjem. Orbitofrontalni tumori mogu da izazovu dezinhibiciju, a medijalno-frontalni mogu da izazovu apatiju i abuliju (3, 22, 25). Pacijent se često žali da više nije dovoljno vešt u obavljanju svakodnevnih kućnih poslova. Kada se tumor ekstirpira rezultati se poboljšavaju. Frontalne anatomske oblasti su uključene u odabir konkurentskih stimulusa. Posteriorne parijetalne regije su uključene u pomeranje fokusa prostorne orijentacije na različite stimuluse, a retikularna formacija utiče na održavanje budnosti. Druge strukture koje su povezane sa umorom i apatijom uključuju medijalni, dorzalni nucleus talamusa, nucleus kaudatus, nucleus akumbens i globus palidus. Učešće ovih struktura govori da je aktivan kortiko-strijatno-talamičko-kortikalni krug.

Diencefalični i pituitarni tumori mogu biti povezani sa vegetativnim simptomima (25). Za diencefalične lezije takođe se smatra da su povezane sa hipersomničnim varijantama depresije (8). Frontalne temporalne i diencefalične lezije mogu da izazovu depresiju sa priviđenjima, halucinacijama, manijom i katatonijom (42). Temporolimbicne lezije se često povezuju sa slušnim i vizuelnim halucinacijama, napadom panike i amnezijom (22). Neke studije su dokazale povezanost između tumora levog frontalnog režnja i pojave depresije, a druge vezu između lezija desne hemisfere i pojave apatije ili euforije. Postoje stavovi da je tumor desne hemisfere povezan s depresijom kada se ledira dorzalni fronto-parijetalni put, a s manijom ili euforijom kada je tumor u ventralnom fronto-temporo-limbičkom putu (1). Tumori leve dominantne hemisfere su više povezani s depresijom nego desnohemisferični tumori, ali ovaj odnos može više biti povezan s verbalnim poremećajima i poteškoćama u komunikaciji, nego što može da izazove depresiju (34, 45, 46). Druge studije, uključujući i veliku studiju o ishodima glioma, pronašle su da lokalizacija tumora ne utiče na pojavu depresije (1, 16, 40).

Multifokalni tumori i tumori veći od 4 cm u prečniku povezani su sa povećanim nastankom depresije kod ovih pacijenata. Nije potpuno objašnjeno kako ovi faktori utiču na depresiju. Konekcija između frontalnih i temporoparijetalnih sa limbičkim regijama važna je za razvoj afektivnih poremećaja (46). Multifokalni tumori ili tumori većeg dijametra infiltracijom ili kompresivnim efektom često prekidaju konekcije između kortikalnih i limbičkih struktura (15). Može doći do frontalnih ili limbičkih deficita ili dezinhibicije nastale dejstvom ovih tumora (47). Druga mogućnost je da tumori mogu da utiču na hipotalamičko-hipofizno-adrenokortikosteroidnu

osovinu. Tumori mogu da promene biohemijske nivoe lokalno u mozgu. Serotonergički sistemi locirani blizu tumora, kao i masne kisline i metabolizam fosfolipida, mogu biti izmenjeni (37). Nova istraživanja u ovoj oblasti neophodna su kako bi se ovi faktori razvrstali.

VARIJACIJE U INCIDENCI DEPRESIJE

Meningiomi su povezani sa visokom incidencom depresije. Pringl (34) je sugerisao da se kod pacijenatkinja sa meningiomima češće povećavala depresija nego kod drugih tipova tumora. Mainio (15) je takođe otkrio veću incidencu depresije kod pacijenata sa meningiomima (29,8%), u poređenju s gliomima sa niskim stepenom maligniteta (20,8%), gliomima sa visokim stepenom maligniteta (19,5%), vestibularnim švanomima (15,6%) i drugim tipovima tumora; pol nije bio definisan kao faktor. Gupta i Kumar (48) pronašli su da 21% pacijenata sa meningiomima ima psihijatrijske simptome kao što su depresija, anksiozni poremećaj, poremećaji ličnosti, međutim nije bilo tačnih podataka koliko pacijenata ima samo depresiju kao simptom. Pacijenti sa velikim sfenoidalnim meningiomima postaju toliko apatični da prestaju da obavljaju svakodnevne poslove.

Među svim tumorima, gliomi sa visokim stepenom maligniteta najčešće su praćeni depresijom u rasponu kod oko 8% do preko 50% pacijenata (1, 2, 10–13, 16, 34, 49). Kada se koriste metode samoprijavlivanja simptoma depresije, još više pacijenata je zabeleženo da ima depresiju (1, 13). Pacijenti često sažaljevaju sami sebe i povlače se od drugih (50). Faktori depresije kod pacijenata s gliomima su istorija depresije koja prethodi dijagnozi tumora mozga (2, 15), porodična psihijatrijska anamneza (13), a dodatni faktori rizika su ženski pol, nešto manje od srednje školske spremne i ranija postojeća medicinska stanja (tabela 1).

Pituitarni tumori su često povezani s depresijom. Akromegalija ili gigantizam je, usled velikog povećanja hormonske sekrecije, povezan s depresijom u 75% slučajeva. Depresija se ne javlja kao faktor koji određuje kvalitet života kod ove grupe pacijenata (32, 51). Kod pacijenata sa Kušingovom bolešću od adrenokortikotropin (ACTH) sekretornog pituitarnog tumora, incidenca depresije je oko 63% (52). Simptomi mogu da obuhvate pospanost, ciklotimni poremećaj ličnosti, kognitivne deficite i promenu ličnosti (51). Kada se nivo kortizola smanji na normalu, usled tretmana, simptomi depresije se smanjuju (52).

Kod pituitarnih tumora, simptomi pacijenata zahtevaju razlikovanje depresije od „sindroma apatije i umora” i od sekundarnih efekata hormonske disfunkcije. Mnogi depresivni simptomi mogu se povezati sa umorom, a preklapajuće strukture mogu otežati jasnu dijagnostiku. Jedan od bitnih razloga za razlikovanje ovih entiteta jeste da umor i hormonalna disfunkcija generalno ne reaguju na antidepressive (51). Ukoliko su simptomi povezani s

Tabela 1. Incidenca depresije kod pacijenata s tumorom mozga prema različitim studijama.

Parkinson's disease and traumatic brain injury. Disabil Rehabil 2000; 22: 539–46.

Reference	Tip tumora	Procenat depresivnih pacijenata
Benson and Geschwind (2)	GBM	50%
Brown <i>et al.</i> (11, 39)	GBM	10%
Cole (3)	GBM	80%
Fox <i>et al.</i> (14)	GBM	62%
Giovagnoli <i>et al.</i> (10)	GBM	10%
Gupta i sar. (47)	Meningiom	21%
Litofsky <i>et al.</i> (1)	GBM	80%
Mackworth <i>et al.</i> (12)	GBM	51%
Mainio i sar. (15, 36, 37)	Meningiom	30%
Wellish <i>et al.</i> (13)	Meningiom	28%

GMB – glioblastoma multiforme

hormonalnom disfunkcijom – bilo zbog hipersekrecije tireostimulirajućih hormona (TSH) koji izaziva hipotireoidizam bilo zbog hipersekrecije ACTH koji izaziva hipokortizolemiju, bilo zbog goreopisane hipersekrecije, tada je neophodna hormonska supstitucija ili hirurška endokrinološka intervencija. Veliki tumori hipofize najčešće daju sindrom umora i apatije zbog veza sa medijalno-dorzalnim talamusom (51). Hormonalni uticaji, naročito kod Kušingove bolesti, povezani su sa cerebralnom atrofijom i smanjenim hipokampalnim volumenom. Povećani nivoi kortizola dovode do smanjene sinteze dopamina i do preokreta u nukleusu akumbensu, povezujući ga dalje sa anatomskim putem koji je identifikovan kao umor (33).

Tretman tumora mozga takođe utiče na pojavu depresije. Neke studije su pokazale da vrsta – obim operacija ne utiče na pojavu depresije (16, 34). Druge studije su pokazale da se depresija manje javlja sa totalnom resekcijom tumora, čime se poboljšava i kvalitet života (15, 40). U velikoj studiji ishoda glioma pacijenti su bili depresivniji ukoliko su imali stereotaksičnu biopsiju umesto totalne resekcije. Agresivna hirurgija može da ekstirpira tumor koji kompromituje limbičke puteve i na taj način smanji stepen depresije (34). Ovi putevi bolje funkcionišu posle ovakve operacije. Prema drugom objašnjenju stereotaksičke biopsije predviđene su za tumore koji su lokalizovani u blizini limbičkih struktura, na kojima je teško izvršiti resekciju, pa je moguće da su na taj način povezane s depresijom.

Verovatno glavni tretman tumora mozga povezanog s depresijom jeste terapija glukokortikosteroidima, koji se koriste da se smanji cerebralni edem. Tačni mehanizmi depresivnih simptoma, povezanih sa steroidima, nisu objašnjeni. Pacijenti koji s ovom terapijom često će imati disforiju s negativnim ili crnim mislima, a mogu imati anksioznost sa psihomotornom agitacijom i rasulom misli (13, 25).

U velikoj studiji ishoda glioma korišćenje kortikosteroida odmah nakon operacije kao i tri meseca posle, nije bilo povezano s depresijom, ali je nakon 6 meseci zabeleženo povećanje stepena depresije. Pies (53)

tvrdi da „steroidni hormoni deluju na mozak indirektnim uticajem na gensku transkripciju i direktno na neuronske membrane ili receptore. Moguće je da steroidni efekti na enzime kao što su tirozin-hidroksilaza i monoamin-oksidaza moduliraju normalna i abnormalna raspoloženja.“ Pacijenti koji uzimaju glukokortikosteroide često imaju poteškoća sa spavanjem. Poremećen san doprinosi depresivnoj simptomatologiji (54, 55).

Drugi tretmani koji se koriste kod pacijenata s tumorom mozga mogu biti povezani s depresijom. Ovi farmakološki agensi uključuju alfa-interferon, fenobarbiton, dolantin, opioidne analgetike, benzodiazepine i hipnotike (25). Strategije borbe depresivnih pacijenata s tumorom mozga ne razlikuju se od onih s drugim neurološkim oboljenjima, kao što su multipla skleroza i moždani udar. Zbog povezanosti norepinefričkog sistema sa pažnjom, jedan od lekova koji se pokazao korisnim kod pacijenata sa sindromom apatije i umora jeste metilfenidat, koji pomaže da se koncentracija poveća (51).

ZAKLJUČAK

Neophodna su dalja istraživanja o vezi tumora mozga i depresije, jer postoje mnogobrojna pitanja na koja za sada nema pravih odgovora. Da li su lekaru kriterijumi DSM-IV klasifikacije dovoljni za dijagnozu ili su mu potrebna dodatna dijagnostička sredstva? Da li lečenje depresije kod pacijenata s tumorom mozga ima neželjena dejstva? Koji je najbolji tretman za lečenje depresije kod pacijenata s tumorom mozga? Da li prednost treba dati psihoterapiji ili farmakološkoj terapiji ili je najbolja njihova kombinacija? Da li lečenje depresije kod pacijenata s tumorom mozga produžava preživljavanje? Neke studije tvrde da se preživljavanje smanjuje ukoliko su pacijenti depresivni, ali nije poznato da li lečenje depresije poboljšava kvalitet života.

Depresija je česta pojava kod pacijenata s tumorom mozga. Mehanizmi nastanka depresije kod tumora mozga nisu dovoljno razjašnjeni, budući da na njih utiču mnogobrojni faktori. Depresija može imati negativan

uticaj na ishod bolesti kod pacijenta s tumorom mozga. Uloga farmakološke terapije nije poznata, a do sada urađeno samo nekoliko studija. Daljim istraživanjima u ovoj oblasti mogu se naći odgovori na ova pitanja i poboljšati kvalitet života.

LITERATURA

1. Litofsky NS, Farace E, Anderson F, Meyers CA, Huang W, Laws ER. Glioma Outcomes Project Investigators. Depression in patients with high grade glioma: results of the glioma outcomes project. *Neurosurgery* 2004; 54: 358–67.
2. Benson DF, Geschwind N. Psychiatric conditions associated with focal lesions of the central nervous system. In: Arieti S, Freedman DX, Hamburg, eds. *American handbook of psychiatry*. 2nd ed. New York: Basic Books, 1974.
3. Cole G. Intracranial space-occupying masses in mental hospital patients: necropsy study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1978; 41: 730–6.
4. Fischer CE. Experience of electroconvulsive therapy in a case of glioblastoma multiforme. *Psychiatry Clin Neurosci* 2004; 58: 671.
5. Kohler CG, Burock M. ECT for psychotic depression associated with a brain tumor. *Am J Psychiatry* 2001; 158: 2089.
6. Spence SA, Taylor DG, Hirsch SR. Depressive disorder due to craniopharyngioma. *J R Soc Med* 1995; 88: 637–8.
7. Tanaghow A, Lewis J, Jones GH. Anterior tumor of the corpus callosum with atypical depression. *Br J Psychiatry* 1989; 155: 854–6.
8. Galasko D, Kwo On Yuen PF, Thal L. Intracranial mass lesions associated with late-onset psychosis and depression. *Psychiatr Clin North Am* 1988; 11: 151–66.
9. Moise D, Madhusoodanan S. Psychiatric symptoms associated with brain tumors: a clinical enigma. *CNS Spectr* 2006; 11: 28–31.
10. Giovagnoli AR, Silvani A, Colombo E, Boiardi A. Facets and determinants of quality of life in patients with recurrent high grade glioma. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005; 76: 562–8.
11. Brown PD, Ballman KV, Rummans TA, et al. Prospective study of quality of life in adults with newly diagnosed high-grade gliomas. *J Neurooncol* 2006; 76: 283–91.
12. Mackworth N, Fobair P, Prados MD. Quality of life self-reports from 200 brain tumor patients: comparisons with Karnofsky performance scores. *J Neurooncol* 1992; 14: 243–53.
13. Wellish DK, Kaleita TA, Freeman D, Cloughesy T, Goldman J. Predicting major depression in brain tumor patients. *Psychooncology* 2002; 11: 230–8.
14. Fox SW, Lyon D, Farace E. Symptom clusters in patients with high-grade glioma. *J Nurs Scholarsh* 2007; 39: 61–7.
15. Mainio A, Hakko H, Niemela A, Koivukangas J, Rasanen P. Depression and functional outcome in patients with brain tumors: a population-based 1-year follow-up study. *J Neurosurg* 2005; 103: 841–7.
16. Pelletier G, Verhoef MJ, Khatri N, Hagen N. Quality of life in brain tumor patients: the relative contributions of depression, fatigue, emotional distress, and existential issues. *J Neurooncol* 2002; 57: 41–9.
17. Kaplan CP, Miner ME. Anxiety and depression in elderly patients receiving treatment for cerebral tumours. *Brain Inj* 1997; 11: 129–35.
18. Kaplan CP, Miner ME. Relationships: importance for patients with cerebral tumours. *Brain Inj* 2000; 14: 251–9.
19. American Psychiatric Association. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders*. 4th ed. Washington DC: American Psychiatric Association, 2000.
20. Wen PY. Diagnosis and management of brain tumors. In: Black P McL, Loeffler JS, eds. *Cancer of the nervous system*. Cambridge: Blackwell Science, 1997: 106–27.
21. Madhusoodanan S, Danan D, Brenner R, Bogunovic O. Brain tumor and psychiatric manifestations: a case report and brief review. *Ann Clin Psychiatry* 2004; 16: 111–3.
22. Filley CM, Kleinschmidt-DeMasters BK. Neurobehavioral presentations of brain neoplasms. *West J Med* 1951; 163: 19–25.
23. Stenager EA, Stenager E. Suicide and patients with neurologic diseases. Methodologic problems. *Arch Neurol* 1992; 49: 1296–303.
24. Furgal Borzych A, Lis GJ, Litwin JA, Rzepecka Wozniak E, Trela F, Cichocki T. Increased incidence of pituitary microadenomas in suicide victims. *Neuropsychobiology* 2007; 55: 163–6.
25. Valentine A, Passik S, Massie MJ. Psychiatric and psychosocial issues. In: Levin V, ed. *Cancer in the nervous system*. 2nd ed. Oxford: Oxford University Press, 2002: 572–89.
26. Anderson SI, Taylor R. Mood disorders in patients after treatment for primary intracranial tumours. *Br J Neurosurg* 1999; 13: 480–5.
27. Takei N, Sugihara G. Diagnostic ambiguity of subthreshold depression: minor depression versus adjustment disorder with depressed mood. *Acta Psychiatr Scand* 2006; 114: 144.
28. Cuijpers P, Smith F, van Stralen A. Psychological treatments of subthreshold depression: a meta-analysis review. *Acta Psychiatr Scand* 2007; 115: 434–41.

29. Dekkers OM, Biermasz NR, Smit JW, et al. Quality of life in treated adult craniopharyngioma patients. *Eur J Endocrinol* 2006; 154: 483–9.
30. Stoll T, Kauer Y, Buchi S, Klaghofer R, Sensky T, Villiger PM. Prediction of depression in systemic lupus erythematosus patients using SF-36 mental health scores. *Rheumatology* 2001; 40: 695–8.
31. Whooley MA, Avins AL, Miranda J, Browner WS. Casefinding instruments for depression. Two questions are as good as many. *J Gen Intern Med* 1997; 12: 439–45.
32. Dekkers OM, van der Klaauw AA, Pereira AM, et al. Quality of life is decreased after treatment for nonfunctioning pituitary macroadenoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 3364–9.
33. Heald AH, Ghosh S, Bray S, et al. Long-term negative impact on quality of life in patients with successfully treated Cushing's disease. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2004; 61: 458–65.
34. Pringle AM, Taylor R, Whittle IR. Anxiety and depression in patients with an intracranial neoplasm before and after tumour surgery. *Br J Neurosurg* 1999; 13: 46–51.
35. Reavley A, Fisher AD, Owen D, Creed FH, Davis JR. Psychological distress in patients with hyperprolactinemia. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1997; 47: 343–8.
36. Mainio A, Hakko H, Niemela A, Koivukangas J, Rasanen P. Gender difference in relation to depression and quality of life among patients with a primary brain tumor. *Eur Psychiatry* 2006; 21: 194–9.
37. Mainio A, Hakko H, Timonen M, Niemela A, Koivukangas J, Rasanen P. Depression in relation to survival among neurosurgical patients with a primary brain tumor: a 5-year follow-up study. *Neurosurgery* 2005; 56: 1234–41.
38. Armstrong TS, Mendoza T, Gring I, Coco C, Cohen MZ, Eriksen L et al. Validation of the M.D. Anderson symptom inventory brain tumor module (MDASI-BT). *J Neurooncol* 2006; 80: 27–35.
39. Brown PD, Maurer MJ, Rummans TA, et al. A prospective study of quality of life in adults with newly diagnosed high-grade gliomas: the impact of the extent of resection on quality of life and survival. *Neurosurgery* 2005; 57: 495–504.
40. Huang ME, Wartella J, Kreutzer J, Broaddus W, Lyckholm L. Functional outcomes and quality of life in patients with brain tumours: a review of the literature. *Brain Inj* 2001; 15: 843–56.
41. Armstrong TS, Cohen MZ, Eriksen LR, Hickey JV. Symptom clusters in oncology patients and implications for symptom research in people with primary brain tumors. *J Nurs Scholarsh* 2004; 36: 197–206.
42. Gathinji M, McGirt MJ, Attenello FJ, Chaichana KL, Than K, Olivi A. Association of preoperative depression and survival after resection of malignant brain astrocytoma. *Surg Neurol* 2009; 71: 299–303.
43. Arnold SD, Forman LM, Brigidi BD, et al. Evaluation and characterization of generalized anxiety and depression in patients with primary brain tumors. *Neuro Oncol* 2008; 10: 171–81.
44. Patkar AA, Hill KP, Weinstein SP, Schwartz SL. ECT in the presence of brain tumor and increased intracranial pressure: evaluation and reduction of risk. *J ECT* 2000; 16: 189–97.
45. Uribe VM. Psychiatric symptoms and brain tumor. *Am Fam Physician* 1986; 34: 95–8.
46. Hahn CA, Dunn RH, Logue PE, King JH, Edwards CL, Halperin EC. Prospective study of neuropsychologic testing and quality-of-life assessment of adults with primary malignant brain tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003; 55: 992–9.
47. Ignjatović Ristić D, Pejović S, Pušić V. Tri slučaja moždanih tumora sa psihijatrijskim simptomima. XXX Oktobarski zdravstveni dani. *Med Čas* 2005; 39(1) Supplement 1: 14. (apstrakt)
48. Gupta RK, Kumar R. Benign brain tumours and psychiatric morbidity: a 5-years retrospective data analysis. *Aust N Z J Psychiatry* 2004; 38: 316–9.
49. Steinbach JP, Blaicher HP, Herrlinger U, et al. Surviving glioblastoma for more than 5 years: the patient's perspective. *Neurology* 2006; 66: 239–42.
50. Herrmann M, Curio N, Petz T, et al. Coping with illness after brain diseases-a comparison between patients with malignant brain tumors, stroke, Parkinson's disease and traumatic brain injury. *Disabil Rehabil* 2000; 22: 539–46.
51. Weitzner MA, Kanfer S, Booth-Jones M. Apathy and pituitary disease: it has nothing to do with depression. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2005; 17: 159–66.
52. Kelly WF. Psychiatric aspects of Cushing's syndrome. *QJM* 1996; 89: 543–51.
53. Pies R. Differential diagnosis of steroid-induced affective disorders. *Gen Hosp Psychiatry* 1995; 17: 353–61.
54. Zivkovic N, Berisavac I, Markovic M, et al. Psychiatric manifestations of brain tumors. *Materia Medica* 2010; 26: 173–6.