



ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ  
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ  
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ



ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ

**ΝΕΥΡΟΑΠΟΚΑΤΑΣΤΑΣΗ**

Διευθυντής ΠΜΣ: Αναπλ. Καθηγητής ΕΥΘΥΜΙΟΣ Γ. ΔΑΡΔΙΩΤΗΣ

**Μεταπτυχιακή Διπλωματική Εργασία**

**Ο ρόλος της κατάθλιψης στη γνωστική έκπτωση**

ΚΟΤΣΙΜΠΟΥ ΣΤΑΜΑΤΙΑ

Ψυχολόγος

Υπεβλήθη για την εκπλήρωση μέρους των  
απαιτήσεων για την απόκτηση του  
Μεταπτυχιακού Διπλώματος Ειδίκευσης  
«ΝΕΥΡΟΑΠΟΚΑΤΑΣΤΑΣΗ»

ΛΑΡΙΣΑ, ΙΟΥΝΙΟΣ 2021



ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ  
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ  
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ



ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ  
**ΝΕΥΡΟΑΠΟΚΑΤΑΣΤΑΣΗ**

Διευθυντής ΠΜΣ: Αναπλ. Καθηγητής ΕΥΘΥΜΙΟΣ Γ. ΔΑΡΔΙΩΤΗΣ

**Μεταπτυχιακή Διπλωματική Εργασία**

**The role of depression in cognitive impairment**

ΚΟΤΣΙΜΠΟΥ ΣΤΑΜΑΤΙΑ

Ψυχολόγος

Υπεβλήθη για την εκπλήρωση μέρους των  
απαιτήσεων για την απόκτηση του  
Μεταπτυχιακού Διπλώματος Ειδίκευσης  
«ΝΕΥΡΟΑΠΟΚΑΤΑΣΤΑΣΗ»

ΛΑΡΙΣΑ, ΙΟΥΝΙΟΣ 2021

«Βεβαιώνω ότι η παρούσα διπλωματική εργασία είναι αποτέλεσμα δικής μου δουλειά και δεν αποτελεί προϊόν αντιγραφής. Στις δημοσιευμένες ή μη δημοσιευμένες πηγές έχω χρησιμοποιήσει εισαγωγικά και όπου απαιτείται έχω παραθέσει τις πηγές τους στο τμήμα της βιβλιογραφίας:

Υπογραφή:



## **ΚΟΤΣΙΜΠΟΥ ΣΤΑΜΑΤΙΑ**

Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας, Σχολή Επιστημών Υγείας, Τμήμα Ιατρικής, 2021

ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑΤΟΣ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ

ΕΥΘΥΜΙΟΣ Γ. ΔΑΡΔΙΩΤΗΣ

ΑΝΑΠΛ. ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΝΕΥΡΟΛΟΓΙΑΣ

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ

### **Επιβλέπων:**

κ. Δαρδιώτης Ευθύμιος, Τμήμα Ιατρικής

### **Τριμελής Συμβουλευτική Επιτροπή:**

1. κ. Δαρδιώτης Ευθύμιος
2. κ. Μεσσήνης Λάμπρος
3. κ. Νάσιος Γρηγόριος

**Τίτλος εργασίας στα αγγλικά:** The role of depression in cognitive impairment

## **ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ**

Θα ήθελα να ευχαριστήσω ιδιαίτερω τον επιβλέποντα καθηγητή μου κ. Δαρδιάτη Ευθύμιο για την πολύτιμη βοήθεια και καθοδήγηση που μου παρείχε κατά την εκπόνηση της διπλωματικής μου.

Επίσης, θα ήθελα να συγχαρώ και να ευχαριστήσω τον κ. Δαρδιάτη Ευθύμιο και τους συνεργάτες του που με τόσο μεράκι οργάνωσαν το Μεταπτυχιακό Πρόγραμμα «Νευροαποκατάσταση», το οποίο μου παρείχε σημαντικά εφόδια για τη μελλοντική μου πορεία.

Κοτσιμπού Σταματία

## ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η κατάθλιψη είναι η πιο συχνή Διαταραχή της Διάθεσης και αποτελεί σημαντική αιτία αναπηρίας μιας και εμποδίζει τον ασθενή από το να είναι λειτουργικός στην καθημερινότητά του. Η διάρκεια της κατάθλιψης και ο αριθμός των καταθλιπτικών επεισοδίων φαίνεται να δρουν αρνητικά στη νευροπλαστικότητα του εγκεφάλου, να προκαλούν ατροφία των νευρώνων και διαταραχή των συνάψεων. Ογκομετρικές αναλύσεις του ιππόκαμπου, του προμετωπιαίου φλοιού και της αμυγδαλής αναφέρουν μείωση του όγκου αυτών των περιοχών και διαταραχή της σύνδεση μεταξύ τους. Ήδη από το πρώτο καταθλιπτικό επεισόδιο παρατηρούνται γνωστικά ελλείμματα τα οποία δεν εξαλείφονται πλήρως ακόμα και μετά την ύφεση των καταθλιπτικών συμπτωμάτων. Η γνωστική δυσλειτουργία επιφέρει αργή σκέψη, προβλήματα συγκέντρωσης, μνημονικά ελλείμματα, δυσκολία στη λήψη αποφάσεων και γενικώς εμποδίζουν τον ασθενή στο να πραγματοποιεί απλά καθημερινά έργα. Επιπλέον, η ήπια γνωστική διαταραχή στους καταθλιπτικούς ασθενείς συνδέεται με κίνδυνο εμφάνισης άνοιας.

**Λέξεις – κλειδιά:** κατάθλιψη, γνωστική έκπτωση, άνοια, εγκέφαλος

## **ABSTRACT**

Depression is the most common Mood Disorder and is the leading cause of disability as it prevents the patient from being functional in their daily life. The duration of depression and the number of depressive episodes appear to have a negative effect on the neuroplasticity of the brain, causing neuronal atrophy and synapse dysfunction. Volumetric analyzes of the hippocampus, prefrontal cortex and amygdala report a reduction in the volume of these areas and disruption of the connection between them. Cognitive deficits are observed even from the first depressive episode, and these cognitive deficits can remain even after the remission of the depressive symptoms. Cognitive impairment causes slow thinking, concentration problems, memory deficits, difficulty making decisions and generally prevent the patient from completing simple tasks of everyday life. In addition, mild cognitive impairment in depressed patients is associated with an increased risk of developing dementia.

**Key words:** depression, cognitive impairment, dementia, brain function

## ΠΙΝΑΚΑΣ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΩΝ

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ.....	5
ΠΕΡΙΛΗΨΗ.....	6
ABSTRACT .....	7
ΠΙΝΑΚΑΣ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΩΝ .....	8
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1 .....	9
1.1 ΕΙΣΑΓΩΓΗ .....	10
1.2 ΚΑΤΑΘΛΙΨΗ.....	12
1.3 ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ.....	13
1.4 ΚΑΤΑΘΛΙΨΗ ΣΤΗΝ ΤΡΙΤΗ ΗΛΙΚΙΑ.....	15
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2 .....	17
2.1 ΚΑΤΑΘΛΙΨΗ ΚΑΙ ΕΓΚΕΦΑΛΟΣ.....	17
2.2 ΙΠΠΟΚΑΜΠΟΣ.....	20
2.3 ΠΡΟΜΕΤΩΠΙΑΙΟΣ ΦΛΟΙΟΣ.....	21
2.4 ΑΜΥΓΔΑΛΗ .....	21
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3 .....	23
3.1 ΗΠΙΑ ΓΝΩΣΤΙΚΗ ΔΙΑΤΑΡΑΧΗ.....	24
3.2 ΚΑΤΑΘΛΙΨΗ ΚΑΙ ΓΝΩΣΤΙΚΗ ΕΚΠΤΩΣΗ .....	25
3.3 ΚΑΤΑΘΛΙΨΗ ΚΑΙ ΑΝΟΙΑ.....	27
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4.....	30
4.1 ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΑΡΕΜΒΑΣΕΙΣ .....	31
4.2 ΜΗ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΑΡΕΜΒΑΣΕΙΣ.....	33
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5 .....	38
5. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ.....	38
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ.....	42



# ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1

## 1.1 ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η κατάθλιψη είναι η πιο συχνή διαταραχή της διάθεσης και αποτελεί την πιο συχνή αιτία αναπηρίας λόγω της ψυχοκοινωνικής δυσλειτουργίας που προκαλεί στην καθημερινότητα των ασθενών. [1,2] Είναι η πιο συχνή συναισθηματική διαταραχή η οποία μειώνει σημαντικά την ποιότητα ζωής των ηλικιωμένων και μπορεί να επιφέρει επιδείνωση των υποκείμενων νοσημάτων. [3] Συχνά, οι ηλικιωμένοι με κατάθλιψη δεν λαμβάνουν κατάλληλη θεραπεία και αρκετοί είναι αυτοί που επιλέγουν να μην απευθυνθούν σε υπηρεσίες ψυχικής υγείας. [4]

Η διάρκεια της κατάθλιψης και ο αριθμός των καταθλιπτικών επεισοδίων φαίνεται να δρουν αθροιστικά στη νευροπλαστικότητα του εγκεφάλου, δηλαδή να προκαλούν ατροφία των νευρώνων, διαταραχή των συνάψεων και μείωση του όγκου εγκεφαλικών περιοχών όπως του ιππόκαμπου, του προμετωπιαίου φλοιού και της αμυγδαλής. [5] Επιπλέον, η κατάθλιψη και το παρατεταμένο άγχος που βιώνουν οι καταθλιπτικοί ασθενείς φαίνεται να σχετίζεται με χημικές μεταβολές οι οποίες με τη σειρά τους διαταράσσουν την πλαστικότητα του εγκεφάλου και προκαλούν έκπτωση σε αρκετούς γνωστικούς τομείς [3]

Η κατάθλιψη συχνά μπορεί να είναι συνυπάρχουσα διαταραχή σε άτομα με ήπια γνωστική εξασθένηση. Αρκετές έρευνες έχουν στραφεί στη μελέτη των γνωστικών ελλειμμάτων που προκαλεί η κατάθλιψη. Ήδη από το πρώτο καταθλιπτικό επεισόδιο παρατηρείται διαταραχή της ψυχοκινητικής ταχύτητας, της προσοχής, της μάθησης, της μνήμης και των εκτελεστικών λειτουργιών και ακόμη μετά από ύφεση των συμπτωμάτων δεν επανέρχονται πλήρως στο προνοσηρό επίπεδο. [5] Ωστόσο, δεν έχει βρεθεί η ακριβής σχέση μεταξύ της κατάθλιψης και της γνωστικής έκπτωσης.

Επιπλέον, η κατάθλιψη σε άτομα με ήπια γνωστική διαταραχή συνδέεται με τον κίνδυνο μετατροπής της σε άνοια [73] και αυτός ο κίνδυνος υφίσταται ακόμα και μετά τη βελτίωση των γνωστικών ελλειμμάτων. [3]

Στο πρώτο κεφάλαιο της εργασίας, αναφέρονται ορισμένα εισαγωγικά στοιχεία για την κατάθλιψη, όπως επιδημιολογικά στοιχεία, παράγοντες κινδύνου της κατάθλιψης και τέλος γίνεται αναφορά στην επίδραση της κατάθλιψη στην Τρίτη ηλικία.

Το δεύτερο κεφάλαιο επικεντρώνεται στις δομικές, λειτουργικές και νευροχημικές αλλαγές που προκαλούνται στην κατάθλιψη και συγκριμένα γίνεται αναφορά στις μεταβολές που υφίστανται ο υπόκαμπος, ο προμετωπιαίος φλοιός και η αμυγδαλή.

Στο τρίτο κεφάλαιο, αποσαφηνίζεται ο όρος «γνωστική έκπτωση» και πώς η κατάθλιψη μπορεί να οδηγήσει σε γνωστική έκπτωση. Επίσης γίνεται λόγος για τον κίνδυνο μετάπτωσης από τη γνωστική εξασθένηση στην άνοια.

Στο τέταρτο κεφάλαιο, παρατίθενται οι φαρμακευτικές και μη-φαρμακευτικές παρεμβάσεις που χρησιμοποιούνται, σύμφωνα με τη βιβλιογραφία, για την αντιμετώπιση της κατάθλιψης και των γνωστικών ελλειμμάτων που την συνοδεύουν.

Τέλος, στο πέμπτο κεφάλαιο, παρουσιάζονται τα συμπεράσματα από τα στοιχεία της βιβλιογραφίας που αναφέρονται στα κεφάλαια της εργασίας.

#### **ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑΣ**

Για την ανασκόπηση της βιβλιογραφίας χρησιμοποιήθηκαν οι ακόλουθοι όροι αναζήτησης /λέξεις-κλειδιά (στην αγγλική γλώσσα) με συζευκτική αλλά και διαζευκτική σχέση μεταξύ τους (and-or): depression, cognitive impairment, dementia, brain function

Ακολούθησε συστηματική αναζήτηση της βιβλιογραφίας στο MEDLINE (<http://www.pubmed.com>).

## 1.2 ΚΑΤΑΘΛΙΨΗ

Η κατάθλιψη είναι μια ψυχική διαταραχή που ανήκει στις Διαταραχές της Διάθεσης. Ο ασθενής με κατάθλιψη βιώνει ένα έντονο αίσθημα αναξιότητας, απώλεια ενδιαφέροντος και ευχαρίστησης, σκέψεις θανάτου, κόπωση και δυσκολία συγκέντρωσης και σκέψης τα οποία προκαλούν δυσφορία στον ασθενή και δυσλειτουργία σε όλους τους τομείς της καθημερινότητάς του.[8] Υπολογίζεται ότι η κατάθλιψη επηρεάζει περίπου 350 εκατομμύρια ανθρώπους και σχεδόν το 20% του συνολικού πληθυσμού μπορεί να εμφανίσει κατάθλιψη κάποια στιγμή της ζωής του [1]. Οι μελέτες ποικίλλουν ως προς τους υπολογισμούς της κατάθλιψης ή των καταθλιπτικών διαταραχών στους ηλικιωμένους. Ο επιπολασμός της κατάθλιψης στους ηλικιωμένους κυμαίνεται μεταξύ 4,6% έως 9,3%. Τα ποσοστά αυτά αυξάνονται μετά την ηλικία των 80 ετών και άνω και υπολογίζεται ότι φτάνουν το 20% έως 25%, ενώ μετά την ηλικία των 90 ετών αγγίζουν το 30% έως 50%. Επίσης, ο επιπολασμός της κατάθλιψης αυξάνεται στους πάσχοντες από άλλα σωματικά νοσήματα [2]. Η κατάθλιψη φαίνεται να επικρατεί εξίσου στις χώρες με υψηλό όσο και με χαμηλό εισόδημα και προκαλεί σημαντική οικονομική επιβάρυνση στην πολιτεία [9].

Η κατάθλιψη διακρίνεται σε εξωγενής και η ενδογενής. Η εξωγενής κατάθλιψη έχει μια σαφή εξωτερική αιτία που την προκαλεί, όπως η απώλεια ενός αγαπημένου προσώπου, η συνταξιοδότηση ή η έναρξη μιας νόσου. Αντίθετα η ενδογενής κατάθλιψη δεν έχει εμφανή εξωτερική αιτία και φαίνεται ότι την πυροδοτούν διάφοροι γενετικοί και νευροχημικοί παράγοντες. [10]

Επιπλέον, η κατάθλιψη όχι μόνο προκαλεί βαθιά ψυχική αγωνία, αλλά και παθοφυσιολογικές διαταραχές και αυξάνει την κίνδυνο εμφάνισης καρδιακών και αγγειακών παθήσεων [11].

Για τη διάγνωση της κατάθλιψης γίνεται λήψη ιστορικού, διότι ορισμένα φάρμακα μπορεί να προκαλέσουν συμπτώματα κατάθλιψης, χορήγηση κλιμάκων όπως η Κλίμακα Γηριατρικής Κατάθλιψης (Geriatric Depression Scale-GDS), χορήγηση του Mini-Mental State Examination (MMSE) για την διάγνωση πιθανής γνωστικής έκπτωσης στην κατάθλιψη και εργαστηριακός έλεγχος [3].

### **Διαγνωστικά Κριτήρια Κατάθλιψης**

Τα διαγνωστικά κριτήρια για την κατάθλιψη, σύμφωνα με την έκδοση DSM-V, είναι τα ακόλουθα:

1. Το άτομο πρέπει να αντιμετωπίζει πέντε ή περισσότερα συμπτώματα κατά την ίδια περίοδο 2 εβδομάδων και τουλάχιστον ένα από τα συμπτώματα πρέπει να είναι είτε (1) καταθλιπτική διάθεση ή (2) απώλεια ενδιαφέροντος ή ευχαρίστησης.

A. Καταθλιπτική διάθεση τις περισσότερες ημέρες, σχεδόν κάθε μέρα.

Β. Σημαντικά μειωμένο ενδιαφέρον ή ευχαρίστηση σε όλες, ή σχεδόν όλες, τις δραστηριότητες τις περισσότερες μέρες, σχεδόν κάθε μέρα.

Γ. Σημαντική απώλεια βάρους όταν δεν κάνετε δίαιτα ή αύξηση βάρους ή μείωση ή αύξηση της όρεξης σχεδόν κάθε μέρα.

Δ. Μια επιβράδυνση της σκέψης και η μείωση της σωματικής κίνησης (παρατηρείται από άλλους, όχι απλώς υποκειμενικά συναισθήματα ανησυχίας ή επιβράδυνσης).

Ε. Κόπωση ή απώλεια ενέργειας σχεδόν κάθε μέρα.

Ζ. Αισθήματα αναξιότητας ή υπερβολικής ή ακατάλληλης ενοχής σχεδόν κάθε μέρα.

Η. Μειωμένη ικανότητα σκέψης ή συγκέντρωσης, ή αναποφασιστικότητα, σχεδόν κάθε μέρα.

Θ. Επαναλαμβανόμενες σκέψεις θανάτου, επαναλαμβανόμενος αυτοκτονικός ιδεασμός χωρίς συγκεκριμένο σχέδιο ή απόπειρα αυτοκτονίας ή συγκεκριμένο σχέδιο αυτοκτονίας.

Αυτά τα συμπτώματα προκαλούν στον ασθενή κλινικά σημαντική δυσφορία ή/και εξασθένηση σε κοινωνικούς, επαγγελματικούς ή άλλους σημαντικούς τομείς λειτουργίας. Τα συμπτώματα δεν πρέπει επίσης να είναι αποτέλεσμα κατάχρησης ουσιών ή άλλης ιατρικής κατάστασης [8].

Εκτός από την κλινική συμπτωματολογία που αναφέρεται παραπάνω η κατάθλιψη συνήθως συνοδεύεται από αλλαγές στο σώμα και από γνωστική έκπτωση. Στο σώμα παρατηρούνται αλλαγές όπως αυξημένο κοιλιακό λίπος, μειωμένη οστική πυκνότητα, αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης διαβήτη τύπου 2 και υπέρταση [12]. Οι ηλικιωμένοι ασθενείς με κατάθλιψη αντιμετωπίζουν συχνά δυσκολίες στη συγκέντρωση, τη μνήμη, την ταχύτητα επεξεργασίας, τις εκτελεστικές λειτουργίες, τη σωματική ενεργητικότητα και διαταραχή της προσωπικότητας [13].

### **1.3 ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ**

Οι λόγοι που μπορεί να οδηγήσουν σε κατάθλιψη είναι αρκετοί. Έτσι, μερικοί άνθρωποι μπορεί να βιώσουν κατάθλιψη μετά από σαφή τραυματικά γεγονότα, για παράδειγμα, μετά από την απώλεια ενός αγαπημένου προσώπου, ενώ άλλοι χωρίς κάποια φανερά εξωτερική αιτία. Επιπλέον, γίνεται λόγος για γενετικούς-κληρονομικούς, ψυχοκοινωνικούς και νευροβιολογικούς παράγοντες.[10]

#### **Μορφωτικό Επίπεδο**

Το μορφωτικό επίπεδο των ηλικιωμένων φαίνεται να σχετίζεται σημαντικά με το βαθμό εξασθένησης της γνωστικής λειτουργίας με τα ποσοστά των αναλφάβητων ασθενών με κατάθλιψη να φτάνουν το 50% στη μέτρια/σοβαρή γνωστική εξασθένηση. [16,15,14]

## **Φύλο**

Το φύλο παρουσιάζεται σαν προδιαθεσικός παράγοντας στην κατάθλιψη, με το γυναικείο φύλο να έχει περισσότερες πιθανότητες εμφάνισης κατάθλιψης. Επίσης, και στη γνωστική εξασθένηση φαίνεται να παίζει ρόλο το φύλο του ασθενούς, με τις γυναίκες να εμφανίζουν πιο συχνά μέτρια γνωστική έκπτωση συγκριτικά με τους άντρες που εμφανίζουν ήπια γνωστική έκπτωση.

## **Οικονομικό Επίπεδο**

Επιπλέον, μελέτες έχουν δείξει ότι και το χαμηλό οικονομικό επίπεδο επιδρά σημαντικά στη γνωστική εξασθένηση [17,18,16]. Ωστόσο, υπάρχουν και ορισμένοι ερευνητές οι οποίοι συμφωνούν ως προς την αρνητική συσχέτιση του μορφωτικού και οικονομικού επιπέδου με την κατάθλιψη, ωστόσο, θεωρούν πως το φύλο δεν σχετίζεται σημαντικά με τη γνωστική έκπτωση [19].

## **Θνησιμότητα**

Τα καταθλιπτικά συμπτώματα αυξάνουν τον κίνδυνο αυτοκτονίας έως και 40%. Τα ευρήματα των μελετών είναι αμφιλεγόμενα, όσον αφορά τη σχέση κατάθλιψης με τη θνησιμότητα, με ορισμένες έρευνες να θεωρούν τις γυναίκες πιο ευάλωτες ενώ άλλες τους άντρες. Επιπλέον, στη θνησιμότητα συμβάλλουν οι χρόνιες παθήσεις, η γνωστική έκπτωση και η απουσία κοινωνικού δικτύου υποστήριξης και φροντίδας. Επιπροσθέτως, αυξημένα είναι τα ποσοστά αυτοκτονίας και αυτοκτονικού ιδεασμού [3], ιδίως στα άτομα που δε λαμβάνουν θεραπεία. [10]. Υπολογίζεται ότι μόνο το 12.7% των ασθενών λαμβάνουν την ελάχιστη θεραπευτική αγωγή που απαιτείται. [5]

Μελέτη έδειξε ότι ο χρόνος ζωής των ηλικιωμένων με κατάθλιψη είναι περίπου 8.4 έτη και για τους ασθενείς με Alzheimer που εμφανίζουν καταθλιπτικά συμπτώματα είναι 5.7 έτη, ενώ στους ηλικιωμένους με Alzheimer και απουσία καταθλιπτικού συμπτώματος το προσδόκιμο ζωής κυμαίνεται στα 5,8-5,9 έτη. [16]

Η θνησιμότητα στους καταθλιπτικούς ασθενείς μπορεί να οφείλεται σε κακό τρόπο ζωής όπως το κάπνισμα, μειωμένη έως καθόλου αθλητική δραστηριότητα, κακή διατροφή ή και ακόμη διαταραχή του ενδοκρινικού και ανοσοποιητικού συστήματος. [20]

Σύμφωνα με την Παγκόσμια Δράση για τη Γήρανση μόνο ο μισός πληθυσμός των ηλικιωμένων που έχουν διαγνωστεί με κάποια ψυχική ασθένεια αντιμετωπίζεται από τις υπηρεσίες υγείας (κυρίως πρωτοβάθμιας φροντίδας υγείας), και μόνο ένα μέρος από αυτούς λαμβάνουν πράγματι συγκεκριμένες παρεμβάσεις από αυτές τις υπηρεσίες. Πολύ συχνά το προσωπικό της

Πρωτοβάθμιας Φροντίδας Υγείας δεν είναι κατάλληλα εκπαιδευμένο ώστε να αντιμετωπίσει έγκαιρα και αποτελεσματικά τα συμπτώματα της κατάθλιψης. [4]

### **Κληρονομικότητα**

Αρκετά ενδιαφέροντα είναι τα ευρήματα μιας σχετικά πρόσφατης έρευνας που έδειξε ότι υπάρχει αυξημένος όγκος φαιάς ουσίας στην αμυγδαλή, τον ιππόκαμπο και των προμετωπιαίο φλοιό των συγγενών α΄ βαθμού ασθενών με κατάθλιψη. Επομένως ο αυξημένος όγκος φαιάς ουσίας σε αυτές τις περιοχές του εγκεφάλου θεωρείται παράγοντας κινδύνου εμφάνισης κατάθλιψης [30].

## **1.4 ΚΑΤΑΘΛΙΨΗ ΣΤΗΝ ΤΡΙΤΗ ΗΛΙΚΙΑ**

### **Φυσιολογικό Γήρας**

Η γήρανση είναι ένα φυσιολογικό βιολογικό φαινόμενο το οποίο οδηγεί σε μη αναστρέψιμες μορφολογικές αλλαγές σε όλα τα οργανικά συστήματα. Η γνωστική εξασθένηση έχει περιγραφεί ως μια φυσική και φυσιολογική διαδικασία που βιώνεται από τους ηλικιωμένους. Ο όγκος του εγκεφάλου των ηλικιωμένων μειώνεται και παρατηρούνται λειτουργικές αλλαγές χωρίς να υφίστανται συνολική γνωστική έκπτωση. Η γνωστική εξασθένηση εξαρτάται από την πολυπλοκότητα των γνωστικών έργων, καθώς και την εκμάθηση νέων δεξιοτήτων. Οι ηλικιωμένοι δυσκολεύονται να επεξεργαστούν και να παρακολουθήσουν παράλληλα πληροφορίες από ποικίλες πηγές, καθώς και ότι η εργαζόμενη μνήμη πλήττεται σε σημαντικότερο βαθμό από τη βραχύχρονη μνήμη. Προβλήματα επίσης μπορεί να εμφανιστούν στην γλώσσα, στην οπτικο-χωρική λειτουργικότητα και στις εκτελεστικές λειτουργίες[21,16].

### **Κατάθλιψη στους Ηλικιωμένους**

Η κλινική εικόνα της κατάθλιψης στον ηλικιωμένο πληθυσμό διαφέρει από εκείνη του γενικού πληθυσμού των ενηλίκων. Η κατάθλιψη είναι η πιο συχνή συναισθηματική διαταραχή η οποία μειώνει σημαντικά την ποιότητα ζωής των ηλικιωμένων. Η πιθανότητα εμφάνιση κατάθλιψης αυξάνεται στο γυναικείο φύλο, όπου η συχνότητα εμφάνισης είναι σχεδόν διπλάσια, καθώς και στο χαμηλό κοινωνικο-οικονομικό επίπεδο ή και μετά από σωματική αναπηρία. Ωστόσο, ορισμένα ευρήματα δείχνουν ότι τα καταθλιπτικά συμπτώματα είναι λιγότερο συχνά στην Τρίτη ηλικία, συγκριτικά με τις νεότερες ηλικίες, και αυτό μπορεί να οφείλεται στο γεγονός ότι οι ηλικιωμένοι δεν έρχονται τόσο συχνά αντιμέτωποι με οικονομικές δυσκολίες. [1] Επίσης, η

θρησκεία και η πίστη, είναι ένας σημαντικός παράγοντας μείωσης των καταθλιπτικών συμπτωμάτων. [3, 22]

Ορισμένα συμπτώματα της κατάθλιψης που παρατηρούνται στα ηλικιωμένα άτομα είναι η έκπτωση της προσοχής, της συγκέντρωσης και τα μνημονικά ελλείμματα τα οποία προκαλούν εσφαλμένη ανησυχία στους συγγενείς νομίζοντας ότι πρόκειται για έναρξη άνοιας. Συχνά, οι ηλικιωμένοι πληρούν τα κριτήρια για τη διάγνωση της μείζονος καταθλιπτικής διαταραχής, ωστόσο, δεν λαμβάνουν κατάλληλη θεραπεία για τα συμπτώματά της. Επιπλέον, οι ηλικιωμένοι που έχουν διαγνωστεί με κατάθλιψη, συνήθως, δεν χρησιμοποιούν τις υπηρεσίες ψυχικής υγείας. [4]

Η κατάθλιψη μπορεί να επιδεινώσει τα υποκείμενα νοσήματα των ηλικιωμένων, όπως καρδιαγγειακές παθήσεις, να μειώσει την οστική πυκνότητα και το σωματικό βάρος. Η μείωση της οστικής πυκνότητας μπορεί να σχετίζεται με τα αυξημένα επίπεδα Ιντερλευκίνης IL-6 που έχουν εντοπιστεί σε ηλικιωμένους με κατάθλιψη, τα οποία πιθανόν ενεργοποιούνται για να αντιμετωπίσουν το παρατεταμένο άγχος που βιώνουν οι ασθενείς με κατάθλιψη. [3]



## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2

## 2.1 ΚΑΤΑΘΛΙΨΗ ΚΑΙ ΕΓΚΕΦΑΛΟΣ

Ο όγκος του εγκεφάλου μειώνεται σημαντικά στους καταθλιπτικούς ασθενείς και συγκεκριμένα έχει παρατηρηθεί μείωση του αριθμού και του μεγέθους των νευρώνων του φλοιού [26], του ιππόκαμπου, του προμετωπιαίου φλοιού, της αμυγδαλής, [5] του πρόσθιου φλοιού του προσαγωγίου, του ραβδωτού σώματος, και της λευκής ουσίας. [23] Εκτός από τη μείωση του όγκου του εγκεφάλου, διαταράσσεται και η λειτουργική συνδεσιμότητα μεταξύ του ιππόκαμπου, του προμετωπιαίου φλοιού και της αμυγδαλής. [5] Ο όγκος του ιππόκαμπου μειώνεται κατά 5% στην κατάθλιψη και αυτή η μείωση διαρκεί για όλη την διάρκεια της ζωής του ασθενούς. [23]

Λόγω του χρόνιου άγχους, το οποίο αποτελεί προδιαθεσικό παράγοντα για την κατάθλιψη, διεγείρεται το ανοσοποιητικό σύστημα προκειμένου να το αντιμετωπίσει και αυτό αυξάνει τα επίπεδα των φλεγμονωδών διαμεσολαβητών, όπως της Ιντερλευκίνης IL-1B, της Ιντερλευκίνης IL-6, του Νευροτροφικού παράγοντα BDNF και παράγοντα νέκρωσης όγκων-α (TNF-α). Αυξημένα επίπεδα IL-1β, έχει βρεθεί ότι ευθύνονται για νέκρωση των νευρικών κυττάρων του ιππόκαμπου, ο οποίος έχει τις περισσότερες θέσεις δέσμησης IL-1β, με αποτέλεσμα διαταραχή της μάθησης, της χωρικής μνήμης και της μάθησης κινητικών δεξιοτήτων. [3,24] Επίσης, αυξημένος επίπεδα IL-1β σχετίζονται αρνητικά με τη γνωστική έκπτωση σε ασθενείς με κατάθλιψη και η υποκρετίνη-1 σχετίζεται θετικά με γνωστική δυσλειτουργία σε κοινωνικούς τομείς. Η μείωση των επιπέδων υποκρετίνης-1 θα μπορούσε να ανακουφίσει από το άγχος.

[3,24,25].

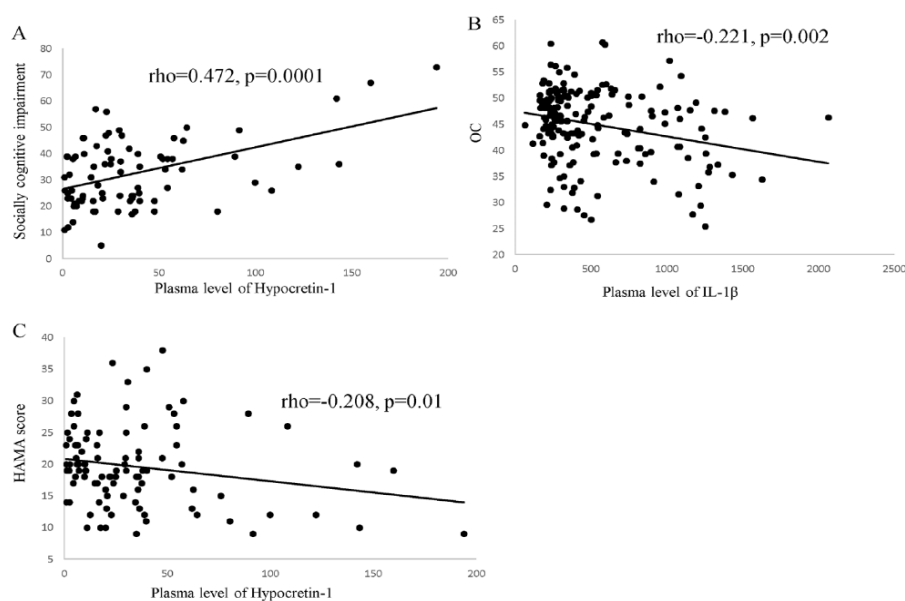


Fig.. 2. Correlations between plasmatic factors levels and clinical scales scores. A. Correlations between hypocretin-1levels and socially cognitive impairment in MDD; B. Correlations between IL-1β levels and overall composite score of MCCB in the combined group; C. Correlations between hypocretin-1 levels and HAMA score in the patients with MDD.

Εικόνα 1 Ανατύπωση από: Jin K, et al. Σύνδεση της περιφερικής ιντερλευκίνης IL-6, IL-1β και της υποκρετίνης-1 με τη γνωστική εξασθένηση από μείζον κατάθλιψη. Περιοδικό Συναισθηματικών Διαταραχών. 2020; 277:204-211

Επιπλέον, η μείωση του γλουταμινικού οξέος που παρατηρείται στην κατάθλιψη οδηγεί σε εξασθένηση της μνήμης και σε δυσλειτουργία του προμετωπιαίου φλοιού. [24]

### **ΝΕΥΡΟΤΡΟΦΙΚΟΣ ΠΑΡΑΓΟΝΤΑΣ (BDNF)**

Μια συστηματική ανάλυση έδειξε ότι το BDNF σχετίζεται στενά με σοβαρές ψυχικές ασθένειες και συγκεκριμένα με την εμφάνιση σχιζοφρένειας και κατάθλιψης. Συγκεκριμένα, έχουν εντοπιστεί μειωμένα επίπεδα του νευροτροφικού παράγοντα BDNF σε καταθλιπτικούς ασθενείς, ο οποίος έχει βρεθεί ότι συμβάλλει στη νευρογέννεση, στη συνταπτική πλαστικότητα και στη συναπτική νευροδιαβίβαση, στη φυσιολογική λειτουργία του εγκεφάλου, τη μνήμη και τη μάθηση. [27] Μακροχρόνια παρακολούθηση καταθλιπτικών ασθενών, έδειξε ότι η μείωση του όγκου του εγκεφάλου αυτών των ασθενών σχετίζεται με τη διακύμανση των επιπέδων του ορού BDNF. Επομένως, μείωση του νευροτροφικού παράγοντα BDNF σχετίζεται με διαταραχή της νευροπλαστικότητας, ατροφία των νευρώνων και μείωση των νευρικών συνάψεων κυρίως στον έσω προμετωπιαίο φλοιό και στον ιππόκαμπο. Αρκετές μελέτες υποστηρίζουν ότι το στρες, άλλες αναφέρονται και στην ηλικία, αποτελεί σημαντικό παράγοντα μείωσης του ορού BDNF με αποτέλεσμα νευρωνική ατροφία και εκφυλισμό του φλοιού και του ιππόκαμπου. [5,26] Ο νευροτροφικός παράγοντας BDNF συμβάλλει στην λειτουργία των σεροτονινεργικών, χολινεργικών, ντοπαμινεργικών νευρώνων. Επίσης, συγκριτικά με τον υγιή πληθυσμό, παρατηρείται ατροφία στον δεξιό έσω-κροταφικό λοβό. [27]

Η διαταραχή της νευροπλαστικότητας σχετίζεται με διαταραχή των εκτελεστικών λειτουργιών και συγκεκριμένα της γνωστικής ευελιξίας, της ικανότητας αναστολής μιας συμπεριφοράς, της λεκτικής ευχέρειας, της σχεδίασης στρατηγικών και της οργάνωσης.[5]

### **ΜΙΤΟΧΟΝΔΡΙΑ**

Στη σωστή λειτουργία των νευρώνων και των συνάψεων συμβάλλουν και τα μιτοχόνδρια. Δυσλειτουργία των μιτοχονδρίων, κυρίως λόγω περιβαλλοντικού άγχους, θα μπορούσε να προκαλέσει διαταραχή της νευροδιαβίβασης και διαταραχή της ομοιόστασης των διαύλων  $Ca^{2+}$  με αποτέλεσμα τη γνωστική διαταραχή. Επίσης, ίσως να ευθύνονται για μια μορφή κατάθλιψης όπου η διαταραχή των μιτοχονδρίων οδηγεί σε εμφάνιση καταθλιπτικών συμπτωμάτων. Επομένως, τα μιτοχόνδρια φαίνεται ότι συμμετέχουν στην εμφάνιση καταθλιπτικών συμπτωμάτων αλλά και στην γνωστική έκπτωση. [28]

## ΑΠΕΙΚΟΝΙΣΗ ΤΑΝΥΣΤΗ ΔΙΑΧΥΣΗΣ (DTI)

Επίσης, σε μια μελέτη όπου μετρήθηκε η λευκή ουσία με Απεικόνιση Τανυστή Διάχυσης (DTI) σε ηλικιωμένους με κατάθλιψη και σε υγιείς, βρέθηκε μειωμένος όγκος λευκής ουσίας κυρίως στον μετωπιαίο λοβό, στις προβλεπτικές και συνδετικές ίνες. Ως εκ τούτου, μέτρηση του όγκου της λευκής ουσίας στην ανώτερη μετωπιαία έλικα, στο μεσολόβιο και στο θάλαμο θα μπορούσε να προβλέψει την εμφάνιση κατάθλιψης. [5,29]

## 2.2 ΙΠΠΟΚΑΜΠΟΣ

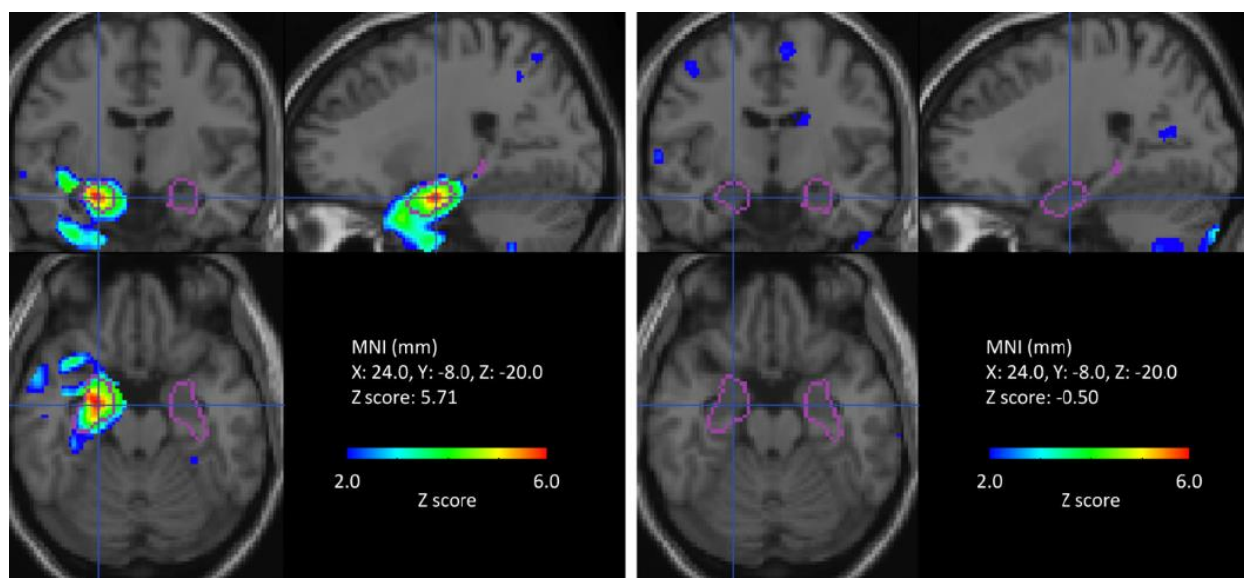
Ο ιππόκαμπος είναι από τις πιο μελετημένες περιοχές του εγκεφάλου που επηρεάζονται από την κατάθλιψη. Ο ιππόκαμπος συνδέεται με περιοχές του εγκεφάλου που σχετίζονται με τη ρύθμιση του συναισθήματος, όπως την αμυγδαλή και τον προμετωπιαίο λοβό. Το άγχος και τα αρνητικά συναισθήματα μπορούν να διαταράξουν την πλαστικότητα του ιππόκαμπου και να μειώσουν τη διακλάδωση και πλαστικότητα των δενδριτών του ιππόκαμπου. [31,32] Φαίνεται ότι η μείωση του όγκου του ιππόκαμπου σχετίζεται με τη διάρκεια της κατάθλιψης και των καταθλιπτικών επεισοδίων. [5]

Επιπλέον, από ογκομετρήσεις του εγκεφάλου έχει βρεθεί ότι μειώνεται ο όγκος του ιππόκαμπου σε καταθλιπτικούς ασθενείς [33] και κυρίως της δεξιάς πλευράς του ιππόκαμπου ενώ ο όγκος υπόλοιπου εγκεφάλου είναι περίπου ίδιος με του υγιούς πληθυσμού. [34] Επίσης, έχει βρεθεί θετική συσχέτιση του όγκου του ιππόκαμπου και της ανάκαμψης από την κατάθλιψη δηλαδή ο μεγαλύτερος όγκος του ιππόκαμπου συμβάλει στην ταχύτερη ανάκαμψη από την κατάθλιψη ενώ ο μειωμένος όγκος αυξάνει τις πιθανότητες υποτροπής. [33,35],

Ογκομετρική μείωση του ιππόκαμπου έχει βρεθεί και σε ασθενείς που έχουν αναρρώσει από κατάθλιψη [36]. Ωστόσο, οι ογκομετρικές μεταβολές του ιππόκαμπου φαίνεται ότι δεν σχετίζονται με τη σοβαρότητα της κατάθλιψης [34].

Επιπλέον, η ατροφία που παρατηρείται στους καταθλιπτικούς ασθενείς μπορεί να οφείλεται στα μειωμένα επίπεδα νευροτροφικού παράγοντα BDNF τα οποία βρίσκονται σε μεγάλες συγκεντρώσεις και στον ιππόκαμπο. Οι νευροτροφικοί παράγοντες, σχετίζονται με την ατροφία του ιππόκαμπου λόγω ηλικίας και η γηριατρική κατάθλιψη φαίνεται να αυξάνει τον ρυθμό

ατροφίας του ιππόκαμπου. [27]



Εικόνα 2 Ανατύπωση από: Shimada H, et al. Καταθλιπτικά συμπτώματα και γνωστική επίδοση στους ενήλικες. Περιοδικό Ψυχιατρικής Έρευνας. 2014; 57: 149-156.

### 2.3 ΠΡΟΜΕΤΩΠΙΑΙΟΣ ΦΛΟΙΟΣ

Ο προμετωπιαίος φλοιός ως κέντρο ρύθμισης της σκέψης και της συμπεριφοράς σχετίζεται κι αυτός με την κατάθλιψη [37]. Έχει παρατηρηθεί σε καταθλιπτικούς ασθενείς μείωση του όγκου του προμετωπιαίου φλοιού και κυρίως στις έσω κογχικές περιοχές του και στον πρόσθιο φλοιό του προσαγωγίου.[5] Η μείωση του όγκου του προμετωπιαίου φλοιού μπορεί να προκύψει από τη διακοπή και την ατροφία των νευρογλοιακών κυττάρων, όπως παρατηρείται και στον ιππόκαμπο. [37,38]

Αρκετές μελέτες έχουν δείξει ότι οι αλλαγές στο μεταβολισμό του γλουταμινικού οξέος στον προμετωπιαίο φλοιό σχετίζονται με την κατάθλιψη [39,40, 41]. Επίσης, οι πιθανότητες εμφάνισης κατάθλιψης αυξάνονται μετά από αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο στον προμετωπιαίο φλοιό [42].

Υπάρχει, επίσης, μείωση στη συγκέντρωση οξυγονωμένης αιμοσφαιρίνης στον προμετωπιαίο φλοιό και με τη χρήση φασματοσκοπίας θα μπορούσε να εντοπιστεί η ύπαρξη κατάθλιψης [43].

### 2.4 ΑΜΥΓΔΑΛΗ

Οι αναμνήσεις είναι χρωματισμένες από συναισθήματα. Η αμυγδαλή παίζει σημαντικό ρόλο στα συναισθήματα και στην κωδικοποίηση της μνήμης [44].

Και η αμυγδαλή υπόκειται σε λειτουργικές και μορφολογικές αλλαγές ήδη από τα πρώτα στάδια της κατάθλιψης [45,46,47]. Οι διαταραχές που προκαλούνται στην αμυγδαλή από τα αρνητικά συναισθήματα, τα οποία προκαλούν μεγαλύτερη ενεργοποίηση της αμυγδαλής, μπορεί

να χρησιμοποιηθούν για την πρόιμη ανίχνευση της κατάθλιψης [48]. Αντιθέτως, μελέτη έχει δείξει ότι η υπερδραστηριότητα της αμυγδαλής μπορεί να βελτιώσει τα συμπτώματα της κατάθλιψης. Επιπλέον, φαίνεται, ότι το άγχος και η κατάθλιψη ενισχύουν την πλαστικότητα της αμυγδαλής, όχι όμως του ιππόκαμπου και του προμετωπιαίου φλοιού [49].

Επιπροσθέτως, ο όγκος της αμυγδαλής φαίνεται ότι ποικίλει αναλόγως με τη σοβαρότητα της κατάθλιψης [50]. Η κατάθλιψη μπορεί να ευθύνεται για χαμηλά επίπεδα γλουταμινικού οξέος στον υποδοχέα NMDA στην αμυγδαλή [51].

Οι καταθλιπτικοί ασθενείς έχουν την τάση να επεξεργάζονται και να εστιάζουν κυρίως σε αρνητικές πληροφορίες. Έχει βρεθεί ότι η αυξημένη δραστηριότητα της αμυγδαλής σχετίζεται με αυξημένη συγκέντρωση κορτιζόλης και νοραδρεναλίνης οι οποίες συμβάλλουν στη μνήμη. Αυτό μπορεί να εξηγεί γιατί εστιάζουν σε αρνητικές πληροφορίες.

Επιπλέον, η υπερδραστηριότητα της αμυγδαλής μπορεί να ευθύνεται σε βλάβη του ραχιαίου προμετωπιαίου φλοιού, ο οποίος υπό φυσιολογικές συνθήκες δρα ανασταλτικά πάνω στην αμυγδαλή.

## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3

### 3.1 ΗΠΙΑ ΓΝΩΣΤΙΚΗ ΔΙΑΤΑΡΑΧΗ

Η ήπια γνωστική διαταραχή ορίζεται ως μια γνωστική απόδοση κάτω του αναμενόμενου για την ηλικία και το μορφωτικό επίπεδο, αλλά πάνω από ένα παθολογικό επίπεδο. [52]

Ο κίνδυνος εμφάνισης ήπιας γνωστικής διαταραχής αυξάνεται με την ηλικία, κυρίως σε ανθρώπους 65 ετών και άνω, [53] με τους άνδρες να έχουν μεγαλύτερες πιθανότητες εμφάνισης. [55,54]

Οι γυναίκες φαίνεται να μεταβαίνουν πιο άμεσα από την ήπια γνωστική διαταραχή στην άνοια και σε μεγαλύτερη ηλικία από τους άνδρες.

Τα βασικά κριτήρια που διακρίνουν την ήπια γνωστική διαταραχή από την άνοια είναι η διατήρηση της ανεξαρτησίας σε καθημερινά καθήκοντα και η έλλειψη εξασθένησης στην κοινωνική ή επαγγελματική λειτουργία. Οι τύποι της ΗΓΔ ορίζονται με βάση την παρουσία ή απουσία μνημονικών δυσκολιών και τον αριθμό των επηρεασμένων γνωστικών τομέων.

Αρκετοί είναι οι γνωστικοί τομείς που επηρεάζονται στην κατάθλιψη όπως η ψυχοκινητική λειτουργία, η προσοχή, η μνήμη, η μάθηση, η ταχύτητα επεξεργασίας, η αυτοβιογραφική μνήμη, ο δείκτης νοημοσύνης και οι εκτελεστικές λειτουργίες.

Η έκπτωση στη μνήμη και την ψυχοκινητική λειτουργία φαίνεται ότι συσχετίζεται σημαντικά με τη διάθεση, σε αντίθεση με την προσοχή και τις εκτελεστικές λειτουργίες που φαίνεται να μην επηρεάζονται ιδιαίτερα. [56]

#### **Κριτήρια της ήπιας γνωστικής εξασθένησης:**

- Απώλεια μνήμης, η οποία επιβεβαιώνεται από τον ίδιο τον ασθενή ή πληροφοριοδότη.
- Ικανότητα να εκτελέσει δραστηριότητες της καθημερινής ζωής ή μικρή έκπτωση των καθημερινών δραστηριοτήτων ζωής.
- Φυσιολογική γενική γνωστική λειτουργία.
- Μη φυσιολογική μνήμη για την ηλικία και το μορφωτικό επίπεδο/ χαρακτηρισμός ειδικών ελλειμμάτων στη μνήμη ή / και άλλους γνωστικούς τομείς, όπως υποδηλώνεται από μια κακή απόδοση σε επικυρωμένα γνωστικά ή / και νευροψυχολογικά τεστ αξιολόγησης.
- Απουσία άνοιας σύμφωνα με τα κριτήρια του DSM-IV

Επιπλέον, προτείνεται οι κλινικοί γιατροί, να λαμβάνουν υπόψη την ύπαρξη κατάθλιψης, τη λήψη αρκετών φαρμάκων από τους ασθενείς που μπορεί να προκαλούν τα γνωστικά ελλείμματα, και μη ελεγχόμενου καρδιαγγειακού κινδύνου για τη διάγνωση της ήπιας γνωστικής διαταραχής. Τα ανωτέρω μπορούν να αυξήσουν τον κίνδυνο για γνωστική έκπτωση. [57]

Επίσης, τα άτομα με ήπια γνωστική διαταραχή διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης δυσλειτουργίας στη βάδιση, έκπτωση της κινητικότητας και πτώσεις. Η έκπτωση της προσοχής



και των εκτελεστικών λειτουργιών, που σχετίζονται με την γνωστική έκπτωση λόγω κατάθλιψης μπορεί να είναι υπεύθυνες για τα παραπάνω συμπτώματα δυσλειτουργίας της κινητικότητας. [60, 59]

Μέχρι στιγμής δεν υπάρχει κάποιο αποτελεσματικό φάρμακο για την ΗΓΔ. Υπάρχουν διάφορες ενδείξεις σχετικά με το αν η θεραπεία της κατάθλιψης βελτιώνει την γνωστική έκπτωση ή μειώνει τον κίνδυνο εμφάνισης ήπιας γνωστικής διαταραχής ή άνοιας. Αρκετοί ηλικιωμένοι καταφεύγουν στη λήψη αντιχολινεργικής αγωγής για να αντιμετωπίσουν συμπτώματα όπως τα καταθλιπτικά συμπτώματα, την αϋπνία, την ακράτεια και τις εποχικές αλλεργίες. [60] Οι χολινεργικοί υποδοχείς βρίσκονται στον πρόσθιο εγκέφαλο και προβάλλουν στον ιππόκαμπο, στον φλοιό και στον έσω κροταφικό λοβό και συμβάλουν στη μάθηση, τη μνήμη, την προσοχή και την οργάνωση. [61] Η χρήση αντι-χολινεργικών φαρμάκων καλό είναι να αποφεύγεται δεδομένου της αρνητικής επίδρασής τους στη γνωστική λειτουργία των ηλικιωμένων. Έχει βρεθεί ότι τα αντιχολινεργικά φάρμακα αυξάνουν το β-αμυλοειδές και την tau πρωτεΐνη, τα οποία είναι χαρακτηριστικά στην άνοια τύπου Alzheimer. [62] Όπως κατέδειξε μελέτη που κατέγραφε για περίπου 3 χρόνια τη λήψη αντιχολινεργικής αγωγής που είχε έναρξη έως και 10 χρόνια πριν, η χρήση ισχυρών αντιχολινεργικών φαρμάκων μπορεί να αυξήσει τις πιθανότητες μετάβασης από τη φυσιολογική γνωστική λειτουργία στην ήπια γνωστική έκπτωση. Επιπλέον, κατέδειξε ότι η χρήση ισχυρών αντιχολινεργικών φαρμάκων δεν μπορεί να βελτιώσει την ήπια γνωστική διαταραχή, δηλαδή να επανέλθει ο ασθενής στην προηγούμενη φυσιολογική γνωστική λειτουργία. [63,64]

Στην ήπια γνωστική διαταραχή φάνηκε να επιδρούν θετικά η αερόβια άσκηση, η νοητική άσκηση και ο έλεγχος τυχόν καρδιαγγειακών προβλημάτων. [57]

### **3.2 ΚΑΤΑΘΛΙΨΗ ΚΑΙ ΓΝΩΣΤΙΚΗ ΕΚΠΤΩΣΗ**

Η κατάθλιψη, παρόλο που είναι μια διαταραχή της διάθεσης, παρουσιάζει συναισθηματικά, σωματικά και γνωστικά συμπτώματα και συχνά μπορεί να είναι συνυπάρχουσα διαταραχή σε άτομα με ήπια γνωστική εξασθένηση. Η γνωστική εξασθένηση είναι από τα βασικά διαγνωστικά κριτήρια της μείζονος καταθλιπτικής διαταραχής παρόλο που δεν απαιτείται για τη διάγνωσή της [9].

Μελέτες έχουν δείξει ότι η κατάθλιψη μπορεί να θεωρηθεί ένας παράγοντας κινδύνου για γνωστική εξασθένηση [66,65]. Ήδη από το πρώτο καταθλιπτικό επεισόδιο παρατηρείται διαταραχή της ψυχοκινητικής ταχύτητας, της προσοχής, της μάθησης, της μνήμης και των εκτελεστικών λειτουργιών και ακόμη μετά από ύφεση των συμπτωμάτων δεν επανέρχονται πλήρως στο προνοσηρό επίπεδο. Επίσης, φάνηκε ότι η λήψη αντικαταθλιπτικών μπορεί να οδηγήσει σε χειρότερη επίδοση σε έργα που απαιτούν αναστολή προσοχής, λεκτική ευχέρεια και

μνήμη συγκριτικά με όσους δεν λάμβαναν αντικαταθλιπτικά. [5] Επιπλέον, γίνονται προσπάθειες να αποσαφηνιστούν οι αιτίες που μπορεί να οδηγήσουν στην κατάθλιψη. Για το σκοπό αυτό έχει μελετηθεί και η υπόθεση της κορτιζόλης. Φαίνεται ότι αυξημένα επίπεδα κορτιζόλης σχετίζονται με την πρόκληση κατάθλιψης. Ωστόσο, δεν έχει βρεθεί παρόμοια συσχέτιση της κορτιζόλης με την γνωστική έκπτωση στην κατάθλιψη. [67] Επίσης, δεν έχει βρεθεί η ακριβής σχέση μεταξύ της κατάθλιψης και της γνωστικής έκπτωσης. Συχνά, η αξιολόγηση της γνωστικής έκπτωσης γίνεται αποκλειστικά μέσω της λήψης ιστορικού κατά τη συνέντευξη ή γίνεται με ακατάλληλα εργαλεία, για παράδειγμα με εργαλεία που προορίζονται για ασθενείς με άνοια. Ωστόσο, γίνονται ολοένα και περισσότερες προσπάθειες για τη δημιουργία εργαλείων που να αξιολογούν τους γνωστικούς τομείς που επηρεάζονται από την κατάθλιψη. Ένα σχετικά πρόσφατο εργαλείο που δημιουργήθηκε για την αξιολόγηση της γνωστικής έκπτωσης στην κατάθλιψη είναι το THINC-it, το οποίο είναι το πρώτο ψηφιακό εργαλείο αυτο-αξιολόγησης που παρέχει αντικειμενικά και υποκειμενικά αποτελέσματα για πιθανή γνωστική έκπτωση σε διάφορους γνωστικούς τομείς που επηρεάζονται στην κατάθλιψη. Αποτελείται από 5 έργα τα οποία είναι παραλλαγές 5 γνωστών κλιμάκων, δηλαδή το Trail Making Test-Part B, το Digit Symbol Substitution Test, το N-Back Working Memory Test, το Choice Reaction Time Task και το Perceived Deficits Questionnaire for Depression-5 Item Version. Αξιολογεί την προσοχή, την μνήμη, τη μάθηση, την ταχύτητα επεξεργασίας και τις εκτελεστικές λειτουργίες. Ποσοτικοποιεί τα αποτελέσματα και τα συγκρίνει με τη νόρμα. Απαιτείται ελάχιστη καθοδήγηση από τον εξεταστή για την συμπλήρωσή του και διατίθεται για ηλεκτρονικούς υπολογιστές και tablets. [9]

Οι κύριοι γνωστικοί τομείς που επηρεάζονται στην κατάθλιψη είναι η προσοχή, η εργαζόμενη μνήμη, η οπτική μνήμη, η λεκτική μνήμη, η μάθηση, οι εκτελεστικές λειτουργίες και η ψυχοκινητική επεξεργασία [9, 68]. Η γνωστική δυσλειτουργία μπορεί να επιφέρει αργή σκέψη, προβλήματα συγκέντρωσης, μνημονικά ελλείματα και δυσκολία στη λήψη αποφάσεων [9].

Επίσης, βρέθηκε ότι όσο πιο σοβαρή είναι η κατάθλιψη τόσο πιο χαμηλό είναι το σκορ στο Mini-Mental State Examination (κλίμακα που εξετάζει γνωστικές και νοητικές λειτουργίες, όπως προσοχή, μνήμη, συγκέντρωση, ανάκληση κ.ά.) και στην καθυστερημένη ανάκληση [69].

Επιπλέον, τα χαμηλά επίπεδα νευροτροφικού παράγοντα (BDNF) φαίνεται ότι προκαλούν διαταραχή στη μνήμη, στις εκτελεστικές λειτουργίες και στην ταχύτητα επεξεργασίας. Οι ασθενείς με χαμηλά επίπεδα BDNF αποδίδουν χειρότερα σε έργα όπως η ανάκληση ιστορίας, ανάκληση λέξεων και στα δύο μέρη του Trail-Making Test. Επομένως, η εξέταση αυτών των γνωστικών τομέων θα μπορούσε να βοηθήσει στην αναγνώριση της γνωστικής έκπτωσης σε ηλικιωμένους με καταθλιπτικά συμπτώματα ή κατάθλιψη. [27]

Η κατάθλιψη η οποία συνοδεύεται από δυνητικά αναστρέψιμα γνωστικά ελλείμματα μπορεί να προκαλέσει άνοια στη μετέπειτα ζωή. Αιτία μπορεί να είναι η υπερφόρτωση των εκτελεστικών λειτουργιών από τις επαναλαμβανόμενες αρνητικές σκέψεις που συνοδεύουν την κατάθλιψη [70].

Τα ελλείμματα στις γνωστικές λειτουργίες εμποδίζουν τους καταθλιπτικούς ασθενείς να σχεδιάσουν και να πραγματοποιήσουν ακόμα και απλά καθημερινά έργα.

Επίσης, η διαταραχή προσοχής επηρεάζει τη συγκέντρωση σε ένα έργο και τη διατήρηση και την εναλλαγή της προσοχής μεταξύ έργων.

Ένα κομμάτι της μνήμης που επηρεάζεται είναι η βραχύχρονη μνήμη και συγκεκριμένα τα δύο μέρη της, η αισθητηριακή μνήμη (ακουστική και λεκτική) και η εργαζόμενη μνήμη. Συνεπώς, ο ασθενής δυσκολεύεται να επεξεργαστεί και να κατανοήσει λεκτικές πληροφορίες και να συγκρατήσει και να επεξεργαστεί δεδομένα για την περάτωση ενός έργου.

Όσον αφορά τη ψυχοκινητική δυσλειτουργία του ασθενούς, παρατηρείται χαμηλή χροιά φωνής, κάμψη του κορμού και αργή βάδιση. [24]

Είναι σημαντικό να σημειωθεί ότι τα υποκειμενικά γνωστικά ελλείμματα μπορούν να αυξήσουν τη σοβαρότητα των καταθλιπτικών συμπτωμάτων. Τα υποκειμενικά γνωστικά ελλείμματα και η σοβαρότητα των καταθλιπτικών συμπτωμάτων σχετίζονται σημαντικά με τη ψυχοκοινωνική λειτουργία, δηλαδή αίσθηση αποτελεσματικότητας στην εργασία, στην κοινωνική και προσωπική ζωή. [71] Επίσης τα γνωστικά ελλείμματα μπορεί να επιμείνουν ακόμα και μετά από τη βελτίωση των καταθλιπτικών συμπτωμάτων.

Η γνωστική δυσλειτουργία αυξάνει τον κίνδυνο υποτροπής και τη φαρμακοανθεκτικότητα των ασθενών με κατάθλιψη. [24]

Επιπλέον, η κατάθλιψη σε άτομα με ήπια γνωστική διαταραχή συνδέεται με τον κίνδυνο μετατροπής της σε άνοια [6].

### **3.3 ΚΑΤΑΘΛΙΨΗ ΚΑΙ ΑΝΟΙΑ**

Ένα μικρό ποσοστό ηλικιωμένων με κατάθλιψη μπορεί να παρουσιάσει σημαντική γνωστική δυσλειτουργία, γνωστή και ως σύνδρομο καταθλιπτικής «ψευδοάνοιας».[23] Η γνωστική εξασθένηση που παρατηρείται ομοιάζει με αυτή της άνοιας αλλά μπορεί να υποχωρήσει με την ύφεση της κατάθλιψης. Οι ασθενείς με «ψευδοάνοια» ή αλλιώς «αναστρέψιμη άνοια» εμφανίζουν περισσότερο άγχος, διαταραχή ύπνου και χαμηλότερη libido συγκριτικά με τους καταθλιπτικούς ασθενείς με Alzheimer. Αρκετά περιστατικά ασθενών με «ψευδοάνοια» ανέπτυξαν άνοια μετά από 2-3 χρόνια. [73]

Ενώ για να εξηγήσουμε το μηχανισμό της κατάθλιψης στην άνοια θα πρέπει να ληφθούν υπόψη τυχόν γενετικοί και αγγειακοί παράγοντες, γενετικές και νευροδιαβιβαστικές αλλαγές. [13]

Συγκεκριμένα, αρκετές έρευνες έχουν πραγματοποιηθεί προκειμένου να μελετήσουν τη πιθανή σχέση του πλάσματος Αβ42/Αβ40 και του αλληλόμορφου ε4 της απολιποπρωτεΐνης (APOE ε4) με την κατάθλιψη. Φαίνεται ότι μειωμένα επίπεδα πλάσματος Αβ42/Αβ40 και έστω και ένα αλληλόμορφο APOE ε4 σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης κατάθλιψης η οποία αργότερα μπορεί να εξελιχθεί σε άνοια. [73]

Η μείζων καταθλιπτική διαταραχή και η νόσος Alzheimer αποτελούν τις πιο κοινές νευροψυχιατρικές διαταραχές στους ηλικιωμένους και αρκετοί ασθενείς παρουσιάζουν και τις δύο διαταραχές [75]. Η κατάθλιψη στους ηλικιωμένους είναι υπεύθυνη για συχνές υποτροπές, συννοσηρότητα και θνησιμότητα. [76]

Τα υποκειμενικά γνωστικά παράπονα στη γηριατρική κατάθλιψη αυξάνουν τον κίνδυνο εμφάνισης της νόσου Alzheimer. [77]

Αρκετές μελέτες έχουν διεξαχθεί για να αποσαφηνίσουν το ρόλο της κατάθλιψης στην άνοια και αντίστροφα. Έχει βρεθεί ότι περίπου το 50% των ασθενών με άνοια τύπου Alzheimer μπορεί να εμφανίσει έστω κι ένα καταθλιπτικό επεισόδιο από τη στιγμή της διάγνωσης. Επίσης, η κατάθλιψη θεωρείται παράγοντας κινδύνου για εμφάνιση άνοιας. Τα ευρήματα είναι αμφιλεγόμενα σχετικά με το αν η κατάθλιψη αποτελεί προδιαθεσικό παράγοντα για θνησιμότητα σε ασθενείς με Alzheimer. [13]

Σε μια μελέτη ηλικιωμένων ασθενών με κατάθλιψη οι οποίοι ήταν υπό παρακολούθηση για 1 χρόνο βρέθηκε μείωση των καταθλιπτικών συμπτωμάτων στο 35% των ασθενών, το 48% των ασθενών υποτροπίασε, το 14% των ασθενών πέθανε και το 3% εμφάνισε άνοια. Οι ηλικιωμένοι με γνωστική έκπτωση και καταθλιπτικά συμπτώματα μπορεί να εμφανίσουν Alzheimer ακόμη και μετά την βελτίωση των γνωστικών ελλειμμάτων. Ωστόσο, τα καταθλιπτικά συμπτώματα των ασθενών με Alzheimer μπορούν να υποχωρήσουν χωρίς ιδιαίτερα ισχυρή φαρμακευτική αγωγή, όπως θα απαιτούνταν στην αγγειακή άνοια όπου τα συμπτώματα είναι πιο ανθεκτικά. [3]

Ακόμη μία μελέτη κατέδειξε ότι η κατάθλιψη αυξάνει τις πιθανότητες εμφάνισης άνοιας, ωστόσο, δεν βρέθηκε στατιστικώς σημαντική συσχέτιση της κατάθλιψης με την άνοια τύπου Alzheimer. [78]

Οι περιπτώσεις άνοιας τύπου Alzheimer που οφείλονται στην κατάθλιψη ανέρχονται περίπου στις 781.000, και οι πιο συχνές άνοιες που έχουν μελετηθεί είναι η αγγειακή άνοια και η άνοια τύπου Alzheimer. Το ποσοστό αυτό θα μπορούσε να μειωθεί κατά 10-25%, δηλαδή κατά 68.000-173.000, με σωστή διάγνωση και θεραπεία. [76]

Η διαταραχή της οσφρητικής ταυτοποίησης, στην κατάθλιψη στο τέλος της ζωής, σχετίζεται με κακή γνωστική απόδοση και μειωμένο όγκο φαιάς ουσίας. Η οσφρητική ταυτοποίηση φαίνεται να μπορεί να διευκολύνει τον εντοπισμό των καταθλιπτικών ασθενών που διατρέχουν κίνδυνο εμφάνισης Alzheimer. [79]

Οι ασθενείς αυτοί διατρέχουν τον κίνδυνο να παραμελούνται θεραπευτικά ή να μη θεραπεύονται πλήρως. Επομένως, η σωστή και έγκαιρη διαφοροδιάγνωση και θεραπεία είναι σημαντική για να προλάβει την επιδείνωση της νόσου αλλά και να προφυλάξει τον ασθενή από άσκοπες αξιολογήσεις. [80]

Στη συνέχεια παρατίθενται τα διαγνωστικά κριτήρια της άνοιας, όπου παρατηρείται ομοιότητα της κλινικής εικόνας των ασθενών με άνοια με αυτή των καταθλιπτικών ασθενών.

Τα διαγνωστικά κριτήρια της άνοιας σύμφωνα με το ICD-10 είναι τα ακόλουθα :

- Έκπτωση της πρόσφατης μνήμης, της σκέψης και της κρίσης, του προσανατολισμού και της λεκτικής επικοινωνίας.
- Απάθεια και η αδιαφορία.
- Έκπτωση στην καθημερινή λειτουργικότητα (ντύσιμο, μπάνιο, μαγείρεμα).
- Απώλεια του ελέγχου του συναισθήματος με άμβλυση του συναισθήματος.[81]

Μια έρευνα που μελετούσε τον κίνδυνο εμφάνισης άνοιας λόγω καταθλιπτικής συμπτωματολογίας σε ενήλικους κατέδειξε ότι ο κίνδυνος εμφάνισης άνοιας ποικίλει αναλόγως τον τύπο και τη σοβαρότητα της κατάθλιψης, δηλαδή η ύπαρξη καταθλιπτικών συμπτωμάτων για αρκετά χρόνια αυξάνει τον κίνδυνο εμφάνισης άνοιας. [82]

## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4

## 4.1 ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΑΡΕΜΒΑΣΕΙΣ

### ΑΝΤΙΚΑΤΑΘΛΙΠΤΙΚΑ

Σύμφωνα με τους ερευνητές, η θεραπεία πρώτης γραμμής τόσο για την ήπια όσο και για την σοβαρή γηριατρική κατάθλιψη θα πρέπει να είναι ένας συνδυασμός αντικαταθλιπτικών φαρμάκων και ψυχοθεραπείας [83].

Για την αντιμετώπιση της μέτριας και σοβαρής κατάθλιψης χρησιμοποιούνται κυρίως αντικαταθλιπτικά φάρμακα, όπως η φλουοξετίνη, η σερταλίνη, η παροξετίνη, η σιταλοπράμη και η φλουβοξαμίνη τα οποία θεωρούνται κατάλληλα και για τους ηλικιωμένους. Η εσιταλοπράμη φαίνεται ότι δεν είναι ιδιαίτερα αποτελεσματική στους ηλικιωμένους. Άλλα αποτελεσματικά αντικαταθλιπτικά νέας γενιάς είναι η βενλαφαζίνη, η μιρταζαπίνη, η νεφαζοδόνη και η βουπροπρίνη, με τη νεφαζοδόνη να μην έχει δοκιμαστεί ακόμα σε ηλικιωμένο πληθυσμό. Μελέτες έχουν δείξει ότι τα τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά είναι εξίσου αποτελεσματικά με τους αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης (SSRIs), με τους τελευταίους να έχουν λιγότερες παρενέργειες. Επιπλέον, η χορήγηση αντικαταθλιπτικών σε καταθλιπτικούς ασθενείς με άνοια θεωρείται μια αποτελεσματική θεραπεία. Μόνο σε μια μελέτη καταθλιπτικών ασθενών με μειωμένο όγκο μετωπιαίου φλοιού φάνηκε να είναι πιο ανθεκτικοί στην αντικαταθλιπτική αγωγή. [3] Επίσης, η έρευνα των (Han, et al., 2020) η οποία μελετούσε το ενδεχόμενο πρόκλησης ήπιας γνωστικής διαταραχής από τη λήψη αντικαταθλιπτική αγωγής κατέδειξε ότι δεν υπάρχει στατιστικώς σημαντική συσχέτιση.[84] Η γνωστική δυσλειτουργία φαίνεται να δεσμεύει την αποτελεσματικότητα των αντικαταθλιπτικών. Κακή επίδοση σε έργα που απαιτούν λεκτική ευχέρεια και αναστολή της προσοχής προβλέπουν κακή ανταπόκριση των ασθενών στην αντικαταθλιπτική αγωγή και περισσότερες πιθανότητες υποτροπής.

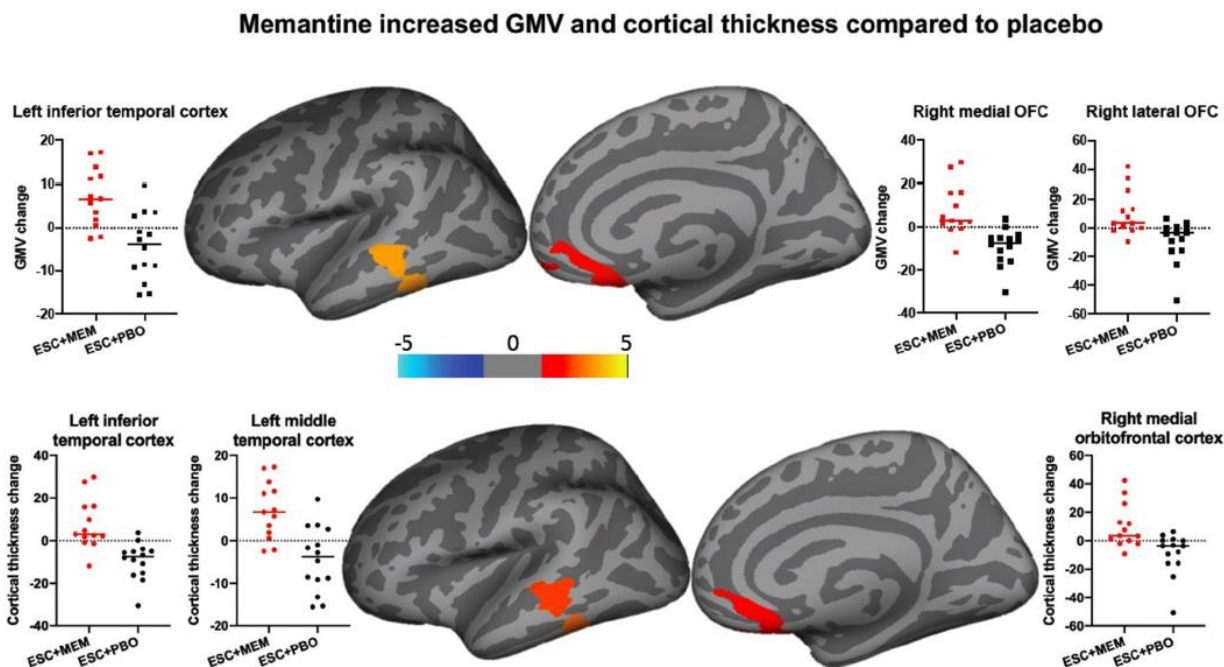
Στο επίκεντρο των ερευνητών έχει βρεθεί και η κεταμίνη η οποία φαίνεται να παρουσιάζει την ταχεία ενίσχυση της πλαστικότητας του εγκεφάλου σε ανθρώπους και σε πειραματόζωα.

Στα θεραπευτικά οφέλη της αντικαταθλιπτικής παρέμβασης προστίθεται και η αύξηση του όγκου του ιππόκαμπου, του πρόσθιου φλοιού του προσαγωγίου, του κογχομετωπιαίου φλοιού και της λευκής ουσίας. Επίσης, τα αντικαταθλιπτικά συμβάλλουν στη φυσιολογική λειτουργία του Μετωπιαίου Λοβού και του Μεταιχμιακού Συστήματος [85].

Επιπλέον, φαίνεται ότι φαίνεται ότι βοηθούν στη γνωστική ανάκαμψη. Υπολογίζεται ότι περίπου 20-30% των ασθενών με μείζονα καταθλιπτική διαταραχή παρουσιάζουν γνωστικά ελλείμματα. Αρκετά θετικά αποτελέσματα βρέθηκαν από τη χρήση βορτιοξετίνης και ντουλοξετίνης, με τη βορτιοξετίνη να έχει μεγαλύτερη επίδραση στις γνωστικές λειτουργίες. [24]

Σε μια μελέτη που χορηγήθηκε εσιταλοπράμη σε συνδυασμό με μεμαντίνη βρέθηκε αύξηση του όγκου του φλοιού και τη γκρίζας ύλης στον ανώτερο και μέσω κροταφικό λοβό και στον δεξιό

μέσω φλοιό μετά από τρεις μήνες αγωγής με μεμαντίνη συγκριτικά με την ομάδα που έλαβε placebo. [72] Από την άλλη, ο μειωμένος όγκος φαιάς ουσίας στην αύλακα του προσαγωγίου περιορίζει την αποτελεσματικότητα της εσιταλοπράμης που έχει σκοπό την ύφεση της κατάθλιψης. [73] Ωστόσο, το 30-50% των ασθενών δεν ανταποκρίνεται επαρκώς σε θεραπείες πρώτης γραμμής, οι οποίες περιλαμβάνουν συνδυασμό αντικαταθλιπτικών φαρμάκων και γνωσιακής-συμπεριφορικής θεραπείας. [86]



Εικόνα 3 Campbell NL, et al. Επίδραση των αντιχολινεργικών στη μετάβαση από τη φυσιολογική γνωστική λειτουργία στην ήπια γνωστική έκπτωση στους ηλικιωμένους. Φαρμακοθεραπεία. 2018. Μάιος; 38(5): 511–519.

## ΒΑΛΣΑΜΟΧΟΡΤΟ

Επίσης, τα αντικαταθλιπτικά φάρμακα δεν καλύπτουν ικανοποιητικά την ήπια κατάθλιψη, όπου σε αυτές τις περιπτώσεις φαίνεται να βοηθούν τα φυτικά σκευάσματα με ορισμένες έρευνες να καταδεικνύουν την αποτελεσματικότητα του βαλσαμόχορτου (*Hypericum perforatum*). [2]



## 4.2 ΜΗ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΑΡΕΜΒΑΣΕΙΣ

### ΓΝΩΣΤΙΚΗ ΑΠΟΚΑΤΑΣΤΑΣΗ

Η γνωστική αποκατάσταση είναι αποτελεσματική στη μείωση των συμπτωμάτων της κατάθλιψης δρώντας σε εγκεφαλικά δίκτυα που σχετίζονται με τη κατάθλιψη όπως τις εκτελεστικές λειτουργίες, ενισχύει τη νευροπλαστικότητα και βελτιώνει την ανταπόκριση στη θεραπεία. Έχει βρεθεί ότι είναι εξίσου αποτελεσματική με την εσιταλοπράμη και ότι μπορεί να προκαλέσει γνωστικές, συμπεριφορικές, συναισθηματικές και νευροβιολογικές αλλαγές σε ηλικιωμένους ασθενείς με κατάθλιψη που δεν ανταποκρίνονται στην αντικαταθλιπτική αγωγή. [73] Περιλαμβάνει δύο στρατηγικές παρέμβασης: 1) την άμεση αποκατάσταση με τη χρήση μολύβι-χαρτί και ηλεκτρονικών υπολογιστών και 2) την εκμάθηση στρατηγικών αντιμετώπισης των γνωστικών ελλειμμάτων στην καθημερινότητα. Οι αλλαγές αφορούν και τη δραστηριότητα και τη δομή του εγκεφάλου. Μετά από γνωστική αποκατάσταση ασθενών με κατάθλιψη βρέθηκε βελτίωση στην προσοχή, στην Εργαζόμενη Μνήμη και στην ψυχοκινητική λειτουργία αλλά όχι τόσο σημαντική βελτίωση στη λεκτική μνήμη και στις εκτελεστικές λειτουργίες. [87]

### ΕΜΠΛΟΥΤΙΣΜΕΝΟ ΠΕΡΙΒΑΛΛΟΝ

Επίσης, η διαβίωση σε ένα εμπλουτισμένο περιβάλλον όπου υπάρχουν δραστηριότητες διανοητικού και κοινωνικού χαρακτήρα, μπορεί να αυξήσει τις συνάψεις στις περιοχές που σχετίζονται με το νεοφλοιό γεγονός το οποίο μπορεί να οδηγήσει στην αποδοτικότερη λειτουργία των μη προσβεβλημένων νευρώνων, οι οποίοι πιθανώς να είναι σε θέση να αντισταθμίσουν την απώλεια λειτουργίας των προσβεβλημένων από τις παθολογοανατομικές βλάβες περιοχών του εγκεφάλου. [88]

### ΗΛΕΚΤΡΟΣΠΑΣΜΟΘΕΡΑΠΕΙΑ

Επιπλέον, για την θεραπεία της κατάθλιψης έχει χρησιμοποιηθεί και η Ηλεκτροσπασμοθεραπεία με τις έρευνες να μην συμφωνούν απόλυτα με την αποτελεσματικότητά της. Έχει χρησιμοποιηθεί κυρίως σε ασθενείς με ψυχωτική κατάθλιψη και μια βασική παρενέργεια που προκαλεί είναι τα μνημονικά προβλήματα τα οποία, ωστόσο, υποχωρούν μέσα σε λίγες εβδομάδες από τη θεραπεία. Ωστόσο, έρευνες σε ηλικιωμένους με κατάθλιψη υποστηρίζουν ότι είναι αρκετά αποτελεσματική, ασφαλής ως προς τις παρενέργειες και μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε ηλικιωμένους ασθενείς αντί κάποιας αντικαταθλιπτικής αγωγής. [89]

## **ΕΠΑΝΑΛΑΜΒΑΝΟΜΕΝΟΣ ΔΙΑΚΡΑΝΙΑΚΟΣ ΜΑΓΝΗΤΙΚΟΣ ΕΡΕΘΙΣΜΟΣ (rTMS)**

Μετά από αρκετές ανασκοπήσεις και μετα-αναλύσεις φαίνεται ότι ο Επαναλαμβανόμενος Διακρανιακός Μαγνητικός Ερεθισμός συμβάλλει σημαντικά στη μείωση συμπτωμάτων που μοιάζουν με τα καταθλιπτικά συμπτώματα και φαίνεται ότι μπορεί να αντιστρέψει το καταθλιπτικό φαινότυπο. Το rTMS είναι μια τεχνική νευροδιαμόρφωσης καθώς εφαρμόζει συνεχείς ηλεκτρομαγνητικούς παλμούς για να διεγείρει εστιακές περιοχές του φλοιού του εγκεφάλου. Είναι μια τεχνική που έχει χρησιμοποιηθεί για την αντιμετώπιση της ανθεκτικής κατάθλιψης με θετικά αποτελέσματα ωστόσο βρίσκεται ακόμα υπό διερεύνηση [91,90]. Παρόλο που το rTMS έχει εγκριθεί από τον Αμερικάνικο Οργανισμό Τροφίμων και Φαρμάκων (FDA)Να ως θεραπεία της κατάθλιψης χρειάζεται να πραγματοποιηθούν καλά σχεδιασμένες μελέτες σε ζώα προκειμένου να διευκρινιστεί ποιο πρωτόκολλο διέγερσης (δηλ. αριθμός παλμών, συχνότητα διέγερσης, παύσεις διάρκειας) μεγιστοποιεί τα θεραπευτικά οφέλη. [92] Είναι πιο ασφαλής τεχνική από την Ηλεκτροσπασμοθεραπεία, χωρίς να προκαλεί προσωρινά μνημονικά ελλείμματα, και είναι εξίσου αποτελεσματική με αυτή. Έχει βρεθεί ότι βελτιώνει τις εκτελεστικές λειτουργίες σε καταθλιπτικούς ασθενείς.[3] Μία ανασκοπική μελέτη που θέτει τον ορό BDNF ως βιοδείκτη για τη διάγνωση της κατάθλιψης, προτείνει τη χρήση του BDNF ως συμπληρωματικό βιοδείκτη που θα καταδεικνύει την αποτελεσματικότητα της θεραπείας με rTMS σε καταθλιπτικούς ασθενείς. [26]

## **ΨΥΧΟΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΕΣ ΠΑΡΕΜΒΑΣΕΙΣ**

Οι ψυχοθεραπευτικές προσεγγίσεις που κυρίως έχουν μελετηθεί είναι η Γνωστική-Συμπεριφορική Θεραπεία και η Διαπροσωπική Ψυχοθεραπεία. Θεωρούνται πιο αποτελεσματικές στην ήπια κατάθλιψη ενώ στην σοβαρή κατάθλιψη χρησιμοποιούνται κυρίως τα αντικαταθλιπτικά.

## **ΓΝΩΣΤΙΚΗ-ΣΥΜΠΕΡΙΦΟΡΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ**

Η Γνωστική-Συμπεριφορική Θεραπεία εστιάζει στις δυσλειτουργικές σκέψεις, οι οποίες παρατείνουν την κατάθλιψη. Σκοπός της είναι να διδάξει στον ασθενή ένα νέο λειτουργικό πρότυπο σκέψης. Μελέτη κατέδειξε ότι το 58% των καταθλιπτικών ασθενών, 12 μήνες μετά τη θεραπεία, δεν είχε εμφανίσει καταθλιπτικά συμπτώματα και αυτά τα θεραπευτικά αποτελέσματα είχαν διατηρηθεί στο 70% των ασθενών και μετά από 2 χρόνια από τη θεραπευτική παρέμβαση. Η μελέτη έδειξε να υπάρχει βελτίωση στις εκτελεστικές λειτουργίες, στην ταχύτητα επεξεργασίας και αλλαγή στον τρόπο που οι ασθενείς εκτιμούν τις ικανότητές τους όσον αφορά τις δεξιότητες επίλυσης προβλημάτων, όπως τη δημιουργία εναλλακτικών λύσεων και τη λήψη αποφάσεων [93]. Ωστόσο, η γνωστική έκπτωση μπορεί να εμποδίζει τους καταθλιπτικούς ασθενείς από το να

συμμετάσχουν αποτελεσματικά στη θεραπεία. Ακόμα καλύτερα αποτελέσματα εμφανίζονται όταν συνδυάζονται Γνωστική-Συμπεριφορική Θεραπεία και αντικαταθλιπτική αγωγή.

## **ΔΙΑΠΡΟΣΩΠΙΚΗ ΨΥΧΟΘΕΡΑΠΕΙΑ**

Η Διαπροσωπική Ψυχοθεραπεία εστιάζει σε τέσσερα συστατικά, τη θλίψη (θάνατος αγαπημένου προσώπου), τις διαπροσωπικές συγκρούσεις (διαφωνίες με τα παιδιά), τη μετάβαση ρόλου (π.χ. συνταξιοδότηση) και τα διαπροσωπικά ελλείμματα που θεωρεί ότι προκαλούν ή διατηρούν την κατάθλιψη. Είναι αποτελεσματική σε ηλικιωμένους με κατάθλιψη και μειώνει τις πιθανότητες υποτροπής, με μόνο το 15% των ασθενών να υποτροπιάζει μετά από τον πρώτο χρόνο θεραπείας.

Παρόλα αυτά, η παραπομπή σε ψυχοθεραπευτή για έναρξη συνεδριών είναι σπάνια μιας και μόνο το 27% των παθολόγων θα συνιστούσε στον ασθενή του να ξεκινήσει συνεδρίες ψυχοθεραπείας. [3]

## **«ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΕΠΙΛΥΣΗΣ ΠΡΟΒΛΗΜΑΤΩΝ» (PST-PROBLEM-SOLVING THERAPY)**

Μια ακόμη αποτελεσματική ψυχολογική προσέγγιση που έχει εφαρμοστεί σε ηλικιωμένους με κατάθλιψη και έκπτωση των εκτελεστικών λειτουργιών είναι η «Θεραπεία Επίλυσης Προβλημάτων» (PST-Problem-Solving Therapy), η οποία εμπλέκει τους συμμετέχοντες στην αντιμετώπιση των δυσκολιών. Επίσης, επέφερε μείωση του κινδύνου αυτοκτονίας σε άτομα με Μείζονα Καταθλιπτική Διαταραχή και εκτελεστική δυσλειτουργία.

## **PROBLEM ADAPTATION THERAPY (PATH)**

Ενώ η Problem Adaptation Therapy (PATH), μια παραλλαγή της «Θεραπείας Επίλυσης Προβλημάτων», είναι αποτελεσματική στην αντιμετώπιση της συννοσηρότητας κατάθλιψης και άνοιας ή κατάθλιψης και ήπιας γνωστικής διαταραχής.

## **ΜΟΥΣΙΚΟΘΕΡΑΠΕΙΑ**

Και η μουσικοθεραπεία μπορεί να συμβάλλει στη μείωση των συμπτωμάτων της κατάθλιψης.

## **ΗΛΙΑΚΟ ΦΩΣ**

Επιπλέον, η έκθεση στο φως του ήλιου για 30 λεπτά, δύο φορές τη μέρα και για πέντε φορές την εβδομάδα είναι ικανή να μειώσει τα συμπτώματα κατάθλιψης. [94]

## **ΓΥΜΝΑΣΤΙΚΗ**

Ένας άλλος παράγοντας που φαίνεται να δρα προληπτικά και θεραπευτικά στην κατάθλιψη είναι η άσκηση. Υπάρχει η άποψη ότι η κατάθλιψη σχετίζεται αρνητικά με τη μείωση των δραστηριοτήτων της καθημερινής ζωής [22] και ότι η έλλειψη καθημερινών δραστηριοτήτων μπορεί να οδηγήσει σε γνωστική εξασθένηση [95]. Αρκετές μελέτες έχουν αναδείξει τα οφέλη της φυσικής δραστηριότητας στα συμπτώματα της κατάθλιψης [96,97]. Η άσκηση μπορεί να ανακουφίσει από την κατάθλιψη λόγω της αύξησης της σεροτονίνης και της νορεπινεφρίνης που εκκρίνονται κατά την άσκηση. Σε μια μελέτη παρακολούθησης άτομα που δεν αθλούνταν είχαν περισσότερες πιθανότητες να εμφανίσουν κατάθλιψη. Μελέτη της Cochrane διαπίστωσε ότι η άσκηση μπορεί να μειώσει τα καταθλιπτικά συμπτώματα, και ότι είναι εξίσου αποτελεσματική με την ψυχοθεραπεία και τη φαρμακοθεραπεία [98]. Η αερόβια άσκηση θεωρείται ότι θα μπορούσε να αντικαταστήσει την αντικαταθλιπτική αγωγή στους ηλικιωμένους. Οι συμμετέχοντες σε ομάδες σωματικής άσκησης είναι πιο πιθανό να παρουσιάσουν μερική ή πλήρη ύφεση της νόσου και λιγότερες πιθανότητες για υποτροπή σε σύγκριση με την ομάδα που λαμβάνει μόνο φαρμακευτική αγωγή [6]. Επιπλέον, η άσκηση αν και συμβάλει στη συναπτική πλαστικότητα, δεν μπορεί να αναστρέψει τις γλουταμινικές μεταβολές που προκαλούνται από την κατάθλιψη [99].

## **ΗΛΕΚΤΡΟ-ΒΕΛΟΝΙΣΜΟΣ**

Μελέτη σε καταθλιπτικούς αρουραίους έδειξε ότι ο ήλεκτρο-βελονισμός μπορεί να ανακουφίσει από καταθλιπτικές συμπεριφορές και να αντιστρέψει την εξασθένηση των συνάψεων του ιππόκαμπου [100].

## **ΠΡΟΒΙΟΤΙΚΑ**

Το 2001, ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας (ΠΟΥ), επισήμανε τα οφέλη των προβιοτικών για την υγεία. Πέραν από την συμβολή τους στα γαστρεντερικά προβλήματα, στο ανοσοποιητικό, στην αντιμετώπιση των αλλεργιών, έχει βρεθεί ότι συμβάλλουν στην σωστή επικοινωνία του εντέρου με τον εγκέφαλο. Οι μικροοργανισμοί του εντέρου είναι ικανοί να παράγουν σεροτονίνη και γ-αμινοβουτυρικό οξύ (GABA). Τα προβιοτικά βρουν αυξάνοντας τα επίπεδα τρυπτοφάνης και δεσμεύοντας τη σεροτονίνη και την ντοπαμίνη στο μετωπιαίο φλοιό. Έχει βρεθεί ότι η λήψη προβιοτικών, είτε με την κατανάλωση γιαουρτιού είτε ως κάψουλας σε συχνότητα 1 κάψουλα κάθε μέρα για 6 εβδομάδες, μπορεί να βελτιώσει την ψυχική υγεία. Συγκεκριμένα, μελέτη σε ασθενείς με μείζονα καταθλιπτική διαταραχή όπου τους χορηγήθηκαν προβιοτικά για 8 εβδομάδες, βρήκε σημαντική βελτίωση στην κλίμακα κατάθλιψης Beck. [101]

## **ΣΥΝΤΡΟΦΙΚΟΤΗΤΑ**

Τέλος, παράγοντες οι οποίοι φαίνεται ότι προστατεύουν το άτομο από την αίσθηση της μοναχικότητας και ενισχύουν την κοινωνική αλληλεπίδραση είναι βασικά η ύπαρξη ενός έμπιστου ατόμου στο οποίο να μπορούν να εκμυστηρευτούν τις ανησυχίες τους και να βασιστούν στις δυσκολίες τους. Επίσης, γενικώς η ύπαρξη φίλων, συγγενών, γειτόνων και παιδιών θεωρείται προστατευτική. Επιπλέον, η ύπαρξη κατοικίδιου ζώου μπορεί να δρα προστατευτικά στην αίσθηση της μοναχικότητας του ατόμου. Συνεπώς, όλα τα παραπάνω μπορούν να μειώσουν τον κίνδυνο εμφάνισης κατάθλιψης. [103,102,102]

## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5

## ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η παρούσα εργασία προσπάθησε να αποσαφηνίσει το ρόλο της κατάθλιψης στη γνωστική έκπτωση και να καταδείξει την ανάγκη διαφοροδιάγνωσης της κατάθλιψης από άλλες νευρολογικές διαταραχές.

Ερευνώντας τη βιβλιογραφία συμπεραίνουμε ότι η κατάθλιψη μπορεί να προκαλέσει γνωστική εξασθένηση [66,65] και ήδη από το πρώτο καταθλιπτικό επεισόδιο παρατηρείται διαταραχή των εκτελεστικών λειτουργιών, της προσοχής, της μάθησης, της μνήμης, της εργαζόμενης μνήμης και της ψυχοκινητικής ταχύτητας [5][3,61,59] τα οποία δεν επανέρχονται πλήρως ακόμα και μετά την ύφεση των συμπτωμάτων [59]

Έχει παρατηρηθεί ένα κενό στις κλίμακες αξιολόγησης των γνωστικών ελλειμμάτων στην κατάθλιψη και πλέον γίνονται προσπάθειες κατασκευής τέτοιων εργαλείων, με πρώτη σχετική κλίμακα το THINC-it που αποτελεί το πρώτο ψηφιακό εργαλείο αυτο-αξιολόγησης.[9] Επιπλέον, η κατάθλιψη σε άτομα με ήπια γνωστική διαταραχή συνδέεται με κίνδυνο εμφάνισης άνοιας [56] με το 3% των ηλικιωμένων ασθενών με κατάθλιψη να εμφανίζει άνοια στο τέλος της ζωής του [5]

Η διαφοροδιάγνωση και σωστή θεραπεία της κατάθλιψης κρίνεται απαραίτητη μιας και οι περιπτώσεις άνοιας τύπου Alzheimer που οφείλονται σε κατάθλιψη φτιάχνουν περίπου τις 781.000 [67].

Οι εγκεφαλικές περιοχές που έχουν κυρίως μελετηθεί στην κατάθλιψη είναι ο ιππόκαμπος, ο προμετωπιαίος φλοιός και η αμυγδαλή. Έχει παρατηρηθεί διαταραχή της μεταξύ τους συνδεσιμότητα [4] και μείωση του όγκο των ανωτέρω περιοχών, με τον ιππόκαμπο να συρρικνώνεται κατά 5% και να μην επανέρχεται στη προνοσηρή του κατάσταση ακόμα και μετά την ύφεση των καταθλιπτικών συμπτωμάτων [19]. Το άγχος και τα αρνητικά συναισθήματα μπορούν να διαταράξουν την πλαστικότητα του ιππόκαμπου και να μειώσουν τη διακλάδωση και την πλαστικότητα των δενδριτών του. (22,23)

Ωστόσο, οι ογκομετρικές μεταβολές του ιππόκαμπου φαίνεται ότι δεν σχετίζονται με τη σοβαρότητα της κατάθλιψης (25)

Οι ογκομετρικές μεταβολές του προμετωπιαίου φλοιού παρατηρούνται κυρίως στις έσω-κογχικές περιοχές και στον πρόσθιο φλοιό του προσαγωγίου [5] και η χρήση φασματοσκοπίας σε αυτές τις περιοχές θα μπορούσε να μας βοηθήσει στην έγκαιρη διάγνωση της κατάθλιψης (34). Επίσης, η υπερδραστηριότητα που παρατηρείται στην αμυγδαλή λόγω των αρνητικών συναισθημάτων της κατάθλιψης μπορεί να συμβάλλει στην πρόωμη διάγνωση της κατάθλιψης (39) Η υπερδραστηριότητα της αμυγδαλής φαίνεται να επηρεάζεται αρνητικά από τη δυσλειτουργία του ραχιαίου προμετωπιαίου φλοιού, ο οποίος υπό φυσιολογικές συνθήκες δρα ανασταλτικά στην αμυγδαλή (41).

Για τη θεραπεία της κατάθλιψης τόσο για την ήπια όσο και για την σοβαρή γηριατρική κατάθλιψη γίνεται ένας συνδυασμός αντικαταθλιπτικών φαρμάκων και ψυχοθεραπείας [83] με τους SSRI's να έχουν τις λιγότερες παρενέργειες. Επιπλέον, η χορήγηση αντικαταθλιπτικών σε καταθλιπτικούς ασθενείς με άνοια θεωρείται μια αποτελεσματική θεραπεία. [3] Τα αντικαταθλιπτικά δεν ευθύνονται για τα γνωστικά ελλείμματα [84], αντιθέτως φαίνεται ότι μπορούν να βελτιώσουν τα γνωστικά ελλειμμάτων με τη βορτιοξετίνη να έχει σημαντικά θετική επίδραση στις γνωστικές λειτουργίες (20) και την κεταμίνη να συμβάλλει στην ταχεία ενίσχυση της πλαστικότητας του εγκεφάλου. [2]

Επίσης, χρησιμοποιείται η γνωστική αποκατάσταση για τη μείωση των καταθλιπτικών συμπτωμάτων και τη βελτίωση της γνωστικής λειτουργίας μέσω της χρήσης μολύβι-χαρτί, ηλεκτρονικού υπολογιστή και εκμάθησης στρατηγικών αντιμετώπισης των γνωστικών ελλειμμάτων στην καθημερινότητα (76). Η γνωστική αποκατάσταση θεωρείται ότι είναι εξίσου αποτελεσματική με την εσιταλοπράμη και μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε ασθενείς που δεν ανταποκρίνονται στην φαρμακευτική αγωγή. (65)

Ο Επαναλαμβανόμενος Διακρανιακός Μαγνητικός Ερεθισμός είναι μια τεχνική που έχει χρησιμοποιηθεί για την αντιμετώπιση της ανθεκτικής κατάθλιψης με θετικά αποτελέσματα. Είναι μια ασφαλής τεχνική και είναι εξίσου αποτελεσματική με την Ηλεκτροσπασμοθεραπεία. Έχει βρεθεί ότι βελτιώνει τις εκτελεστικές λειτουργίες σε καταθλιπτικούς ασθενείς. [91,90].

Αρκετά αποτελεσματική στην ύφεση των καταθλιπτικών συμπτωμάτων είναι η Γνωστική-Συμπεριφορική Θεραπεία και συγκεκριμένα το 58% των καταθλιπτικών ασθενών, 12 μήνες μετά τη θεραπεία, δεν είχε εμφανίσει καταθλιπτικά συμπτώματα και αυτά τα θεραπευτικά αποτελέσματα είχαν διατηρηθεί στο 70% των ασθενών ακόμη και μετά από 2 χρόνια από τη θεραπευτική παρέμβαση. Μπορεί να βελτιώσει τις εκτελεστικές λειτουργίες, την ταχύτητα επεξεργασίας και να αλλάξει τον τρόπο που οι ασθενείς εκτιμούν τις ικανότητές τους, κυρίως όσον αφορά τις δεξιότητες επίλυσης προβλημάτων, όπως τη δημιουργία εναλλακτικών λύσεων και τη λήψη αποφάσεων. [93] Και η Διαπροσωπική Ψυχοθεραπεία είναι αποτελεσματική στους ηλικιωμένους με κατάθλιψη και μειώνει τις πιθανότητες υποτροπής, με μόνο το 15% των ασθενών να υποτροπιάζει μετά από τον πρώτο χρόνο θεραπείας. [3]

Η σωματική άσκηση μπορεί να μειώσει τα καταθλιπτικά συμπτώματα, και είναι εξίσου αποτελεσματική με την ψυχοθεραπεία και τη φαρμακοθεραπεία [98]. Η αερόβια άσκηση θεωρείται ότι θα μπορούσε να αντικαταστήσει την αντικαταθλιπτική αγωγή στους ηλικιωμένους. Οι συμμετέχοντες σε ομάδες σωματικής άσκησης είναι πιο πιθανό να παρουσιάσουν μερική ή πλήρη ύφεση της νόσου και λιγότερες πιθανότητες για υποτροπή σε σύγκριση με την ομάδα που λαμβάνει μόνο φαρμακευτική αγωγή [6]. Επιπλέον, η άσκηση συμβάλλει στη συναπτική



πλαστικότητα, ωστόσο, δεν μπορεί να αναστρέψει τις γλουταμινικές μεταβολές που προκαλούνται από την κατάθλιψη [99].

Τέλος, παράγοντες οι οποίοι φαίνεται ότι προστατεύουν κάθε άνθρωπο από την αίσθηση της μοναχικότητας και ενισχύουν την κοινωνική αλληλεπίδραση είναι βασικά η ύπαρξη ενός έμπιστου ατόμου στο οποίο να μπορούν να εκμυστηρευτούν τις ανησυχίες τους και να βασιστούν στις δυσκολίες τους. Επιπλέον, η ύπαρξη φίλων, συγγενών, γειτόνων, παιδιών και κατοικίδιου ζώου θεωρείται προστατευτική στην αίσθηση μοναχικότητας και συνεπώς μειώνουν τον κίνδυνο εμφάνισης κατάθλιψης. [103,102,102]

## BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Kessler RC, Berglund P, Demler O, Jin R, Merikangas KR, Walters, E.E. Lifetime prevalence and age-of-onset distributions of DSM-IV disorders in the National Comorbidity Survey Replication. *Arch. Gen. Psychiatry*. 2005;62, 593–602.
2. Conwell Y, Nelson JC, Kim KM, Mazure CM. Depression in late life: age of onset as marker of a subtype. *J Affect Disord*. 1989 Sep-Oct;17(2):189-95
3. Blazer DG. Depression in Late Life: Review and Commentary. *Journal of Gerontology: MEDICAL SCIENCES*. 2003;58A(3):249–265
4. Tapia-Muñoz T, Mascayano F, Toso-Salman J. Collaborative Care Models to Address Late-Life Depression: Lessons for Low-And-Middle-Income Countries. *Front Psychiatry*. 2015 May 5;6:64.
5. Price RB, Duman R. Neuroplasticity in cognitive and psychological mechanisms of depression: An integrative model. *Mol Psychiatry*. 2020; 25(3): 530–543
6. Roca R, et al. Cognitive impairments and depression. *Actas Esp Psiquiat*. 2015; 43(5): 187-93.
7. Babyak M, Blumenthal JA, Herman S, Khatri P, Doraiswamy M, Moore K, et al. Exercise treatment for major depression: Maintenance of therapeutic benefit at 10 months. *Psychosomatic Medicine*, 2000;62(5): 633–638.
8. Truschel J. Depression definition and DSM-5 diagnostic criteria. 2020 (<https://www.psychom.net/depression-definition-dsm-5-diagnostic-criteria/#dsm-5diagnosticcriteria>), 19/6/2021
9. Culpepper L, Lam RW, McIntyre RS. Cognitive Impairment in Patients With Depression: Awareness, Assessment, and Management. *J Clin Psychiatry*. 2017;78(9): 1383-1394
10. Bruce ML, Ten Have TR, Reynolds CF 3rd, Katz II, Schulberg HC, Mulsant BH, Brown GK, McAvay GJ, Pearson JL, Alexopoulos GS. Reducing suicidal ideation and depressive symptoms in depressed older primary care patients: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2004 Mar 3;291(9):1081-91.
11. Duman R. S, Aghajanian G. K, Sanacora G, Krystal JH. Synaptic plasticity and depression: new insights from stress and rapid-acting antidepressants. *Nature Medicine*. 2016;22(3):238–249
12. Brown ES, Varghese FP, McEwen BS. Association of depression with medical illness: does cortisol play a role? *Biol Psychiatry* 2004; 55:1–9.

13. Elderkin-Thompson V, Kumar A, Bilker WB, et al. Neuropsychological deficits among patients with late-onset minor and major depression. *Arch Clin Neuropsychol* 2003; 18: 529–49.
14. Anderson TM, Sachdev PS, Brodaty H, Trollor JN, Andrews G. Effects of sociodemographic and health variables on Mini-Mental State Exam scores in older Australians. *American Journal of Geriatric Psychiatry* 2007; 15(6):467–476.
15. Meng X, D'Arcy C. Education and Dementia in the Context of the Cognitive Reserve Hypothesis: A Systematic Review with Meta-Analyses and Qualitative Analyses. *PLoS One*. 2015 Mar 23;10(3):e0121867.
16. Παπαβασιλείου Μαρία. Γνωστική έκπτωση σε συνάρτηση με την ψυχική και σωματική υγεία και το επίπεδο λειτουργικότητας των ηλικιωμένων. 2016
17. Hultsch DF, Hertzog C, Small BJ, Dixon RA. Use it or lose it: engaged lifestyle as a buffer of cognitive decline in aging? *Psychol Aging* 1999; 14:245-63
18. Calson, M. C., Jane S. S., Rebok, G. W, et al. Exploring the Effects of an “Everyday” Activity Program on Executive Function and memory in older Adults: Experience Corps. *Gerontologist*. 2008 Dec;48(6):793-801.
19. Sosa A., Albanese E., Prince M., Acosta D., Ferri C., Guerra M., Salas A. Population normative data for the 10/66 Dementia Research Group cognitive test battery from Latin America, India and China: a cross-sectional survey. *BMC Neurol*. 2009 Aug 26;9:48.
20. ElviraLara a,b,c,n, JosepMariaHaro a,b,c, Ming-XinTang d,e,f, JenniferManly d,e,f, YaakovStern .Exploring the excess mortality due to depressive symptoms in a community-based sample: The role of Alzheimer's Disease. *Journal ofAffectiveDisorders*202(2016)163–170
21. Drag LL, Bieliauskas LA. Contemporary review 2009: cognitive aging. *J Geriatr Psychiatry Neurol*. 2010 ;23(2):75-93.
22. Ευθύμιος Δαρδιώτης. Διερεύνηση κοινωνικών και διανοητικών δραστηριοτήτων ηλικιωμένων-χρηστών των υπηρεσιών ΚΑΠΗ και συσχέτισή τους με ψυχολογικές παραμέτρους. 2011
23. Hai Kang, Fengqing Zhao, Llbo You, et al. Pseudo-dementia: A neuropsychological review *Ann Indian Acad Neurol*. 2014 Apr-Jun; 17(2): 147–154.
24. Czerwińska A, Pawłowski T. Cognitive dysfunctions in depression – significance, description and treatment prospects. *Psychiatr Pol*. 2020; 54(3): 453–466
25. Jin K, Lu J, Yu Z, Shen Z, Li H, Mou T, Xu Y, Huang M. Linking peripheral IL-6, IL-1β and hypocretin-1 with cognitive impairment from major depression. *Journal of Affective Disorders*. 2020; 277:204-211

26. Peng Sh, et al. BDNF as a biomarker in diagnosis and evaluation of treatment for schizophrenia and depression. *Discov Med*, 2018Oct;26(143):127-136.
27. Shimada H, Park H, Makizako H, Doi T, Lee S, Suzuki T. Depressive symptoms and cognitive performance in older adults. *Journal of Psychiatric research*. 2014; 57: 149-156.
28. Petschner P, Gonda X, Baksa D, Eszlari N, Trivaks M, Juhasz G, Bagdy G. Genew linking mitochondrial function, cognitive impairment and depression are associated with endophenotypes serving precision medicine. *Neuroscience*. 2018; 207-217]
29. Reppermund S, Zhuang L, Wen W, Slavin MJ, Trollor JN, Brodaty H, Sachdev PS. White matter integrity and late-life depression in community-dwelling individuals: diffusion tensor imaging study using tract-based spatial statistics. *The British Journal of Psychiatry*. 2014;205:315–320.
30. Singh MK, Gotlib IH. The neuroscience of depression: implications for assessment and intervention. *Behav Res Ther*. 2014; 62:60–73.
31. Pittenger C, Duman RS. Stress, depression, and neuroplasticity: a convergence of mechanisms. *Neuropsychopharmacology*. 2008;33(1):88–109.
32. Sexton CE, Mackay CE, Ebmeier KP. A systematic review and meta-analysis of magnetic resonance imaging studies in late-life depression. *American Journal of Geriatric Psychiatry*, 2013;21(2):184-195.
33. Son H, Banasr M, Choi M, et al. Neuritin produces antidepressant actions and blocks the neuronal and behavioral deficits caused by chronic stress. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2012;109(28):11378–11383.
34. Chan SWY, Harmer CJ, Norbury R, O'Sullivan U, Goodwin GM, Portella MJ Hippocampal volume in vulnerability and resilience to depression. *Journal of Affective Disorders*. 2016;189:199–202.
35. Nifosi F, Toffanin T, Follador H, et al. Reduced right posterior hippocampal volume in women with recurrent familial pure depressive disorder. *Psychiatry Research—Neuroimaging*. 2010;184(1):23–28.
36. MacQueen GM, Yucel K, Taylor VH, Macdonald K., Joffe R. Posterior hippocampal volumes are associated with remission rates in patients with major depressive disorder. *Biological Psychiatry*. 2008;64(10):880–883
37. Sheline YI. Depression and the hippocampus: cause or effect? *Biological Psychiatry*. 2011;70(4):308–309
38. Treadway MT, Waskom ML, Dillon DG, et al. Illness progression, recent stress, and morphometry of hippocampal subfields and medial prefrontal cortex in major depression. *Biological Psychiatry*. 2015;77(3):285–294.

39. Duman RS, Aghajanian GK. Synaptic dysfunction in depression: potential therapeutic targets. *Science*. 2012;338(6103):68–72.
40. Wei YB, Melas PA, Villaescusa JC, et al. MicroRNA 101b is downregulated in the prefrontal cortex of a genetic model of depression and targets the glutamate transporter SLC1A1 (EAAT3) in vitro. *International Journal of Neuropsychopharmacology*. 2016;19(12)
41. Zhao J., Verwer R. W. H., van Wamelen D. J., et al. Prefrontal changes in the glutamate-glutamine cycle and neuronal/glial glutamate transporters in depression with and without suicide. *Journal of Psychiatric Research*. 2016;82:8–15
42. Grajny K, Pyata H, Spiegel K, et al. Depression symptoms in chronic left hemisphere stroke are related to dorsolateral prefrontal cortex damage. *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*. 2016;28(4):292–298.
43. Yang Y, Yang D, Tang G, et al. Proteomics reveals energy and glutathione metabolic dysregulation in the prefrontal cortex of a rat model of depression. *Neuroscience*. 2013;247:191–200.
44. Pu S, Nakagome K, Yamada T, et al. Prefrontal activation predicts social functioning improvement after initial treatment in late-onset depression. *Journal of Psychiatric Research*. 2015; 62:62–70
45. Baxter MG, Murray EA. The amygdala and reward. *Nature Reviews Neuroscience*. 2002;3(7):563–573
46. Zou K, Deng W, Li T, et al. Changes of brain morphometry in first-episode, drug-naïve, non-late-life adult patients with major depression: an optimized voxel-based morphometry study. *Biological Psychiatry*. 2010;67(2):186–188
47. Bellani M, Baiano M, Brambilla P. Brain anatomy of major depression II. Focus on amygdala. *Epidemiology and Psychiatric Sciences*. 2011;20(1):33–36.
48. Connolly CG, Ho TC, Blom EH, et al. Resting-state functional connectivity of the amygdala and longitudinal changes in depression severity in adolescent depression. *Journal of Affective Disorders*. 2017;207:86–94.
49. Doerig N, Krieger T, Altenstein D, et al. Amygdala response to self-critical stimuli and symptom improvement in psychotherapy for depression. *British Journal of Psychiatry*. 2016;208(2):175–181.
50. Li YF, Yan JC, Wang DQ, et al. Magnetic resonance study of the structure and function of the hippocampus and amygdala in patients with depression. *Chinese Medical Journal*. 2014;127(20):3610–3615.

51. Pilhatsch M., Vetter N. C., Hübner T., et al. Amygdala-function perturbations in healthy mid-adolescents with familial liability for depression. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*. 2014;53(5):559–568.
52. American Psychiatric Association. *DSM-5: The Future of Psychiatric Diagnosis*. 2001. <http://www.dsm5.org/Pages/Default.aspx>. 19/6/2021
53. Plassman BL, Langa KM, Fisher GG, Heeringa SG, Weir DR, Ofstedal MB, Burke JR, Hurd MD, Potter GG, Rodgers WL, Steffens DC, McArdle JJ, Willis RJ, Wallace RBA. Prevalence of cognitive impairment without dementia in the United States. *Intern Med*. 2008; 148(6):427-34.
54. Wang G, Li W. Sex as a Risk Factor for Developing Cognitive Impairments in National Alzheimer’s Coordinating Center Participants, *Journal of Alzheimer’s Disease Reports*. 2021; 5(1): 1–6.
55. Petersen RC, Roberts RO, Knopman DS, Geda YE, Cha RH, Pankratz VS, Boeve BF, Tangalos EG, Ivnik RJ. Prevalence of mild cognitive impairment is higher in men. *The Mayo Clinic Study of Aging*. *Rocca WA Neurology*. 2010; 75(10):889-97.
56. Lee RSC, Hermens DF, Porter MA, Redoblado-Hodge MA. A meta-analysis of cognitive deficits in first-episode Major Depressive Disorder. *J Affect Disord*. 2012;140(2):113-24.
57. Forlenza OV, Diniz BS, Stella F, Teixeira AL, GattazWF. Mild cognitive impairment (part1): clinical characteristics and predictors of dementia. *Rev Bras Psiquiatr*. 2013; 35(2):178-85.
58. Langa KM, Levine DA. The diagnosis and management of mild cognitive impairment: a clinical review. *JAMA*. 2014;312(23):2551-61.
59. Montero-Odasso M, Verghese J, Beauchet O, Hausdorff JM. Gait and cognition: a complementary approach to understanding brain function and the risk of falling. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2012; 60(11):2127-36.
60. Montero-Odasso M, Speechley M, Falls in Cognitively Impaired Older Adults: Implications for Risk Assessment And Prevention. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2012; 66,(2): 367-375.
61. Campbell NL, Boustani MA, Lane KA, et al. Use of anticholinergics and the risk of cognitive impairment in an African American population. *Neurology*. 2010;75:152–9.
62. Mesulam M-M, Guillozet A, Shaw P, Levey A, Duysen E, Lockridge O. Acetylcholinesterase knockouts establish central cholinergic pathways and can use butyrylcholinesterase to hydrolyze acetylcholine. *Neuroscience*. 2002;110:627–39
63. Cai X, Campbell N, Khan B, Callahan C, Boustani M. Long-term anticholinergic use and the aging brain. *Alzheimers Dement*.2013; 9(4):377-85.

64. Fox C, Smith T, Maidment I, et al. Effect of medications with anti-cholinergic properties on cognitive function, delirium, physical function and mortality: a systematic review. *Age Ageing*. 2014;43:604–15.
65. Gao Y, Huang C, Zhao K, Ma L, Qiu X, Zhang L, et al. Depression as a risk factor for dementia and mild cognitive impairment: a meta-analysis of longitudinal studies. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2013;28:441–9.
66. Ganguli M, Snitz B, Vander Bilt J, Chang CC. How much do depressive symptoms affect cognition at the population level? The Monongahela-Youghiogheny Healthy Aging Team (MYHAT) study. *J. Geriatr Psychiatry*. 2009;24(11):1277-84.
67. Hoifodt R, Waterloo K, Wang C, Eisemann M, Figenschau Y, Halvorsen M. Cortisol levels and cognitive profile in major depression: A comparison of currently and previously depressed patients. *Psychoneuroendocrinology*. 2019; 99:57-65.
68. Gregory E, Torres IJ, Ruiyang G, Blumberger DM, Downar JH, Daskalakis ZJ, Lam RW, Vila-Rodriguez F. Predictors of cognitive impairment in treatment-resistant depression. *Journal of Affective Disorders*. 2020; 274:593–601.
69. Tzang RF, Yang AC, Yeh HL, Liu ME, Tsai SJ. Association of Depression and Loneliness with Specific Cognitive Performance in Non-Demented Elderly Males. *Med Sci Monit*. 2015; 9(21):100-4.
70. Fry PS, Debats D. Self-efficacy beliefs as predictors of loneliness and psychological distress in older adults. *Int J Aging Hum Dev* 2002; 55: 233-69.
71. Sumiyoshi T, Watanabe K, Noto S, Sakamoto S, Moriguchi Y, Tan KHX, Hammer-Helmich L, Fernandez J. Relationship of cognitive impairment with depressive symptoms and psychosocial function in patients with major depressive disorder: Cross-sectional analysis of baseline data from PERFORM-J. *Journal of Affective Disorders*. 2019; 258:172-178
72. Krause-Sorio B., Siddarth P, Kilpatrick L, Laird KT, Milillo MM, Ercoli L, Narr KL, Lavretsky H. Combined treatment with escitalopram and memantine increases gray matter volume and cortical thickness compared to escitalopram and placebo in a pilot study of geriatric depression. *Journal of Affective Disorders*. 2020;274:464-470.
73. Morimoto SS, Kanellopoulos D, Manning KJ, & Alexopoulos GS. Diagnosis and Treatment of Depression and Cognitive. *Ann N Y Acad Sci*. 2015; 1345(1):36-46.
74. Metti AL, Cauley JA., Newman AB, Ayonayon HN, Barry LC., Kuller LM, Satterfield S, Simonsick EM, Yaffe K. Plasma Beta Amyloid Level and Depression in Older Adults. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2013; 68(1): 74–79.

75. Li X-L, Hu N, Tan M-S, Yu J-T, Tan L. Behavioral and Psychological Symptoms in Alzheimer's Disease. *Biomed Res Int.* 2014; 2014: 927-804.
76. Diniz BS, Butters MA, Albert SM, Dew MA, Reynolds CF. Late-life depression and risk of vascular dementia and Alzheimer's disease: systematic review and meta-analysis of community-based cohort studies. *Br J Psychiatry.* 2013; 202(5): 329–335.
77. Campbell NL, Lane KA, Gao S, Boustani MA, Unverzagt F. Anticholinergics Influence Transition from Normal Cognition to Mild Cognitive Impairment in Older Adults in Primary Care. *Pharmacotherapy.* 2018; 38(5): 511–519.
78. Kohler S, Van Boxtel M, Jolles J, Verhey F. Depressive symptoms and risk for dementia: A 9-year follow-up of Maastricht aging study. *Am J Geriatr Psychiatry.* 2011; 19(10): 902-5.
79. Chen B, Zhong X, Mai N, Peng Q, Wu Z, Ouyang C, Zhang W, Liang W, Wu Y, Liu S, Chen L, Ning Y. Cognitive Impairment and Structural Abnormalities in Late Life Depression with Olfactory Identification Impairment: an Alzheimer's Disease-Like Pattern. *International Journal of Neuropsychopharmacology.* 2018; 21(7): 640–648.
80. Rotomskis A, Margevičiūtė R, Germanavičius A, Kaubrys G, Budrys V, Bagdonas A. Differential diagnosis of depression and Alzheimer's disease with the Addenbrooke's Cognitive Examination-Revised (ACE-R). *BMC Neurol.* 2015;15:57.
81. American Psychiatric Association. *DSM-5: The Future of Psychiatric Diagnosis.* 2001. <http://www.dsm5.org/Pages/Default.aspx>. Accessed Apr 30, 2012.
82. Mirza SS, Wolters FJ, Swanson SA, Koudstaal PT, Hofman A, Tiemeier H, Ikram A. 10-year trajectories of depressive symptoms and risk of dementia: a population-based study. *Lancet Psychiatry.* 2016; 3(7):628-35.
83. Dines P, Hu W, Sajatovic M. Depression in later life: an overview of assessment and management. *Psychiatr Danub.* 2014; 26(1):78-84.
84. Han F, Bonnett T, Brenowitz WD, Teylan MA, Besser LM, Chen Y-C, Zhou X-H. Jan 17). Estimating associations between antidepressant use incident mild cognitive impairment in older adults with depression. *PLoS ONE*, 2020; 15(1).
85. Karolewicz B, Szebeni K, Gilmore T, MacIag D, Stockmeier CA, Ordway GA. Elevated levels of NR2A and PSD-95 in the lateral amygdala in depression. *International Journal of Neuropsychopharmacology.* 2009;12(2):143–153.
86. Rush AJ, et al. Acute and longer-term outcomes in depressed outpatients requiring one or several treatment steps: a STAR\*D report. *Am. J. Psychiatry.* 2006;163:1905–1917.



87. Listunova L, Roth C, Bartolovic M, Kienzle J, Bach C, Weisbrod M, Roesch-Ely D. Cognitive impairment along the course of depression: Non-Pharmacological Treatment Options. *Psychopathology*. 2018; 31: 293-303.
88. Katzman R. Education and the prevalence of dementia and Alzheimer's disease. *Neurology* 1993; 43:13-20
89. Geduldig, ET, Kellner CH. Electroconvulsive therapy in the elderly: New findings in geriatric depression. *Curr Psychiatry Rep*. 2016;. (18): 40.
90. Prasser J, Schecklmann M, Poepl TB. Bilateral prefrontal rTMS and theta burst TMS as an add-on treatment for depression: a randomized placebo controlled trial. *World Journal of Biological Psychiatry*. 2015;16(1):57–65.
91. Schulze L., Wheeler S., McAndrews M. P., Solomon C. J. E., Giacobbe P., Downar J. Cognitive safety of dorsomedial prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation in major depression. *European Neuropsychopharmacology*. 2016;26(7):1213–1226
92. De Risio L, et al. Recovering from depression with repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS): a systematic review and meta-analysis of preclinical studies. *Transl Psychiatry*. 2020;Nov10;10(1):393.
93. Simon SS, Cordas TA, Bottino CMC. Cognitive Behavioral Therapies in older adults with depression and cognitive deficits: a systematic review. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2015;30(3):223-33.
94. Bingham KS, Flint AJ, Mulsant BH. Management of Late-Life Depression in the Context of Cognitive Impairment: a Review of the Recent Literature. *Current Psychiatry Reports*. 2019;21:74
95. Salthouse T. *Theoretical perspectives on cognitive aging*. Hillsdale, NJ: L. Erlbaum Associates, 1991.
96. Barbour KA, Blumenthal JA. Exercise training and depression in older adults. *Neurobiology of Aging*. Special Issue: Aging, Diabetes, Obesity, Mood and cognition. 2005;26(1):119–123.
97. Dunn AL, Trivedi MH, Kampert JB, Clark CG, Chambliss HO. Exercise treatment for depression: Efficacy and dose response. *American Journal of Preventive Medicine*. 2005; 28(1): 1–8.
98. Cooney GM, Dwan K, Greig CA, et al. Exercise for depression. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;9:CD004366.
99. Lin TW, Kuo YM. Exercise benefits brain function: the monoamine connection. *Brain OSci* 2013;3(1):39–53.

100. She Y., Xu J., Duan Y., et al. Possible antidepressant effects and mechanism of electroacupuncture in behaviors and hippocampal synaptic plasticity in a depression rat model. *Brain Research*. 2015;1629:291–297
101. Huang R., Wang K., Hu J. Effect of Probiotics on Depression: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Nutrients*. 2016 Aug 6;8(8):483.
102. Grenade L, Boldy D. Social isolation and loneliness among older people: issues and future challenges in community and residential settings. *Aust Health Rev*. 2008;32(3):468-78.
103. Fry PS, Debats D. Self-efficacy beliefs as predictors of loneliness and psychological distress in older adults. *Int J Aging Hum Dev*. 2002; 55: 233-69.
102. Gómez-Galán M, Femenía T, Åberg E, et al. Running opposes the effects of social isolation on synaptic plasticity and transmission in a rat model of depression. *PLOS ONE*. 2016;11(10)