

Depresja i otępienie - problem kliniczny

Depression and dementia - a clinical problem

TADEUSZ PARNOWSKI

Z II Kliniki Psychiatrycznej IPiN w Warszawie

STRESZCZENIE. Do dnia dzisiejszego pojęcie pseudodemencji jest niejednoznaczne. Od czasu wprowadzenia do psychiatrii angloamerykańskiej w 1952 r. pojęcie to uległo znacznemu rozszerzeniu. Początkowo zaliczano do niej objawy histeryczne ze skargami na zaburzenia poznawcze i zespół Gansera, a następnie zaczęto definiować pseudodemencję jako współwystępowanie depresji i otępienia. Ostatnio kliniczne pojęcie otępienia depresyjnego coraz częściej odnosi się do stwierdzanego w obiektywnych testach neuropsychologicznych i skalach psychopatologicznych współistnienia objawów obu tych zespołów. Dużą pomocą w uściśleniu definicji są badania obrazowe mózgu stwierdzające być może wspólną lokalizację zmian anatomicznych dla depresji i otępienia. Nadal, niestety, są to często klinicznie stany nieodróżnialne. W związku z częstością występowania takich zespołów polecane jest stosowanie terapii przeciwdepresyjnej lekami nie wpływającymi na funkcje poznawcze. Zastosowanie leczenia przeciwdepresyjnego może pomóc ok. 20% osób z rozpoznawanym zespołem otępiennym i zmniejszyć poczucie beznadziejności u opiekunów tych chorych.

SUMMARY. The concept of pseudodementia remains ambiguous up to this day. Since 1952, when this term was introduced in British and American psychiatry, its meaning has broadened considerably. Initially the category included hysterical symptoms with complaints concerning cognitive disorders, and the Genser syndrome, while in later years pseudodementia was defined as a concurrence depression and dementia. The clinical concept of depressive dementia has been recently more and more often used to denote the presence of concurrent symptoms of both these syndromes indicated by objective neuropsychological tests and psychopathological scales. Neuroimaging techniques have greatly contributed to the development of a more precise definition of this condition. Findings obtained by these methods suggest that anatomical changes may have a common localization in depression and dementia. Unfortunately, the two conditions still are often clinically undistinguishable. In view of a high prevalence of such syndromes it is recommended to use in antidepressive treatment medications that do not affect cognitive functions. Antidepressive treatment may help in about 20% of cases diagnosed as dementing disorder, and alleviate the caregivers' sense of hopelessness.

Słowa kluczowe: depresja / zaburzenia poznawcze / otępienie / leczenie

Key words: depression / cognitive disorders / dementia / treatment

POJĘCIE I PROPOZYCJE KLASYFIKACJI PSEUDODEMENCJI

Termin ten został stworzony przez Madde-
na i wsp. w 1952 roku na podstawie wyników
badań 300 pacjentów w wieku powyżej 45

roku życia. Kiloh (1961) zwracał jednak uwa-
gę na fakt, że jest to termin czysto opisowy
bez klinicznych kryteriów diagnostycznych i
powinien być odróżniany od zespołu Gansera.
Dopiero Wells w 1979 r. przeprowadził do-
kładne badania określając "pseudodemencję"
jako "karykaturę otępienia" i zwrócił uwagę

na brak występujących w niej zaburzeń zachowania [Wells, 1979]. Od tego czasu liczni autorzy krytykują to pojęcie zwracając uwagę na jego niejednoznaczność. Proponuje się zawężenie pojęcia "pseudodemencji" tylko do stanów, w których depresja wieku podeszłego (po 50 r.ż.) upodabnia się, maskuje lub współistnieje z otępieniem. Wśród proponowanych nazw znalazły się: pseudo-demencja depresyjna przedstarca [za Azorinem], depresyjna pseudodemencja [Caine, Lauter, 1984], zespół otępienny w depresji [Folstein, 1978], odwracalna demencja [Rabins, 1981], czy dementynywny zespół depresyjny [La Rue, 1992].

W piśmiennictwie podkreślano, że "depresyjne otępienie" występuje znacznie częściej u chorych młodszych - w wieku 50-55 lat. Oceniano jego rozpowszechnienie na 10-20% chorych, u których postawiono rozpoznanie otępienia [Rabins, 1983, Ballard, 1993].

Wyniki badań są jednak niespójne. Reifler (1982) stwierdził depresję o niewielkim nasileniu u 33% chorych z otępieniem niewielkim, u 23% chorych z otępieniem umiarkowanym i u 12% chorych z otępieniem głębokim. Lazarus (1987) stwierdził u chorych otępiętych 20% depresji o niewielkim nasileniu, 9% o średnim i 11% o głębokim nasileniu.

W celu poprawy rozpoznawania postulowano opracowanie dokładnych kryteriów klinicznych z uwzględnieniem dokładnego wywiadu w kierunku występowania depresji u krewnych I stopnia, występowania faz depresyjnych w przeszłości, typu osobowości przedchorobowej, ale także uwzględnienia w badaniach wyników "organicznych" testów psychologicznych oraz DST, a w późniejszych latach uzupełnienia o badania EEG i użycie technik obrazowych [Shraberg, 1978, Shraberg, 1980, Grunhaus, 1983, Allister, 1983, Rabins, 1984].

Współczesne badania wskazują, że depresja endogenna (*major depression*) i dystymia znacznie częściej występują u chorych z zaburzeniami poznawczymi w porównaniu z osobami bez zaburzeń poznawczych, co może potwierdzać wcześniejsze sugestie nad wspólną patogenezą obu zespołów [Fichter, 1995].

W praktyce klinicznej nadal w różnicowaniu zespołu depresyjnego w wieku podeszłym od otępienia istotna jest szczegółowa analiza obrazu klinicznego [Pużyński, 1979, Pużyński, 1993, Gilles, 1994].

Próbując opisać związki pomiędzy depresją i otępieniem Allister (1983) zaproponował podział na następujące grupy.

(1) *Pseudodemencja bez obecności dysfunkcji mózgu.*

Do tej grupy należałyby zespoły depresyjne rozpoznawane jako histeryczne reakcje konwersyjne, zespoły depresyjne wieku podeszłego z osłabieniem funkcji poznawczych w badaniu klinicznym czy rozpoznawane (lecz nieobecne) ilościowe zaburzenia świadomości.

(2) *Pseudodemencja z współistniejącą dysfunkcją mózgu.*

W grupie tej znajdują się chorzy ze znaczącymi zaburzeniami poznawczymi, u których wystąpi depresja lub chorzy z depresją i potwierdzonymi zaburzeniami funkcji poznawczych. Dotyczy to głównie chorych w wieku podeszłym.

Feinberg (1984) na podstawie analizy publikacji dotyczących występowania "wtórnej" depresji w otępieniu typu alzheimerowskiego wydzielił 4 typy związków pomiędzy omawianymi zespołami.

Typ 1 - to depresja, która klinicznie przedstawia się jako otępienie.

Jest to pojęcie najbardziej zbliżone do "pseudodemencji" i powodowane jest postawieniem błędnego rozpoznania. W grupie tej znajdują się chorzy, u których w wywiadzie występuje choroba afektywna.

Typ 2 - to depresja z wtórnym występującym otępieniem.

Dotyczyć ma to chorych z zespołem depresyjnym i stwierdzonym w czasie fazy obniżenia funkcji poznawczych mierzonych obiektywnymi testami (np. MMSE). Poddają się oni typowemu leczeniu przeciwdepresyjnemu, a zaburzone funkcje poznawcze powracają w czasie remisji do normy właściwej dla wieku. W tej grupie głównie znajdują się chorzy w wieku powyżej 65 r.ż. W wywiadzie obecność choroby afektywnej.

Typ 3 - to otępienie klinicznie rozpoznawane jako depresja.

Feinberg wprowadza tu termin "pseudodepresji". Postawienie błędnej diagnozy związane jest z trudnościami w odróżnieniu objawów rozpoczynającego się otępienia od depresji. Skargi chorych są takie same. Dotyczy to głównie chorych w wieku "przedstarczym". Autor przytacza wyniki badań wskazujące, że od 15 do 30% chorych kierowanych do leczenia z powodu depresji miało w rzeczywistości otępienie. Wywiad w kierunku choroby afektywnej jest negatywny.

Typ 4 - to otępienie z wtórnie występującą depresją.

Badania wskazują na otępienie pierwotne lecz wywiad wskazuje na obecność choroby afektywnej. Ocenia się, że u około 20% chorych z otępieniem występuje także symptomatologia depresyjna.

W badaniach nad "depresyjnym otępieniem" zwraca się uwagę, że częstość występowania objawów depresji zależy od głębokości otępienia. Najczęściej depresja występuje w otępieniu o nasileniu niewielkim i średnim [Feinberg, 1984, Ballard, 1993]. Brak badań o występowaniu objawów depresji w otępieniu o nasileniu średnim/głębokim wynika z trudności metodologicznych.

DEPRESJA A FUNKCJE POZNAWCZE

Chorzy z zespołami depresyjnymi o różnej etiologii, głównie z chorobą afektywną dwubiegunową i jednobiegunową byli w latach sześćdziesiątych i siedemdziesiątych intensywnie badani w związku z stwierdzonym deficytem poznawczym. Szereg przeprowadzonych badań przyniósł jednak niespójne wyniki. Porównanie chorych z depresją i schizofrenią wykazywało podobieństwa w obniżeniu funkcji intelektualnych, szybkości wykonywania zadań, zaburzonej percepcji bólu i "overinclusion" [Miller, 1975]. Ostatnie badania [Beręsewicz, 1995] przeprowadzone w grupie 40 chorych z chorobą afektywną dwubiegunową (CHAD) i 40 chorych z schizofrenią przy użyciu rezonansu magnetycznego (MRI) wykazały podobieństwa w postaci posze-

żenia trzeciej komory i częstości występowania ognisk zwiększonej intensywności w istocie białej. Stwierdzono także różnice pomiędzy obu grupami chorych. Róg skroniowy komory bocznej lewej był szerszy u chorych z schizofrenią, natomiast róg skroniowy komory bocznej prawej był szerszy w grupie chorych z CHAD.

Badanie funkcji poznawczych u osób zdrowych w wieku podeszłym i osób z depresją wykazało większe osłabienie funkcji poznawczych u osób depresyjnych. Depresja zaburzała wykonywanie zadań złożonych, wymagających wysiłku, natomiast u osób zdrowych w wieku podeszłym występowało tylko zwolnienie czasu reakcji wykonywanych testów. Stwierdzono jednocześnie, że depresja bardziej zaburza wykonywanie zadań u osób w wieku podeszłym w porównaniu z chorymi z depresją poniżej 60 r.ż. [Tarbuck, 1995]. Wyniki te zgodne są z wcześniejszymi badaniami nad pamięcią krótkoterminową u osób depresyjnych stwierdzającymi, że szybkość przetwarzania informacji w pamięci krótkotrwałej nie jest zmieniona, natomiast następuje zwolnienie czasu prostych reakcji chorych, być może spowodowane zaburzeniami kodowania informacji, a nie procesem centralnej identyfikacji informacji [Koh, 1983]. W badaniach nad zaburzeniami pamięci i uczeniem stwierdzono osłabienie w testach uczenia słów [Post, 1966]. Zwrócono uwagę na fakt, że depresja może spowalniać szybkie przypominanie, co doprowadziło Henry'ego do wniosku, że depresja wpływa na przekazywanie informacji z pamięci krótkoterminowej do długoterminowej [Henry, 1973]. Podkreśla się, że zaburzenia poznawcze w depresji dotyczą zarówno zaburzeń koncentracji, pamięci, uczenia, jak i zadań złożonych, takich jak rozwiązywanie problemów. Stwierdzono także pogorszenie w testach werbalnego uczenia się, reprodukcji wzrokowej i utrzymania informacji [Stromgren, 1977]. Zarówno w przytoczonych badaniach, jak i w badaniach Donnelly'ego (1982) nie stwierdzono wpływu depresji na poziom funkcjonowania intelektualnego.

Badania u osób z depresją i otępieniem, których wyniki testów sugerowały podobny typ uszkodzenia ośrodkowego układu nerwowego wykazały, że depresyjni używają sztywnych strategii odpowiedzi, natomiast głębokość uszkodzenia jest większa u osób z otępieniem [Miller, 1977]. W badaniach Pużyńskiego i wsp. (1995 b) w grupie chorych z CHAD w średnim wieku nie stwierdzono zależności pomiędzy zmianami zanikowymi w korze i poszerzeniem układu komorowego (zwłaszcza komory III), a upośledzeniem procesów poznawczych. Chorzy z cięższym przebiegiem depresji uzyskali obniżone wyniki w zadaniach wymagających stawiania i weryfikowania hipotez. Świadczyć to może o stosowaniu przez nich nieefektywnych (sztywnych) strategii w rozwiązywaniu problemów. Także badania Niederehe (1989) nad pamięcią epizodyczną i semantyczną osób depresyjnych w wieku podeszłym wykazały, że pacjenci mieli sztywne strategie odpowiedzi w testach rozpoznawania i gorsze przypominanie opisowe. Wyniki testów pamięciowych niewerbalnych i przypominania dawnych wydarzeń były prawidłowe.

Podkreśla się związek pomiędzy subiektywnymi skargami depresyjnych chorych w wieku podeszłym na zaburzenia pamięci z głębokością depresji, co nie znajduje potwierdzenia w niektórych badaniach z użyciem testów obiektywnych [Kahn, 1975, Feehan, 1991]. Z drugiej strony Cipolli (1990) stwierdził takie zależności pomiędzy wynikami testów oceniających zdobywanie/odtworzenie informacji i pamięć odroczoną i głębokością depresji. Abbas (1990) stwierdził związek pomiędzy depresją i obniżeniem wykonywania zadań rozpoznawania przestrzennego, które ulegały poprawie w czasie remisji.

Istnieją więc znaczne dowody na zaburzenia językowe i pamięci oraz złożonych operacji poznawczych u osób depresyjnych w wieku podeszłym. Nie wszystkie ustępują wraz z remisją, co powoduje, że nadal trudno jest odzielić czystą depresję od depresji współwystępującej z otępieniem [Katona, 1994]. W

badaniach nie uzyskano nadal odpowiedzi na pytanie czy depresja jest pierwszym objawem otępienia, czy też są to niezależne procesy.

Badania katamnestyczne nad depresją i zaburzeniami poznawczymi rozpoczęte w latach osiemdziesiątych wykazały, że istnieje wyraźny związek pomiędzy tymi zaburzeniami. Reading (1985) stwierdził, że u 60% pacjentów kierowanych do poradni zaburzeń pamięci z rozpoznaniem depresji w ciągu 30 miesięcy wystąpiło otępienie. Także Reynolds (1986) stwierdził, że u 50% chorych leczonych z powodu depresji i otępienia w ciągu 2 lat katamnezy wystąpiło otępienie. W wieloletniej katamnezie (4-18 lat) chorych leczonych z powodu depresji i zaburzeń poznawczych Kral i Emery (1989) stwierdzili, że u 89% chorych wystąpiło otępienie.

PATOGENEZA DEPRESJI I ZABURZEŃ POZNAWCZYCH

Podkreśla się, że istotny wpływ na zaburzone funkcje poznawcze w depresji mogą mieć liczne czynniki, takie jak np. dysregulacja układu limbiczno-podwzgórzowo-przysadkowo-nadnerczowego (oś LPPN) powodującego nadmierne wydzielanie kortyzolu [Reus, 1984, Rubinow, 1984] stosowanie licznych przewlekłych terapii przeciwdepresyjnych [Lamping, 1984] lub innego rodzaju leczenia, jak np. EW [Kerry, 1983].

Liczne choroby somatyczne mogą być przyczyną depresji lub wpływać na funkcje poznawcze w depresji dając obraz rzekomego otępienia, np. hipoglikemia, hiperparatyreoidyzm, hipotyreoidyzm lub choroba nowotworowa [Blumenthal, 1980, Katona, 1994]. W wieku podeszłym depresja szczególnie często występuje w niektórych chorobach ośrodkowego układu nerwowego - chorobie Alzheimera, udarach, chorobie Parkinsona i chorobie Huntingtona.

Częstość występowania depresji w udarach ocenia się od 30-50% do 60-70% [Starkstein, 1989, Robinson, 1986]. Wiele badań analizujących związek pomiędzy depresją i anatomi-

czną lokalizacją uszkodzeń wskazuje, że depresja częściej występuje w uszkodzeniach lewej półkuli, szczególnie lewej okolicy czołowej. Stwierdza się wtedy większe deficyty poznawcze w przeciwieństwie do depresji występującej po udarach prawostronnych [Eastwood, 1989, Robinson, 1986]. Być może przyczyną częstszego występowania depresji w udarze lewej okolicy czołowej jest zaburzenie równowagi korowej i nadmierna aktywność prawej półkuli. Potwierdzeniem tej hipotezy są gorsze wyniki w zadaniach, za które odpowiedzialna jest prawa półkula [Starkstein, 1989, Bolla-Wilson, 1989].

Ocenia się, że depresja endogenna występuje u 30-50% chorych z chorobą Parkinsona [Sano, 1989]. W grupie osób w wieku powyżej 70 r.ż. stwierdzono ją u 47% chorych [Dooneief, 1992]. Sano (1989) stwierdził w badanej grupie u 10.9% chorych otępienie, u 51% depresję i u 5.4% chorych depresję występującą razem z otępieniem. Przyczyną depresji może być, jak się sugeruje, zmniejszenie aktywności układu serotonergicznego, którego efektem jest obniżenie głównego metabolitu serotoniny - kwasu 5-hydroksyindolooctowego (5HIAA) w płynie mózgowo-rdzeniowym [Mayeux, 1986]. Najniższe stężenie 5HIAA stwierdzono u pacjentów z depresją i otępieniem.

Szczególnie intensywnie badana była częstość występowania depresji w chorobie Alzheimerera. Ocenia się, że depresja występuje u 0-86% chorych z chorobą Alzheimerera w zależności od głębokości otępienia i stosowanej metodologii badań. Reifler (1982) stwierdził rozpowszechnienie u 23% chorych, Wragg (1989) u 20%, Cummings (1995) od 6 do 30% chorych. Rozbieżności w wynikach badań spowodowane są także stosowaniem różnych kryteriów diagnostycznych. Jak zauważa Kral (1983) w chorobie Alzheimerera może występować także depresja reaktywna.

W ostatnio przeprowadzonych badaniach nie stwierdzono związku pomiędzy występowaniem depresji i głębokością otępienia [Cummings, 1995], natomiast na wystąpienie depresji miał wpływ poziom krytycyzmu za-

burzeń poznawczych. U chorych z obniżonym nastrojem (*emotionalism*) w przebiegu choroby Alzheimerera stwierdzono przy użyciu SPECT (*Single- Photon Emission Computerized Tomography*) zmniejszony przepływ krwi w lewej okolicy boczno-czołowej [Lebert, 1994].

W poszukiwaniu patomechanizmu występowania depresji w chorobie Alzheimerera być może istotny jest wynik badania neuropatologicznego dokonanego przez Zweiga (1988), który stwierdził znaczącą redukcję komórek *locus coeruleus* u chorych z depresją i chorobą Alzheimerera w porównaniu z chorymi z chorobą Alzheimerera bez depresji.

Być może w różnicowaniu depresji od otępienia alzheimerowskiego pomocne będą wyniki ostatnio prowadzonych badań nad występowaniem depresji w rodzinach chorych z depresją i chorobą Alzheimerera. U krewnych I i II stopnia probandów często występują zespoły depresyjne, depresja zaczyna się średnio w 43 roku życia, sugerując predyspozycję genetyczną [Pearlson, 1990].

Mechanizm odwracalnych zaburzeń poznawczych w depresji nie jest znany. Możliwe, że depresja odsłania obecne zmiany strukturalne o.u.n., ale nieliczne badania nie potwierdzają tej hipotezy. Mendez (1991) stwierdził w badaniu neuropatologicznym wyraźne różnice pomiędzy chorymi z depresją i chorymi z rozpoznaniem otępienia. Zwraca się także uwagę na poziom wykształcenia chorych z depresją. Wyższe wykształcenie ma chronić przed wystąpieniem zaburzeń poznawczych w wieku podeszłym [Zhang, 1990]. Można jednak podejrzewać, że u osób z niewielkim wykształceniem występują zaburzenia poznawcze spowodowane wcześniej występującymi uszkodzeniami o.u.n.

W 1977 roku Miller i Lewis zaproponowali teorię pojedynczego bodźca (*signal detection theory*). Teoria ta tłumaczy gorsze wykonywanie zadań przez osoby z depresją jako wynik gorszego rozpoznawania odpowiedzi prawidłowych od nieprawidłowych. Osoby depresyjne udzielają tylko odpowiedzi, co do których

są absolutnie pewne. Potwierdzają to badania Abbasa (1990) stwierdzające, że chorzy z depresją mają mniej przypadkowych błędów w testach w porównaniu z chorymi z otępieniem.

Folstein i McHugh (1978) stwierdzili podobieństwo pomiędzy rodzajem deficytów w depresji i niektórymi chorobami zwyrodnieniowymi. Na tej podstawie uznali, że zaburzenia poznawcze w depresji są odzwierciedleniem otępienia podkorowego (uszkodzenia np. zwojów podstawy, prążkowiec). Badania neuropatologiczne wskazują jednak na bardzo odmienne lokalizacje zmian w chorobie Parkinsona, Huntingtona czy Alzheimerera. Proces zwyrodnieniowy dotyczy nie tylko struktur podkorowych, ale także i kory.

Kolejną hipotezę próbującą wyjaśnić zaburzenia poznawcze w depresji przedstawili Hasher i Zacks (1979). Bazuje ona na spostrzeżeniu, że chorzy z depresją lepiej wykonują testy nie wymagające wysiłku pamięciowego. Hertel i Hardin (1990) uważają, że jest to spowodowane uszkodzeniem motywacji do wykonywania zadań zmuszających do aktywizacji procesów pamięciowych.

Poszukiwania jakościowych zmian poznawczych w depresji w latach siedemdziesiątych wykazały deficyty w testach przestrzennych i doprowadziły do wniosku, że istnieją dowody na uszkodzenie prawej półkuli mózgu [Flor-Henry, 1979, Saward, 1980]. Ostatnio badania nad osobami depresyjnymi w wieku powyżej 50 r.ż. z zastosowaniem SPECT i MRI przeprowadził Lesser i wsp. (1994). Stwierdzili oni, że chorzy depresyjni w porównaniu z grupą kontrolną osób zdrowych wykazali znaczące zmniejszenie przepływu krwi w okolicy czołowej orbitalnej i dolnej skroniowej, bardziej w prawej półkuli. Zmniejszenie przepływu było większe u chorych, u których stwierdzono hiperintensywne ogniska w badanych obszarach istoty białej i wyższy wskaźnik komórek do mózgu. Także u chorych z depresją endogenną (*major depression*) bez cech uszkodzenia o.u.n. stwierdzono zmniejszenie przepływu krwi w czasie fazy depresyjnej. Zmiany te miały charakter funkcjonalny, po-

nieważ w czasie remisji u tych chorych obserwowano znaczącą poprawę przepływu krwi w całym mózgu [Jaracz, 1995].

Ostatnio przeprowadzone badania z użyciem technik obrazowych potwierdziły poprzednie hipotezy stawiane tylko na podstawie obserwacji klinicznych i badań neuropsychologicznych. Metaanaliza przeprowadzona przez Elkis i wsp. (1995) na 28 badaniach wykazała znaczące poszerzenie komór i poszerzenie i pogłębienie rowków. Badania przy użyciu MRI wykazały liczne, niespecyficzne zmniejszenie objętości w płacie czołowym i skroniowym [Coffey, 1993, Altshuler, 1991], jądrze ogoniastym i innych częściach mózgu [Krishnan, 1992]. Badania Pużyńskiego i wsp. (1995a) wykazały u chorych z CHAD asymetrię ciała migdałowatego, poszerzenie rogu skroniowego komory bocznej prawej (u 65% chorych) i węższy płat skroniowy prawy (u 25% chorych).

Badania nad przekąźnictwem serotoniny w chorobie afektywnej jednobiegunowej (CHAJ) przy użyciu PET (*Positron Emission Tomography*) przeprowadzili Agren i Reibring (1994). Stwierdzili obniżenie wychwytu znakowanego tryptofanu ([¹¹C]5-HTP) u 6 chorych z CHAJ w porównaniu z 8 zdrowymi osobami w niższym regionie środkowej kory przedczołowej, głównie po stronie lewej. Być może, jak sądzą, wynik ten odzwierciedla zwiększoną syntezę serotoniny jako wyraz mechanizmu kompensacyjnego w stanie ogólnie obniżonej aktywności serotoninerгіcznej.

Biorąc pod uwagę odmienności kliniczne i obecność zmian anatomicznych Rubin (1994) zaproponował nową klasyfikację depresji. W klasyfikacji zespołów depresyjnych wymienił m.in. depresję jednobiegunową o późnym początku (*major unipolar depression*) z zlokalizowanymi głęboko zmianami neuroradiologicznymi w istocie białej. Ostatnie badania potwierdzają zasadność wyodrębnienia nie tylko takiego typu depresji, lecz także CHAD z zmianami w istocie białej. Dupont i wsp. (1990, 1995) analizowali objętość istoty białej oraz innych ośrodków korowych i podkoro-

wych (jądro soczewkowe, jądro ogoniaste, istotę szarą kory, wielkość przedniego i tylnego podwzgórza) w chorobie afektywnej dwubiegunowej i jednobiegunowej przy użyciu MRI. Z badań przeprowadzonych w 1990 r. wyciągnęli wnioski, że obecność ogniskowych zmian w istocie białej u pacjentów z CHAD była skojarzona z spowolnieniem psychoruchowym, obniżoną fluencją słowną oraz swobodnym przypominaniem. W badaniu w 1995 r. stwierdzili, że chorzy z CHAD, u których stwierdzono zwiększoną objętość istoty białej charakteryzowali się późniejszym początkiem i występowaniem zaburzeń poznawczych sugerujących dysfunkcję podkorową. Jest to zgodne z wcześniejszymi sugestiami traktowania zaburzeń poznawczych za objawy podkorowego otępienia o niewielkim nasileniu [Cummins, 1987]. Wyniki kolejnych badań potwierdzają obecność zaburzeń poznawczych w CHAD u osób w wieku średnim ze zmianami zlokalizowanymi w płatach skroniowych [Habrat, 1995]. Zastosowanie testu dotykowego i *tapping* wskazuje, że gorsze wyniki uzyskały osoby z mniejszą powierzchnią ciała migdałowatego, mniejszą szerokością kory zakrętu parahipokampalnego w prawym płacie skroniowym i szerszym rogiem skroniowym komory bocznej prawej. Wyniki tych badań nie rozwiewają do końca wątpliwości, ponieważ podobne zaburzenia poznawcze stwierdzono także u zdrowych osób w wieku podeszłym [Junque, 1990].

Podsumowując przegląd badań nad anatomicznym podłożem depresji dojść można do wniosku, że zmiany w mózgu mają charakter rozsiany. Głównie udowodnione są zmiany w lewej okolicy przedczołowej, co potwierdzają testy neuropsychologiczne i co koresponduje z obrazem klinicznym niektórych zespołów depresyjnych występujących w wieku podeszłym. Dobrze udokumentowana wydaje się obecność zmian w płatach skroniowych, zwłaszcza prawej półkuli i istocie białej. Tym więc trudniejsze stają się próby stworzenia spójnych klinicznych kryteriów klasyfikacyjnych. Jedną z takich prób jest postulat Nussbauma (1994),

żeby w przypadku narastających zaburzeń nastroju i funkcji poznawczych traktować leukoaraiozę jako marker neurobiologiczny u niektórych chorych z depresją. Ustalono, że czynnikami predykcijnymi zaburzeń poznawczych w depresji jest późny wiek wystąpienia choroby i współwystępowanie chorób somatycznych (głównie naczyniowych i endokrynopatii), a po zastosowanym leczeniu niemożność osiągnięcia stanu sprzed leczenia lub stabilizacji funkcjonowania osi podwzgórze-przysadka-nadnercza.

Jedną z ciekawszych teorii próbujących wyjaśnić zaburzenia poznawcze w depresji jest *hipoteza kaskady glikokortykoidowej* opisana przez McEwena (1992). Oś podwzgórze-przysadka-nadnercza (PPN) jest samoregulującym się układem, w którym glikokortykoidy pełnią rolę hamującą poprzez działanie na receptory glikokortykoidowe i mineralokortykoidowe hipokampa. W wyższych stężeniach kortykosterydy stają się toksyczne i mogą działać w zamkniętym kręgu uszkadzając własny system regulacyjny. U niektórych ludzi z zaburzoną funkcją osi PPN wskutek zmian neuroanatomicznych lub czynników genetycznych stymulacja powoduje wzbudzenie układu korowo-limbicznego z późniejszą niemożnością obniżenia aktywności osi PPN [Fassbender, 1994]. Przewlekłe podwyższony poziom glikokortykoidów (kortyzolu) prowadzi do mikro- i makrouszkodzeń hipokampa (CA3). Nadaktywność osi PPN i związek pomiędzy kortyzolem i zaburzeniami poznawczymi stwierdzono m.in. w chorobie Alzheimera, psychozie Korsakowa i schizofrenii. Co więcej, obniżenie poziomu hormonów sterydowych zmniejsza deficyt poznawczy [Mauri, 1993]. Hipoteza kaskady glikokortykoidowej zyskuje potwierdzenie w badaniach u zwierząt i ludzi. Stwierdzono, że leki przeciwdepresyjne trójpierścieniowe zwiększają stężenie mRNA receptorów glikokortykoidowych i mineralokortykoidowych w hipokampie oraz poprawiają stan kliniczny. Poprawa ta była bardziej wyraźna, gdy w leczeniu zastosowano TLPD i elektrowstrzą-

sy [Stoudemire, 1995]. Także podawanie innych leków, takich jak moklobemid lub fluoksetyna powodowało obniżenie poziomu CRF mRNA w podwzgórzu i jądrze przykomorowym i kortykosteronu we krwi. Podawanie citalopramu szczerom powodowało zwiększenie mRNA receptora mineraloglikokortykoidowego w hipokampie. Zaobserwowano także wpływ innych leków na atrofię komórek hipokampa. Acetyl-1-karnityna zapobiegała zaburzeniom pamięci i zanikowi hipokampa w badaniach u zwierząt, a u chorych z dystymią obniżała poziom lęku, podwyższała nastrój i poprawiała zaburzenia poznawcze [Foreman, 1995, Bella, 1990]. Watanabe (1992) wykazał, że podawanie tianeptyny zapobiegało zmniejszeniu liczby i długości dendrytów komórek piramidowych w polu CA3 hipokampa, zmniejszając nadaktywność osi PPN.

LECZENIE

Ukazało się wiele prac o negatywnym wpływie długotrwałego stosowania trzeciorzędowych amin na pamięć, ale ukazywały się także prace mówiące o braku takiego wpływu amin drugorzędowych [Ross, 1984], czy wręcz poprawy funkcji poznawczych, a zwłaszcza pamięci krótkotrwałej po niektórych lekach przeciwdepresyjnych [Sternberg, 1976]. Ogólnie mówiąc, wszystkie stosowane leki przeciwdepresyjne mają podobną skuteczność. Problem dotyczy ilości i jakości objawów niepożądanych. Stwierdzono, że imipramina działała efektywnie w dawkach 30-60 mg dziennie [Meredith, 1984], ale też w przypadku stosowania imipraminy i amitryptyliny u 5% chorych obserwowano ośrodkowy zespół antycholinergiczny w formie poronnej lub pełnej, a u większości chorych leki te nasilały istniejące zaburzenia poznawcze. Co więcej, szybkość poprawy nastroju (i tym samym funkcji poznawczych) była maskowana narastaniem zaburzeń poznawczych powodowanych działaniem antycholinergicznym leku [Cole, 1983].

Zauważono także, że drugorzędowe aminy - nortryptylina i dezypramina - są znacznie lepiej tolerowane przez chorych z powodu ich mniejszego działania cholinolitycznego i wpływu na układ krążenia [Katz, 1990]. Leki te nasilały tylko w niewielkim stopniu zmiany fizjologiczne występujące w wieku podeszłym: suchość śluzówek, ortostatyczne spadki ciśnienia, zaparcia. Oba leki cechuje względnie krótki czas półtrwania - dla nortryptyliny od 18 do 35 godzin, dla dezypraminy od 12 do 24 godzin. Ze względu na kardi toksyczny wpływ przy przedawkowaniu oraz liczne interakcje z lekami stosowanymi w wieku podeszłym - diuretykami, lekami naczyniorozszerzającymi i benzodiazepinami, nie powinny być stosowane po 75 r.ż. [Moltke, 1993].

Wśród leków przeciwdepresyjnych od dawna stosowanych w leczeniu depresji, a efektywnie działających w "depresyjnym otępieniu" wymienić należy lek z grupy czteropierścieniowej - mianserynę. Mianseryna jest lekiem o profilu klinicznym uspokajającym, hamującym receptory adrenergiczne 2 oraz 5HT₂. Czas półtrwania wynosi od 21 do 61 godzin z powodu obecności aktywnego metabolitu. Niewątpliwymi korzyściami stosowania mianseryny jest minimalne działanie antycholinergiczne i niska kardi toksyczność w porównaniu z klasycznymi lekami przeciwdepresyjnymi. U osób w wieku podeszłym problemem czasem staje się nadmierna sedacja i wpływ na ciśnienie tętnicze krwi [Phanjoo, 1991].

Bezpieczne leki w leczeniu zespołów depresyjnych wieku podeszłego u chorych bez otępienia i z współistniejącym otępieniem powinny charakteryzować się następującymi cechami:

- farmakokinetyką nie zmieniającą się w zależności od wieku chorego,
- nielicznymi interakcjami z innymi lekami,
- bezpieczeństwem dawkowania z powodu stosowania innych leków (krótki czas półtrwania, niewielkie objawy niepożądane) [Katona, 1994].

Do leków, które częściowo spełniają wymienione wymagania należą inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny (SI-5HT) [Swinkels, 1995, Montgomery, 1995]. Za szczególnie bezpieczne w praktyce klinicznej uważa się citalopram, fluwoksaminę i paroksetynę [Gottfries, 1992, Grimsley, 1992, Anderson, 1994]. Szczególnie długi czas półtrwania fluoksetyny nie uniemożliwia jej stosowania, lecz wymaga szczególnych warunków stanu zdrowia chorego, tj. nieobecności poważnych chorób somatycznych, z powodu których podawane są leki wchodzące z fluoksetyną w interakcje lub w przypadku obecności chorób somatycznych, względnej stabilności stanu zdrowia, nie wymagającego szybkiej zmiany stosowanych leków.

W ostatnich badaniach nad efektywnością fluoksetyny w zespołach depresyjnych wieku podeszłego stwierdza się, że działanie jej jest szybkie, już w pierwszym tygodniu leczenia [Holman, 1994a, Holman, 1994b].

W podejściu terapeutycznym do depresji współwystępującej z zespołem otępiennym typu alzheimerowskiego zwraca się uwagę, że SI-5HT nie tylko wpływają na depresję, ale także na zaburzenia zachowania spowodowane niedoborem serotoniny.

Podobne objawy niepożądane występują w czasie stosowania odwracalnego inhibitora MAO - moklobemidu (nudności, bóle głowy, pobudzenie). Stwierdzono, że efektywność terapeutyczna tego leku jest podobna do omawianej poprzednio grupy leków, natomiast częściej występował niepokój i podniecenie [Bocksberger, 1993].

Zwraca się uwagę na fakt, że rozpoznawanie depresji i różnicowanie z zespołem otępiennym ma duże znaczenie kliniczne. Wobec nieuleczalności chorób zwyrodnieniowych mózgu rozpoznanie depresji oznacza możliwość zastosowania skutecznej terapii pomagającej choremu i zmniejszającej uczucie lęku u rodziny. W badaniach stwierdzono korzystny wpływ terapeutyczny EW na zespoły depresyjne współistniejące z otępieniem [Demuth, 1980, Thomas, 1995]. Chociaż nie ma

bezwzględnych przeciwwskazań do stosowania EW w zespołach depresyjnych z współistniejącymi zaburzeniami poznawczymi, to należy zachować jak najdalej idącą ostrożność. EW nie powinny być stosowane w przypadku zlokalizowanych zmian mózgu, potwierdzonych badaniami dodatkowymi (jądro ogoniaste, zwoje podstawy) [Figiel, 1990]. U takich chorych występują nie tylko częste po EW zaburzenia pamięci wstecznej i następcej, ale także zaburzenia świadomości (u 17%). Wyniki badań sugerują, że zmiany podkorowe mogą być czynnikiem zwiększającym ryzyko wystąpienia wszystkich objawów niepożądanych - zaburzeń pamięci, majaczenia, nasilenia dolegliwości somatycznych [Mulsant, 1991]. Tak więc, wskazania do stosowania EW w "depresyjnym otępieniu" powinny ograniczyć się tylko do głębokich, psychotycznych depresji mylnie rozpoznanych jako otępienie. Uzyskać wtedy można znaczącą poprawę funkcji poznawczych [Hansen, 1991, Stoudemire, 1995].

Zasady leczenia chorych depresyjnych z otępieniem są takie same jak chorych depresyjnych w wieku podeszłym bez otępienia. Badania wykazują, że 60% chorych odpowiada na terapię. W ostatnich badaniach zwraca się jednak uwagę na fakt, że stosowanie agonistów cholinergicznym i inhibitorów ACh w otępieniu może wywołać lub nasilić depresję [Kapen, 1986]. Obserwowano także nasilenie depresji po stosowaniu cholinergicznym agonistów muskarynowych [Whitehouse, 1988].

WNIOSKI

Na podstawie wyników badań ostatnich lat można nieco zmienić rozważania Krala i Reiflera na temat związków pomiędzy depresją i otępieniem [Kral, 1983, Reifler, 1982] i ująć je w następującej formie:

1. Zarówno depresja jak i otępienie mają wspólne podłoże anatomiczne charakteryzujące się rozsianymi zaburzeniami funkcjonowania ośrodków podkorowych, być może mają wspólną patogenezę w postaci

- nadaktywności osi podwzgórze-przysadka-nadnercza.
2. Zaburzenia funkcji poznawczych występujące w depresji i otępieniu o nasileniu niewielkim są podobne i zależą od lokalizacji zmian.
 3. Depresja może być wczesnym objawem otępienia nie tylko w rozpoznanych chorobach uszkadzających o.u.n. (udar, choroba Parkinsona, choroba Alzheimerera), ale także w głęboko zlokalizowanej patologii mózgu bez towarzyszących objawów klinicznych.
 4. W wieku podeszłym nasilenie zmian w o.u.n. jest częścią fizjologii, ale może mieć patoplastyczny wpływ na obraz depresji zmieniając go z "typowego" na "atypowy".
 5. Wobec niejasności patogenezy objawów depresji i otępienia o niewielkim nasileniu, konieczna jest niezwykle dokładna diagnostyka ośrodkowego układu nerwowego.
 6. W przypadku niemożności odróżnienia objawów depresji od otępienia lub współistnienia tych objawów powinno się rozważyć leczenie przeciwdepresyjne.
 7. W przypadku podejrzenia zaburzeń funkcji poznawczych u chorego depresyjnego w wieku podeszłym, w celu oceny deterioracji poznawczej, powinno się ponownie ocenić stan chorego po 3-6 miesiącach.

PIŚMIENNICTWO

1. Abbas M.A., Sahakian B.J., Levy R.: Neuropsychological deficits and CT scan changes in elderly depressives. *Psychol. Med.* 1990, 20, 507-520.
2. Agren H., Reibring L.: PET studies of presynaptic monoamine metabolism in depressed patients and healthy volunteers. *Pharmacopsychiatry* 1994, 27, 2-6.
3. Allister T.W.: Overview: Pseudodementia. *Am. J. Psychiatry* 1983, 140, 528-533.
4. Altshuler L.L., Conrad A., Hauser P., Li X., Guze B.H., Denikoff K., Tourtellotte W., Post R.: Reduction of temporal lobe volume in bipolar disorder: a preliminary report of magnetic resonance imaging. *Arch. Gen. Psychiatry* 1991, 48, 482-483.
5. Anderson I.M., Tomenson B.M.: The efficacy of selective serotonin re-uptake inhibitors in depression: a meta-analysis of studies against tricyclic antidepressants. *J. Psychopharmacol.* 1994, 4, 238-249.
6. Arie T.: Pseudodementia. *Medical J.* 1983, 286, 1301-1302.
7. Azorin M., Mattei J.P.: Les pseudo-demences. *L'Encephale.* 1983, 9, 175-191.
8. Ballard C.G., Cassidy G., Bannister C., Mohan R.N.C.: Prevalence, symptom profile and aetiology of depression in dementia sufferers. *J. Affect. Disord.* 1993, 29, 1-6.
9. Bella R., Biondi R., Raffaele R., Pennisi G.: Effect of acetyl-L-carnitine on geriatric patients suffering from dysthymic disorders. *Int. J. Clin. Pharmacol. Res.* 1990, 6, 355-360.
10. Beręsewicz M., Koszewska I., Pużyński S., Dudek W., Poniatowska R., Kryst-Widźgowska T., Krawczyk R.: Stan ośrodkowego układu nerwowego osób z rozpoznaniem choroby afektywnej dwubiegunowej oraz schizofrenii oceniany metodą rezonansu magnetycznego (MRI). *Post. Psychiatr. Neurol.* 1995, 4, 373-380.
11. Blumenthal M.D.: Depressive illness in old age: getting behind the mask. *Geriatrics* 1980, 4, 34-43.
12. Bocksberger J.P., Gachoud J.P., Richard J.: Comparison of the efficacy of moclobemide and fluvoxamine in elderly patients with severe depressive episode. *Eur. Psychiatr.* 1993, 8, 319-324.
13. Bolla-Wilson K., Robinson R.G., Starkstein S.E., Boston J., Price T.R.: Lateralization of dementia of depression in stroke patients. *Am. J. Psychiatry* 1989, 146, 627-634.
14. Caine E.D.: Pseudodementia. *Arch. Gen. Psychiatry* 1981, 38, 1359-1364.
15. Cipolli C., Neri M., Andermarcher E.: Self rating and objective memory testing of normal and depressed elderly. *Aging Milano* 1990, 2, 39-48.
16. Coffey C.E., Wilkinson W.E., Weiner R.D., Parashos I.A., Djang W.T., Webb M.C., Figiel G.S., Spritzer C.E.: Quantitative cerebral anatomy of depression: a controlled magnetic resonance imaging study. *Arch. Gen. Psychiatry* 1993, 50, 7-16.
17. Cole J.O., Branconnier R., Salomon M., Dessain E.: Tricyclic use in the cognitively impaired elderly. *J. Clin. Psychiatry* 1983, 44, 14-19.
18. Cummings J.L., Miller B., Hill M.A., Neshkes R.: Neuropsychiatric aspects of multiinfarct dementia and dementia of the Alzheimer type. *Arch. Neurol.* 1987, 44, 389-393.
19. Cummings J.L., Ross W., Absher J., Gornbein J., Hadjiaghai L.: Depressive symptoms in Alzheimer disease: assessment and determinants. *Alz. Dis. Assoc. Disord.* 1995, 9, 87-93.
20. Demuth G.W., Rand B.S.: Atypical major depression in a patient with severe primary degenerative dementia. *Am. J. Psychiatry* 1980, 137, 1609-1610.
21. Donnelly E.F., Murphy D.L., Goodwin F.K., Waldman I.N.: Intellectual function in primary affective disorder. *Brit. J. Psychiatry* 1982, 140, 633-636.
22. Dooneief G., Mirabello E., Bell K.: An estimate of the incidence of depression in Parkinson's disease. *Arch. Neurol.* 1992, 49, 305-307.
23. Dupont R.M., Jernigan T.L., Butters N., Delis D., Hesselink J.R., Heindel W., Gilin J.C.: Subcortical abnormalities detected in bipolar affective disorder using magnetic resonance imaging. *Arch. Gen. Psychiatry* 1990, 47, 55-59.

24. Dupont R.M., Jernigan T.L., Heindel W., Butters N., Shafer K., Wilson T., Hesselink J., Gilin C.: Magnetic resonance imaging and mood disorders. *Arch. Gen. Psychiatry*, 1995, 52, 747-755.
25. Eastwood M.R., Rifat S.L., Nobbs H.: Mood disorder following cerebrovascular accident. *Br. J. Psychiatry* 1989, 154, 195-200.
26. Fassbender K., Schmidt R., Mosner R., Daffertshofer M., Hennerici M.: Pattern activation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in acute stroke. Relation to acute confusional state, extent of brain damage and clinical outcome. *Stroke* 1994, 25, 1105-1108.
27. Feehan M., Knight R.G., Partridge F.M.: Cognitive complaint and test performance in elderly patients suffering from depression or dementia. *Int. J. Ger. Psychiatr.* 1991, 6, 287-293.
28. Feinberg T., Goodman B.: Affective illness, dementia and pseudodementia. *J. Clin. Psychiatry* 1984, 45, 99-103.
29. Fichter M.M., Bruce M.L., Schroppel H., Meller I., Merikangas K.: Cognitive impairment and depression in the oldest old in a German and in U.S. communities. *Eur. Arch. Psychiatr. Clin. Neurosci.* 1995, 245, 319-325.
30. Figiel G.S., Krishnan K.R.R., Doraiswamy P.M.: Subcortical structural changes in ECT-induced delirium. *J. Ger. Psychiatr. Neurol.* 1990, 3, 172-176.
31. Flor-Henry P.: On certain aspects of the localization of the cerebral systems regulating and determining emotion. *Biol. Psychiatry* 1979, 14, 677-698.
32. Folstein M.F., McHugh P.R.: Dementia syndrome of depression in Alzheimer's disease: senile dementia and related disorders. (wyd. Katzman R., Terry R.D., Bick K.L.) Raven Press, New York 1978.
33. Foreman P.J., Perez-Polo J.R., Angelucci L., Ramacci M.T., Tagliatalata G.: Effects of acetyl-L-carnitine treatment and stress exposure on the nerve growth factor receptor mRNA level in the central nervous system of aged rats. *Prog. Neuropsychopharm.* *Biol. Psychiatr.* 1995, 19, 117-133.
34. Gottfries C.G., Karlsson I., Nyth A.L.: Treatment of depression in elderly patients with and without dementia disorders. *Int. Clin. Psychopharmacol.* 1992, 6, suppl. 5, 55-64.
35. Gilles C.: Demence-depression: quelles relations? De la pseudodémence dépressive à la pseudodépression dementielle. *Rev. Med. Brux.* 1994, 15, 296-299.
36. Grimsley S.R., Jann M.W.: Paroxetine, sertraline and fluvoxamine: new selective serotonin reuptake inhibitors. *Clin. Pharmacy* 1992, 11, 930-957.
37. Grunhaus L., Dilsaver S., Greden J.F., Carroll B.J.: Depressive pseudodementia: A suggested diagnostic profile. *Biol. Psychiatry* 1983, 18, 215-225.
38. Habrat E., Pużyński S., Beresewicz M., Koszewska I., Kryst-Widźgowska T., Poniatowska R.: Funkcjonalna asymetria półkul mózgowych u osób z chorobą afektywną dwubiegunową a wyniki badania o.u.n. metodą rezonansu magnetycznego. *Post. Psychiatr. Neurol.* 1995, 4, 401-408.
39. Hansen P.E.: Spontaneous seizures improve severe dementia conditions. *Dementia contra depression-induced pseudodementia and electric stimulation therapy of depressed patients with epilepsy.* *Ugeskr. Laeger.* 1991, 153, 3153-3154.
40. Hasher L., Zacks R.T.: Automatic and effortful processes in memory. *J. Exp. Psychol. (Gen.)* 1979, 109, 356-388.
41. Henry G.M., Weingartner H., Murphy D.L.: Influence of affective states and psychoactive drugs on verbal learning and memory. *Am. J. Psychiatry* 1973, 130, 966-971.
42. Hertel L., Hardin T.S.: Remembering with and without awareness in a depressed mood: Evidence of deficits in initiative. *J. Exp. Psychol. (Gen.)* 1990, 119, 45-59.
43. Holman S.L., Tollefson G.D.: Onset of action in depressed patients treated with fluoxetine or placebo. *Neuropsychopharmacol.* 1994 a, 10, 3s, 162s.
44. Holman S.L., Pande A.C., Tollefson G.D., Bosomworth J.C., Heiligenstein J.H.: Fluoxetine vs placebo for elderly depressed patients. *Neuropsychopharmacol.* 1994 b, 10, 3s, 163s.
45. Jaracz J., Rajewski A., Junik R., Sowiński J.: Assessment of regional cerebral blood flow during major depressive episode and in remission using the 99m-Tc-HMPAO Photon Emission Tomography (SPECT). *Homeostasis* 1995, 36, suppl. 1, 69.
46. Junque C., Pujol J., Vendrell P., Bruna O., Jodar M., Ribas J.C., Vinas J., Capdevila A., Martí-Vilalta J.L.: Leukoaraiosis on magnetic resonance imaging and speed of mental processing. *Arch. Neurol.* 1990, 47, 151-156.
47. Kahn R.L., Zarit S.H., Hilbert N.M., Niederehe G.: Memory complaint in the aged. *Arch. Gen. Psychiatry* 1975, 32, 1569-1573.
48. Kapen S., Fleming P.D., Drachman D.A.: Cholinergic enhancement and REM sleep latency in the aged: lecithin does not reproduce physostigmine effect. *Neurology* 1986, 36, 1079-1083.
49. Katona C.L.E.: Depression in old age. John Wiley & Sons Ltd., Chichester 1994.
50. Katz I.R., Simpson G.M., Curlik S.M.: Pharmacologic treatment of major depression for elderly patients in residential care settings. *J. Clin. Psychiatry* 1990, 51, suppl. 7, 41-47.
51. Kerry R.J., McDermott C.M., Orme J.E.: Affective disorders and cognitive performance. *J. Affect. Disord.* 1983, 5, 349-352.
52. Kiloh L.G.: Pseudodementia. *Acta Psychiatr. Scand.* 1961, 37, 336-361.
53. Koh S.D., Wolpert E.A.: Memory scanning and retrieval in affective disorders. *Psychiat. Res.* 1983, 8, 289-297.
54. Kral V.A.: The relationship between senile dementia (Alzheimer type) and depression. *Can. J. Psychiatry* 1983, 28, 304-306.
55. Kral V.A., Emery O.O.: Long-term follow-up of depressive pseudodementia of the aged. *Can. J. Psychiatry* 1989, 34, 445-446.
56. Krishnan K.R., McDonald W.M., Escalona P.R., Doraiswamy P.M., Na C., Husain M.M., Figiel G.S., Boyko O.B., Ellinwood E.H., Nemeroff C.B.: Magnetic resonance imaging of the caudate nuclei in

- depression: preliminary observations. *Arch. Gen. Psychiatry* 1992, 49, 553-557.
57. Lamping D.L., Spring B., Gelenberg A.J.: Effects of two antidepressants on memory performance in depressed outpatients: a double blind study. *Psychopharmacology* 1984, 84, 254-261.
 58. Lazarus L.W., Newton N., Cohler B.: Frequency and presentation of depressive symptoms in patients with primary degenerative dementia. *Am. J. Psychiatry* 1987, 144, 41-45.
 59. Lebert F., Pasquier F., Steinling M., Petit H.: Affective disorders related to SPECT patterns in Alzheimer's disease: A study of emotionalism. *Int. J. Ger. Psychiatry* 1994, 9, 327-329.
 60. Lesser I.M., Mena I., Boone K.B., Miller B.L., Mehlinger C.M., Wohl M.: Reduction of cerebral blood flow in older depressed patients. *Arch. Gen. Psychiatry* 1994, 51, 677-686.
 61. Mauri M., Sinfioriani E., Bono G., Vignati F., Berselli M.E., Attanasio R., Nappi G.: Memory impairment in Cushing's disease. *Acta Neurol. Scand.* 1993, 87, 52-55.
 62. McEwen B.S.: Re-examination of the glucocorticoid hypothesis of stress and aging. *Prog. Brain Res.* 1992, 93, 365-383.
 63. Mayeux R., Stern Y., Williams J.B.W.: Clinical and biochemical pictures of depression in Parkinson's disease. *Am. J. Psychiatry* 1986, 143, 756-759.
 64. Mendez M.F., Mastri A.R., Sung J.H.: Neuropathologically confirmed Alzheimer's disease: Clinical diagnoses in 374 cases. *J. Geriatr. Psychiatr. Neurol.* 1991, 4, 26-29.
 65. Meredith C.H., Feighner J.P., Hendrickson G.: A double-blind comparative evaluation of the efficacy and safety of nomifensine, imipramine and placebo in depressed geriatric outpatients. *J. Clin. Psychiatry* 1984, 45, 73-77.
 66. Miller W.R.: Psychological deficit in depression. *Psychol. Bull.* 1975, 82, 238-260.
 67. Miller E., Lewis P.: Recognition memory in elderly patients with depression and dementia. A signal detection analysis. *J. Abnorm. Psychol.* 1977, 86, 84-86.
 68. Moltke von L.L., Greenblatt D.J., Shader R.I.: Clinical pharmacokinetics of antidepressants in the elderly. *Clin. Pharmacokinet.* 1993, 24, 141-160.
 69. Montgomery S.A., Kasper S.: Comparison of compliance between serotonin reuptake inhibitors and tricyclic antidepressants a meta-analysis. *Int. Clin. Psychopharmacol.* 1995, 9, suppl. 4, 33-40.
 70. Mulsant B.H., Rosen J., Thornton J.E., Zubenko G.S.: A prospective naturalistic study of electroconvulsive therapy in late-life depression. *J. Ger. Psychiatr. Neurol.* 1991, 4, 3-13.
 71. Niederehe G., Yoder C.: Metamemory perceptions in depression of young and older adults. *J. Nerv. Ment. Dis.* 1989, 177, 4-14.
 72. Nussbaum P.D.: Pseudodementia: a slow death. *Neuropsychol. Rev.* 1994, 4, 71-90.
 73. Pearlson G.D., Ross C.A., Lohr W.D., Rovner B.W., Chase G.A., Folstein M.F.: Association between family history of affective disorder and the depressive syndrome of Alzheimer's disease. *Am. J. Psychiatry* 1990, 147, 452-456.
 74. Phanjo A.L., Wonnacott S., Hodgson A.: Double-blind comparative multi-centre study of fluvoxamine and mianserin in the treatment of major depressive episode in elderly people. *Acta Psychiatr. Scand.* 1991, 83, 476-479.
 75. Post F.: Somatic and psychic factors in the treatment of the elderly psychiatric patients. *J. Psychosom. Res.* 1966, 10, 13-19.
 76. Pużyński S.: Depresje. PZWL, Warszawa 1979.
 77. Pużyński S.: Zaburzenia afektywne. W: Pużyński S., Beręsewicz M. (red.): *Zasady rozpoznawania i leczenia zaburzeń psychicznych.* IPiN, Warszawa 1993.
 78. Pużyński S., Beręsewicz M., Koszewska I., Habrat E., Kalinowski A., Poniatowska R., Kozłowski P.: Struktury limbiczne o.u.n. u osób z chorobą afektywną dwubiegunową w obrazie MRI. *Post. Psychiatr. Neurol.* 1995a, 4, 391-400.
 79. Pużyński S., Beręsewicz M., Koszewska I., Bidziński A., Jernajczyk W., Habrat E., Poniatowska R.: Przebieg choroby afektywnej dwubiegunowej a stan o.u.n. oceniany metodą rezonansu magnetycznego. *Post. Psychiatr. Neurol.* 1995b, 4, 381-390.
 80. Rabins P.V.: The prevalence of reversible dementia in a psychiatric hospital. *Hosp. Community Psychiatry* 1981, 32, 490-492.
 81. Rabins P.V.: Reversible dementia and the misdiagnosis of dementia: A review. *Hosp. Community Psychiatry* 1983, 34, 830-835.
 82. Rabins P.V., Merchant A., Nestadt G.: Criteria for diagnosing reversible dementia caused by depression: validation by 2-year follow-up. *Br. J. Psychiatry* 1984, 144, 488-492.
 83. Reding M., Haycox J., Blass J.: Depression in patients referred to a dementia clinic. A three year prospective study. *Arch. Neurol.* 1985, 42, 894-896.
 84. Reifler B.V., Larson E., Hanley R.: Coexistence of cognitive impairment and depression in geriatric outpatients. *Am. J. Psychiatry* 1982, 139, 623-629.
 85. Reifler B.V., Larson E., Teri L., Poulsen M.: Dementia of Alzheimer's type and depression. *J. Am. Geriatr. Soc.* 1986, 34, 855-859.
 86. Reus V.I.: Hormonal Mediation of the memory disorder in depression. *Drug. Develop. Res.* 1984, 4, 489-500.
 87. Reynolds C.F., Kupfer D.J., Hoch C.C.: Two-year follow-up of elderly patients with mixed depression and dementia. Clinical and electroencephalographic sleep findings. *J. Am. Geriatr. Soc.* 1986, 34, 793-799.
 88. Robinson R.G., Bolla-Wilson K., Kaplan E., Lipsey J., Price T.R.: Depression influences intellectual impairment in stroke patients. *Br. J. Psychiatry* 1986, 148, 541-547.
 89. Ross R.J., Smallberg S., Weigartner H.: The effects of desmethylimipramine on cognitive function in healthy subjects. *Psychiatry Res.* 1984, 12, 89-97.
 90. Rubin E.H.: Depression and dementia. W: Morris J.C. (red.): *Handbook of dementing illness.* M.Drecker, New York 1994, 477-495.

91. Rubinow D.R., Post R.M., Savard R., Gold P.W.: Cortisol Hypersecretion and cognitive impairment in depression. *Arch. Gen. Psychiatry* 1984, 41, 279-283.
92. la Rue A.: Depression. W: Aging and neuropsychological assessment. Plenum Press, New York 1992.
93. Sano M., Stern Y., Williams J., Cote L., Rosentein R., Mayeux R.: Coexisting dementia and depression in Parkinson's disease. *Arch. Neurol.* 1989, 46, 1284-1286.
94. Saward R.J., Rey A.C., Post R.M.: Halstead-Reitan category test in bipolar and unipolar affective illness. Relationship to age and place of illness. *J. Nerv. Ment. Dis.* 1989, 168, 297-304.
95. Shraberg D.: The myth of pseudodementia: Depression and aging brain. *Am. J. Psychiatry* 1978, 135, 601-603.
96. Shraberg D.: Questioning the concept of pseudodementia. *Am. J. Psychiatry* 1980, 137, 260.
97. Starkstein S.E., Robinson R.G.: Affective disorders and cerebral vascular disease. *Br. J. Psychiatry* 1989, 154, 70-182.
98. Sternberg D.E., Jarvik M.E.: Memory functions in depression. *Arch. Gen. Psychiatry* 1976, 33, 219-224.
99. Stoudemire A., Hill C.D., Morris R., Dalton S.T.: Improvement in depression-related cognitive dysfunction following ECT. *J. Neuropsychiatr. Clin. Neurosci.* 1995, 7, 31-34.
100. Stromgren L.S.: The influence of depression on memory. *Acta Psychiatr. Scand.* 1977, 56, 109-128.
101. Swinkels J.A., Jonghe de F.: Safety of antidepressants. *Int. Clin. Psychopharmacol.* 1995, 9, suppl. 4, 19-25.
102. Tarback A.F., Paykel E.S.: Effects of major depression on the cognitive function of younger and older subjects. *Psychol. Med.* 1995, 25, 285-296.
103. Thomas P., Vaiva G., Maron M., Baux P., Notardonato L., Dutoit D., Luillier C., Steinling M., Goude-mand D.: SPECT and treatment response in major depression. *Homeostasis* 1995, 36, suppl. 1, 145.
104. Watanabe Y., Gould E., Danies D., Cameron H., McEwen B.S.: Tianeptine attenuates stress induced morphological changes in the hippocampus. *Eur. J. Pharmacol.* 1992, 588, 341-345.
105. Weingartner H., Silberman E.: Models of cognitive impairment: Cognitive changes in depression. *Psychopharmacol. Bull.* 1982, 18, 27-42.
106. Wells C.E.: Pseudodementia. *Am. J. Psychiatry* 1979, 136, 521-523.
107. Whitehouse P.J.: Intraventricular bethanechol in Alzheimer's disease: a continuing controversy. *Neurology* 1988, 38, 307-308.
108. Wragg R.E., Jeste D.V.: Overview of depression and psychosis in Alzheimer's disease. *Am. J. Psychiatry* 1989, 146, 577-587.
109. Zhang M., Katzman R., Salmon D.: The prevalence of dementia and Alzheimer's disease in Shanghai, China: Impact of age, gender and education. *Ann. Neurol.* 1990, 27, 428-437.
110. Zimmer R., Lauter H.: Zum problem der depressiven pseudodemenz. *Z. Gerontol.* 1984, 17, 109-112.
111. Zweig R.M., Ross C.A., Hedreen J.C., Steele C., Gardillo J.L., Whitehouse P.J., Folstein M., Price D.L.: The neuropathology of aminergic nuclei in Alzheimer's disease. *Ann. Neurol.* 1988, 24, 232-242.

*Adres: Dr Tadeusz Parnowski, II Klinika Psychiatryczna IPiN,
Al. Sobieskiego 119, 02-957 Warszawa*