- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.226.169.94 Sat, 27 Apr 2024, 08:07:42

Deficit cognitivi nella malattia depressiva: quanti e quali strumenti per identificarli?

Cognitive deficits in depressive illness: how many and which instruments to identify them?

GUIDO DI SCIASCIO[1], MARIA ANTONIETTA FURIO[1], CLAUDIA PALUMBO[2]
E-mail: guido.disciascio@gmail.com

[1]UOC di Psichiatria Universitaria, Azienda Ospedaliero-Universitaria "Policlinico Consorziale", Bari
[2]Azienda Ospedaliera Papa Giovanni XXIII, Bergamo

RIASSUNTO. Introduzione. Il disturbo depressivo maggiore è una malattia invalidante che coinvolge spesso sia la sfera affettiva sia quella cognitiva della persona, influendo negativamente in modo disadattativo sulla vita sociale e lavorativa. I deficit cognitivi sono parte integrante del quadro clinico della depressione, ma spesso non gli si attribuisce sufficiente importanza credendoli secondari ai tipici sintomi depressivi. **Scopo.** È stata condotta una ricerca dettagliata della letteratura per valutare le principali anomalie cognitive presenti in corso di disturbo depressivo maggiore e identificare gli strumenti di valutazione più specifici, tra quelli adottati, per riconoscere tali disfunzioni. **Metodi.** Grazie all'utilizzo di parole chiave, si sono selezionati gli articoli pubblicati su Embase e PubMed/Medline, facendo particolare riferimento a quelli pubblicati negli ultimi cinque anni. **Risultati.** La letteratura conferma che la compromissione delle abilità cognitive è una delle principali cause di ridotto funzionamento dei pazienti depressi. I deficit cognitivi sono osservati già nel primo episodio depressivo. Scarso appare l'utilizzo, nella pratica clinica, di idonei strumenti di valutazione delle diverse funzioni cognitive. **Conclusione.** Vi è la necessità di individuare le difficoltà cognitive nei soggetti che soffrono di disturbo depressivo in relazione al funzionamento lavorativo e sociale, alla qualità della vita e al rischio di recidiva e di valutare l'effetto degli interventi terapeutici sulla performance cognitiva. Diviene quindi prioritario utilizzare strumenti di valutazione adeguati e sensibili per effettuare corrette valutazioni delle alterazioni cognitive.

PAROLE CHIAVE: deficit cognitivi, depressione, strumenti di valutazione.

SUMMARY. Introduction. Major depressive disorder is a disabling illness that involves affect and cognition of a person, negatively influencing social and work functioning. Cognitive deficits are often present in depression, although they are often believed to be secondary to typical depressive symptoms. **Aim.** A detailed literature review has been carried out to assess the cognitive deficits identified in people with major depressive disorder and identify specific assessment tools used for their evaluation. **Methods.** Using key-words, we selected papers published on Embase and PubMed/Medline, with a particular reference to those published in the last five years. **Results.** The literature review confirmed that cognitive deficits are one of the most important causes of social disfunctioning in patients with major depressive disorder. Cognitive deficits can be observed already in the first depressive episode. Assessment tools for cognitive deficits are scarcely used in clinical practice. **Conclusion.** There is a need to identify cognitive deficits in people with major depressive disorder and their relation with social and work functioning, quality of life and risk of relapse as well as to assess the effects of therapeutic intervention on cognitive performance. To achieve this purpose, it is important to use appropriate and sensitive tools for the assessment of cognitive deficits.

KEY WORDS: cognitive impairment, depression, assessment tools.

INTRODUZIONE

La depressione è una condizione mentale cronica e ricorrente di malessere psicologico e di compromissione del funzionamento personale e sociale caratterizzata da sintomi cognitivi, comportamentali, somatici e affettivi.

La depressione maggiore è attualmente la principale causa di malattia in Nord America e in altri Paesi ad alto reddito e la quarta causa di disabilità in tutto il mondo. Nel 2030, l'Organizzazione Mondiale della Sanità prevede che possa essere la seconda causa di disabilità in tutto il mondo[1].

Il quadro clinico della depressione è ben noto[2] e la compromissione delle abilità cognitive sembra costituire il principale fattore di disagio nei pazienti depressi[3,4].

Si definisce "disturbo cognitivo" qualsiasi condizione medica che interessi i processi cerebrali di elaborazione e ritenzione delle informazioni con conseguente compromissione della memoria, dell'attenzione, della percezione e del pensiero[5]. Dati di letteratura scientifica riportano la presenza di alterazioni ai test neuropsicologici in persone con depressione rispetto ai soggetti sani[6,7]. La correlazione tra disfunzioni cognitive e funzionamento psicosociale nel disturbo depres-

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.226.169.94 Sat, 27 Apr 2024, 08:07:42

sivo risulta complessa e di difficile comprensione a causa dell'eterogeneità dei sintomi e degli episodi depressivi, delle capacità cognitive e dei domini di funzionamento psicosociale. Per esempio, valutazioni oggettive delle prestazioni cognitive suggeriscono che i pazienti con depressione melanconica abbiano una compromissione significativamente maggiore della memoria e della funzione esecutiva, rispetto ai pazienti con depressione non melanconica[8]. Inoltre, la gravità della sintomatologia depressiva[3,9,10], la durata cumulativa degli episodi[11] e la presenza di comorbilità[6] sono indipendentemente e negativamente correlate con le performance cognitive. Le disfunzioni cognitive[12-14] e le alterazioni funzionali[14,15] sono tra le più comuni lamentele che persistono in pazienti depressi che raggiungono la remissione sintomatologica. Tali alterazioni, congiuntamente a quelle inerenti l'attività lavorativa, si riflettono sulla compromissione della qualità della vita[16]. Buist-Bouwman et al.[17] riportano che oltre un quarto delle ripercussioni della malattia depressiva sulla perdita di lavoro è direttamente attribuibile ai sintomi cognitivi lamentati, in particolare, ai deficit della memoria e alla difficoltà di concentrazione e di pensare lucidamente.

La relazione esistente tra la presenza di alterazioni cognitive e l'esordio della malattia depressiva è supportata da evidenze contrastanti. Alcuni autori riportano che le disfunzioni cognitive siano correlate a un esordio più precoce della malattia e a una maggiore durata dell'episodio depressivo[18], altre, invece, rilevano che l'entità dei deficit osservati appare generalmente modesta quando vengono esclusi i casi a esordio tardivo. I cosiddetti "adult-onset" sembrano presentare, infatti, deficit cognitivi molto più pronunciati, con particolare riferimento alla memoria verbale, alla velocità di elaborazione delle informazioni e ad alcune funzioni esecutive, suggerendo pertanto, il coinvolgimento di possibili fattori vascolari e neurodegenerativi in un numero sostanziale di questi pazienti[19].

La presenza di deficit cognitivi sembra influenzare l'efficacia dei trattamenti antidepressivi e il recupero funzionale globale in seguito a un episodio depressivo[18]. Infatti, sebbene circa il 50% dei pazienti con disturbo depressivo maggiore (DDM) raggiunga una buona risposta terapeutica, molti dei responder lamentano sintomi cognitivi residui. Tale sintomatologia, quindi, persisterebbe nonostante un adeguato trattamento antidepressivo[20].

In letteratura, in merito alla relazione tra disturbo depressivo e alterazioni delle funzioni cognitive, vengono formulate diverse ipotesi. Alcuni autori sostengono che le alterazioni cognitive possano persistere nonostante la risoluzione dei sintomi affettivi[21-23] (Figura 1), altri ritengono che siano gli episodi depressivi multipli a causare le alterazioni del funzionamento cognitivo tanto che alcuni sintomi della malattia depressiva (ritardo psicomotorio, mancanza di motivazione, astenia e insonnia) possano agire come mediatori della disfunzione cognitiva[24]. Inoltre, Elgamal et al.[25] hanno dimostrato che il quoziente intellettivo (QI) premorboso e fattori legati alla gravità della malattia (intesa come durata di malattia depressiva e numero di ricoveri) sono forti predittori indipendenti di disfunzione cognitiva nei pazienti con depressione maggiore. Il basso quoziente intellettivo sembra, infatti, contribuire significativamente alla riduzione delle prestazioni cognitive. L'obiettivo di questa revisione è di esaminare la letteratura scientifica relativa alle anomalie cognitive presenti in corso di DDM e identificare quali strumenti vengono maggiormente adottati dallo specialista per riconoscere tali disfunzioni.

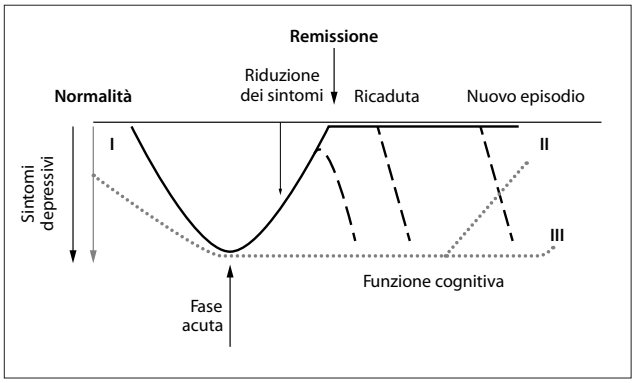

Figura 1. Ipotesi secondo cui i sintomi cognitivi, già presenti prima dell'insorgere dei sintomi affettivi, potrebbero persistere nel corso del disturbo depressivo influenzando il rischio di ricaduta o di nuovo episodio depressivo[14].

METODOLOGIA

La ricerca è stata condotta grazie all'utilizzo di Embase e PubMed/Medline (www.pubmed.org). Essa ha incluso studi clinici, meta-analisi e revisioni sistematiche. I termini utilizzati in combinazione con "depressive disorders" sono stati "cognition", "cognitive dysfunction", "memory", "psychomotor processing" ed "executive function". Ulteriori studi sono stati identificati utilizzando note bibliografiche degli articoli trovati e tramite la sezione "citazioni correlate", presente su PubMed. I termini "bipolare" e "psicosi" sono stati esclusi dalle ricerche. Dagli stessi articoli sono stati estrapolati gli strumenti utilizzati per la valutazione delle funzione cognitiva in pazienti affetti da malattia depressiva. La selezione degli studi è stata limitata ad articoli disponibili in lingua inglese ed è stata posta particolare attenzione agli studi pubblicati negli ultimi cinque anni (2010-2015).

RISULTATI

I deficit cognitivi sono i principali sintomi che caratterizzano gli episodi acuti depressivi, e la ridotta capacità di pensare o di concentrazione, così come l'indecisione, rientrano tra i principali item per effettuare la diagnosi di DDM[26]. Le alterazioni cognitive maggiormente presenti nella patologia depressiva riguardano le funzioni esecutive, il problem solving, l'attenzione e la memoria a breve termine e di lavoro[27-30]. La letteratura scientifica inerente altre performance cognitive in depressione, come l'apprendimento, la fluidità verbale, la velocità di elaborazione visiva e uditiva e il funzionamento motorio, rimane ancora molto incerta[27].

Le funzioni esecutive, coinvolte nei processi di problem solving mediante la coordinazione di un insieme di sottoprocessi cognitivi, permettono di pianificare, prendere deci-

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.226.169.94 Sat, 27 Apr 2024, 08:07:42

sioni, iniziare e portare a termine comportamenti diretti a uno scopo, attraverso la scelta di un insieme di azioni coordinate e strategiche[31]. Dati scientifici evidenziano che, nei pazienti affetti da DDM, particolarmente compromessa è la set-shifting task. Tale funzione esecutiva garantirebbe la flessibilità cognitiva permettendo al soggetto di spostare l'attenzione tra compiti diversi. Questa capacità faciliterebbe l'adattamento del soggetto a nuove e inusuali situazioni in modo rapido ed efficiente[31]. Profondamente correlata al deficit delle funzioni esecutive è l'attenzione[32-41]. Essa viene considerata come l'insieme di velocità di risposta "processing speed", attenzione selettiva ed elaborazione automatica[22]. L'attenzione, rientrando a far parte delle funzioni esecutive[42,43], viene considerata una funzione del lobo frontale[33].

Alcuni autori evidenziano, nei pazienti affetti da DDM, soprattutto una marcata compromissione della velocità di risposta, a differenza dell'attenzione selettiva che spesso risulta inalterata[44]. Tuttavia, altri autori non hanno riscontrato deficit dell'attenzione nei pazienti affetti da depressione lieve o moderata[28,37]. Si ipotizza che i risultati divergenti possano originare dall'utilizzo di strumenti di valutazione poco specifici che, per esempio, non siano in grado di distinguere, nell'ambito del funzionamento cognitivo, la velocità di esecuzione dalle capacità attentive e di concentrazione[45]. L'alterazione dell'attenzione così come quella della memoria immediata possono interferire con quasi ogni aspetto della vita quotidiana.

Numerosi studi confermano l'associazione tra DDM e alterazione della memoria[33,36,38,43,46-50], tuttavia non è ancora del tutto chiara la natura di tale relazione. Studi neuropsicologici sulla depressione maggiore hanno ipotizzato che il deficit di performance della memoria di lavoro (working memory) sia frutto della disfunzione della corteccia prefrontale dorsolaterale[29]. Le alterazioni della memoria nei pazienti depressi riguarderebbero sia la memoria verbale sia la memoria visiva[51,52], ma i risultati inerenti la memoria verbale sono incoerenti. Infatti, alcuni studi hanno osservato un chiaro deficit della memoria verbale tra i pazienti depressi rispetto ai controlli sani[53], mentre altri studi non riportano alcun deficit in questo settore[54,55].

Alcuni autori rilevano anche un legame tra la disabilità di apprendimento non verbale e la depressione maggiore. Gli individui con disabilità di apprendimento non verbale presentano deficit nella percezione tattile, nella coordinazione psicomotoria e nell'organizzazione visuo-spaziale e manifestano difficoltà ad adattarsi a situazioni nuove e complesse, difficoltà significative nella percezione e nel giudizio sociale e nelle abilità d'interazione sociale con conseguente forte tendenza a ritirarsi socialmente[56]. Deficit della fluidità verbale così come disfunzioni delle capacità psicomotorie sono stati riportati in pazienti con grave sintomatologia depressiva[33,36,54,57]. Tuttavia, tali risultati non sono universali e non vengono condivisi da altri autori che non riscontrano tali alterazioni[58,59].

Evidenze scientifiche tratte da studi di meta-analisi provano che i deficit cognitivi che si verificano in corso di depressione possano migliorare con il trattamento e con la risoluzione dei sintomi depressivi, ma possano essere individuati anche in periodi di remissione della psicopatologia[60,61]. I sintomi residui più frequenti riguardano alterazioni di alcune abilità cognitive, quali la scarsa concentrazione e l'indecisione. In uno studio con follow-up di 3 anni su pazienti con depressione, la percentuale di tempo in cui i pazienti presentavano lamentele cognitive durante gli episodi depressivi acuti sembra, infatti, scendere solamente del 50% con la piena o parziale remissione dei sintomi durante trattamento[12]. Test atti alla valutazione della performance cognitiva indicano come la memoria immediata, l'attenzione[62] e la velocità di elaborazione[56] siano ridotte nei pazienti che soddisfano i criteri per la remissione depressiva, rispetto ai soggetti sani. A conferma di questo dato, una recente revisione sul ruolo degli antidepressivi nel trattamento dei deficit cognitivi ha evidenziato che il solo trattamento dei sintomi affettivi non sembra essere sufficiente a modificare le disabilità funzionali del paziente depresso e che il miglioramento dei sintomi cognitivi è fondamentale per un sostanziale miglioramento del funzionamento globale[63]. Inoltre, tali sintomi cognitivi residui possono aumentare la probabilità di ricaduta depressiva[12] mentre il loro miglioramento si è visto avere effetti positivi sulla qualità e quantità del sonno, probabilmente a causa della riduzione dei processi di ruminazione[61].

Questi sintomi persistenti spiegherebbero la compromissione psicosociale in fase di remissione del disturbo depressivo. Le disfunzioni cognitive, le difficoltà lavorative e le limitazioni psicosociali sono, infatti, frequenti nei pazienti con depressione sia in fase acuta sia in remissione[12].

Nella malattia depressiva è importante la distinzione tra le alterazioni delle funzioni "hot cognition" (influenzate dalle emozioni) e "cold cognition" (indipendenti dalle emozioni). Tale distinzione deriva dall'osservazione del modo in cui il cervello, con (hot) o senza (cold) l'influenza delle emozioni, registra le informazioni, elabora i ricordi e formula giudizi[60].

Pertanto, cold cognition si riferisce all'elaborazione delle informazioni in assenza di qualsiasi influenza emotiva. Teoricamente, l'elaborazione cognitiva cold è impegnata in prove in cui gli stimoli sono emotivamente neutri e l'esito della prova non è emotivamente rilevante; tuttavia, le funzioni cognitive hot e cold non sono indipendenti l'una dall'altra: infatti, feedback negativi (spiacevoli) possono alterare le performance delle funzioni cognitive cold. La presenza di alterazioni cognitive cold nella depressione unipolare può essere, in parte, spiegata ipotizzando che in questi pazienti vi sia un'alterazione della hot cognition, in particolar modo nelle attività che utilizzano un circuito feedback; infatti, i pazienti depressi hanno mostrato una "risposta catastrofica" alla percezione del fallimento.

Ricerche sulla hot cognition in pazienti depressi non trattati, rispetto ai controlli, hanno evidenziato tempi di reazione agli stimoli positivi significativamente più lunghi e più brevi per gli stimoli negativi[64].

In letteratura, numerose evidenze sostengono che alcune anomalie cognitive cold non scompaiono del tutto con la remissione della sintomatologia depressiva e che siano associate a scarsa risposta al trattamento farmacologico antidepressivo[65].

Oltre ai deficit cognitivi, i disturbi depressivi sono caratterizzati anche dalla presenza di alterazioni che alcuni autori definiscono "depressive cognitive distorsions", ovvero distorsioni cognitive intese come elaborazioni distorte delle informazioni, che inducono pensieri poco aderenti alla realtà, di tipo depressivo. Per esempio, l'attenzione è spesso focalizzata su stimoli spiacevoli ed è più facile per i pazienti depressi memorizzare informazioni negative[66]. Nonostante in letteratura sia ampiamente nota la presenza di alterazioni cognitive nei disturbi depressivi, poco si sa circa le correlazioni fisiopatologiche che legano la depressione alla compro-

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.226.169.94 Sat, 27 Apr 2024, 08:07:42

missione delle funzioni cognitive. Nuove tecniche di indagine biologica e di neuroimaging (strutturali e funzionali) hanno consentito una migliore definizione di questa correlazione. Dagli studi effettuati è emerso che la depressione e le disfunzioni cognitive a essa associate condividono una piattaforma neuropatologica comune, localizzata nelle aree cerebrali corticali e sottocorticali implicate nell'elaborazione emotiva e cognitiva, che potrebbero essere sotto il controllo di fattori genetici e ambientali[67]. Alcuni autori confermano, altresì, che i deficit della memoria e l'indecisione, presenti soprattutto nelle prime fasi del DDM, possano essere associati ad anomalie strutturali dell'ippocampo e della corteccia. Tra le alterazioni cognitive, la difficoltà di concentrazione e la scarsa capacità decisionale rappresentano i sintomi più preoccupanti nei pazienti affetti da DDM e la loro presenza sembra limitare il recupero funzionale.

STRUMENTI DI VALUTAZIONE

Dato il crescente interesse dei clinici e dei ricercatori nello studiare le disfunzioni cognitive che accompagnano le patologie psichiatriche, diviene necessario individuare quali strumenti utilizzare per effettuare adeguate e sensibili valutazioni di tali alterazioni. Tra gli strumenti a disposizione, alcuni valutano una sola abilità cognitiva, mentre altri costituiti per lo più da una batteria di quesiti, esplorano un numero maggiore di funzioni cognitive. Tali strumenti vengono suddivisi in oggettivi e soggettivi. Gli strumenti oggettivi sono i test neuropsicologici, implementati al fine di valutare la performance delle diverse abilità cognitive; i test soggettivi vengono, invece, impiegati nella valutazione dei sintomi cognitivi che il paziente lamenta e/o che il clinico osserva.

In letteratura sono citati circa 150 strumenti differenti; tuttavia, solo 30 di questi (20%) vengono ritenuti appropriati per i disturbi depressivi, per il disturbo bipolare e per la schizofrenia[68]. Nel DDM la working memory rappresenta una delle funzioni cognitive maggiormente compromesse[69,70]. Lo strumento più frequentemente utilizzato per la sua valutazione è il California Verbal Learning Test (CVLT)[71] seguito dal Trail Making Test A (TMT-A)[72] e dal Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery (CANTAB)[73].

Il CVLT esplora, inoltre, la comprensione verbale mediante l'utilizzo di due liste di parole. La prima lista, comprendente 16 nomi di cose (4 nomi per 4 diverse categorie: frutta, spezie, strumenti e abbigliamento), viene letta cinque volte e successivamente a ciascuna lettura viene chiesto di rievocare il maggior numero di parole. A seguire si presenta una lista "di confondimento" con altri 16 nomi (8 presi dalla lista precedente e 8 nomi di cose di altre categorie: pesci e utensili) e al soggetto viene chiesto di rievocare i nomi di questa seconda lista. Dopo un intervallo di 20 minuti, al soggetto viene chiesto di rievocare quanti più nomi possibili della prima lista. Per la valutazione delle capacità attentive e di pianificazione spaziale nell'esecuzione di compiti visuo-motori viene spesso utilizzato il TMT-A, utile, altresì, per indagare l'abilità nel passare velocemente da uno stimolo di tipo numerico a uno alfabetico. Il test comprende due prove. La "prova A" i cui stimoli sono costituiti da una serie di numeri (da 1 a 25), cerchiati e stampati in ordine sparso su un foglio formato A4; il numero 1 corrisponde all'inizio, il 25 alla fine. La "prova B" i cui stimoli sono formati sia da numeri sia da lettere; il numero 1 corrisponde all'inizio e il 13 alla fine, le lettere vanno dalla A alla N. Altro strumento utile per la valutazione di diverse funzioni cognitive (memoria di lavoro, funzione esecutiva, memoria visiva, attenzione, tempo di reazione, memoria semantica/verbale, processo decisionale e controllo della risposta) è il CANTAB, sistema digitale costituito da 22 test neuropsicologici a cui i pazienti rispondono attraverso un computer touch screen.

Altri test neuropsicologici sensibili alle variazioni del funzionamento delle abilità cognitive inficiate nei disturbi depressivi sono il Digit Symbol Substitution Test (DSST)[74] e il Rey Auditory Verbal Learning Test (RAVLT)[75]. Il DSST valuta la funzione esecutiva, la memoria di lavoro e la velocità di elaborazione, esplorando, nello specifico, l'abilità di imparare schemi visuo-motori da esperienze ripetitive. Tale strumento, basato sul test di intelligenza Wechsler Adult Intelligence Scale-Revised (WAIS-R)[76], analizza la capacità di associare il più rapidamente possibile un determinato segno grafico a ciascun numero di una serie. Il DSST è costituito da una serie di caselle contenenti numeri (da 1 a 9), sotto le quali viene riportato un simbolo corrispondente. Il paziente ha a disposizione 90 secondi (o 120) per riportare sotto ogni casella, contenente un numero della serie, il simbolo corrispondente. Il RAVLT, test di facile somministrazione, consente di studiare l'apprendimento verbale, i processi di ritenzione, di confrontare i processi di codifica versus quelli di recupero e l'organizzazione soggettiva del materiale da ricordare. Inoltre, comprendendo sia la rievocazione immediata sia quella differita, permette di valutare tanto la memoria a breve termine quanto la memoria a lungo termine e l'ampiezza della memoria di lavoro. Mentre la rievocazione differita è espressione unicamente di processi di memoria a lungo termine episodica, la rievocazione immediata coniuga processi di memoria a breve e a lungo termine. Al paziente si legge una lista di 15 parole al ritmo di una parola al secondo e, alla fine, gli si chiede di ripetere il maggior numero possibile di parole che ricorda tra quelle appena udite, senza preoccuparsi dell'ordine con cui erano state presentate. Questa procedura, con la stessa lista di parole, ma in ordine differente, viene ripetuta per altre tre volte consecutive a intervalli di 30 minuti, registrando, ogni volta, le parole ricordate dal paziente.

Questi test esplorano, quindi, l'attenzione, le funzioni esecutive, l'apprendimento, la memoria e la velocità di elaborazione[77,78]. Altro test neuropsicologico è lo Stroop Colour Word Test[79] atto a valutare le capacità attentive e le funzioni esecutive, mettendo in evidenza la presenza di difficoltà nel sopprimere una risposta di tipo automatico (effetto interferenza), rilevando eventuali disturbi dell'attenzione selettiva. Il test si articola in tre tavole. Nella prima viene richiesto di leggere semplicemente ciò che è scritto, ossia i nomi di colori scritti in nero. Nella seconda bisogna definire il colore delle figure geometriche e, nella terza, il colore con cui è scritto ciascun nome. Tuttavia, in quest'ultima tavola il colore da pronunciare risulta incongruente con il nome del colore scritto. Leggere è per noi un'attività automatica; fare attenzione al colore con cui è scritta una parola fa insorgere un conflitto cognitivo per cui la corteccia prefrontale interviene inibendo i processi automatici di lettura a favore di quelli percettivi (il colore). I segnali di conflitto vengono notati dalla corteccia cingolata anteriore. L'effetto Stroop si basa sulla variazione dei tempi di reazione nell'esecuzione di un compito. I tempi di risposta negli stimoli incongruenti (parole di

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.226.169.94 Sat, 27 Apr 2024, 08:07:42

colore diverso a quello semantico) sono più lunghi rispetto a quelli congruenti (nomi di colori o colori percepiti). Pazienti affetti da depressione, rispetto ai controlli sani di pari età, presentano risultati peggiori a questo test[61].

Insieme al DSST, al RAVLT e al TMT-A, il Stroop Colour Word Test è stato utilizzato nello studio FOCUS per la valutazione della performance cognitiva dei pazienti depressi, prima e dopo il trattamento con un nuovo antidepressivo (vortioxetina)[80]. La molecola agisce attraverso l'inibizione della ricaptazione della serotonina, ma funziona anche come $5HT_{1A}$ agonista, così come agonista parziale del recettore $5HT_{1B}$ e antagonista dei recettori $5HT_{1D}$, $5HT_3$ e $5HT_7$. Inoltre, essa modula la neurotrasmissione anche dei sistemi della noradrenalina, dopamina, istamina, acetilcolina, GABA e glutammato. Tale attività multimodale è considerata responsabile degli effetti antidepressivi e ansiolitico-simili e del miglioramento di funzioni cognitive come l'apprendimento e la memoria.

Per la misurazione delle alterazioni della memoria visuo-spaziale nei pazienti depressi è possibile utilizzare il Rey-Osterrieth Complex Figure (ROCF)[81]. Dapprima sviluppato dallo psicologo svizzero A. Rey nel 1941 e in seguito standardizzato da P.A. Osterrieth nel 1944, tale strumento è spesso utilizzato per esplorare lesioni cerebrali secondarie in pazienti neurologici o per valutare lo sviluppo cognitivo nei bambini. Con il ROCF viene chiesto, in un primo momento, di copiare a mano libera un complesso disegno composto da linee (fase di riconoscimento), e in un secondo momento di rievocare dalla memoria il disegno e riprodurlo (fase di richiamo). L'esecuzione corretta di questo test fa leva sul buon funzionamento di diverse abilità cognitive (memoria, attenzione, pianificazione, funzioni esecutive e abilità visuo-spaziali). Il ROCF è stato utilizzato in uno studio finalizzato al confronto tra antidepressivi serotoninergici e noradrenergici nella valutazione dell'efficacia terapeutica degli antidepressivi sui deficit della memoria nei pazienti depressi[82].

Il Wisconsin Card Sorting Test (WCST)[83] è un test neuropsicologico in grado di esplorare le abilità di ragionamento astratto e di cambiamento delle strategie cognitive al mutare delle circostanze ambientali. I pazienti depressi rispetto agli individui sani presentano significativi deficit di tali performance cognitive[84]. Tale test rappresenta una valida misura della funzione esecutiva in una popolazione neurologicamente compromessa ed è particolarmente sensibile alle lesioni della corteccia prefrontale. Il WCST consiste di 4 carte-stimolo e 128 carte-risposta (2 mazzi da 64 carte), su cui sono rappresentate figure variabili per numero (da 1 a 4 per carta), forma (cerchi, triangoli, croci o stelle), colore (rosso, blu, giallo e verde). Al soggetto viene consegnato un mazzo di 64 carte-risposta da abbinare a quelle stimolo, seguendo il criterio che ritiene più opportuno. Ogni carta-risposta può essere abbinata a una carta-stimolo soltanto per un parametro o per una combinazione dei tre parametri; tramite i feedback da parte dell'esaminatore sulla sua correttezza il soggetto deve scoprire il criterio di classificazione corretto. Durante la prova, il criterio viene modificato senza avvertimento, richiedendo di sviluppare una nuova strategia di classificazione.

Tra gli strumenti soggettivi, esistono diversi questionari atti alla registrazione e valutazione di sintomi riferiti dai pazienti in corso di un disturbo psichiatrico. Il Perceived Deficits Questionnaire (PDQ)[85], sviluppato specificamente per la sclerosi multipla, è tra i più impiegati questionari auto-somministrati per la valutazione di diversi ambiti del funzionamento cognitivo (attenzione, memoria retrospettiva, memoria prospettica, pianificazione e organizzazione). Esso prevede una versione completa (20 item) e una breve (5 item). Il PDQ, non essendo uno strumento di valutazione oggettiva, non valuta le disfunzioni cognitive di per sé, ma altri fattori legati al modo in cui il paziente percepisce il proprio funzionamento cognitivo. Recentemente questo test è stato validato anche per la valutazione della percezione dei deficit relativi al funzionamento cognitivo nei pazienti depressi (PDQ-D) ed è ritenuto uno strumento affidabile e sensibile[86].

Come il PDQ-D, il Massachusetts General Hospital Cognitive and Physical Functioning Questionnaire (CPFQ)[87] è un questionario implementato appositamente per la valutazione delle disfunzioni cognitive in disturbi dell'umore e d'ansia. Il CPFQ è composto da 7 domande, relative alla presenza di sintomi cognitivi e al benessere fisico del soggetto, le cui risposte prevedono 6 livelli di gravità.

Oltre ai test neuropsicologici e ai diversi questionari auto-somministrati, è possibile esplorare le funzioni cognitive utilizzando specifici item estrapolati da rating-scale per la depressione come la Montgomery-Asberg Depression Rating-Scale (MADRS)[88] e la Bipolar Depression Rating Scale (BDRS)[89].

La MADRS, per espressa dichiarazione degli autori, valuta principalmente i fattori di cambiamento nell'ambito della patologia depressiva. Viene, infatti, utilizzata dai clinici per valutare la gravità della patologia o impiegata negli studi clinici per monitorare le variazioni sintomatologiche in corso di trattamento. I 10 item della MADRS vengono valutati con punteggi da 0 a 6 (0=assenza del sintomo; 6=massima gravità). L'item 6 di tale scala valuta la funzione cognitiva, in particolare, la difficoltà di concentrazione. Essendo sviluppata come un'intervista clinica, il medico chiede al paziente di considerare le difficoltà presentate nel raccogliere le idee e valutarne la gravità in base alla frequenza, all'intensità e al grado di compromissione. Le possibili risposte possono variare in una scala da 0 (nessuna difficoltà) a 6 (l'incapacità di leggere o conversare senza difficoltà).

Anche la BDRS, scala etero-somministrata (20 item) volta a valutare specificamente la depressione bipolare, presenta un item per la valutazione del funzionamento cognitivo. La BDRS, recentemente tradotta anche in italiano[90], permette di valutare in maniera accurata il profilo dei pazienti depressi includendo argomenti specifici per le caratteristiche miste e risulta molto sensibile a quegli elementi psicopatologici comunemente ritrovati nei pazienti bipolari, come l'ipersonnia o l'iperfagia. L'item 7 valuta la capacità di concentrazione e la memoria, intese come riferita soggettiva riduzione dell'attenzione, della concentrazione o della memoria, e la conseguente compromissione del funzionamento. Le possibili risposte possono variare in una scala da 0 a 3 (0=nessuna compromissione; 3=grave compromissione).

Mentre la presenza di alterazioni delle funzioni cognitive nei pazienti affetti da disturbi affettivi è ormai accertata, il rapporto tra le compromissioni cognitive oggettivamente misurate e i deficit cognitivi lamentati dai pazienti risulta controverso[85]. A tal proposito, uno studio con un campione misto di pazienti (N=15 bipolari; N=15 depressi e N=15 controlli) è stato sottoposto a valutazioni cognitive mediante il CPFQ[87] e lo Screen for Cognitive Impairment in Psychiatry (SCIP)[91]. Per la sintomatologia affettiva, al campione sono state somministrate la Hamilton Depression Rating Scale

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.226.169.94 Sat, 27 Apr 2024, 08:07:42

(HDRS)[92] e la Young Mania Rating Scale (YMRS)[93]. Dai risultati ottenuti si evince che non vi è correlazione tra i sintomi cognitivi lamentati dai pazienti e le oggettive alterazioni delle abilità cognitive riscontrate mediante i test neuropsicologici. Se tale risultato venisse confermato da studi su campioni più ampi, ciò indicherebbe che i test neuropsicologici sono uno strumento indispensabile per chiarire il peso che può avere una disfunzione cognitiva nella vita quotidiana dei pazienti e per pianificare mirate strategie di trattamento[94].

CONCLUSIONI

I deficit cognitivi all'interno dei disturbi dell'umore vengono continuamente studiati, ma i risultati riportati dagli autori non sono sempre omogenei. I pazienti con depressione unipolare hanno mostrato alterate prestazioni prevalentemente ai test per la valutazione delle funzioni esecutive, della memoria e dell'attenzione. I sintomi cognitivi riportati dai pazienti affetti da malattia depressiva inficiano la quantità e la qualità delle relazioni sociali, il funzionamento lavorativo, nonché la gestione delle proprie risorse economiche. Si ritiene, infatti, che la compromissione delle abilità cognitive sia una delle principali cause del ridotto funzionamento sociale e lavorativo dei pazienti depressi[3,4].

Dati di letteratura riportano che una maggiore compromissione cognitiva è spesso associata a una maggiore severità dei sintomi depressivi. Tuttavia, i deficit cognitivi possono persistere, indipendentemente dal miglioramento della depressione, anche durante gli stati eutimici/di remissione[95] e sembra possano essere un fattore di rischio per una ricaduta o un nuovo episodio depressivo. La ripresa delle funzioni cognitive sembra, quindi, essere più lenta rispetto alla risoluzione dei sintomi dell'umore e il solo trattamento dei sintomi affettivi insufficiente a garantire una buona ripresa del funzionamento sociale e lavorativo[96]. Dalla revisione dei dati presenti in letteratura emerge uno scarso utilizzo, nella pratica clinica, di idonei strumenti di valutazione delle diverse funzioni cognitive[97]. Le alterazioni delle funzioni cognitive sono parte integrante del quadro psicopatologico dei disturbi depressivi; tuttavia, spesso non viene posta sufficiente attenzione a esse ritenendole unicamente secondarie alle alterazioni dell'umore.

La poca chiarezza in merito a tali dati e lo scarso utilizzo di specifici strumenti di valutazione può privare i pazienti di una adeguata opportunità di cura con antidepressivi. Vi è, infatti, la necessità di una terapia antidepressiva che non solo sia efficace sulle alterazioni dell'umore, ma che agisca anche sui sintomi cognitivi e sulle conseguenti compromissioni funzionali. L'antidepressivo vortioxetina ha dimostrato un miglioramento globale della performance cognitiva e delle funzioni esecutive, valutate mediante l'utilizzo di test oggettivi neuropsicologici, sia nei pazienti giovani sia negli anziani affetti da depressione[80,98].

BIBLIOGRAFIA

1. Mathers CD, Loncar D. Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030. PloS Med 2006; 3: e442.
2. American Psychiatric Association. Ed. it. Massimo Biondi (a cura di). DSM-5. Manuale diagnostico e statistico dei disturbi mentali. Milano: Raffaello Cortina Editore, 2014.
3. Jaeger J, Berns S, Uzelac S, Davis-Conway S. Neurocognitive deficits and disability in major depressive disorder. Psychiatry Res 2006; 145: 39-48.
4. McIntyre RS, Cha DS, Soczynska JK, et al. Cognitive deficits and functional outcomes in major depressive disorder: determinants, substrates, and treatment interventions. Depress Anxiety 2013; 30: 515-27.
5. Barlow DH, Durand VM. Perspectives on cognitive disorders. In: Barlow DH, Durand VM (eds). Abnormal psychology: an integrative approach, 6th ed. Stamford, CT: Wadsworth Cengage Learning, 2011.
6. Murrough JW, Iacoviello B, Neumeister A, et al. Cognitive dysfunction in depression: neurocircuitry and new therapeutic strategies. Neurobiol Learn Mem 2011; 96: 553-63.
7. Hasselbalch BJ, Knorr U, Hasselbalch SG, et al. Cognitive deficits in the remitted state of unipolar depressive disorder. Neuropsychology 2012; 26: 642-51.
8. Withall A, Harris LM, Cumming SR. A longitudinal study of cognitive function in melancholic and non-melancholic subtypes of major depressive disorder. J Affect Disord 2010; 123: 150-7.
9. Naismith SL, Longley WA, Scott EM, et al. Disability in major depression related to self-rated and objectively-measured cognitive deficits: a preliminary study. BMC Psychiatry 2007; 7: 32-8.
10. Antikainen R, Hänninen T, Honkalampi K, et al. Mood improvement reduces memory complaints in depressed patients. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci 2001; 251: 6-11.
11. Hasselbalch BJ, Knorr U, Hasselbalch SG, et al. The cumulative load of depressive illness is associated with cognitive function in the remitted state of unipolar depressive disorder. Eur Psychiatry 2013; 28: 349-55.
12. Conradi HJ, Ormel J, de Jonge P. Presence of individual (residual) symptoms during depressive episodes and periods of remission: a 3-year prospective study. Psychol Med 2011; 41: 1165-74.
13. Herrera-Guzman I, Gudayol-Ferré E, Herrera-Guzman D, et al. Effects of selective serotonin reuptake and dual serotonergic-noradrenergic reuptake treatments on memory and mental processing speed in patients with major depressive disorder. J Psychiatry Res 2009; 43: 855-63.
14. Fava M, Graves LM, Benazzi F, et al. A cross-sectional study of the prevalence of cognitive and physical symptoms during long-term treatment. J Clin Psychiatry 2006; 67: 1754-9.
15. Zimmerman M, McGlinchey JB, Posternak MA, et al. Discordance between self-reported symptom severity and psychosocial functioning ratings in depressed outpatients: implications for how remission from depression should be defined. Psychiatry Res 2006; 141: 185-91.
16. Fehnel SE, Forsyth BH, Dibenedetti DB, Danchenko N, Francois C, Brevig T. Patient-centered assessment of cognitive symptoms of depression. CNS Spectr 2013; 25: 1-10.
17. Buist-Bouwman MA, Ormel J, de Graaf R, et al. Mediators of the association between depression and role functioning. Acta Psychiatr Scand 2008; 188: 451-8.
18. Papakostas GI. Cognitive symptoms in patients with major depressive disorder and their implications for clinical practice. J Clin Psychiatry 2014; 75: 8-14.
19. Bora E, Harrison BJ, Yücel M, Pantelis C. Cognitive impairment in euthymic major depressive disorder: a meta-analysis. Psychol Med 2013; 43: 2017-26.
20. McClintock SM, Husain MM, Wisniewski SR, et al. Residual symptoms in depressed outpatients who respond by 50% but do not remit to antidepressant medication. J Clin Psychopharmacol 2011; 31: 180-6.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.226.169.94 Sat, 27 Apr 2024, 08:07:42

21. Austin MP, Mitchell P, Goodwin GM. Cognitive deficits in depression: possible implications for functional neuropathology. Br J Psychiatry 2001; 178: 200-6.
22. Hammar A, Årdal G. Cognitive functioning in major depression – a summary. Front Hum Neurosci 2009; 3: 1-7.
23. Martinez-Aran A, Vieta E, Colom F, et al. Cognitive dysfuctions in bipolar disorder: evidence of neuropsychological disturbances. Psychother Psychosom 2000; 69: 2-18.
24. Sweeney JA, Kmiec JA, Kupfer DJ. Neuropsychologic impairments in bipolar and unipolar mood disorders in the CANTAB neuro cognitive battery. Biol Psychiatry 2000; 48: 674-84.
25. Elgamal S, Denburg S, Marriott M, MacQueen G. Clinical factors that predict cognitive function in patients with major depression. Can J Psychiatry 2010; 55: 653-61.
26. Lam RW, Kennedy SH, McIntyre RS, Khullar A. Cognitive dysfunction in major depressive disorder: effects on psychosocial functioning and implications for treatment. Can J Psychiatry 2014; 59: 649-54.
27. Castaneda AN, Yuulio-Henriksson A, Marttunen M, Suvisaari J, Lönnquist JA. A review on cognitive impairments in depressive and anxiety disorders with a focus on young adults. J Affect Disord 2008; 106: 1-27.
28. Harvey PO, Le Bastard G, Pochon JB, et al. Executive functions and updating of the contents of working memory in unipolar depressions. J Psychiatr Res 2004; 38: 567-76.
29. Rogers MA, Kasai K, Koji M, et al. Executive and prefrontal dysfunction in unipolar depression: a review of neuropsychological and imaging evidence. Neurosci Res 2004; 50: 1-11.
30. Stordal KI, Lundervold A, Egeland J, et al. Impairment across executive functions in recurrent major depression. Nord J Psychiatry 2004; 58: 41-7.
31. Elliot R. Executive functions and their disorders. Br Med Bull 2003; 65: 49-59.
32. Cohen R, Lohr I, Paul R, Boland R. Impairments of attention and effort among patients with major affective disorders. J Neuropsychiatry Clin Neurosci 2001; 13: 385-95.
33. Landrø NI, Stiles TC, Sletvold H. Neuropsychological function in non psychotic unipolar major depression. Neuropsychiatry Neuropsychol Behav Neurol 2001; 14: 233-40.
34. Liu SK, Chiu CH, Chang CJ, Hwang TJ, Hwu HG, Chen WJ. Deficits in sustained attention in schizophrenia and affective disorders: stable versus state dependent markers. Am J Psychiatry 2002; 159: 975-82.
35. Koetsier GC, Volkers AC, Tulen JHM, Passchier J, van den Broek WW, Bruijn JA. CPT performance in major depressive disorder before and after treatment with fluvoxamine. J Psychiatr Res 2002; 36: 391-7.
36. Ravnkilde B, Videbech P, Clemmensen K, Egander A, Rasmussen NA, Rosenberg R. Cognitive deficits in major depression. Scand J Psychol 2002; 43: 239-51.
37. Lampe KI, Sitskoorn MM, Heeren TJ. Effects of recurrent major depressive disorder on behavior and cognitive function in female depressed patients. Psychiatry Res 2004; 125: 73-9.
38. Porter RJ, Gallagher P, Thompson JM, Young AH. Neurocognitive impairment in drug-free patients with major depressive disorder. Br J Psychiatry 2003; 182: 214-20.
39. Keilp JG, Gorlyn M, Oquendo MA, Burke AK, Mann JJ. Attention deficit in depressed suicide attempters. Psychiatry Res 2008; 159: 7-17.
40. Simons CJP, Jacobs N, Derom C, et al. Cognition as a predictor of current and follow-up depressive symptoms in the general population. Acta Psychiatr Scand 2009; 120: 45-52.
41. Hammar A, Lund A, Hugdahl K. Selective impairment in unipolar major depression. J Int Neuropsychol Soc 2003; 9: 954-9.
42. Brebion G, Smith MJ, Gorman JM, Malaspina D, Sharif Z, Amador X. Memory and schizophrenia: differential link of processing speed and selective attention with two levels of encoding. J Psychiatr Res 2000; 34: 121-7.
43. Egeland J, Sundet K, Rund BR, et al. Sensitivity and specifi city of memory dysfunction in schizophrenia: a comparison with major depression. J Clin Exp Neuropsychol 2003; 25: 79-93.
44. Pardo JV, Pardo PJ, Humes SW, Posner MI. Neurocognitive dysfunction in antidepressant-free non-elderly patients with unipolar depression: alerting and convert orienting of visuospatial attention. J Affect Disord 2006; 92: 71-8.
45. Egeland J, Rund BR, Sundet K, et al. Attention profile in schizophrenia compared. Acta Psychiatr Scand 2003; 108: 276-84.
46. Airakinsen E, Wahlin Å, Larsson M, Forsell Y. Cognitive and social functioning in recovery from depression: results from a population based three-year follow-up. J Affect Disord 2006; 96: 107-10.
47. Campbell S, MacQueen G. The role of the hippocampus in the pathophysiology of major depression. J Psychiatry Neurosci 2004; 29: 417-26.
48. Fossati P, Coyette F, Ergis AM, Allilaire JF. Influence of age and executive functioning on verbal memory of inpatients with depression. J Affect Disord 2002; 68: 264-71.
49. Matthews K, Coghill D, Rhodes S. Neuropsychological functioning in depressed adolescent girls. J Affect Disord 2008; 111: 113-8.
50. Vythilingam M, Vermetten E, Anderson GM, et al. Hippocampal volume, memory, and cortisol status in major depressive disorder: effects of treatment. Biol Psychiatry 2004; 56: 101-12.
51. Reischies FM, Neu P. Comorbidity of mild cognitive disorder and depression: a neuropsychological analysis. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci 2000; 250: 186-93.
52. Naismith SL, Hickie IB, Turner K, et al. Neuropsycholgical performance in patients with depression is associated with clinical, etiological and genetic risk factors. J Clin Exp Neuropsychol 2003; 25: 866-77.
53. Smith DJ, Muir WJ, Blackwood DH. Neurocognitive impairment in euthymic young adults with bipolar spectrum disorder and recurrent major depressive disorder. Bipolar Disord 2006 8: 40-6.
54. Hill SK, Keshavan MS, Thase ME, Sweeney JA. Neuropsychological dysfunction in antipsychotic naive first episode unipolar psychotic depression. Am J Psychiatry 2004; 161: 996-1003.
55. Wang CE, Halvorsen M, Sundet K, Steffensen AL, Holte A, Waterloo K. Verbal memory performance of mildly to moderately depressed outpatient younger adults. J Affect Disord 2006; 92: 283-26.
56. Halvorsen M, Hoifodt RS, Myrbakk IN, et al. Cognitive function in unipolar major depression: a comparison of currently depressed, previously depressed, and never depressed individuals. J Clin Exp Neuropsychol 2012; 34: 782-90.
57. Moritz S, Birkner C, Kloss M, et al. Executive functioning in obsessive-compulsive disorder, unipolar depression, and schizophrenia. Arch Clin Neuropsychol 2002; 17: 477-83.
58. Grant M, Thase ME, Sweeney JA. Cognitive disturbance in outpatient depressed younger adults: evidence of modest impairment. Biol Psychiatry 2001; 50: 35-43.
59. MacLeod AK, Salaminiou E. Reduced positive future thinking in depression: cognitive and affective factors. Cogn Emot 2001; 15: 99-107.
60. Snyder HR. Major depressive disorder is associated with broad impairments on neuropsychological measures of executive function: a meta-analysis and review. Psychol Bull 2013; 130: 81-132.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.226.169.94 Sat, 27 Apr 2024, 08:07:42

61. Balch BJ, Knorr U, Kessing LV. Cognitive impairment in the remitted state of unipolar depressive disorder: a systematic review. J Affect Disord 2011; 134: 20-31.
62. Baune BT, Miller R, McAfoose J, Johnson M, Quirk F, Mitchell D. The role of cognitive impairment in general functioning in major depression. Psychiatry Res 2010; 176: 183-9.
63. Francomano A, Bonanno B, Fucà L, La Placa M, La Barbera D. The role of antidepressant treatments on cognitive deficits. A review of recent literature. Clin Neuropsychiatry 2011; 8: 354-66.
64. Erickson K, Drevets WC, Clark L, et al. Mood-congruent bias in affective go/no-go performance of unmedicated patients with major depressive disorder. Am J Psychiatry 2005; 162: 2171-3.
65. Roiser JP, Sahakian BJ. Hot and cold cognition in depression. CNS Spectr 2013; 18: 139-49.
66. Murrough JW, Iacoviello B, Neumeister A, Charney DS, Iosifescu DV. Cognitive dysfunction in depression: neurocircuitry and new therapeutic strategies. Neurobiol Learn Mem 2011; 96: 553-63.
67. Papazacharias A, Nardini M. The relationship between depression and cognitive deficits. Psychiatr Danub 2012; 24 (suppl 1): S179-82.
68. Bakkour N, Samp J, Akhras K, et al. Systematic review of appropriate cognitive assessment instruments used in clinical trials of schizophrenia, major depressive disorder and bipolar disorder. Psychiatry Res 2014; 216: 291-302.
69. Elderkin-Thompson V, Moody T, Knowlton B, Hellemann G, Kumar A. Explicit and implicit memory in late-life depression. Am J Geriatr Psychiatry 2011; 19: 249-55.
70. Talarowska M, Florkowski A, Zboralski K, Berent D, Wierzbiński P, Gałecki P. Auditory-verbal declarative and operating memory among patients suffering from depressive disorders. Adv Med Sci 2010; 55: 317-27.
71. Delis DC, Kramer JH, Kaplan E, Ober BA. California Verbal Learning Test. New York: The Psychological Corporation, 1987.
72. Sanchez-Cubillo I, Perianez JA, Adrover-Roig D, et al. Construct validity of the Trail Making Test: role of task-switching, working memory, inhibition/interference control, and visuomotor abilities. J Int Neuropsychol Soc 2009; 15: 438-50.
73. Falconer DW, Cleland J, Fielding S, Reid IC. Using the Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery (CANTAB) to assess the cognitive impact of ECT on visual and visuo-spatial memory. Psychol Med 2010; 40: 1017-25.
74. Lezak MD, Howieson DB, Loring DW. Neuropsychological assessment. New York: Oxford University Press, 2004.
75. Rosenberg SJ, Ryan JJ, Prifitera A. Rey auditory-verbal learning test performance of patients with and without memory impairment. J Clin Psychol 2009; 40: 785-7.
76. Wechsler D. WAIS-R. Scala d'Intelligenza Wechsler per Adulti-Riveduta. Firenze: OS Organizzazioni Speciali, 1997.
77. Nebes RD, Pollock BG, Houck PR, et al. Persistence of cognitive impairment in geriatric patients following antidepressant treatment: a randomized, double-blind clinical trial with nortriptyline and paroxetine. J Psychiatr Res 2003; 37: 99-108.
78. Thomas DR, Melotto S, Massagrande M, et al. A novel selective 5-HT7 receptor antagonist, modulates REM sleep in rats. Br J Pharmacol 2003; 139: 705-14.
79. Stroop JR. Studies of interference in serial verbal reactions. J Exp Psychol 1935; 18: 643-62.
80. McIntyre RS, Lophaven S, Olsen CK. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of vortioxetine on cognitive function in depressed adults. Int J Neuropsychopharmacol 2014; 17: 1557-67.
81. Shin MS, Park SY, Park SR, Seol SH, Kwon JS. Clinical and empirical applications of the Rey-Osterrieth Complex Figure Test. Nat Protoc 2006; 1: 892-9.
82. Levkovitz Y, Caftori R, Avital A, Richter-Levin G. The SSRIs drug fluoxetine, but not the noradrenergic tricyclic drug desipramine, improves memory performance during acute major depression. Brain Res Bull 2002; 58: 345-50.
83. Monchi O, Petrides M, Petre V, Worsley K, Dagher A. Wisconsin card sorting revisited: Distinct neural circuits participating in different stages of the task identified by event-related functional magnetic resonance imaging. J Neurosci 2001; 21: 7733-41.
84. Merriam EP, Thase ME, Haas GL, Keshavan MS, Sweeney JA. Prefrontal cortical dysfunction in depression determined by Wisconsin Card Sorting Test performance. Am J Psychiatry 1999; 156: 780-2.
85. Christodoulou C, Melville P, Scherl WF, et al. Perceived cognitive dysfunction and observed neuropsychological performance: longitudinal relation in persons with multiple sclerosis. J Int Neuropsychol Soc 2005; 11: 614-9.
86. Lam RW, Saragoussi D, Danchenko N, et al. Psychometric development of Perceived Deficits Questionnaire-Depression (PDQ-D) in patients with major depressive disorder (MDD). Slide presentation at the ISPOR 16th Annual European Congress, Dublin, Ireland, 2-6 November, 2013.
87. Fava M, Iosifescu DV, Pedrelli P, Baer L. Reliability and validity of the Massachusetts General Hospital Cognitive and Physical Functioning Questionnaire. Psychother Psychosom 2009; 78: 91-7.
88. Montgomery SA, Àsberg M. A new depression scale designed to be sensitive to change. Br J Psychiatry l979; 134: 382-9.
89. Berk M, Malhi GS, Cahill C, et al. The Bipolar Depression Rating Scale (BDRS): its development, validation and utility. Bipolar Disord 2007; 9: 571-9.
90. http://www.barwonhealth.org.au/bdrs
91. Benito JG, Guilera G, Pino Ó. The screen for cognitive impairment in psychiatry: diagnostic-specific standardization in psychiatric ill patients. BMC Psychiatry 2013; 13: 127.
92. Hamilton M. A rating scale for depression. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1960; 23: 56-62.
93. Young RC, Biggs JT, Ziegler VE, Meyer DA. A rating scale for mania: reliability, validity and sensitivity. Br J Psychiatry 1978; 133: 429-35.
94. Svendsen AM, Kessing LV, Munkholm K, Vinberg M, Miskowiak KW. Is there an association between subjective and objective measures of cognitive function in patients with affective disorders? Nord J Psychiatry 2012; 66: 248-53.
95. Marvel CL, Paradiso S. Cognitive and neurogical impairment in mood disorders. Psychiatr Clin North Am 2004; 27: 19.
96. Trivedi MH, Greer TL. Cognitive dysfunction in unipolar depression: implications for treatment. J Affect Disord 2014; 152-154: 19-27.
97. Belgaied W, Samp J, Vimont A, et al. Routine clinical assessment of cognitive functioning in schizophrenia, major depressive disorder, and bipolar disorder. Eur Neuropsychopharmacol 2014; 24: 133-41.
98. Papakostas GI, Culpepper L. Understanding and managing cognition in the depressed patient. J Clin Psychiatry 2015; 76: 418-25.