

Metodologie měření kognitivního deficitu u depresivní poruchy

Methodology of cognitive impairment assessment in depressive disorder

Souhrn

Přehledový článek se zaměřuje na shrnutí dosavadních zjištění ke kognitivnímu narušení, které je přítomno u většiny pacientů s depresivní poruchou. Kognitivní dysfunkci lze považovat za jednu ze základních skupin příznaků depresivní poruchy a je jedním z hlavních určujících faktorů funkčního selhávání pacientů. Kognitivní dysfunkce jako jádrová oblast depresivní poruchy postihuje více kognitivních domén, je heterogenní a je jak objektivní, tak i subjektivní, což ztěžuje rutinní skríníng. Dosud neexistuje všeobecný konsenzus ve volbě testových metod a v doporučeném postupu testování kognitivních funkcí u depresivní poruchy. Testy, které jsou často využívány pro měření kognitivních funkcí u depresivní poruchy, nebyly vyvinuty pro tuto populaci pacientů. Nejčastěji obecně používané skríníngové nástroje jako Mini Mental State Examination (MMSE), Addenbrookský kognitivní test (Addenbrooke's Cognitive Examination; ACE-R) či Montrealský kognitivní test (Montreal Cognitive Assessment; MoCA) se ukazují jako málo citlivé a nespecifické. Vhodnější se jeví testové metody měřící kognitivní domény nejčastěji postižené u depresivní poruchy, zejména epizodickou paměť, exekutivní funkce a rychlost zpracování. Testové metody vyvinuté primárně pro pacienty s depresivní poruchou jsou University of California San Diego Performance-Based Skills Assessment (UPSA), THINC-Integrated Tool (THINC-it) a Screen for Cognitive Impairment in Psychiatry-Depression (SCI-P). V dalším výzkumu je nutné zaměřit se na skríníng i samotné měření kognitivního deficitu a jeho změn.

Abstract

This review article summarizes current information about cognitive impairment present in most of the patients with major depression. Cognitive impairment could be considered as one of the primary group of symptoms of depressive disorder and is one of the main factors in functional impairment in this patient population. Cognitive dysfunction affects more cognitive domains, is heterogeneous and is both subjective and objective. These facts complicate basic screening. There is no widely accepted consensus in the choice of test methods and in guidelines on cognitive assessment in depressive disorder. Tests which are mostly used for cognitive assessment in depressive disorder, were not created for this patient population. Moreover, basic screening methods such as Mini Mental State Examination (MMSE), Addenbrooke Cognitive Examination (ACE-R), or Montreal Cognitive Assessment (MoCA) are not sufficient in their sensitivity and specificity. Tests which appear more suitable in this disorder are those measuring cognitive domains most affected in depressive disorder – especially episodic memory, executive functions and processing speed. Test methods developed primarily for patients with a depressive disorder are University of California San Diego Performance-Based Skills Assessment (UPSA), THINC-Integrated Tool (THINC-it) and Screen for Cognitive Impairment in Psychiatry-Depression (SCI-P). Further research should address mostly systematic screening and assessment of cognitive impairment specific for depressive disorder and its changes.

Úvod

Depresivní porucha je komplexní psychické onemocnění s vícečetnými skupinami příznaků, vč. emocionálních, kognitivních a fyzických symptomů. Od roku 2005 výrazně vzrostla incidence depresivního onemoc-

nění téměř o 20 % [1] a průměrná celoživotní prevalence se odhaduje na 14,6 % [2]. Onemocnění je také spojeno s vysokou mírou rekurence, mnohdy rezistencí na léčbu a významnou morbiditou. Depresivní porucha je celosvětově považována za hlavní

příčinu pracovní neschopnosti u dospělé populace [3].

Depresivní onemocnění je spojeno s výrazným funkčním narušením. Jednou ze základních příčin funkčního narušení je ovlivnění kognitivních funkcí, resp. přítomnost

Redakční rada potvrzuje, že rukopis práce splnil ICMJE kritéria pro publikace zasílané do biomedicínských časopisů.

The Editorial Board declares that the manuscript met the ICMJE "uniform requirements" for biomedical papers.

S. Fedorová, E. Bartečků,
J. Hořínková

Psychiatrická klinika LF MU a FN Brno



MUDr. Elis Bartečků, Ph.D.

Psychiatrická klinika

LF MU a FN Brno

Jihlavská 20

625 00 Brno

e-mail: ebartecku@gmail.com

Přijato k recenzi: 11. 9. 2019

Přijato do tisku: 7. 1. 2020

Klíčová slova

depresivní porucha – kognitivní deficit – psychologické testy

Key words

depressive disorder – cognitive dysfunction – psychological tests

kognitivní poruchy. Z dosavadních výsledků studií vyplývá, že afektivní poruchy mohou být stejně jako psychotické poruchy či primárně kognitivní poruchy spojovány s charakteristickým obrazem kognitivního narušení [4–6]. Přítomnost kognitivního deficitu tedy není specifická pro depresivní poruchu, charakteristický ale může být jeho profil, rozvoj v čase, závislost na věku a na jiných depresivních příznacích [5].

Stav kognitivních funkcí se zdá být také zásadním faktorem ovlivňujícím návrat pacienta zpět do funkční normy, a tedy např. i návrat do zaměstnání. Narušení kognice lze zaznamenat u pacientů nejen v akutní fázi onemocnění, ale i po zaléčení afektivních příznaků, což vede k prodloužení pracovní neschopnosti i po dosažení remise [7,8]. Výše zmíněné skutečnosti naznačují, že samotný ústup depresivních příznaků nemusí být dostačující k návratu do plně produktivního života. Z tohoto pohledu se naskytá otázka, zda by kognitivní příznaky neměly být v budoucnu rovněž zahrnuty do konceptu funkční remise. Také to zdůrazňuje skutečnost, že vedle primárních příznaků poruchy nálady by důležitým cílem terapie měl být také kognitivní deficit. Studie hodnotící časový průběh nástupu onemocnění poukazují na to, že u některých jedinců mohou kognitivní dysfunkce v klinickém obrazu předcházet rozvoji depresivní symptomatologie [9].

Je pravděpodobné, že kognitivní narušení nevychází pouze z aktuálního stavu depresivního onemocnění („state marker“), jak na něj bylo doposud nahlíženo, ale že se jedná o rys samotné depresivní poruchy („trait marker“). Jinými slovy, že kognitivní narušení není závislé na aktuální tíži depresivní epizody a že po dosažení remise se kognitivní funkce nemusí navrátit do stavu před prokuknutím poruchy.

Kognitivní poruchy často tvoří reziduální příznaky, významně negativně zasahují do každodenního fungování pacientů, jsou odpovědné za snížení psychosociální fungování a přispívají k funkčnímu oslabení a následnému selhávání pacienta [10,11]. Přetrvávající kognitivní narušení i ve fázi remise může dle závěrů studie autorů Richard-Devantoy et al podněcovat k suicidálním myšlenkám [12]. Z dalších dosavadních zjištění se ukazuje, že přítomnost kognitivní dysfunkce v remisi může dále ovlivňovat emocionální a sociální vulnerabilitu pacienta, což může vést ke zvýšení rizika opakování depresivní epizody [13].

Výzkum kognitivních symptomů u deprese byl dlouhodobě pouze sekundárním zájmem, a to i přesto, že se kognitivní narušení může týkat základních neurokognitivních funkcí a může být součástí depresivní symptomatologie v užším slova smyslu. Za takové projevy kognitivního deficitu můžeme považovat narušení pozornosti, narušení paměti, ambivalenci (neschopnost rozhodnout se) a do jisté míry také automatické negativní myšlenky (např. autoakuzace) a dysfunkční postoje (např. snížené sebevědomí nebo beznaděj). Ačkoliv je deprese považována za primárně afektivní poruchu, závěry dostupných studií naznačují, že je také provázena velmi výraznou a klinicky významnou poruchou kognitivních funkcí.

Povědomí o kognitivním deficitu u deprese a metodice jeho měření je významné nejen z důvodu častého výskytu této poruchy a jejího dopadu na pacienty. Z multidisciplinárního hlediska je také důležité zmínit se o častých komorbiditách s některými neurologickými onemocněními (např. RS [14]) a o problematice diferenciální diagnostiky. Zejména u starších pacientů s mírnějším kognitivním narušením a depresivními příznaky může být diferenciální diagnostika obtížná – kognitivní narušení může být důsledkem přítomné deprese, afektivní příznaky ale také mohou být prvním příznakem pozdější demence [15]. U pacientů s unipolární depresí bylo navíc zjištěno zvýšené riziko rozvoje demence [16]. Sledování profilu kognitivního deficitu, jeho změn v čase a jeho závislosti na depresivních příznacích může napomoci v obdobných diagnosticky komplikovaných situacích. Na jedné straně může správná diagnóza depresivní poruchy pomoci zahájit adekvátní léčbu, na druhé straně může časná diagnóza demence vést k časnější intervenci, např. nasazení kognitiva.

Hlavním cílem tohoto článku je uvést přehled dosavadních zjištění týkajících se přítomnosti kognitivní dysfunkce u unipolární depresivní poruchy s důrazem na metodologii měření kognice.

Metoda

Dostupné online databáze Medline a Google Scholar byly hlavním zdrojem informací pro tuto práci. Zaměřili jsme se na klinické studie, přehledové práce a metaanalýzy v rozsahu let od 2007 do 2018 zacílené na problematiku měření kognitivních funkcí u depresivní poruchy. Při vyhledávání byla použita následující klíčová slova: „depresivní

porucha“, „deprese“ v souvislosti s „kognitivní funkce“, „kognitivní deficit“, „kognitivní dysfunkce“, „měření“, „testové baterie“, „metodologie měření“.

Deprese a stav kognice

Za základní kognitivní domény považujeme pozornost, paměť, rychlost zpracování informací, exekutivní funkce, řečové a zrakově-prostorové schopnosti. Kognitivní dysfunkce je definována jako narušení v jednom nebo více aspektech vzájemně propojených kognitivních funkcí. Kognitivní dysfunkce jako jádrová oblast depresivní poruchy postihuje více kognitivních domén a je dle některých autorů progresivní [17].

Narušení kognitivních funkcí lze rozdělit do dvou funkčně příbuzných kategorií, a sice na „horkou“ (hot) a „chladnou“ (cold) kognici. „Horká kognice“ je spojována s emocionálně laděnými kognitivními procesy; tyto funkce jsou ovlivněny emocionálním stavem jedince a obecně souvisí se sociální dezinterpretací, negativním bias a ruminacemi. Způsobuje tedy zkreslení zpracování informací. Zatímco „chladná kognice“ není závislá na emocích a jedná se o narušení v jedné nebo více kognitivních doménách [18]. V rámci „chladné kognice“ pozorujeme nejčastěji narušení týkající se snížené schopnosti exekutivních funkcí, pozornosti, paměti, učení a psychomotorického tempa [8,19,20].

Na základě metaanalýzy, která shrnuje data ze 13 studií a porovnává výsledky dospělých pacientů s první epizodou depresivní poruchy se zdravou kontrolní skupinou, se ukazuje, že pacienti mají signifikantně horší výkon ve více kognitivních doménách. Jedná se zejména o narušené psychomotorické tempo, pozornost, vizuální paměť, exekutivní funkce, verbální fluenci a kognitivní flexibilitu [21]. Ze závěru metaanalýzy, která je naopak zaměřena na pacienty s chronickým průběhem depresivní poruchy, vyplývá, že u této skupiny pacientů dominuje narušení v inhibici odpovědi, kognitivní flexibilitě a sémantické verbální fluenci [22].

Další studie ukazují, že u pacientů, kteří reagovali na terapii antidepresivny, mohou přetrvávat reziduální příznaky, jako jsou nedostatek energie a poruchy spánku [23]. Jako dominantní reziduální příznak se pak ukazuje přetrvávající narušení kognice, což je patrné u 39–44 % pacientů [24]. Snížená koncentrace pozornosti, kapacita paměti a problematické rozhodování (narušené exekutivní funkce) jsou často sledovány u jedinců i ve fázi remise. Výše zmíněné kogni-

ktivní symptomy, které byly po několik let v léčbě poruch nálad opomíjeny, pravděpodobně hrají významnou roli v dosažení symptomatologické remise a funkčním zotavení [25]. Mezi přítomností reziduálních kognitivních symptomů ve fázi remise a léčbou antidepresivy, antipsychotiky, stabilizátory nálady nebo počtem elektrokonvulzí nebyly ovšem nalezeny souvislosti [26].

Kognitivní dysfunkce se jeví jako dominantní příčina celkového funkčního narušení u pacientů s depresivní poruchou, a je tedy možné, že kognitivní narušení by mohlo být lepším prediktorem běžného fungování pacienta než závažnost afektivních symptomů [27].

Doposud mezi studiemi není jednotný názor na to, zda kognitivní narušení souvisí se závažností depresivní symptomatologie. Jsou studie, které zastávají názor, že není zcela jasné, které kognitivní domény jsou ovlivněny depresivní symptomatologií [28]. Na druhou stranu na základě metaanalýzy 69 studií McIntyre et al [29] dochází k závěru, že závažnost depresivní symptomatologie je spojována s narušením zejména v epizodické paměti, exekutivních funkcích a rychlosti zpracování.

Ukazuje se, že opakující se narušení v kognitivních doménách, jako jsou exekutivní funkce, učení, paměť, rychlost zpracování informací a pozornost, souvisí se sníženým psychosociálním fungováním a oslabenými profesními výsledky. Vzhledem k tomu, že stav kognice zahrnuje důležitou fenomenologickou oblast depresivní poruchy, mohou proto narušení v kognitivních funkcích sloužit jako prognostický faktor pro identifikaci rizikových pacientů nebo pro hodnocení nástupu a progresu onemocnění [30]. Na základě výše uvedeného je patrné, že kognice by měla být jednou z důležitých terapeutických priorit u pacientů s depresivní poruchou.

Měření kognitivního deficitu v souvislosti s depresivní symptomatologií

Přítomné kognitivní narušení u deprese je heterogenní, kognitivní dysfunkce je objektivním, ale i subjektivním příznakem onemocnění, což ztěžuje rutinní skrínig. Proces hodnocení kognice lze rozdělit na následující oblasti: skrínig a měření či diagnostiku.

Skrínigové testy slouží k identifikaci přítomnosti kognitivní dysfunkce u jedinců s deficitem a zároveň k vyvrácení této skutečnosti u osob bez kognitivního poško-

Tab. 1. Souhrn neuropsychologických testů [34].

Testy	Kognitivní domény				
	pozornost	rychlost zpracování	bezprostřední paměť	oddálené vybavení	exekutivní funkce
DSST	×	×			×
SCWT	×	×			×
TMT A	×	×			
TMT B	×				×
RAVLT	×		×	×	
SRT	×	×			
CRT	×	×			×
LNST	×		×		×
TDCT	×	×			×

CRT – Výběrový reakční čas; DSST – Test záměny číslic a symbolů; LNST – Test pořadí písmen a čísel; RAVLT – Reyův paměťový test učení; SCWT – Stroopův test; SRT – Prostý reakční čas; TDCT – Test rušení dvou číslic; TMT-A/TMT-B – Test cesty

zení. Nejčastěji používané skrínigové nástroje jako Mini Mental State Examination (MMSE), Addenbrookský kognitivní test (Addenbrook Cognitive Examination; ACE-R), či Montrealský kognitivní test (Montreal Cognitive Assessment; MoCA) se ukazují jako málo citlivé a nespecifické pro zachycení kognitivní poruchy u deprese [31–33]. Tyto nástroje lze hodnotit jako užitečné ve skrínigu středního až těžkého kognitivního narušení, nicméně nemusí adekvátně zachytit a odlišit mírnější kognitivní deficit často přítomný u depresivní poruchy. Z tohoto důvodu nejsou ani vhodné ke sledování změn dynamiky kognice u depresivní poruchy v čase.

Pro identifikaci a případnou následnou léčbu kognitivního deficitu musí být skrínig či měřicí nástroj dostatečně senzitivní, specifický, reliabilní, imunní vůči kultuře, efektu stropu či podlahy. Doposud ovšem neexistuje všeobecně uznávaný konsenzus ve volbě testových metod či přímo v doporučeném postupu testování kognitivních funkcí u depresivní poruchy.

Cílem měřicích (nebo diagnostických) nástrojů je kvantifikovat rozsah zjištěného deficitu. Měřicí nástroje mohou být použity jednorázově anebo k opakovanému měření pro vyhodnocení případné změny deficitu (sledování případného zlepšení nebo naopak zhoršení) v průběhu času s léčbou či bez ní.

Na základě dosavadních zjištění, které kognitivní domény jsou u depresivního onemocnění nejčastěji narušeny, se v současnosti v klinické či výzkumné praxi využívají

buď obecné metody nebo metody vyvinuté pro jiné poruchy, ale měřící ty kognitivní domény, které jsou narušeny u deprese. Souhrn nejčastěji používaných nástrojů, vč. domény, kterou měří, se nachází v tab. 1.

V průběhu posledních let vznikají nové metody pro zhodnocení kognitivních funkcí primárně u depresivní poruchy. Jedná se např. o nástroj University of California San Diego Performance-Based Skills Assessment (UPSA) z roku 2017, který by měl vypovídat o každodenním fungování pacientů na základě pěti funkčních domén: porozumění/plánování, finance, doprava, domácnost, komunikace. Další novější metoda THING-Integrated Tool (THING-it), validizovaná v roce 2016, poskytuje kromě měření klasických domén (exekutivní funkce, rychlost zpracování, paměť, pozornost) také hodnocení psychosociálního narušení, které je u pacientů také patrné. A v neposlední řadě byla loni publikována metoda Screen for Cognitive Impairment in Psychiatry-Depression (SCI-P), která se skládá z pěti subtestů: verbální učení, pracovní paměť, verbální fluence, oddálené vybavení a rychlost zpracování [35].

Metodologické limity v měření kognice

Měření kognitivních změn v této populaci pacientů je náročné z více důvodů. Kognitivní symptomy u deprese, přestože mohou narušovat fungování pacienta, jsou typicky méně závažné než u pacientů se schizofrenií a bipolární poruchou, vyžadují proto

vyšší citlivost, než jaká je u stávajících nástrojů měření [26]. Jak již bylo uvedeno výše, z tohoto důvodu není vhodné použití skriningových metod, jako jsou např. MMSE, ACE-R nebo MoCA. Hodnocení subjektivního stavu kognice je zkresleno emocionálním stavem [36], může být proto ovlivněno příznaky poruchy nálady více než objektivní měření narušení kognice. Subjektivní stížnosti na konkrétní kognitivní obtíže by vždy měly vést k detailnějšímu posouzení jejich závažnosti, a to z několika důvodů. Subjektivní potíže jsou informací o klinicky významné dysfunkci, nicméně vztah mezi subjektivně vnímaným a objektivně měřeným kognitivním narušením se může u různých pacientů lišit [37]. Nejdůležitější důvod ale je, že úprava případného kognitivního narušení zlepšuje celkovou funkční kapacitu pacienta [38].

Bohužel v českých podmínkách stále není k dispozici standardizovaný nástroj pro skrining, měření a diagnostiku kognitivní dysfunkce u depresivní poruchy, který by byl všeobecně přijat ve výzkumné či klinické komunitě. V důsledku toho vznikají četná omezení v souvislosti s heterogenitou a reliabilitou mezi testy. Mnoho dostupných studií zahrnuje ve svých měřeních testy, které hodnotí kognitivní výkon napříč více hlavními kognitivními doménami.

Další limitací může představovat vzájemná závislost jednotlivých kognitivních domén. Kognitivní testy jsou sice často popisovány jako nástroje pro měření specifických kognitivních domén či funkcí. Nicméně mnohdy daná kognitivní doména, která je považována za primární, je ve většině testů do určité míry závislá na nenarušeném výkonu řady „pomocných domén“. Jako příklad lze uvést paměťovou úlohu, kde je úkolem zapamatovat si seznam slov. V tomto bodě sehrává v měření hlavní roli paměť, nicméně neméně důležitá je schopnost jedince kódovat materiál, uchovat ho a poté znovu vybit nové informace. Kapacita kódování ovšem mimo jiné závisí na pozornosti, nové informace prochází pracovní pamětí před samotným uložením do epizodické paměti. A ve výsledku celý výkon v testu závisí na schopnosti porozumět a zapamatovat si instrukce, což je také aspektem paměti a jazykových dovedností [33]. Ve výběru, popřípadě vývoji vhodné testové metody je třeba tuto provázanost kognitivních domén vzít v potaz. Z tohoto pohledu může být nápomocný výzkum biologického substrátu specifického pro kognitivní deficit právě u depresivní po-

ruchy, a to jak na úrovni neuronální, tak na úrovni neuronálních sítí a úrovni funkční [39].

Jak již bylo uvedeno, dostupné testy, které jsou často využívány pro měření kognitivních funkcí u depresivní poruchy, nebyly vyvinuty pro populaci pacientů s tímto onemocněním. Naopak byly určeny k použití u jiných diagnóz, jako jsou demence a schizofrenie. Nicméně např. kognitivní test původně určený pro osoby se schizofrenií nemůže být dostatečně senzitivní i specifický pro charakteristické oblasti kognitivního narušení, které je přítomno u osob s depresivní poruchou [26].

Dalším důležitým limitem jsou metodologické faktory, které mohou ovlivňovat interpretaci získaných dat. Dostupné studie mnohdy zahrnují heterogenní vzorky populace, které se skládají z rozdílných věkových skupin, mají odlišnou definici depresivní epizody a rozdílné charakteristiky onemocnění (např. věk první epizody deprese, doba trvání, počet epizod, subtyp deprese, přítomnost psychotické symptomatologie) a v neposlední řadě se liší v postupu léčby. Další somatické či psychiatrické komorbidity nebývají vždy ve všech studiích kontrolovány [40]. Další limitací je skutečnost, že většina výzkumu se zaměřuje na hodnocení kognitivní dysfunkce po nástupu depresivní epizody a existuje jen málo studií, které by se věnovaly kognitivnímu výkonu před počátkem onemocnění u této populace pacientů.

Významnou limitací pro pravidelné hodnocení kognitivních funkcí pak může představovat také časová náročnost jednotlivých metod. Zkracování procesu neuropsychologického testování za využití testů, které nabízejí dobré psychometrické vlastnosti, a možnost opakování testu je trendem posledních let [41]. Jak je demonstrováno v tab. 1, při použití obecnějších testových metod nebo metod vytvořených pro jiné poruchy může být nutné využít více testových metod, aby byly pokryty všechny domény charakteristicky narušené právě u depresivní poruchy. Tato limitace může být do jisté míry zmírněna jednak vývojem specifických metod pro depresivní poruchu, jednak jejich administrací v podobě počítačových aplikací.

Závěr

Kognitivní dysfunkce lze považovat za jednu ze základních skupin příznaků depresivní poruchy. Toto narušení zahrnuje nejen poruchy pozornosti, myšlení a rozhodování, ale mimo to také jiné aspekty kognitivně-emočních procesů. Z dosavadních zjištění dále plyne,

že kognitivní dysfunkce je jedním z hlavních určujících faktorů funkčního selhávání pacientů.

Rostoucí zájem o kognitivní dysfunkci u depresivní poruchy může napomoci pochopit podstatu depresivní poruchy a zkvalitnit komplexní léčbu tohoto významného onemocnění. Ze širšího pohledu pak může výzkum kognitivního deficitu u depresivní poruchy a jeho specifík napomoci také v diferenciální diagnostice oproti jiným poruchám, u kterých se kognitivní narušení vyskytuje, jako je např. demence.

V dalším výzkumu je vhodné zaměřit se na oba kroky diagnostického procesu – systematický skrining i samotné měření kognitivního deficitu a jeho změn. Budoucí studie a vodítka by tedy měly směřovat ke standardizovanému měření a hodnocení stavu objektivní i subjektivně vnímané kognice u pacientů s depresí.

Pro další posun v této oblasti se jako důležitý jeví zejména vývoj nových metod přímo v rámci populace pacientů s depresivní poruchou. Další možností je samozřejmě adaptování nově vycházejících testů v zahraničí na českou populaci. Problém časové náročnosti vyšetření lze pak řešit nejen vývojem specifických testů, ale také jejich zjednodušováním a využitím trendu elektronizace testových metod.

Finanční podpora

Práce byla podpořena Ministerstvem zdravotnictví České republiky, Institucionální podpora v rámci koncepčního rozvoje výzkumné organizace, MZ ČR – RVO (FNBr, 65269705).

Konflikt zájmů

Autoři deklarují, že v souvislosti s předmětem studie nemají žádný konflikt zájmů.

Literatura

1. World Health Organization. Depression and other common mental disorders: global health estimates 2017. [online]. Available from URL: <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/254610/1/WHO-MSD-MER-2017.2-eng.pdf>.
2. Kessler RC, Bromet EJ. The epidemiology of depression across cultures. *Annu Rev Public Health* 2013; 34: 119–138. doi: 10.1146/annurev-publhealth-031912-114409.
3. Global Burden of Disease Study 2013 Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 301 acute and chronic diseases and injuries in 188 countries 1990–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet* 2015; 386(9995): 743–800. doi: 10.1016/S0140-6736(15)60692-4.
4. Hammar A, Ardal G. Cognitive functioning in major depression – a summary. *Front Hum Neurosci* 2009; 3(26): 1–7. doi: 10.3389/neuro.09.026.2009.
5. Marazziti D, Consoli G, Picchetti M et al. Cognitive impairment in major depression. *Eur J Pharmacol* 2010; 626(1): 83–86. doi: 10.1016/j.ejphar.2009.08.046.

6. Roiser JP, Elliott R, Sahakian BJ. Cognitive mechanisms of treatment in depression. *Neuropsychopharmacology* 2012; 37(1): 117–136. doi: 10.1038/npp.2011.183.
7. Gonda X, Pompili M, Serafini G et al. The role of cognitive dysfunction in the symptoms and remission from depression. *Ann Gen Psychiatry* 2015; 14: 27. doi: 10.1186/s12991-015-0068-9.
8. Baune BT, Air T. Clinical, functional, and biological correlates of cognitive dimensions in major depressive disorder – rationale, design, and characteristics of the cognitive function and mood study (CoFaM-Study). *Front Psychiatry* 2016; 7: 150. doi: 10.3389/fpsy.2016.00150.
9. Airaksinen E, Wahlin A, Forsell Y et al. Low episodic memory performance as a premorbid marker of depression: evidence from a 3-year follow-up. *Acta Psychiatr Scand* 2007; 115(6): 458–465. doi: 10.1111/j.1600-0447.2006.00932.x.
10. Clark M, DiBenedetti D, Perez V. Cognitive dysfunction and work productivity in major depressive disorder. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res* 2016; 16(4): 455–463. doi: 10.1080/14737167.2016.1195688.
11. Fried EI, Nesse RM. The impact of individual depressive symptoms on impairment of psychosocial functioning. *PLoS One* 2014; 9(2): e90311. doi: 10.1371/journal.pone.0090311.
12. Richard-Devantoy S, Ding Y, Lepage M et al. Cognitive inhibition in depression and suicidal behavior: a neuroimaging study. *Psychol Med* 2016; 46(5): 933–944. doi: 10.1017/S0033291715002421.
13. Weightman MJ, Air TM, Baune BT. A review of the role of social cognition in major depressive disorder. *Front Psychiatry* 2014; 5: 179. doi: 10.3389/fpsy.2014.00179.
14. Skokou M, Soubasi E, Gourzis P. Depression in multiple sclerosis: a review of assessment and treatment approaches in adult and pediatric populations. *ISRN Neurol* 2012; 2012: 427102. doi: 10.5402/2012/427102.
15. Leyhe T, Reynolds CF 3rd et al. A common challenge in older adults: Classification, overlap, and therapy of depression and dementia. *Alzheimers Dement* 2017; 13(1): 59–71. doi: 10.1016/j.jalz.2016.08.007.
16. Kessing LV, Andersen PK. Evidence for clinical progression of unipolar and bipolar disorders. *Acta Psychiatr Scand* 2017; 135(1): 51–64. doi: 10.1111/acps.12667.
17. Ragguett RM, Cha DS, Kakar R et al. Assessing and measuring cognitive function in major depressive disorder. *Evid Based Ment Health* 2016; 19(4): 106–109. doi: 10.1136/eb-2016-102456.
18. Roiser JP, Sahakian BJ. Hot and cold cognition in depression. *CNS Spectr* 2013; 18(3): 139–149. doi: 10.1017/S1092852913000072.
19. Ott CV, Bjertrup AJ, Jensen JH et al. Screening for cognitive dysfunction in unipolar depression: validation and evaluation of objective and subjective tools. *J Affect Disord* 2016; 190: 607–615. doi: 10.1016/j.jad.2015.10.059.
20. Motter JN, Pimontel MA, Rindskopf D et al. Computerized cognitive training and functional recovery in major depressive disorder: a meta-analysis. *J Affect Disord* 2016; 189: 184–191. doi: 10.1016/j.jad.2015.09.022.
21. Lee RSC, Hermens DF, Porter MA et al. A meta-analysis of cognitive deficits in first-episode major depressive disorder. *J Affect Disord* 2012; 140(2): 113–124. doi: 10.1016/j.jad.2011.10.023.
22. Wagner KD, Asarnow JR, Vitiello B et al. Out of the black box: treatment of resistant depression in adolescents and the antidepressant controversy. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2012; 22(1): 5–10. doi: 10.1089/cap.2011.0045.
23. Habert J, Katzman MA, Oluboka OJ et al. Functional recovery in major depressive disorder: focus on early optimized treatment. *Prim Care Companion CNS Disord* 2016; 18(5). doi: 10.4088/PCC.15r01926.
24. Conradi HJ, Ormel J, de Jonge P. Presence of individual (residual) symptoms during depressive episodes and periods of remission: a 3-year prospective study. *Psychol Med* 2011; 41(6): 1165–1174. doi: 10.1017/S0033291710001911.
25. McIntyre RS, Lee Y, Mansur RB. Treating to target in major depressive disorder: response to remission to functional recovery. *CNS Spectr* 2015; 20 (Suppl 1): 20–30. doi: 10.1017/S1092852915000826.
26. Russo M, Mahon K, Burdick KE. Measuring cognitive functions in MDD: emerging assessment tools. *Depress Anxiety* 2015; 32(4): 262–269. doi: 10.1002/da.22297.
27. McIntyre RS, Soczynska JZ, Woldeyohannes HO et al. The impact of cognitive impairment on perceived workforce performance: results from the International Mood Disorders Collaborative Project. *Compr Psychiatry* 2015; 56: 279–282. doi: 10.1016/j.comppsy.2014.08.051.
28. Davis MT, DellaGioia N, Matuskey D et al. Preliminary evidence concerning the pattern and magnitude of cognitive dysfunction in major depressive disorder using cogstate measures. *J Affect Disord* 2017; 218: 82–85. doi: 10.1016/j.jad.2017.04.064.
29. McIntyre RS, Lee Y, Carmona NE et al. Characterizing, assessing, and treating cognitive dysfunction in major depressive disorder. *Harv Rev Psychiatry* 2018; 26(5): 241–249. doi: 10.1097/HRP.0000000000000171.
30. Zuckerman H, Pan Z, Park C et al. Recognition and treatment of cognitive dysfunction in major depressive disorder. *Front Psychiatry* 2018; 9: 655. doi: 10.3389/fpsy.2018.00655.
31. Rajji TK, Miranda D, Mulsant BH et al. The MMSE is not an adequate screening cognitive instrument in studies of late-life depression. *J Psychiatr Res* 2009; 43(4): 464–470. doi: 10.1016/j.jpsychires.2008.06.002.
32. McClintock SM, Cullum M, Husain MM et al. Evaluation of the effects of severe depression on global cognitive function and memory. *CNS Spectr* 2010; 15(5): 304–313. doi: 10.1017/s109285290002753x.
33. Harrison, JE. Detecting and measuring cognitive change. In: McIntyre RS, Cha DS (eds). *Cognitive impairment in major depressive disorder. Clinical relevance, biological substrates, and treatment opportunities*. 1st ed. Cambridge: Cambridge University Press 2016: 233–237.
34. Papakostas GI, Culpepper L. Understanding and managing cognition in the depressed patients. *J Clin Psychiatry* 2015; 76(4): 418–425. doi: 10.4088/JCP.13086ahlc.
35. Fiorillo A, Carpinello B, De Giorgi S et al. Assessment and management of cognitive and psychosocial dysfunctions in patients with major depressive disorder: A clinical review. *Front Psychiatry* 2018; 9: 493. doi: 10.3389/fpsy.2018.00493.
36. Strober LB, Binder A, Nikelshpur OM et al. The perceived deficits questionnaire: perception, deficit, or distress? *Int J MS Care* 2016; 18(4): 183–190. doi: 10.7224/1537-2073.2015-028.
37. Naismith SL, Longley WA, Scott EM et al. Disability in major depression related to self-rated and objectively-measured cognitive deficits: a preliminary study. *BMC Psychiatry* 2007; 7: 32. doi: 10.1186/1471-244X-7-32.
38. Keefe RS, McClintock SM, Roth RM et al. Cognitive effects of pharmacotherapy for major depressive disorder: a systematic review. *J Clin Psychiatry* 2014; 75(8): 864–876. doi: 10.4088/JCP.13r08609.
39. Sommerfeldt SL, Cullen KR, Han G et al. Executive attention impairment in adolescents with major depressive disorder. *J Clin Child Adolesc Psychol* 2016; 45(1): 69–83. doi: 10.1080/15374416.2015.1072823.
40. McIntyre RS, Cha DS, Soczynska JK et al. Cognitive deficits and functional outcomes in major depressive disorder: determinants, substrates, and treatment interventions. *Depress Anxiety* 2013; 30(6): 515–527. doi: 10.1002/da.22063.
41. Věchetová G, Bolčeková E et al. Měření kognitivních funkcí pomocí krátkých opakovatelných neuropsychologických baterií. *Cesk Slov Neurol N* 2018; 81/114(1): 29–36. doi: 10.14735/amcsnn201829.