

PSYCHIATRIA I PSYCHOTERAPIA. 2010; Tom 6, Nr 1: s.11-18.

Monika Talarowska, Antoni Florkowski, Krzysztof Zboralski, Piotr Gałecki

FUNKCJONOWANIE POZNAWCZE PACJENTÓW W ZALEŻNOŚCI OD WYKŁADNIKÓW KLINICZNYCH ZABURZEŃ DEPRESYJNYCH NAWRACAJĄCYCH-DONIESIENIE WSTĘPNE
COGNITIVE FUNCTIONS IMPAIRMENT DEPENDING ON CLINICAL TRAITS OF UNIPOLAR RECURRENT DEPRESSION - PRELIMINARY RESULTS

Klinika Psychiatrii Dorosłych Uniwersytet Medyczny w Łodzi

Kierownik Kliniki: prof. dr hab. n. med. A. Florkowski

Streszczenie

Cel: Celem pracy jest analiza wyników wybranych testów oceniających funkcjonowanie poznawcze pacjentów w zależności od charakteru przebiegu choroby w grupie pacjentów z zaburzeniami depresyjnymi nawracającymi.

Metoda: W badaniu wzięło udział 39 osób (mężczyźni n=20, 51,28%) w wieku 23-62 lata (średni wiek=51,27 lat, SD=8,84) hospitalizowanych w Klinice Psychiatrii Dorosłych Uniwersytetu Medycznego w Łodzi. W badaniu wykorzystano Krzywą Uczenia się Łurii, Test Stroopa, Próbę Fluencji Słownej wg Łuckiego, Test Kreślenia Drogi Reitana oraz 21-itemową Skalę Depresji Hamiltona (*Hamilton Depression Rating Scale*, HDRS), do oceny nasilenia zaburzeń depresyjnych.

Wyniki: Zaobserwowano istotne statystycznie korelacje między poszczególnymi analizowanymi zmiennymi, o różnym stopniu nasilenia.

Wnioski: 1).Liczba hospitalizacji z powodu depresji związana była z obniżeniem efektywności fluencji słownej. 2).Dłuższy czas trwania choroby powiązany jest z osłabieniem sprawności słuchowej pamięci krótkotrwałej i długotrwałej, krótkotrwałej pamięci wzrokowej oraz koordynacji wzrokowo-ruchowej. 3).Liczba przebytych epizodów depresji związana jest z niską efektywnością słuchowej pamięci krótkotrwałej i długotrwałej, wzrokowej pamięci krótkotrwałej, werbalnej i wzrokowo-przestrzennej pamięci operacyjnej i funkcji wykonawczych oraz z obniżoną sprawnością koordynacji wzrokowo-ruchowej. 4).Nasilenie poziomu depresji mierzone Skalą Depresji Hamiltona negatywnie koreluje z zakresem słuchowej pamięci bezpośredniej.

Abstract

Aim: The aim of the study is to analyze the results of neuropsychological tests depending on the course of disease among patients who suffer from depressive disorders.

Method: 39 patients were examined (20 men, 51,28%), aged 23-62 years (mean age=51,27, SD=8,84). All patients were hospitalized in the Clinic of Adult Psychiatry Medical University of Łódź. Łuria's Test, Stroop Test, Verbal Fluency Test, Reitan Trail Making Test and Hamilton Depression Rating Scale (HDRS, consists of 21-items) were used. HDRS is used to assess the intensity of depressive disorders.

Results: Relevant statistical dependencies between analyzed variables were observed.

Conclusions: 1).The number of hospitalizations due to depressive disorders have negative impact on the efficiency of verbal fluency. 2).The longer period of disease reduces the efficiency of verbal short-term and long-term memory, short term visual memory and visual-

movement coordination. 3).The number of depressive disorder episodes is connected with lower effectiveness of verbal short-term and long-term memory, visual short term memory, verbal and visual-spatial operating memory and executive functions and visual-movement coordination. 4).The intensity of depression measured by HDRS is connected with the lower effectiveness of verbal short-term memory.

Słowa kluczowe: przebieg depresji, funkcje poznawcze
Key words: the course of depression, cognitive functions

Wprowadzenie

Choroby afektywne stanowią jedną z głównych przyczyn hospitalizacji psychiatrycznej, zarówno kobiet jak i mężczyzn. Co roku około 100 mln ludzi na całym świecie przejawia symptomy depresji. Rozpowszechnienie zaburzeń depresyjnych dotyczy co najmniej 15% dorosłych kobiet i 10% mężczyzn [1, 2, 3, 4]. Osłabienie funkcji poznawczych jest jedną z cech depresji utrzymującą się nawet po ustąpieniu jej podstawowych objawów psychopatologicznych. Nie jest jednak jasne, czy zaburzenia poznawcze są powiązane z osiowymi symptomami depresji, czy też są całkowicie niezależnym zaburzeniem [5, 6].

Obniżenie efektywności procesów poznawczych wśród pacjentów depresyjnych może mieć różny charakter i natężenie (od deficytów wybiórczych i specyficznych, po zmiany uogólnione i znacznie nasilone) [4, 7]. U osób w starszym wieku cierpiących na zaburzenia depresyjne (tzw. *late-life depression*) o łagodnym nasileniu, w porównaniu z osobami zdrowymi, obserwuje się jedynie niewielkie obniżenie sprawności intelektualnej [8]. W grupie pacjentów z epizodem depresyjnym w przebiegu zaburzeń depresyjnych nawracających, częściej mamy natomiast do czynienia z upośledzeniem poszczególnych zdolności poznawczych, przy jednoczesnym dobrym ogólnym poziomie intelektualnym [9]. Jednak zdaniem Austina i wsp. [10] nie można mówić o szczególnej kategorii zaburzeń procesów poznawczych typowej dla wszystkich pacjentów z zaburzeniami depresyjnymi, a jedynie o zmianach zgeneralizowanych i mało specyficznych.

Cel

Celem pracy jest określenie charakteru zaburzeń poznawczych u pacjentów z depresją (w oparciu o wyniki wybranych testów psychologicznych oceniających funkcjonowanie poznawcze) oraz poznanie zależności pomiędzy wyznacznikami klinicznymi choroby (czas trwania choroby, liczba hospitalizacji, liczba epizodów depresji do chwili badania, nasilenie poziomu depresji) a zaburzeniami funkcji poznawczych. Praca prezentuje wstępne wyniki uzyskane w projekcie badawczym dotyczącym funkcjonowania poznawczego chorych z rozpoznaniem depresji.

Badani pacjenci

W badaniu wzięło udział 39 osób (mężczyźni n=20, 51,28%) w wieku 23-62 lata (średni wiek=51,27 lat, SD=8,84) hospitalizowanych w Klinice Psychiatrii Dorosłych Uniwersytetu Medycznego w Łodzi. Zakwalifikowanie pacjentów z zaburzeniami depresyjnymi do badanej grupy oparte było o kryteria diagnostyczne zawarte w ICD-10 (F 33.0-F 33.8) [11]. Kryterium wykluczającym była obecność innych poza epizodem depresyjnym zaburzeń z I oraz II osi. Wszyscy pacjenci poddani byli podczas pobytu na oddziale farmakoterapii przeciwdepresyjnej lekami z grupy SSRI (23 osoby przyjmowało fluoksetynę, 6 osób sertralinę, 6 osób citalopram, 4 osoby paroksetynę). Wymienione preparaty przyjmowano w dawkach terapeutycznych przewidzianych przez Taylor i wsp. [12]. Każda z badanych osób wyraziła pisemną zgodę na udział w badaniu zgodnie z protokołem zatwierdzonym przez Komisję Bioetyki (nr: RNN/603/08/KB).

Metody

W badaniu wykorzystano ankietę personalną (pozwoliła na zebranie danych demograficznych oraz informacji związanych z przebiegiem choroby) oraz następujące testy do oceny funkcjonowania poznawczego pacjentów:

1. *Krzywa Uczenia się Łurii* - jest to próba oceniająca efektywność pamięci słuchowej, zarówno bezpośredniej, jak i odroczonej oraz efektywność procesów uczenia się. Rozwiązaniem testu jest ilość słów powtórzonych przez badanego w każdej z kolejnych pięciu prób oraz ilość słów odtworzonych po trzydziestominutowej przerwie [13].
2. *Test Stroopa* - przeznaczony jest do badania werbalnej pamięci operacyjnej i funkcji wykonawczych. Składa się z dwóch części: RCNb (*reading color name in black*) i NCWd (*naming color of word-different*). W pierwszej części zadaniem osoby badanej jest jak najszybsze przeczytanie słów oznaczających nazwy kolorów napisanych czarnym drukiem na białej kartce. W fazie NCWd badany musi jak najszybciej nazwać kolory druku poszczególnych słów. Rozwiązaniem testu jest czas uzyskany w każdej z części oraz liczba błędów popełnionych w każdej z tych faz [14, 15, 16].
3. *Test Fluencji Słownej* - ocenia zdolność tworzenia i płynnego wypowiedziania słów zgodnie z zaleconym kryterium. Składa się z trzech części. W pierwszej (tzw. części literowej), zadaniem badanego jest podanie w ciągu 60 sekund jak największej liczby słów rozpoczynających się na literę „k” (kategoria literowa). W kolejnych fazach osoba badana wymienia jak najwięcej słów z prezentowanej przez badającego kategorii semantycznej: zwierzęta oraz przedmioty ostre. Wynikiem badania jest liczba słów poprawnie wypowiedzianych w każdym teście [17, 18].
4. *Test Kreślenia Drogi Reitana (Trail Making Test)* - składa się z dwóch części, A i B. W pierwszej z nich zadaniem osoby badanej jest jak najszybsze połączenie linią ciągłą punktów oznaczonych cyframi od 1 do 25, w kolejności numerycznej. W fazie drugiej (część B), badany musi jak najszybciej połączyć linią ciągłą naprzemiennie cyfry z kolejnymi literami alfabetu według wzoru: 1-A-2-B-3-C-4-D itd. Rozwiązaniem testu jest czas mierzony w sekundach uzyskany w części A oraz w części B. TMT część A bada szybkość psychomotoryczną, sprawność koordynacji wzrokowo-ruchowej, natomiast część B, poza wymienionymi, służy do oceny wzrokowo-przestrzennej pamięci operacyjnej i funkcji wykonawczych (przełączania na nowe kryterium po wyuczeniu jednej zasady reagowania) [19, 20].

Wśród zmiennych zależnych poddanych ocenie znalazły się: słuchowa pamięć bezpośrednia i odroczone, werbalna i wzrokowo-przestrzenna pamięć operacyjna i funkcje wykonawcze, płynność słowna, koordynacja wzrokowo-ruchowa oraz procesy uwagi. Do zmiennych niezależnych zaliczono: czas trwania choroby, liczbę hospitalizacji, liczbę epizodów depresji do chwili badania oraz nasilenie poziomu depresji w dniu przyjęcia do oddziału.

Do oceny nasilenia depresji zastosowano 21 itemową Skalę Depresji Hamiltona (*Hamilton Depression Rating Scale*, HDRS; 0-7 - bez zaburzeń depresyjnych, 8-12 punktów - zaburzenia depresyjne o łagodnym nasileniu, 13-17 punktów - zaburzenia depresyjne o umiarkowanym nasileniu, 18-29 punktów - zaburzenia depresyjne o ciężkim nasileniu, 30-52 punkty - zaburzenia depresyjne o bardzo ciężkim nasileniu) [21, 22]. Stopień nasilenia zaburzeń depresyjnych klasyfikowano w oparciu o stopnie wyróżnione w pracy Demyttenaere i wsp. [23]. Wśród pacjentów wykonano badanie HDRS oraz badanie testami oceniającymi funkcjonowanie poznawcze w ciągu pierwszego tygodnia pobytu na oddziale.

W analizie statystycznej zebranego materiału wykorzystano statystykę opisową - średnia arytmetyczna, odchylenie standardowe (SD). Do oceny korelacji pomiędzy

przebiegiem zaburzeń depresyjnych oraz wynikami testów oceniających funkcjonowanie poznawcze zastosowano korelację rang Spearmana (Rs).

Wyniki

Średni czas trwania choroby w badanej grupie (w latach) wynosił 9,01 (SD=9,98), średnia ilość hospitalizacji z powodu zaburzeń depresyjnych=2,91 (SD=2,27), średnia liczba epizodów depresji=6,84 (SD=6,88). W dniu przyjęcia 2 osoby spełniały kryteria punktowe HDRS dla łagodnego epizodu depresji, 8 osób dla epizodu umiarkowanego oraz 29 osób dla epizodu ciężkiej depresji (średnia=21,52; SD=5,86).

Tabela 1 przedstawia wyniki (średnie, odchylenia standardowe, zakres) przeprowadzonych testów w badanej grupie.

Tabela 1. Średnie, odchylenia standardowe oraz wartości minimalne i maksymalne kolejnych testów oceniających funkcje poznawcze w badanej grupie.

Zmienna	Średnia i SD	Zakres
Krzywa Uczenia się Łurii 1 próba – bezpośrednia reprodukcja	5,15 SD=1,51	3-8
Krzywa Uczenia się Łurii reprodukcja po 30 min.	6,35,52 SD=2,27	1-10
Test Stroopa część A czas (sek.)	31,42 SD=14,25	16-71
Test Stroopa część A Błędy	0,05 SD=0,24	0-1
Test Stroopa część B czas (sek.)	82,53 SD=64,99	38-360
Test Stroopa część B Błędy	5,26 SD=7,74	0-33
Fluencji słowna – zwierzęta	20,53 SD=5,89	4-33
Fluencja słowna – przedmioty ostre	8,68 SD=3,05	2-14
Fluencja słowna – litera „k”	14,05 SD=4,98	1-23
Test Kreślenia Drogi część A czas (sek.)	64,18 SD=59,08	18-284
Test Kreślenia Drogi część B czas (sek.)	112,79 SD=69,04	45-284

SD=odchylenie standardowe

W tabeli 2 zawarto współczynniki korelacji Rs dla poszczególnych analizowanych zmiennych.

Tabela 2. Współczynniki korelacji rang Spearmana (Rs) dla badanych zmiennych.

Zmienna	Liczba hospitalizacji	Czas trwania choroby	Liczba epizodów depresji	Nasilenie depresji mierzone HDRS
Krzywa Uczenia się Łurii 1 próba – bezpośrednia reprodukcja	-0,286	-0,367*	-0,376*	-0,375*
Krzywa Uczenia się Łurii reprodukcja po 30 min.	-0,209	-0,585*	-0,598*	-0,179
Test Stroopa część A czas (sek.)	0,294	0,248	0,505*	-0,171
Test Stroopa część B czas (sek.)	0,178	0,271	0,499*	-0,253
Fluencja słowna – zwierzęta	-0,342	-0,137	-0,331	-0,054
Fluencja słowna – przedmioty ostre	-0,061	0,236	-0,118	-0,146
Fluencja słowna – litera „k”	-0,409*	-0,038	-0,091	-0,114
Test Kreślenia Drogi część A czas (sek.)	0,188	0,425*	0,656*	0,031
Test Kreślenia Drogi część B czas (sek.)	0,205	0,248	0,384*	-0,168

* - istotne statystycznie, $p < 0,05$, HDRS – Skala Depresji Hamiltona.

Omówienie

Wyniki przeprowadzonych przez nas badań ujawniły (tabela 2) istotne statystycznie zależności pomiędzy specyfiką przebiegu depresji a funkcjonowaniem poznawczym pacjentów. Liczba hospitalizacji negatywnie wpływa na efektywność semantycznej fluencji słownej, podczas gdy dłuższy czas trwania choroby obniża sprawność słuchowej pamięci krótkotrwałej i długotrwałej, wzrokowej pamięci krótkotrwałej oraz koordynacji wzrokowo-ruchowej. Nasilenie poziomu depresji mierzone Skalą Depresji Hamiltona negatywnie koreluje jedynie z zakresem słuchowej pamięci bezpośredniej. Najsilniejszy wpływ na funkcjonowanie poznawcze pacjentów wywiera jednak liczba przebytych epizodów depresji. Związana jest ona nie tylko z niską efektywnością słuchowej pamięci krótkotrwałej i długotrwałej oraz wzrokowej pamięci krótkotrwałej, ale również z osłabieniem werbalnej i wzrokowo-przestrzennej pamięci operacyjnej i funkcji wykonawczych oraz z obniżoną sprawnością koordynacji wzrokowo-ruchowej.

Uzyskane przez nas wyniki są zgodne z doniesieniami, mówiącymi o niepełnej remisji zaburzeń afektywnych w następstwie zastosowanej terapii (głównie w zakresie funkcjonowania poznawczego) oraz z badaniami nawiązującymi do trwałych zmian w obrębie mózgu, które mogą być następstwem epizodu depresyjnego (w konsekwencji każdy kolejny epizod obniża w coraz większym stopniu sprawność procesów poznawczych) [24, 25, 26].

Pierwsze z wymienionych doniesień potwierdzają Paradiso i wsp. [27], Trichard i wsp. [28] oraz Weiland-Fiedler i wsp. [29] (którzy stwierdzili utrzymujące się w okresie remisji choroby zaburzenia procesów uwagi), Marcos i wsp. [30] (zaobserwowali zaburzenia pamięci werbalnej i wzrokowej) oraz Jaracz i wsp. [31] (opisał zaburzenia funkcji przestrzennych). Neu i wsp. [9] donoszą natomiast o osłabieniu pamięci słownej i fluencji słownej w grupie pacjentów z depresją poddanych farmakoterapii. Zaburzenia te utrzymują się nawet po okresie 6-miesięcznej remisji choroby (podobne zależności zaobserwowali Reppermund i wsp. [6]). Ponadto, osłabienie efektywności pamięci operacyjnej widoczne już w momencie rozpoczęcia leczenia przeciwdepresyjnego jest predyktorem mniejszej skuteczności podjętej

farmakoterapii oraz gorszego przystosowania społecznego i zawodowego chorych [5, 32, 33]. Podobne zależności zaobserwowano w fazie remisji choroby afektywnej dwubiegunowej [34, 35].

Zgodnie z drugą grupą wymienionych wcześniej badań, osłabienie pamięci deklaratywnej (zarówno epizodycznej, jak i semantycznej) u chorych z depresją może być wynikiem stopniowego zmniejszenia się objętości hipokampa po przebytych kolejnych epizodach choroby (hiperkortyzolemia typowa dla epizodu depresyjnego wywiera bowiem działanie neurotoksyczne na struktury hipokampa) [36]. Zdaniem Sheline i wsp. [37] opisane zmiany powiązane są z długością przebytych epizodów choroby. Z kolei Elgamał [38], stwierdził, iż stopień obniżenia sprawności pamięci werbalnej jest zależny od czasu trwania depresji. Egeland i wsp. [39] oraz Gomez i wsp. [40] podkreślają natomiast negatywny wpływ podwyższonego poziomu kortyzolu na sprawność pamięci operacyjnej i funkcji wykonawczych, a Gałęcki i wsp. [41, 42] donoszą o znaczącej roli procesów zapalnych w etiologii depresji (co pośrednio może doprowadzać do osłabienia zdolności poznawczych).

Podsumowując należy podkreślić związek pomiędzy specyfiką przebiegu zaburzeń depresyjnych a funkcjonowaniem poznawczym chorych. Wykrycie charakteru zależności między analizowanymi przez autorów zmiennymi, nasileniem zaburzeń poznawczych a efektywnością terapii farmakologicznej powinno stać się przedmiotem dalszych badań.

Wnioski

1. Liczba hospitalizacji z powodu depresji związana była z obniżeniem fluencji słownej.
2. Dłuższy czas trwania choroby powiązany był z osłabieniem sprawności słuchowej pamięci krótkotrwałej i długotrwałej, krótkotrwałej pamięci wzrokowej oraz koordynacji wzrokowo-ruchowej.
3. Liczba przebytych epizodów depresji związana jest z niską efektywnością słuchowej pamięci krótkotrwałej i długotrwałej, wzrokowej pamięci krótkotrwałej, werbalnej i wzrokowo-przestrzennej pamięci operacyjnej i funkcji wykonawczych oraz z obniżoną sprawnością koordynacji wzrokowo-ruchowej.
4. Nasilenie poziomu depresji mierzone Skalą Depresji Hamiltona negatywnie koreluje z zakresem słuchowej pamięci bezpośredniej.

Ograniczenia

Ograniczeniem pracy może być liczba osób w badanej grupie (pozwalająca jednak na przeprowadzenie analizy statystycznej). Prezentowane wyniki są częścią szerszego projektu badawczego dotyczącego funkcjonowania poznawczego chorych z rozpoznaniem depresji.

Autorzy są świadomi wpływu leków przeciwdepresyjnych na funkcjonowanie poznawcze pacjentów, jednak analiza wpływu leczenia farmakologicznego na sprawność poznawczą chorych wykracza poza ramy prezentowanego artykułu. W celu zminimalizowania ww. zależność analizie poddano wyniki uzyskane przez pacjentów leczonych jedynie lekami z grupy SSRI.

Badanie nie było sponsorowane

Adres do korespondencji

dr n. med. Monika Talarowska

e-mail: talarkamonika@wp.pl

Klinika Psychiatrii Dorosłych

ul. Aleksandrowska 159, 91-229 Łódź

tel.: (42) 652-12-89, fax.: (42) 640-50-58

Piśmiennictwo

1. Barrett E, Barrett JA, Oxman TE, Gerber PD. The prevalence of psychiatric disorders in a primary care practice. *Arch. Gen. Psychiatry.* 1998; 45: 1100-1106.
2. Drózdź W, Wojnar M, Araszkievicz A, Nawacka-Pawlaczyk D, Urbański R, Ćwiklińska-Jurkowska M, Rybakowski J. Badanie rozpowszechnienia zaburzeń depresyjnych u pacjentów podstawowej opieki zdrowotnej w Polsce. *Wiadomości Lekarskie.* 2007; LX: 109-113.
3. Katon W, Ciechanowski P. Impact of major depression on chronic medical illness. *J. Psychosom. Res.* 2002; 53: 859-863.
4. Talarowska M, Florkowski A, Gałęcki P, Wysokiński A, Zboralski K. Funkcje poznawcze w depresji. *Psychiatr. Pol.* 2009; XLIII: 31-40.
5. Majer M, Ising M, Kunzel H, Binder EB, Holsboer F, Modell S, Zihl J. Impaired divided attention predicts delayed response and risk to relapse in subjects with depressive disorders. *Psychol. Med.* 2004; 34: 1453-1463.
6. Reppermund S, Ising M, Lucae S, Zihl J. Cognitive impairment in unipolar depression is persistent and non-specific: further evidence for the final common pathway disorder hypothesis. *Psychol. Med.* 2009; 39: 603-614.
7. Gualtieri T, Johnson L, Benedict K. Neurocognition in depression: patients on and off medication versus healthy comparison subjects. *J. Neuropsychiatry Clin. Neurosc.* 2006; 18, 2: 217-226.
8. Moberg P, Kumar R, Kwaas J, Miller D. Cognitive functions in late-life minor depression. *Biol. Psychiatry.* 1995; 37: 606-606.
9. Neu P, Bajbouj M, Schilling A, Godemann F, Berman RM, Schlattmann P. Cognitive function over the treatment course of depression in middle-aged patients: correlation with brain MRI signal hyperintensities. *J. Psychiatric Res.* 2005; 39: 129-135.
10. Austin M-P, Mitchell P, Goodwin GM. Cognitive deficits in depression. *Br. J. Psychiatry* 2001; 178: 200-206.
11. Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych. Rewizja dziesiąta. Rozdział V: Zaburzenia psychiczne i zachowania. Kraków: Uniwersyteckie Wydawnictwo Medyczne „Vesalius”; 1994.
12. Taylor D, Patoh C, Kerwin R. Prescribing guidelines. 9th Edition. Informa Healthcare, 2008.
13. Wolfram H, Neumann J, Wiczorek V. Psychologische Leistungstests in der Neurologie und Psychiatrie. Leipzig: VEB Georg Thieme; 1986.
14. Golden CJ, Freshwater SM. The Stroop Color and Word Test. *Stoelting Wood Dale*, 2002, 111-113.
15. Siegrist M. Test-retest reliability of different versions of Stroop Test. *J. Psychology.* 1997; 131, 3: 299-306.
16. Spapé M, Hommel B. He said, she said: Episodic retrieval induces conflict adaptation in an auditory Stroop task. *Psychonomic Bull. Rev.* 2008; 15, 6: 1117-1122.
17. Vlaar A, Wade D. Verbal fluency assessment of patients with multiple sclerosis: test-retest and inter-observer reliability. *Clin. Rehab.* 2003; 17, 7: 756-764.
18. Baldo JV, Schwartz S, Wilkins D, Dronkers NF. Role of frontal versus temporal cortex in verbal fluency as revealed by voxel-based lesion symptom mapping. *J. Int. Neuropsychol. Soc.* 2006; 12, 6: 896-900.
19. Alexander N, Ashton-Miller J, Giordani B, Guire K, Schultz A: Age differences in timed accurate stepping with increasing cognitive and visual demand: a Walking Trail Making Test. *J. Gerontol.: Series A: Biol. Sc. Med. Sc.* 2005; 60A, 12: 1558-1563.
20. Sánchez-Cubillo I, Periañez J, Adrover-Roig D, Rodríguez-Sánchez J, Ríos-Lago M, Tirapu J, Barcelo F. Construct validity of the Trail Making Test: Role of task-switching, working memory, inhibition/interference control, and visuo-motor abilities. *JINS* 2009; 15: 438-451.
21. Hamilton M. A rating scale for depression. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* 1960; 23: 56-62.
22. Moonseong H, Murphy CF, Meyers BS. Relationship between the Hamilton Depression Rating Scale and the Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale in depressed elderly. *Am. J. Geriatr. Psychiatry.* 2007; 15: 899-905.
23. Demyttenaere K, De Fruyt J. Getting what you ask for: on the selectivity of depression rating scales. *Psychother. Psychosom.* 2003; 72: 61-70.
24. Holthoff VA, Beuthien-Baumann B, Zundorf G, Triemer A, Ludecke S, Winiecki P, Koch R, Fuchtnner F, Herholz K. Changes in brain metabolism associated with remission in unipolar major depression. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 2004; 110: 184-194.
25. Strakowski SM, Adler CM, Holland SK, Mills NP, DelBello MP, Eliassen JC. Abnormal FMRI brain activation in euthymic bipolar disorder patients during a counting Stroop interference task. *Am. J. Psychiatry.* 2005; 162: 1697-1705.
26. Ebmeier KP, Donaghey C, Steele JD. Recent developments and current controversies in depression. *Lancet.* 2006; 367: 153-167.

27. Paradiso S, Lamberty GJ, Garvey MJ, Robinson RG. Cognitive impairment in the euthymic phase of chronic unipolar depression. *J. Nerv. Ment. Dis.* 1997; 185: 748-754.
28. Trichard C, Martinot JL, Alagille M, Masure MC, Hardy P, Ginestet D, Feline A. Time course in prefrontal lobe dysfunction in severely depressed in-patients: a longitudinal neuropsychological study. *Psychol. Med.* 1995; 25: 79-85.
29. Weiland-Fiedler P, Erickson K, Waldeck T, Luckenbaugh DA, Pike D, Bonne O, Charney DS, Neumeister A. Evidence for continuing neuropsychological impairments in depression. *J. Affect. Dis.* 2004; 82: 253-258.
30. Marcos T, Salamero M, Gutierrez F. Cognitive dysfunctions in recovered melancholic patients. *J. Affect. Disord.* 1994; 32: 133-137.
31. Jaracz J, Borkowska A, Chłopocka-Woźniak M, Rybakowski JK. Cognitive functions in remitted unipolar depressive patients during maintenance treatment with antidepressants. *Arch. Psychiatry Psychother.* 2002; 4: 15-23.
32. Bogner H, Bruce ML, Reynolds III CF, Mulsant BH, Cary MS, Morales K, Alexopoulos GS. The effects of memory, attention, and executive dysfunction on outcomes of depression in a primary care intervention trial: the PROSPECT study. *Int. J. Geriatr. Psychiatry.* 2007; 22, 9: 922.
33. Withall A, Harris LM, Cumming SR. The relationship between cognitive function and clinical and functional outcomes in major depressive disorder. *Psychol. Med.* 2009; 39: 393-402.
34. Murphy FC, Sahakian BJ. Neuropsychology of bipolar disorder. *Br. J. Psychiatry.* 2001; 41, 120-127.
35. Martinez-Aran A, Vieta E, Colom F, Reinares M, Benabarre A, Torrent C, Goikolea JM, Corbella B, Sanchez-Moreno J, Salamero M. Neuropsychological performance in depressed and euthymic bipolar patients. *Neuropsychobiol.* 2002; 46: 16-21.
36. Bremner JD, Narayan M, Anderson ER, Staib LH, Miller HL, Charney DS: Hippocampal volume reduction in major depression. *Am. J. Psychiatry.* 2000; 157, 1: 115-117.
37. Sheline YI, Sanghavi M, Mintun MA, Gado MH. Depression duration but not age predicts hippocampal volume loss in medically healthy women with recurrent major depression. *J. Neurosci.* 1999, 15: 5034-5043.
38. Elgamal S. Cognitive dysfunction in unipolar depression. McMaster University (Canada), 2007.
39. Egeland J, Lund A, Landrø NI, Rund BR, Sundet K, Asbjørnsen A, Mjelle N, Roness A, Stordal KI. Cortisol level predicts executive and memory function in depression, symptom level predicts psychomotor speed. *Acta Psychiatr. Scand.* 2005; 112: 434-441.
40. Gomez RG, Fleming SH, Keller J, Flores B, Kenna H, DeBattista C, Solvason B, Schatzberg A. The neuropsychological profile of psychotic major depression and its relation to cortisol. *Biol. Psychiatry.* 2006; 60: 472-478.
41. Gałecki P, Szemraj J, Bieńkiewicz M, Zboralski K, Gałecka E. Oxidative stress parameters after combined fluoxetine and acetylsalicylic acid therapy in depressive patients. *Hum. Psychopharmacol.* 2009; 24: 277-286.
42. Gałecki P, Śmigielski J, Florkowski A, Bobińska K, Pietras T, Szemraj J. Analysis of two polymorphisms of the manganese superoxide dismutase gene: Ile-58Thr and Ala-9Val in patients with recurrent depressive disorder. *Psychiatry Res.* 2009. doi:10.1016/j.psychres.2009b.06.016.