

A DEPRESSZIÓ NEUROKOGNITÍV ÖSSZETEVŐINEK ÉS NEMI KÜLÖNBSÉGEINEK VIZSGÁLATA

SÁROSI ANDREA,¹ GONDA XÉNIA,¹ BALOGH GABRIELLA,¹ SZÉKELY ANNA,² SASVÁRI MÁRIA,² FALUDI GÁBOR¹

¹Semmelweis Egyetem, Kútvölgyi Klinikai Tömb, Klinikai és Kutatási Mentálhigiénés Osztály

²Eötvös Loránd Tudományegyetem, Pszichológiai Intézet

³Semmelweis Egyetem, Orvosi Vegytani, Molekuláris Biológiai és Pathobiokémiai Intézete

ÖSSZEFOGLALÁS

A major depresszió klinikai tüneteit jellegzetes kognitív folyamatok kísérik. Kutatásunkban a neuropszichológiai jellemzők nemi különbségeit vizsgáltuk 96 DSM-IV szerint diagnosztizált major depressziós páciens esetében.

Módszer. A vizsgálatban 96 akut major depressziós páciens vett részt. A hangulatzavar súlyosságát a Montgomery-Asberg Depresszió Skálával, a Hamilton Depresszió Skálával és a Beck Depresszió Kérdőívvel mértük. A neurokognitív funkciók közül a verbális memóriát a Rey Auditív Verbális Tanulási teszttel, a vizuális tanulást a Rey-Osterrieth Komplex Ábrával, a figyelem és végrehajtó funkciókat, valamint a válaszgátelést a Trail Making és a Stroop teszttel vizsgáltuk.

Eredmények. A depressziósok minden tesztben a kontroll értékek alatt teljesítettek. Az egészséges csoportban egyetlen teszt esetében sem találtunk nemi különbségeket. A depressziós nők kognitív interferenciaküszöb mutatója szignifikánsan rosszabb a depressziós férfiakéhoz viszonyítva (Stroop III). A beteg nők szignifikánsan rosszabb eredményt értek el a vizuális felidézés során a férfiakhoz képest (Rey Osterreith Komplex Ábra).

Következtetés. Depressziós betegek teljesítménye valamennyi neurokognitív funkció esetében rosszabb, mint a kontroll személyek teljesítménye. Az egészséges csoporton belül egyetlen teszt esetében sem találtunk nemi különbségeket. A depressziós csoportban a nők szignifikánsan rosszabbul teljesítettek a vizuospeciális felidézést (ROFT), valamint a kognitív interferenciaküszöböt vizsgáló feladatokban. A képalkotó eljárásokkal nyert kutatási eredmények tükrében vizsgálatunk eredményei arra utalnak, hogy depressziós betegek esetében a kognitív funkciók nemi

különbségeinek hátterében a hippocampusz funkció eltérő lateralizáltsága áll.

KULCSSZAVAK: depresszió, neurokogníció, neurokognitív teljesítmény, kognitív diszfunkció, nemi különbség

GENDER DIFFERENCES IN THE NEUROCOGNITIVE COMPONENTS OF DEPRESSION

The clinical symptoms of major depression are paralleled by typical neurocognitive deficits. Our aim was to investigate the gender differences in neurocognitive impairment in patients with major depressive disorder.

Methods. 96 patients with acute major depressive disorder meeting DSM-IV criteria participated in our study. Depression was assessed by the Montgomery-Asberg Depression Rating Scale, the Hamilton Depression Scale and the Beck Depression Inventory. We measured neurocognitive functions associated with verbal learning and memory (Rey Auditive Verbal Learning Test), visual reconstruction and recall (Rey-Osterreith Complex Figure Test), selective attention, executive functions and inhibitory control (Trail Making Test, Stroop Test).

Results. Depressive patients performed significantly worse than controls in all tests. We found no gender differences in any of the tests in the control group. Depressed women performed significantly worse on tests of cognitive interference threshold compared to depressed men (Stroop III). Depressed women performed significantly worse compared to depressed men in the test of visual recall (Rey-Osterreith Complex Figure Test).

Conclusion. Depressed patients performed worse in all tests of neurocognitive function compared to healthy controls. Depressed women per-

formed significantly worse compared to depressed men in tests of visuospatial recall and cognitive interference. In the light of neuroimaging studies our results suggest that in the background of gender differences we observed in de-

pressed patients lateralisation of hippocampal function may play an important role.

KEYWORDS: depression, neurocognition, neurocognitive performance, cognitive dysfunction, gender differences

Bevezetés

A depresszió az egyik leggyakrabban előforduló, jelentős szenvedést okozó betegség. Az Amerikai Nemzeti Komorbiditási Felügyelet adatai szerint a felnőtt populáció 17,1%-a élete során legalább egyszer depressziós epizódon esik át. A major depresszió rizikófaktorainak nemek közötti különbsége jelenleg még nem ismert pontosan. A betegség előfordulása nőkben gyakoribb, azonban a kialakulásához vezető etiológiai és környezeti tényezők, életeseemények és genetikai tényezők a két nem esetében még nem tisztázottak (Kendler és mtsai 2006).

A kogníció nemi különbségei

Már kora gyermekkorban jellegzetes nemi sajátosságokat mutat a gyerekek érdeklődési területe, majd a későbbiekben a női és férfi magatartásminták, teljesítmények. A különbségek tanulmányozása felveti a kérdést, hogy a férfi és női agy mely területeihez köthetők ezek a működésbeli sajátosságok, különbségek, illetve mi ezek jelentősége az egyes pszichiátriai kórképekben. A major depresszióra jellemző kognitív diszfunkciók már ismertek, azonban a kogníció nemi különbségei még kevésbé tisztázottak.

A nemek által meghatározott, eltérő agyi aktivitás és ennek lateralizációja a kognitív működés egyik meghatározója. Hipotézisek sora született a nyelvhasználat, az érzelmek, a munkamemória nemi különbségeiről, aminek hátterében az eltérő kognitív stratégiák játszhatnak szerepet. A kognitív pszichológia módszereivel egyértelmű nemi teljesítménykülönbségek mérhetőek a mentális rotáció, a téri memória, a verbális tanulás és felidézés feladataiban, továbbá jellegzetes nemi variációk ismertek a férfi és női központi idegrendszer specifikus régióiban a kiváltott válasz aktivitásokban (Collins és Kimura 1997, Kramer és Wells 2004, Orsini és mtsai 1981, Peters 2005). A tér-vizuális képességet vizsgáló próbákban a férfiak (Collins és Kimura 1997, Orsini és mtsai 1981, Peters 2005), a verbális nyelvi memória feladatok-

ban a nők átlagteljesítménye a jobb (Kramer és Wells 2004, Orsini és mtsai 1981). Az utóbbi évtizedben jellegzetes nemi variációkat igazoltak a férfi és a női központi idegrendszer bizonyos mikrostrukturális, neurokémiai és működés-szerveződésbeli vonatkozásaiban is (Hsu és mtsai 2008). Frings és munkatársai a hippocampális aktivitás nemi különbségeivel kapcsolatban végzett fMRI vizsgálatainak eredménye szerint nőkben a hippocampusz aktivitás baloldali, a férfiakban viszont jobb oldali lateralizáltsága jellemző memóriafeladatok során (Frings és mtsai 2006). A nemi különbségből adódó eltérő lateralizáció eltérő kognitív stratégiákat működtet, aminek következtében a nők a verbális és a férfiak a non-verbális stratégiákat helyezik előtérbe (Kimura 1969, McGlone és Kertész 1973).

A funkcionális agyi képalkotó eljárások eltérő agyi aktivációs mintázatot mutatnak a két nem verbális kognitív próbái alatt is, a férfiak agyi aktivitás mintázata a nőkénel erősebben lateralizált (Shaywitz és mtsai 1995). A nemek eltérő féltekei működését további vizsgálatok is megerősítették. Több kutatásban nem-függő amygdala lateralizációról számoltak be érzelmileg releváns képek emlékezetből való felidézésekor (Cahill és mtsai 2004, Canli és mtsai 2002). A munkamemória funkciók vizsgálatok a férfiak jobb oldali parietális és okcipitális lebenyében szignifikánsan nagyobb fMRI aktivitást írtak le, mint a nőkben (Bell és mtsai 2006). Egy másik kutatásban a munkamemória funkciókkal összefüggésben a férfiak prefrontális kortexének döntően jobb oldali, míg nőkben ellenkező oldali lateralizációját igazolták (Speck és mtsai 2000). A két nem mentális rotációs képességének összehasonlításakor a temporális és parietális lebeny, valamint a precentrális área aktivációjában írtak le különbségeket (Jordan és mtsai 2002).

A nemi különbségektől függetlenül lexikális feladatokban a bal, a geometriai feladatokban a jobb féltekei működés lateralizációja igazolható (Stephan és mtsai 2003), kimagasló memóriateljesítmény során a jobb oldali hippocampusz latera-

lizált aktivációja mutatható ki, amely döntően non-verbális, tér-vizuális kognitív stratégiák alkalmazásához köthető (Maguire és mtsai 2003).

Megváltozott kogníció depresszióban

A depresszió számos különböző agyi régióhoz köthető kognitív feladat végrehajtásának deficitjével járhat együtt. Depressziós betegek esetében leírták a pszichomotoros tempó lassulását, csökkent figyelmi és koncentrációs készséget, memóriazavart (főként vizuális-téri modalításban), a végrehajtott funkciók zavarát, a kognitív rugalmasság csökkenését, a beszéd és gondolkodás fluenciájának romlását, a tanulás és asszociáció zavarát, és az interferencia szenzitivitás eltérését (Austin és mtsai 2001, Clark és mtsai 2005, Elliott és mtsai 1996, Gunther és mtsai 2004, Hammar és mtsai 2003, Porter és mtsai 2003, Strakowski és mtsai 2005). A neuropszichológiai vizsgálatok eredményei szerint az esetek közel felében (44%) figyelemromlás demonstrálható depressziós pácienseknél. Más tanulmányok az emlékezési folyamat több stádiumának (kódolás, előhívás, felismerés) deficitjét mutatták ki (Ottowitz és mtsai 2002).

A depresszióra jellemző kognitív zavarok trait jelleggel a betegség stádiumától függetlenül (Hammar és mtsai 2003), remisszióban (Clark és mtsai 2005, Weiland-Fiedler és mtsai 2004), továbbá bipoláris betegek egészséges elsőfokú rokonaiban is kimutathatók (Bearden és mtsai 2001, Clark és mtsai 2005, Robinson és Ferrier 2006). Ugyancsak a kognitív diszfunkciók trait jellegét támasztja alá a remisszió és a kognitív teljesítmény viszonylagos függetlensége (Kuny és Stassen 1995), valamint azok a funkcionális képalkotó vizsgálatokkal kapott eredmények, melyek szerint a kiváltott agyi aktivációs mintázat eutim bipoláris betegekben jellegzetesen eltér az egészséges személyekétől a kognitív interferencia teszt alatt (Strakowski és mtsai 2005). A trait jellegű kognitív diszfunkciók a major depresszió egy-egy elemi vonásaként, fenotípusaként is felfoghatók, melyek nemi varianciája vizsgálható egészséges nők és férfiak kognitív teljesítményével összehasonlítva.

Kutatásunk célja az volt, hogy major depresszióban szenvedő és egészséges nők és férfiak esetében feltárjuk a neurokognitív folyamatok nemi különbségeit a szelektív figyelmi funkció, a kog-

nitív flexibilitás, a végrehajtott funkciók, a kognitív gátlás, a verbális tanulás és felidézés, valamint a vizuális percepció és rekogníció terén.

Módszerek

Vizsgálati személyek

Vizsgálatunkban 96 DSM-IV kritériumoknak megfelelő major depressziós beteg (19-57 év), és 52 egészséges kontroll személy vett részt (20-67 év). A depressziós csoport páciensei a Semmelweis Egyetem Kútvölgyi Klinikai Tömb Klinikai és Kutatási Mentálhigiénés Osztályán kezelt páciensek közül kerültek be a vizsgálatba. Kizártuk az egyidejűleg organikus betegségben, alkoholbetegségben vagy neurológiai betegségekben szenvedőket és a droghasználókat. A férfi/nő arány 0,630 volt a betegcsoportban, és 0,625 volt a kontrollcsoportban. A férfiak átlagéletkora a depressziós csoportban 45.9 ± 10 év, a nőké 44.8 ± 7 év volt, a kontrollcsoportban a férfiak átlagéletkora 43.4 ± 13 év, a nőké 42.4 ± 15 év volt.

A betegcsoportban 64 beteg unipoláris, 32 páciens pedig bipoláris depressziós volt. 66 beteg esetében (69%) voltak jelen pszichotikus tünetek. 35 páciens (36%) esetében teljesültek a DSM-IV a melankóliás típusú hangulatzavar tünetei. A depressziós csoport klinikai jellemzőit az 1. táblázat tartalmazza. A betegek egynegyedének ez volt az első depresszív epizódja. A vizsgálat a jelen epizód első 28 napján belül történt. A vizsgálatot megelőző három hétben 16 beteg gyógyszermentes volt, 4 beteg rendszeres kis dóziszú benzodiazepin medikációban, 43-an SSRI, SNRI, triciklusos vagy egyéb típusú antidepresszívum kezelésben részesültek, 11-en a hangulatjavító gyógyszer mellett fázisprofilaktikumot (olanzapin, quetiapin, lamotrigin) is szedtek. A kontroll csoport tagjai a vizsgálatot megelőző pszichológiai interjú során semmilyen aktuális vagy korábbi hangulatzavarról nem számoltak be és a vizsgálók is tünetmentesnek ítélték őket. Kizárásra kerültek a korábban bármilyen pszichiátriai, neurológiai vagy genetikai megbetegedésben szenvedők, valamint az alkohol- vagy droghasználók.

Mindkét csoport tagjait részletesen tájékoztattuk a kutatás céljával, módszereivel és önkéntességével kapcsolatban. A résztvevők írásban beleegyeztek a vizsgálatban való részvételbe. A vizsgálatokat az ETT-TUKEB engedélyezte.

Pszichometriai vizsgálatok

A hangulatzavar a súlyosságát a Montgomery-Asberg Depresszió Skálával (MADRS), (Montgomery és Asberg 1979), a Hamilton Depresszió Skálával és a Beck Depresszió Kérdőívvel (BDI) (Beck és mtsai 1961) határoztuk meg. A vizsgálati személyek intelligenciáját a RAVEN Progresszív Mátrix Teszt segítségével mértük.

Neuropszichológiai vizsgálatok

A verbális memória vizsgálata: Rey Auditoros Verbális Tanulási Teszt (RAVLT I-VII)

A RAVLT a verbális tanulással összefüggő kognitív folyamatokat vizsgálja (Rey 1969). A teszt során egy 15 szavas listát („A” lista) olvasnak fel öt-ször egymás után, amelyet minden felolvasás után azonnal fel kell idézni (I-V). Ezután egy 15 szóból álló „B” interferencia lista kerül felolvasásra és felidézésre (Int). Ezután az „A” lista szavait kell ismét felidézni azonnal (VI) illetve 30 perc múlva (VII). Az I. próba a közvetlen felidézés próbája. A B lista felidézése a proaktív interferencia hatását, a VI. próba a retroaktív interferencia hatását vizsgálja. A VII. próba a késleltetett felidézést vizsgálja.

A funkcionális képalkotó vizsgálatok szerint a verbális munkamemória a dorzolaterális prefrontális és a posztero-laterális kéreg bilaterális aktivitásának a függvénye (Mottaghy 2006).

A tér-vizuális memória vizsgálata: Rey-Osterreith Komplex Ábra Teszt (ROFT A,B)

A ROFT a tér vizuális memória és a vizuális rekonstrukció mérésére szolgál. A vizsgálat az ábra lemásolásából (A) majd 30 másodperc várakozás után az ábra emlékezetből történő lerajzolásából (B) áll. A páciensnek a másolás során nem mondjuk, hogy utána emlékezetből való lerajzolásra is sor kerül. A teszt a perceptuális, motoros és vizuális memóriefunkciók mellett számos más kognitív folyamat mérésére alkalmas, beleértve a tervezési és perceptuális szervezési, valamint problémamegoldó stratégiákat. A „B” feladattal elkülöníthető a perceptuális szerveződés és a vizuális emlékezet deficitje (Osterreith 1944, Rey 1969).

A vizuális munkamemória folyamatát a prefrontális, középső temporális kéregből és a hippokampuszból a temporális kéregbe menő projekciók szabályozzák (Ranganath 2006)

A figyelem, a kognitív interferencia és az inhibitoros kontroll vizsgálata: Stroop Teszt

A Stroop teszt a szelektív figyelmi funkciókat, a kognitív interferenciát, és az inhibitoros kontrollt, a már megtanult válasz gátlásának a képességét vizsgálja. A négy részből álló teszt során a vizsgálati személynek különböző színű betűkkel leírt színneveket mutatnak, és a feladat a betűszín megnevezése a leírt szó jelentésének figyelmen kívül hagyásával (Stroop 1935).

Egészségesekben a teszt alatt a jobb anterior cinguláris cortex frontális pólusa aktiválódik (Ottowitz és mtsai 2002).

A szelektív figyelem és a kognitív flexibilitás vizsgálata: Trail Making Teszt (TRAIL A, B)

A két részből álló tesztet Partington és Leiter 1938-ban dolgozta ki. A próba két részből áll. Az „A” próbában véletlenszerűen elhelyezett számjegyeket kell növekvő sorrendben összekötni, míg a „B” próba során számok és betűk kerülnek bemutatásra, amiket megadott rendszer szerint kell összekötni. A próba során a páciens folyamatos visszajelzést kap a teljesítményéről, a vizsgáló segíti a hibák kijavításában, a feladat hibátlan végrehajtásában. Az „A” feladat a vizuális figyelmet és a pszichomotoros tempót, a „B” a végrehajtó funkciót, a gondolkodás flexibilitását és a munkamemóriát vizsgálja (Spreeen és Strauss 1998).

Az „A” próba során a jobb frontális lebeny dorzolaterális és mediális kortexe kerül ingerületbe. A „B” próba végzése a bal frontális-szubkortikális kör aktivitásával (dorzolaterális prefrontális kéreg-orbitofrontális kéreg-striátum-talamusz-prefrontális kéreg) hozható összefüggésbe (Ottowitz és mtsai 2002).

Statisztikai módszerek

A statisztikai elemzések során az SPSS 11.0 for Windows programot használtuk. A betegek és egészségesek csoportjának, valamint a két csoporton belül a férfiak és nők neurokognitív tesztpontszámait t-próba segítségével hasonlítottuk össze.

Eredmények

A major depressziós csoport hangulati jellemzése

A depressziós csoportban Beck Depresszió Skála (BDI) átlaga 28.5±7.4, a Montgomery-Asberg Depresszió Skála (MADRS) átlaga 28.9±11.8, a Ha-

milton Depresszió Skála (HADSd) átlaga pedig 12.0 ± 5.3 volt, amely értékek súlyos hangulatzavart igazoltak. A férfiak illetve a nők BDI pontszámai 26.5 ± 7.7 illetve 29.6 ± 7.1 ; MADRS pontszámai 25.8 ± 12 illetve $30,8 \pm 10,8$; és HADSd pontjai 10.4 ± 6.3 illetve 12.9 ± 4.5 voltak. Az értékek nemi eloszlásában nem mutatkozott szignifikáns különbség (2. táblázat).

A kognitív funkciók összehasonlítása

A verbális memória próbáiban (Rey Verbal Learning Test RAVLT) a betegcsoport (I-V: 42.7 ± 9.5 ; VI: 8.3 ± 2.8 ; VII: 7.6 ± 3.1) szignifikánsan rosszabbul teljesített az egészséges csoportnál (I-V: 49.8 ± 9.5 ; VI: 10.1 ± 3.4 ; VII: 10.1 ± 3.4) ($p < 0.01$). A de-

pressziós csoportban a férfiak (I-V: 43.0 ± 10.0 ; VI: 8.3 ± 2.8 ; VII: 7.7 ± 3.2) és a nők (I-V: 42.5 ± 9.2 ; VI: 8.3 ± 2.8 ; VII: 7.6 ± 3.1) által visszamondott szavak között nem volt szignifikáns különbség egyetlen próbában sem. Hasonló eredményeket kaptunk a kontrollcsoportban is (férfiak: I-V: 48.1 ± 11.5 ; VI: 9.4 ± 3.1 ; VII: 9.4 ± 3.3 ; nők: I-V: 51 ± 11.3 ; VI: 10.5 ± 3.5 ; VII: 10.5 ± 3.5) (3. táblázat).

A tér-vizuális képességet mérő próbákban (Rey-Osterreith Komplex Ábra, ROFT) a kontroll személyek szignifikánsan magasabb pontszámot értek el mindkét részfeladatban (depressziós csoport – ROFT A: 33.0 ± 4.0 ; ROFT B: 19.2 ± 7.8 , kontrollcsoport – ROFT A: 35.2 ± 2.0 ; ROFT B: 22.9 ± 8.8). A beteg nők szignifikánsan

1. táblázat. A depressziós csoport klinikai jellemzői

	Teljes minta	Férfiak	Nők
n	96	37	59
unipoláris	64 (66.7%)	28 (75.7%)	36 (61.0%)
bipoláris	32 (33.3%)	9 (24.3%)	23 (39.0%)
pszichotikus tünetekkel	66 (68.8%)	23 (62.2%)	43 (72.9%)
pszichotikus tünetek nélkül	30 (31.2%)	14 (37.8%)	16 (27.1%)
melankóliás	35 (36.5%)	17 (45.9%)	18 (30.5%)

2. táblázat. A Beck Depresszió Skála, a Montgomery-Asberg Depresszió Skála és a Hamilton Depresszió Skála pontértékei a betegcsoportban (az adatokat átlag±szórás formában közöljük)

	Összes	Férfi	Nő	t-próba (p)
BDI	28.5 ± 7.4	26.5 ± 7.7	29.6 ± 7.1	0.07
MADRS	28.9 ± 11.8	25.8 ± 12.8	30.8 ± 10.8	0.06
HADSd	12.0 ± 5.3	10.4 ± 6.3	12.9 ± 4.5	0.04

3. táblázat. RAVLT: a verbális memória feladatokban elért pontszámok (az adatokat átlag±szórás formában közöljük)

	Beteg			Kontroll			t-próba (p)		
	Összes	Férfi	Nő	Összes	Férfi	Nő	beteg-kontroll	beteg-ffi-nő	kontroll-ffi-nő
Rey Verbális Tanulás									
RAVLT I	5.5 ± 1.8	5.7 ± 1.7	5.4 ± 1.8	6.5 ± 2.2	6.6 ± 2.0	6.5 ± 2.3	0.0026	0.4237	0.8671
RAVLT II	7.6 ± 2.1	7.7 ± 2.0	7.5 ± 2.1	9.1 ± 2.7	8.7 ± 2.6	9.4 ± 2.7	0.0003	0.6242	0.3845
RAVLT III	9.1 ± 2.4	9.1 ± 2.6	9.1 ± 2.3	10.6 ± 2.4	10.3 ± 2.7	10.8 ± 2.3	0.0006	0.9163	0.5011
RAVLT IV	10.0 ± 2.6	9.9 ± 2.9	10.1 ± 2.3	11.6 ± 2.4	10.9 ± 2.4	12.0 ± 2.4	0.0007	0.7652	0.1387
RAVLT V	10.5 ± 2.4	10.6 ± 2.6	10.4 ± 2.3	12.0 ± 2.8	11.6 ± 2.7	12.3 ± 2.9	0.0008	0.6557	0.4148
RAVLT I-V	42.7 ± 9.5	43.0 ± 10.0	42.5 ± 9.2	49.8 ± 9.5	48.1 ± 11.5	51.0 ± 11.3	0.0001	0.7526	0.4067
RAVLT B	4.9 ± 1.9	4.6 ± 2.0	5.1 ± 1.7	6.3 ± 2.6	5.7 ± 2.0	6.7 ± 2.9	0.0003	0.1711	0.2157
Rey Verbális Felidézés									
RAVLT VI	8.3 ± 2.8	8.3 ± 2.8	8.3 ± 2.8	10.1 ± 3.4	9.4 ± 3.1	10.5 ± 3.5	0.0009	0.9314	0.2530
RAVLT VII	7.6 ± 3.1	7.7 ± 3.2	7.6 ± 3.1	10.1 ± 3.4	9.4 ± 3.3	10.5 ± 3.5	0.0001	0.8254	0.2998

rosszabb eredményt értek el az ábra felidézésekor, mint a férfiak (ROFT B: 17.3 ± 8.0 illetve 22.1 ± 6.8) ($p < 0.01$). A kontroll csoport eredményeiben a nemek között szignifikáns eltérés nem volt (4. táblázat).

A figyelmet, kognitív interferenciát és inhibitoros kontrollt mérő Stroop teszt II. Szín és III. Szó-szín inkongruens alpróbáiban a betegcsoport (Stroop-II: 71.4 ± 13.9 ; Stroop-III: 40.2 ± 12.4) szignifikánsan rosszabbul teljesített az kontrollcsoportnál (Stroop-II: 81.9 ± 14.3 ; Stroop-III: 49.4 ± 12.5) ($p < 0.01$). Nemi teljesítménykülönbség a Stroop-III feladatban mutatkozott: a depressziós nők (37.2 ± 12.3) szignifikánsan gyengébb eredményt értek el a depressziós férfiakhoz (45.3 ± 11.1) képest. A kontroll nők és férfiak eredményei közt nem volt különbség (5. táblázat).

A szelektív figyelmet és a kognitív flexibilitást mérő feladatokban (Trail Making Test) a depressziós csoport (TRAIL A: 58.9 ± 36.4 ; TRAIL B: 143.3 ± 76.6) kontrollokhoz képest (TRAIL A: 35.0 ± 13.4 ; TRAIL B: 88.7 ± 61.8) szignifikánsan rosszabbul teljesített. Nemi különbség egyik csoporton belül sem volt (6. táblázat).

Megbeszélés

Az elmúlt években a pszichiátriai betegségek neurokognitív összetevőinek feltérképezése egyre nagyobb hangsúlyt kapott. Számos kutatócsoport tett kísérletet arra, hogy felderítse a betegséggel társuló kognitív zavarok jellemzőinek egyedi sajátosságait, azonban az eredmények ellentmondóak. Egyes kutatások eredményei a kognitív funkciók általános romlására utalnak hangulatzavarok esetében. A végrehajtó és figyelmi funkciók (Clark és mtsai 2005, Porter és mtsai 2003), a kognitív flexibilitás, az interferencia-szenzitivitás (Strakowski és mtsai 2005), a verbális tanulási képesség (Austin és mtsai 1999, Gunther és mtsai 2004) és a tér-vizuális funkciók (Hammar és mtsai 2003) károsodása unipoláris és bipoláris depresszióban szenvedőkben egyaránt kimutatható. Más kutatásokban (Clark és mtsai 2005, Porter és mtsai 2003) azonban csak a végrehajtó és figyelmi funkciók romlását tapasztalták, a memóriafunkciók alapvető zavara nélkül. Egy vizsgálatban (Gunther és mtsai 2004) az auditív verbális szótanulás folyamatában kizárólag az interferencia tesztben találtak szignifikáns teljesítményromlást a hangulatzavarokkal összefüggésben (Austin és mtsai 1999),

4. táblázat. Rey Komplex Ábra: tér-vizuális konstrukció feladatban elért pontszámok (az adatokat átlag±szórás formában közöljük)

	Beteg			Kontroll			t-próba (p)		
	Összes	Férfi	Nő	Összes	Férfi	Nő	beteg-kontroll	beteg ffi-nő	kontroll ffi-nő
Másolás	33.0 ± 4.0	33.1 ± 4.9	32.9 ± 3.3	35.2 ± 2.0	34.8 ± 3.0	35.5 ± 1.0	0.0003	0.8470	0.2569
Felidzés	19.2 ± 7.8	22.1 ± 6.8	17.3 ± 8.0	22.9 ± 8.8	23.1 ± 8.4	22.9 ± 9.1	0.0101	0.0036	0.9450

5. táblázat. Stroop teszt: a figyelem, kognitív interferencia és inhibitoros kontroll vizsgálata során elért pontszámok (az adatokat átlag±szórás formában közöljük)

	Beteg			Kontroll			t-próba (p)		
	Összes	Férfi	Nő	Összes	Férfi	Nő	beteg-kontroll	beteg ffi-nő	kontroll ffi-nő
Stroop I	93.2 ± 11.1	94.7 ± 10.2	92.3 ± 11.6	95.9 ± 10.0	98.2 ± 4.4	94.5 ± 12.1	0.1702	0.3551	0.2262
Stroop II	71.4 ± 13.9	74.9 ± 14.1	69.2 ± 13.5	81.9 ± 14.3	82.9 ± 16.8	81.3 ± 12.8	0.0001	0.0738	0.7039

6. táblázat. Trail Making Test: a szelektív figyelem, kognitív flexibilitás, végrehajtó funkció próbáinak eredménye (az adatokat átlag±szórás formában közöljük)

	Beteg			Kontroll			t-próba (p)		
	Összes	Férfi	Nő	Összes	Férfi	Nő	beteg-kontroll	beteg ffi-nő	kontroll ffi-nő
Trail A	58.9 ± 36.4	52.3 ± 38.2	63.4 ± 34.8	35.0 ± 13.4	31.2 ± 11.1	37.4 ± 14.2	0.0000	0.1655	0.1065
Trail B	143.3 ± 76.6	133.8 ± 80.9	149.9 ± 73.6	88.7 ± 61.8	89.9 ± 74.8	88.0 ± 53.5	0.0000	0.3417	0.9176

és e teljesítményromlás elsősorban és markánsan a verbális tanulás terén jellemző (Austin és mtsai 1999).

Funkcionális képalkotó és neuropatológiai tanulmányok szerint a depressziós betegekben a ventromediális prefrontális cortex (PFC) károsodása mutatható ki (Baxter és mtsai 1989, Elliott és mtsai 1997, Mayberg és mtsai 1999). A PFC a magatartás, gondolkodás és az affektusok szerveződésének központja, mely a munkamemória mobilizálásával magasabb szintű viselkedési és alkalmazkodási folyamatokat szabályoz (Goldman-Rakic 1996). Az eredmények sokszínűségének hátterében számos faktor állhat, így a klinikai mintákban az unipoláris és bipoláris depresszió eltérő aránya, a betegség fennállásának ideje, súlyossága, a vizsgálat előtt szedett pszichofarmakonok hatása, melyek befolyásolhatják a kognitív funkciókat, az életkor, az intelligencia, valamint a kis vizsgálati elemszám.

A depressziós és szorongásos panaszok nőknél gyakrabban fordulnak elő, mint férfiakban. A major depresszió női és férfi fenotípus-mintázatában, elemi vonásaiban is jelentős különbségek fedezhetők fel. Az egészséges populációban régóta ismert a nők általánosan jobb verbális felidézési képessége, és a férfiak jobb tér-vizuális képessége. Egyre több adat utal arra, hogy az egészséges személyeknél neurokognitív próbákkal kiváltott agyi aktivációs mintázat jellegzetes nemi eltéréseket és eltérő lateralizációt mutat, amit a két nem különböző kognitív stratégiáival magyaráznak.

Vizsgálatunkban major depresszióban szenvedő páciensek és egészséges kontrollszemélyek csoportján belül jellemeztük a kognitív funkciók nemi különbségeit. A depressziós csoport kognitív teljesítménye a kontrollok eredménye alatt maradt a verbális memória, a figyelemi, kognitív interferencia és inhibitoros kontroll funkciók, a szelektív figyelem és a kognitív flexibilitás és a tér-vizuális konstrukció próbák tekintetében. Az utóbbi vizsgálat során a beteg férfiak és nők eredményei között szignifikáns különbség mutatkozott a férfiak javára. Jól ismert a hippocampusz központi szerepe a vizuális munkamemóriához kapcsolódó folyamatok hátterében (Ranganath 2006), és egy kutatásban remisszióban levő depressziósok vizsgálatakor intakt rövid és hosszú távú vizuális memória teljesítményt mutattak ki romló figyelem és végrehajtó funkció mellett, ami megtartott hippocampális működésre utalhat

(Weiland-Fiedler és mtsai 2004). Vizsgálatunkban a nemek közötti teljesítménykülönbséget a női és férfi hippocampális aktivitás különbségei magyarázhatják. fMRI vizsgálatok szerint e régió aktivitásának lateralizáltsága szignifikáns nemi különbségeket mutat: nőknél a régió baloldalisága, a férfiakban viszont a jobb oldaliság igazolható. Ebből az eltérő lateralizációból adódhat a férfiak előnye a non-verbális kifejezőmódok használatakor is (Frings és mtsai 2006, Kimura 1969, McGlone és Kertész 1973).

A kognitív interferencia érzékenységet és válaszgátlást mérő (Stroop) feladat alatt végzett fMRI vizsgálatok egészséges személyeken a rostrális anterior cinguláris cortex, míg unipoláris depressziósokban a bal oldali dorzolaterális prefrontális cortex, és bipoláris betegekben a mediális okcipitális cortex hiperaktivitását mutatták ki (Ottowitz és mtsai 2002, Strakowski és mtsai 2005, Wagner és mtsai 2006). Egy összefoglaló szerint a 15 tanulmányból, amely a Stroop teszt alkalmazásával vizsgálta a major depressziósok kognitív interferencia képességét, 14 esetben hanyatlást mutattak ki (Ottowitz és mtsai 2002). Eredményeink a fenti eredményekkel egybecsengenek. A betegek szignifikánsan rosszabbul teljesítettek a kontrollokhoz képest a szó-szín inkongruencia vizsgálatokban, valamint a depressziós nők eredménye a férfiakénál szignifikánsan alacsonyabbnak bizonyult.

A major depressziót kísérő affektív zavar hátterében számos neurokognitív funkciókárosodás figyelhető meg. Eredményeink alapján elmondhatjuk, hogy a depressziós betegek a kontrollhoz képest rosszabb teljesítményt nyújtanak számos neuropszichológiai tesztben. A kognitív funkciók nemi különbségei, és az azokhoz társuló genetikai és funkcionális központi idegrendszeri variációk feltárása, alaposabb megismerése és szerepük összehangolt értelmezése, illetve további, funkcionális területek vizsgálata a major depresszió patomechanizmusának jobb megértését szolgálhatja, amely magában hordozza a depresszió hatékonyabb, nemre specifikus terápiáját is.

Köszönetnyilvánítás

A munkát a GVOP-3.1.1.-2004-05-0324/3.0 támogatta.

Levelezési cím:

Sárosi Andrea

1125 Budapest, Kútvolgyi út 4.

IRODALOM

- Austin MP, Mitchell P, Goodwin GM: Cognitive deficits in depression: possible implications for functional neuropathology. *Br J Psychiatry* 2001; 178: 200-6.
- Austin MP, Mitchell P, Wilhelm K, Parker G, Hickie I, Brodaty H, Chan J, Eyers K, Milic M, Hadzi-Pavlovic D: Cognitive function in depression: a distinct pattern of frontal impairment in melancholia? *Psychol Med* 1999; 29(1): 73-85.
- Baxter LR, Jr., Schwartz JM, Phelps ME, Mazziotta JC, Guze BH, Selin CE, Gerner RH, Sumida RM: Reduction of prefrontal cortex glucose metabolism common to three types of depression. *Arch Gen Psychiatry* 1989; 46(3): 243-50.
- Bearden CE, Hoffman KM, Cannon TD: The neuropsychology and neuroanatomy of bipolar affective disorder: a critical review. *Bipolar Disord* 2001; 3(3): 106-50; discussion 151-3.
- Beck AT, Ward CH, Mendelson M, Mock J, Erbaugh J: An inventory for measuring depression. *Arch Gen Psychiatry* 1961; 4: 561-71.
- Bell EC, Wilson MC, Wilman AH, Dave S, Silverstone PH: Males and females differ in brain activation during cognitive tasks. *Neuroimage* 2006; 31: 529-538.
- Cahill L, Uncapher M, Kilpatrick L, Alkire MT, Turner J: Sex-related hemispheric lateralization of amygdala function in emotionally influenced memory: an fMRI investigation. *Learn Mem* 2004; 11(3): 261-6.
- Canli T, Desmond JE, Zhao Z, Gabrieli JD: Sex differences in the neural basis of emotional memories. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2002; 99(16): 10789-94.
- Clark L, Sarna A, Goodwin GM: Impairment of executive function but not memory in first-degree relatives of patients with bipolar I disorder and in euthymic patients with unipolar depression. *Am J Psychiatry* 2005; 162(10): 1980-2.
- Collins DW, Kimura D: A large sex difference on a two-dimensional mental rotation task. *Behav Neurosci* 1997; 111(4): 845-9.
- Elliott R, Baker SC, Rogers RD, O'Leary DA, Paykel ES, Frith CD, Dolan RJ, Sahakian BJ: Prefrontal dysfunction in depressed patients performing a complex planning task: a study using positron emission tomography. *Psychol Med* 1997; 27(4): 931-42.
- 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(5): 975-89.
- Frings L, Wagner K, Unterrainer J, Spreer J, Halsband U, Schulze-Bonhage A: Gender-related differences in lateralization of hippocampal activation and cognitive strategy. *Neuroreport* 2006; 17(4): 417-21.
- Goldman-Rakic PS (1996). Circuitry of the prefrontal cortex and the regulation of behavior by representational memory. In: F. Plum and V. Mountcastle (eds) *Handbook of psychology*. Sec. 1. The nervous system. Bethesda, American Psychological Society: 373-417.
- Gunther T, Holtkamp K, Jolles J, Herpertz-Dahlmann B, Konrad K: Verbal memory and aspects of attentional control in children and adolescents with anxiety disorders or depressive disorders. *J Affect Disord* 2004; 82(2): 265-9.
- Hammar A, Lund A, Hugdahl K: Long-lasting cognitive impairment in unipolar major depression: a 6-month follow-up study. *Psychiatry Res* 2003; 118(2): 189-96.
- Hsu JL, Leemans A, Bai CH, Lee CH, Tsai YF, Chiu HC, Chen WH: Gender differences and age-related white matter changes of the human brain: a diffusion tensor imaging study. *Neuroimage* 2008; 39(2): 566-77.
- Jordan K, Wustenberg T, Heinze HJ, Peters M, Jancke L: Women and men exhibit different cortical activation patterns during mental rotation tasks. *Neuropsychologia* 2002; 40(13): 2397-408.
- Kendler KS, Gardner CO, Prescott CA: Toward a comprehensive developmental model for major depression in men. *Am J Psychiatry* 2006; 163(1): 115-24.
- Kimura D: Spatial localization in left and right visual fields. *Can J Psychol* 1969; 23(6): 445-58.
- Kramer JH, Wells AM: The role of perceptual bias in complex figure recall. *J Clin Exp Neuropsychol* 2004; 26(6): 838-45.
- Kuny S, Stassen HH: Cognitive performance in patients recovering from depression. *Psychopathology* 1995; 28(4): 190-207.
- Maguire EA, Valentine ER, Wilding JM, Kapur N: Routes to remembering: the brains behind superior memory. *Nat Neurosci* 2003; 6(1): 90-5.
- Mayberg HS, Liotti M, Brannan SK, McGinnis S, Mahurin RK, Jerabek PA, Silva JA, Tekell JL, Martin CC, Lancaster JL, Fox PT: Reciprocal limbic-cortical function and negative mood: converging PET findings in depression and normal sadness. *Am J Psychiatry* 1999; 156(5): 675-82.
- McGlone J, Kertész A: Sex differences in cerebral processing of visuospatial tasks. *Cortex* 1973; 9: 313-320.
- Montgomery SA, Asberg M: A new depression scale designed to be sensitive to change. *Br J Psychiatry* 1979; 134: 382-9.
- Mottaghy FM: Interfering with working memory in humans. *Neuroscience* 2006; 139(1): 85-90.
- Orsini A, Grossi D, Matarese V, Alfeiri P, Ralano S, Chiacchio L: Sex differences in cerebral processing of visuospatial tasks. *Cortex* 1981; 44-51.
- Osterreith PA: Le test de copie d'une figure complexe. *Neuchâtel, Delachaux et Niestlé*: 1944.
- 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(2): 86-99.
- Peters M: Sex differences and the factor of time in solving Vandenberg and Kuse mental rotation problems. *Brain Cogn* 2005; 57(2): 176-84.
- 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.
- Ranganath C: Working memory for visual objects: complementary roles of inferior temporal, medial temporal, and prefrontal cortex. *Neuroscience* 2006; 139(1): 277-89.
- Rey A. L'examen psychologique dans les cas d'encéphalopathie traumatique. *Psychologie clinique et neurologie*. A. Rey. Neuchâtel, Delachaux et Niestlé: 1969.
- Robinson LJ, Ferrier IN: Evolution of cognitive impairment in bipolar disorder: a systematic review of cross-sectional evidence. *Bipol Disord* 2006; 2(103-116).
- Shaywitz BA, Shaywitz SE, Pugh KR, Constable RT, Skudlarski P, Fulbright RK, Bronen RA, Fletcher JM,

- Shankweiler DP, Katz L, et al.: Sex differences in the functional organization of the brain for language. *Nature* 1995; 373(6515): 607-9.
- Speck O, Ernst T, Braun J, Koch C, Miller E, Chang L: Gender differences in the functional organization of the brain for working memory. *Neuroreport* 2000; 11(11): 2581-5.
- Spreen O, Strauss E: A compendium of neuropsychological tests: administration, norms and commentary. New York, Oxford University Press: 1998.
- Stephan KE, Marshall JC, Friston KJ, Rowe JB, Ritzl A, Zilles K, Fink GR: Lateralized cognitive processes and lateralized task control in the human brain. *Science* 2003; 301(5631): 384-6.
- Strakowski SM, Adler CM, Holland SK, Mills NP, DelBello MP, Eliassen JC: Abnormal fMRI brain activation in euthymic bipolar disorder patients during a counting Stroop interference task. *Am J Psychiatry* 2005; 162(9): 1697-705.
- Stroop JR: Studies of interference in serial verbal reactions. *Journal of experimental Psychology* 1935; 18: 643-662.
- Wagner G, Sinsel E, Sobanski T, Kohler S, Marinou V, Mentzel HJ, Sauer H, Schlosser RG: Cortical inefficiency in patients with unipolar depression: an event-related fMRI study with the Stroop task. *Biol Psychiatry* 2006; 59(10): 958-65.
- Weiland-Fiedler P, Erickson K, Waldeck T, Luckenbaugh DA, Pike D, Bonne O, Charney DS, Neumeister A: Evidence for continuing neuropsychological impairments in depression. *J Affect Disord* 2004; 82(2): 253-8.

Felhívás

Tisztelt Olvasóink!

Kérjük, hogy postai címváltozásait folyamatosan tudassák szerkesztőségünkkel. Kérjük továbbá, hogy pszichiáter vagy pszichiáter rezidens illetve neurológus kollégák – akik érdeklődnek a neuropszichofarmakológia iránt és rendszeresen szeretnék olvasni a *Neuropsychopharmacologia Hungarica* folyóiratunkat – címét küldjék vagy küldessék el Szerkesztőségünkbe, hogy küldési címlistánk állandóan aktuális legyen.

Segítségüket tisztelettel köszönjük.

Szerkesztőségünk címe:

1052 Budapest, Vitkovics u. 3-5.
1364 Budapest, Pf. 357 e-mail: mppt@mppt.hu