

Συγκριτική μελέτη νευροψυχολογικών και ορμονικών παραμέτρων σε μελαγχολικούς και μη μελαγχολικούς ασθενείς με μείζονα κατάθλιψη

Ι. Μιχόπουλος,¹ Γ.Μ. Ζέρβας,² Φ. Μπουφίδου,³ Ε. Τσάλτα,²
Β.-Μ. Παπακώστα,² Α. Σταθαρού,² Τ. Μάνεση,² Ο. Λαχανίδου,²
Χ. Νικολάου,³ Χ. Παπαγεωργίου,² Γ. Παπακώστας,² Ε. Λύκουρας¹

¹Β΄ Ψυχιατρική Κλινική Πανεπιστημίου Αθηνών, «Αττικό» Νοσοκομείο

²Ψυχιατρική Κλινική Πανεπιστημίου Αθηνών, Αιγινήτειο Νοσοκομείο

³Εργαστήριο Βιοπαθολογίας και Κλινικής Μικροβιολογίας, Αιγινήτειο Νοσοκομείο

Ψυχιατρική 2006, 17:137–150

Μεγάλος αριθμός μελετών έχει ασχοληθεί με το νευροψυχολογικό προφίλ της κατάθλιψης και της σύνδεσης των γνωσιακών ελλειμμάτων με βιολογικούς δείκτες, όπως η κορτιζόλη. Τα ευρήματα υποστηρίζουν την υπόθεση της δυσλειτουργίας του κυκλώματος βασικών γαγγλίων-προμετωπιαίου φλοιού. Στην παρούσα μελέτη διερευνήθηκε η διαφορά σε δοκιμασίες ελέγχου της μνήμης και των εκτελεστικών λειτουργιών σε γυναίκες με μείζονα καταθλιπτική διαταραχή (ΜΚΔ), σε σχέση με τα επίπεδα κορτιζόλης και την εμφάνιση μελαγχολικών χαρακτηριστικών. Σαράντα ασθενείς με ΜΚΔ (ΚΤΘ), είκοσι εκ των οποίων είχαν μελαγχολικά χαρακτηριστικά (ΜΕΛ), και είκοσι υγιείς μάρτυρες (ΜΑΡ) ανάλογης ηλικίας και εκπαιδευτικού επιπέδου εξετάστηκαν με τη χρήση νευροψυχολογικών δοκιμασιών από το Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery (CANTAB). Οι ασθενείς ελέγχθηκαν για τα επίπεδα κορτιζόλης πλάσματος και σιέλου. Οι ΚΤΘ, συγκρινόμενες με τις ΜΑΡ, εμφάνισαν στατιστικώς σημαντικά ελλείμματα στη μία από τις δύο δοκιμασίες ελέγχου της μνήμης και στις δύο δοκιμασίες που ελέγχουν τις εκτελεστικές λειτουργίες. Οι ΜΕΛ διέφεραν από τις ΜΑΡ σε όλες τις δοκιμασίες και οι ΜΕΛ εμφάνισαν διαφορά από τις ΜΗ-

ΜΕΛ μόνο στις εκτελεστικές λειτουργίες που απαιτούν αλλαγή σχεδίου (ID/ED) και μάλιστα, ενώ στο πρώτο στάδιο (intradimensional) που ελέγχει περισσότερο τη διατήρηση της προσοχής δεν έχουν διαφορά, στο δεύτερο στάδιο (extradimensional) που ελέγχει περισσότερο την αλλαγή σχεδίου (set shifting) οι ΜΕΛ υπολείπονταν σημαντικά. Οι τιμές της κορτιζόλης των ΚΤΘ ήταν σε φυσιολογικά επίπεδα και δεν σχετίζονταν σημαντικά με την επίδοση στις δοκιμασίες, ενώ οι ΜΕΛ δεν εμφάνισαν υψηλότερες τιμές. Στην παρούσα μελέτη δεν συσχετίζεται η κορτιζόλη με τα νευροψυχολογικά ελλείμματα των καταθλιπτικών ασθενών, τα οποία αφορούν περισσότερο τις εκτελεστικές λειτουργίες και λιγότερο τη μνήμη. Επιβεβαιώνεται το μοντέλο της δυσλειτουργίας της έλικας του προσαγωγίου (ραχιαίο τμήμα) και του προμετωπιαίου φλοιού (πλαγιοπίσθιου). Για τις ασθενείς με μελαγχολικά χαρακτηριστικά φαίνεται να υπάρχει ποσοτική διαφορά γενικά, αλλά και ποιοτική διαφορά στην ικανότητα αλλαγής σχεδίου. Το τελευταίο εύρημα θεωρείται ότι μπορεί να σχετίζεται με επιπλέον δυσλειτουργία του κοιλιακού τμήματος της έλικας του προσαγωγίου και του κογχομετωπιαίου προμετωπιαίου φλοιού.

Λέξεις ευρετηρίου: αλλαγή σχεδίου, *Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery (CANTAB)*, εκτελεστική δυσλειτουργία, κατάθλιψη, κορτιζόλη, μελαγχολικά χαρακτηριστικά.

Εισαγωγή

Τα τελευταία χρόνια, η διερεύνηση των νευροψυχολογικών ελλειμμάτων στην κατάθλιψη παρουσιάζει διαρκώς αυξανόμενο ενδιαφέρον. Ο βαθμός επιδείνωσης των γνωσιακών λειτουργιών ποικίλλει: σε μερικούς ασθενείς μόλις υποσημαίνεται, ενώ σε άλλους (ιδίως ηλικιωμένους) είναι τόσο έντονη, που μερικές φορές χρήζει διαφορικής διάγνωσης από την άνοια («αναστρέψιμη άνοια» ή «ψευδοάνοια»)¹. Σε όλες τις περιπτώσεις παρεμποδίζει το άτομο στην προσπάθειά του να ανακτήσει το προηγούμενο επίπεδο λειτουργικότητας και να γυρίσει σύντομα στους καθημερινούς ρυθμούς ζωής.

Θεωρητικά, η διερεύνηση των συγκεκριμένων νευροψυχολογικών ελλειμμάτων έχει τη δυνατότητα να συνδέσει τα συμπτώματα της κατάθλιψης με συγκεκριμένους εγκεφαλικούς σχηματισμούς και λειτουργίες, διαφωτίζοντας τόσο την παθολογική όσο και τη φυσιολογική εγκεφαλική λειτουργία.² Πράγματι, το σύνολο των μέχρι τώρα ευρημάτων φαίνεται να υποστηρίζει την υπόθεση μιας δυσλειτουργίας στο κύκλωμα ραβδωτού σώματος-προμετωπιαίου φλοιού.³

Ένα από τα πιο συχνά ευρήματα μελετών που ασχολούνται με τη νευροψυχολογία της κατάθλιψης

είναι η παρατηρούμενη έκπτωση στις εκτελεστικές λειτουργίες καταθλιπτικών ασθενών σε σύγκριση με υγιείς μάρτυρες.³⁻⁸ Σε μελέτες επί ηλικιωμένων καταθλιπτικών ασθενών έχουν τεκμηριωθεί ελλείμματα στην οπτικοχωρική μνήμη και σε εκτελεστικές λειτουργίες, όπως η αλλαγή σχεδίου (attentional set shifting) και ο σχεδιασμός επίλυσης προβλήματος.⁹⁻¹¹ Είναι ενδιαφέρον ότι παρόμοια ευρήματα αναφέρονται και σε μελέτες με νεώτερους ασθενείς¹²⁻¹⁴ και έχουν συσχετισθεί με τον αριθμό των προηγούμενων νοσηλειών, έναν έμμεσο δείκτη της βαρύτητας της διαταραχής.¹² Σε ανάλογα ευρήματα κατέληξαν και μελέτες που χρησιμοποίησαν απεικονιστικές μεθόδους. Αυτές οι μελέτες έδειξαν μια δυσλειτουργία στις προμετωπιαίες περιοχές και το ραβδωτό σώμα σε καταθλιπτικούς ασθενείς με τη χρήση λειτουργικής μαγνητικής τομογραφίας εγκεφάλου (fMRI)^{15,16} και τομογραφίας εκπομπής ποζιτρονίων (PET).¹⁷ Σε μία μόνο μελέτη,¹⁸ ασθενείς με μέτριας βαρύτητας κατάθλιψη εμφάνισαν μεν ελλείμματα στη μνήμη και τον σχεδιασμό, αλλ' όχι στην αλλαγή σχεδίου. Αντίθετα, σε μελέτες που συνέκριναν ασθενείς με κατάθλιψη, με ιδεοψυχαναγκαστική διαταραχή (ΙΨΔ) και με διαταραχή πανικού, το μοντέλο των ελλειμμάτων στην αλλαγή σχεδίου για την ομάδα των καταθλι-

πτικών ασθενών επιβεβαιώθηκε.¹⁹ Όσον αφορά στη σύγκριση ασθενών με διπολική και μονοπολική κατάθλιψη, δεν έχει βρεθεί σημαντική διαφορά.^{20,21}

Τα ελλείμματα στις εκτελεστικές λειτουργίες στη μεζονα καταθλιπτική διαταραχή (ΜΚΔ) υποστηρίζεται πως δεν παρατηρούνται μόνον όταν ο ασθενής εμφανίζει ενεργό συμπτωματολογία της διαταραχής (state markers), αλλά παραμένουν και μετά την ύφεση, έχει δε υποστηριχθεί ότι αποτελούν δείκτες χαρακτηριστικών (trait markers).²²⁻²⁴ Αντίστοιχα ευρήματα έχουν αναφερθεί και σε ηλικιωμένους καταθλιπτικούς ασθενείς.²⁵ Γενικά, τα μνημονικά ελλείμματα της κατάθλιψης, κοινό εύρημα σε πολλές μελέτες,²⁶ έχουν συνδεθεί με δυσλειτουργία του ιπποκάμπου.^{27,28} Συγκεκριμένα έχουν αποδοθεί σε νευροτοξικότητα της κορτιζόλης λόγω αυξημένων επιπέδων στην κατάθλιψη, μια τεκμηριωμένη παρατήρηση από την έρευνα σε πειραματόζωα,²⁹ η οποία φαίνεται πως εντοπίζεται στους ανθρώπους σε συγκεκριμένους σχηματισμούς του εγκεφάλου και ειδικότερα στον ιππόκαμπο³⁰ και τον προμετωπιαίο φλοιό.³¹ Ωστόσο, υπάρχουν μελέτες που δεν επιβεβαιώνουν την υπόθεση της υπερκορτιζολαιμίας,³² στις οποίες επιπλέον τα επίπεδα της ελεύθερης κορτιζόλης πλάσματος ή ούρων δεν φαίνεται να σχετίζονται ούτε με τον όγκο του ιπποκάμπου ούτε με τα μνημονικά ελλείμματα.³³ Συνεπώς, τα ευρήματα αυτά δεν ενισχύουν τη θεωρία της νευροτοξικότητας της κορτιζόλης στην περιοχή του ιπποκάμπου.³⁴

Ως προς την προσπάθεια ανεύρεσης διαφορών στις νευροψυχολογικές δοκιμασίες μεταξύ των διάφορων υποτύπων της κατάθλιψης, τα ερευνητικά δεδομένα είναι περιορισμένα. Ένα σταθερό εύρημα που προκύπτει, υποδεικνύει δυσλειτουργία του μετωπιαίου και του κροταφικού λοβού σε ασθενείς με ψυχωσική κατάθλιψη.^{35,36} Επιπλέον, ασθενείς με μελαγχολικού τύπου κατάθλιψη εμφανίζουν ψυχοκινητική επιβράδυνση και δυσλειτουργία εκτελεστικών λειτουργιών συγκριτικά με ασθενείς χωρίς μελαγχολικά χαρακτηριστικά.^{7,37,38} Παρόμοια ευρήματα έχουν προκύψει από μία μελέτη που είχε διαχωρίσει τους ασθενείς σε ομάδες «ψυχολογικού» και «φυτικού» τύπου.³⁹

Στην παρούσα μελέτη διερευνώνται οι νευροψυχολογικές λειτουργίες με τη χρήση ηλεκτρονικών, μη λεκτικών, δοκιμασιών από το Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery (CANTAB),^{40,41} συγκρίνοντας μεταξύ τους, αλλά και με υγιείς μάρτυρες, καταθλιπτικούς ασθενείς με και χωρίς μελαγχολικά χαρακτηριστικά. Ακολούθως, η επίδοση των ασθενών συσχετίζεται με τις τιμές κορτιζόλης πλάσματος και σιέλου, πρωινές και εικοσιτετράωρου.

Υλικό και μέθοδος

Το δείγμα της μελέτης απετέλεσαν 40 ασθενείς, καθώς και 20 ψυχικά υγιείς μάρτυρες (ΜΑΡ). Όλα τα άτομα του δείγματος ήταν γυναίκες που νοσηλεύθηκαν διαδοχικά για μεζονα κατάθλιψη στο Τμήμα Βραχείας Νοσηλείας ή εξετάσθηκαν στο Ειδικό Ιατρείο Ψυχικής Υγείας Γυναικών της Ψυχιατρικής Κλινικής του Πανεπιστημίου Αθηνών στο Αιγινήτειο Νοσοκομείο. Αυτό έγινε γιατί το Τμήμα Βραχείας Νοσηλείας είναι τμήμα νοσηλείας γυναικών κι έτσι όλο το δείγμα επιλέχθηκε να αποτελείται από γυναίκες, για να εξασφαλισθεί ομοιογένεια των συγκρίσεων. Όλες οι ασθενείς έπασχαν από Μείζονα Καταθλιπτική Διαταραχή (ΜΚΔ), σύμφωνα με τα κριτήρια του DSM-IV-TR.⁴² Η διάγνωση ετίθετο με τη χρήση της Δομημένης Κλινικής Συνέντευξης του DSM-IV (Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis I Disorders).⁴³ Κατά την ίδια διαγνωστική συνέντευξη, οι ασθενείς με ΜΚΔ (ΚΤΘ), ανάλογα με την ύπαρξη μελαγχολικών στοιχείων στην κλινική εικόνα, σύμφωνα με τα κριτήρια του DSM-IV-TR,⁴² κατατάσσονταν σε δύο ομάδες: 20 εμφάνιζαν κατάθλιψη με μελαγχολικά χαρακτηριστικά (ΜΕΛ) και 20 κατάθλιψη χωρίς μελαγχολικά χαρακτηριστικά (ΜΗ-ΜΕΛ).

Αποκλείσθηκαν ασθενείς που έπασχαν από άλλη μεζονα ψυχική διαταραχή, όπως σχιζοφρένεια, σχιζοσυναισθηματική διαταραχή, παραληρητική ή διπολική διαταραχή, καθώς και αυτές που εμφάνιζαν ΜΚΔ με ψυχωτικά στοιχεία. Επιπλέον, αποκλείσθηκαν ασθενείς που έπασχαν από νόσους του ΚΝΣ, όπως άνοια, νόσο του Parkinson, επιληψία, όγκους

εγκεφάλου, γνωστό εγκεφαλικό οργανικό ψυχροσύνδρομο, είχαν στο ιστορικό τους αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, σοβαρές ενδοκρινικές νόσους ή κακοήγη νεοπλασμάτα και αυτές που εμφάνιζαν κατάχρηση ή εξάρτηση από το οινόπνευμα, από κατασταλτικές, υπνωτικές ή άλλες ουσίες. Όλες οι ασθενείς ελάμβαναν φαρμακευτική αγωγή, αποκλείστηκαν όμως αυτές που είχαν κάνει ηλεκτροσπασμοθεραπεία (ΗΣΘ) κατά τα τελευταία 5 χρόνια.

Η εκτίμηση της βαρύτητας της κατάθλιψης έγινε με τη χρήση της κλίμακας κατάθλιψης του Hamilton 17 λημμάτων (Hamilton Rating Scale of Depression-HRSD).⁴⁴ Οι γνωσιακές λειτουργίες των ασθενών αξιολογήθηκαν με τη χρήση της Βραχείας Κλίμακας Εξέτασης των Γνωστικών Λειτουργιών (Mini Mental State Examination-MMSE).⁴⁵

Κατά την πρώτη εβδομάδα της νοσηλείας ή μέσα σε μία εβδομάδα από τη διαγνωστική συνέντευξη, όλες οι ασθενείς υπεβλήθησαν σε:

α) Εξέταση αίματος για τον προσδιορισμό των επιπέδων κορτιζόλης (ΚΟΡΤ).

β) Εξέταση δείγματος σιέλου για τον προσδιορισμό κορτιζόλης σε τρία ημερήσια δείγματα: πρωί (ΚΣΠ), μεσημέρι (ΚΣΜ) και βράδυ (ΚΣΒ). Η ανίχνευση της κορτιζόλης έγινε με την ανοσοενζυμική μέθοδο ELISA, η οποία έχει χρησιμοποιηθεί με αξιοπιστία σε άλλες μελέτες.⁴⁶⁻⁴⁸ Με την ανίχνευση τρανσφερίνης εξαιρέθηκαν τα δείγματα σιέλου που είχαν μεγάλη πρόσμιξη αίματος (>1 mg/dL).⁴⁹⁻⁵¹

γ) Νευροψυχολογικό έλεγχο με τη χρήση αυτοματοποιημένων ηλεκτρονικών δοκιμασιών από το Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery (CANTAB). Η εξέταση με το CANTAB έγινε για όλες τις ασθενείς κατά τις μεσημβρινές ώρες της ημέρας (13:00–17:00), για να αποφευχθεί επηρεασμός της επίδοσης εξαιτίας διακύμανσης των γνωστικών λειτουργιών σε σχέση με τον τύπο της κατάθλιψης και τις τιμές της κορτιζόλης.⁵²

Έγιναν οι εξής δοκιμασίες:

1. *Paired Associates Learning Task (PAL)*. Κατά τη δοκιμασία αυτή, το άτομο καλείται να μάθει τη συσχέτιση μεταξύ σχημάτων που εμφανίζονται στην οθόνη και των θέσεων τους (μέσα σε κενά

τετράγωνα «κουτιά») σ' αυτήν. Κατόπιν καλείται να θυμηθεί και να υποδείξει για κάθε σχήμα ξεχωριστά την ακριβή θέση, στην οποία αυτό είχε πριν εμφανιστεί. Η δοκιμασία ξεκινά με ένα σχήδιο που εμφανίζεται μέσα σε ένα τετράγωνο «κουτί» μεταξύ συνολικά έξι τετράγωνων «κουτιών»-θέσεων. Σταδιακά τα τετράγωνα «γεμίζουν», στο δεύτερο στάδιο με δύο σχήματα, στο τρίτο στάδιο με τρία σχήματα, στο τέταρτο στάδιο με έξι σχήματα και στο πέμπτο στάδιο με οκτώ σχήματα σε συνολικά οκτώ τετράγωνα «κουτιά»-θέσεις. Αν το άτομο δώσει κάποια λάθος απάντηση, το στάδιο επαναλαμβάνεται όσες φορές χρειάζεται, έτσι ώστε το άτομο να μάθει τελικά τις θέσεις όλων των σχημάτων που είχαν εμφανιστεί. Μόνο τότε δίνεται η δυνατότητα να προχωρήσει στο επόμενο στάδιο. Με αυτό τον τρόπο, η δοκιμασία ελέγχει την οπτικοχωρική μνήμη και τη μάθηση.

2. *Spatial Recognition Memory Task (SRM)*. Κατά τη δοκιμασία αυτή, το άτομο καλείται να αναγνωρίσει τις ακριβείς θέσεις στην οθόνη, στις οποίες διαδοχικά εμφανίζονται πέντε τετράγωνα. Κατόπιν καλείται, για καθένα από τα προηγούμενα πέντε τετράγωνα να επιλέξει τη σωστή θέση εμφάνισής του μεταξύ δύο πιθανών απαντήσεων, εκ των οποίων η μία είναι η σωστή και η άλλη εμφανίζεται για πρώτη φορά. Η δοκιμασία επαναλαμβάνεται τέσσερις φορές και κάθε φορά οι θέσεις των τετραγώνων είναι καινούργιες. Με αυτό τον τρόπο, η δοκιμασία ελέγχει την οπτικοχωρική μνήμη.

3. *Intradimensional/Extradimensional (ID/ED) Attentional Set Shifting Task*. Κατά τη δοκιμασία αυτή, το άτομο καλείται να μάθει να ακολουθεί έναν κανόνα επιλέγοντας το σωστό μεταξύ δύο σχημάτων στην οθόνη. Η διαδικασία επαναλαμβάνεται με τα ίδια σχήματα, αλλά κάποια στιγμή ο κανόνας αλλάζει απροειδοποίητα και τότε το άτομο πρέπει να μάθει να αλλάζει (shifting) και να προσαρμόζεται στο νέο κανόνα. Η δοκιμασία εξελίσσεται σε εννέα επίπεδα και περιλαμβάνει δύο στάδια: το Intradimensional, κατά το οποίο επιπρόσθετα

σχήματα (γραμμές) που εμφανίζονται μαζί με τα βασικά δεν έχουν σημασία για την εύρεση του κανόνα, και το Extradimensional, κατά το οποίο επιπρόσθετα σχήματα (γραμμές) είναι αυτά που καθορίζουν και τον κανόνα (στα τελευταία δύο από τα εννέα επίπεδα). Με αυτό τον τρόπο η δοκιμασία ελέγχει την ικανότητα αλλαγής σχεδίου (set shifting).

4. *Stockings of Cambridge Task (SOC)*. Κατά τη δοκιμασία αυτή, το άτομο καλείται να μετακινήσει πάνω στην οθόνη τρεις χρωματιστές μπάλες, έτσι ώστε τελικά να τοποθετηθούν μέσα σε θήκες που χωρούν τη μία μπάλα πάνω από την άλλη (σαν να βρίσκονταν μέσα σε μία κάλτσα) πανομοιότυπα με το υπόδειγμα που παρουσιάζεται σε άλλο μέρος της οθόνης. Το άτομο μπορεί να μετακινεί μία μπάλα με κάθε κίνηση. Πριν την έναρξη των κινήσεων, το άτομο καλείται να σχεδιάσει τις κινήσεις του, έτσι ώστε να κάνει τον ελάχιστο αριθμό κινήσεων στον ελάχιστο δυνατό χρόνο. Με αυτό τον τρόπο η δοκιμασία ελέγχει την ικανότητα δημιουργίας και εκτέλεσης σχεδίου.

Στατιστική επεξεργασία. Για τη στατιστική επεξεργασία των δεδομένων χρησιμοποιήθηκαν: η δοκιμασία χ^2 (Pearson) για τη σύγκριση αναλογιών, οι δοκιμασίες t-test και one-way ANOVA (μετά από τη διόρθωση Bonferroni) για τη σύγκριση των μέσων τιμών (για τις μεταβλητές που ακολουθούσαν κανονική κατανομή) και οι δοκιμασίες U (Mann Whitney) και Kruskal-Wallis γι' αυτές που δεν ακολουθούσαν κανονική κατανομή. Οι συσχετίσεις ελέγχθηκαν με τους συντελεστές συσχέτισης r του Pearson και r_s του Spearman (αναλόγως αν οι μεταβλητές ακολουθούσαν κανονική κατανομή ή όχι). Η επεξεργασία έγινε με τη χρήση του προγράμματος SPSS (Version 11.0) για Windows.

Αποτελέσματα

Χαρακτηριστικά του δείγματος

Το δείγμα (40 ασθενείς και 20 μάρτυρες) αποτελείτο αποκλειστικά από γυναίκες. Η μέση ηλικία του

συνόλου του δείγματος ήταν $51,7 \pm 11,4$ έτη. Η μέση τιμή των ετών εκπαίδευσης ήταν $11,2 \pm 4,2$ έτη. Από το σύνολο του δείγματος 23 γυναίκες είχαν κανονική έμμηνη ρύση, 5 βρίσκονταν στην κλιμακτήριο και 32 σε εμμηνόπαυση.

Για την ομάδα των καταθλιπτικών ασθενών, η μέση ηλικία ήταν $52,7 \pm 10,8$ έτη, ενώ οι μάρτυρες είχαν μέση ηλικία $49,8 \pm 12,7$ ετών. Οι ασθενείς με κατάθλιψη είχαν μέση τιμή ετών εκπαίδευσης $10,8 \pm 4,2$ έτη, ενώ οι μάρτυρες $12,1 \pm 4,0$ έτη. Από την ομάδα των καταθλιπτικών ασθενών, 13 είχαν θετικό κληρονομικό ιστορικό συναισθηματικής διαταραχής, ενώ 27 δεν είχαν. Η μέση ηλικία έναρξης της νόσου ήταν τα $36,4 \pm 10,7$ έτη, η μέση συνολική διάρκεια της νόσου ήταν $16,2 \pm 9,5$ έτη, η μέση τιμή του αριθμού των επεισοδίων $6,4 \pm 5,2$ και η μέση τιμή του αριθμού των νοσηλειών $2,0 \pm 2,2$. Η μέση τιμή στην MMSE ήταν $28,8 \pm 1,4$ και στην HRSD $20,0 \pm 4,0$.

Όλες οι ασθενείς λάμβαναν φαρμακευτική αγωγή: 22 με ειδικούς αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης (SSRI), 16 με αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης και νοραδρεναλίνης (SNRI) ή μιρταζαπίνη, 14 με τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά, 6 με λίθιο, 8 με αντιψυχωσικά, 31 με βενζοδιαζεπίνες, 15 με αντιψυχωσικά και 8 με θυρορμόνη.

Συγκρίσεις

Ασθενείς και μάρτυρες δεν διέφεραν στην ηλικία ($t=0,93$, $p=0,35$ t-test) και στα έτη εκπαίδευσης ($z=-1,09$, $p=0,27$ Mann-Whitney U test). Δεν διέφεραν, επίσης, στην παρουσία έμμηνης ρύσης ή εμμηνόπαυσης. Η απουσία διαφοράς με τους μάρτυρες διατηρήθηκε και όταν οι ασθενείς χωρίστηκαν σε ΜΕΛ και ΜΗ-ΜΕΛ, τόσο για την ηλικία ($F=1,34$, $p=0,26$ ANOVA) όσο και για τα έτη εκπαίδευσης ($p=0,51$ Kruskal-Wallis test). Η σύγκριση των δημογραφικών και κλινικών χαρακτηριστικών μεταξύ των ΜΕΛ και ΜΗ-ΜΕΛ ασθενών δεν ανέδειξε στατιστικώς σημαντικές διαφορές (Πίνακας 1). Μεταξύ των τριών ομάδων δεν υπήρχαν στατιστικώς σημαντικές διαφορές ως προς την παρουσία έμμηνης ρύσης ή εμμηνόπαυσης.

Πίνακας 1. Κλινικά και δημογραφικά χαρακτηριστικά των καταθλιπτικών ασθενών.

	Μελαγχολικοί		Μη μελαγχολικοί		Δοκιμασία	p
	Μέση τιμή	(ΣΑ)	Μέση τιμή	(ΣΑ)		
Ηλικία	55,1	(10,1)	50,3	(11,1)	t = -1,43	0,15
Έτη εκπαίδευσης	11,0	(4,4)	10,6	(4,1)	z = -0,34	0,75
MMSE	28,5	(1,5)	29,1	(1,3)	z = -1,64	0,10
HRSD	20,2	(3,2)	19,8	(4,8)	t = -0,26	0,78
Ηλικία έναρξης νόσου	37,9	(8,6)	34,9	(12,5)	z = -1,09	0,27
Διάρκεια νόσου	17,1	(10,5)	15,4	(8,7)	z = -0,28	0,77
Αριθμός επεισοδίων	6,1	(4,9)	6,8	(5,5)	z = -0,14	0,90
Αριθμός νοσηλείων	1,7	(2,0)	2,2	(2,5)	z = -1,13	0,28

t: t-test, z: Mann-Whitney U test, (ΣΑ): σταθερή απόκλιση.

Πίνακας 2. Σύγκριση τιμών κορτιζόλης των καταθλιπτικών ασθενών.

	Μελαγχολικοί		Μη μελαγχολικοί		Δοκιμασία	p
	Μέση τιμή	(ΣΑ)	Μέση τιμή	(ΣΑ)		
Κορτιζόλη πλάσματος ¹	19,52	(8,05)	19,11	(5,78)	t = -0,18	0,85
Κορτιζόλη σιέλου (πρωί) ²	0,49	(0,35)	0,35	(0,33)	z = 0,14	0,15
Κορτιζόλη σιέλου (μεσημέρι) ²	0,16	(0,12)	0,15	(0,11)	z = -0,06	0,95
Κορτιζόλη σιέλου (βράδυ) ²	0,08	(0,06)	0,08	(0,12)	z = -0,25	0,80

t: t-test, z: Mann-Whitney U test, (ΣΑ): σταθερή απόκλιση.

¹Τιμές σε mg/dL.

²Τιμές σε ig/dL.

Κορτιζόλη

Η μέση τιμή της κορτιζόλης πλάσματος (πρωινή αιμοληψία) των καταθλιπτικών ασθενών ήταν $19,3 \pm 6,8$ mg/dL, ενώ οι μέσες τιμές κορτιζόλης στα δείγματα σιέλου ήταν: πρωινή $0,42 \pm 0,34$ ig/dL, μεσημβρινή $0,15 \pm 0,11$ ig/dL και βραδινή $0,08 \pm 0,10$ ig/dL. Η σύγκριση των τιμών της κορτιζόλης μεταξύ των δύο ομάδων καταθλιπτικών ασθενών έδειξε ότι οι ΜΕΛ είχαν γενικά υψηλότερες τιμές, αλλά αυτή η

διαφορά δεν ήταν σε στατιστικώς σημαντικό επίπεδο (Πίνακας 2).

Νευροψυχολογικές δοκιμασίες

1. Σύγκριση καταθλιπτικών ασθενών και μαρτύρων. Οι ΚΤΘ απέδωσαν γενικά χαμηλότερα από τους ΜΑΡ. Η διαφορά αυτή δεν ήταν στατιστικώς σημαντική για τη δοκιμασία SRM, αλλά για τη δοκιμασία PAL οι ΚΤΘ έκαναν περισσότερα λάθη σε επίπεδο

Πίνακας 3. Σύγκριση καταθλιπτικών και μαρτύρων στις δοκιμασίες του CANTAB.

	Μελαγχολικοί		Μη μελαγχολικοί		Δοκιμασία	p
	Μέση τιμή	(ΣΑ)	Μέση τιμή	(ΣΑ)		
PAL — Σύνολο λαθών	66,3	(44,5)	32,5	(36,3)	$z = -3,22$	0,001
SRM — Σωστές απαντήσεις (%)	63,9	(14,3)	70,7	(14,5)	$z = -1,36$	0,17
ID/ED — Επιτυχή επίπεδα	8,4	(0,8)	8,8	(0,4)	$z = -2,00$	0,06
ID/ED — Σύνολο λαθών	27,4	(17,5)	18,1	(10,3)	$z = -2,00$	0,049
ID/ED — Λάθη ανάλογα με τα επίπεδα	33,8	(13,2)	19,4	(13,2)	$z = -2,16$	0,041
SOC — Επιλυμένα προβλήματα στις ελάχιστες κινήσεις	6,1	(2,0)	7,6	(1,9)	$t = -2,59$	0,01
Log SOC in — Χρόνος (για τη σχεδίαση επίλυσης προβλήματος)	8,7	(1,2)	8,7	(0,4)	$z = -0,28$	0,77
Log SOC sub — Χρόνος (για πέντε διαδοχικές κινήσεις μετά την έναρξη)	7,8	(1,4)	7,2	(1,0)	$z = -2,05$	0,04

t: t-test, z: Mann-Whitney U test, (ΣΑ): σταθερή απόκλιση.

στατιστικής σημαντικότητας $p=0,001$. Για τη δοκιμασία ID/ED, οι ΚΤΘ έκαναν περισσότερα λάθη στο σύνολο ($p=0,049$) και απέτυχαν στο δεύτερο στάδιο (Extradimensional shift): οι ΚΤΘ εμφάνισαν μεγαλύτερη τάση να αποτύχουν στο στάδιο αυτό ($\chi^2=4,7$ $p=0,03$ Fisher's exact test) και συνολικά πέτυχαν σε λιγότερα επίπεδα ($p=0,06$). Όταν ο αριθμός των λαθών διορθώθηκε ανάλογα με τον αριθμό των επιτυχών επιπέδων, η διαφορά παρέμεινε εις βάρος των ΚΤΘ ($p=0,041$). Στη δοκιμασία SOC, οι ΚΤΘ έλυσαν λιγότερα προβλήματα με τις ελάχιστες δυνατές κινήσεις ($p=0,01$), δεν διέφεραν, όμως, στον χρόνο που χρειάστηκαν για να σχεδιάσουν και να ξεκινήσουν την επίλυση του προβλήματος ($p=0,77$ για τη σύγκριση των λογαρίθμων των χρόνων αυτών — logSOCin), διέφεραν δε στον χρόνο που χρειάστηκαν για πέντε κινήσεις μετά την έναρξη ($p=0,04$ για τη σύγκριση των λογαρίθμων των χρόνων αυτών — logSOCsub) (Πίνακας 3).

2. Σύγκριση μελαγχολικών, μη μελαγχολικών και μαρτύρων. Οι διαφορές επίδοσης στις δοκιμασίες διατηρήθηκαν και όταν οι ΚΤΘ χωρίστηκαν σε ΜΕΛ και ΜΗ-ΜΕΛ. Στη σύγκριση μεταξύ των τριών ομάδων, υπήρξε διαφορά στη δοκιμασία SRM ($p=0,036$), στη δοκιμασία PAL ($p=0,002$) και στη δοκιμασία ID/ED, τόσο στον αριθμό των επιτυχών επιπέδων ($p<0,001$) όσο και στον αριθμό των λαθών (οριακή: $p=0,05$ για το σύνολο των λαθών και $p=0,001$ για τον αριθμό των λαθών ανάλογα με τα επίπεδα). Στη δοκιμασία SOC, διαφορά υπήρξε μόνο στον αριθμό των προβλημάτων που λύθηκαν με τις ελάχιστες κινήσεις ($p=0,03$), ενώ δεν φάνηκαν διαφορές στους χρόνους (Πίνακας 4). Όταν οι παραπάνω διαφορές διερευνήθηκαν σε συγκρίσεις των ομάδων ανά δύο, φάνηκαν τα εξής: οι ΜΕΛ απέδωσαν χειρότερα σε όλες τις δοκιμασίες σε σύγκριση με τους ΜΑΡ σε επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας. Οι ΜΗ-ΜΕΛ απέδωσαν χειρότερα από τους ΜΑΡ μόνο στη δοκιμα-

Πίνακας 4. Σύγκριση των μαρτύρων με τις ομάδες καταθλιπτικών ασθενών στις δοκιμασίες του CANTAB.

	Μελαγχολικοί		Μη μελαγχολικοί		Μάρτυρες		Δοκιμασία	p
	Μέση τιμή	(ΣΑ)	Μέση τιμή	(ΣΑ)	Μέση τιμή	(ΣΑ)		
PAL–Σύνολο λαθών	78,9	(42,8)	54,3	(43,7)	32,5	(36,3)	KW	0,002
SRM–Σωστές απαντήσεις	59,1	(17,0)	68,2	(9,9)	70,7	(14,5)	F = 3,52	0,036
ID/ED–Επιτυχή επίπεδα	7,8	(0,9)	8,8	(0,4)	8,8	(0,4)	KW	< 0,001
ID/ED–Σύνολο λαθών	32,9	(20,1)	23,2	(14,4)	18,1	(10,3)	KW	0,05
ID/ED–Λάθη ανάλογα με τα επίπεδα	46,2	(27,7)	24,5	(17,3)	19,4	(13,2)	KW	0,001
SOC–Επιλυμένα προβλήματα στις ελάχιστες κινήσεις	5,8	(2,0)	6,3	(2,0)	7,6	(1,9)	F = 3,45	0,03
Log SOC in–Χρόνος (για τη σχεδίαση επίλυσης προβλήματος)	8,6	(1,7)	8,8	(0,8)	8,7	(0,4)	KW	0,75
Log SOC sub–Χρόνος (για πέντε διαδοχικές κινήσεις μετά την έναρξη)	8,1	(1,1)	7,6	(1,5)	7,2	(1,0)	KW	0,11

(ΣΑ): σταθερή απόκλιση, KW: Kruskal-Wallis test, F: one way ANOVA μετά από διόρθωση Bonferroni.

σία PAL ($p=0,03$), ενώ στις άλλες δοκιμασίες δεν είχαν διαφορές. Οι ΜΕΛ δεν είχαν διαφορά από τους ΜΗ-ΜΕΛ στις δοκιμασίες PAL, SRM και SOC, αλλά εμφάνισαν διαφορά στη δοκιμασία ID/ED: ενώ δεν είχαν διαφορά στο σύνολο των λαθών ($p=0,15$), εμφάνισαν διαφορά όταν ο αριθμός των λαθών διορθώθηκε ανάλογα με τα επιτυχή επίπεδα ($p=0,006$), αφού και στον αριθμό των επιτυχών επιπέδων η διαφορά τους ήταν έντονη ($p=0,008$). Απέτυχαν ιδίως στο δεύτερο στάδιο (Extradimensional shift): οι ΜΕΛ εμφάνισαν μεγαλύτερη τάση να αποτύχουν στο στάδιο αυτό ($\chi^2=12,0$ $p=0,001$ Fisher's exact test). Στο στάδιο αυτό οι ΜΗ-ΜΕΛ είχαν την ίδια ακριβώς επίδοση με τους ΜΑΡ (Πίνακας 5).

Συσχετίσεις

Η βαθμολογία στις νευροψυχολογικές δοκιμασίες παρουσίασε γενικά ήπιες συσχετίσεις με δημογραφικά και κλινικά χαρακτηριστικά.

Η δοκιμασία PAL (αριθμός λαθών) εμφάνισε τις περισσότερες συσχετίσεις: με την ηλικία ($r_s=0,59$ $p<0,001$), με τα έτη εκπαίδευσης ($r_s=-0,50$ $p<0,001$), με τη διάρκεια νόσου ($r_s=0,42$ $p=0,008$), με τον αριθμό των επεισοδίων ($r_s=0,33$ $p=0,04$), με τον αριθμό των νοσηλείων ($r_s=0,36$ $p=0,02$) και την MMSE ($r_s=-0,64$ $p<0,001$).

Η δοκιμασία SRM (ποσοστό % σωστών απαντήσεων) εμφάνισε συσχετίσεις με την ηλικία ($r_s=-0,30$ $p=0,01$), με τα έτη εκπαίδευσης ($r_s=0,27$ $p=0,03$) και την MMSE ($r_s=0,34$ $p=0,03$).

Πίνακας 3. Σύγκριση καταθλιπτικών και μαρτύρων στις δοκιμασίες του CANTAB.

	Μελαγχολικοί		Μη μελαγχολικοί		Δοκιμασία	p
	Μέση τιμή	(ΣΑ)	Μέση τιμή	(ΣΑ)		
PAL — Σύνολο λαθών	66,3	(44,5)	32,5	(36,3)	$z = -3,22$	0,001
SRM — Σωστές απαντήσεις (%)	63,9	(14,3)	70,7	(14,5)	$z = -1,36$	0,17
ID/ED — Επιτυχή επίπεδα	8,4	(0,8)	8,8	(0,4)	$z = -2,00$	0,06
ID/ED — Σύνολο λαθών	27,4	(17,5)	18,1	(10,3)	$z = -2,00$	0,049
ID/ED — Λάθη ανάλογα με τα επίπεδα	33,8	(13,2)	19,4	(13,2)	$z = -2,16$	0,041
SOC — Επιλυμένα προβλήματα στις ελάχιστες κινήσεις	6,1	(2,0)	7,6	(1,9)	$t = -2,59$	0,01
Log SOC in — Χρόνος (για τη σχεδίαση επίλυσης προβλήματος)	8,7	(1,2)	8,7	(0,4)	$z = -0,28$	0,77
Log SOC sub — Χρόνος (για πέντε διαδοχικές κινήσεις μετά την έναρξη)	7,8	(1,4)	7,2	(1,0)	$z = -2,05$	0,04

t: t-test, z: Mann-Whitney U test, (ΣΑ): σταθερή απόκλιση.

στατιστικής σημαντικότητας $p=0,001$. Για τη δοκιμασία ID/ED, οι ΚΤΘ έκαναν περισσότερα λάθη στο σύνολο ($p=0,049$) και απέτυχαν στο δεύτερο στάδιο (Extradimensional shift): οι ΚΤΘ εμφάνισαν μεγαλύτερη τάση να αποτύχουν στο στάδιο αυτό ($\chi^2=4,7$ $p=0,03$ Fisher's exact test) και συνολικά πέτυχαν σε λιγότερα επίπεδα ($p=0,06$). Όταν ο αριθμός των λαθών διορθώθηκε ανάλογα με τον αριθμό των επιτυχών επιπέδων, η διαφορά παρέμεινε εις βάρος των ΚΤΘ ($p=0,041$). Στη δοκιμασία SOC, οι ΚΤΘ έλυσαν λιγότερα προβλήματα με τις ελάχιστες δυνατές κινήσεις ($p=0,01$), δεν διέφεραν, όμως, στον χρόνο που χρειάστηκαν για να σχεδιάσουν και να ξεκινήσουν την επίλυση του προβλήματος ($p=0,77$ για τη σύγκριση των λογαρίθμων των χρόνων αυτών — logSOCin), διέφεραν δε στον χρόνο που χρειάστηκαν για πέντε κινήσεις μετά την έναρξη ($p=0,04$ για τη σύγκριση των λογαρίθμων των χρόνων αυτών — logSOCsub) (Πίνακας 3).

2. Σύγκριση μελαγχολικών, μη μελαγχολικών και μαρτύρων. Οι διαφορές επίδοσης στις δοκιμασίες διατηρήθηκαν και όταν οι ΚΤΘ χωρίστηκαν σε ΜΕΛ και ΜΗ-ΜΕΛ. Στη σύγκριση μεταξύ των τριών ομάδων, υπήρξε διαφορά στη δοκιμασία SRM ($p=0,036$), στη δοκιμασία PAL ($p=0,002$) και στη δοκιμασία ID/ED, τόσο στον αριθμό των επιτυχών επιπέδων ($p<0,001$) όσο και στον αριθμό των λαθών (οριακή: $p=0,05$ για το σύνολο των λαθών και $p=0,001$ για τον αριθμό των λαθών ανάλογα με τα επίπεδα). Στη δοκιμασία SOC, διαφορά υπήρξε μόνο στον αριθμό των προβλημάτων που λύθηκαν με τις ελάχιστες κινήσεις ($p=0,03$), ενώ δεν φάνηκαν διαφορές στους χρόνους (Πίνακας 4). Όταν οι παραπάνω διαφορές διερευνήθηκαν σε συγκρίσεις των ομάδων ανά δύο, φάνηκαν τα εξής: οι ΜΕΛ απέδωσαν χειρότερα σε όλες τις δοκιμασίες σε σύγκριση με τους ΜΑΡ σε επίπεδο στατιστικώς σημαντικό. Οι ΜΗ-ΜΕΛ απέδωσαν χειρότερα από τους ΜΑΡ μόνο στη δοκιμα-

Πίνακας 4. Σύγκριση των μαρτύρων με τις ομάδες καταθλιπτικών ασθενών στις δοκιμασίες του CANTAB.

	Μελαγχολικοί		Μη μελαγχολικοί		Μάρτυρες		Δοκιμασία	p
	Μέση τιμή	(ΣΑ)	Μέση τιμή	(ΣΑ)	Μέση τιμή	(ΣΑ)		
PAL–Σύνολο λαθών	78,9	(42,8)	54,3	(43,7)	32,5	(36,3)	KW	0,002
SRM–Σωστές απαντήσεις	59,1	(17,0)	68,2	(9,9)	70,7	(14,5)	F = 3,52	0,036
ID/ED–Επιτυχή επίπεδα	7,8	(0,9)	8,8	(0,4)	8,8	(0,4)	KW	< 0,001
ID/ED–Σύνολο λαθών	32,9	(20,1)	23,2	(14,4)	18,1	(10,3)	KW	0,05
ID/ED–Λάθη ανάλογα με τα επίπεδα	46,2	(27,7)	24,5	(17,3)	19,4	(13,2)	KW	0,001
SOC–Επιλυμένα προβλήματα στις ελάχιστες κινήσεις	5,8	(2,0)	6,3	(2,0)	7,6	(1,9)	F = 3,45	0,03
Log SOC in–Χρόνος (για τη σχεδίαση επίλυσης προβλήματος)	8,6	(1,7)	8,8	(0,8)	8,7	(0,4)	KW	0,75
Log SOC sub–Χρόνος (για πέντε διαδοχικές κινήσεις μετά την έναρξη)	8,1	(1,1)	7,6	(1,5)	7,2	(1,0)	KW	0,11

(ΣΑ): σταθερή απόκλιση, KW: Kruskal-Wallis test, F: one way ANOVA μετά από διόρθωση Bonferroni.

σία PAL ($p=0,03$), ενώ στις άλλες δοκιμασίες δεν είχαν διαφορές. Οι ΜΕΛ δεν είχαν διαφορά από τους ΜΗ-ΜΕΛ στις δοκιμασίες PAL, SRM και SOC, αλλά εμφάνισαν διαφορά στη δοκιμασία ID/ED: ενώ δεν είχαν διαφορά στο σύνολο των λαθών ($p=0,15$), εμφάνισαν διαφορά όταν ο αριθμός των λαθών διορθώθηκε ανάλογα με τα επιτυχή επίπεδα ($p=0,006$), αφού και στον αριθμό των επιτυχών επιπέδων η διαφορά τους ήταν έντονη ($p=0,008$). Απέτυχαν ιδίως στο δεύτερο στάδιο (Extradimensional shift): οι ΜΕΛ εμφάνισαν μεγαλύτερη τάση να αποτύχουν στο στάδιο αυτό ($\chi^2=12,0$ $p=0,001$ Fisher's exact test). Στο στάδιο αυτό οι ΜΗ-ΜΕΛ είχαν την ίδια ακριβώς επίδοση με τους ΜΑΡ (Πίνακας 5).

Συσχετίσεις

Η βαθμολογία στις νευροψυχολογικές δοκιμασίες παρουσίασε γενικά ήπιες συσχετίσεις με δημογραφικά και κλινικά χαρακτηριστικά.

Η δοκιμασία PAL (αριθμός λαθών) εμφάνισε τις περισσότερες συσχετίσεις: με την ηλικία ($r_s=0,59$ $p<0,001$), με τα έτη εκπαίδευσης ($r_s=-0,50$ $p<0,001$), με τη διάρκεια νόσου ($r_s=0,42$ $p=0,008$), με τον αριθμό των επεισοδίων ($r_s=0,33$ $p=0,04$), με τον αριθμό των νοσηλείων ($r_s=0,36$ $p=0,02$) και την MMSE ($r_s=-0,64$ $p<0,001$).

Η δοκιμασία SRM (ποσοστό % σωστών απαντήσεων) εμφάνισε συσχετίσεις με την ηλικία ($r_s=-0,30$ $p=0,01$), με τα έτη εκπαίδευσης ($r_s=0,27$ $p=0,03$) και την MMSE ($r_s=0,34$ $p=0,03$).

Πίνακας 5. Σύγκριση των μαρτύρων με τις ομάδες καταθλιπτικών ασθενών ανά δύο.

	Μελαγχολικοί προς μη μελαγχολικούς	Μελαγχολικοί προς μάρτυρες	Μη μελαγχολικοί προς μάρτυρες
PAL—Σύνολο λαθών	0,08	< 0,001***	0,03*
SRM—Σωστές απαντήσεις	0,15	0,04*	1,00
ID/ED—Επιτυχή επίπεδα	0,008**	0,008**	1,00
ID/ED—Σύνολο λαθών	0,15	0,016*	0,27
ID/ED—Λάθη ανάλογα με τα επίπεδα	0,006**	0,001**	1,00
SOC ¹ —Επιλυμένα προβλήματα στις ελάχιστες κινήσεις	1,00	0,04*	0,17

Αναφέρεται το *p*: επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας.

¹ANOVA μετά από διόρθωση Bonferroni, λοιπά: Mann-Whitney U Test.

p* < 0,05, *p* < 0,01, ****p* < 0,001

Η δοκιμασία ID/ED εμφάνισε τις εξής συσχετίσεις: ο αριθμός των συνολικών λαθών με την τιμή του πρωινού δείγματος κορτιζόλης σιέλου ($r_s=0,36$ $p=0,03$) και ο αριθμός των διορθωμένων για το επίπεδο λαθών με την ηλικία ($r_s=0,30$ $p=0,02$).

Η δοκιμασία SOC εμφάνισε συσχετίσεις με την ηλικία: ο αριθμός των επιλυμένων προβλημάτων ($r_s=-0,42$ $p=0,002$) και ο χρόνος για τις κινήσεις μετά την έναρξη ($\log SOC_{sub}$) ($r_s=0,32$ $p=0,02$).

Οι τιμές της κορτιζόλης, εκτός από αυτή που αναφέρθηκε παραπάνω, εμφάνισαν συσχέτιση μεταξύ των διαφόρων δειγμάτων, όπως και ήταν αναμενόμενο: η τιμή του πρωινού δείγματος κορτιζόλης σιέλου με την τιμή της κορτιζόλης πλάσματος (πρωινή αιμοληψία) ($r_s=0,55$ $p=0,001$) και την τιμή του μεσημβρινού δείγματος κορτιζόλης ($r_s=0,55$ $p=0,001$) και η τιμή του μεσημβρινού δείγματος κορτιζόλης με την τιμή του βραδινού δείγματος κορτιζόλης ($r_s=0,42$ $p=0,01$).

Η λήψη φαρμακευτικής αγωγής δεν εμφάνισε διαφορά σε καμία φαρμακευτική κατηγορία μεταξύ των δύο ομάδων και δεν εμφάνισε συσχετίσεις με τις νευροψυχολογικές δοκιμασίες.

Συζήτηση

Οι ΚΤΘ ως σύνολο, συγκρινόμενοι με τους ΜΑΡ, δεν εμφάνισαν διαφορές στη μία από τις δοκιμασίες ελέγχου της μνήμης (SRM), αλλά εμφάνισαν διαφορές στη δεύτερη (PAL), η οποία ανιχνεύει και την ικανότητα μάθησης. Η επίδοση στη δοκιμασία PAL φαίνεται να επηρεάζεται από αρκετούς άλλους παράγοντες: ηλικία, έτη εκπαίδευσης, MMSE, διάρκεια νόσου, αριθμός επεισοδίων και νοσηλείων. Οι ΚΤΘ εμφάνισαν διαφορές σε σχέση με τους ΜΑΡ και στις δύο δοκιμασίες που ελέγχουν τις εκτελεστικές λειτουργίες: ID/ED (και στα δύο στάδια) και SOC (στον αριθμό των επιλυμένων προβλημάτων και στη μία μεταβλητή — $\log SOC_{sub}$ —, από τις δύο, που μετράει τον χρόνο για την επίλυση και σχεδίαση του προβλήματος). Συσχέτιση της επίδοσης στις δοκιμασίες αυτές φαίνεται να υπήρχε μόνο με την ηλικία. Τα παραπάνω ευρήματα συμφωνούν με τις μέχρι τώρα μελέτες.³⁻⁸

Όταν οι ασθενείς χωρίστηκαν σε δύο ομάδες, οι διαφορές παρέμειναν και στη σύγκριση των τριών ομάδων (ΜΕΛ, ΜΗ-ΜΕΛ και ΜΑΡ), με μόνη εξαίρεση

τον χρόνο για την επίλυση προβλήματος (logSOCsub), για τον οποίο η διαφορά έπαψε να είναι στατιστικώς σημαντική. Όταν, όμως, οι συγκρίσεις έγιναν για τις ομάδες ανά δύο φάνηκαν τα εξής: (α) οι ΜΗ-ΜΕΛ διαφέρουν από τους ΜΑΡ μόνο σε μία δοκιμασία ελέγχου οπτικοχωρικής μνήμης και μάθησης (PAL), (β) οι ΜΕΛ διαφέρουν από τους ΜΑΡ σε όλες τις δοκιμασίες και είναι η επίδοση των ΜΕΛ που συμπαράσχει την επίδοση των ΚΤΘ, για να αποκτήσει διαφορά από αυτή των ΜΑΡ, και (γ) οι ΜΕΛ εμφανίζουν διαφορά από τους ΜΗ-ΜΕΛ μόνο στις εκτελεστικές λειτουργίες που απαιτούν αλλαγή σχεδίου (δοκιμασία ID/ED) και μάλιστα, ενώ στο πρώτο στάδιο (Intradimensional) που ελέγχει περισσότερο τη διατήρηση της προσοχής δεν έχουν διαφορά, στο δεύτερο στάδιο (Extradimensional) που ελέγχει περισσότερο την αλλαγή σχεδίου (set shifting), οι ΜΕΛ υπολείπονται σημαντικά. Στη δοκιμασία SOC που ελέγχει την οργάνωση και εκτέλεση, χωρίς αλλαγή σχεδίου, οι ΜΕΛ δεν διέφεραν από τους ΜΗ-ΜΕΛ. Παρόμοιες διαφορές έχουν αναφερθεί σε μία μελέτη,⁷ αλλά οι ασθενείς διέφεραν στην ηλικία και στην HRSD. Το ερώτημα που γεννάται είναι αν το γεγονός ότι οι ΜΕΛ εμφανίζουν ελλείμματα σε σχέση με τους ΜΗ-ΜΕΛ μόνο στην αλλαγή σχεδίου, έχει ποιοτικό ή ποσοτικό χαρακτήρα (αφού οι ΜΕΛ σε σχέση με τους ΜΑΡ εμφανίζουν ελλείμματα, τόσο στην οπτικοχωρική μνήμη, τη διατήρηση της προσοχής και την εκτέλεση σχεδίου, όσο και στην αλλαγή σχεδίου). Το γεγονός ότι οι ΜΕΛ και οι ΜΗ-ΜΕΛ δεν διαφέρουν στις περισσότερες παραμέτρους, συμπεριλαμβανομένων της ηλικίας, MMSE, ετών εκπαίδευσης, βαρύτητας νόσου και φαρμακοθεραπείας, μας κατευθύνει περισσότερο στην ποιοτική διαφορά. Σε σχέση με τη λειτουργική ανατομία, τα ελλείμματα που βρέθηκαν στο σύνολο των καταθλιπτικών ασθενών αντιστοιχούν σε υπολειτουργία του κροταφικού λοβού (ιππόκαμπος) και του προμετωπιαίου φλοιού (ή) και των συνδέσεων του με τα βασικά γάγγλια, υποστηρίζοντας τα ευρήματα των περισσότερων μελετών.^{3,7,9-14,18}

Η ποιοτική διαφορά στην αλλαγή σχεδίου, όμως, που εμφανίζεται στους ΜΕΛ μάς κατευθύνει να α-

ναζητήσουμε περισσότερο εξειδικευμένες περιοχές του προμετωπιαίου φλοιού που είναι υπεύθυνες. Σε λειτουργικές απεικονιστικές μελέτες (με PET σε καταθλιπτικούς ασθενείς) παρόμοια ελλείμματα έχουν αποδοθεί σε δυσλειτουργία του προμετωπιαίου φλοιού, της έλικας του προσαγωγίου και των συνδέσεων με το ραβδωτό σώμα⁵³ και σε υπολειτουργία της έλικας του προσαγωγίου.⁵⁴ Η Mayberg έχει προτείνει ένα μοντέλο για την κατάθλιψη, σύμφωνα με το οποίο η ισορροπημένη λειτουργία της έλικας του προσαγωγίου παίζει κεντρικό ρόλο στη ρύθμιση μεταξύ των ραχιαίων περιοχών (οι οποίες υπολειτουργούν στην κατάθλιψη) και των κοιλιακών περιοχών (οι οποίες υπερλειτουργούν) του προμετωπιαίου φλοιού.⁵⁵ Η ραχιαία περιοχή της έλικας του προσαγωγίου σε σύνδεση με τον πλαγιοπίσθιο προμετωπιαίο φλοιό θεωρούνται υπεύθυνες για τα γνωσιακά και ψυχοκινητικά ελλείμματα της κατάθλιψης, ενώ η κοιλιακή περιοχή της έλικας του προσαγωγίου σε σύνδεση με περικολιακές δομές (θάλαμος, βασικά γάγγλια) θεωρούνται υπεύθυνες για τα αυτονομικά και συναισθηματικά συμπτώματα.⁵⁴ Αναλόγως έχει προταθεί η υπερδραστηριοποίηση των κοιλιακών περιοχών (όπως του αμυγδαλοειδούς πυρήνα) εις βάρος του προμετωπιαίου φλοιού.⁵⁶

Σε μία μελέτη με διαχωρισμό των ασθενών σύμφωνα με την ύπαρξη μελαγχολικών χαρακτηριστικών, οι διαφορές στην επίδοση των μελαγχολικών αποδόθηκαν στην επιδεινωμένη λειτουργία του κοιλιακού τμήματος της έλικας του προσαγωγίου και του κογχομετωπιαίου φλοιού, ως ένα χαρακτηριστικό που προστίθεται στην, κοινή για όλες τις ομάδες των καταθλιπτικών, δυσλειτουργία του ραχιαίου τμήματος της έλικας του προσαγωγίου και του πλαγιοπίσθιου προμετωπιαίου φλοιού.³⁷ Παρόμοια υπόθεση είχε κάνει και ο Austin⁷ για ευρήματα παρόμοια με αυτά που παρουσιάζονται στην παρούσα μελέτη. Οι ασθενείς με μελαγχολικά χαρακτηριστικά φαίνεται να παρουσιάζουν δυσλειτουργία στην έλικα του προσαγωγίου, τόσο στις συνδέσεις της προς τις ραχιαίες φλοιώδεις περιοχές όσο και στις συνδέσεις της προς τις κοιλιακές περιοχές. Αυτό είναι ένα στοιχείο, στο οποίο μπορεί να αποδοθεί η μεγαλύτερη

βαρύτητα στη συμπτωματολογία τους, αλλά και τα περισσότερα νευροψυχολογικά ελλείμματα (ποσοτικά και ποιοτικά).

Οι ασθενείς είχαν τιμές κορτιζόλης πλάσματος μέσα στα φυσιολογικά όρια και οι δύο ομάδες ασθενών εμφάνισαν παρόμοια επίπεδα κορτιζόλης. Η ελαφρά υπερχή των ΜΕΛ, ιδίως στην ΚΣΠ, δεν έφθασε σε στατιστικώς σημαντικό επίπεδο. Τα επίπεδα της κορτιζόλης δεν εμφάνισαν συσχέτιση με τις νευροψυχολογικές δοκιμασίες, μόνη εξαίρεση μια μέτρια θετική συσχέτιση μεταξύ της ΚΣΠ και του συνολικού αριθμού λαθών ID/ED. Τα παραπάνω έρχονται σε αντίθεση με τη θεωρία της υπερκορτιζολαιμίας στην κατάθλιψη και της νευροτοξικότητας της κορτιζόλης που έχει διατυπωθεί.^{30,31} Η υπερκορτιζολαιμία δεν είναι σταθερό εύρημα σε όλες τις μελέτες και προτείνεται η δυσλειτουργία του άξονα υποθαλάμου-υπόφυσης-επινεφριδίων,³² η οποία έχει υποστηριχθεί ειδικά για τους ασθενείς με μελαγχολικά

χαρακτηριστικά.⁵⁷ Σε άλλες μελέτες, τα μνημονικά ελλείμματα συνδέονται με μειωμένο όγκο του ιπποκάμπου, αλλά δεν ενοχοποιείται η κορτιζόλη γι' αυτό.^{33,34}

Στην παρούσα μελέτη, απέβη αρνητική η συσχέτιση ανάμεσα στην κορτιζόλη και τα νευροψυχολογικά ελλείμματα των καταθλιπτικών ασθενών, τα οποία αφορούν περισσότερο στις εκτελεστικές λειτουργίες και λιγότερο τη μνήμη. Επιβεβαιώνεται το μοντέλο της δυσλειτουργίας της έλικας του προσαγωγίου (ραχιαίο τμήμα) και του προμετωπιαίου φλοιού (πλαγιόπισθιο). Για τους ασθενείς με μελαγχολικά χαρακτηριστικά φαίνεται να υπάρχει ποσοτική διαφορά γενικά, αλλά και ποιοτική διαφορά στην ικανότητα αλλαγής σχεδίου. Το τελευταίο εύρημα θεωρείται ότι μπορεί να σχετίζεται με επιπλέον δυσλειτουργία του κοιλιακού τμήματος της έλικας του προσαγωγίου και του κογχομετωπιαίου προμετωπιαίου φλοιού, υπόθεση που απαιτεί περαιτέρω διερεύνηση.

A study of neuropsychological and hormonal parameters in patients with melancholic and non-melancholic depression

I. Michopoulos,¹ I.M. Zervas,² F. Boufidou,³ E. Tsaltas,² V.-M. Papakosta,² A. Statharou,² T. Manessi,² O. Lachanidou,² Ch. Nikolaou,³ Ch. Papageorgiou,² Y. Papakostas,² L. Lykouras¹

¹Department of General Hospital Psychiatry, Athens University Medical School, "Attikon" Hospital, Athens

²Department of Psychiatry, Athens University Medical School, "Eginition" Hospital, Athens

³Department of Biopathology and Clinical Microbiology, Athens University Medical School, "Eginition" Hospital, Athens

Psychiatriki 2006, 17:137–150

There has been a great interest in testing patients with depression on a broad range of neuropsychological tasks and in possible connections of the cognitive deficits with biological markers, such as cortisol. The majority of neuropsychological findings seem to support the theory of a dysfunction of fronto-striatal circuits. In this study we examined the performance

in mnemonic and executive tasks in female patients with major depressive disorder (MDD) in relationship with the existence of melancholic features and the cortisol levels. Forty female patients with MDD, twenty of them with melancholic features (MEL), and twenty controls (CON) matched for age and education, were investigated with subtests from the Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery (CANTAB). The patients were also examined for plasma and saliva cortisol levels. The MDD patients performed significantly worse from the CON in one of the two mnemonic tests and in both of the executive tests. The MEL differed from the CON in all tests and showed difference from the NON-MEL only in the set shifting test (extradimensional shift) while demonstrating no difference in set initiation, maintenance and intradimensional shift. The patients' cortisol was in-between normal levels and did not correlate with the performance in any tests. MEL did not have higher cortisol levels. In this study cortisol levels did not seem to correlate with the neuropsychological deficits found in depressive patients. These deficits were demonstrated in executive functions and memory. The findings support the model of dysfunction of the dorsolateral prefrontal cortex (DLPFC) and the dorsal anterior cingulate cortex (ACC). The patients with melancholic features seem to perform worse in general (quantity difference) and demonstrate a quality difference in set shifting. This could be considered to reflect an additional dysfunction in the orbitofrontal cortex (OFC) and the ventral ACC.

Key words: *Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery (CANTAB), cortisol, depression, executive deficits, melancholic features, set shifting.*

I. Michopoulos, Psychiatrist, «Atticon Hospital», Rimini 1, 12462 Chaidari, Athens, Greece

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Madden JJ, Luhan JA, Kaplan LA, Manfredi HM. Non-dementing psychoses in older persons. *J Am Med Assoc* 1952, 150:1567-70.
2. Ottowitz WE, Dougherty DD, Savage CR. The neural network basis for abnormalities of attention and executive function in major depressive disorder: implications for application of the medical disease model to psychiatric disorders. *Harv Rev Psychiatry* 2002, 10:86-99.
3. Rogers MA, Bradshaw JL, Pantelis C, Phillips JG. Frontostriatal deficits in unipolar major depression. *Brain Res Bull* 1998, 47:297-310.
4. Austin MP, Mitchell P, Goodwin GM. Cognitive deficits in depression: possible implications for functional neuropathology. *Br J Psychiatry* 2001, 178:200-206.
5. Fossati P, Ergis AM, Allilaire JF. Executive functioning in unipolar depression: a review. *Encephale* 2002, 28:97-107.
6. Grant MM, Thase ME, Sweeney JA. Cognitive disturbance in outpatient depressed younger adults: evidence of modest impairment. *Biol Psychiatry* 2001, 50:35-43.
7. Austin MP, Mitchell P, *et al.* Cognitive function in depression: a distinct pattern of frontal impairment in melancholia? *Psychol Med* 1999, 29:73-85.
8. Murphy FC, Sahakian BJ, *et al.* Emotional bias and inhibitory control processes in mania and depression. *Psychol Med* 1999, 29:1307-1321.
9. Beats BC, Sahakian BJ, Levy R. Cognitive performance in tests sensitive to frontal lobe dysfunction in the elderly depressed. *Psychol Med* 1996, 26:591-603.
10. Lockwood KA, Alexopoulos GS, van Gorp WG. Executive dysfunction in geriatric depression. *Am J Psychiatry* 2002, 159:1119-1126.
11. Robbins TW, Elliott R, Sahakian BJ. Neuropsychology--dementia and affective disorders. *Br Med Bull* 1996, 52:627-643.
12. Purcell R, Maruff P, Kyrios M, Pantelis C. Neuropsychological function in young patients with unipolar major depression. *Psychol Med* 1997, 27:1277-1285.
13. Harvey PO, Le Bastard G, *et al.* Executive functions and

- updating of the contents of working memory in unipolar depression. *J Psych Res* 2004, 38:567-576.
14. Fossati P, Amar G, Raoux N, Ergis AM, Allilaire JF. Executive functioning and verbal memory in young patients with unipolar depression and schizophrenia. *Psychiatry Res* 1999, 89:171-187.
 15. Aizenstein HJ, Butters MA, Figurski JL, Stenger VA, Reynolds III CF, Carter CS. Prefrontal and striatal activation during sequence learning in geriatric depression. *Biol Psychiatry* 2005, 58:290-296.
 16. Harvey PO, Fossati P, Pochon JB, *et al.* Cognitive control and brain resources in major depression: an fMRI study using the n-back task. *NeuroImage* 2005, 26:860-869.
 17. Elliott R, Sahakian BJ, Michael A, Paykel ES, Dolan RJ. Abnormal neural response to feedback on planning and guessing tasks in patients with unipolar depression. *Psychol Med* 1998, 28:559-571.
 18. Elliott R, Sahakian BJ, McKay AP, Herrod JJ, Robbins TW, Paykel ES. Neuropsychological impairments in unipolar depression: the influence of perceived failure on subsequent performance. *Psychol Med* 1996, 26:975-989.
 19. Purcell R, Maruff P, Kyrios M, Pantelis C. Neuropsychological deficits in obsessive-compulsive disorder: a comparison with unipolar depression, panic disorder, and normal controls. *Arch Gen Psychiatry* 1998, 55:415-423.
 20. Quraishi S, Frangou S. Neuropsychology of bipolar disorder: a review. *J Affect Dis* 200, 72:209-226.
 21. Sweeney JA, Kmiec JA, Kupfer DJ. Neuropsychologic impairments in bipolar and unipolar mood disorders on the CANTAB neurocognitive battery. *Biol Psychiatry* 2000, 48: 674-684.
 22. Trichard C, Martinot JL, *et al.* Time course of prefrontal lobe dysfunction in severely depressed in-patients: a longitudinal neuropsychological study. *Psychol Med* 1995, 25:79-85.
 23. Weiland-Fiedler P, Erickson K, *et al.* Evidence for continuing neuropsychological impairments in depression. *J Affect Dis* 2004, 82:253-258.
 24. Lampe IK, Sitskoorn MM, Heeren TJ. Effects of recurrent major depressive disorder on behavior and cognitive function in female depressed patients. *Psychiatry Res* 2004, 125:73-79.
 25. Abas MA, Sahakian BJ, Levy R. Neuropsychological deficits and CT scan changes in elderly depressives. *Psychol Med* 1990, 20:507-520.
 26. Goodwin GM. Neuropsychological and neuroimaging evidence for the involvement of the frontal lobes in depression. *J Psychopharmacol* 1997, 11:115-122.
 27. Sheline YI, Wang PW, Gado MH, Csernansky JG, Vannier MW. Hippocampal atrophy in recurrent major depression. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996, 93:3908-3913.
 28. Sheline YI, Mittlel BL, Mintun MA. The hippocampus and depression. *Eur Psychiatry* 2002, 17 (Suppl. 3):300-305.
 29. McEwen BS. Glucocorticoids, depression, and mood disorders: structural remodeling in the brain. *Metabolism* 2005, 54 (5 Suppl. 1):20-23.
 30. Brown ES, Varghese FP, McEwen BS. Association of depression with medical illness: does cortisol play a role? *Biol Psychiatry* 2004, 55:1-9.
 31. Egeland J, Lund A, *et al.* Cortisol level predicts executive and memory function in depression, symptom level predicts psychomotor speed. *Acta Psychiatr Scand* 2005, 112:434-41.
 32. Peeters F, Nicolson NA, Berkhof J. Levels and variability of daily life cortisol secretion in major depression. *Psychiatry Res* 2004, 126:1-13.
 33. Vythilingam M, Vermetten E, *et al.* Hippocampal volume, memory, and cortisol status in major depressive disorder: effects of treatment. *Biol Psychiatry* 2004, 56:101-112.
 34. O'Brien JT, Lloyd A, McKeith I, Gholkar A, Ferrier N. A longitudinal study of hippocampal volume, cortisol levels, and cognition in older depressed subjects. *Am J Psychiatry* 2004, 161:2081-2090.
 35. Nelson EB, Sax KW, Strakowski SM. Attentional performance in patients with psychotic and non-psychotic major depression and schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1998, 155:137-139.
 36. Schatzberg AF, Posener JA, DeBattista C, Kalebzan BM, Rothschild AJ, Shear PK. Neuropsychological deficits in psychotic versus non-psychotic major depression and no mental illness. *Am J Psychiatry* 2000, 157:1095-1100.
 37. Rogers MA, Bellgrove MA, Chiu E, Mileschkin C, Bradshaw JL. Response selection deficits in melancholic but not non-melancholic unipolar major depression. *J Clin Exp Neuropsychol* 2004, 26:169-179.
 38. Naismith SL, Hickie IB, *et al.* Neuropsychological performance in patients with depression is associated with clinical, etiological and genetic risk factors. *J Clin Exp Neuropsychol* 2003, 25:866-877.
 39. Palmer BW, Boone KB, Lesser IM, Wohl MA, Berman N, Miller BL. Neuropsychological deficits among older depressed patients with predominantly psychological or vegetative symptoms. *J Affect Dis* 1996, 41(1):17-24.
 40. Robbins TW, James M, Owen AM, Sahakian BJ, McInnes L, Rabbitt P. Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery (CANTAB): a factor analytic study of a large sample of normal elderly volunteers. *Dementia* 1994, 5:266-281.
 41. Fray PJ, Robbins TW, Sahakian BJ. Neuropsychiatric applications of CANTAB. *Int J Geriatric Psychiatry* 1996, 11:329-336.
 42. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th ed. Washington, DC, 2000.
 43. First MB, Spitzer RZ, Gibbon M, Williams JB. Structured clinical interview for DSM-IV Axis I disorders clinical version (SCID IV). American Psychiatric Press, Washington, DC, 1997.
 44. Hamilton M. A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1960, 23:56-62.
 45. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res* 1975, 12:189-198.

46. Gozansky WS, Lynn JS, Laudenslager ML, Kohrt WM. Salivary cortisol determined by enzyme immunoassay is preferable to serum total cortisol for assessment of dynamic hypothalamic-pituitary-adrenal axis activity. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2005, 63:336-341.
47. Schwartz EB, Granger DA, Susman EJ, Gunnar MR, Laird B. Assessing salivary cortisol in studies of child development. *Child Dev* 1998, 69:1503-1513.
48. Trilck M, Flitsch J, Ludecke DK, Jung R, Petersenn S. Salivary cortisol measurement — a reliable method for the diagnosis of Cushing's syndrome. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2005, 113:225-230.
49. Kivlighan KT, Granger DA, Schwartz EB, Nelson V, Curran M, Shirtcliff EA. Quantifying blood leakage into the oral mucosa and its effects on the measurement of cortisol, dehydroepiandrosterone, and testosterone in saliva. *Hormones and Behavior* 2004, 46:39-46.
50. Lac G, Lac N, Robert A. Steroid assays in saliva: a method to detect plasmatic contaminations. *Arch Int Physiol Biochim Biophys* 1993, 101:257-262.
51. Schwartz EB, Granger DA. Transferrin enzyme immunoassay for quantitative monitoring of blood contamination in saliva. *Clin Chem* 2004, 50:654-656.
52. Moffoot AP, O'Carroll RE, *et al.* Diurnal variation of mood and neuropsychological function in major depression with melancholia. *J Affect Dis* 1994, 32:257-269.
53. Elliott R, Baker SC, *et al.* Prefrontal dysfunction in depressed patients performing a complex planning task: a study using positron emission tomography. *Psychol Med* 1997, 27:931-42.
54. Mayberg HS, Brannan SK, *et al.* Cingulate function in depression: a potential predictor of treatment response. *Neuroreport* 1997, 8:1057-1061.
55. Mayberg HS. Limbic-cortical dysregulation: a proposed model of depression. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1997, 9:471-481.
56. Drevets WC. Neuroimaging abnormalities in the amygdala in mood disorders. *Ann NY Acad Sci USA* 2003, 985:420-444.
57. Gold PW, Chrousos GP. Organization of the stress system and its dysregulation in melancholic and atypical depression: high vs. low CRH/NE states. *Mol Psychiatry* 2002, 7:254-275.