

МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ – СОФИЯ  
МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ  
КАТЕДРА ПО ПСИХИАТРИЯ И МЕДИЦИНСКА ПСИХОЛОГИЯ

**Д-р Жаклин Росенова Нацкова**

**ДЕПРЕСИЯ В КЪСНА ВЪЗРАСТ -  
КЛИНИКО–СОЦИАЛНА ЗНАЧИМОСТ**

**ДИСЕРТАЦИОНЕН ТРУД**

за присъждане на образователната и научна степен „доктор“  
по научна специалност 03.01.20 Психиатрия

**Научен ръководител: Доц. Д-р Весела Стоянова Стоянова, д.м.**

Цицерон (106-43 пр. Хр.), философ, юрист и политик е автор на едно от първите есета за остаряването, наречено от него „За старостта” (De Senectute). Написано е малко преди смъртта му, в началото на 60-те му години. И на теория, и на практика доказва, че това е продуктивен период от живота. Прилага принципите на стоицизма, като счита, че това е част от остаряването, която има позитивен смисъл. Човек би могъл да се фокусира върху интелектуалния и духовния си потенциал, без да се „разсейва” от материалното и плътското. („нищо не е толкова директно деструктивно за достойнството на човек както преследването на телесните удоволствия”). Есето е пълно с подкрепящи аргументи и креативни наблюдения за остаряването, които са актуални и днес (Baltes M & Baltes P, 1993).

## СЪДЪРЖАНИЕ

Съдържание.....	3
Списък на фигурите.....	7
Списък на таблиците.....	8
Използвани съкращения.....	10
I. Въведение.....	11
II. Литературен обзор.....	13
1. “Нормално” стареене и психосоциални фактори при боледуване от депресия в късна възраст.....	13
2. Епидемиологични данни и социална значимост.....	17
3. Клинична картина на депресия в късна възраст.....	20
3.1. Псевдодеменция.....	22
3.2. Маскирана депресия.....	24
3.3. Ажитирана депресия.....	26
3.4. Психотична депресия.....	27
3.5. Суицид.....	28
4. Соматична коморбидност и депресия в късна възраст.....	28
4.1. Сърдечно-съдови заболявания (ССЗ) и депресия.....	29
4.1.1. Съдова депресия.....	31
4.2. Депресия и неврологична коморбидност.....	32
4.2.1. Депресия след инсулт.....	32
4.2.2. Депресия и болест на Паркинсон.....	33
4.3. Захарен диабет тип 2 и депресия.....	34
5. Клинико-диагностични инструменти за оценка на психопатологията в късна възраст...35	
5.1. Оценъчни скали.....	36
5.1.1. Скала за оценка на депресия на Хамилтън (Hamilton Depression Rating Scale).....36	
5.1.2. Скала на Монтгомъри-Асберг за оценка на депресия (Montgomery-Asberg Depression Rating Scale MADRS).....	37
5.2. Самооценъчни скали.....	38
5.2.1. Скалата на Бек (Beck Depression Inventory - BDI).....	38
5.2.2. Скала на Цунг (Zung self-rating depression scale - SDS).....	38
5.2.3. Скала за оценка на депресия в късна възраст (Geriatric Depression scale - GDS).....	39
5.3. Сравнение между скала за оценка на депресия на Хамилтън (HDRS) и GDS.....	39
5.4. Скали за оценка на когнитивните нарушения при депресия в късна възраст.....	40

5.4.1. Mini mental state exam (MMSE).....	41
5.4.2. Perceived Deficits Questionnaire (PDQ).....	41
5.5. Скала за оценка на самотата - UCLA (University of California, Los Angeles -Loneliness scale).....	42
Обобщение на литературния обзор.....	44
III. Материали и методи.....	46
1. Цел.....	46
2. Задачи.....	46
3. Дизайн.....	46
4. Инструментарий.....	49
4.1. Структурирано интервю (Mini International Neuropsychiatric Interview - M.I.N.I.).....	49
4.2. Mini Mental State Exam (MMSE).....	49
4.3. The Clinical Global Impressions Scale – (CGI).....	50
4.4. University of California, Los Angeles Loneliness Scale (UCLA-LS).....	50
4.5. The Perceived Deficits Questionnaire – Depression 5 айтема (PDQ-D5).....	50
4.6. Geriatric Depression Scale - 15 айтема (GDS).....	51
4.7. Hamilton Depression Scale – 24 айтема (HDRS24).....	51
5. Статистически методи.....	52
IV. Резултати.....	53
1. Описание на изследваните групи според социо-демографски характеристики.....	56
1.1. Пол и възраст.....	56
1.2. Образование.....	57
1.3. Семейен статус.....	59
1.4. Обективна подкрепа.....	60
2. Описание на изследваните групи по клинични характеристики.....	61
2.1. Брой епизоди, начало и продължителност на разстройството.....	61
2.2. Фамилна анамнеза.....	62
2.3. Психотични симптоми, отговорили на лечението и суициден риск.....	63
3. Психометрични инструменти и клинично обективизиране по диагнози и тежест на депресивното състояние.....	67
4. Самота и депресия в късна възраст.....	70
5. Субективно възприемана когнитивна дисфункция при депресия в късна възраст.....	80
6. Соматична коморбидност.....	88
V. Обсъждане.....	91

1. Анализ на изследвания контингент по анамнестични и клинични данни.....	91
1.1. Социо-демографски и анамнестични характеристики.....	91
1.1.1. Пол и възраст.....	91
1.1.2. Образование, семеен статус и обективна подкрепа.....	92
1.1.3. Фамилна анамнеза.....	95
1.1.4. Брой епизоди, начало и продължителност на болестта.....	95
1.2. Клинико-описателни характеристики на изследвания контингент.....	97
1.2.1. Психотични симптоми, отговор на лечение и суициден риск.....	97
2. Самота и депресия в късна възраст.....	100
3. Субективно възприемана когнитивна дисфункция при депресия в късна възраст.....	106
3.1. Глобално оценяване на субективно възприеманата когнитивна дисфункция и влиянието на социо-демографските характеристики и диагнозата .....	106
3.2. Субективно възприемана когнитивна дисфункция и тежест на депресията, суициден риск и когнитивни симптоми.....	109
3.3. Субективно възприемана когнитивна дисфункция и влиянието на диагнозата и тежестта на депресията върху различните когнитивни домейни.....	111
4. Соматична коморбидност.....	114
VI. Изводи и приноси.....	119
Изводи.....	119
Приноси.....	120
Научно-теоритични приноси.....	120
Научно-приложни приноси.....	121
Приноси с потвърдителен характер.....	121
Ограничения и възможности за бъдещи разработки.....	122
Заклучение.....	123
Резюме.....	124
Summary.....	127
VII. Библиография.....	129
VIII. Приложения.....	170
Приложение 1.....	170
Приложение 2.....	171
Приложение 3.....	172
Приложение 4.....	173

Приложение 5.....	174
Приложение 6.....	180

## СПИСЪК НА ФИГУРИТЕ

Фигура 1.1.: Честотното разпределение на изследваните пациенти по диагностични групи и контролна група

Фигура 1.2.: Честотното разпределение на изследваните пациенти по диагностични групи без контролна група

Фигура 2.1.: Честотно разпределение на изследвания контингент болни по тежест на депресията и контролната група

Фигура 2.2.: Честотно разпределение на изследвания контингент болни по тежест на депресията без контролната група

Фигура 3: Честотно разпределение на изследвания контингент по полова принадлежност

Фигура 4: Честотно разпределение на афективните фази при диагноза БАР

Фигура 5: Разпределение на пациентите по диагностични групи спрямо наличието на фамилна анамнеза

Фигура 6: Разпределение по терапевтичен отговор в групите, оформени по тежест

Фигура 7: Линеен регресионен модел между UCLA-LS и GDSsuic

Фигура 8: Диаграма на разсейване между UCLA-LS и стандартизираните регресионни предиктивни стойности

Фигура 9: Линеен регресионен модел между UCLA-LS и PDQ-D5

Фигура 10: Диаграма на разсейване между PDQ-D5 и стандартизираните регресионни предиктивни стойности

Фигура 11: Сравнение на средните стойности на различните когнитивни домейни при различните диагностични групи и контролите.

Фигура 12: Сравнение на средните стойности на различните когнитивни домейни при различните по тежест депресивни състояния и контролите.

## СПИСЪК НА ТАБЛИЦИТЕ

Таблица 1: Сравнителен анализ на изследваните групи по възраст

Таблица 2: Сравнителен анализ на изследваните групи по полова принадлежност

Таблица 3: Сравнителен анализ на пациентите от различните диагнози, тежести и контролите по показател образование

Таблица 4: Сравнителен анализ на пациентите от различните диагнози, тежести и контролите по показател семеен статус

Таблица 5: Сравнителен анализ на пациентите от различните диагностични групи, различните по тежест депресивни състояния и контролите по показател обективна подкрепа

Таблица 6: Сравнителен анализ на изследваните диагностични групи по възраст, брой епизоди, начало на заболяването и продължителност на заболяването

Таблица 7: Сравнителен анализ на пациентите от различните диагнози по изследваните категорийни променливи

Таблица 8: Сравнителен анализ по диагнози, по суициден риск и по присъствието на психотични симптоми, разпределени според тежестта на депресията

Таблица 9: Анализ на връзката между показателя суициден риск и стойностите по GDS suic и HDRS suic

Таблица 10: Сравнителен анализ на пациентите от различните диагнози по изследваните скали

Таблица 11: Сравнителен анализ на GDS15, GDSsuic, UCLA-LS, PDQ-5D и HDRScog според тежестта на депресията и спрямо контролната група

Таблица 12: Коефициенти на корелация между HDRS24 и GDS15 за трите диагностични групи поотделно и общо

Таблица 13: Сравнителен анализ на UCLA-LS при двата пола за трите диагностични групи и контролите

Таблица 14: Сравнителен анализ на UCLA-LS според образователния ценз при трите диагностични групи и контролите

Таблица 15: Сравнителен анализ на UCLA-LS според семейното положение при трите диагностични групи и контролите

Таблица 16: Сравнителен анализ на UCLA-LS при обективна подкрепа за трите диагностични групи

Таблица 17: Коефициенти на корелация между UCLA-LS и количествените величини: възраст, HDRS24, GDS15, GDSsuic, PDQ-5D, HDRSsuic, HDRScog, CGI-Si, брой соматична заболявания и продължителност на боледуването поотделно за трите диагностични групи

Таблица 18: Нестандартизирани и стандартизирани коефициенти на множественото линейно уравнение между UCLA-LS и показателя GDSsuic

Таблица 19: Нестандартизирани и стандартизирани коефициенти на множественото линейно уравнение между UCLA-LS и показателите HDRScog, обективна подкрепа и пол

Таблица 20: Нестандартизирани и стандартизирани коефициенти на множественото линейно уравнение между UCLA-LS и показателя PDQ-D5

Таблица 21: Сравнителен анализ на UCLA-LS според суицидния риск за трите диагностични групи

Таблица 22: Анализ на връзката между PDQ-D5 и изследваните категорийни показатели

Таблица 23: Коефициенти на корелация между PDQ-D5 и количествените величини възраст, продължителност на професионални ангажименти, HDRS24, GDS15, GDSsuic, UCLA-LS, HDRSsuic, HDRScog, CGI-S, брой епизоди и брой соматични заболявания, продължителност на боледуването за трите диагностични групи

Таблица 24: Нестандартизирани и стандартизирани коефициенти на множественото линейно уравнение между PDQ-D5 и показателите UCLA-LS, HDRScog, GDS15 и диагноза

Таблица 25: Сравнителен анализ на различните когнитивни домейни на PDQ-D5 в различните групи, според диагнозата и тежестта на депресия

Таблица 26: Сравнителен анализ на пациентите от различните диагностични групи и контролите по наличие на соматична коморбидност

Таблица 27: Сравнителен анализ на пациентите от различните диагностични групи и контролите по брой соматична коморбидност

Таблица 28: Сравнителен анализ на пациентите от различните диагностични групи и контролите по вида на соматична коморбидност

Таблица 29: Сравнителен анализ на соматичната коморбидност според тежестта на депресията

Таблица 30: Сравнителен анализ на брой соматична коморбидност в групите по клинична тежест и контролите

## ИЗПОЛЗВАНИ СЪКРАЩЕНИЯ

ДКН = депресия с късно начало  
БД = биполярна депресия  
ПД = периодична депресия  
УД = униполярна депресия  
БАР = биполярно афективно разстройство  
РДР = рекурентно депресивно разстройство  
ГДЕ = голям депресивен епизод  
ГДР = голямо депресивно разстройство  
МКБ-10 = Международна класификация на болестите – десето издание  
СЗО = Световна здравна организация  
ССЗ = сърдечно-съдови заболявания  
WHO = world health organisation  
DSM-5 = Diagnostical and Statistical Manual, пета редакция  
M.I.N.I. = Mini International Neuropsychiatric Interview  
MMSE = Mini Mental State Examination  
CGI-S = The Clinical Global Impression – Severity scale  
CGI-I = The Clinical Global Impression – Improvement scale  
UCLA-LS = University of California, Los Angeles Loneliness Scale  
PDQ-D5 = The Perceived Deficits Questionnaire – Depression 5  
PDQ-D5<sub>1</sub> = айтеми 1 и 5 от PDQ-D5  
PDQ-D5<sub>2</sub> = айтем 2 от PDQ-D5  
PDQ-D5<sub>3</sub> = айтем 3 от PDQ-D5  
PDQ-D5<sub>4</sub> = айтем 4 от PDQ-D5  
GDS15 = Geriatric Depression Scale – 15 items  
GDSsuic = суицидна субскала на GDS15 – айтеми 3,7,11,12 и 14 от GDS15  
HDRS24 = Hamilton Depression Rating Scale – 24 items  
HDRSsuic = суициден айтем 3 от HDRS24  
HDRScog = когнитивни айтеми 22, 23 и 24 от HDRS24  
HDRSsom = соматични айтеми 11, 13 и 15 от HDRS24  
HDRSdel = психотични симптоми – айтеми 2, 14 и 20 от HDRS24

## I. ВЪВЕДЕНИЕ

Старееенето е динамичен процес, който е генетично детерминиран и се модулира от факторите на средата. (Rogina et al, 2000) Преди 70-те години на миналия век се е смятало, че старееенето е свързано предимно с физически и когнитивен упадък. Сравнително отскоро се установява, че голяма част от този „упадък“ е свързан с някакво заболяване и „успешното“ старееене е напълно възможно (Балканска, 2012; Rowe & Kahn, 1987). Разбира се, старостта зависи от средната продължителност на живота и се променя през годините. През 1875 г. във Великобритания за късна възраст се е определяла всяка възраст след 50 години (Roebeck, 1979). В днешно време, в развитите страни, за късна възраст се определя възраст след 60-65 години (WHO, 2017). В световен мащаб броят на възрастните значително се увеличава. Според СЗО между 2015-2050 г. възрастното население над 60 години почти ще се удвои от 12% на 22%.

Терминът гериатрия (geron „старец“ и iatros “лекар”) е въведен през 1909 г. от д-р Игнац Насер, за да отдели тази възрастова група, като специален клон в медицината (Арнаудова-Жекова, 2015а). Хората след тази късна възраст преживяват различни състояния и това налага отделно субгруппиране и специфичен подход, отношение и терапевтично поведение. Съответно проучвания в тази област ги разделят на млади стари (60 - 69 г.), средно стари (70 - 79 г.), и много стари (80+) (Forman et al, 1992). Според други автори субгрупите са: млади-стари (65 до 74), средно стари (75–84) и много стари (85+) (Zizza et al, 2009).

Отделянето на тази възрастова група (късна възраст) е от голямо значение и в психиатрията. В зависимост от началото на психичното заболяване се имат предвид различни фактори на средата, които променят хода и съответно прогнозата на заболяването. От изключителна важност е дали началото на заболяването е в късна възраст или рецидивира в тази възраст. Според различните психични заболявания, за късна възраст се имат предвид различни възрастови диапазони. Например за късно начало за шизофрено разстройство се приема възраст над 40 години, за биполарно афективно разстройство над 50 години, а за депресивно разстройство - над 60-65 години (Howard et al, 2000; Kessler et al, 1998; Yassa et al, 1988). Тъй като депресията се смята за заболяване, което може да възникне във всеки един момент от живота на човек, тоест няма възрастов пик, то за късна възраст се приема същата, като биологичната „късна възраст“ (след 60-65 години) (Kessler et al, 1998).

„Депресия” е термин използван, за да опише депресивни симптоми, които причиняват дистрес или някакъв вид функционално нарушение, независимо дали покриват критериите за голям депресивен епизод по ДСМ 5 или МКБ 10. Това уточнение се налага, защото всъщност сред възрастното население много по-често се среща лек депресивен епизод, който рядко се диагностицира, има хроничен ход и влошава както качеството, така и продължителността на живота на възрастните (Judd et al, 2002a).

Противно на всички очаквания, депресия се среща по-рядко в късна отколкото в ранна възраст (Hasin et al, 2005). Въпреки това, имайки предвид повишаването броя на хората в късна възраст, депресията е водещ проблем в световен мащаб при тази възрастова група и води до значителни последици. Тя е свързана с повишена болестност, повишен риск от самоубийство, понижено физическо, социално и когнитивно функциониране и всичко това оказва влияние върху покачване на смъртността (Blazer, 2003). В зависимост от това, дали депресията в късна възраст е в рамките на биполарно афективно разстройство, рекурентно депресивно разстройство или възникнала за първи път в тази възраст, съществуват различия в когнитивното функциониране, хода на болестта, броя на придружаващите заболявания и съответно прогнозата и терапевтичния подход при депресията в тази възрастова група.

## II. ЛИТЕРАТУРЕН ОБЗОР

### 1. „Нормално” стареене и психосоциални фактори при боледуване от депресия в късна възраст

Остаряването представлява натрупването на промени в човешкото организъм с времето (Bowen et al, 2004). Съществуват много теории за старостта. През 1990 г. Medvedev установява, че има повече от 300 теории за старостта и техният брой нараства (Medvedev, 1990). По-важните от тях са: ендокринна теория, теория за програмирано дълголетие, теория за жизнения стандарт, теория на кръстосано свързване, разрушаване на ДНК, скъсяване на теломерите и др. (Kunlin, 2010). Една от най-разпространените теории за биологични промени в човешкото тяло е теорията за свободните радикали, предложена от Harman през 1956 г. (Harman, 1956). Антиоксидантната система не успява да се справи с всички свободни радикали, които се образуват през целия живот на клетката. Това води до повишаване на оксидативния стрес на клетката и съответно на тъканите. Съществуват много експериментални доказателства в подкрепа на тази теория. Възрастни животни например имат по-голям индекс на оксидация отколкото по-младите (Sohal et al, 1993; Stadtman, 1992). Увреждането вероятно се дължи на повишено образуване на свободни радикали в по-старите организми. Тези свободни радикали, заедно с няколко нерадикални окислителни агенти се наричат реактивни кислородни видове (Reactive oxygen species - ROS). Реактивните кислородни видове постоянно се образуват в митохондриалната транспортна верига (Chance et al, 1979). Около 1-2% от целия кислород, използван от митохондриите участва в образуването на реактивни кислородни видове. Основавайки се на този факт, Miquel et al. (1980) предлагат през 1980 г. т.нар. Митохондриална теория за свободни радикали при остаряването. Тази теория е изследвана и доказана в различни лаборатории. Sohal et al. (1990) доказват, че митохондриите от стари животни произвеждат повече реактивни кислородни видове от тези на младите, а Corbisier & Remacle (1990) провеждат редица експериментални проучвания. Те инжектират изолирани митохондрии от фибробласти на стари плъхове в клетки на млади животни и при тези, които са били инжектирани, бързо се наблюдава процес на стареене. Разбира се, в литература се срещат и проучвания, отхвърлящи тази теория (Sanz & Stefanatos, 2008).

Мозъкът от своя страна има по-високо ниво на метаболизъм от останалата част на тялото и използва голяма част от консумирания кислород, като по този начин увеличава

потенциала за производство на реактивни кислородни видове и последващия оксидативен стрес. Оксидативният стрес медира специфични невронни увреждания, включително увреждания на липиди, протеини и ДНК, водещи до възпаление, повишаване на реактивните астроцити и променени невронни функции, които заедно могат да допринесат за влошаване на когнитивния капацитет с възрастта (Thibault et al, 1998; Thibault et al, 2001). Освен това, с редки изключения, невроните не се делят (Bhardwaj et al, 2006) и по този начин клетъчните увреждания се натрупват с нарастване на възрастта. Този процес се развива паралелно с намаляването на капацитета за клетъчно възстановяване (Yankner et al, 2008). Ако приемем теорията за остаряването на мозъка вследствие оксидативен стрес, възниква въпросът дали има връзка между депресията и оксидативния стрес и дали възрастният мозък е по-уязвим към развитието на голям депресивен епизод (ГДЕ). Противоречиви са данните в литературата и в зависимост от маркерите, които са обект на изследване, се наблюдават различни резултати. В голям метаанализ, изследващ нивата на тоталния антиоксидантен капацитет, се установява, че този капацитет е намален по време на депресивен епизод за сметка на увеличени нива на свободните радикали, в сравнение с контроли. Това съотношение се променя след антидепресивно лечение (Тао et al, 2015). Друго проучване изследва нарушенията както в плазмата, така и промени в обема на хипокампа и амигдалата вследствие оксидативен стрес, при голяма група хора с или без ГДЕ и/или тревожност. Установява се, че няма такава зависимост (van Velzen et al, 2017). Повдига се и въпросът за ускоряването на стареенето вследствие промените в мозъка от депресивен епизод и/или често повтарящи се депресивни епизоди, но това е обект на по-нататъшни изследвания.

Тези теории обръщат внимание на биологичната страна на стареенето. От своя страна депресията представлява биологична болест, но може да бъде функция и на външни фактори и тази възможност нараства с възрастта поради множеството социални промени, които неизбежно настъпват с остаряването. Част от тези промени, които разбира се могат да настъпят и в по-ранните етапи от живота, но са по-чести в късна възраст са тежка загуба на близък, промени в социо-икономическия статус и липса на социална подкрепа. Не може да се говори за депресията, като нормален етап от стареенето, но може да се говори за увеличаване и/или промяна на броя на рисковите фактори, настъпващи с възрастта, които допринасят за отключване на депресия. Един от тези рискови фактори е семейният статус. Голям мета-анализ, изследващ риска от депресия над 55-годишна възраст показва, че в сравнение с женени и неженени, разведените и загубилите партньор

поради смърт имат по-голям риск от развитие на депресия, като овдовелите имат по-голям риск от развитие на депресия и от тези, които никога не са се женили (Yan et al, 2011). Следователно бракът като че ли задоволява нуждата от подкрепа, съпричастност и принадлежност в тази възраст повече, отколкото в другите етапи от жизнения цикъл (Yan et al, 2011). В различни други изследвания се доказва, че разведени и овдовели са по-самотни от семейните и това определено се счита за рисков фактор за депресия (Desai et al, 2016; Wilson & Moulton, 2010).

Самотата е субективно възприемане от индивида на социална депривация, различна от обективната социална изолация, и е свързана с повишена дисфункция и смъртност сред възрастните (Perissinotto et al, 2012). Не бива да се пренебрегва преживяването за самота в тази възрастова група, защото то води до нарушено здравно благополучие, чрез различни механизми. „Хронифицирането” на самотата е предпоставка за ендокринни и сърдечно-съдови нарушения и повишава риска от депресия (Boomsma et al, 2005; Wulsin et al, 1999). Колкото по-тежко е преживяването за самота, толкова по-тежки са и депресивните симптоми, което съответно води до повишена болестност и смъртност (Max et al, 2005). Самотата в късна възраст може да се разглежда като предиктор за депресия в тази възраст, но също така и фактор, влошаващ клиничната картина и затрудняващ отговора на лечение. Изследване на възрастни в продължение на 6 месеца показва, че тези, при които самотата е била с по-висок резултат, са с по-висок риск от депресивни симптоми 6 месеца по-късно (Gan et al, 2015). Heikkinen & Kauppinen (2004) в 10-годишно проучване на възрастни финландци установяват, че наличието единствено на самота е белег за повече депресивни симптоми в бъдеще. Някои проучвания изследват невробиологичните механизми на самотата по време на депресия в късна възраст. Такова е проучване на Wong et al. (2016), в което са включени 54 участника на възраст над 60 г., от които 31 са диагностицирани с депресия. Изследва се връзката между „възприеманата самота” и депресия в късна възраст чрез проследяване на „негативното афективно възприемане” в субкортикалните зони, като се установява силна корелация между „възприеманата самота” и „негативното афективно възприемане” по време на депресия в късна възраст. В друго изследване на 285 пациента в късна възраст с депресия и преживяване за самота се доказва, че след 2 години при 48% от тях все още се наблюдава депресия. Самотата в това проучване се свързва с по-тежки депресивни симптоми по време на проследяването, както и негативно влияние върху ремисията 2 години по-късно в сравнение с тези, които не се преживяват като самотни (Holvast et al, 2015). Следователно,

самотата оказва негативно въздействие върху депресивното състояние. Друга важна гледна точка е възприемането на самотата като нарушено сетивно и оценъчно възприятие към околния свят или по-точно като когнитивна оценка и преживяване, а не само като емоция. Тя може дълго време да персистира и да предопредели по-голямо когнитивно нарушение в рамките на 4 до 10 години и да увеличи два пъти риска от деменция при болест на Алцхаймер (Wilson et al, 2007).

Разбира се, самотата не е свързана само със загуба на близък, а също така със загуба на социалната роля в обществото и/или липса на подкрепа. Важен фактор по отношение на това е пенсионирането. Пенсионирането представлява период от социалното функциониране на човек, свързан със спиране на активния професионален начин на живот, прекратяване на множество връзки и неизбежно усещане за старост и отхвърленост от обществото, и се асоциира с някакъв вид „загуба“. Именно поради тази причина е рисков фактор за депресия. Това се подкрепя и от други автори, които откриват повече симптоми на депресия в по-дългосрочен план след пенсиониране (Kim & Moen, 2002). Пенсионирането е свързано със загуба на социални контакти и липса на социално ангажиране, което може да доведе до самоизолация и респективно вреда върху здравето на конкретния индивид (Carmona et al, 2014). Липсата на приятелски кръг и загуба на позиция в обществото повишава усещането за самотност сред възрастните (Tikainen & Heikkinen, 2004). „Откъсването” от обществото, промяната в социоекономическия статус и липсата на социална подкрепа увеличават риска от депресия (Арнаудова & Балканска, 2013). В голямо проучване проведено в Хонг Конг, се установява, че социалната подкрепа служи като превенция за депресия сред китайското население над 60 годишна възраст (Chi & Chou, 2001). Blazer (2005) в своето изследване, също се придържа към тази теза, като на базата на голям негов обзор в тази област, става ясно, че възрастните са по-здрави и живеят по-дълго, когато са социално ангажирани. Също така, убедително посочва, че при социална изолация се наблюдават средни до тежки симптоми на депресия в късна възраст. Всъщност преживяването за самота е значително по-слабо изразено при адекватна подкрепа. Колкото по-адекватна подкрепа е получавала изследваната група, толкова по-малко симптоми на депресия са се наблюдавали (Barg et al, 2006). При ниски стойности на подкрепа, се регистрират високи стойности на самота и депресия (Kang et al, 2016).

Разглеждайки самотата, интерес представлява фактът, че в литературата не се среща връзка между тежестта на самотата (оценена чрез различни инструменти) и суицидните опити (Kerkhof et al, 1991; Stravynski & Boyer, 2001). Трябва да се има предвид

обаче, че възрастните хора трудно формулират и споделят депресивни симптоми, и именно поради тази причина самотата може да се използва като клиничен маркер на депресия и/или като оценка за нейната тежест в късна възраст. От друга страна много депресивни симптоми като тъга, песимизъм, тревожност, самоизолация, могат да са проява на самотата като психосоциална категория (Singh & Misra, 2009). Следователно, преживяването за самота на хората в тази възрастова група трябва да се оценява много подробно, прецизно и с отчитане както на биологични, така и на психосоциални фактори.

## **2. Епидемиологични данни и социална значимост**

Данните за разпространението на депресията в късна възраст варират според годините, през които е проведено изследването, дали е обхванало възрастни над 60 или 65-годишна възраст, дали става въпрос за ГДЕ или подпрагов такъв и дали изследването е в общността, дом за възрастни или болнични заведения. Делът на възрастни с депресивни симптоми в общността според различни проучвания варира между 8-16% (Berkman et al, 1986; Blazer et al, 1988; Blazer et al, 1991; Blazer & Williams, 1980; Murrell et al, 1983). Изследвания от Европа и Южна Америка показват, че голям депресивен епизод и подпрагов такъв се среща при 8 до 15 % от възрастната популация, като за Европа средният процент е 12.3% (14.1% жени и 8.6% мъже) (Copeland et al, 1999). В България през 2013г е установено, че от депресивно разстройство страдат 5.7% от възрастните, което представлява над 350 000 души (Маринов, 2013). В голям мета-анализ на базата на проучвания из целия свят процентът на ГДЕ в късна възраст е 13.5% (Beekun et al, 1999). Друго по-ново проучване сред възрастните в Европа - EURODEP сочи, че депресия при възрастни се среща при 8.6% до 14.1%, като от 1 до 4% се пада на голям депресивен епизод (Copeland et al, 2000). В Англия и Уелс депресия се среща при 25% от възрастните хора в институции, спрямо 9% в общността (McDougall et al, 2007).

Честотата на ГДЕ при възрастните е от 0.2 до 14.1 / 100 човека на година, а честотата на клинично значимите депресивни симптоми е 6.8 / 100 човека на година (Büchtemann et al, 2012). Депресията се среща по-често при възрастни жени отколкото при възрастни мъже, но тази разлика почти се заличава в късна възраст (Djernes, 2006).

Изложените по-горе данни включват депресия в късна възраст, независимо от диагностичната група, към която принадлежи. Разделени обаче на униполярна депресия,

биполярна депресия и депресия, възникнала за първи път в късна възраст, тяхното разпространение е различно.

Униполярна депресия се среща при около 2 % от хората над 65 години. Този процент варира в зависимост от това дали изследваната група е сред общността, в болница или в дом за възрастни хора (Fountoulakis et al, 2003). Значително по-нисък е процентът за биполярната депресия. Тя представлява приблизително 0.1% до 0.5% от възрастното население (Valiengo et al, 2016). Към днешна дата не са налице големи изследвания върху разпространението и клиничните характеристики на биполярното афективно разстройство (БАР) сред възрастното население. Една тенденция се наблюдава обаче и тя е, че вероятността за отключване на БАР с възрастта намалява (Depp & Jeste, 2004). Епидемиологично проучване потвърждава, че за една година 0.1% от възрастните над 65 години отключват БАР, за разлика от 1.4% от младите на възраст между 18-44 години и 0.4% сред тези на възраст между 45-64 години. Смята се, че 90% от пациентите с БАР ще имат симптоми до 50-годишна възраст, като само 10% от тях ще покрият критериите за начало на болестта в късна възраст (Hirschfeld et al, 2003). Takeshima & Kurata (2010) провеждат едно от малкото проучвания за БАР в късна възраст. Те изследват ретроспективно пациенти над 60 години, които са приети в болница с диагноза ГДЕ. При 36.8% от тези пациенти е диагностицирано БАР по време на престоя в болницата, като 63.2% от диагностицираните с БАР са били с ГДЕ, а впоследствие се оказва, че 81.3% от всички изследвани са с БАР тип 2. Като цяло се установява, че БАР тип 2 не винаги се разпознава.

Третата диагностична група е депресия с начало в късна възраст. Между стационарните и амбулаторните пациенти в отделение за гериатрични разстройства на настроението, Brodaty et al. (2001) установяват, че при 52% от тях началото на депресията е на/над 60-годишна възраст, а в друго проучване сред възрастните в старчески домове процентът на депресия, регистрирана за първи път в късна възраст, е до 71% (Bruce et al, 2002).

Депресията е глобален здравен проблем. Според СЗО през 2020 година депресията ще бъде водеща болест, свързана с негативно влияние и тежест върху общата популация (WHO, 2001). Това твърдение се отнася за всички възрастови групи. Близо 5 милиона души на/над 65 годишна възраст страдат от депресия (Beyer, 2007). Wu et al. (2012)

установяват, че процентното увеличение на депресията с възрастта е пряко свързано с наличието на други заболявания като деменция, хронични соматични болести и др..

Депресията е водеща причина за психиатрични хоспитализации при по-възрастни хора (American Society of Health-System Pharmacists (ASHP), 1998). Тя е свързана със завишена медицинска тежест, използване на здравни услуги, по-продължителни болнични престои, инвалидност и по-изразено функционално увреждане в сравнение с повечето други соматични заболявания (Beekman et al, 2000). Като се има предвид, че пациентите с депресия, особено по-възрастните, ползват здравни услуги и медицински ресурси в степен, надхвърляща това, което може да бъде обяснено само с тяхната депресия, то депресивните лица в късна възраст оказват значителна тежест върху обществените ресурси (Katzelnick et al, 2000; Luber et al, 2001). Тази тежест е различна както спрямо тежестта при по-младите, боледуващи от депресия, така и спрямо боледуващи възрастни хора само от соматични заболявания. Използването на медицински услуги от депресивни пациенти е по-голямо от това на съответни пациенти, но без депресия с 50% до 100% (Simon et al, 1995). Депресията сред възрастната популация може да се изяви с клинична картина, подобна на соматично заболяване или от своя страна да обостри симптомите на реално съществуващо соматично заболяване (Luber et al, 2001), което да забави лечението на депресията (Klinkman, 1997). Депресивните възрастни хора с хронични соматични болести посещават лекари, спешни медицински звена и се хоспитализират много по-често от недепресивните (Huang et al, 2000). До 25% от медицинските разходи за соматични заболявания са за сметка на депресивните болни и това е свързано с по-дълъг болничен престой (Levenson et al, 1990). Наред с това пациенти в късна възраст с биполарно разстройство използват около 4 пъти повече здравни грижи от тези с униполарна депресия (Bartels et al, 2000).

Разпознаването на депресията в късна възраст е от първостепенно значение, тъй като последиците могат да бъдат животозастрашаващи. Депресията увеличава риска от инсулт и миокарден инфаркт (Valkanova & Ebmeier, 2013) и увеличава смъртността при пациенти с коронарна сърдечна болест (Barth et al, 2004) и различни форми на рак (Pinquart & Duberstein, 2010). Депресията се смята за рисков фактор за всички видове деменции, включително съдова деменция и болест на Алцхаймер (Diniz et al, 2013; Holmquist et al, 2020). Тя остава основният рисков фактор за самоубийство в напреднала възраст. Всъщност възрастните извършват най-много суицидни опити от всяка друга

възрастова група и този процент продължава да се увеличава в много страни (Schulz et al, 2002).

Депресията в късна възраст често е съпътствана със значителна медицинска тежест и увреждане. Депресивните възрастни по-често не се придържат към лечението на соматичните си болести като диабет и сърдечно-съдови заболявания (Ciechanowski et al, 2000). От друга страна, соматичната коморбидност при депресивните възрастни оказва влияние върху ефикасността от антидепресивното лечение. В проучване за поддържащо лечение при депресия в късна възраст, участници с по-малко или по-леки придружаващи заболявания имат по-малко рекурентни епизоди от тези с множество и тежки придружаващи заболявания (Reynolds et al, 2006).

По отношение на обслужването на психично болните в световен и национален мащаб има ограничени ресурси за справяне с психичните заболявания, както по отношение на обслужващ персонал, така и по отношение на инфраструктурата. Според СЗО се падат само по 0.3 (глобално) и 0.8 (в САЩ) психиатри на 10 000 души и 2.5 (глобално) и 3.4 (в САЩ) психиатрични болнични легла на 10 000 души. В Европа на 10 000 души се падат по 1.1 психиатри и 6.3 психиатрични легла (WHO, 2012). Ситуацията е доста по-лоша при специализираната психиатрична грижа за възрастното население. През 2012 година е имало 1 707 активни гериатрични психиатри, 55 акредитирани психиатрични програми и 71 обучаващи се в САЩ (American Board of Psychiatry and Neurology – personal communication). Следователно на 10 000 души на възраст равна или по-голяма от 65 години се падат около 0.4 гериатрични психиатъра (Eden et al, 2012). С нарастването на средната продължителност на живот на населението става ясно, че ще има голяма нужда от здравен ресурс за хората на или над 65 години. Настоящата инфраструктура няма ресурса да поеме сегашните нужди на населението, а още по-малко при нарастване на популацията в бъдеще. Всичко това предполага по-добро и навременно разпознаване на емоционалните проблеми, подобряване на организацията и оптимизиране на грижите за възрастните хора, боледуващи от депресия.

### **3. Клинична картина на депресия в късна възраст**

Депресията в късна възраст включва както депресивно разстройство започнало в по-ранна възраст, така и настъпило такова за първи път след 65-годишна възраст. Диагностичните критерии за голям депресивен епизод са идентични за ранна и късна

възраст. Въпреки това депресията в късна възраст има характерни особености. На първо място има по-често хроничен ход, включва непълни възстановявания (интермисии) и чести рецидиви, както и изразени когнитивни нарушения, деменция или други хронични заболявания. Множество социални фактори, които се срещат в късна възраст, могат да усложнят и забавят диагностицирането и лечението (Стоянова & Нацкова, 2015).

Prince et al. (1999) са използвали възрастово специфична скала за оценка на депресия „EURO-D”, за да сравнят симптомите на депресия сред възрастните в Европа. Два фактора обединяват по-голямата част от депресивните симптоми. Единият фактор е „афективното страдание” (характеризиращо се с потиснатост, плачливост и суицидни идеи), а другият е „мотивационен фактор” (загуба на интереси, нарушена концентрация и липса на удоволствени преживявания). „Мотивационният фактор” се задълбочава с годините за разлика от „афективното страдание”, което е константа в различните възрастови групи. Апатията или липсата на мотивация се изразява в намалено целенасочено поведение, липса на интерес и безразличие (Marin, 1990), като това води до сериозно нарушение на социалното функциониране. Клинично значимо усещане за апатия се регистрира при около 30% от хората преживяващи голям депресивен епизод, като по-голямата част от тях е сред възрастното население (Chase, 2011). Апатията е симптом, който се среща при много други главно неврологични заболявания - инсулт, травма на мозъка, дегенерация на фронталния дял, дегенеративни деменции, множествена склероза и др. (Van Reekum et al, 2005). Основно се среща при болести на базалните ганглии и състояния, които прекъсват целостта на субкортикално-фронталните връзки, особено включвайки предна цингуларна гънка и дорзолатерален префронтален кортекс, които са известни още като фронто-стриатални кръгове. Тези кръгове са важни при депресията в късна възраст, защото прекъсването им води до „дисекзекутивен синдром”. Липсата на мотивация е висшето измерение на апатията, което влияе върху емоционалните, когнитивните и най-вече върху поведенческите функции. На емоционално ниво апатията се изразява като намален емоционален отговор на желани или нежелани събития и липса на загриженост за техните последици. На когнитивно ниво апатията води до загуба на интерес към нови дейности и планиране. И накрая, на поведенческо ниво апатията се представя като липса на ангажираност и усилия в продуктивните дейности (Alexopoulos et al, 2013).

От друга страна, депресията при възрастните според клиничната си изява може да се демонстрира с преобладаване на различни специфични състояния, като: псевдодеменция, маскирана депресия, ажитирана депресия и психотична депресия.

### **3.1. Псевдодеменция**

Терминът „псевдодеменция”, въведен от Kiloх през 1961, означава клинична проява на депресия с когнитивно нарушение. Възрастните хора се оплакват от трудности при концентрация или запомняне, и оттегляне от заобикалящия ги свят. Когнитивният дефицит, който често съпътства депресията в късна възраст, включва нарушения в епизодичната памет, скоростта на информационния поток, екзекутивните функции и зрително-пространствени способности (Baudic et al, 2004; Butters et al, 2004; Elderkin-Thompson et al, 2003; Lockwood et al, 2002). Екзекутивни нарушения се срещат при приблизително 40% от депресивните възрастни (Sheline et al, 2006). Все още е неясно дали депресията в късна възраст е рисков фактор за когнитивно нарушение, психологична реакция на вече настъпващо когнитивно нарушение или продром на деменция. Множество проучвания изследват връзката между депресия в късна възраст и прогресивен когнитивен дефицит, като се установява, че когнитивният дефицит много често персистира след излекуване на депресивните симптоми (Bhalla et al, 2006; Butters et al, 2000; Murphy & Alexoroulos, 2004; Ownby et al, 2006). В проучване на Bhalla et al. (2006) се установява, че въпреки достигане на ремисия, при 94% от пациентите, които са имали когнитивно нарушение по време на депресия, то персистира една година по-късно. Също така у 23% от пациентите, при които не се наблюдава нарушение на когницията по време на депресивния епизод, се наблюдава последващо такова нарушение една година след овладяване на депресивния епизод. Депресия в късна възраст може да се асоциира с приблизително 50% увеличение на развитието на всички видове деменции, включително болест на Алцхаймер и съдова деменция (Diniz et al, 2013; Ownby et al, 2006), като това обаче не се подкрепя от всички изследователи (Becker et al, 2009; Ganguli et al, 2006). Депресията може да възникне както в късна, така и в ранна възраст. От когнитивна гледна точка, се наблюдават някои разлики в изявата на когнитивните нарушения между депресия с ранно и с късно начало. Проучванията показват, че когнитивните нарушения при депресия с късно начало се характеризират с екзекутивни нарушения и дефицит на вниманието (Rapp et al, 2005), за разлика от по-често застъпените нарушения в епизодичната памет при депресия с ранно начало (Salloway et al, 1996). Предполага се съответно, че може да има разлика в прогнозата по отношение на развитие на деменция в

зависимост от началото на депресията. Данните от 12 проучвания, изследвали депресия в късна възраст и деменция, съобщават за различни резултати. При 6 от тях се установява, че депресията в късна възраст е свързана с 2 до 5 пъти по-висок риск от развитие на деменция (Andersen et al, 2005; Byers et al, 2012; Chen et al, 2008; Gatz et al, 2005; Hébert et al, 2000 Saczynski et al, 2010), при едно се установява, че дори един допълнителен депресивен симптом увеличава риска, (Wilson et al, 2002) три откриват доказателства в подкрепа на връзката между депресия в късна възраст и деменция, но само в определени субгрупи (Fuhrer et al, 2003; Geerlings et al, 2000; Irie et al, 2008), и 2 не откриват такава зависимост (Becker et al, 2009; Lindsay et al, 2002). Най-дългото (17-годишно) лонгитудинално проучване, проследяващо пациенти в късна възраст след депресивен епизод, показва че при повече от 50% от изследваните има по-висок риск от развитие на деменция при предхождаща депресия, отколкото при тези без (Saczynski et al, 2010). Предполага се, че по-дългото проследяване позволява по-точно оценяване на депресията като рисков фактор за развитие на деменция. Интересен е фактът, че зависимост се установява и между депресия в ранна възраст и деменция ( Barnes et al, 2010; Dotson et al, 2010; Geerlings et al, 2008; Green et al, 2003), като продължителността на депресивната симптоматика и честотата на депресивните епизоди е свързана с 2-4 пъти по-висок риск от развитие на деменция.

Освен униполярната депресия, своите особености в късна възраст по отношение на когницията има и депресията в рамките на БАР - биполярната депресия (БД). Всъщност когнитивните нарушения при уни- и биполярната депресия са подобни, но са по-изразени при биполярната (Murphy & Sahakian, 2001). Засегнати са следните домейни: внимание, езекутивни функции и вербална памет. При БАР когнитивните нарушения често могат да се срещат и по време на ремисия, като в последните мета-анализи се регистрират когнитивни дефицити при всички фази на БАР, които са независими от афективното състояние (Goldberg & Chengappa, 2009; Quraishi & Frangou, 2002). Дефицитите в езекутивните функции (иницииране на отговор и инхибиторен контрол) вероятно са свързани с дисфункция на префронталния кортекс и могат да са отговорни за намаляване на възможностите за справяне, правейки индивидите по-уязвими към рекурентност на симптомите (Yatham et al, 2010). Развитието с годините на болестта и припокриването ѝ с поведенческите симптоми на фронтотемпорална деменция (Мехрабиан и съавт., 2017) дават основание тя да бъде наречена деменция, специфична за БАР. Akiskal et al. (2005) предлагат обособяване на специфична форма на БАР с късно начало при възрастни с

когнитивни нарушения, наречена от някои БАР тип 6, а други я смятат за форма на фронтотемпорална деменция (Lopes & Fernandes, 2012). Хипотезата за съвместното съществуване на фронтотемпорална деменция и разстройство от биполярния спектър предполага, че ажитация, импулсивност и лабилен афект при деменция са експресия на дисфункция на фронталния лоб (Senanarong et al, 2004).

Alexopoulos et al. (1993) са изследвали 57 депресивни пациенти, разделени на две групи - с присъствие или отсъствие на „обратима деменция”, когнитивно увреждане, което се наблюдава по време на депресивен епизод. Рискът от развитие на деменция е 5 пъти по-голям при пациенти, които са имали обратимо когнитивно увреждане, отколкото при тези, чиято когниция не е била засегната по време на депресивния епизод. Друго проучване показва, че за една година между 9% и 25% от депресивните пациенти с псевдодеменция развиват същинска деменция (Alexopoulos & Chester, 1992). Barnes et al. (2012) са изследвали връзката между депресивни симптоми и деменция сред 13 535 индивиди. Проучването включва доброволци, които са се съгласили да участват 4 десетилетия по-рано, като при първото оценяване са били на възраст между 40 и 45 години. Участниците са реоценени, когато средната им възраст е била 81 години, като са били групирани според проявата на депресия през този период (без депресивни симптоми, депресивни симптоми само в средна възраст, депресивни симптоми само в късна възраст и депресивни симптоми в средна и късна възраст) и са проследени за още 6 години. Деменция се регистрира при 20.7% от пациентите без депресивни симптоми, при 23.5% от тези с депресивни симптоми в средна възраст и при 31.5% от тези с депресия в късна възраст. Хроничната депресия през жизнения цикъл увеличава риска от деменция и проявата ѝ в късна възраст може да е продром на деменция, включвайки болест на Алцхаймер.

### **3.2. Маскирана депресия**

При маскираната депресия пациентите се оплакват от множество соматични симптоми като главоболие, гастроинтестинален дискомфорт, умора и др.. При тези състояния депресивните симптоми са „маскирани” от соматични оплаквания (Modai & Bleich, 1982). В литературата маскираната депресия е наричана с различни имена: депресия без депресия; депресивни еквиваленти; афективни еквиваленти; скрита депресия; граничен синдром и др. (Николов, 1993). В основата на всички тези определения стои изпитването на неприятни усещания в тялото по време на депресия. Към тези термини спадат и основни физически оплаквания, като нарушен сън и апетит.

„Маскираната депресия” е широко използвана в миналото, но в днешно време не е приета от съвременните класификационни системи (DSM 5 или МКБ 10). Независимо от това, редица автори смятат че от 6% до 7% от депресивните разстройства са с изявата на „маскирана депресия” (Miodek et al, 2007). Много често не само пациентите, а и клиницистите са убедени в наличието на соматична болест или отдават тези симптоми на възрастта и се пропуска наличието на депресия (Николов, 1993; Wasylenki, 1980). По-ново изследване показва, че повече от 50% от пациенти, потърсили спешна помощ, поради соматична изява на депресия, остават недиагностицирани (Shetty et al, 2018). Наличието на соматични симптоми като изява на депресия корелира правопрпорционално с тежестта на депресията (García-Camprayo et al, 2008). Най-често срещаният симптом е болката, която не може да се обясни с наличието на соматичен проблем (Стоименова, 2016). Всъщност според Fishbain хроничната болка е главен рисков фактор за самоубийство по време на депресия (Fishbain, 1999).

Когато изявата на депресия е с прояви на соматични симптоми в клинична картина, освен трудности в диагностицирането ѝ, се срещат и трудности в лекуването ѝ. Соматичната депресия често резистира на медикаментозно лечение и често остават „резидуални симптоми”, които влошават качеството на живот (De Almeida et al, 2005). За резидуални симптоми се приемат умората и загубата на енергия, като те могат да се обяснят с различни нарушения в невроналните кръгове, регулирани от различни невротрансмитери. Умората може да бъде както физическа, така и психическа. Усещането за физическа умора се отнася към зони в мозъка, регулиращи моториката като стриатум и малък мозък. Психическата умора, от друга страна, се медира от дифузни кортикални пътища и се влияе от различни видове невротрансмитери (холинергични, хистаминергични, норадренергични, допаминергични). Дисбалансът на тези невротрансмитери води до нарушено потискане на болковото усещане от червата, мускулно-скелетната система и други части на тялото и може да доведе до повишена болкова сензитивност (Stahl & Briley, 2004).

Разбира се, диагноза соматична депресия трябва да се поставя тогава, когато е отхвърлено наличието на реално съществуващо соматично заболяване, особено в късна възраст. Клинично основание за поставянето ѝ е многократното „връщане“ на пациента в соматично отделение с едни и същи оплаквания при отхвърлена соматична болест (Kessler et al, 2002).

### 3.3. Ажитирана депресия

В късна възраст често се срещат симптоми на тревожност. Изразът „ажитирана депресия” се използва, за да опише голям депресивен епизод с клинично значими тревожни симптоми. Големият депресивен епизод може също да присъства в коморбидност с тревожно разстройство. Според едно голямо нидерландско проучване при 47.5% от изследваните лица на възраст между 55-85 години, при които се установява голямо депресивно разстройство (ГДР) са налице критерии и за тревожно разстройство. От друга страна, при 26.1% от диагностицираните само с тревожно разстройство се покриват и критериите за ГДР. Чисто депресивно разстройство в изследваната извадка се среща при по-млада възраст (Beekman et al, 2000). Друго голямо проучване, изследващо разпределението на депресия и тревожно разстройство сред възрастните в общността показва, че при 12.2% от изследваните се установява само депресивно разстройство, при 2.9% - генерализирано тревожно разстройство и при 1.8% - смесено тревожно-депресивно разстройство (Schoevers et al, 2003). „Тревожно-депресивно разстройство” е разстройство с подпорогови тревожни и депресивни симптоми и не рядко се среща в късна възраст (Byrne, 2012). Всъщност тревожните и депресивните преживявания в късна възраст е по-подходящо да се разглеждат дименсионално, отколкото като различни категории, именно поради честото едновременно присъствие на тревожни и депресивни симптоми в тази възрастова група. Макар да са на субсиндромно ниво, тези симптоми причиняват сериозно функционално нарушение. Такива пациенти по-често ползват спешни медицински услуги поради „необясними” соматични оплаквания (Roy-Byrne et al, 1994).

Голям диапазон от соматични заболявания могат да се изявят със симптоми, присъщи на тревожно разстройство. Хипертиреоидизъм, хипотиреоидизъм и липса на витамин В12 често се асоциират със симптоми на тревожност. Феохромоцитомът произвежда адреналин, който може да доведе до усещане за пароксизмална тревожност. Лезии в мозъка и състояние след енцефалит също могат да доведат до изявата на симптоми идентични с тези при обсесивно-компулсивно разстройство. Blazer et al. (1991) установяват, че генерализирано тревожно разстройство (ГТР) се среща при 1.9% от хора над 65-годишна възраст. Процентът на ГТР при пациенти след прекаран инсулт варира според различни проучвания между 4% и 27% (Castillo et al, 1993; Starkstein et al, 1990). Други медицински състояния като аритмия например, могат да доведат до усещане за паническа атака. Хипогликемия също може да имитира тревожно разстройство.

Тревожността при всяко едно от тези състояния е симптоматична и се дължи на подлежащо телесно заболяване (Chen et al, 2002).

Резултатите от голямо изследване на Wells et al. (1988) им дава основание да заключат, че единствено тревожното от всички психиатрични разстройства може напълно да се свърже с подлежащо обострено хронично телесно заболяване. При хора със соматично заболяване, които имат симптоми на тревожност, съществува много по-голяма вероятност да бъдат диагностицирани и да получават медикаменти за двете заболявания, отколкото тези само с тревожност в общата популация.

### **3.4. Психотична депресия**

Психотичната депресия сред възрастните се извява с налудности за вина, обедняване, безполезност, като преобладават хипохондричните налудности (Baldwin, 1995). В тази възрастова група често се описват и т.нар. нихилистични налудности. В общата популация голям депресивен епизод с налудности се открива едва при 1% от възрастното население, спрямо при 24% до 53% от възрастните с депресия в лечебни заведения (Gournellis et al, 2006). Nelson et al. (1989) съобщават за налудности при 39 от 109 пациенти над 60-годишна възраст, които са лекувани за депресия. Също, Meyers & Greenberg (1986) съобщават, че около 45% от лицата в късна възраст с депресия имат налудности. В литературата се срещат различни резултати по отношение на възрастовото разпределение на психотичната депресия. В същото проучване на Meyers & Greenberg се установява, че с покачването на възрастта нараства и броят на пациенти с депресия с психотични симптоми. Brodaty et al. (1997) от друга страна доказват, че няма статистически значима разлика между пациентите с психотични симптоми в различните възрастови групи. Проучване на Kessing (2006) установява, че пациенти с късно начало на депресия (над 65 г.) са по-често жени, имат по-тежка форма на депресия и имат по-често психотични симптоми от тези с депресия с ранно начало (възраст под 65г.). Обикновено депресията с психотични симптоми протича много по-тежко, трудно се овладява с медикаменти и често се налага електроконвулсивна терапия, дори в тази възрастова група (Bridges, 1986; Flint & Rifat, 1998). Според проучване, сравняващо прогнозата в рамките на две години след възстановяване от епизод, на възрастни с депресия с психотични симптоми и възрастни с депресия без психотични симптоми, се установява, че въпреки пълното възстановяване на тези с психотични симптоми, вероятността за рецидив на заболяването е значително по-голяма при тях (Flint & Rifat, 1998). Халюцинации се

срещат по-рядко, но също са възможни. Те могат да бъдат с императивен характер, като например за извършване на самоубийство (Thorpe, 1997).

### **3.5. Суицид**

Всяка година повече от 1 000 000 души в света умират от самоубийство. Според СЗО броят на самоубийствата нараства след 75-годишна възраст (Mental Health Foundation, 2014). С настъпващите демографски промени в световен мащаб се прогнозира, че през 2020 г. самоубийството ще е на 10 място в списъка от причини за смъртност сред възрастното население (Lapierre et al, 2011). Установяването на суицидни намерения при възрастните е голямо предизвикателство (особено при мъжете), защото те не споделят за потиснатост или суицидни идеи и често депресията е с характеристиката на „маскирана“ депресия. Chiu et al. (2004) съобщават, че 76,5% от възрастните индивиди извършили суицид в Хонг Конг са се консултирали с лекар (включително специалист или общопрактикуващ лекар) в рамките на един месец преди реализирането на самоубийството (Chiu et al, 2004). Това показва, че първичната здравна помощ може да предотврати значителна част от случаите на бъдещо суицидно поведение, ако то се разпознае навреме. Суицидните опити сред възрастните се характеризират с липса на импулсивност, предварително обмисляне и планиране на акта и реализирането му и обикновено е по начин, който е летален - с огнестрелно оръжие или отрова. Рискови фактори за суицид при възрастните са главно соматична болест, социална изолация и голям депресивен епизод, като последният е рисков за всички възрастови групи (Segal, 2000). Соматичното боледуване обаче и социалната изолация са „приоритет“ предимно на възрастната популация. Понякога възрастните по индиректен начин достигат до леталния край. Това обикновено се случва чрез нередовно придържане към предписаното им соматично лечение или отказ от храна и течности, като този тип поведение често се наблюдава при хора, според чиито убеждения директното извършване на самоубийство е „грех“ (Kiriakidis, 2015).

### **4. Соматична коморбидност и депресия в късна възраст**

С нарастването на възрастта се появяват и множество соматични проблеми, които също имат отношение към депресията в късна възраст (Стойнев, 1976; de Waal et al, 2004; Ising et al, 2004; Toft et al, 2005). По-възрастните хоспитализирани пациенти в соматични клиники имат множество депресивни оплаквания. Проучване, използващо скала за оценка

на депресия в късна възраст (Geriatric Depression Scale) открива, че 34% от хоспитализираните болни са имали депресивни симптоми (Covinsky & Kahana, 1999). Друго проучване установява, че половината от хоспитализираните за соматично заболяване са с депресия (Koenig, 1997), като почти 22% от тях са били с голям депресивен епизод, а другите 28% - с подпрагова депресивна симптоматика (Koenig, 1997; Rouget & Yersin, 2000). Нивата на депресивните симптоми нарастват с увеличаващата се коморбидност. Например, пациенти с 6 или повече депресивни симптоми имат по-голяма коморбидност (Covinsky & Kahana, 1999). В литературата се среща и зависимост между тежестта на депресивния епизод и броя на коморбидните заболявания. Пациенти с голям депресивен епизод имат по-изразена коморбидност от тези с подпрагови симптоми или без такива (Koenig, 1997). Връзката между депресията и соматичната коморбидност е от голямо значение в късна възраст поради увеличаване броя на заболяванията, маскиране на депресивните симптоми със соматични, по-затегнатия ход и трудностите при лечението.

#### **4.1. Сърдечно-съдови заболявания (ССЗ) и депресия**

Данни от национална извадка сред възрастното население в САЩ, показват, че  $\frac{2}{3}$  от всички на възраст на и над 50 години, които покриват диагностичните критерии за голям депресивен епизод, имат диагноза сърдечно-съдово заболяване, инсулт, повишено артериално налягане, и/или диабет (González & Tarraf, 2013). Данните също сочат, че възрастни с коморбидност между ССЗ и ГДЕ имат значително по-големи функционални увреждания отколкото тези само с голям депресивен епизод. Депресията повишава с почти 1,5 пъти риска за развитие на ССЗ (Brown et al, 2011). Депресивни симптоми от своя страна се развиват при 15-20% от прекаралите съдов инцидент (Evans et al, 2005). При изследването на 804 пациента със стабилизирано ССЗ в продължение на 2 месеца 7,5 % от изследваните пациенти покриват критериите за голям депресивен епизод и 5,3% - за генерализирано тревожно разстройство (Frasure-Smith & Lesperance, 2008). Епидемиологичните данни за възрастни нидерландци показват, че кардиологично болните пациенти със субклинични симптоми на депресия имат 1,6 пъти по-висок риск за последваща сърдечна смърт и този риск се увеличава до 3.0 пъти при тези с голям депресивен епизод (Penninx et al, 2001).

Връзката между депресия и ССЗ може да се дължи на генетична уязвимост и патофизиологични фактори, които включват повишена реактивност на тромбоцитите, намалена вариабилност на сърдечната честота и повишени проинфламаторни маркери,

като С-реактивен протеин, TGF- $\beta$  и интерлевкини (Иванова, 2017; de Jonge et al, 2010; McCaffery et al, 2006; Mihailova et al, 2016; Mittag & Meyer, 2012; Mulle & Vaccarino, 2013; Nemeroff & Goldschmidt-Clermont, 2012).

Добре известно е, че тромбоцитите съдържат 99% от серотонина в тялото. Strike et al. (2004) решили да оценят ефекта на острия емоционален стрес върху началото на остър коронарен синдром. За тази цел участниците са разделени на две групи (група без емоционален стрес и група с емоционален стрес) на базата на изпитваните от пациента негативни емоции два часа преди настъпването на сърдечно-съдовите симптоми. Установява се значително покачване на маркерите за активиране на тромбоцитите в групата с остър психичен стрес и остра коронарна болест. Може да се допуска, че повишената чувствителност към активиране на тромбоцитите след емоционален стрес е вероятно механизъм, чрез който депресията повишава риска за исхемично сърдечно и мозъчно-съдово заболяване и/или смъртност след миокарден инфаркт. Когато нивото на серотонин се покачи в кръвта, се активират серотонинови рецептори на повърхността на тромбоцитите и те се подготвят за взаимодействие с факторите на кръвосъсирване. Доказана е корелация между депресивитета и увеличената активност на тромбоцитите (Иванова, 2017; Хранов, 2009; Musselman et al, 1996; Nemeroff & Musselman, 2000; Williams, 2012).

Друг интересен фактор, имащ отношение към депресията и ССЗ, е намалената вариабилност на сърдечната честота. Неритмичната сърдечна дейност се приема за патология, но е интересно да се отбележи, че и напълно правилният синусов ритъм също сочи нарушение на сърдечни регулаторни механизми. След прекаран миокарден инфаркт се наблюдава намалена вариабилност на сърдечната честота, което от своя страна е лош прогностичен белег (Марчев, 1997). Според едно проучване, изследващо вариабилността на сърдечната честота на пациенти след прекаран инфаркт на миокарда, които са разделени на депресивни и недепресивни се установява, че при депресивните пациенти вариабилността на сърдечната честота е по-ниска от недепресивните. Същото съотношение се наблюдава и при пациенти със стабилно коронарно заболяване и депресия (Carney & Freedland, 2009).

Установена е и връзка между депресия, ССЗ и факторите на възпаление. Според проучване, проведено през 2018 година, хората с голям депресивен епизод имат по-високи нива на възпалителни биомаркери от здрави контроли и, съответно - повишен риск от

ССЗ. Повишават се нивата на CRP, IL-6, IL-1 $\beta$  и sICAM-1. Интерлевкин 6 стимулира хипоталамо-хипофизо-надбъбречната ос и продукцията на С-реактивен протеин. Имайки предвид, че ССЗ са хронични възпалителни заболявания, то повишаването на маркерите на възпаление при депресия повишава риска за тях (Baghai et al, 2018).

#### **4.1.1. Съдова депресия**

Механизмът на “съдовата депресия” включва прекъсване на кортико-стриато-палидо-таламо-кортикалните пътища или техните модулиращи системи и съответно води до синдром на депресивно-екзекутивна дисфункция (Alexopoulos, 2001). Krishnan и Alexopoulos имат различия по отношение на критериите за поставянето на тази диагноза. Според Krishnan et al. (2004), „съдова депресия” е налична тогава, когато има дълбоки хиперинтензни зони в бялото мозъчно вещество, обективизирани чрез ЯМР. От друга страна, Alexopoulos et al. (1997) използват термина „съдова депресия” при група хора с депресия над 60 години, които имат история за високо артериално налягане или прекарана преходна исхемична атака. Установяват, че тази група пациенти се характеризира с когнитивно нарушение, психомоторна забавеност, липса на инсайт и депресивни преживявания. Те разделят съдовата депресия на три вида: депресия с рискови фактори за съдово увреждане без лезии на ЯМР, депресия след инсулт и предложената от Krishnan - депресия с лезии, установени чрез ЯМР (Alexopoulos et al, 1997; Krishnan et al, 1997; Krishnan et al, 2004).

Въпреки гореспоменатите различия между дефинициите за съдова депресия, предложени от Alexopoulos et al. (1997) и Krishnan et al. (2004), всички те включват слединсултната депресия в категорията на депресия, свързана с мозъчно-съдова болест. В няколко проучвания Starkstein & Robinson (1993) и други изследователи (Ebrahim et al, 1987; Folstein et al, 1971; Mendez et al, 1989) доказват, че депресията е често усложнение на инсулт. Инсулт с неврологични симптоми се проявява при сравнително малък брой депресивни възрастни. От друга страна, „тих инсулт” без неврологични симптоми е чест сред депресираните възрастни. В сред японска извадка, тих мозъчен инфаркт се наблюдава при 94% от пациентите с депресия с начало след 65-годишна възраст (Fujikawa et al, 1993). Докато това проучване не е използвало здрави контроли, други изследвания показват, че „тих инсулт” се открива при 17% от здравите индивиди в 5-та декада от живота и при 21% от тези в 6-та декада (Kobayashi et al, 1993). В кавказкото население „тих инсулт” се среща при 23% от хората над 65 години (Bryan et al, 1994.) Тези открития показват, че съдови

мозъчни лезии могат да се открият в голям брой възрастни пациенти с ДКН. Съдовата болест води до когнитивно нарушение. Проучване на Arnaoudova & Todorova (2014) показва, че 41,2% от изследваните пациенти със съдово когнитивно нарушение са с депресивна симптоматика. Резултати от друго проучване сред българската популация показват, че при пациенти прекарвали исхемичен инсулт, водещ е дисекзекутивният синдром. Нарушението е предимно по отношение на вниманието и екзекутивните функции (Петрова и съавт., 2012). Развитието на деменция една година след първия мозъчен инфаркт е 9 пъти по-често от очакваното (Kokmen et al, 1996).

## **4.2. Депресия и неврологична коморбидност**

### **4.2.1. Депресия след инсулт**

Според проучване в Европа 70,2% от пациентите, получили инсулт, са на възраст над 65 години, а средната възраст е 73 години (Heuschmann et al, 2009). Депресията е често усложнение след инсулт, като според различни проучвания честота ѝ варира от 6% до 79% (Provinciali & Coccia, 2002; Whyte et al, 2004). В голям обзор се установява, че при 4 проучвания в общата популация, слединсултна депресия се среща при 31,8 % от изследваните. При лежачо болни в остри отделения делът на засегнатите е между 25% и 47%, а в заведения за рехабилитация той варира между 35% и 72% (Kanner, 2005). Слединсултната депресия се проявява по-често няколко месеца след прекарания съдов инцидент. В проучване на 100 пациента с инсулт, проследени 18 месеца, симптоми на депресия има при 46% от тях през първите два месеца и само 12% са имали новопоявили се симптоми 12 месеца след инсулта (Berg et al, 2003). Интересно е да се отбележи, че симптоми на голям депресивен епизод, установени при 27% от пациентите с инсулт, са наблюдавани около една година, докато симптоми на лека депресия, установени при 20% от пациентите с инсулт, са наблюдавани повече от две години (Morris et al, 1990; Robinson & Price, 1982). Продължителността зависи от съдовата локализация на инсулта. По-голяма продължителност се наблюдава при засягане на средна мозъчна артерия, отколкото при задна циркулация (Starkstein et al, 1988). Връзката между локализацията на инсулта и постинсултната депресия е обект на множество изследвания. Robinson & Szetela (1981), които са лидери в проучването на постинсултна депресия, съобщават през 1981 година, че депресия се среща по-често при пациенти, чийто лезии са в лявото мозъчно полукълбо, по-конкретно в лява фронтална област, за разлика от тези, чийто лезиите са в други

региони. Установено е също, че колкото по-близо до фронталния дял е лезията, толкова по-тежка е депресията (Robinson, 1998). Cummings & Mega (2003), от друга страна, намират връзка не в локализацията, а във времето на поява на симптомите след инсульта. При наличието на депресивни симптоми през първите 10 дни след инсульта по-голяма честота на лезии има в лявата, отколкото в дясната хемисфера. Тази връзка се заличава, ако началото на симптомите е три месеца след инсульта. Когато симптомите на депресия се появят една година след инсульта, то вероятно се касае за лезии в дясната хемисфера. Съществува и обратната зависимост, а именно че депресията повишава риска от инсулт (Larson et al, 2001; May et al, 2002). Например проучване на Everson et al. (1998), изследвало 6 676 души за период от 29 години, установява че пациентите с 5 или повече депресивни симптоми, регистрирани при включване в наблюдението имат по-голям риск от инсулт. В подкрепа на това твърдение е проучване и на Larson et al. (2001), които изследват популация от 1 703 човека за период от 13 години и установяват, че хората с история за депресивен епизод имат 2,6 пъти по-висок риск за инсулт от останалите.

#### **4.2.2. Депресия и болест на Паркинсон**

В литературата делът на униполярна депресия при болест на Паркинсон (БП) е между 20% и 50% (Aarsland et al, 2012; Kano et al, 2011; Reijnders et al, 2008). За сметка на това коморбидност с БАП е рядко срещана (Cannas et al, 2002). Връзката между БП и депресия е двупосочна. Установява се, че рискът за депресия при БП е висок, но характерна е и предхождащата история за депресия преди началото на БП (около 20% от хората с новооткрита БП вече имат депресия) (Shiba et al, 2000). Shuurman et al. (2002) установяват, че рискът за заболяемост от БП е 0,14% на една година при лица с депресия, на фона на 0,04% риск при тези без депресия. Клиничната картина на пациенти с депресия при БП се различава от тази при хората, страдащи само от депресия без БП. При БП често срещаните симптоми са раздразнителност, тъга, песимизъм, суицидни мисли (почесто без опити), отколкото чувство за вина, провал или самосъжаление (Burn, 2002). Всъщност доста по-рядко се среща тежка депресия (при 2% до 7%), а по-скоро е лека, която се пропуска и negliжира и съответно влошава качеството на живот и лечението на „водещото” заболяване (Baquero & Martín, 2015; D’Ostilio & Garraux, 2016; Frisina et al, 2008).

От патологоанатомична гледна точка при БП настъпва загуба на неврони и формация на телца на Леви в различни мозъчни структури - в субстанция нигра, вентрален тегментум,

локус церулеус, нуклеус рафе и нуклеус базиларис (Cummings & Mega, 2003a). Дегенерацията на вентралния тегментум и субстанция nigra водят до изчерпване на различни невротрансмитери - допамин, серотонин и норадреналин (DA, 5-HT, NA) (Cummings & Mega, 2003a). Това от своя страна показва биологичната компонента на формиране на депресивния синдром. При пациенти с БП, които са имали депресия, постмортално се открива по-голяма загуба на допаминергични неврони във вентралния тегментум отколкото при тези без депресия (Togack & Morris, 1988). Съществува и теория за развитие на депресия, като реакция на тежкото и инвалидизиращо заболяване. Проучване на McDonald et al. (2003) установява, че депресия се среща много по-често при пациенти с ранно начало на БП поради значително нарушено качество на живот.

#### **4.3. Захарен диабет тип 2 и депресия**

Често се среща коморбидност между депресия и захарен диабет тип 2 (ЗД2). Данни сочат, че прогнозата за което и да е от двете заболявания е по-лоша, когато те присъстват съвместно, отколкото поотделно. Коморбидност на депресия с диабет е силно свързана със задълбочаване тежестта на симптомите на диабет (Ludman et al, 2004), трудности в обслужването и придържането към лечението (Gonzalez et al, 2000), повишаване необходимостта от здравни грижи (Egede et al, 2002) и повишен риск от усложнения на диабета (de Groot et al, 2001). Усложнения на диабет като миокарден инфаркт, ампутация или загуба на зрение могат от своя страна да доведат до или да влошат депресивните епизоди. Скорошни проучвания установяват, че диабет може да увеличи риска от развитие на депресия, поради предполагаема повишена мозъчна токсичност (Katon et al, 2012).

В литературата се обсъжда двупосочната връзка между депресията и диабет тип 2, като се предлагат различни хипотези (Katon, 2003). Голям мета-анализ доказва, че депресията е свързана с 60% по-голям риск от развитие на ЗД2, но от своя страна рискът за развитие на депресия при пациенти със ЗД2 е умерен (Mezuk et al, 2008). Повишеният риск за развитие на ЗД2 при хора с депресия вероятно се дължи на влошеното качество на живот при възрастни с депресия, тютюнопушене, затлъстяване, липса на физически упражнения, а също така и на психобиологични фактори като повишени нива на кортизол, повишени инфламаторни фактори (Stuart & Vaune, 2012) и съответно инсулинова резистентност (Silva et al, 2012). По отношение на коморбидността са налице сигурни данни, че едновременното съществуване на депресия и ЗД2 имат синергичен негативен ефект върху мозъка, причинявайки по-голям риск за развитие на болест на Алцхаймер и

други типове деменции (Katon et al, 2012). Съществуват няколко биологични механизми, според които комбинацията между ЗД2 и депресия имат токсичен ефект върху мозъка. Първо, депресията и ЗД2 са рискови фактори за развитие на съдови заболявания, като засягането на мозъчните съдове в дългосрочен аспект е реална неблагоприятна последица, водеща да структурни и функционални промени (Katon et al, 2012). Второ, депресията е свързана с нарушена регулация на хипоталамо-хипофизо-надбъбречната ос (Stetler & Miller, 2011), което от своя страна увеличава продукцията на глюкокортикоиди и уврежда негативната обратна връзка. Хиперкортизолемията е свързана с метаболитен синдром - рисков фактор за съдова деменция и болест на Алцхаймер (Notarianni, 2013; Vanhanen et al, 2006).

Обект на изследвания е и зависимостта между гликирания хемоглобин и депресията. Проучване върху 837 души със ЗД2, чиято средна възраст е 73 години показва, че поддържането на постоянно ниво на гликиран хемоглобин не е свързано с депресивни симптоми, докато променливите резултати показват точно обратното. Всеки един процент покачване на стойностите на гликирания хемоглобин е свързан с 29 % увеличение на броя на депресивните симптоми при изследваната група. С други думи, има значима връзка между стойностите на гликирания хемоглобин и депресията (Boggs, 2017), показваща важността на редовното и стриктно контролиране на това соматично заболяване.

## **5. Клинико-диагностични инструменти за оценка на психопатологията в късна възраст**

Депресията в късна възраст често се изявява с нарушения в когницията, паметта и соматични симптоми, маскиращи депресивните. Поради тази причина, скалите, използвани за оценка на депресия в късна възраст, имат своите особености в сравнение с тези използвани в млада възраст. Често депресията се бърка с деменция или пък въобще не се диагностицира поради „атипичността” на симптомите. Проблем при изследване на депресията в късна възраст е, че възрастните по-трудно споделят спонтанно преживяванията си, дори може съзнателно да ги прикриват - за разлика от по-младите (Salzman & Shader, 1978). Именно затова от значителна важност е начинът, по който се задават въпросите и съответно се интерпретират отговорите (Blumental, 1975). Например, въпроси за сексуалността на пациента могат да бъдат смущаващи в тази възраст или пък

„философски“ отговори за смъртта да се възприемат от изследвания, като мисли за самоубийство. През годините различни скали са прилагани и валидизирани за оценка на депресия в късна възраст, като най-използваните са: Скала за оценка на депресия на Хамилтън (Hamilton Depression Rating Scale - HDRS), която има различни варианти в зависимост от броя на използваните твърдения, Самооценъчна скала за оценка на депресия на Цунг (Zung Self-Rating Depression Scale - SDS), Скала за оценка на депресия на Бек (Beck Depression Inventory), Скала на Монтгомъри-Асберг за оценка на депресия (Montgomery-Asberg Depression Rating Scale - MADRS), Гериатрична скала за оценка на депресия (Geriatric depression scale - GDS), с различни варианти в зависимост от използваните твърдения, и други.

## **5.1. Оценъчни скали**

### **5.1.1. Скала за оценка на депресия на Хамилтън (Hamilton Depression Rating Scale - HDRS)**

Първата скала за оценка на депресия е тази на Хамилтън (Hamilton Depression Rating Scale - HDRS). Тя е създадена от Макс Хамилтън през 1960 г. (Hamilton, 1960) с цел да оценява отговора на лечение на пациентите в клиниката, а не толкова да се използва като метод за скрининг и/или оценка на клиничното състояние. През годините приложението ѝ се е разширило, като в днешно време се смята за златен стандарт за оценка на тежестта на депресия. Скалата има различни версии - от 6 до 31 айтема, като най-използваната от тях е тази със 17 айтема. Оценяването отнема около 20-30 минути, извършва се от клиницист, като е уместно да се прилага структурирано интервю. Отговорите на пациента се оценяват на базата на предложените възможности. Във версията със 17 айтема 9 от тях се оценяват по 5-точкова скала, като оценката е от 0 до 4. Точка „0“, означава липса на депресивни симптоми, точка „1“ - съмнение за депресивни симптоми, точка „2“ - леки симптоми, „3“ - средни, а „4“ - тежки симптоми. Останалите 8 твърдения се оценяват от 0 до 2 точки, като „0“ е липса на симптоми, „1“ е съмнение за симптоми, а „2“ означава присъствие на симптоми. При тази скала от 17 айтема резултатите могат да бъдат от 0-52 точки, като колкото по-висока е оценката, толкова по-тежка е депресията (Edelstein et al, 2010; Hamilton, 1960; Hedlung & Vieweg, 1979). В хода на приложение на скалата се срещат различни ограничения, като например недостатъчна чувствителност на скалата по отношение на промяна в тежестта на депресията, както и по-

голямата тежест на соматичните и поведенчески въпроси. Поради това скалата през годините придобива различни модификации, като самият Хамилтън добавя 4 айтема за оценка на: денонощни колебания, деперсонализация/дереализация, параноидни и obsесивно-компулсивни симптоми. Версията от 24 айтема включва три ключови когнитивни симптома при депресия - безпомощност, безнадеждност и малощеност (Hamilton, 1960; Williams, 1988). Тези т.нар. когнитивни симптоми корелират пропорционално с тежестта на депресия и са в подкрепа на когнитивната теория на Бек за депресия, която се фокусира върху негативните възгледи за себе си, околния свят и бъдещето по време на депресивен епизод (Beck, 1967). Проучвания показват, че наличието на безнадеждност по време на депресивен епизод е предиктор за суицид (Wang et al, 2013). Съществува и версия с 31 айтема, която включва атипични симптоми на депресия - 4 вегетативни симптоми на атипична депресия (повишен апетит, наддаване на тегло и 2 за хиперсомния) и 2 допълнителни айтема за психична и моторна ретардация (Iannuzzo et al, 2006). Въпреки широко разпространената си употреба HDRS не е сред най-използваните скали за оценка на депресия сред възрастното население. Причина за това е, че се поставя акцент върху поведенчески и соматични проблеми, които не са отдиференцирани от реални такива (Holroyd et al, 2000).

### **5.1.2. Скала на Монтгомъри-Асберг за оценка на депресия (Montgomery-Asberg Depression Rating Scale MADRS)**

Друг често използван инструмент за оценка на депресия е създадената през 1979 г. Скала на Монтгомъри-Асберг (MADRS), която е сходна с HDRS по отношение на структурата, но е с 10 айтема (Montgomery et al, 1979). На базата на различни проучвания се смята, че MADRS е по-чувствителна към промяна в тежестта на депресия на фона на провеждано лечение от HDRS. Поради това тя е по-широко използвана в клиничните изпитвания. От друга страна, в тази скала не се обръща внимание върху атипичните симптоми при депресия за разлика от различните версии на HDRS. Също така не се засягат соматични симптоми, което е от значение при възрастното население и затова се счита, че не е достатъчно подходяща за оценка на депресия сред възрастните (Holroyd et al, 2000; Iannuzzo et al, 2006).

## **5.2. Самооценъчни скали**

### **5.2.1. Скала на Бек (Beck Depression Inventory - BDI)**

Сред възрастното население добро приложение намират самооценъчните скали. Пример за такава скала е тази на Бек (Beck Depression Inventory - BDI). Тя включва 21 твърдения, като се избира между 4 възможности, които съответно се оценяват с точки от 0 до 3 (Beck et al, 1961). Скалата за депресия на Бек има добра ефективност при изследване на възрастни пациенти (Gallagher et al, 1982; Norris et al, 1987). Трудности срещат единствено пациенти с когнитивни нарушения (Lyons et al, 1989). Особеност на скалата за оценка на депресия на Бек е включването на соматични симптоми, което вероятно е една от причините тази скала да се счита за подходяща за прилагане при възрастните. Според едно проучване възрастовите разлики в резултатите от скалата могат да се обяснят изцяло от соматичните симптоми, но възрастова разлика не се открива при когнитивните симптоми (Zemore & Eames, 1979).

### **5.2.2. Скала на Цунг (Zung self-rating depression scale - SDS)**

Друга самооценъчна скала е тази на Цунг (Zung self-rating depression scale - SDS) (Zung, 1965), която също разделя на феноменологично ниво симптомите при депресия на соматични или психични. Резултатите, получени при изследването на 179 студенти и 462 възрастни показват значителни възрастови разлики при соматичните оплаквания, които са особено застъпени при по-възрастните жени. Възрастовите различия при психичните симптоми на депресията са незначителни (Berry et al, 1984). Скалата за оценка на депресия на Цунг включва 20 твърдения, като отговорите на въпросите са „рядко”, „понякога”, „често” или „никога”. В много от случаите този тип оценяване затруднява по-възрастните пациенти и се налага помощта на клиницист за успешно попълване на скалата. Друг проблем при тази скала е по-високият резултат на възрастните в сравнение с по-младите и съответно фалшиво-позитивни резултати. Това вероятно се дължи на големия брой соматични айтеми в скалата (Holroyd et al, 2000; Zung, 1965). Въпреки тези трудности, изследване в Хонг Конг сред 113 възрастни хора без депресия и 80 с депресия, показва висока надеждност и валидност на скалата като скриниращ инструмент сред възрастното население (Lee et al, 1994).

### **5.2.3. Скала за оценка на депресия в късна възраст (Geriatric Depression scale - GDS)**

След дългогодишно приложение на различни скали за оценка на депресия сред възрастните през 1982 г. е разработена скала, насочена специално към оценка на депресия в късна възраст. От опита при приложение на други скали се установява, че най-ефективно за възрастните хора е дихотомното оценяване (да/не). Първоначално Brink et al. (1982) са използвали 100 въпроса, от които са избрани 30. Интересно е да се отбележи, че нито един от 30-те въпроси не е соматичен поради реалната възможност възрастните да имат соматични оплаквания от телесни болести. Всъщност се смята, че отдиференцирането на реално съществуващи телесни симптоми от тези в рамките на депресия е трудно, както бе отбелязано по-горе при оценка на депресия с въпросника на Хамилтън (Montorio & Izal, 1996; Yesavage et al, 1983). Оценяването с тази скала, наречена гериатрична скала за оценка на депресия (Geriatric Depression scale - GDS) и добрата ѝ ефективност се основава на оценката на възрастната популация предимно в общността. Изследванията показват обаче, че приложението на GDS сред дементни възрастни в домове не е с такава ефективност. Излиза, че GDS не е така чувствителна към дементни възрастни и трябва да се използва с повишено внимание. В подкрепа на тази теза е проучване, проведено в дом за възрастни, което използва двустепенна процедура за селектиране на пациенти за оценка с GDS. Изследваните лица се оценяват първо с Mini Mental State Exam (MMSE) и само тези с резултат равен или по-голям от 15 се оценяват с GDS. Резултатите показват, че при така селектирани пациенти, GDS отчетливо по-добре отсява депресивни от недепресивни възрастни в съответните домове (McGivney et al, 1994).

### **5.3. Сравнение между скала за оценка на депресия на Хамилтън (HDRS) и GDS**

Скалата GDS е създадена като скриниращ инструмент за депресия в късна възраст. За разлика от HDRS, GDS е самооценъчна, което я прави по-достъпна за употреба, включително в общата практика от не-психиатри. HDRS от своя страна е по-обективна и всеобхватна и се интерпретира от клинициста още по време на интервюто. Въпреки това GDS се оказва по-чувствителна за отчитане на депресивни симптоми сред възрастните, според различни изследвания. Интересно е да се отбележи, че в GDS не се включва нито един въпрос за соматични симптоми за разлика от HDRS. Парадоксът е, че именно липсата на тези соматични симптоми правят GDS по-чувствителна от HDRS (Clayton et al, 2008). Соматичните симптоми при възрастни са от голяма важност, но не и когато става

въпрос за скрининг. Двете скали отговарят еднакво на критериите за оценка на депресия, което ги прави абсолютно равностойни по отношение на оценката. Имайки предвид обаче, че HDRS е създадена за оценка на промяната на състоянието тя превъзхожда GDS в това отношение. Проведени са голям набор от проучвания, които сравняват ефективността на двете скали в различни аспекти. В едно от тях се изследва чувствителността на двете скали при 148 пациенти с болест на Паркинсон. В това изследване се използва кратката форма с 15 твърдения GDS15, като се установява, че е абсолютно сравнима по чувствителност с HDRS (Weintraub et al, 2006). Въпреки споменатата по-горе липса на чувствителност на GDS за оценка на депресия сред възрастни с деменция, тази скала е за предпочитане в тази група пред HDRS (Lichtenberg et al, 1992).

GDS е кратка самооценъчна скала с добра чувствителност за отчитане на депресия в късна възраст. Поради това тя е обект на множество изследвания и е обект на валидизация на различни езици, за да се потвърдят не само психометричните ѝ свойства, а за да се инициират транскултурни изследвания на GDS.

#### **5.4. Скали за оценка на когнитивните нарушения при депресия в късна възраст**

Когнитивните нарушения при депресия подлежат на анализ и оценка, но е налице хетерогенност на сравняваните групи и използваните тестове и това води до множество противоречиви резултати (Hasselbalch et al, 2011). Използват се два основни подхода при психометрична оценка на когнитивните нарушения при депресия.

1. **Обективна оценка** чрез широк набор от оценъчни инструменти, като регистрираните нарушения на памет, внимание, екзекутивни функции и психомоторна скорост се наричат *обективни когнитивни нарушения или неврокогнитивни нарушения*.
2. **Субективна оценка (самооценка)** чрез набор от самооценъчни инструменти, като регистрираните нарушения се наричат *субективни когнитивни нарушения или субективно възприемана когнитивна дисфункция*.

Обективните и субективно отчетените когнитивни нарушения не корелират помежду си (Demant et al, 2015; Svendsen et al, 2012). Възрастта и образованието са предиктор за нарушение на обективната когниция, докато тежестта на депресията и антидепресивната ефективност са предиктор за нарушение на субективната когниция (Srisurapanont et al, 2017) Субективните когнитивни нарушения в много по-голяма степен от обективните са

отговорни за функционалното увреждане при депресия, както и за по-неблагоприятното ѝ протичане.

#### **5.4.1. Mini Mental State Examination (MMSE)**

Най-често използваният инструмент за скрининг на обективната когнитивна дисфункция е Mini Mental State Examination (MMSE). MMSE е кратък, структуриран тест, въведен за първи път през 1975 г. от Folstein et al.. Оценяването отнема около 10 минути, като резултатът е от 0 до 30 точки. Резултат под 23 точки е индикатор за когнитивно нарушение. Изследват се 5-те домейна на когнитивно функциониране - ориентация, запомняне на дума, възпроизвеждането ѝ, внимание, изчисляване и лингвистични умения. MMSE служи също за оценка на промяна в състоянието след лечение. Трябва да се подчертае, че MMSE е разработен за оценка на когнитивен спад вследствие дегенеративни заболявания, а не се използва за идентифициране на когнитивни нарушения при депресивно разстройство (Conradi et al, 2011; Kurlowicz & Wallace, 1999; Ridha & Rossor, 2008). Използването му при депресивни пациенти в късна възраст служи по-скоро за скриниране на евентуално прогресивно когнитивно нарушение, което не е в рамките на депресивен епизод.

#### **5.4.2. Perceived Deficits Questionnaire (PDQ) – Оценка на субективно възприеманата когнитивна дисфункция**

За оценка на субективно възприеманата когнитивна дисфункция е разработена скала, наречена Perceived Deficits Questionnaire - PDQ-20 и съкратената ѝ версия за депресия PDQ-D5. PDQ е въведена от Sullivan et al. (1990), първоначално за оценка на когнитивни нарушения при пациенти с множествена склероза. За разлика от MMSE тук се изследват 4 домейна: планиране и организация, внимание и концентрация, проспективна памет и ретроспективна памет. Оценките са на базата на 5-точкова скала от 0 до 4 (никога, рядко, понякога, често и много често). Общият брой точки може да бъде от 0 до 20 точки, като резултат  $\geq 10$  точки говори за сериозен когнитивен проблем. На базата на изследвания се установява, че този инструмент корелира с депресия, а не с обективно измерените когнитивни нарушения, които не са нозоспецифични само за депресия (Lovera et al, 2006). По време на депресия преобладава субективното над обективното нарушение на когнитивното функциониране (Ganguli et al, 2010a; Srisurapanont et al, 2015). Vogel et al. (2011) установяват, че съществува корелация между субективно възприеманата когнитивна дисфункция, измерена с PDQ и депресивните симптоми. Наличието на

субективно възприемана когнитивна дисфункция може да се свърже с наличието на депресивни оплаквания в рамките на афективен епизод или с други соматични/неврологични заболявания, които са коморбидни с тревожност, умора и нарушено функциониране (Shin et al, 2013; Sullivan et al, 1990). Субективно усещане за забравяне при „здрави“ възрастни, говори за субсиндромно ниво на депресия и тревожност (Balash et al, 2013). Всъщност PDQ корелира с тежестта на депресия, а не с възрастта или с други когнитивни нарушения. Най-голямо нарушение в оценката на субективната когниция е в областите планиране/организация и внимание/концентрация (Lawrence et al, 2013; Minett et al, 2008).

### **5.5. Скала за оценка на самотата - UCLA (University of California, Los Angeles - Loneliness scale)**

Самотата е един от най-важни фактори в късна възраст, които водят до депресия (Green et al, 1992). Проучване на Max et al. (2005), показва че възприеманата самота оказва влияние върху смъртността при депресия. В много случаи депресивните симптоми могат да наподобяват симптомите на самота. Поради това е от изключителна важност оценката на преживяването за самота при възрастните. Значителна част от проучванията за самота са на основата на инструмента - University of California, Los Angeles - Loneliness scale (UCLA-LS) (Russell et al, 1978). UCLA-LS е създадена през 1970 г., като се базира на теорията, че самота има тогава, когато съществува несъответствие между броя и качеството на връзките, които имаме и които бихме искали да имаме (Russell et al, 1980). Тази самооценъчна скала съдържа 20 твърдения, на които пациентът трябва да отговори с “често”, “понякога”, “рядко” или “никога” (Russell et al, 1978). Тя е създадена, за да оцени субективното усещане за самота и социална изолация. Оригиналната версия се състои от 20 твърдения с негативно съдържание. През 1990 г. се създава модификация на скалата, като 10 от твърденията се преформулират с позитивно съдържание. На базата на проучвания се доказва, че тази скала е съпоставима с оригиналната (Russell et al, 1980). Прилагането ѝ сред възрастни среща различни трудности. Някои думи и фрази, особено двойно негативни фрази, са трудни за разбиране от възрастните. Поради това се създава нова трета версия. В нея има 9 позитивни и 11 негативни твърдения и всяко твърдение започва с “колко често се чувствате...”. Независимо от наличието на тези различни варианти, резултатите показват, че и трите скали са съпоставими в тази възрастова група (Russell, 1996). През 2004 г. се създава съкратена версия от 3 въпроса, като разширеното ѝ прилагане сред възрастната популация установява, че е удачна за приложение като

скриниращ инструмент при големи епидемиологични проучвания (Hughes et al, 2004). Всъщност UCLA-LS се смята за златен стандарт за оценка на самотата (Shaver & Brennan, 1991). Въпреки, че UCLA-LS първоначално е създадена за оценка на самотата сред студенти се оказва, че има същата ефективност и сред възрастните (Ausín et al, 2019). Предвид патопластичното влияние на самотата върху клиничната картина на депресията в късна възраст, използването на UCLA-LS значително би улеснило и подпомогнало оценката на тежестта на депресията, а и би могло да оптимизира бъдещия терапевтичен подход при депресивни състояния в тази възрастова група.

## ОБОБЩЕНИЕ НА ЛИТЕРАТУРНИЯ ОБЗОР

Депресията в късна възраст представлява сериозен здравословен и социален проблем, особено с оглед нарастване на относителния дял на застаряващото население. Данните от многобройните литературни източници сочат по безспорен начин значимостта на проблема, както от теоретична, така и от практическа гледна точка, като се отчита и неговата комплексност. Много често на депресията в тази възрастова група се гледа като на „нормално“ състояние, съпътстващо остаряването, което зависи от редица соматични и психосоциални проблеми. Противоречиви са данните относно степента на влияние на тези проблеми върху тежестта, отключването или рецидивирването на афективните разстройства в късна възраст. Не се обръща достатъчно внимание на различията между диагностичните групи, които включват депресия в клиничната си картина (РДР, БД и ДКН). От литературните данни прави впечатление по-голям дял на последващо развитие на деменция, особено от съдов тип, при пациенти с нововъзникнала депресия в късна възраст и същевременно се пренебрегва възможността този тип депресия да е закъсняло фенокопие на РДР при вероятно по-добър социален и семеен статус. Връзката между неврокогнитивните нарушения и депресия в тази възрастова група са подробно разгледани, но не и връзката между субективно възприеманата когнитивна дисфункция и проявите на депресия в тази възраст. Твърде вероятно е наличието на такава дисфункция да оказва влияние върху тежестта на депресията или да определя вида, клиничния ход и прогнозата на депресивното разстройство в късна възраст. Влиянието на емоционално наситените когнитивни нарушения (т.нар. когнитивната триада на Бек – безпомощност, безнадеждност, малоценност) върху когнитивното функциониране и връзката им със субективното възприемане на когнитивната дисфункция биха показали дали когнитивно-афективната сфера може да бъде определяща за различните видове депресия или за различната по изразеност клинична тежест на депресията в тази възраст. Литературните данни сочат като предиктори за депресия и редица психосоциални фактори, като семеен статус, социална подкрепа и самота, но не се установява категорична връзка между тези фактори и клиничната изява на депресията, особено при различните диагностични групи. Самотата се разглежда основно като психосоциален фактор. Натрупват се все повече данни, че тя би следвало да се разглежда и по-комплексно като когнитивно-оценъчна симптоматика по време на депресия, като за тази цел трябва да се изследва субективното ѝ възприемане от пациентите по време на епизод при различните диагностични групи. Също така малко внимание се обръща на връзката между суицидните мисли и суицидното

поведение. Установява се значителен „скок“ в суицидното поведение при тази възрастова група, но няма категоричен отговор дали този резултат е вследствие на промените в социалния статус, наличието на суицидни мисли като изява на клиничната тежест на депресията или присъствието на соматични заболявания.

Настоящата работа е фокусирана върху анализирането на социо-демографски и анамнестични характеристики и влиянието им върху различните групи депресивни състояния, оформени по диагноза и по клинична тежест. Също така самотата се разглежда както като социален, така и като когнитивен фактор и се оценява патопластичното ѝ влияние върху депресията в късна възраст. Внимание се обръща и на субективно възприеманата когнитивна дисфункция, оценена психометрично и връзката и с тежестта на депресията, диагнозата и всичките останали социо-демографски и анамнестични характеристики. Соматичната коморбидност също е обект на проучването, с оглед откриване на разлики между диагностичните групи и оформените по клинична тежест групи на депресия.

### III. МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ

#### 1. Цел

Целта на настоящото проучване е да се обективизира влиянието на социо-демографски и анамнестични фактори върху боледуването от депресия в късна възраст и да се определят специфични клинични маркери, характеризиращи тежестта и вида на афективното разстройство в тази възрастова група.

#### 2. Задачи

2.1. Да се определят социо-демографски и анамнестични характеристики на изследваните пациенти

2.2. Да се подбере контролна група от здрави възрастни

2.3. Да се оценят изследваните участници за наличие на неврокогнитивно нарушение

2.4. Да се разделят изследваните пациенти по диагностични групи и по тежест на клиничната картина

2.5. Да се изследва тежестта на депресията чрез обективна и субективна оценъчна скала

2.6. Да се определи субективно възприетата когнитивна дисфункция по време на депресия и влиянието на тежестта и диагностичната категория върху това субективно когнитивно нарушение и неговите когнитивни домейни

2.7. Да се оцени преживяването за самота и неговата връзка с тежестта на депресия, диагностичната категория, клиничния профил, а така също и по-важни социодемографски фактори

2.8. Да се определи дали наличието на суицидни мисли (обективно и субективно оценени) корелира с реален суициден риск (който се оценява посредством наличието на актуални и минали суицидни опити, т.е. от анамнестични данни)

2.9. Да се оцени дали има връзка между наличието и броя на различни придружаващи соматични заболявания и тежестта на депресията и диагностичната категория

3. **Дизайн** - Проучването има натуралистичен, срезов дизайн, като пациентите са набирани последователно от всички постъпили възрастни хора в клиниката за период от две години (01.11.2015-01.11.2017 год.) Включени са всички пациенти

≥65 год. възраст, които са потърсили стационарна помощ в Клиниката по психиатрия на УМБАЛ „Александровска” и които отговарят на диагностичните критерии за депресия според МКБ-10 в рамките на рекурентно депресивно разстройство, биполарно афективно разстройство и депресивен епизод, възникнал за първи път на възраст ≥ 65 год. Диагнозата е поставена чрез структурирано интервю M.I.N.I. от поне двама психиатри. Пациентите са оценени по:

- **Демографски фактори**
  - Пол
  - Възраст
- **Анамнестични фактори**
  - Фамилна обремененост с психично заболяване
  - Клиничен ход – начало на заболяването и брой афективни епизоди
  - Наличие на соматична коморбидност, удостоверена чрез медицинска документация
- **Психосоциални фактори**
  - Семейен статус
  - Обективна подкрепа, оценена посредством присъствието на социални връзки. Оценяват се разширените социални контакти, различни от семейните на базата на наблюдение и информация от пациентите и близките по време на болничния престой, след степенно повлияване на депресивния епизод. Оценена е като дихотомна величина – има/няма
  - Образование
  - Продължителност на професионалното ангажиране

**Клинична оценка на състоянието** е направена с разширен набор от клинични скали (описани по-долу в 4. Инструментариум), които оценяват следните клинични аспекти:

- **Тежестта на депресивния епизод** (обективна и субективна оценка)
- **Преживяването за самота**
- **Субективно възприетата когнитивна дисфункция** по време на депресия и нейните отделни когнитивни домейни (екзекутивни функции, внимание/концентрация, проспективна и ретроспективна памет)

- **Наличието на психотични симптоми**, оценени като дихотомна величина – има/няма
- **Наличието на когнитивни симптоми при депресия**
- **Наличието на соматични симптоми**
- **Наличието на суицидни мисли и намерения** (обективно и субективно оценени)
- **Наличието на суициден риск**, на базата на актуални и/или минали суицидни опити, оценени като дихотомна величина – има/няма
- **Отговор на лечението в края на болничния престой**, оценен посредством CGI – I, като всички пациенти със стойност 1 и 2 се приема, че са отговорили на проведеното лечение
- **Наличие на соматична коморбидност** дихотомно, като категориална величина – има/няма, както и количествено – брой на съпътстващи соматични заболявания
- **Направена е и оценка за неврокогнитивен дефицит с MMSE**

#### **Критерии за включване:**

- Мъже и жени на/над 65-годишна възраст
- Да отговарят на критериите за депресивен епизод по МКБ-10 (в диагностичните категории F31, F32, F33)
- Подписано информирано съгласие

#### **Критерии за изключване:**

- Диагностични категории, различни от депресивен епизод към момента на изследването
- Наличие на коморбидно психично заболяване
- Наличие на сериозно соматично и/или неврологично заболяване, което определя клиничната картина на депресия към момента на изследването (независимо от предходната анамнеза, вкл. и за афективно разстройство)
- Клинични данни за деменция и/или друга диагностична категории от F0

Диагностичната и психометрична оценка е проведена през първите 3 дни след постъпването в клиниката, като всички пациенти подписват информирано съгласие за участие в проучването. Тези, които не бяха съгласни, не са включени в клиничното

изследване. Участието или неучастието в това проучване няма отношение към избора на терапевтична стратегия, която се определя от лекуващия психиатър в клиниката. Контролната група бе събрана извън болницата, като повечето контроли бяха набрани в клубове за пенсионери. Включващите критерии за контролната група са да нямат история за/или актуално психично заболяване, да са на или над 65-годишна възраст и да нямат сериозно соматично и/или неврологично заболяване, което да не е добре контролирано.

Проучването е проведено съобразно етичните стандарти и е одобрено от Етичната комисия на Медицински Университет – София – „КЕНИМУС“.

#### **4. Инструментарии**

Всички използвани скали имат прав и обратен превод и са редактирани и апробирани за целите на проучването.

##### **4.1. Структурирано интервю (Mini International Neuropsychiatric Interview - M.I.N.I.)**

Mini-International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I.) е кратко структурирано диагностично интервю, разработено от клиницисти за диагностициране на психиатрични разстройства по DSM-IV и МКБ-10. Изследването отнема около 15-20 минути, като интервюто е подходящо за различни клинични проучвания (Sheehan et al, 1998).

##### **4.2. Mini Mental State Examination (MMSE)**

Mini Mental State Examination (MMSE) е скала от 30 айтема, която се използва за скрининг на възможни когнитивни нарушения. За първи път е въведена от Folstein et al. (1975), за да отдиференцира органични от функционални психиатрични нарушения при изследваните пациенти. Оценяването е на базата на изследване на 5-те домейна на когнитивно функциониране - ориентация, запомняне на дума, възпроизвеждането ѝ, внимание и изчисляване, лингвистични умения. Изследването отнема около 10 минути, като точките са от 0 до 30 и се провежда в началото, при постъпването в клиниката. Резултати между 28-30 точки отговарят на нормата, 24-27 отговарят на възможна деменция/псевдодеменция или наличие на афективно разстройство, 19-23 точки - лека деменция, 13-18 - умерено изразена деменция и под 12 точки - тежко изразена деменция.

### 4.3. The Clinical Global Impression Scale – (CGI)

CGI е скала, която оценява тежестта на симптомите, отговорът на лечение и съответно ефикасността от лечението (Guy, 1976). CGI има две подскали: The Clinical Global Impression – Severity scale (CGI-S) и The Clinical Global Impression – Improvement scale (CGI-I). CGI-S оценява тежестта на състоянието, като оценката е от 1=изобщо не е болен до 7=сред най-тежко болните. С CGI-I се оценява промяната в състоянието, като оценката е от 1=изключително много подобрен, до 7=изключително много влошен. Изследването се прави от специалист и отнема около 1-2 мин. и се провеждаше в началото и в края на болничния престой.

### 4.4. University of California, Los Angeles Loneliness Scale (UCLA-LS)

UCLA-LS е самооценъчна скала от 20 твърдения, създадена, за да измери субективното усещане за самота (Russell et al, 1978). Участниците оценяват всяко твърдение от 0=никога до 3=често. Резултатът варира от 0 до 60 точки. За целта на проучването е използвана оригиналната версия на UCLA-LS. Тя съдържа 20 твърдения с негативно съдържание. Времето, за което се попълва тази скала варира според пациента, като отнема средно около 15 минути. Пациентите се справят самостоятелно, но изследователят е на тяхно разположение при попълването.

### 4.5. The Perceived Deficits Questionnaire – Depression 5 айтема (PDQ-D5)

PDQ- D5 е съкратена версия за депресия на разработената от Sullivan et al. (1990) PDQ-20, използвана първоначално за оценка на когнитивни нарушения при пациенти с множествена склероза. В настоящото проучване PDQ-D5 е използвана с разрешението на Мари Research Trust, единствено и само за целите на това изследване. Тя е самооценъчна скала, на базата, на която се оценява субективно възприеманата когнитивна дисфункция на изследваните пациенти по време на депресия. Изследват се 4 домейна: **PDQ-D5<sub>1</sub>** - планиране и организация, **PDQ-D5<sub>2</sub>** - внимание и концентрация, **PDQ-D5<sub>3</sub>** - проспективна памет и **PDQ-D5<sub>4</sub>** - ретроспективна памет. Въпросите са 5 и всеки един от тях започва с „През последните 7 дни, колко често сте...”. Оценките са на базата на 5-точкова скала от 0 до 4 (никога, рядко, понякога, често и много често). Общият брой точки може да бъде от 0

до 20 точки. Оценяването отнема около 5 минути. Пациентите се справят самостоятелно, но изследователят е на тяхно разположение при попълването.

#### **4.6. Geriatric Depression Scale - 15 айтема (GDS15)**

Geriatric Depression Scale е самооценъчна скала с дихотомно оценяване (да/не) (Brink et al, 1982). Твърденията са 15 на брой, като резултатите варират от 0 до 15 точки. Оценяването е на базата на начина, по който се чувства пациентът през последната седмица. Резултат над 5 точки отговаря на предполагаема депресия, а над 10 точки почти винаги е индикация за депресия. Твърдения 3, 7, 11, 12, 14 от GDS15 се използват за оценка на суицидна нагласа (GDSsuic) (Heisel et al, 2010). Оценяването отнема около 10-15 минути. Пациентите се справят самостоятелно, но изследователят е на тяхно разположение при попълването.

#### **4.7. Hamilton Depression Rating Scale – 24 айтема (HDRS24)**

Версията използвана в проучването е тази с 24 айтема (Hamilton, 1960; Williams, 1988). Оценяването се извършва от клиницист и отнема около 20-30 минути. Изследваният избира от няколко възможности, като 14 твърдения се оценяват по 5-точкова скала с оценка от 0 до 4. Точка „0” означава липса на депресивни симптоми, точка „1” означава съмнение за депресивни симптоми, точка „2” - леки симптоми, „3” - средни, а „4” - тежки симптоми. Останалите 10 твърдения се оценяват от 0 до 2 точки. Резултатите могат да бъдат от 0 до 76 точки. Отделно анализираме няколко важни от клинична гледна точка твърдения: твърдение 3 за оценка на суицидна нагласа и/или риск (HDRSsuic), твърдения 11, 13 и 15 за оценка на соматични симптоми при депресия (HDRSsom), твърденията 22, 23 и 24 за оценка на емоционално базирани когнитивни нарушения при депресия (безпомощност, безнадеждност и малоценност – HDRScog) и твърдения 2, 15 и 20 за оценка на психотични симптоми, като психотичните симптоми се разглеждат като дихотомна величина – има/няма. Тази психометрична скала използваме и за оценка тежестта на депресията (Lam & Tam, 2009).

## 5. Статистически методи

Данните са въведени и обработени със статистическия пакет IBM SPSS Statistics 25.0. За ниво на значимост, при което се отхвърля нулевата хипотеза, бе прието  $p < 0,05$ . Използван е доверителен интервал 95%.

Бяха приложени следните методи:

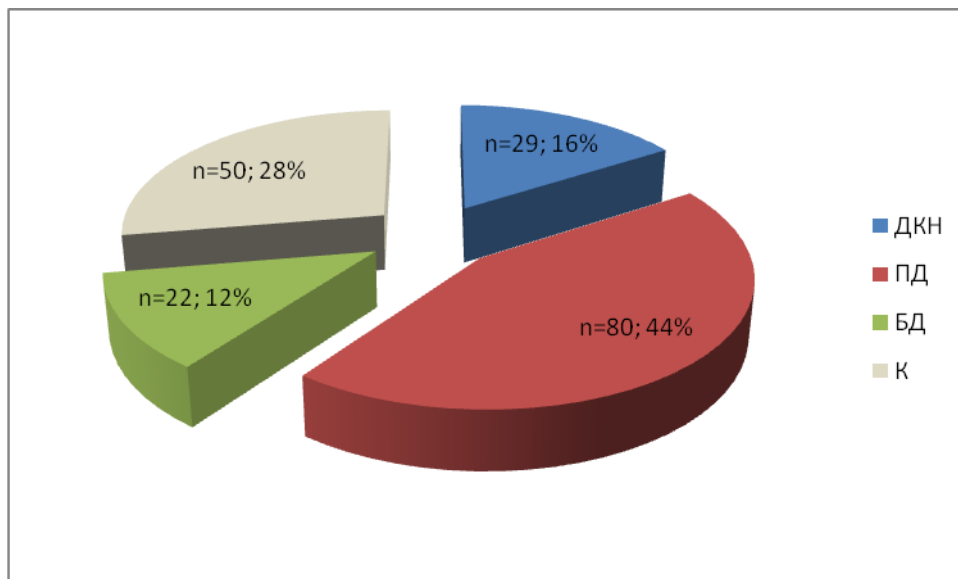
- Дескриптивен анализ – в табличен вид е представено честотното разпределение на разглежданите признаци, разбити по групи на изследване.
- Вариационен анализ – изчисляване на оценките на централната тенденция и разсейване.
- Графичен анализ – за визуализация на получените резултати.
- Алтернативен анализ – за сравняване на относителни дялове.
- Точен тест на Фишер и тест  $\chi^2$  - за проверка на хипотези за наличие на връзка между категориални променливи.
- Непараметричен тест на Колмогоров-Смирнов и Шапиро-Уилк – за проверка на вида на разпределението.
- Еднофакторен дисперсионен анализ ANOVA – за проверка на хипотези за различие между няколко независими извадки.
- Т-тест на Стюдънт – за проверка на хипотези за различие между две независими извадки.
- Непараметричен тест на Крускал-Уолис – за проверка на хипотези за различие между няколко независими извадки.
- Непараметричен тест на Ман-Уитни – за проверка на хипотези за различие между две независими извадки.
- Корелационен анализ – за проверка за наличието на линейна зависимост между количествени признаци.
- Множествена линейна регресия – за количествена оценка на влиянието на изследваните предиктори.
- Еднофакторен регресионен анализ – за определяне на модела на зависимост между две количествени променливи.

## IV. РЕЗУЛТАТИ

### Описание на изследвания контингент лица:

За изследвания период от време през клиниката преминаха 1797 пациенти, като 201 (11%) от тях бяха на възраст от и над 65 години. От контингента пациенти над 65 год. диагноза афективно разстройство бе поставена на 135 (67%) пациенти, от които 26 с биполарно разстройство (1 с маниен епизод, 3 със смесен и 22 с депресия), 80 с периодична депресия и 29 с депресия с късно начало. На включващите критерии отговориха 132 пациенти, а 131 взеха участие (1 пациент отказа да участва). Пациентите бяха разделени първоначално според диагностичната им принадлежност (депресия, оценена като категориална величина), а след това и според тежестта на депресивното състояние (депресия, оценена като количествена величина). В контролната група бяха включени 50 души.

Анализират се 3 диагностични групи и една контролна, като резултатите са представени графично на фиг. 1.1.



**Фигура 1.1.: Честотно разпределение на изследваните пациенти по диагностични групи и контролна група**

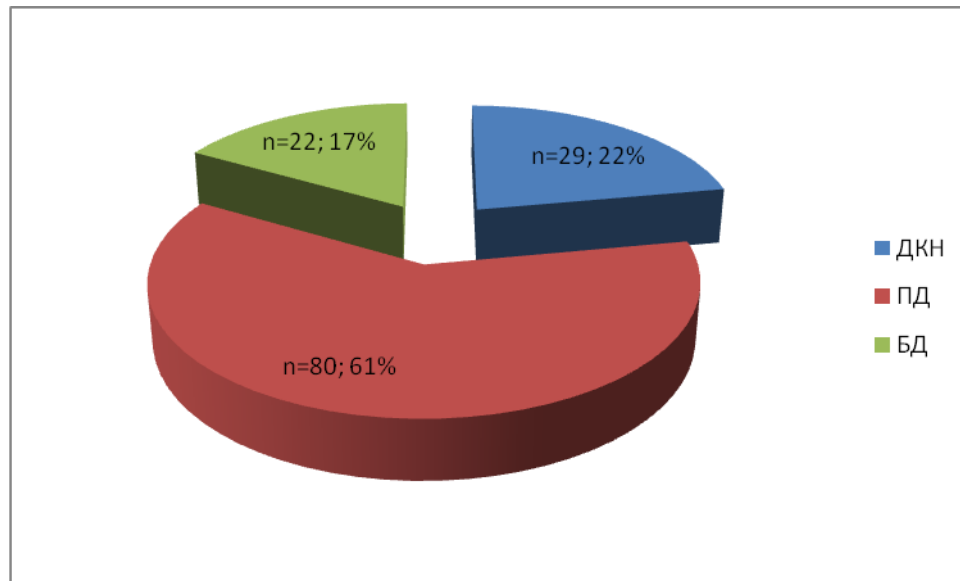
**Група 1** – с диагноза Депресия с късно начало (ДКН), първи депресивен епизод след 65-годишна възраст (n=29; 16%);

**Група 2** – с диагноза РДР, с начало преди 65-годишна възраст, като настоящото влошаване е пореден депресивен епизод/периодична депресия (ПД) (n=80; 44%);

**Група 3** – с диагноза БАР, с начало преди 65-годишна възраст, като настоящото влошаване е пореден депресивен епизод/биполярна депресия (БД) (n=22; 12%);

**Група 4** – контроли (К) (n=50; 28%).

На фигура 1.2. е показано разпределението по диагностични групи на изследваните пациенти за изследвания период, като най-често поставяната диагноза е ПД, следвана от ДКН, а най-рядко поставяната диагноза е БД.



**Фигура 1.2.: Честотно разпределение на изследваните пациенти по диагностични групи без контролна група**

Според тежестта на депресията, определена посредством стойностите на HDRS24, участниците в проучването също са разделени на 3 групи, които се сравняват с контролната група:

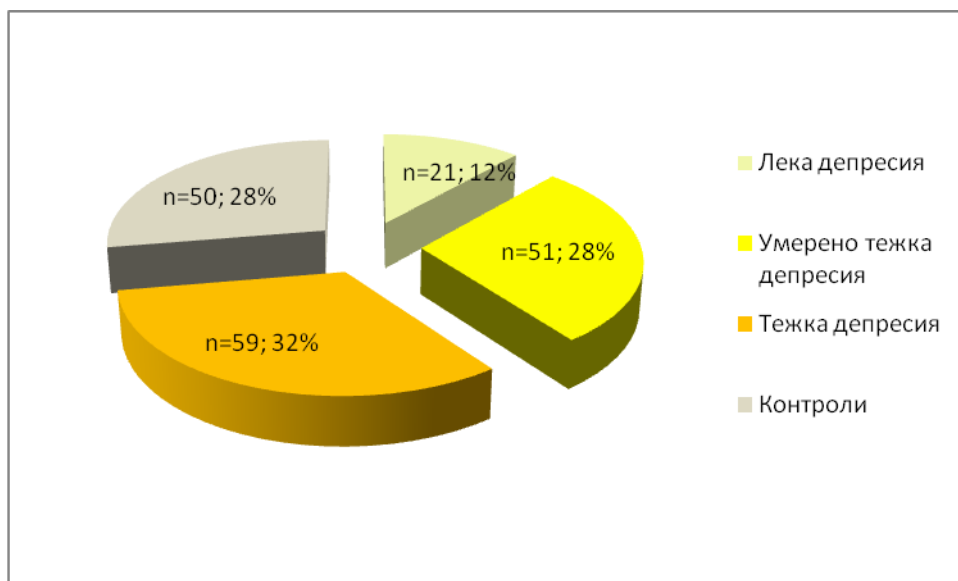
**Група 1** – с лека депресия (n=21): резултат от 10 до 19 точки;

**Група 2** – с умерено тежка депресия (n=51): резултат от 20 до 29 точки;

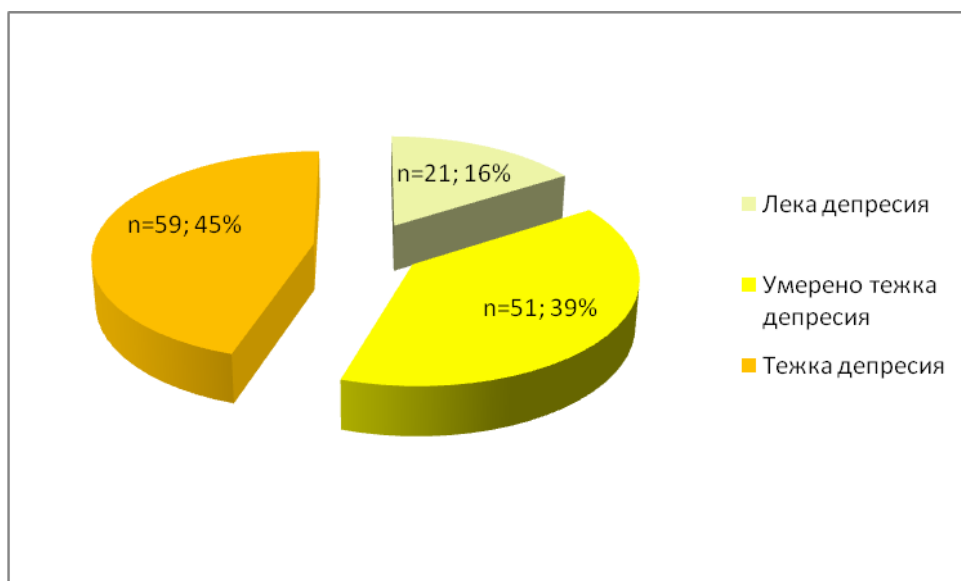
**Група 3** – с тежка депресия (n=59): резултат от 30 до 76 точки;

**Група 4** – контроли (n=50).

На фигури 2.1. и 2.2. се вижда, че за изследвания период най-много пациенти са били с тежка депресия, следвани от такива с умерено тежка и лека депресия.



**Фигура 2.1.: Честотно разпределение на изследвания контингент болни по тежест на депресията и контролната група**

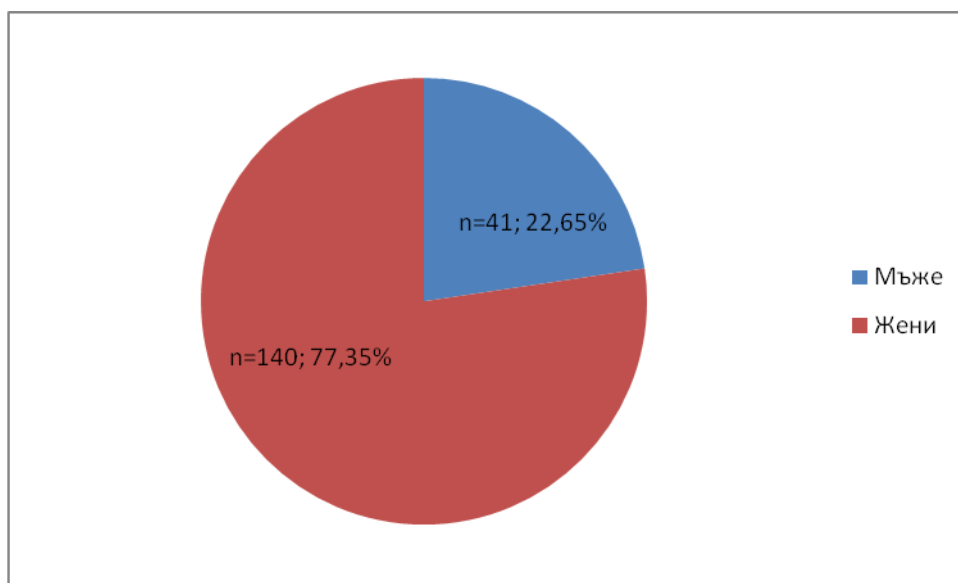


**Фигура 2.2.: Честотно разпределение на изследвания контингент болни по тежест на депресията без контролната група**

## 1. Описание на изследваните групи според социо-демографски характеристики

### 1.1. Пол и възраст

Изследваният клиничен контингент обхваща 181 човека, от които 41 (22,65%) мъже и 140 (77,35%) жени (фиг. 3). Средната възраст на участниците в проучването е  $71,77 \pm 5,80$  години в интервала между 65 и 88 год.



**Фигура 3: Честотно разпределение на изследвания контингент по полова принадлежност**

Четирите разглеждани групи не се различават значимо по показателя възраст и по пол (табл. 1 и 2). Въпреки че жените преобладават в диагностичната група на РДР, разликата не достига статистическа значимост с другите две диагностични групи.

**Таблица 1: Сравнение на изследваните групи по възраст**

Група	N	Възраст $\bar{X}$	SD
Депресия с късно начало	29	71,90 <sup>a</sup>	4,63
РДР– пореден депресивен епизод	80	71,33 <sup>a</sup>	5,25
БАР – депресивен епизод	22	69,55 <sup>a</sup>	4,58
Контролна група	50	73,40 <sup>a</sup>	7,25
Лека депресия	21	69,71 <sup>a</sup>	4,82
Умерена депресия	51	71,73 <sup>a</sup>	5,17
Тежка депресия	59	71,17 <sup>a</sup>	4,96

еднаквите букви по вертикалите означават липса на значима разлика ( $p \geq 0,05$ )

**Таблица 2: Сравнителен анализ на изследваните групи по полова принадлежност**

Група	Статистика	Мъже	Жени
Депресия с късно начало	N (%)	9 (21,9) <sup>a</sup>	20 (14,3) <sup>a</sup>
РДР– пореден депресивен епизод	N (%)	12 (29,3) <sup>a</sup>	68 (48,6) <sup>a</sup>
БАР – депресивен епизод	N (%)	5 (12,2) <sup>a</sup>	17 (12,1) <sup>a</sup>
Контролна група	N (%)	15 (36,6) <sup>a</sup>	35 (25,0) <sup>a</sup>
Лека депресия	N (%)	4 (9,8) <sup>a</sup>	17 (12,2) <sup>a</sup>
Умерена депресия	N (%)	8 (19,5) <sup>a</sup>	43 (30,7) <sup>a</sup>
Тежка депресия	N (%)	14 (34,1) <sup>a</sup>	45 (32,1) <sup>a</sup>

еднаквите букви по хоризонталите означават липса на значима разлика ( $p \geq 0,05$ )

### **1.2. Образование**

Най-много пациенти със **средно образование** има в групата на БАР – депресивен епизод (63,6%), което я отличава значимо само от контролите (36,0%) ( $p < 0,05$ ), но спрямо останалите две диагностични групи не се различава статистически достоверно по този показател. Контролите са със значимо по-висок относителен дял на **полувисше/висше образование** (58,0%) спрямо имащите РДР – пореден депресивен епизод (37,5%) и БАР –

депресивен епизод (27,3%) ( $p < 0,05$ ), но не и спрямо пациентите с Депресия с късно начало (48,2%). Трите диагностични групи не се различават статистически достоверно помежду си по тази степен на образование. Четирите изследвани групи не се различават статистически при пациентите без образование (табл. 3).

Разделяйки изследваните пациенти според тежестта на депресия, установяваме, че контролите са със значимо по-висок относителен дял на висше/полувисше образование (58,0%) спрямо имащите тежка по изразеност депресия (37,3%) ( $p < 0,05$ ), но не и спрямо умерена (41,2%) и леко изразена депресия (33,3%), които не се различават статистически достоверно както помежду си, така и от тежката форма. Четирите изследвани групи не се различават статистически по останалите две категории на образователния ценз. Резултатите са представени в табл. 3.

**Таблица 3: Сравнителен анализ на пациентите от различните диагностични групи, групите, формирани по клинична тежест и контролите по показател образование**

Образование	ДКН		ПД		БД		Контроли	
	N	%	N	%	N	%	N	%
Без	1	3,5 <sup>a</sup>	9	11,2 <sup>a</sup>	2	9,1 <sup>a</sup>	3	6,0 <sup>a</sup>
Средно	14	48,3 <sup>ac</sup>	41	51,3 <sup>ac</sup>	14	63,6 <sup>bc</sup>	18	36,0 <sup>a</sup>
Полувисше/висше	14	48,2 <sup>ac</sup>	30	37,5 <sup>a</sup>	6	27,3 <sup>a</sup>	29	58,0 <sup>bc</sup>
Образование	Лека		Умерена		Тежка		Контроли	
	N	%	N	%	N	%	N	%
Без	2	9,5 <sup>a</sup>	4	7,8 <sup>a</sup>	6	10,2 <sup>a</sup>	3	6,0 <sup>a</sup>
Средно	12	57,2 <sup>a</sup>	26	51,0 <sup>a</sup>	31	52,5 <sup>a</sup>	18	36,0 <sup>a</sup>
Полувисше и висше	7	33,3 <sup>ac</sup>	21	41,2 <sup>ac</sup>	22	37,3 <sup>a</sup>	29	58,0 <sup>bc</sup>

еднаквите букви по хоризонталите означават липса на статистически значима разлика, а различните – наличие на такава ( $p < 0,05$ )

### 1.3. Семейен статус

**Несемейните от групата с РДР** – пореден депресивен епизод са значимо повече (7,5%) спрямо контролите (0%) ( $p < 0,05$ ), но не и спрямо останалите две диагностични групи, които не се различават статистически както помежду си, така и от контролите по тази категория семейен статус. Четирите изследвани групи не се различават статистически по останалите три категории семейен статус (табл. 4).

По отношение на тежестта на депресия **несемейните** в групата на тежка депресия (6,8%) са значително повече спрямо контролната група (0%) ( $p < 0,05$ ), като не се различават статистически от другите групи по тази категория семейен статус. Четирите изследвани групи не се различават статистически по останалите три категории семейен статус (табл. 4).

**Таблица 4: Сравнителен анализ на пациентите от различните диагностични групи, групите, формирани по клинична тежест и контролите по показател семейен статус**

Семейен статус	ДКН		ПД		БД		Контроли	
	N	%	N	%	N	%	N	%
Несемейен	1	3,5 <sup>ac</sup>	6	7,5 <sup>bc</sup>	1	4,5 <sup>ac</sup>	0	0,0 <sup>a</sup>
Семейен	15	51,7 <sup>a</sup>	40	50,0 <sup>a</sup>	10	45,5 <sup>a</sup>	27	54,0 <sup>a</sup>
Вдовец/а	10	34,5 <sup>a</sup>	23	28,7 <sup>a</sup>	7	31,8 <sup>a</sup>	20	40,0 <sup>a</sup>
Разведен/а	3	10,3 <sup>a</sup>	11	13,8 <sup>a</sup>	4	18,2 <sup>a</sup>	3	6,0 <sup>a</sup>
Семейен статус	Лека		Умерена		Тежка		Контроли	
	n	%	N	%	N	%	N	%
Несемейен	1	4,8 <sup>ac</sup>	3	5,9 <sup>ac</sup>	4	6,8 <sup>a</sup>	0	0 <sup>bc</sup>
Семейен	12	57,1 <sup>a</sup>	24	47,0 <sup>a</sup>	29	49,2 <sup>a</sup>	27	54,0 <sup>a</sup>
Вдовец/а	7	33,3 <sup>a</sup>	16	31,4 <sup>a</sup>	17	28,8 <sup>a</sup>	20	40,0 <sup>a</sup>
Разведен/а	1	4,8 <sup>a</sup>	8	15,7 <sup>a</sup>	9	15,2 <sup>a</sup>	3	6,0 <sup>a</sup>

еднаквите букви по хоризонталите означават липса на значима разлика, а различните – наличие на такава ( $p < 0,05$ )

#### 1.4. Обективна подкрепа

Контролите са със значимо по-висок относителен дял по наличието на обективна подкрепа (100%) спрямо пациентите с РДР – пореден депресивен епизод (78,8%) и БАР – депресивен епизод (77,3%) ( $p < 0,05$ ), но не и спрямо пациентите с Депресия с късно начало (89,7%). Трите диагностични групи обаче не се различават статистически достоверно по този показател (табл. 5).

Разделяйки по клинична тежест пациентите и сравнявайки ги с контролната група, се установява, че контролите са със значимо по-висок относителен дял на обективна подкрепа (100%) спрямо имащите умерена и тежка степен на депресията (съответно 82,4% и 76,3%) ( $p < 0,05$ ), но не и спрямо пациентите с лека депресия (90,5%). Различните според тежестта на депресията групи не се различават значимо по наличието на обективна подкрепа (табл. 5).

**Таблица 5: Сравнителен анализ на пациентите от различните диагностични групи, различните по тежест клинични групи депресивни състояния и контролите по показател обективна подкрепа**

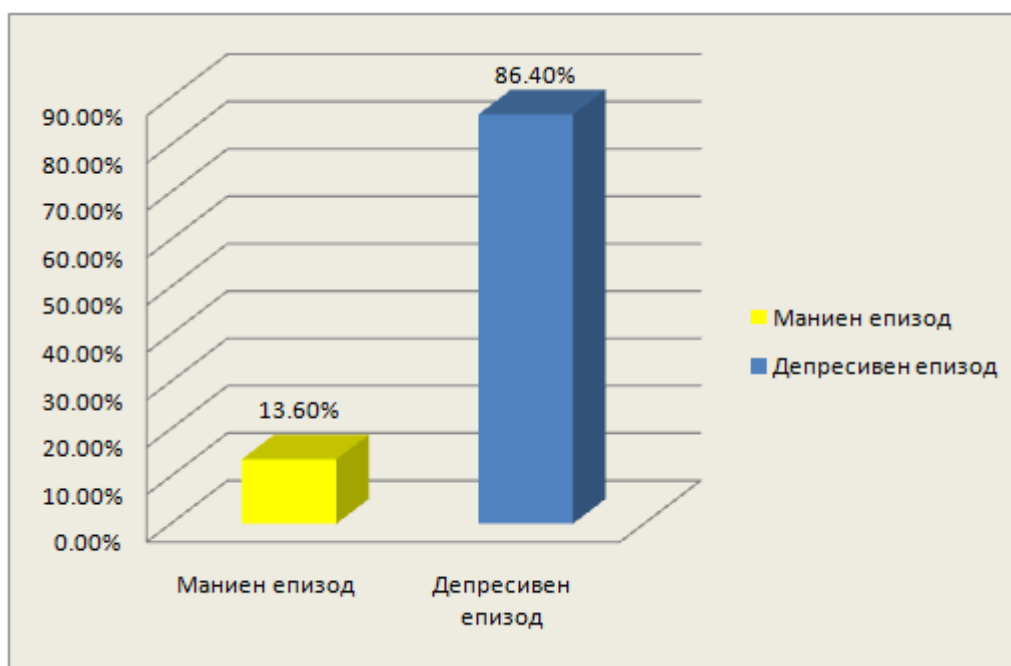
Обективна подкрепа	ДКН		ПД		БД		Контроли	
	N	%	N	%	N	%	N	%
Има	26	89,7 <sup>ac</sup>	63	78,7 <sup>bc</sup>	17	77,3 <sup>bc</sup>	50	100,0 <sup>a</sup>
Няма	3	10,3 <sup>ac</sup>	17	21,3 <sup>bc</sup>	5	22,7 <sup>bc</sup>	0	0,0 <sup>a</sup>
Обективна подкрепа	Лека		Умерена		Тежка		Контроли	
	N	%	N	%	N	%	N	%
Има	19	90,5 <sup>ac</sup>	42	82,4 <sup>a</sup>	45	76,3 <sup>a</sup>	50	100,0 <sup>bc</sup>
Няма	2	9,5 <sup>ac</sup>	9	17,6 <sup>a</sup>	14	23,7 <sup>a</sup>	0	0,0 <sup>bc</sup>

еднаквите букви по хоризонталите означават липса на значима разлика, а различните – наличие на такава ( $p < 0,05$ )

## 2. Описание на изследваните групи по клинични характеристики

### 2.1. Брой епизоди, начало и продължителност на боледуването

На фиг. 4 се вижда, че преобладаващият брой епизоди (86,4%) при пациентите с диагноза БАР е за сметка на депресивния полюс и само при трима от тях (13,6%) преобладават манийните епизоди.



**Фигура 4: Честотно разпределение на афективните фази при диагноза БАР**

Значима разлика между групите с РДР – пореден депресивен епизод и БАР – депресивен епизод се наблюдава единствено по брой епизоди ( $p=0,049$ ), като статистически значимо повече епизоди има в групата с диагноза БАР – депресивен епизод (табл. 6).

Началото на разболяването при двете диагностични групи, на БАР и на РДР, е на приблизително една възраст (45,5 г. спрямо 43,9 г. съответно), като е налице и съпоставима продължителност на боледуване, която не се различава статистически значимо между двете диагностични групи (24,05 г. спрямо 27,43 г. съответно). Продължителността на боледуване при ДКН е средно 2,31 г. (табл. 6).

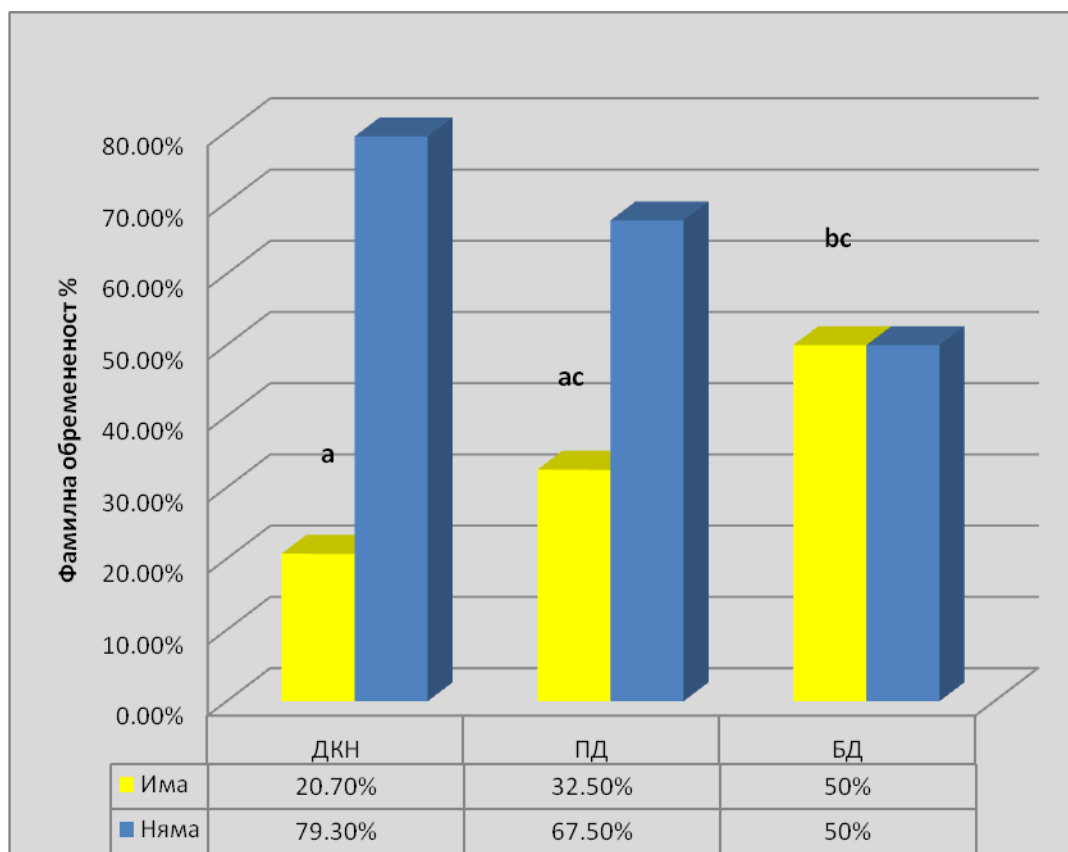
**Таблица 6: Сравнителен анализ на изследваните диагностични групи по възраст, брой епизоди, начало на заболяването и продължителност на боледуването**

Диагноза	ДКН (n=29)		ПД (n=80)		БД (n=22)		P*
	$\bar{X}$	SD	$\bar{X}$	SD	$\bar{X}$	SD	
Възраст (години)	71,90	4,63	71,33	5,25	69,55	4,58	0,103
Брой епизоди	1,62	1,05	5,20	3,69	6,05	2,63	<b>0,049</b>
Начало на заболяването (години)	69,66	4,54	43,91	12,39	45,50	15,61	0,497
Продължителност на заболяването (години)	2,31	2,05	27,43	14,38	24,05	15,84	0,323

\*сравнението е само между диагностичните групи РДР – пореден депресивен епизод и БАР – депресивен епизод

## **2.2. Фамилна анамнеза**

По показателя фамилна анамнеза със значимо по-висок процент са пациентите с БД спрямо тези с ДКН ( $p < 0,05$ ), но не и спрямо боледуващите от РДР – пореден депресивен епизод. Последните не се различават статистически достоверно от пациентите в групата ДКН. Резултатите са показани графично на фиг. 5.



**Фигура 5: Разпределение на пациентите по диагностични групи спрямо наличието на фамилна анамнеза**

еднаквите букви означават липса на значима разлика, а различните – наличие на такава ( $p < 0,05$ )

### ***2.3. Психотични симптоми, отговорили на лечението и суициден риск***

Резултатите от табл. 7 показват, че значима разлика между **трите диагностични групи** не се установява при показателите психотични симптоми, суициден риск и отговорили на лечението (отговорът на лечението е оценен с CGI-I накрая на болничния престой).

**Таблица 7: Сравнение на пациентите от различните диагностични групи по изследваните категориални променливи: психотични симптоми, суициден риск и отговор на лечението**

Показатели	ДКН		ПД		БД	
	N	%	N	%	N	%
<b>Психотични симптоми</b>						
Има	4	13,8 <sup>a</sup>	19	23,7 <sup>a</sup>	5	22,7 <sup>a</sup>
Няма	25	86,2 <sup>a</sup>	61	76,3 <sup>a</sup>	17	77,3 <sup>a</sup>
<b>Отговорили на лечението</b>						
Има	23	79,3 <sup>a</sup>	62	77,5 <sup>a</sup>	18	81,8 <sup>a</sup>
Няма	6	20,7 <sup>a</sup>	18	22,5 <sup>a</sup>	4	18,2 <sup>a</sup>
<b>Суициден риск</b>						
Има	5	17,2 <sup>a</sup>	13	16,2 <sup>a</sup>	6	27,3 <sup>a</sup>
Няма	24	82,8 <sup>a</sup>	67	83,8 <sup>a</sup>	16	72,7 <sup>a</sup>

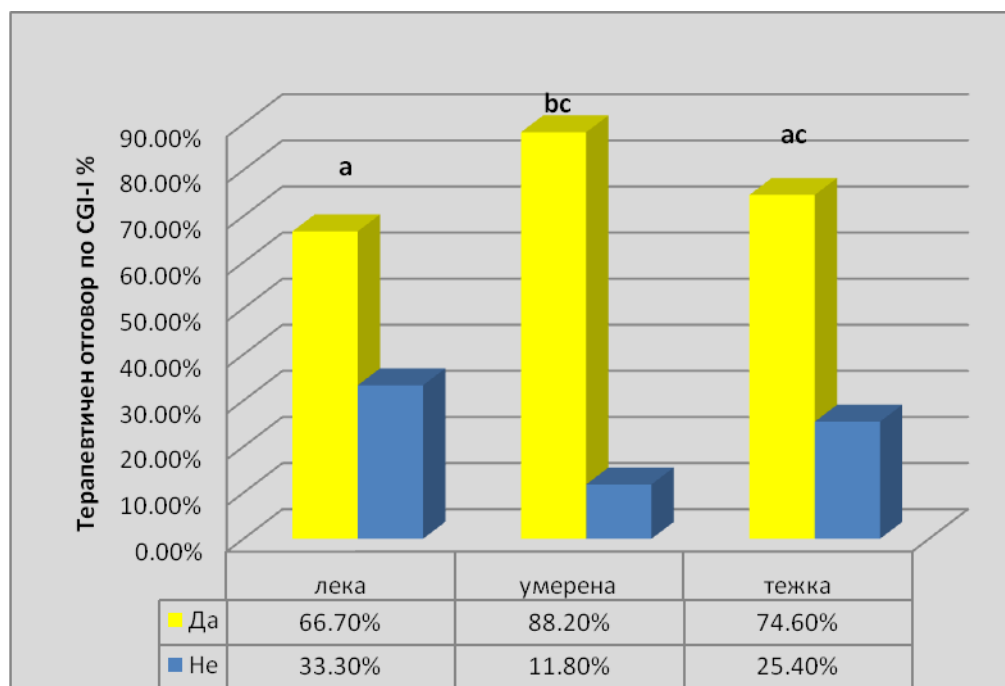
еднаквите букви по хоризонталите означават липса на значима разлика, а различните – наличие на такава ( $p < 0,05$ )

Разглеждаме и **трите групи, формирани на базата на клиничната тежест**, които демонстрират известни различия. Отговорилите на лечението с умерено тежък депресивен епизод са със значимо по-висок относителен дял (88,2%) спрямо тези с лек (66,7%) ( $p < 0,05$ ), но не и спрямо тези с тежка степен на изразеност на депресия (74,6%), които не се различават значимо по този показател и от имащите лека депресия. Резултатите са представени графично на фиг. 6.

Суицидният риск е значимо по-изразен при пациенти с тежка форма на депресия (25,4%) спрямо пациенти с лека (4,8%) ( $p < 0,05$ ), но не и спрямо пациентите с умерена депресия (15,7%), които не се различават значимо по този показател и от тези с тежък депресивен епизод (табл. 8).

Психотичните симптоми са много по-чести (39%) при пациенти с тежка депресия отколкото при другите, разделени по тежест групи, при които психотични симптоми практически не бяха регистрирани (табл. 8).

По показателя диагноза (ДКН, РДР и БАР) трите, разделени по клинична тежест групи не се различават статистически значимо (табл. 8).



**Фиг. 6: Разпределение по терапевтичен отговор в групите, оформени по клинична тежест**

еднаквите букви означават липса на значима разлика, а различните – наличие на такава ( $p < 0,05$ )

**Таблица 8: Сравнение по диагнози, по суициден риск и по присъствието на психотични симптоми, разпределени според тежестта на депресията**

Показател	Лека		Умерена		Тежка	
	N	%	N	%	N	%
<b>Диагноза</b>						
Депресия с късно начало (n=29)	5	23,8 <sup>a</sup>	10	19,6 <sup>a</sup>	14	23,8 <sup>a</sup>
РДР – пореден депресивен епизод (n=80)	13	61,9 <sup>a</sup>	33	64,7 <sup>a</sup>	34	57,6 <sup>a</sup>
БАР – депресивен епизод (n=22)	3	14,3 <sup>a</sup>	8	15,7 <sup>a</sup>	11	18,6 <sup>a</sup>
<b>Суициден риск</b>						
Има	1	4,8 <sup>a</sup>	8	15,7 <sup>ac</sup>	15	25,4 <sup>bc</sup>
Няма	20	95,2 <sup>a</sup>	43	84,3 <sup>ac</sup>	44	74,6 <sup>bc</sup>
<b>Психотични симптоми</b>						
Има	0	0 <sup>a</sup>	0	0 <sup>a</sup>	23	39,0 <sup>b</sup>
Няма	21	100 <sup>a</sup>	51	100 <sup>a</sup>	36	61,0 <sup>b</sup>

еднаквите букви по хоризонталите означават липса на значима разлика, а различните – наличие на такава ( $p < 0,05$ )

Статистически значима връзка на показателя суициден риск (данни за минал и/или настоящ суициден опит) се установява само със стойностите на HDRSsuic. Налице е значимо по-висока средна стойност в групата **със суициден риск ( $p < 0,001$ )** (табл. 9). Пациентите със суициден риск имат и по-високи стойности на когнитивните симптоми (HDRScog), които обаче достигат гранично ниво на значимост ( $p = 0,062$ ).

**Таблица 9: Анализ на връзката между показателя суициден риск и стойностите по GDSsuic, HDRSsuic и HDRScog**

Показатели	Суициден риск – не			Суициден риск – да			P
	N	$\bar{X}$	SD	N	$\bar{X}$	SD	
GDSsuic	107	3,02	1,46	24	3,33	1,55	0,302
HDRSsuic	107	0,56	0,93	24	<b>2,29</b>	1,49	<b>&lt;0,001</b>
HDRScog	107	4,93	3,31	24	6,29	2,72	0,062

Значима корелация се установява между GDSsuic и HDRScog (коефициент на Spearman  $\rho = 0,694$ ,  $p < 0,001$ ).

### **3. Психометрични инструменти и клинично обективизиране по диагнози и тежест на депресивното състояние**

Трите диагностични групи и контролната група са сравнени с разширен набор от клинични скали с оглед по-прецизно клинично типизиране на депресията в късна възраст. От табл. 10 става ясно, че значима разлика между трите диагностични групи се установява единствено при скалата PDQ-D5. Значимо по-висока средна стойност се наблюдава в групата с диагноза БД спрямо останалите две диагностични групи, които не се различават статистически достоверно по тази скала. По когнитивната субскалата HDRScog БД също се различава значимо, но само спрямо ДКН ( $p < 0,05$ ).

Контролната група има значимо по-висока средна стойност от тези на трите диагностични групи при скалата MMSE, но диагностичните групи не се различават статистически помежду си по този показател. Значимо по-ниска средна стойност от тези в трите диагностични групи се наблюдава в контролната група при скалите GDS15, GDSsuic, UCLA-LS и PDQ-D5.

**Таблица 10: Сравнителен анализ на пациентите от различните диагностични групи по прилаганите скали**

Скала	ДКН (n=29)		ПД (n=80)		БД (n=22)		К (n=50)	
	$\bar{X}$ *	SD	$\bar{X}$ *	SD	$\bar{X}$ *	SD	$\bar{X}$ *	SD
HDRS 24	28,21 <sup>a</sup>	8,33	29,00 <sup>a</sup>	10,26	30,27 <sup>a</sup>	10,25		
MMSE	27,07 <sup>a</sup>	2,52	26,71 <sup>a</sup>	2,72	26,55 <sup>a</sup>	2,56	28,38 <sup>b</sup>	2,30
GDS 15	10,62 <sup>a</sup>	2,96	10,83 <sup>a</sup>	2,82	10,82 <sup>a</sup>	3,03	3,48 <sup>b</sup>	3,04
GDSsuic	2,93 <sup>a</sup>	1,62	3,06 <sup>a</sup>	1,44	3,32 <sup>a</sup>	1,43	0,50 <sup>b</sup>	0,93
UCLA-LS	24,86 <sup>a</sup>	17,65	21,39 <sup>a</sup>	16,35	25,27 <sup>a</sup>	14,28	13,44 <sup>b</sup>	11,27
PDQ-D5	7,86 <sup>a</sup>	4,51	7,54 <sup>a</sup>	4,53	<b>10,41<sup>b</sup></b>	3,78	2,68 <sup>c</sup>	3,19
HDRSsuic	0,93 <sup>a</sup>	1,53	0,83 <sup>a</sup>	1,13	1,00 <sup>a</sup>	1,27	-	-
HDRSsom	3,00 <sup>a</sup>	2,10	2,91 <sup>a</sup>	1,62	2,50 <sup>a</sup>	1,44	-	-
HDRScog	4,48 <sup>a</sup>	3,02	5,19 <sup>ab</sup>	3,23	<b>6,05<sup>b</sup></b>	3,51	-	-
CGI-S	4,72 <sup>a</sup>	1,22	4,79 <sup>a</sup>	1,21	5,23 <sup>a</sup>	1,34	-	-
CGI-I	1,97 <sup>a</sup>	0,78	1,83 <sup>a</sup>	0,78	1,77 <sup>a</sup>	0,75	-	-

\* - еднаквите букви по хоризонталите означават липса на значима разлика, а различните – наличие на такава ( $p < 0,05$ )

Трите групи, формирани по клинична тежест, оценена посредством HDRS24, се сравняват с контролната група по средните стойности на скалите GDS15, GDSsuic, PDQ-D5, UCLA-LS и HDRScog. При четири от скалите - GDS15, GDSsuic, PDQ-D5 и HDRScog има значима тенденция за нарастване на средната стойност с нарастване на тежестта на депресията, като значимо най-ниска стойност се наблюдава при контролната група (освен при HDRScog, тъй като тази скала не е изследвана при контролите). По отношение на преживяването за самота, оценено психометрично чрез UCLA-LS, статистически значимо по-висока средна стойност спрямо останалите групи има групата с тежка депресия

( $p < 0,05$ ). Пациентите с лека и умерена по изразеност депресия не се отличават по стойностите на тази скала както помежду си, така и спрямо контролите (табл. 11).

**Таблица 11: Сравнителен анализ на GDS15, GDSsuic, UCLA-LS, PDQ-D5 и HDRScog при различните по тежест клинични групи и контролната група**

Показател	Тежест на депресията	N	$\bar{X}$ *	SD
GDS 15	Лека	21	8,10 <sup>a</sup>	2,30
	Умерена	51	9,90 <sup>b</sup>	2,74
	Тежка	59	12,49 <sup>c</sup>	1,97
	Контроли	50	3,48 <sup>d</sup>	3,04
GDSsuic	Лека	21	1,86 <sup>a</sup>	1,35
	Умерена	51	2,61 <sup>b</sup>	1,39
	Тежка	59	3,92 <sup>c</sup>	1,07
	Контроли	50	0,50 <sup>d</sup>	0,93
UCLA-LS	Лека	21	14,48 <sup>a</sup>	12,00
	Умерена	51	15,80 <sup>a</sup>	10,47
	Тежка	59	31,83 <sup>b</sup>	17,32
	Контроли	50	13,44 <sup>a</sup>	11,27
PDQ-D5	Лека	21	4,86 <sup>a</sup>	4,11
	Умерена	51	6,82 <sup>b</sup>	3,46
	Тежка	59	10,34 <sup>c</sup>	4,35
	Контроли	50	2,68 <sup>d</sup>	3,19
HDRScog	Лека	21	1,67 <sup>a</sup>	1,88
	Умерена	51	3,59 <sup>b</sup>	2,03
	Тежка	59	7,80 <sup>c</sup>	2,27
	Контроли	-	-	-

\* - еднаквите букви по вертикалите означават липса на значима разлика, а различните - наличие на такава ( $p < 0,05$ )

Резултатите от двата основни оценъчни инструмента за депресия се сравняват, за да се търси има ли корелация между обективната и субективната оценка на депресия в

изследваната група пациенти с депресия в късна възраст. На табл. 12 са показани резултатите от корелационния анализ между скалите за отчитане на депресия – обективна оценка според HDRS24 и субективна самооценка според GDS15 поотделно и общо за трите диагностични групи. От таблицата се вижда, че оценките по двете скали за депресия:

- Корелират правопрпорционално и изразено в групите с диагнози Депресия с късно начало и БАР – депресивен епизод и правопрпорционално и силно изразено в групата с диагноза РДР – пореден депресивен епизод;
- За трите диагностични групи общо корелацията е изразена по сила и правопрпорционална.

**Таблица 12: Коефициенти на корелация между HDRS24 и GDS 15 за трите диагностични групи поотделно и общо за изследваната извадка**

Показател	HDRS24			
	ДКН	ПД	БД	Общо
GDS 15	0,645***	0,757***	0,619**	0,698***

\* -  $p < 0,05$ , \*\* -  $p < 0,01$ , \*\*\* -  $p < 0,001$

#### 4. Самота и депресия в късна възраст (само за диагностичните групи)

Трите диагностични групи не се отличават значимо помежду си по преживяването за самота, оценено с UCLA-LS, докато лицата в контролната група са със значимо по-ниски стойности, сравнени и с трите диагностични групи (табл. 10)

Ако разгледаме обаче диагностичните групи, разграничени по пол (табл. 13), се вижда, че значима разлика между двата пола по стойностите на UCLA-LS се установява единствено в групата с диагноза РДР – пореден депресивен епизод, като със значимо по-висока средна стойност по тази скала са жените ( $p < 0,043$ ).

**Таблица 13: Сравнителен анализ на UCLA-LS при двата пола за трите диагностични групи и контролите**

Диагностична група	Мъже			Жени			P
	N	$\bar{X}$	SD	N	$\bar{X}$	SD	
Депресия с късно начало	9	25,22	15,01	20	24,70	19,08	0,943
РДР – пореден депресивен епизод	12	13,00	11,82	68	22,87	16,65	<b>0,043</b>
БАР – депресивен епизод	5	28,00	16,19	17	24,47	14,11	-
Контроли	15	15,70	12,69	35	11,93	10,16	0,303

групите с брой на случаите под 8 не участват в анализа поради липса на статистическа представителност

По отношение на образователния ценз статистически достоверна разлика по стойностите на UCLA-LS се установява единствено при контролите. Със значимо по-висока средна стойност по тази скала (респ. по-изразено преживяване за самотност) са контролите със средно образование спрямо контролите с полувисше/висше (табл. 14).

**Таблица 14: Сравнителен анализ на UCLA-LS според образователния ценз при трите диагностични групи и контролите**

Диагностична група	Образование	N	$\bar{X}$ *	SD
Депресия с късно начало	Без	1	22,00	.
	Средно	14	27,07 <sup>a</sup>	19,70
	Полувисше и висше	14	22,86 <sup>a</sup>	16,52
РДР – пореден депресивен епизод	Без	9	25,11 <sup>a</sup>	20,05
	Средно	41	20,46 <sup>a</sup>	16,68
	Полувисше и висше	30	21,53 <sup>a</sup>	15,09
БАР – депресивен епизод	Без	2	24,50	12,02
	Средно	14	29,14	13,34
	Полувисше и висше	6	16,50	15,18
Контроли	Без	3	16,67	15,50
	Средно	18	17,56 <sup>a</sup>	11,07
	Полувисше и висше	29	10,55 <sup>b</sup>	10,49

\* - еднаквите букви по вертикалите означават липса на значима разлика, а различните – наличие на такава ( $p < 0,05$ ). Групите с брой на случаите под 8 не участват в анализа поради липса на статистическа представителност.

Резултатите от табл. 15 не дават основание да се твърди, че има статистически значима зависимост между преживяването за самота, оценено с UCLA-LS, и семейното положение.

**Таблица 15: Сравнителен анализ на UCLA-LS според семейното положение при трите диагностични групи и контролите**

Диагностична група	Семейно положение	N	$\bar{X}$ *	SD
Депресия с късно начало	Несемеен	1	55,00	.
	Семеен	15	19,80 <sup>a</sup>	16,19
	Вдовец/а	10	27,40 <sup>a</sup>	17,38
	Разведен/а	3	31,67	20,50
РДР – пореден депресивен епизод	Несемеен	6	26,67	18,23
	Семеен	40	17,68 <sup>a</sup>	15,31
	Вдовец/а	23	23,43 <sup>a</sup>	16,04
	Разведен/а	11	27,73 <sup>a</sup>	18,40
БАР – депресивен епизод	Несемеен	1	36,00	.
	Семеен	10	25,30	17,06
	Вдовец/а	7	28,86	12,16
	Разведен/а	4	16,25	9,03
Контроли	Несемеен	-	-	-
	Семеен	27	11,41 <sup>a</sup>	8,53
	Вдовец/а	20	15,50 <sup>a</sup>	12,99
	Разведен/а	3	18,00	20,81

\* - еднаквите букви по вертикалите означават липса на значима разлика ( $p \geq 0,05$ ). Групите с брой на случаите под 8 не участват в анализа поради липса на статистическа представителност.

От табл. 16 е видно, че статистически значима разлика между тези без и тези с обективна подкрепа по стойностите на UCLA-LS се установява единствено в групата с диагноза РДР – пореден депресивен епизод. Със значимо по-висока средна стойност са пациентите без обективна подкрепа ( $p < 0,001$ ).

**Таблица 16: Сравнение на стойностите по UCLA-LS според категориалната величина обективна подкрепа за трите диагностични групи**

Диагностична група	Обективна подкрепа– да			Обективна подкрепа– не			P
	N	$\bar{X}$	SD	N	$\bar{X}$	SD	
Депресия с късно начало	26	23,62	16,85	3	35,67	24,83	-
РДР – пореден депресивен епизод	63	18,59	16,01	17	31,76	13,44	<b>0,001</b>
БАР – депресивен епизод	17	24,94	14,33	5	26,40	15,71	-

Групите с брой на случаите под 8 не участват в анализа поради липса на статистическа представителност

На **табл. 17** са показани резултатите от корелационния анализ между UCLA-LS и количествените величини възраст, HDRS24, GDS15, GDSsuic, PDQ-D5, HDRSsuic, HDRScog, CGI-S, брой соматични заболявания и продължителност на боледуване поотделно за трите диагностични групи. Получените резултати показват, че UCLA-LS:

- В групата с диагноза **Депресия с късно начало** корелира право пропорционално и умерено със скалите HDRS24, HDRSsuic и HDRScog, изразено и право пропорционално със скалите GDS15, GDSsuic и PDQ-D5;
- В групата с диагноза **РДР – пореден депресивен епизод** корелира право пропорционално и умерено със скалите PDQ-D5, HDRSsuic и CGI-S, а изразено и право пропорционално със скалите HDRS24, GDS15, GDSsuic и HDRScog;
- В групата с диагноза **БАР – депресивен епизод** корелира право пропорционално и изразено единствено със скалата PDQ-D5.

**Таблица 17: Коефициенти на корелация между UCLA-LS и количествените величини: възраст, HDRS24, GDS15, GDSsuic, PDQ-D5, HDRSsuic, HDRScog, CGI-S, брой соматична заболявания и продължителност на боледуването поотделно за трите диагностични групи**

Показатели	UCLA-LS		
	Депресия с късно начало	РДР – пореден депресивен епизод	БАР – депресивен епизод
Възраст	-0,198	0,010	0,342
HDRS24	0,407*	0,628***	0,332
GDS15	0,574**	0,580***	0,419
GDSsuic	0,597**	0,513***	0,224
PDQ-D5	0,543**	0,489***	0,508*
HDRSsuic	0,388*	0,398***	0,211
HDRScog	0,451*	0,625***	0,284
CGI-S	0,102	0,390***	0,141
Брой соматични заболявания	-0,053	-0,032	0,020
Продължителност на боледуването	-0,255	-0,008	0,070

\* -  $p < 0,05$ , \*\* -  $p < 0,01$ , \*\*\* -  $p < 0,001$

Множественият линеен регресионен анализ се прилага за по-прецизно оценяване на едновременното въздействие на изследваните досега фактори, които влияят върху стойностите на UCLA-LS при различните диагностични групи.

#### **Диагностична група 1 - Депресия с късно начало**

Като потенциални предиктори на UCLA-LS бяха изследвани доказаните до момента показатели HDRS24, GDS15, GDSsuic, PDQ-D5, HDRSsuic, HDRScog (табл. 17).

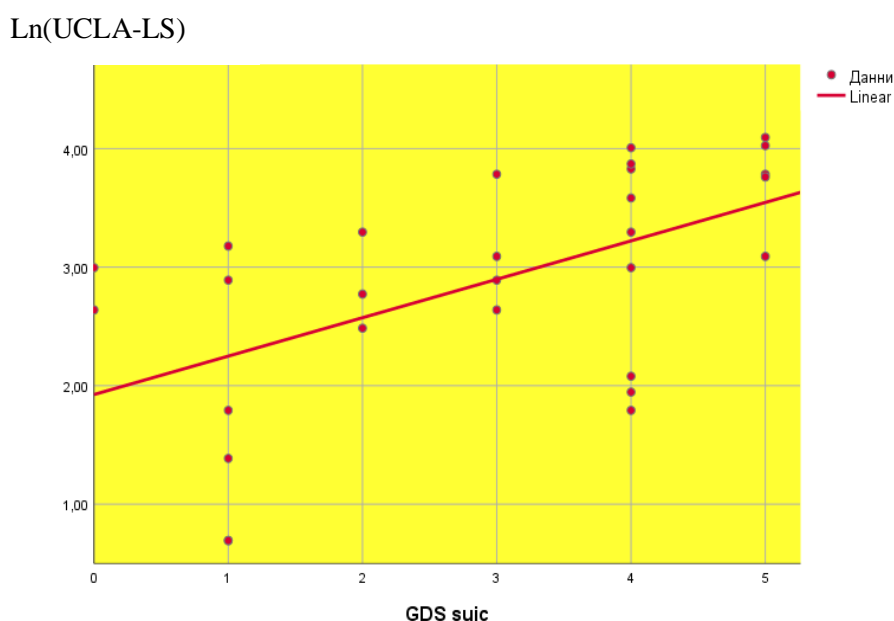
След прилагането на множествен линеен регресионен анализ, в резултат на който отпаднаха повечето от първоначално включените показатели (поради колинеарност или липса на статистическа достоверност на регресионните коефициенти), на шестата стъпка на процедурата Backward се получи следното регресионно уравнение (табл. 18 и фиг. 7) (стандартизиран  $R^2 = 0,280$ ,  $p=0,002$ ):

$$\text{Ln(UCLA-LS)} = 1,925 + 0,324 * \text{GDSsuic}$$

Използването на натурален логаритъм се наложи, за да се конвертира разпределението на UCLA-LS в нормално. Така намереното уравнение ни дава информация, че натуралният логаритъм от UCLA-LS се увеличава средностатистически с 0,324, ако GDSsuic се увеличи с единица.

**Таблица 18: Нестандартизирани и стандартизирани коефициенти на множественото линейно уравнение между  $\text{Ln(UCLA-LS)}$  и показателя GDSsuic**

Константа и показатели	Нестандартизирани коефициенти		Стандартизирани коефициенти	Т	Р
	В	SD	Beta		
(Constant)	1,925	0,314		6,141	<0,001
GDSsuic	0,324	0,094	0,553	3,450	0,002



**Фигура 7: Линеен регресионен модел за връзката между UCLA-LS и GDSsuic**

## Диагностична група 2 - РДР – пореден депресивен епизод

Направените до момента анализи сочат, че единствено за група 2 (РДР – пореден депресивен епизод) може да се оцени в най-пълна степен влиянието на изследваните количествени и категориални показатели. Като потенциални предиктори на UCLA-LS бяха изследвани доказаните до момента от корелационния анализ показатели: HDRS 24, GDS 15, GDSsuic, PDQ-D5, HDRSsuic, HDRScog, CGI-S, пол и обективна подкрепа (табл. 17).

Беше приложен множествен линеен регресионен анализ, в резултат на който отпаднаха повечето от първоначално включените показатели (поради колинеарност или липса на статистическа достоверност на регресионните коефициенти). На седмата стъпка на процедурата Backward се получи следното регресионно уравнение (табл. 19 и фиг. 8) (стандартизиран  $R^2 = 0,535$ ,  $p < 0,001$ ):

$$\text{Ln(UCLA-LS)} = 2,329 + 0,188 * \text{HDRScog} - 0,615 * (\text{обективна подкрепа} - \text{да}) - 0,534 * (\text{пол мъжки})$$

Използването на натурален логаритъм и тук се наложи, за да се конвертира разпределението на UCLA-LS в нормално. Коефициентите пред обективна подкрепа и пол се приемат за нули, съответно ако обективна подкрепа е „не“, а полът е женски. Така намереното уравнение ни дава информация, че натуралният логаритъм от UCLA-LS:

- Расте средно с 0,188, ако HDRScog се увеличи с единица
- Спада средно с 0,615, ако имаме обективна подкрепа
- Спада средно с 0,534, ако полът е мъжки

На табл. 19 се вижда, че според стандартизираните коефициенти Beta:

- С най-голямо влияние върху UCLA-LS е показателят HDRScog, следван от наличието на обективна подкрепа
- С най-малко влияние е мъжкият пол.

**Таблица 19: Нестандартизирани и стандартизирани коефициенти на множественото линейно уравнение между  $\ln(\text{UCLA-LS})$  и показателите HDRScog, обективна подкрепа и пол**

Константа и показатели	Нестандартизирани коефициенти		Стандартизирани коефициенти	Т	Р
	В	SD	Beta		
(Constant)	2,329	0,209		11,161	<0,001
HDRScog	0,188	0,023	0,632	8,040	<0,001
Обективна подкрепа (да)	-0,615	0,178	-0,272	-3,455	0,001
Пол (мъж)	-0,534	0,210	-0,199	-2,542	0,013



**Фигура 8: Диаграма на разсейване между стойностите на UCLA-LS и стандартизираните регресионни предиктивни стойности**

### Диагностична група 3 - БАР – депресивен епизод

Като потенциален предиктор на UCLA-LS беше изследван доказан до момента показател PDQ-D5 (табл. 17).

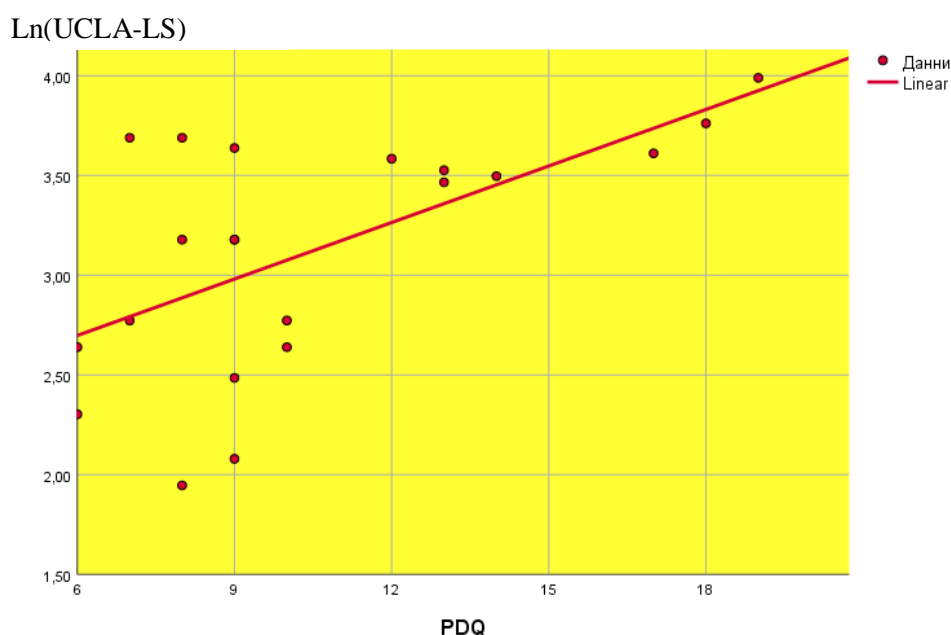
Беше приложен еднофакторен регресионен анализ, при който за най-добре описващ зависимостта между UCLA-LS и PDQ-D5 бе определен линейният регресионен модел (стандартизиран  $R^2 = 0,329$ ,  $p=0,004$ , табл. 20 и фиг. 9):

$$\text{Ln(UCLA-LS)} = 2,131 + 0,094 * \text{PDQ-D5}$$

Използването на натурален логаритъм и тук се наложи, за да се конвертира разпределението на UCLA-LS в нормално. Така намереното уравнение дава информация, че натуралният логаритъм от UCLA-LS расте средно с 0,094, ако PDQ-D5 се увеличи с единица.

**Таблица 20: Нестандартизирани и стандартизирани коефициенти на множественото линейно уравнение между  $\ln(\text{UCLA-LS})$  и показателя PDQ-D5**

Константа и показатели	Нестандартизирани коефициенти		Стандартизирани коефициенти	Т	Р
	В	SD	Beta		
(Constant)	2,131	0,321		6,644	<0,001
PDQ-D5	0,094	0,029	0,602	3,288	0,004



**Фигура 9: Линеен регресионен модел за връзката между UCLA-LS и PDQ-D5**

Стойностите по UCLA-LS се анализират, за да установим наличието на връзка между преживяването за самота и суицидният риск в трите диагностични групи. Не се установява статистически достоверно различие между средните стойности на UCLA-LS при тези с и тези без суициден риск, но това е възможно да се провери само в диагностична група РДР – пореден депресивен епизод, тъй като при останалите групи пациентите без суициден риск нямат необходимата статистическа представителност (табл. 21).

**Таблица 21: Сравнителен анализ на UCLA-LS според суицидният риск за трите диагностични групи**

Диагностична група	Суициден риск – не			Суициден риск – да			P*
	N	$\bar{X}$	SD	N	$\bar{X}$	SD	
Депресия с късно начало	24	23,63	16,07	5	30,80	25,36	-
РДР – пореден депресивен епизод	67	21,21	16,60	13	22,31	15,57	0,720
БАР – депресивен епизод	16	25,81	14,89	6	23,83	13,69	-

\* - групите с брой на случаите под 8 не участват в анализа поради липса на статистическа представителност

## 5. Субективно възприемана когнитивна дисфункция при депресия в късна възраст

Субективно възприеманата когнитивна дисфункция се анализира чрез PDQ-D5 и се оценява влиянието на някои от по-важните категориални показатели върху стойностите, измерени чрез тази скала. Значима разлика между стойностите на PDQ-D5 в анализирания контингент пациенти се установява при показателите семеен статус, обективна подкрепа и диагноза (табл. 10 и табл. 22).

- **Семеен статус** – със значимо по-ниски стойности по тази скала са семейните пациенти спрямо несемейните ( $p < 0,05$ ), но не и спрямо останалите две категории семеен статус, които не се различават статистически значимо по този показател както помежду си, така и от несемейните.

- **Обективна подкрепа** – със значимо по-висока средна стойност по PDQ-D5 са нямащите такава подкрепа ( $p < 0,05$ ).
- **Диагноза** – със значимо по-висока средна стойност е диагнозата БАР – депресивен епизод спрямо останалите две диагностични категории ( $p < 0,05$ ), които не се различават статистически по този показател (табл. 10).
- При останалите показатели – пол, образование и суициден риск, не се установяват статистически достоверни различия между стойностите на PDQ-D5 при съответните категории.

**Таблица 22: Връзка между PDQ-D5 и изследваните категориални показатели**

Показатели	PDQ-D5		
	N	$\bar{X}^*$	SD
<b>Пол</b>			
Мъже	26	7,58 <sup>a</sup>	3,94
Жени	105	8,22 <sup>a</sup>	4,64
<b>Образование</b>			
Без	12	9,08 <sup>a</sup>	4,81
Средно	69	8,12 <sup>a</sup>	4,87
Полувисше и висше	50	7,82 <sup>a</sup>	3,92
<b>Семеен статус</b>			
Несемеен	8	11,13 <sup>a</sup>	4,52
Семеен	65	7,69 <sup>bc</sup>	4,55
Вдовец/а	40	7,65 <sup>ac</sup>	4,53
Разведен/а	18	9,17 <sup>ac</sup>	3,85
<b>Обективна подкрепа</b>			
Има	106	7,64 <sup>a</sup>	4,45
Няма	25	10,00 <sup>b</sup>	4,29
<b>Суициден риск</b>			
Има	24	8,88 <sup>a</sup>	4,23
Няма	107	7,92 <sup>a</sup>	4,56

\*еднаквите букви по вертикалите означават липса на значима разлика, а различните – наличие на такава ( $p < 0,05$ )

На табл. 23 са показани резултатите от корелационния анализ между PDQ-D5 и количествените величини възраст, продължителност на професионална ангажираност, GDS15, GDSsuic, UCLA-LS, HDRSsuic, HDRScog, CGI-S, брой епизоди, брой коморбидни соматични заболявания и продължителност на заболяването общо и за трите диагностични групи. От таблицата се вижда че PDQ-D5:

- Корелира правопрпорционално и умерено със скалите HDRSsuic и CGI-S, изразено и правопрпорционално със скалите HDRS24, GDS15, GDSsuic, UCLA-LS и HDRScog;
- Не корелира с възраст, продължителност на работа, брой афективни епизоди, брой коморбидни заболявания и продължителност на боледуването.

**Таблица 23: Коефициенти на корелация между PDQ-D5 и количествените величини възраст, продължителност на професионална ангажираност, HDRS24, GDS15, GDSsuic, UCLA-LS, HDRSsuic, HDRScog, CGI-S, брой епизоди, брой соматични заболявания и продължителност на боледуването за трите диагностични групи**

Показатели	PDQ-D5
Възраст	-0,096
Продължителност на професионална ангажираност	-0,155
HDRS 24	0,516***
GDS 15	0,554***
GDS suic	0,511***
UCLA-LS	0,515***
HDRS suic	0,381***
HDRS cog	0,574***
CGI-S	0,327***
Брой епизоди	0,089
Брой соматични заболявания	-0,041
Продължителност на боледуване	-0,009

\* -  $p < 0,05$ , \*\* -  $p < 0,01$ , \*\*\* -  $p < 0,001$

### **Множествен линеен регресионен анализ**

Като потенциални предиктори на PDQ-D5 бяха изследвани доказаните до момента показатели HDRS24, GDS15, GDSsuic, UCLA-LS, HDRSsuic, HDRScog, CGI-S и семеен статус, обективна подкрепа и диагноза (табл. 22 и 23).

Беше приложен множествен линеен регресионен анализ, в резултат на който отпаднаха повечето от първоначално включените показатели (поради колинеарност или липса на статистическа достоверност на регресионните коефициенти). На седмата стъпка на процедурата Backward се получи следното регресионно уравнение (табл. 24 и фиг. 10 (стандартизиран  $R^2 = 0,489$ ,  $p < 0,001$ ):

$$\text{PDQ-D5} = 0,217 + 0,092 * \text{UCLA-LS} + 0,333 * \text{HDRScog} + 0,342 * \text{GDS15} + 2,148 * \text{Диагноза (БАР)}$$

Коефициентът пред Диагноза (БАР) се приема за нула, ако диагнозата не е БАР. Така намереното уравнение ни дава информация, че PDQ-D5 нарства средно с:

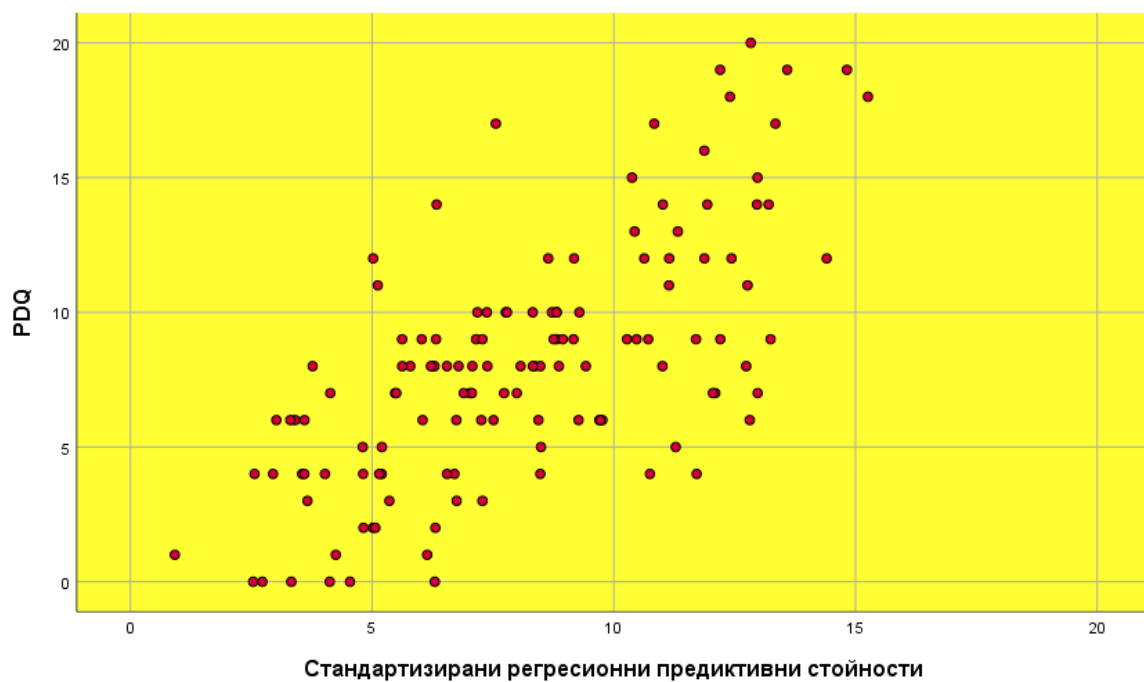
- 0,092, ако UCLA-LS се увеличи с единица;
- 0,333, ако HDRScog се увеличи с единица;
- 0,342, ако GDS 15 се увеличи с единица;
- 2,148, ако диагнозата е БАР.

От табл. 24 става ясно, че според стандартизираните коефициенти Beta:

- С най-голямо влияние върху PDQ-D5 е показателят UCLA-LS, следван от HDRScog;
- С най-малко влияние е диагнозата БАР.

**Таблица 24: Нестандартизирани и стандартизирани коефициенти на множественото линейно уравнение между PDQ-D5 и показателите UCLA-LS, HDRScog, GDS15 и диагноза**

Константа и показатели	Нестандартизирани коефициенти		Стандартизирани коефициенти	Т	Р
	В	SD	Beta		
(Constant)	0,217	1,179		0,184	0,854
UCLA-LS	0,092	0,021	0,334	4,312	<0,001
HDRScog	0,333	0,127	0,240	2,622	0,010
GDS 15	0,342	0,140	0,218	2,439	0,016
Диагноза (БАР)	2,148	0,762	0,179	2,818	0,006



**Фигура 10: Диаграма на разсейване между PDQ-D5 и стандартизираните регресионни предиктивни стойности**

Изследвахме и поотделно различните когнитивни домейни на PDQ-D5 и ги сравнихме по диагностични групи спрямо контролите и по групите, оформени по клинична тежест, отново спрямо контролите. Обобщено резултатите са представени в таблица 25.

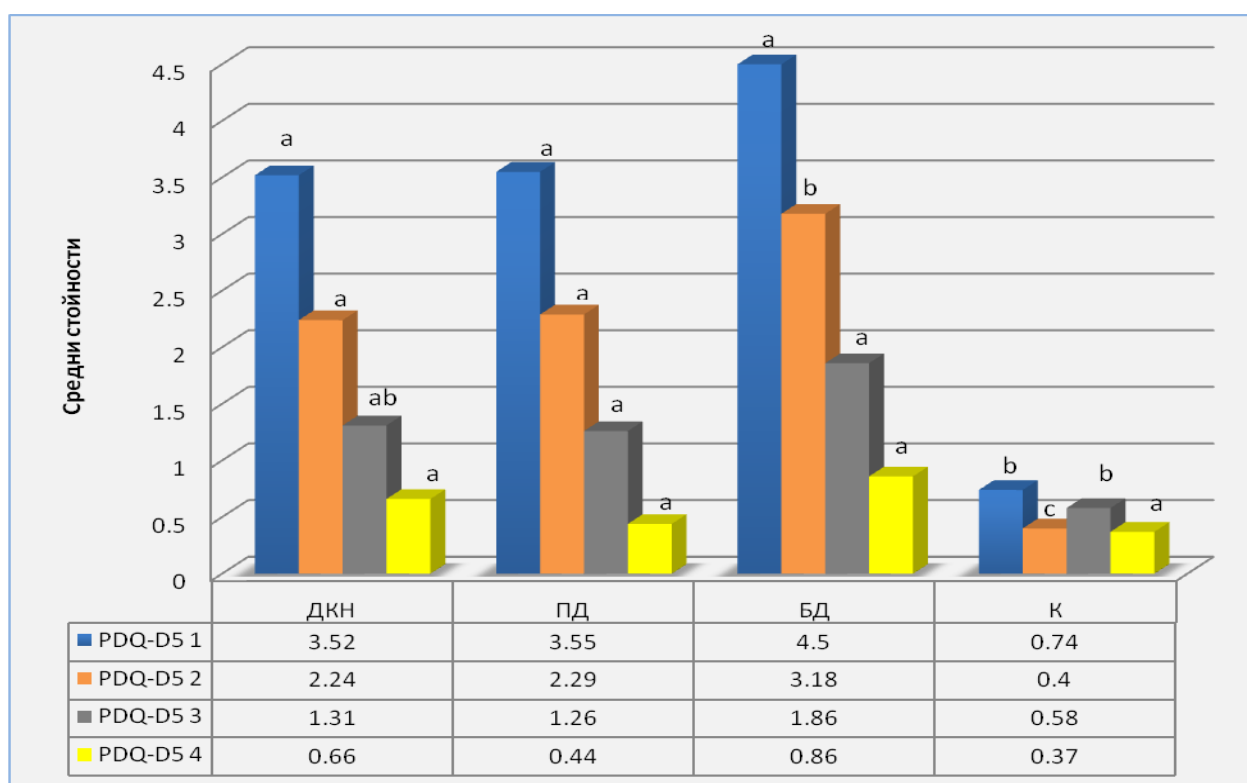
**Таблица 25: Сравнителен анализ на различните когнитивни домейни на PDQ-D5 в различните групи, разпределени по диагноза и по клинична тежест на депресията**

PDQ-D5 домейн	Диагностична група (n)	Средна стойност (SD)	Група по тежест (n)	Средна стойност (SD)
<b>PDQ-D5<sub>1</sub></b> Екзекутивни функции	ДКН (29)	3,52 (2,26) <sup>a</sup>	Лека (21)	2,19 (2,35) <sup>a</sup>
	ПД (80)	3,55 (2,33) <sup>a</sup>	Умерена (51)	3,16 (1,79) <sup>a</sup>
	БД (22)	4,50 (1,97) <sup>a</sup>	Тежка (59)	4,71 (2,19) <sup>b</sup>
	К (50)	0,74 (1,04) <sup>b</sup>	К (50)	0,74 (1,04) <sup>c</sup>
<b>PDQ-D5<sub>2</sub></b> Внимание/ Концентрация	ДКН (29)	2,24 (1,48) <sup>a</sup>	Лека (21)	1,05 (1,53) <sup>a</sup>
	ПД (80)	2,29 (1,53) <sup>a</sup>	Умерена (51)	2,12 (1,46) <sup>b</sup>
	БД (22)	3,18 (1,05) <sup>b</sup>	Тежка (59)	3,19 (0,95) <sup>c</sup>
	К (50)	0,40 (0,72) <sup>c</sup>	К (50)	0,40 (0,72) <sup>a</sup>
<b>PDQ-D5<sub>3</sub></b> Проспективна памет	ДКН (29)	1,31 (1,39) <sup>ab</sup>	Лека (21)	1,05 (1,32) <sup>ac</sup>
	ПД (80)	1,26 (1,33) <sup>a</sup>	Умерена (51)	1,16 (1,25) <sup>ac</sup>
	БД (22)	1,86 (1,55) <sup>a</sup>	Тежка (59)	1,68 (1,49) <sup>bc</sup>
	К (50)	0,58 (0,82) <sup>b</sup>	К (50)	0,58 (0,82) <sup>a</sup>
<b>PDQ-D5<sub>4</sub></b> Ретроспективна памет	ДКН (29)	0,66 (1,11) <sup>a</sup>	Лека (21)	0,57 (1,16) <sup>a</sup>
	ПД (80)	0,44 (0,95) <sup>a</sup>	Умерена (51)	0,39 (0,85) <sup>a</sup>
	БД (22)	0,86 (1,39) <sup>a</sup>	Тежка (59)	0,69(1,20) <sup>a</sup>
	К (50)	0,51 (1,00) <sup>a</sup>	К (50)	0,51 (1,00) <sup>a</sup>

Еднаквите букви по вертикала показват липса на статистическа разлика, а различните наличие на такава ( $p < 0,05$ )

Резултатите на фиг. 11 показват, че при сравняване на диагностичните групи и контролите статистически значима разлика се намира спрямо контролите по показателите **планиране/организиране (PDQ-D5<sub>1</sub>)** и **внимание/концентрация (PDQ-D5<sub>2</sub>)**, като между диагностичните групи единствено по показателя **внимание/концентрация (PDQ-D5<sub>2</sub>)** БД се различава значимо от ПД и ДКН.

За **проспективна памет (PDQ-D5<sub>3</sub>)** значима разлика се наблюдава между ПД/БД и контроли, докато ДКН се различава от контролите с гранично ниво на значимост ( $p=0,084$ ). При **ретроспективна памет (PDQ-D5<sub>4</sub>)** не се открива статистически значима разлика между диагностичните групи и контролите.



**Фигура 11: Сравнение на средните стойности на различните когнитивни домейни, оценени с PDQ-D5 при различните диагностични групи и контролите**

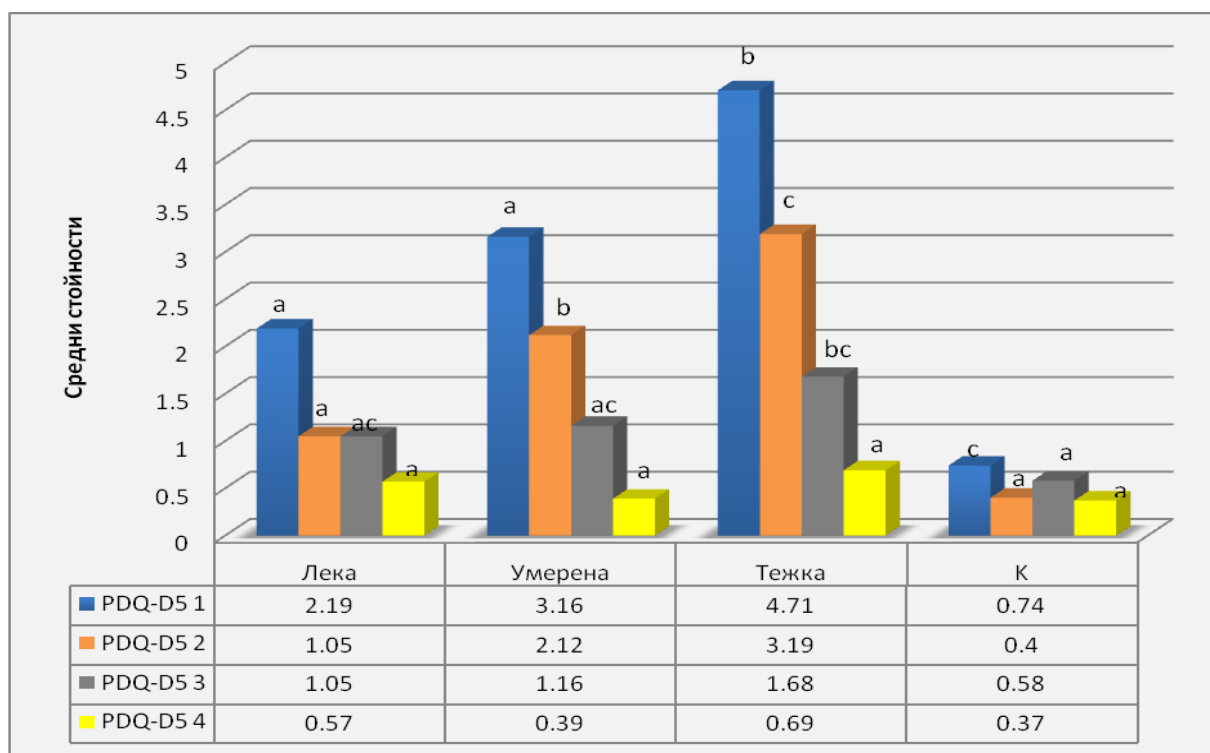
Еднакви букви при еднакви по цвят стълбчета показват липса на статистически значима разлика, а различните – наличие на такава ( $p<0,05$ )

Разделяйки изследваните пациенти според тежестта на депресия и сравнявайки ги както помежду им, така също и с контролната група, установяваме, че **екзекутивните функции (PDQ-D5<sub>1</sub>)** при различните групи според тежестта на депресия (лека, умерена и

тежка) са значимо по засегнати от контролите. Между групите, формирани според клиничната тежест, статистически значима разлика се открива само между тежка депресия и лека/умерена депресия, но не и между умерена и лека по тежест депресия.

По показателя **внимание и концентрация (PDQ-D5<sub>2</sub>)** разлика се установява между умерена/тежка депресия и контроли, но не и между лека депресия и контроли. Между всички разделени по тежест групи съществуват статистически значими различия по този показател, като стойностите се увеличават пропорционално на увеличаване на тежестта на депресивното състояние.

Според субективната оценка на **проспективна памет (PDQ-D5<sub>3</sub>)** само тежката депресия се отличава от контролите, без да се наблюдават значими междугрупови различия. **Ретроспективната памет (PDQ-D5<sub>4</sub>)** не се различава значимо както между трите, формирани според тежестта на депресия клинични групи, така и между тях и контролите. Резултатите са показани на фиг. 12.



**Фигура 12: Сравнение на средните стойности на различните когнитивни домейни при различните по тежест на депресия клинични групи и контролите**

Еднаквите букви при еднаквите по цвят стълбчета показват липса на статистически значима разлика, а различните наличие на такава ( $p < 0,05$ )

## 6. Соматична коморбидност

Според наличието на съпътстващи телесни заболявания значимо най-висок дял има групата с Депресия с късно начало (96,6%) ( $p < 0,05$ ), следвана от групата с РДР – пореден депресивен епизод (86,3%) и БАР – депресивен епизод (77,3%), които не се различават статистически помежду си по този показател. Контролите са със значимо по-нисък относителен дял на коморбидни състояния спрямо групите Депресия с късно начало и РДР – пореден депресивен епизод (68,0%) ( $p < 0,05$ ), но не и спрямо групата с БАР – депресивен епизод (табл. 26).

**Таблица 26: Сравнение на пациентите от различните диагностични групи и контролите според наличието на соматична коморбидност**

Соматична коморбидност	ДКН		ПД		БД		Контроли	
	N	%	N	%	N	%	N	%
Има	28	96,6 <sup>a</sup>	69	86,2 <sup>b</sup>	17	77,3 <sup>bd</sup>	34	68,0 <sup>cd</sup>
Няма	1	3,4 <sup>a</sup>	11	13,8 <sup>b</sup>	5	22,7 <sup>bd</sup>	16	32,0 <sup>cd</sup>

еднаквите букви по хоризонталите означават липса на значима разлика, а различните – наличие на такава ( $p < 0,05$ )

По брой соматични заболявания контролите са със значимо по-ниска средна стойност от пациентите в групите на ДКН и РДР (които не се различават статистически значимо по този показател) ( $p < 0,05$ ), но не и спрямо третата - БАР – депресивен епизод (табл. 27).

**Таблица 27: Сравнение на пациентите от различните диагностични групи и контролите по брой на коморбидни соматични заболявания**

Показател	ДКН			ПД			БД			Контроли		
	n	$\bar{X}$ *	SD	N	$\bar{X}$ *	SD	N	$\bar{X}$ *	SD	N	$\bar{X}$ *	SD
Брой соматична коморбидност	29	2,07 <sup>a</sup>	1,19	80	2,43 <sup>a</sup>	1,88	22	1,41 <sup>ac</sup>	1,14	50	1,12 <sup>bc</sup>	1,15

\* - еднаквите букви по хоризонталите означават липса на значима разлика, а различните – наличие на такава ( $p < 0,05$ )

Значима разлика между четирите изследвани групи се установява при ССЗ. Най-висок относителен дял лица със ССЗ се установява в групата на ДКН (79,3%) и при РДР (72,5%). Това ги отличава значително от контролната група (48,0%) ( $p < 0,05$ ), но не и от групата с БАР – депресивен епизод (63,6%), която не се различава статистически значимо по този показател от останалите две диагностични групи, а така също и от контролите (табл. 28).

**Таблица 28: Сравнение на пациентите от различните диагностични групи и контролите по вида на соматична коморбидност**

Показатели	ДКН		ПД		БД		Контроли	
	N	%	N	%	N	%	N	%
<b>ССЗ</b>								
Има	23	79,3 <sup>a</sup>	58	72,5 <sup>a</sup>	14	63,6 <sup>ac</sup>	24	48,0 <sup>bc</sup>
Няма	6	20,7 <sup>a</sup>	22	27,5 <sup>a</sup>	8	36,4 <sup>ac</sup>	26	52,0 <sup>bc</sup>
<b>Ендокринни</b>								
Има	7	24,1 <sup>a</sup>	23	28,7 <sup>a</sup>	2	9,1 <sup>a</sup>	10	20,0 <sup>a</sup>
Няма	22	75,9 <sup>a</sup>	57	71,3 <sup>a</sup>	20	90,9 <sup>a</sup>	40	80,0 <sup>a</sup>
<b>Неврологични</b>								
Има	6	20,7 <sup>a</sup>	11	13,7 <sup>a</sup>	2	9,1 <sup>a</sup>	4	8,0 <sup>a</sup>
Няма	23	79,3 <sup>a</sup>	69	86,3 <sup>a</sup>	20	90,9 <sup>a</sup>	46	92,0 <sup>a</sup>

еднаквите букви по хоризонталите означават липса на значима разлика, а различните – наличие на такава ( $p < 0,05$ )

В различните клинични групи според тежестта се установява, че по наличие на соматична коморбидност пациентите с умерена и тежко изразена депресия имат значително по-висок дял съпътстваща коморбидност спрямо контролната група ( $p < 0,05$ ). Пациентите с лека депресия имат най-малък дял съпътстващи заболявания, въпреки че не се отличават от останалите две клинични групи. Не се отличават значимо и от контролите (табл. 29).

**Таблица 29: Сравнение на наличието на соматичната коморбидност според тежестта на депресията**

Соматична коморбидност	Лека		Умерена		Тежка		Контроли	
	N	%	N	%	N	%	N	%
Има	17	81,0 <sup>ac</sup>	43	84,3 <sup>a</sup>	54	91,5 <sup>a</sup>	34	68,0 <sup>bc</sup>
Няма	4	19,0 <sup>ac</sup>	8	15,7 <sup>a</sup>	5	8,5 <sup>a</sup>	16	32,0 <sup>bc</sup>

еднаквите букви по хоризонталите означават липса на значима разлика, а различните – наличие на такава ( $p < 0,05$ )

По брой на съпътстващи соматични заболявания различните по клинична тежест групи не се различават статистически значимо по между си (табл. 30). Контролната група обаче значимо се отличава, като в тази група съпътстващите соматични заболявания са най-малко ( $p < 0,05$ ).

**Таблица 30: Сравнителен анализ на брой коморбидни соматични заболявания в групите по клинична тежест и контролите**

Показател	Тежест на депресията	N	$\bar{X}$ *	SD
Брой коморбидни соматични заболявания	Лека	21	2,33 <sup>a</sup>	2,01
	Умерена	51	2,10 <sup>a</sup>	1,85
	Тежка	59	2,19 <sup>a</sup>	1,40
	Контроли	50	1,12 <sup>b</sup>	1,15

\* - еднаквите букви по вертикалите означават липса на значима разлика, а различните - наличие на такава ( $p < 0,05$ )

Анализирахме в каква степен соматичната субскала HDRSsom би могла да корелира с наличието на съпътстващата коморбидност. Не се установява наличие на зависимост между HDRSsom и броя на соматични заболявания (коефициент на Spearman  $\rho = 0,126$ ,  $p = 0,152$ ).

## V. ОБСЪЖДАНЕ

### 1. Анализ на изследвания контингент по анамнестични и клинични данни

#### 1.1. Социо-демографски и анамнестични характеристики

##### 1.1.1. Пол и възраст

В нашето проучване трите диагностични групи не се различават по възраст както помежду си, така и спрямо контролите, като всички включени лица са  $\geq 65$  години, което е предварително условие за участието им в това изследване (табл. 1). По показателя пол не се установява статистически значима разлика в разпределението в трите диагностични групи и в групата на контролите (табл. 2). Въпреки това прави впечатление, че в групата на ПД преобладава женският пол. В голям мета-анализ на базата на 85 проучвания в 69 от тях (81%) се установява по-голяма разпространеност на униполярната депресия, особено в късна възраст, сред жените. В 14 от останалите 16 проучвания не се открива разлика между половете, а само в две мъжете са повече от жените (Girgus et al, 2017). По отношение на БД и ДКН, в настоящото проучване разпределението е съпоставимо, установените различия не са значими, което предполага липса на влияние на пола в тези диагностични групи. В литературата по-скоро не се намира разлика между половете при боледуване от БАР (Goodwin & Jamison, 1990). Диагноза БАР се поставя в по-ранна възраст при мъжки пол поради по-ранната изява на манийна симптоматика при мъжете, отколкото при жените (Arnold, 2003; Robb et al, 1998). При жените, от друга страна преобладава депресивният над манийния полюс (Arnold, 2003). Очевидно обаче тези данни не оказват влияние върху разпределението по пол при хоспитализирани възрастни с БД. Интерес в нашето проучване представлява лекото преобладаване на дела на мъжкия пол (21,9%) над женския (14,3%) при ДКН, макар и недостигащо до статистическа значимост. В ранна и средна възраст жените са по-уязвими към депресия поради множество биологични и социални фактори, различни от тези при мъжете. В проучване на двуйчни близнаци при жените дебютът на депресия е на фона на по-скоро междуличностови проблеми, което не е характерно за мъжете (Kendler and Gardner, 2014). Също така при жените се срещат по-често хормонални промени, които са рисков фактор за появата на депресивни симптоми, като предменструален синдром, бременност и раждане, настъпване на менопауза. С годините обаче мъжкия пол престава да бъде

„протективен фактор” и в по-късна възраст е еднакво уязвим с женския при настъпващите промени както от психосоциална, така и от соматична гледна точка. Наблюдава се даже обратна тенденция - изравняване, а дори и „задминаване” по заболяемост от депресия на мъжете над жените (Patten et al, 2006). Жените изглежда се справят по-добре с възрастовите промени в социален план, тъй като те не са толкова драматични, колкото при мъжете, а и хормоналните вариации не са така силни, както в млада възраст (Tiedt, 2013). С това може да се обясни и преобладаването на мъжкия пол при две от посочените по-горе 85 проучвания, където са включени фактори като самотност и соматични проблеми, които оказват патопластично влияние върху клиничната изява на депресията в късна възраст (Djukanovic et al, 2015; Lim, 2014).

### ***1.1.2. Образование, семеен статус и обективна подкрепа***

По отношение на **образованието** в нашето изследване пациентите със средно образование в групата на БД представляват значимо по-висок дял спрямо контролите ( $p < 0,05$ ), но не и спрямо ПД и ДКН (табл. 3). В проучване на 60 пациенти в средна възраст с БАР, сравнени с 60 здрави контроли, при сравнимо IQ, се установява, че от 60% от двете групи постъпили в колеж, само 16% от тези с БАР са завършили, за разлика от 47% от здравите контроли (Glahn et al, 2006). Тъй като началото на БАР в нашата извадка е сравнително късно – 45,5 год. (табл. 6), то по-ниският образователен статус при тази група пациенти може по-скоро да се разглежда като предболестна характеристика и/или продром, а не като резултат от боледуването. При пациенти с БАР се срещат неврокогнитивни нарушения, още преди „регистриране” на началото на болестта, което вероятно оказва влияние върху академичната им реализация в по-млада възраст (Osuji and Cullum, 2005; Robinson and Ferrier, 2006). Тук значение имат и темпераментовата нестабилност и нарушенията на мотивацията и устойчивостта на вниманието като trait характеристики (Akiskal et al, 2017). По отношение на висше/полувисше образование в нашето изследване контролите имат значимо по-висок дял спрямо изследваните пациенти с БД и ПД ( $p < 0,05$ ), но не и спрямо тези с ДКН (табл. 3). Тук отново може да се разглежда образованието като прогностичен фактор при заболяемост от депресия, независимо дали е би- или униполярна, но вероятно и като протективен фактор. В литературните данни също се обсъжда подобна тенденция, а именно, че по-високо образование води до по-ниски стойности на депресия на по-късен етап от живота (Bijl et al, 1998; Erickson et al, 2016). Ако се приеме висшето образование като протективен фактор срещу депресия, това би

могло да бъде обяснение за липсата на значими различия между групата на пациенти с първи депресивен епизод в късна възраст и контролите. Изглежда ДКН заема междинно място между здрави контроли и уни- и биполярна депресия по отношение на образователния ценз. Следователно ДКН би могла да се разглежда по-скоро като закъсняло фенокопие на ПД при „по-благоприятно” когнитивно функциониране и/или реализиране. Може да се предположи, че при предразположеност за отключване на афективно разстройство по-ниският образователен ценз е рисков фактор или по-скоро продром на биполярно разстройство (с оглед дискутираните по-горе „преморбидни” темпераментови особености и когнитивни нарушения, затрудняващи обучението при тази диагностична група), а високият - протективен фактор срещу по-ранно начало на униполярна депресия.

В настоящото изследване се установява, че при разглеждане на депресията съобразно нейната тежест пациентите с тежка депресия са със значимо по-нисък дял с висше/полувисше образование в сравнение с контролите ( $p < 0,05$ ) (табл. 3). Има и други автори, които съобщават сходни резултати в литературата (Lorant et al, 2003). По-ниското образование се асоциира с повече невровегетативни симптоми и повишен риск от суицидни мисли и намерения. Също така стратегиите за справяне със стресогенни събития са ограничени поради по-ниско самочувствие и преживяване за безпомощност и безперспективност (Bauldry, 2015).

**Семейният статус** е друга социална категория, която може да се разглежда както като протективен фактор, така и като част от боледуването. В нашето изследване най-голям дял несемейни има в групата на ПД, която се отличава значимо по този показател само от контролите ( $p < 0,05$ ) (табл. 4). Депресивните епизоди изглежда повлияват в значителна степен функционирането, водят до социална изолация и до липса на семейство. На базата на установеното късно начало на разболяване в нашата извадка може да се допусне, че тези психосоциални фактори са били налични и определящи и при преморбидното функциониране и не са следствие на боледуването. В литературата се намират подобни резултати, като несемейните са с по-висок риск да развият депресия от семейните (Yan et al, 2011) за разлика от БАР, където по-скоро манийният полюс води до засилено, но неподходящо социално общуване, и съответно до повече разводи и по-трудно установяване на дълготрайни връзки (Granek et al, 2016; Kupferberg et al, 2016). Сходни резултати има и при други проучвания (Gildengers et al, 2008). В нашето изследване относителният дял на разведените в групата на БД също е по-голям от другите групи, но без да достига статистическа значимост. Най-голям относителен дял семейни пациенти и

пациенти, загубили партньора си (овдовели), има в групата на ДКН, както и най-малък дял несемейни и разведени спрямо другите две диагностични групи (табл. 4). Изглежда, че по семеен статус ДКН се доближава най-много до контролите, което прави тази диагностична група семейно „най-реализирана“.

При трите, оформени по клинична тежест на депресията групи се установява, че несемейните в групата с тежка депресия са значимо повече в сравнение с контролите ( $p < 0,05$ ) (табл. 4). В групата на контролите няма несемейни, факт, който си струва да се отбележи. Вероятно в бъдещи проучвания това обстоятелство ще претърпи известни промени, повече под влиянието на променящите се ценности и потребности в съвременното общество (съжителство без брак). Независимо от това, липсата на семейство е рисков фактор за утежняване на клиничната картина при депресия, като подобни резултати се съобщават и от други автори (Islam & Adnan, 2017).

Друг психосоциален фактор, който се предполага, че може да оказва влияние върху депресията е наличието и съответно липсата на **обективна подкрепа** – възможност за създаване и поддържане на разширени социални контакти. При анализа на наличието на обективна подкрепа се установява, че най-много пациенти се намират в групата на ДКН, следвана от ПД и от БД, без обаче да се достига статистически значима разлика между трите диагностични групи (табл. 5). При сравняването с контролите се установява, че наличието на обективна подкрепа при пациентите с ПД и БД е значимо по-малко спрямо контролите ( $p < 0,05$ ), докато ДКН не се отличава значимо от контролите. Вероятно депресията, особено когато е рекурентна, води до затруднено социално общуване и съответно ограничава този тип социални контакти. При БАР социалните контакти са по-скоро непостоянни и трудно се достига до задържане на пълноценна връзка и подкрепа извън семейството (Martini et al, 2013).

По отношение на обективната подкрепа в трите оформени по тежест депресивни групи (лека, умерена и тежка) в нашата извадка не се установяват значими различия (табл. 5). Наличието на обективна подкрепа в групата на тежката и умерена депресия, обаче е статистически значимо по-малко в сравнение с контролната група ( $p < 0,05$ ). Леката депресия не се отличава по този показател от контролите. Следователно, тежестта на депресията би могла да корелира с липсата на актуална обективна подкрепа. Този резултат се потвърждава и от други данни в литературата (Van Orden et al, 2015).

Обективната подкрепа значително повече липсва при ПД и БД, вероятно като функция от диагнозата. Все пак наличието на обективна подкрепа е динамичен процес, променящ се във времето и зависещ от мотивацията, потребността и постоянството на

индивида. Наред с това обаче липсата ѝ предполага по-изразена тежест на депресията. (Brugha et al, 1982; Olagunju et al, 2015).

### ***1.1.3. Фамилна анамнеза***

В настоящото проучване със статистически значимо по-голям дял с фамилна обремененост с психични заболявания са лицата в групата с БД в сравнение с тези с ДКН ( $p < 0,05$ ), но не и спрямо пациентите от групата с ПД (фиг. 5). От множеството проведени фамилни и близначни генетични изследвания е добре известно, че БАР има значимо по-голяма генетична основа в сравнение с рекурентна депресия (Serretti et al, 2013). При нас фамилна анамнеза има при 32,5 % от пациентите с ПД и при 50 % от тези с БД, като разликата не достига статистическа значимост между двете групи. От литературните данни се вижда, че по-рядко фамилна обремененост се наблюдава при пациенти с късно начало на БАР, в сравнение с ранно (Hays et al, 1998). Въпреки сравнително късното начало на БД в нашата извадка е налице по-голяма генетична предразположеност при пациентите с БД в сравнение с другите диагностични групи ПД и ДКН, но статистическа значимост се достига само спрямо ДКН. По отношение на този клинично-биологичен маркер ДКН не се различава от ПД. Данни от литературата подчертават факта, че генетичните (наследствени) фактори рядко се проявяват за първи път в късна възраст (Mooghead & Young, 2003). В нашето проучване ДКН не се различава от рекурентна депресията в късна възраст по отношение на фамилната обремененост. Следователно възрастта не е нозоспецифичен фактор, а по-скоро фактор със самостоятелна клинично-прогностична роля. Тук отново може да се предположи, че ДКН е по-скоро закъсняло фенотипично проявление на ПД, отколкото психична проява на начален когнитивен дефицит, както много често се дискутира в литературата от други автори (Boyle et al, 2010; Fiske et al, 2009; Zahodne et al, 2014).

### ***1.1.4. Брой епизоди, начало и продължителност на болестта***

При изследваните пациенти броят епизоди при БД ( $n=6,05$ ;  $SD=2,63$ ) преобладава над броя епизоди при ПД ( $n=5,20$ ;  $SD=3,69$ ), като достига статистическа значимост при приблизително еднаква продължителност на боледуване ( $p=0,049$ ) (табл. 6). Подобни резултати се съобщават от редица автори, като по-голямата рекурентност се приема за предиктор и важна отличителна характеристика при БАР още преди наличието на

манийни/хипоманийни епизоди (Benazzi, 2002; Rastelli et al, 2013). Някои автори дори откриват специфични генетични характеристики на пациенти с повече от три депресивни епизода при РДР (Миланова, 2006). „Предимство” на нашето проучване е, че се изследват пациенти в късна възраст, когато се предполага, че всички психични заболявания „вече са се случили и не се очаква” промяна в диагнозата по отношение на нейната полярност. С напредването на възрастта вероятността за отключване на психично заболяване намалява с изключение на всички видове деменции, които обаче са изключващ критерии за участие в изследването. В множество проучвания в различни възрастови групи се установява, че при значителен дял от пациентите с БАР преобладават депресивните над манийните епизоди (Benazzi & Akiskal, 2008; Judd et al, 2002, Judd et al, 2003; Perlis et al, 2006; Schaffer et al, 2010). В нашата извадка само при трима (от мъжки пол) от изследваните 22 пациенти с БД преобладава манийният полюс (фиг. 4). В литературата се дискутират като възможни причини за преобладаване на депресивни епизоди при БАР влошеното функциониране на тези пациенти по време на ремисия и повече неблагоприятни житейски събития, които водят до увеличаване на броя на рекурентните депресивни епизоди (Mac Queen et al, 2000). Също така пациентите с БАР по-често търсят помощ и са по-критични към депресивната, отколкото към манийната симптоматика. Мъжете от своя страна вероятно боледуват по-тежко по време на манийния епизод и не могат да останат „незабелязани” за разлика от жените. Друга хипотеза, която засегнахме и по-горе, е че боледуването от БАР при мъжете се характеризира с повече манийни за сметка на повече депресивни епизоди при жените (Arnold, 2003).

По отношение **на началото и продължителността на афективното разстройство**, то противно на данните в литературата (Benazzi & Akiskal, 2008; Perlis et al, 2006), където началото при БАР е значително по-рано от това при рекурентна депресия, в нашето изследване то е съпоставимо между пациентите с БД (45,5 год.) и ПД (43,9 год.) (табл. 6). Влошаванията, водещи до психиатрични хоспитализации, изглежда, намаляват с годините и тук възрастта може да се разглежда като благоприятен фактор (Kessing et al, 2004; Shim et al, 2017), но има и други проучвания, според които рискът се увеличава с всеки епизод (Angst & Preisig, 1995). Друга причина за намаляването на хоспитализираните пациенти с ранно начало на БАР може да бъде повишената смъртност – пациентите с БАР умират средно 10 год. по-рано в сравнение с общата популация, респективно налице е скъсяване на продължителността на живот при пациентите с по-рано настъпили афективни разстройства (Westman et al,

2013). Следователно, възрастта може да се разглежда и като неблагоприятен фактор при пациенти с по-ранно начало и в нашето изследване да участва т.нар. „оцеляла кохорта”, термин, който се дискутира в литературата (Depp & Jeste, 2004). Възрастта при изследвания от нас контингент пациенти е по-скоро патопластично влияещ фактор. Изглежда пациентите, боледуващи от депресия в късна възраст, налагаща хоспитализация, са с по-късно начало, независимо от полярността на протичане на афективното разстройство. Подобни проучвания в тази област потвърждават нашите резултати, а именно, че пациенти с БД в късна възраст имат по-късно начало на разболяване (Nivoli 2014), като вероятно влияние оказват и психосоциални фактори, на които те са „по-чувствителни”.

## **1.2. Клинико-описателни характеристики на изследвания контингент**

### ***1.2.1. Психотични симптоми, отговор на лечение и суициден риск***

По отношение на наличието на **психотични симптоми, отговор на лечение и суициден риск** не се намира значима разлика между трите диагностични групи (табл. 7). В литературата при множество от проучванията се откриват повече психотични симптоми по време на биполарна, отколкото при униполарна депресия (Goes et al, 2007; Mitchell et al, 2001; Parker et al, 2000), но има данни и за липса на такава разлика между двете разстройства (Beigel & Murphy, 1971). Може би отново възрастовият критерий е този, който е определящ за наличието на психотични симптоми при депресия, независимо от това дали е уни- или биполарна. Определено младата възраст е рискова за наличието на психотични симптоми, особено при биполарно боледуване (Suominen et al, 2007). С напредването на възрастта обаче също се увеличава рискът от наличието на психотични симптоми. Има данни за повече налудности при депресивни пациенти след 60-годишна възраст, отколкото при такива с ранно начало на разстройството (Meysters et al, 1984). Въпреки това в нашата извадка делът на психотични симптоми при пациентите с ДКН е най-нисък (13,8%), за разлика от този на ПД (23,8%), който е съпоставим с БД (22,7%). С възрастта налудната тематика по време на депресия се променя, като по-застъпени са параноидните и хипохондрични налудности, включително и такива с нихилистичен облик - функция повече на възрастта, отколкото на диагнозата (Naresh et al, 2014).

По отношение на **терапевтичната ефективност (оценена с CGI-I)** по време на изследвания период приблизително при 20 % от всички пациенти не се достига до

терапевтичен отговор, като отделните диагностични групи не се различават по този показател (табл. 7). Разбира се, е важно да се подчертае, че пациентите са лекувани по клинична преценка на различни психиатри в клиниката и терапевтичното поведение/отношение не е стандартизирано и не е предмет на настоящото проучване. Смята се, че по-продължителен и терапевтично резистентен депресивен епизод е прогностичен белег за по-нататъшно разгръщане на БАР, но това твърдение е валидно по-скоро за млада възраст (Cheng-Ta et al, 2012). Различни автори установяват, че липсата на ранен отговор на антидепресивно лечение е 1,6 пъти по-голям при биполярна отколкото при униполярна депресия (Ghaemi et al, 2004). Делът на терапевтичен отговор в нашата извадка обаче не може да бъде отнесен към продължителността на болничния престой, тъй като този показател не е изследван. В голямо проучване на Tondo et al (2013), обхващащо 1 036 пациенти с депресия в различни възрастови групи, се установява сходен на нашия дял, като пациентите участващи в изследването са с БД тип 1 и 2 и униполярна депресия. Разбира се, особено в късна възраст, трябва да се имат предвид и множество от разгледаните психосоциални и соматични фактори, които също оказват влияние върху отговора на лечение.

При разглеждането на терапевтичното повлияване при различните по тежест депресивни състояния обаче се установява, че най-голям дял на отговорили на лечение са пациентите с умерена депресия (88,2%), като този дял статистически значимо превишава дела на пациентите с лека депресия (66,7%) ( $p < 0,05$ ) и превишава, без да достига статистическа значимост, дела на пациентите с тежка депресия (74,6%) (фиг. 6). Добре известно е, че тежко изразените депресивни състояния се повлияват по-трудно и по-бавно, независимо от възрастта (Demyttenaere & Duppen, 2019), и често налагат стационарно лечение. Това очевидно важи и за нашата изследвана кохорта пациенти с депресия в късна възраст и не представлява голяма изненада. Всеки трети пациент обаче с лека депресия в късна възраст не отговаря на стационарно биологично лечение, въпреки че такова се е наложило. Следователно, пациентите с по-лек депресивен епизод имат по-трудно повлияване, което е възможно да е започнало още в амбулаторни условия и да е довело до хоспитализация. Вероятно при по-леките депресивни състояния в тази възрастова група има тенденция за подценяване на клиничната картина и за неадекватно лечение. Това води до хронифициране дори на подпорогови състояния и независимо от тежестта на депресията, същата е по-трудна за терапевтично повлияване, като е налице риск депресията да се превърне в соматичен и социален проблем. Подобни наблюдения съобщават и други автори (Birrer & Vemuri, 2004).

**Суицидният риск** като дихотомна величина се определя на базата на минали и/или актуални суицидни опити. Макар да няма значима разлика между изследваните групи, все пак прави впечатление по-високият дял при БД (27,3%) за разлика от ПД (16,3%) и ДКН (17,2%) (табл. 7). Проучване, включващо над 18 000 пациенти в различни възрастови групи установява суицидни опити при 29,2% от пациентите с БАР и при 15,9 % от пациентите с униполярна депресия (Chen & Dilsaver, 1996). Други автори също съобщават резултати, съпоставими с нашите, а именно 26,6% при пациенти с БД и 17,8% при пациенти с УД (Bottlender et al, 2000), като все пак трябва да се има предвид и по-голямата рекурентност при БД в сравнение с ПД. Интересен е обаче приблизително същият, а дори и по-висок дял на суицидни опити при пациентите с ДКН спрямо тези с ПД, въпреки значимо по-кратката продължителност на боледуване (2,3 год. при ДКН спрямо 27,4 год. при ПД) в нашето проучване (табл. 6). Данните от литературата сочат, че с нарастване на възрастта нараства и броят на самоубийствата (27,45/100000 над 70-годишна възраст в сравнение с 11,6/100000 при лица в средна възраст) (Ritchie et al, 2020), като се смята, че между 54% и 87% от тях са на фона на афективно разстройство (Conwell et al, 2011; WHO, 2003). Обяснение за този резултат са множеството психосоциални промени, които „се струпват” в тази възраст, като пенсиониране, загуба на близък, съответно усещане за самотност и липса на подкрепа (Conwell et al, 1990; Turvey et al, 2002; Waern et al, 2002). Интересна гледна точка е и тази на Dombrovski et al (2010), които изтъкват значението на когнитивните рискови фактори. Те предлагат хипотезата за нарушения в системата на награда/наказание, която е основен компонент на афективното взимане на решения за суицидно поведение в тази възраст. Решенията са насочени към настоящето и се игнорира миналият позитивен опит. Те наричат този феномен „миопия за миналото”.

Друг рисков фактор за самоубийство в тази възрастова група е наличието на соматично заболяване, като Conwell et al (2011) установяват, че този риск е между 1,5 и 4 пъти повече при тези със соматично заболяване отколкото при тези без такова. Много често в късна възраст има струпване на коморбидни състояния, като по-големият брой соматични заболявания също увеличава суицидния риск (Jurlink et al, 2004). Това съвпада донякъде с нашите резултати, тъй като най-висок дял соматична коморбидност има при ДКН (табл. 26).

Най-висок дял на суицидни опити при разделените по тежест групи има при тежката депресия (25,4%), което я отличава статистически значимо само от леката депресия (4,8%) ( $p < 0,05$ ), но не и от депресията с умерена клинична тежест (15,7%) (табл. 8). Логично е да се мисли, че актуален суициден опит корелира с по-голяма тежест на

депресивния епизод, като това се доказва и в други проучвания (Handley et al, 2018). Липсата обаче на статистически значима разлика между умерена и тежка депресия показва, че тежестта не е единствен показател, който влияе върху суицидния риск. По отношение на превенция на суицид при възрастни по-скоро трябва да можем да определим суицидните мисли и дали те имат отношение към клиничната тежест и наличната информация за суицидните опити. В нашето проучване се установява, че самооценъчната суицидна субскала - GDSsuic не корелира със суицидния риск, но има статистически значима тенденция за нарастване на средната стойност с нарастване на тежестта на депресията (табл. 11). Значима връзка се установява при показателя суициден риск и айтема HDRSsuic ( $p < 0,001$ ) (табл. 9). Това е изводимо, тъй като този айтем оценява наличието на актуални опити, докато GDSsuic отразява повече суицидни мисли и нагласи, отколкото суицидни действия. Анализирайки тези резултати и на базата на данните в литературата (Handley et al, 2018), може да се заключи, че има значима разлика между суицидни мисли и суицидно поведение, особено при възрастните пациенти. При това, субективното изследване на суицидните мисли чрез GDSsuic е на базата на оценка на когнитивните симптоми при депресия. Твърденията, чрез които се оценява суицидната нагласа от GDSsuic, са: безнадеждност, малоценност, липса на щастие, усещане за празнота и усещане, че животът не си струва (Heisel et al, 2005). Това се доказва и със значимата корелация между HDRScog и GDSsuic в нашето изследване (коефициент на Spearman  $\rho = 0,694$ ,  $p < 0,01$ ), като HDRScog също няма директно отношение към суицидния риск, а към тежестта на депресията (табл. 9 и табл. 11). Субективно оцененият суициден риск може да персистира само на когнитивно ниво (суицидни мисли) и да няма последващо разгръщане до суицидно поведение. Различията между нашите данни и тези в литературата (Beck et al, 1999; Lynch et al, 1999) са на базата на различните скали, използвани за оценка на суицидни мисли. Вероятно други фактори като наличие на соматично заболяване и различни психосоциални въздействия имат по-добра прогностична стойност за суицидното поведение от тежестта на депресията и суицидните мисли, оценени на базата на когнитивните симптоми в тази възрастова група.

## **2. Самота и депресия в късна възраст**

Преживяването за самота в настоящото проучване е разгледано като съвкупност от три компонента – социална, емоционална и когнитивна компонента:

- *Социалната компонента* представлява външните фактори, които са изводими от социалната среда, като липса на семейство, липса на разширени социални контакти (обективна подкрепа) и невъзможност за удовлетворяване на интимни и социални потребности. Тези фактори до голяма степен могат да бъдат обективизирани и имат преходен характер. Те често се наричат неблагоприятни житейски събития и са причина за наличието на самота.
- *Емоционалната компонента* определя самотата като негативно преживяване, свързано с тъга и празнота. При наличие на преживяване за самота емоционалната компонента винаги е засегната по време на депресивен епизод (Singh et al, 2009).
- *Когнитивната компонента* е свързана с *когнитивно оценъчни процеси*, с липса на мотивация и потребност от общуване. Тя е по-устойчива и зависи в по-малка степен от факторите на средата. Тя може да доведе до „изкривено” субективно възприемане на външните фактори. Тази компонента най-често е свързана с наличието на депресия.

В литературата по-скоро не се наблюдава разлика **между половете** по отношение на преживяването за самота както по време на депресия, така и при психично здрави възрастни (Borgys et al, 1985; Geel, 2016; Neto, 2014; Singh et al, 2009). Това твърдение до известна степен съвпада и с нашата находка, освен в случаите на ПД, където стойностите, измерени с UCLA-LS, са значимо по-високи при жените ( $p < 0,043$ ) (табл. 13). Вероятно при ПД влияние оказват редица психосоциални фактори, като самотата е важна част от тях и изглежда по-разпознаваема от жените (Keita et al, 2007). В групата на ПД прави впечатление и друга разлика, а именно, че **стойностите на UCLA-LS са значимо по-изразени при липсата на обективна подкрепа** ( $p < 0,001$ ) (табл. 16). При ДКН се наблюдава подобна тенденция, но недостатъчната бройка не позволява да се правят достоверни статистически заключения. Не бива обаче да се пренебрегва фактът, че самотата е субективно преживяване, което не винаги кореспондира с наличието на обективна подкрепа. Изследванията показват, че депресивните епизоди при пациенти, които нямат адекватна социална (обективна) подкрепа, са по-дълги и тежки и водят до влошаване на качеството на живот (Blazer et al, 1992; Brugha et al, 1990). Множество проучвания доказват, че по време на стресогенни събития тези, които имат социална подкрепа, са по-малко самотни (Domenech et al, 2017; Liu et al, 2014; Yildirim & Kocabiyyik, 2010; Wu et al, 2016). Доказва се и негативна корелация между социална подкрепа и самота (Domenech et al, 2017; Wu et al, 2016; Xiao, 1994). Самотата при различните

диагностични групи по различен начин се повлиява от липсата на обективна подкрепа и това може да се дължи на засягането на различните компоненти на самотата, описани по-горе. По време на депресивен епизод в рамките на ПД по-засегната е **социално-емоционалната компонента**, тъй като обективната оценка корелира със субективното усещане, т.е. субективното усещане за самотност е изводимо от реалната житейска ситуация (липсваща обективна подкрепа). По друг начин се възприема преживяването за самота в групата на БД и поради това не се намира корелация между липсата на обективна подкрепа и стойностите на UCLA-LS. В литературата се дискутира влиянието на субективното възприемане за липса на подкрепа върху самотата при БД, което не е нужно да корелира с обективното, т. е. обективна подкрепа може да е налична, но пациентите не я възприемат като такава и се чувстват самотни или неудовлетворени от контактите, които имат (Koenders et al, 2015). Субективното възприемане за липса на подкрепа води до по-тежки депресивни епизоди и по-голяма рекурентност при БД (Cohen et al, 2004; Studart et al, 2015). Следователно разликата между диагностичните групи може да се дължи по-скоро на **по-голямата тежест на субективното възприемане** за липса на подкрепа по време на депресивен епизод при БД, което не е задължително да отразява обективното състояние. При БД **емоционално-когнитивната компонента на самотата** е водеща за разликата от споменатата по-горе, по-засегната социално-емоционална компонента при ПД. Колкото до ДКН, само трима от изследваните 29 пациенти нямат обективна подкрепа, което е недостаъчно като брой за изследване на такава тенденция. Вероятно по-краткото боледуване е свързано с по-добър социален статус, който е протективен фактор срещу преживяването за самота. Следователно може да се предположи, че социално-емоционалната компонента би била по-засегната при тази диагностична група, което отново доближава ДКН повече до ПД.

В нашата извадка не се намират значими различия по отношение интензивността на преживяването за самота при различните групи по **семеен статус** (табл. 15), което още веднъж подчертава сложните преплитания се взаимоотношения между депресия и самотност – самотата като реален преципитиращ психосоциален фактор и самотата като емоционално-когнитивно възприемане на реалността. При изследване на 47 двойки за междуполовите различия при реакции на стресогенни събития се установява, че стабилният брак е протективен фактор и за двата пола, но жените имат нужда от подкрепа и извън семейството. Следователно, необходимостта от социална подкрепа е по-голяма при жените, надхвърля само семейните взаимоотношения и те са склонни да я търсят в по-

разширен социален кръг (Tirril, 2001). Това може да се разглежда като фактор за значимо по-изразената самотност при жените в групата на ПД спрямо мъжете, тъй като депресията ограничава социалните контакти на жените извън семейството, а те очевидно са важни за тях. Обратното също би могло да бъде валидно - липсата на социални контакти може да доведе до пореден депресивен епизод при жените в тази диагностична група (Singh and Misra, 2009). С годините голяма част от приятелските връзки се изгубват и това също повишава преживяването за самотност. Разбира се, трябва да се имат предвид и темпераментовите и мотивационни особености на индивида, тъй като това да бъдеш сам не е равно на това да си самотен. От тези данни се установява, че по време на депресия по-важен социален фактор, влияещ върху преживяването за самота, е **липсата на обективна/социална подкрепа или по-точно липсата на разширени социални контакти**. Поради тази причина вероятно няма статистически значима разлика при стойностите на самотата по отношение на семейния статус. При разглеждане на различните категории семеен статус се установява, че при контролите няма несемейни, а най-високи резултати по скалата за самотност има при разведените. Този резултат не достига статистическа значимост, но съвпада с данните в литературата (Savikko et al, 2005). Вероятно причината за това е, че разводът води до голяма промяна в социалния статус. С развода се отделят и приятелите, сменя се жилището и настъпва трайна промяна в социалните контакти, т.е. отново по-скоро промяната в подкрепящите социално-средови фактори оказва влияние върху засягането на социалната компонента. Такава тенденция се наблюдава и при ДКН и ПД, като сходни и най-високи стойности на самотност са отчетени при несемейните и разведените, следвани от овдовелите и семейните, като този резултат съвпада с данни и в литературата (Domènech-Abella et al, 2017). Прави впечатление, че при БД разведените имат най-ниски стойности по скалата за самота, следвани от семейните, овдовелите и несемейните. Въпреки че няма статистическа значимост, тази разлика е в подкрепа на тезата, че самотата при БАР-депресия е по-скоро на емоционално-когнитивно ниво, без да се влияе до такава степен от обективната подкрепа и семейния статус.

**По отношение на образованието** значимо по-висока средна стойност на UCLA-LS, т.е по-изразено преживяване за самотност, се среща само в групата на контролите при тези със средно образование, в сравнение с тези с висше/полувисше образование ( $p < 0,05$ ) (табл. 14). В другите групи се наблюдава подобна тенденция, но не се достига статистическа значимост. Следователно, колкото по-висок е образователният ценз,

толкова по-ниски са стойностите на самотност. Това твърдение се подкрепя и в литературата при възрастни хора без депресия (Savikko et al, 2005). Поради все пак противоречивите данни в диагностичните групи не може да се каже със сигурност, че образованието оказва влияние върху преживяването за самота по време на депресия.

Скалата за самота не се различава статистически значимо при **трите диагностични групи**. Най-високи стойности има при БД, следвана от ДКН, а най-ниски при ПД (табл. 10). При направения корелационен анализ при БД стойностите на UCLA-LS корелират изразено със стойностите на PDQ-D5 (табл. 17). Същата изразена корелация се среща и при ДКН, докато при ПД стойностите на UCLA-LS корелират умерено с тези на PDQ-D5 и изразено с когнитивната триада на Бек - HDRScog (табл. 17). Следователно интензивното преживяване за самотност корелира със субективно възприеманата когнитивна дисфункция при депресия и когнитивната триада на Бек в различна степен при различните диагностични групи. Подобни резултати посочват и други автори (Carrasco et al, 2020). Прилагането на множествения регресионен анализ (много по-комплексен от статистическа гледна точка) отново показва, че при ПД стойностите на самотата се увеличават, ако обективно оценените когнитивни нарушения се увеличат (HDRScog) ( $p < 0,001$ ) (табл. 19; фиг. 8), и намаляват при наличие на обективна подкрепа ( $p = 0,001$ ) и мъжки пол ( $p = 0,013$ ), а при БД стойностите на самотата се увеличават, само ако PDQ-D5 се повиши ( $p = 0,004$ ) (табл. 20; фиг. 9). Самотата и при ПД, и при БД е израз на когнитивни нарушения, но при ПД се влияе и от факторите на средата и от пола (или, засегнати са всички нейни компоненти) за разлика от БД, където се засяга само емоционално-когнитивната компонента. От друга страна, при приложения множествен регресионен анализ, стойностите на самотата при ДКН се увеличават, само ако субективно оценените суицидните мисли (GDSsuic) се увеличат ( $p = 0,002$ ) (табл. 18; фиг. 7). Въсъщност този резултат не е изненадващ, имайки предвид, че GDSsuic също отчита негативните когнитивни симптоми при депресия (безнадеждност, малоценност, липса на щастие, усещане, че животът не си струва и усещане за празнота), които в значителна степен се припокриват с когнитивната триада на Бек, която теоретично и емпирично се свързва със суицидните мисли и евентуално последващо суицидно поведение (Heisel et al, 2010). Следователно и в тази диагностична група самотата е израз на когнитивни нарушения, съпоставими с HDRScog, но се влияе повече от субективното им оценяване от пациента чрез субективната субскала GDSsuic, което поставя тази диагностична група между другите две по отношение на преживяването за самота. Самотата и **суицидният риск** често се разглеждат съвместно. От получените резултати се установява, че интензивната

самотност предполага засилване на суицидните мисли и намерения, но не корелира със суицидния риск (табл. 21). В 2-годишно проучване на 173 възрастни също се установява положителна корелация между самота, депресия, суицидни мисли и несигурна корелация между самота и суицидни опити (Heisel, 2019). Липсата на връзка между тежестта на самотата и суицидния риск се подкрепя и от други автори ( Kerkhof et al, 1991; Stravynski & Boyer, 2001). Като че ли преживяването за самота по време на депресия е по-скоро на когнитивно ниво и поради тази причина влияе само върху мисленето, а не върху поведението. Въпреки това, не бива да се подценява дори и „пренебрежимо” ниското преживяване за самотност, и то особено при пациенти с първи депресивен епизод в късна възраст. Характерни за депресията в късна възраст са по-голям брой успешни суицидни опити, отколкото в млада възраст (Conwell et al, 1998). Имайки предвид съпоставимия дял на суицидни опити при ДКН и ПД (табл. 7), въпреки много по-кратката продължителност на боледуване при ДКН, то вероятно влияние върху суицидното поведение оказват психосоциалните промени в тази възраст (пенсиониране, загуба на близки и др.), наличието на соматични заболявания и съответно усещането за безпомощност, безизходност и негативно себевъзприятие (Fiske et al, 2009), при „липсата на опит” от психиатрично боледуване. В нашето проучване интензивната самотност предполага засилване на суицидните мисли и намерения, поради което е несъмнен рисков фактор. Силното преживяване за самота безспорно корелира правопрпорционално и с **тежестта на депресията**, оценена посредством HDRS24 и GDS15 (табл. 17). Вероятно интензивната самотност при възрастни хора следва да се разглежда като относително независим, но сериозно допринасящ фактор за тежестта на депресията при ПД и ДКН.

Въпреки посочените особености при различните диагностични групи, както вече споменахме, като че ли по-голямо значение за интензивността на преживяването за самота има **тежестта на депресията** като абсолютна стойност, отколкото диагностичната категория. В нашето изследване UCLA-LS значимо се отличава само при тежката депресия в сравнение с леката и умерена депресия и в сравнение с контролите ( $p < 0,05$ ), а леката и умерена депресия не се отличават от контролите (табл. 11). Следователно самотата може да се разглежда като проява в клиничната картина при тежка депресия или повече като state-маркер. В изследване на Holvast et al (2015) сред 285 възрастни пациенти с депресия също се установява, че по-интензивното преживяване за самота е свързано с по-тежка депресия и съответно по-трудно овладяване на депресивния епизод след 2-годишно проследяване. От друга страна, самотата може да се разглежда и като предиктор за разгръщането на тежка депресия или като trait-маркер (психосоциален фактор) с лоша

прогностична стойност. Това твърдение се подкрепя от задълбочен метаанализ на Wang et al (2018), където в 11 проучвания се открива, че по-голямото преживяване за самота е значим предразполагащ фактор за по-тежък депресивен епизод. Пациентите в нашата извадка са изследвани единствено по време на депресия и не можем да бъдем сигурни дали преживяването за самота по време на ремисия е предиктор за по-нататъшния ход на следващи депресивни епизоди. Ниските стойности по UCLA-LS вероятно са протективен фактор срещу засилване на тежестта на депресията и обратно, тежката депресия предполага преживяване за самотност, съпоставимо по тежест с реалната липса на обективна подкрепа (извод на базата на сравняване на табл. 11 и 16).

### **3. Субективно възприемана когнитивна дисфункция при депресия в късна възраст**

#### **3.1. Глобално оценяване на субективно възприеманата когнитивна дисфункция и влиянието на социо-демографските характеристики и диагнозата**

Когнитивните нарушения при депресия са качествено различни от тези при деменция и тук субективното себевъзприемане и оценка са много по-важни от обективните находки и се засягат значително повече, в зависимост от интензивността на депресивното състояние. Данните от литературата сочат, че по време на депресия преобладава субективното над обективното нарушение на когницията (Ganguli et al, 2010; Srisurapanont et al, 2015).

В нашата извадка не се установява статистически значима връзка между субективно възприеманата когнитивна дисфункция (измерена чрез PDQ-D5) и **пола** (табл. 22). Някои автори откриват корелация между субективно възприеманата когнитивна дисфункция и обективния когнитивен дефицит при мъжкия пол, докато при женския пол има корелация между субективно възприеманата когнитивна дисфункция и депресивните симптоми (Tomita et al, 2014). В същото проучване се установява връзка по-скоро между субективно възприеманата когнитивна дисфункция и женския пол на фона на депресивна симптоматика. Разликата по отношение на пола между данните в литературата и получените от нас данни вероятно се дължи на факта, че изследваната група в цитираното проучване са здрави доброволци над 60 годишна възраст, като сред тях повече депресивни симптоми се срещат при жени, докато при настоящото проучване всички пациенти са изследвани по време на депресивен епизод.

При анализ на **семеен статус** се установява, че той оказва влияние върху субективно възприеманата когнитивна дисфункция при изследваните пациенти. Семейните са със значимо по-ниски стойности на PDQ-D5 (по-слабо засегната субективна дисфункция) спрямо несемейните ( $p < 0,05$ ), но не и спрямо разведени и овдовели, които не се различават статистически значимо по този показател както помежду си, така и от несемейните (табл. 22). В литературата не се срещат много данни относно влиянието на психосоциалните категории върху субективно възприеманата когнитивна дисфункция, но подобна тенденция се наблюдава в множество проучвания по отношение на обективната когнитивна дисфункция (Feng et al, 2014; van Gelder et al, 2006). По-ниските стойности на PDQ-D5, респективно по-добрата субективна оценка за когнитивното функциониране при семейните, могат да се дължат на факта, че семейният човек е по-социално и когнитивно стимулиран от останалите три групи, което предполага по-добро планиране и организиране на ежедневието (Nyer et al, 2010). Изглежда дългосрочна връзка, каквато е бракът, е протективен фактор по отношение на субективно възприеманата когнитивна дисфункция по време на депресия в късна възраст. **Обективната подкрепа** от друга страна също оказва влияние върху стойностите на PDQ-D5 и там, където липсва, стойностите са значимо по-високи ( $p < 0,05$ ) (табл. 22). Известно е, че социалното ангажиране, както и поддържането на социални контакти и участието в различни социални дейности, е протективен фактор срещу когнитивно нарушение (Bassuk et al, 1999). Наличието на обективна подкрепа е добър прогностичен белег за по-добро функциониране и в нашето изследване оказва значимо позитивно въздействие върху субективно възприеманата когнитивна дисфункция.

При изследваните пациенти не се установява връзка между **образователния статус** и стойностите на PDQ-D5 (табл. 22). Това показва, че субективно възприеманата когнитивна дисфункция не се повлиява от придобиването на знания и умения, така както се повлиява от социалното ангажиране (семеен статус и обективна подкрепа). Следователно субективно възприеманата когнитивна дисфункция не е интелектуален или неврокогнитивен дефицит, а резултат от емоционалното и психосоциално функциониране и може да се разглежда едновременно като причина за възникването на депресия и като клинична проява на депресия и прогностичен фактор за клиничния ход и изход (Jenkins et al, 2019). В литературата повечето натрупани данни сочат, че PDQ-D5 се използва предимно при оценка на социално и професионално функциониране по време на депресия в по-млада възраст (Lawrence et al, 2013). От нашите резултати е видно, че PDQ-D5 се влияе от семеен статус и обективната подкрепа по време на депресия в късна възраст. В

литературата често се срещат резултати, доказващи връзка между образованието и обективната, но не и субективно възприеманата когнитивна дисфункция (Ganguli et al, 2010b). В нашата извадка не може да се направи такова заключение по отношение на обективната когниция, защото тя не е изследвана. Разбира се, резултатът от литературата за връзката между обективните неврокогнитивни нарушения и образованието е свързан с това, че обективната когниция се повлиява не само от актуалното психично състояние, но и от образованието и възрастта.

Установява се, че стойностите на PDQ-D5 са значимо по-високи при БД ( $p < 0,05$ ) (табл. 22). Следователно субективно възприеманата когнитивна дисфункция е най-изразена при диагноза БД. Данни от различни метаанализи потвърждават, че индивидите с БАР имат неврокогнитивно нарушение дори и в период на ремисия (Bourne et al, 2013; Robinson et al, 2006). Като че ли обаче се обръща внимание повече на обективното когнитивно нарушение при БАР, а ние откриваме връзка между субективно възприеманата когнитивна дисфункция и диагнозата БД. Въпросът е какво различава биполярната депресия от останалите две групи, за да говорим за „по-изразена” субективно възприемана когнитивна дисфункция и различието на диагностичен принцип ли е, или по-скоро се дължи на по-изразена тежест, предимно за сметка на нарушение на афективно-когнитивния домейн (HDRScog), който също е най-изразен при БД (табл. 10). В групата на БД се открива значимо по-голям брой епизоди в сравнение с групата на ПД, като преобладават депресивните (табл. 6; фиг. 4). Дали тази повторяемост на епизодите е причина за по-тежка субективно възприемана когнитивна дисфункция или по-тежката субективно възприемана когнитивна дисфункция по време на ежедневното функциониране води до по-честа рекурентност? За да сме сигурни в отговора, е уместно да се изследват пациентите и по време на ремисия. Така може да се установи дали персистира субективно възприеманата когнитивна дисфункция и след „овладяването” на депресията и дали е предиктор за следващ епизод. В нашето проучване обаче PDQ-D5 не корелира с продължителността на боледуването и с броя епизоди (табл. 23), въпреки че при БД има значимо повече епизоди. Вероятната причина е, че субективните нарушения в когнитивното функциониране са повече **state-зависими** и не корелират с клиничния ход на афективното разстройство, а имат отношение само към настоящия депресивен епизод. Това е още едно основание този инструмент да се прилага при всички видове депресия. Логично е да се мисли, че освен по-големият брой епизоди, влияние върху когницията при БАР оказва и наличието на манийни епизоди (Bora et al, 2011). Това вероятно е така, но когато става въпрос за неврокогнитивните нарушения (Robinson et al, 2006; Vrabie et al,

2015). В литературата се съобщава за връзка по-скоро между депресивната симптоматика и субективно възприеманата когнитивна дисфункция. Едно проучване, изследващо субективно възприеманата когнитивна дисфункция сред пациенти с БАР, установява, че депресивната симптоматика е най-важният предиктор за субективно възприеманата когнитивна дисфункция (Van Rheenen & Rossell, 2014). В друго проучване отново се намира връзка между субективно възприеманата когнитивна дисфункция и депресивни симптоми, но не и с манийни (Demant et al, 2015). Именно поради тази причина в литературата се споменава за „невротоксичност“ на манийните епизоди (Abe et al, 2020). Думата „токсичност“ предполага когнитивна увреда, която може да се обективизира и вероятно е свързана с повече биологични механизми. Следователно, връзката между манийните симптоми и когницията е по-скоро по „органичен тип“, докато субективно възприеманата когнитивна дисфункция се дължи на негативното мислене и депресивния афект (Miskowiak et al, 2012). Както вече се спомена, възможно е PDQ-D5 да зависи от тежестта на депресията, която е най-изразена при БД, измерена с HDRS24, макар в нашата извадка да не достига статистическа значимост (табл. 10). Има множество анализи, които потвърждават по-изразената клинична тежест при БАР (Wozniak et al, 2004). С известна спекулативност може да се заключи, че депресивният епизод при биполарно разстройство е с по-изразена тежест в сравнение с ПД и ДКН за сметка на когнитивната триада безпомощност, безнадеждност, малоценност и субективно възприемания когнитивен дефицит ( $p < 0,05$ ; табл. 10). За да се потвърди този извод обаче е необходимо по-задълбочено изследване при тази възрастова група и тази диагностична категория.

### **3.2. Субективно възприемана когнитивна дисфункция, тежест на депресията, суициден риск и когнитивни симптоми**

В нашата извадка стойностите на PDQ-D5 корелират правопрпорционално и изразено с тежестта на депресия (табл. 23). Изследване на пациенти със субективно възприемана когнитивна дисфункция и депресия, лекувани с електроконвулсивна терапия, показва, че след подобряване на депресията се подобрява и субективно възприеманата когнитивна дисфункция (Coleman et al, 1996). Корелацията между субективно възприеманата когнитивна дисфункция и тежестта на депресията се подкрепя и в други проучвания (Minett et al, 2008). В нашата извадка от приложения корелационен анализ се вижда, че стойностите на PDQ-D5 корелират правопрпорционално и изразено със скалите използвани за оценка на тежестта на депресия – оценъчна (HDRS24) и

самооценъчна (GDS15) ( $p < 0,001$ ) (табл. 23), като след прилагането на множествения регресионен анализ тази тенденция се запазва при GDS15. По отношение на суицидния риск, оценен като категориална величина, не се установява статистически значима разлика на стойностите на PDQ-D5 в групата на тези, които имат, спрямо тези, които нямат такъв риск (табл. 22). От друга страна, суицидната субскала от GDS15 (GDSsuic) корелира изразено с PDQ-D5 за разлика от умерената корелация на айтема за суицид от скалата на Хамилтон (HDRSsuic) (табл. 23). Както вече се спомена, GDSsuic отчита предимно когнитивни симптоми при депресия, които в значителна степен се припокриват с когнитивната триада на Бек (Heisel et al, 2010). Същевременно твърдението, което отчита суицидния риск - HDRSsuic отговаря на директното назоваване на суицидни мисли, намерения и текущи опити. В проучване на Van Gastel et al (1997) сред пациенти в средна възраст се установява, че твърденията с най-голяма прогностична роля за суицидно мислене са безнадеждност, потиснатост, чувство за вина, намален интерес и ниска самооценка. Тези симптоми са предиктори за суицидни мисли при 43% от изследваните пациенти, но без да са свързани със суицидни опити. Очевидно субективно възприеманата когнитивна дисфункция, оценена с PDQ-D5, е в много по-голяма степен свързана със суицидните мисли, отколкото с реализирането на суицидните опити в късна възраст, за което вероятно се изисква и мотивация, планиране и решителност. Данните от различни проучвания обаче са противоречиви по отношение на връзката между суицидни мисли и суицидно поведение. Според други автори по-високите резултати на субективните скали говорят за повече суицидни опити (Grunebaum et al, 2005; Mann et al, 1999). Разликите с нашите резултати могат да се дължат на големия възрастов диапазон в тези проучвания, а така също и на използването на различни инструменти за оценка на суицидни мисли. Резултатите от корелационния анализ показват, че емоционално мотивираните когнитивни нарушения (HDRScog), които до голяма степен се припокриват с GDSsuic, корелират силно с PDQ-D5 (табл. 23). След прилагането на множествен регресионен анализ се вижда, че факторите UCLA-LS, HDRScog, GDS15 и наличието на диагноза БД се запазват като значими и корелират правопрпорционално със субективно възприетия когнитивен дефицит (табл. 24; фиг. 10). И в литературата се намира връзка между емоционално наситените когнитивни нарушения, депресия и субективно възприеманата когнитивна дисфункция сред възрастните (Crane et al, 2007). Хипотезата, която се обсъжда в изследването на Crane et al. (2007), е, че негативното мислене служи като медиатор между депресивните симптоми и субективно възприеманата когнитивна дисфункция. Резултатите от PDQ-D5 отразяват емоционалната оценка на пациента за неговото

представяне, пречупено през негативния му когнитивен стил, т.е. **значение има не как се представя обективно пациентът, а как си „мисли”, че се представя.**

Още по-сложна изглежда връзката между депресия, самота и когнитивно функциониране при възрастни хора (Carrasco et al, 2020). Липсата на семейна и особено на социална подкрепа, както вече стана ясно от анализиранияте по-горе резултати, безспорно засилва самотата в късна възраст, но наличието на депресия допълнително влияе върху това усещане и в много по-голяма степен блокира когнитивното функциониране. В нашето проучване колкото по-изразена е самотата, толкова по-високи са стойности на PDQ-D5 (табл. 24; фиг. 10). Следователно самотата може да се разглежда като социална категория, определена от различни обективни социо-демографски фактори, като емоционална категория, свързана с тежестта на депресията и като когнитивно-оценъчна категория, водеща до субективна дисфункция, оценена посредством PDQ-D5. За да бъдат разграничени тези компоненти е уместно изследването на самотата и по време на ремисия.

Може да се заключи, че PDQ-D5 е функция от емоционалното и психосоциално функциониране, но по-скоро отразява актуалното депресивно състояние и корелира в значителна степен със субективното преживяване за самота, емоционално-когнитивните симптоми при депресия и самооценъчния инструмент GDS15.

### **3.3. Субективно възприемана когнитивна дисфункция и влиянието на диагнозата и тежестта на депресията върху различните когнитивни домейни**

Съществуват различни хипотези за връзката между депресия и когниция. Моделът на Мейберг за депресия предполага грешка в координирането на взаимовръзките на различни кортико-лимбични пътища по време на депресия. Според този модел префронтални и париетални зони и части от лимбичната система участват в медиацията на нарушеното внимание и екзекутивните функции, докато вентралните лимбични зони участват в медиацията на циркадните и вегетативни аспекти на депресията (Mayberg et al, 1999). Арнаудова-Жекова (2015) в своята книга „Въведение в психиатрията на напредналата и късната възраст” също обяснява връзката между депресията и неврокогницията, като споменава за нарушение във взаимоотношенията между големи мозъчни мрежи (Salience network (SN); Default mode network (DMN); Executive network (EN). DMN е активна при покой и отговаря за руминативното мислене и когнитивните симптоми при депресия, SN е мотиватор и връзка с EN, която от своя страна отговаря за екзекутивните функции и вниманието. По време на депресия липсва въвличането на EN и

пациентът остава на ниво DMN, или на негативното мислене, без адекватно рационално поведение чрез решаване на проблема (Menon, 2011). Разбира се, нарушенията в тези процеси не са приоритет само на късната възраст, но вероятно тук промените са по-изразени. На базата на тази информация се анализираха различните айтеми на PDQ-D5, отразяващи различните когнитивни домейни (екзекутивни функции, внимание/концентрация, проспективна и ретроспективна памет), за да се установи дали и субективно възприеманата когнитивна дисфункция е за сметка на екзекутивни функциите, вниманието и концентрацията.

В литературата не се намира много информация за субективно възприеманата когнитивна дисфункция на **екзекутивните функции** по време на депресия при възрастни. В някои проучвания обаче се установява, че субективно възприеманите нарушения на екзекутивните функции корелират с тежестта на депресията повече отколкото с диагнозата, особено в късна възраст (Duggan et al, 2017; Lawrence et al, 2013). Този резултат се установява и в нашето проучване, където тежката депресия статистически значимо се различава от лека и умерена депресия за разлика от сравнително еднаквото субективно възприемане за нарушение на екзекутивните функции при различните диагнози (фиг. 11 и 12; табл. 25). Следователно екзекутивните функции като когнитивен домейн, оценен субективно, зависят повече от тежестта на депресия, отколкото от диагнозата.

Другият разгледан когнитивен домейн е **внимание/концентрация**. При пациенти с депресия се забелязват трудности при поддържане на вниманието и неговото превключване (Vasques et al, 2011). Всъщност селективното внимание е част от екзекутивните функции и тяхното увреждане може да доведе и до неговото нарушение (Channon & Green, 1999). В азиатско проучване, при което е използван PDQ-D5 при пациенти с депресия в млада възраст, се установява, че най-засегнато е вниманието (Srisurapanont et al, 2015). В нашето проучване вниманието е най-увредено при БД за разлика от ПД и контроли ( $p < 0,05$ ) и достига гранично ниво на значимост в сравнение с ДКН ( $p = 0,059$ ) (фиг. 11; табл. 25). Логично възниква въпросът дали субективно възприеманата дисфункция на вниманието при пациенти с депресия в млада възраст е предиктор за БД. В литературата при изследване на вниманието с обективни скали се установяват дефицити във всички фази на БАР (Vora et al, 2009). Всъщност обективното нарушение на вниманието при депресия се смята за маркер на БД, а нарушението на екзекутивните функции – за маркер на ПД (Maalouf et al, 2010). Може да се допусне, че и субективно възприеманата дисфункция на вниманието е маркер за БД, защото

статистически значимо се различава от другите групи. При отчитане на тежестта на депресията в литературата не се среща субективно възприемана дисфункция на вниманието при лека или умерена депресия (Srisurapanont et al, 2015). В нашето изследване леката депресия статистически значимо се различава от умерената и тежката, но не и от контролите ( $p < 0,05$ ) (фиг. 12; табл. 25). Може да се заключи, че умерената и тежка депресия, независимо от диагнозата, се извява със субективно възприемана дисфункция на вниманието и концентрацията при възрастни пациенти с депресия.

**Проспективната памет** е припомняне на планирано в миналото бъдеще действие. В нашето изследване и трите диагностични групи не се различават помежду си, но значимо се различават от контролите ( $p < 0,05$ ), като разликата между ДКН и контроли достига само гранично ниво на значимост ( $p = 0,084$ ) (фиг. 11; табл. 25). По отношение на клиничната тежест единствено засягането на проспективната памет при тежка депресия статистически значимо се различава от контроли ( $p < 0,05$ ) (фиг. 12; табл. 25). В литературата такива находки се обясняват с липсата на инициативност на пациентите с тежка депресия и с липсата на възможност да разпределят вниманието върху външните ресурси, за да поддържат проспективната памет. Тези пациенти не могат да задържат и да отчитат външните стимули, припомнящи за извършване на задачата (Channon & Green, 1999). За да функционира правилно проспективната памет, трябва да са съхранени и екзекутивните функции. Проспективната памет е функция на префронталния кортекс (Bisicchi, 1996) и може да се разглежда като ретроспективна и проспективна/екзекутивна функция (Cohen et al, 2001). Имайки предвид, че в нашето изследване няма статистически достоверна разлика между различните по тежест клинични групи и диагностичните групи по отношение на субективно възприеманата дисфункция на ретроспективната памет, може да се заключи, че засягането на проспективната памет при ПД, БД и при тежка депресия е за сметка на екзекутивните функции, особено при субективно оценяване. Въпреки че ретроспективната и проспективната памет обхващат много общи мозъчни региони, те представляват различни когнитивни операции. Субективно възприеманата дисфункция на **ретроспективната памет** не води до значително нарушение в ежедневно функциониране и дори да е обективно засегната, не представлява особен проблем за депресивните пациенти. При депресия се нарушава top-down регулацията, която е необходима за осъществяване на проспективната, но не и на ретроспективната памет (Burgess et al, 2001). При ДКН субективно възприемана дисфункция на проспективната памет не се наблюдава, като резултатите са сходни с контролите. Вероятно за нарушения

на този когнитивен домейн се изисква продължително боледуване, което при ДКН очевидно е липсващо условие.

#### 4. Соматична коморбидност

В нашата извадка най-висок дял на **соматична коморбидност, разглеждана като дихотомна величина**, се среща в групата на депресия с късно начало (96,6%), която се отличава значимо не само от контролите, но и от останалите две диагностични групи ( $p < 0,05$ ) (табл. 26). Наличието на соматична коморбидност при ПД (при 86,3% от случаите) и БД (при 77,3% от случаите) е съпоставима и не се различава статистически значимо между тези две диагностични групи. Със значимо по-нисък относителен дял спрямо ДКН и ПД са контролите ( $p < 0,05$ ), но не и спрямо БД (табл. 26). Полученият резултат е твърде различен от данните в литературата за значимо по-голяма коморбидност при пациенти с БАР в сравнение с контроли в средна възраст (Vobes, 2010). Наред с това се обсъжда и хипотезата, че пациентите с БАР имат скъсена продължителност на живот, дължаща се на различни телесни заболявания и/или самоубийство и изглежда това е причина БАР да се среща по-рядко в късна възраст, а клинично проявените случаи да са част от т.нар. „оцеляла кохорта” (Hansen et al, 2018; Hoang et al, 2011; Kodesh et al, 2012). Вероятно участващите в нашето изследване пациенти биха могли да се разглеждат като част от подобна кохорта, още повече, че средната възраст на начало на заболяването от 45,5 год. (каквато е средната възраст на дебюта при изследваните от нас пациенти) е относително късна начална възраст за БАР. Разбира се, тук влияние оказват и други фактори като подкрепа от близки, време прекарано в ремисия, а така също и брой депресивни епизоди, както и вероятно по-скъсена продължителност на лечение с атипични антипсихотици и тимостабилизатори. Последните също могат да се разглеждат като рискови фактори за метаболитен синдром и за последващи ендокринни и ССЗ (Laurson et al, 2013; Meyer, 2002). Друго обяснение за този резултат е negliжирането на соматичното състояние и нерегистриране на соматична коморбидност при тази група. Престоят в отделението на възрастни пациенти обаче е свързан с подробен соматичен и неврологичен статус и изследвания и рискът от пропускане на коморбидно състояние е незначителен.

Донякъде по-голям интерес представлява евентуалната „соматична” генеза на ДКН с оглед на почти 100-процентовата коморбидност (табл. 26). Думата „соматична” е в кавички, защото ако приемем соматичната болест при тези пациенти като етиологичен

фактор, то депресията ще е по-скоро следствие и/или клинична изява на соматичното заболяване. Всъщност това предположение е обосновано, защото най-големият дял (79,3 %) от соматичната коморбидност при ДКН е за сметка на ССЗ (табл. 28). Множество проучвания в литературата с различни невроизобразителни методи търсят разлики в настъпилите промени в мозъчния паренхим между депресия с ранно и с късно начало. Открива се, че при депресия с късно начало има перивентрикуларен хиперинтензитет и дълбоко мозъчни хиперинтензни зони значимо много повече отколкото при депресия с ранно начало (Salloway et al, 1996). Този вид промени в мозъка обикновено са следствие на лошо контролирани ССЗ. Съдовата депресия е обект на много изследвания, особено от Alexopoulos, които обръщат внимание и на дисекзекутивния синдром (Alexopoulos, 1997; Alexopoulos, 2001; Taylor et al, 2004). В настоящото изследване е използван само MMSE за обективна неврокогнитивна оценка, като допълнителен скрининг за потвърждаване на диагнозата депресия и изключване на дегенеративно заболяване. В литературата обаче са налице множество публикации, свързани с късната проява на депресия като част от МСБ (Kales et al, 2005; Krishnan et al, 2004; van Agtmaal et al, 2017). Може би наличието на невроизобразително изследване и/или проследяване на пациентите ще даде по-ясен поглед върху последващата диагностична валидност и надеждност. Но тъй като изследването е срезово, това може да е обект на по-нататъшни проучвания в тази област. В нашето изследване относително голям е дялът на ССЗ и при групата с ПД. Тук обаче може да се мисли за влиянието на депресията върху ССС поради по-изразената продължителност на боледуване на пациентите с РДР и наличието само на депресивен полюс. Редица публикации сочат, че наличието на депресия води до повишен риск от развитие на ССЗ (Dhar & Barton, 2016; Hare et al, 2014). Също така участие в патофизиологичните промени по време на депресия имат и факторите на хроничното възпаление, а те от своя страна водят до влошаване на сърдечно-съдовия статус (Alesci et al, 2005). Други причини за високата коморбидност със ССЗ при тези болни могат да бъдат и занемаряване на соматичното състояние, хронично покачване на кръвното налягане вследствие нелекуване на депресивния епизод, липса на социална подкрепа и недобър хранителен и физически режим (Hansen et al, 2016). Тези много често подценявани рискови фактори водят до сериозни соматични увреди.

Относителният дял на **ендокринните заболявания** при изследваните пациенти е около 20% при всички групи с изключение на БД, където той е само 9%, въпреки че това различие не достига статистическа значимост (табл. 28). Този резултат се различава от данните в литературата за висок дял на ЗД тип 2 при пациенти с БАР поради обезитас,

често изписване на атипични антипсихотици и нарушение по оста хипоталамус – хипофиза – надбъбрек (Daban et al, 2005; Masand et al, 2005). Както вече се спомена, вероятно по-късното начало на БАР в нашата извадка и по-кратката експозиция на атипични антипсихотици могат да имат значение за този нисък дял. Всъщност, най-висок дял ендокринни заболявания сред изследваните от нас пациенти се среща при ПД (28,8%). Депресията се смята за рисков фактор за отключване и на ендокринни заболявания, особено на захарен диабет (Golden et al, 2008). Проучване в Балтимор на 1 715 човека показва, че наличието на голям депресивен епизод е свързано с 2 пъти по-висок риск за развитие на захарен диабет през следващите 13 години (Eaton et al, 1996). Метаанализ на 11 епидемиологични проучвания открива, че при хора с диабет тип 2 без налична депресия рискът за развитие или рецидив на депресивен епизод се покачва с 1,24 пъти (Nouwen et al, 2010). Поради тази причина при възрастни с диабет също трябва да се има предвид повишен риск от развитие на депресия. В нашето изследване друго често срещано ендокринологично заболяване, особено сред жените, е хипофункция на щитовидната жлеза. Депресията като клинична изява на хипотиреоидизъм е известна, но пациентите в нашето проучване са със стабилен тиреоиден статус и на поддържаща заместителна терапия, поради което не може депресията да се интерпретира като проява на тази ендокринна патология. В проучване на Panicker et al (2009) се установява, че при пациенти с хипотиреоидизъм и на заместителна терапия с тироксин (при стабилен тиреоиден статус) се среща по-често депресивно и тревожно разстройство, отколкото при здрави контроли. Друго проучване показва, че сред възрастното население не се намира повишена болестност от депресивно разстройство при хора на терапия с тироксин, но при наличие на депресия при тези пациенти е необходима по-масивна антидепресивна терапия (Kramer et al, 2009).

В нашата извадка най-голям дял коморбидни **неврологични заболявания** се намира в групата на ДКН (20,7%), следвана от тази на ПД (13,8%). БД и контролите са със сходни резултати (9,1% и 8%) (табл. 28). В неврологичната коморбидност най-висок дял имат дисковите хернии и световъртежът от централен произход. Разбира се, световъртежът може да се тълкува и като соматична анксиозност, а дисковите хернии като случайна находка при посещение на невролог с оглед изясняването на оплаквания, които всъщност са с депресивна генеза. Освен това депресията понижава болковия праг и става причина за обостряне на болковия синдром в рамките на периферни неврологични заболявания. В проучване на Kroenke et al (1994) се установява, че най-често срещаните соматични оплаквания при хора с депресия са болки в гърба, мускулно-скелетни

оплаквания, инсомния, болка в гърдите, замайване и умора. В литературата се обсъжда и двупосочна връзка между хронична болка и депресия - хроничната болка може да бъде предиктор за депресия и обратното (Cho et al, 2006; Fishbein, 1997; Karp et al, 2010).

По отношение на **броя на различните коморбидни соматични заболявания** трите диагностични групи не се различават значимо помежду си, въпреки че най-много са при ПД и най-малко при БД. Контролите имат значимо по-ниски стойности спрямо ПД и ДКН, но не и спрямо БД ( $p < 0,05$ ) (табл. 27). Отчитайки високия дял на ССЗ и ендокринни заболявания при ДКН и ПД, този резултат изглежда логичен. ССЗ и ендокринните заболявания са взаимно свързани, обикновено хронични и водят до или са следствие на депресивно разстройство (Huang, 2010). Друга причина за по-високата коморбидност в групата на ДКН е посещението на множество медицински специалисти за различни оплаквания при вече започнал депресивен епизод със соматична симптоматика и липса на психиатричен опит (Lacruz et al, 2012). В проучване на Kramer-Ginsberg et al (1989) се установява, че 60 % от постъпилите в психиатрично отделение възрастни пациенти с депресия са били със соматични оплаквания, без да споменават за потиснато настроение. В нашето проучване соматичните оплаквания са оценени с въпроси от HDRS24 (HDRSsom) и не се намира статистически значима корелация между HDRSsom и броя на соматичните заболявания (коефициент на Spearman  $\rho = 0,126$ ,  $p = 0,152$ ). Най-честото оплакване е от сухота в устата (соматичен айтем 11), неспецифичен симптом, който може да се тълкува и като страничен ефект от приеманите преди хоспитализацията медикаментите. Другите две твърдения, 13 и 15, оценяват усещане за тежест и умора (твърдение 13) и по-скоро неуместни притеснения за здравето (твърдение 15), отколкото конкретни соматични оплаквания. Може да се заключи, че по-скоро соматичните айтеми от скалата на Хамилтън не се припокриват с реалните соматични оплаквания при съответните телесни болести. Това прави този инструмент подходящ за използване в късна възраст и опровергава критиките, че наличието на соматични айтеми дава фалшиво по-високи резултати (Holroyd et al, 2000).

**При разглеждане на депресията съобразно нейната тежест** (лека, умерена, тежка) се вижда, че пациенти с умерена и тежка депресия са със значимо по-висок дял съпътстващи заболявания спрямо контролите ( $p < 0,05$ ), докато пациентите с леко изразена депресия не се различават от контролите **по наличие на съпътстващи заболявания** (табл. 29). Следователно, колкото по-тежка е депресията в късна възраст, толкова по-голяма е вероятността да има съпътстващо телесно заболяване, което изглежда се явява

усложняващ фактор в клиничния ход на депресията в късна възраст. Такава тенденция се наблюдава и в други проучвания (Lee et al, 2001; Niti et al, 2007). Причините за по-голяма тежест на депресивния епизод при наличие на соматично заболяване не са напълно изяснени, като могат да се имат предвид множество фактори. Един от тях е приемането на хроничното заболяване като стресогенно събитие, което води до негативна промяна в стила и начина на живот (Hollingshaus et al, 2012) и съответно влошава депресията. Друг фактор са общите патофизиологични механизми между депресия и соматично заболяване, особено при ССЗ (повишена реактивност на тромбоцитите, намалена вариабилност на сърдечната честота и повишени проинфламаторни маркери) (Иванова – Генова и съавт., 2015; Иванова – Генова и съавт., 2016; de Jonge et al, 2010; Mihailova et al, 2016; Mittag and Meyer, 2012). В литературата се съобщава и за силна връзка между хроничната болка и депресията. Всъщност пациентите с хронична болка са с по-голям риск от развитие на тежък депресивен епизод (Fishbain et al, 1997). Хроничната болка може да бъде предиктор за разгръщане на депресия, но и депресията може да бъде условие за наличието на хронична болка (Maletic et al, 2009). Също така със задълбочаване на депресивния синдром се занемарява и физическото състояние, така че връзката между тежест на депресия и наличие на соматично заболяване е двупосочна (Hansen et al, 2016).

**По отношение на броя на коморбидни заболявания** контролите имат значимо по-ниска средна стойност от останалите, разделени по тежест групи ( $p < 0,05$ ), които не се различават помежду си (табл. 30). В литературата също се открива засилване на депресивните симптоми при наличието на повече соматични заболявания (Murrell et al, 1983). Друго срезово проучване, проведено от Alvarenga et al (2012) при 503 възрастни, показва, че повече депресивни симптоми има при тези с по-голям брой хронични заболявания. Ferreira & Tavares (2013) откриват същата зависимост, като намират, че по-изразена е връзката между броя на коморбидни заболявания и депресия при жените. Следователно, наличието на повече от едно соматично заболяване в тази възраст може да се тълкува като предиктор за разгръщане на депресивен епизод.

## VI. ИЗВОДИ И ПРИНОСИ

### Изводи

1. Най-често поставяната диагноза при хоспитализирани депресивни пациенти в късна възраст е ПД, като ДКН, възникнала за първи път на възраст  $\geq 65$  г., е вероятно закъсняло фенокопие на ПД и има по-благоприятен семеен, социален и образователен профил.

2. Относително късно възникналите афективни разстройства дават основание да се мисли за наличието на „социални продроми“, свързани със семейно и социално функциониране и образование, които са относително независими и предшестват проявите на болестта, без да са в тесния смисъл на думата житейски събития.

3. Афективните разстройства в късна възраст са с по-късно начало и със сходно протичане независимо дали са би- или униполярни, но се запазва тенденцията за значимо по-голяма рекурентност и по-изразена генетична предиспозиция при БАР, като възрастта има повече патопластично, а не етиологично влияние.

4. Върху интензивността на преживяването за самота, оценено чрез UCLA-LS при пациенти с депресия в късна възраст, образованието, семейното положение и клиничната диагноза не оказват влияние. Междуполови различия по отношение на преживяването за самота не се наблюдават с изключение в групата на ПД, където женският пол се явява по-скоро рисков фактор. В тази група липсата на обективна подкрепа е също рисков фактор за по-изразена самотност.

5. Преживяването за самота не се различава между лека и умерена по тежест депресия и контролната група, но нараства рязко и значимо при тежко изразена депресия. Следователно самотата следва да се разглежда като функция на клиничната тежест (а не на диагнозата), т.е. като state-маркер.

6. Суицидният риск не корелира с диагнозата, но се влияе от тежестта на депресията и от обективната психометрична оценка (HDRSsuic). Суицидната нагласа като самооценка (GDSsuic) не корелира с диагнозата, също зависи от тежестта на депресията, но няма отношение към реализирането на суицидното поведение (няма значими различия по тази субскала между пациентите с или без суициден риск/суицидни опити).

7. Глобалната тежест на субективно възприеманата когнитивна дисфункция е най-изразена при БД. Въпреки това PDQ-D5 корелира повече с интензивността на

възприеманата самота, присъствието на когнитивни симптоми при депресия (HDRScog) и клиничната тежест, отколкото с диагноза, възраст, продължителност и ход на боледуване.

8. Най-изразена съпътстваща соматична коморбидност има в групата на ДКН, и то предимно за сметка на ССЗ, като вероятно за двете състояния има сходни патофизиологични механизми. Връзката между депресия и соматична болест е двупосочна, като при ПД може да се мисли за депресията като причина и/или рисков фактор за соматична болест, а при ДКН соматичната болест предхожда депресията и вероятно има значителен патогенетичен принос.

9. ДКН и ПД си приличат повече по преобладаване на соматичната коморбидност и се отличават значимо от БД и контроли, като най-ниска съпътстваща коморбидност се установява при БД, която не се отличава значимо от контролите.

## **Приноси**

### **Научнотеоритични приноси:**

1. Открити са различни компоненти на преживяването за самота в разгледаните диагностични групи. Преживяването за самота корелира със субективно възприеманата когнитивна дисфункция (PDQ-D5) при всички диагностични групи, с обективно оценените когнитивни симптоми при депресия (HDRScog) и с наличието на суицидни мисли, особено при ДКН. Следователно на самотата следва да се гледа като на емоционално мотивирано когнитивно нарушение.
2. Четирите когнитивни домейна на PDQ-D5 имат различна тежест и различен принос към депресивното боледуване както в различните диагностични групи, така и в различните клинични групи, формирани по тежест. Може да се предположи, че PDQ-D5 е уместно да се прилага при различни възрастови групи и при всички депресивни състояния, независимо от диагностичната им принадлежност.
3. Най-изразени са промените и най-чувствителни различията при екзекутивните функции, като трите диагностични групи не се различават помежду си, но промените са значимо по-изразени при тежка депресия. Когнитивният домейн внимание и концентрация е най-сериозно засегнат при БД и значително се влияе от нарастващата тежест на депресивното състояние.

4. Пациентите с нововъзникнала депресия в късна възраст, независимо от клиничната тежест, нямат нарушения в проспективната памет, различни от тези при контролите. Същият резултат се наблюдава и при лека и умерена депресия. Вероятно ДКН е по-лек вариант на ПД, в която отсъстват мнестични когнитивни нарушения въпреки късното начало. Нарушенията на ретроспективната памет са по-скоро възрастово обусловени, вероятно се срещат и при здравите контроли в късна възраст и не са диагностично обусловени от наличието на депресия и/или от нейната клинична изразеност.

#### **Научноприложни приноси:**

1. Установено е влиянието на комплекс от социо-демографски, анамнестични и клинични фактори върху боледуването от депресия в късна възраст и нейната тежест.
2. За първи път се използва PDQ-D5 при пациенти в късна възраст и при пациенти с депресия в рамките на биполарно афективно разстройство.
3. Очертаха се значими различия между суицидно мислене и суицидно поведение в тази възрастова група, като върху суицидните нагласи и суицидния риск влияят различни психосоциални и клинични фактори.

#### **Приноси с потвърдителен характер:**

1. Установи се силна и правопрпорционална корелация между скалата GDS15 и скалата HDRS24 при възрастни пациенти, боледуващи от депресия у нас.
2. Потвърждава се значителна соматична коморбидност за сметка на ССЗ при ДКН.

## ОГРАНИЧЕНИЯ И ВЪЗМОЖНОСТИ ЗА БЪДЕЩИ РАЗРАБОТКИ

Пациентите не са изследвани по време на ремисия, което значително затруднява някои от направените заключенията по отношение на когнитивните симптоми и връзката им с рецидивирането на афективното разстройство. Оценката на обективната подкрепа е на описателен принцип, като дихотомна величина и не са използвани стандартизирани инструменти за нейното отчитане. Във връзка с наличието на емоционална и социална компонента на този фактор, психометричната оценка вероятно би довела до доста по-задълбочени анализи и резултати в тази насока. Друго ограничение, което може да бъде обект на бъдещи разработки, е изследването на обективни когнитивни нарушения със съответни неврокогнитивни тестове и сравняването на резултатите със субективно възприеманата когнитивна дисфункция по време на депресия в късна възраст. Допълнителното провеждане на невроизобразителни изследвания на участващите пациенти би придало завършек на оценката на когнитивната функция и влиянието на невродегенеративните промени при депресия в късна възраст.

## **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Депресията в късна възраст, независимо от диагностичната група и тежест има специфични клинични характеристики. Засягането на когнитивно-афективната сфера оказва значимо влияние върху тежестта на депресия и се влияе от различни психосоциални фактори. Откриването на тези фактори би подпомогнало по-доброто и навременно разпознаване на депресивните състояния, както и по-организиран и комплексен подход към терапия и прогноза при депресията в късна възраст и съответно би довело до значително редуциране на терапевтичните неуспехи и смъртност в тази възрастова група (чрез намаляването на успешни суицидни опити и на negliжирането на соматичното състояние вследствие присъствието на депресия).

## Резюме

**Въведение:** Депресията в късна възраст представлява сериозен здравословен и социален проблем. Тя води до влошено качество на живот не само на пациентите, но и на техните семейства, повишена смъртност (директна чрез повишаване на суицидният риск и индиректна чрез усложняване предимно на съдовите заболявания) и хронифицира дори при подпрагова симптоматика. При депресия се проявяват различни по изразеност когнитивни нарушения, които могат да бъдат оценени чрез неврокогнитивни тестове. Налице е обаче и субективна оценка на когнитивната дисфункция, която корелира точно с нарушеното ежедневно функциониране по време на депресия и също може да бъде обективизирана. В много случаи дори не се намира съответствие между съобщаваното субективно усещане за когнитивно нарушение и обективното. Според когнитивния модел за депресия на Бек негативното мислене играе съществена роля в поддържане и задълбочаване на депресията. За депресията в късна възраст е характерно влиянието на повече психосоциални фактори, преживяването за самота и негативните възгледи и очаквания. Идентифицирането на тези фактори би било полезно при определяне на терапевтично поведение и прогноза при боледуването от депресия в късна възраст.

**Целта** на настоящото проучване е да обективизира влиянието на социо-демографски и анамнестични фактори върху депресията в късна възраст и да определи специфични клинични маркери, характеризиращи тежестта и вида на афективното разстройство в тази възрастова група.

**Материали и методи:** Проучването има натуралистичен срез дизайн, като включва 131 пациенти и 50 контроли  $\geq 65$  год. възраст. Всички 181 участници бяха разделени според диагнозата: Депресия с късно начало (ДКН), първи депресивен епизод след 65 годишна възраст (n=29); РДР – пореден депресивен епизод/периодична депресия с ранно начало (ПД) (n=80); БАР – депресивен епизод/биполярна депресия (БД) (n=22); контроли (К) (n=50) и според тежестта на депресия оценена с Hamilton Depression Rating Scale 24: с лека депресия (n=21), резултат от 10 до 19; с умерена депресия (n=51), резултат от 20 до 29; с тежка депресия (n=59), резултат от 30 до 76; и отново сравнени с контроли (К) (n=50). Диагнозата беше поставена чрез структурирано интервю M.I.N.I. от поне двама психиатри. Пациентите бяха оценявани социо-демографски и анамнестично. Клинична оценка на състоянието, беше направена с разширен набор от клинични скали: Mini Mental State Examination (MMSE), Clinical Global Impression-Severity/Improvement Scale (CGI-S/I),

Hamilton Depression Rating Scale 24 (HDRS24), Geriatric Depression Scale 15 (GDS15), Perceived Deficit Questionnaire-Depression 5 (PDQ-D5) и University of California, Los Angeles-Loneliness Scale (UCLA-LS). Допълнително бяха анализирани сбора от айтеми 22, 23 и 24 от HDRS24 (HDRScog); суицидната субскала от GDS15 – сбор от айтеми 3, 7, 11, 12 и 14 (GDSsuic); айтем 3 от HDRS24 (HDRSsuic); сбор от айтеми 11, 13 и 15 от HDRS24 (HDRSsom); айтеми 2, 15 и 20 от HDRS24 (HDRSdel) и отделните айтеми на PDQ-D5. MMSE, PDQ-D5, UCLA-LS и GDS15 бяха приложени и при контролна група. Данните бяха въведени и обработени със статистическите пакети IBM SPSS Statistics 25.0. и MedCalc Version 14.8.1.

**Резултати:** Пациентите с БД имат съпоставима продължителност на боледуване спрямо ПД, имат повече фази - 6,05 ( $\pm 2,63$ ) в сравнение с ПД - 5,20 ( $\pm 3,69$ ) ( $p < 0,05$ ) и по-честа фамилна обремененост от ДКН ( $p < 0,05$ ), но не и от ПД. БД има най-високи стойности по скалата PDQ-D5 - 10,41 ( $\pm 3,78$ ) ( $p < 0,05$ ) в сравнение с ПД, ДКН и контроли. PDQ-D5 корелира значимо с HDRS24 ( $r = 0,516$ ) и с GDS15 ( $r = 0,554$ ) ( $p < 0,001$ ). Резултатите от отделните домейни от PDQ-D5 показват, че екзекутивни функции и внимание/концентрация са най-засегнати в сравнение с контроли, особено при тежка депресия и БД ( $p < 0,05$ ). Тежестта на PDQ-D5 корелира значително с HDRScog, GDS15, HDRS24, UCLA-LS, GDSsuic и най-слабо с HDRSsuic. След прилагане на множествен линеен регресионен анализ бе генериран модел ( $R^2 = 0,489$ ,  $p < 0,001$ ) показващ, че с най-голямо влияние върху PDQ-D5 е показателят UCLA-LS, следван от HDRScog и тежестта на депресия, оценена чрез GDS15. С най-малко влияние е диагнозата БД. Преживяването за самота корелира с тежестта и синдромния профил на депресията по аналогичен начин в ДКН и ПД, което отразява тяхното клинично сходство. За разлика от тях при БД самотата корелира изразено единствено със скалата PDQ-D5. След прилагането на множествен линеен регресионен анализ върху самотата значително влияние оказват GDSsuic при ДКН и HDRScog при ПД, като в тази диагностична група по-изразената самота е функция от женския пол и липсата на обективна подкрепа. При БД PDQ-D5 запазва своето влияние върху UCLA-LS. Със значимо най-висок дял соматична коморбидност спрямо всички останали групи са пациентите с ДКН ( $p < 0,05$ ).

**Заключение:** Профилът на боледуване от депресия в късна възраст се влияе повече от тежестта на клиничната картина, отколкото от диагностичната категория, като най-осезаемо е засягането на когнитивно-афективната сфера при тежка депресия за сметка на екзекутивните функции и внимание/концентрация и емоционално мотивираните когнитивни нарушения. Самотата в тази възраст може да се разглежда като част от

клиничната картина на тежка депресия и като емоционално мотивирано когнитивно нарушение, като се влияе от различни фактори в различните диагностични групи.

## Summary

**Introduction:** Late-life depression is a serious health and social problem. It leads to impaired quality of life for both the patients and their families, increases mortality (directly, by increasing the suicidal risk, and indirectly, by complicating vascular diseases in particular) and, becomes chronic even in cases with subthreshold symptomatology. Depression manifests with different types of cognitive impairments that can be assessed objectively by neurocognitive tests. However, there is also a subjective assessment of cognitive dysfunction that correlates more specifically with impaired daily functioning during depression and can also be objectified. In many cases, reported subjective perception does not correlate with the objective assessment of cognitive impairment. According to Beck's cognitive model of depression, negative thinking also plays an essential role in maintaining and worsening depression. Late-life depression is more related to psychosocial factors, the experience of loneliness, and negative attitudes and expectations rather than to the type of depression. Identifying these factors would help determine the therapeutic behaviour and prognosis in the course of late-life depression.

**The aim** of the current study was to objectify the impact of socio-demographic and clinical factors on late-life depression and to determine specific clinical markers, characterising the severity and the type of the affective disorder in this age group.

**Materials and Methods:** The study had a naturalistic, cross-sectional design and included 131 patients and 50 controls aged  $\geq 65$  years. All 181 participants were divided due to the diagnosis: patients with late-onset depression (LOD), first depressive episode occurred after the age of 65 years ( $n=29$ ); with recurrent depressive disorder/unipolar depression (RDD/UD) with early onset ( $n=80$ ); with bipolar depression (BD) ( $n=22$ ); controls (C) ( $n=50$ ), and according to the severity of depression as assessed by the Hamilton Depression Rating Scale 24: patients with mild depression ( $n=21$ ), results from 10 to 19; with moderate depression ( $n=51$ ), results from 20 to 29; with severe depression ( $n=59$ ), results from 30 to 76; and controls ( $n=50$ ). The diagnose was confirmed with the structured interview M.I.N.I. by at least two psychiatrists. Socio-demographic and clinical characteristics were also assessed. The clinical assessment was made with the following scales: Mini-Mental State Examination (MMSE), Clinical Global Impression-Severity/Improvement Scale (CGI-S/I), Hamilton Depression Rating Scale 24 (HDRS24), Geriatric Depression Scale 15 (GDS15), Perceived Deficit Questionnaire-Depression 5 (PDQ-D5) and University of California, Los Angeles-Loneliness Scale (UCLA-LS). Further, the sum of items 22, 23 and 24 from HDRS24 (HDRS<sub>scog</sub>); the suicide subscale from GDS15 – sum of items 3, 7, 11, 12 and 14 (GDS<sub>suic</sub>), item 3 from HDRS24 (HDRS<sub>suic</sub>), the sum of items 11, 13

and 15 from HDRS24 (HDRSsom), the sum of items 2, 15 and 20 from HDRS24 (HDRSdel), and the separate items from PDQ-D5 were assessed. MMSE, PDQ-5D, UCLA-LS and, GDS15 were applied also to the control group. Data were entered and processed with the IBM SPSS Statistics 25.0. and MedCalc Version 14.8.1 statistical packages.

**Results:** Patients with BD had a comparable duration of illness with patients with UD, had more episodes 6,05 ( $\pm 2,63$ ) than UD 5,20 ( $\pm 3,69$ ) ( $p < 0,05$ ), and more frequent family history than LOD ( $p < 0,05$ ) but not than UD; In BD there were higher scores of PDQ-5D 10,41( $\pm 3,78$ ) ( $p < 0,05$ ) and HDRScog 6,05( $\pm 3,51$ ) ( $p < 0,05$ ) as compared to UD and LOD. PDQ-D5 correlated significantly with HDRS24 ( $r = 0,516$ ), with HDRScog ( $r = 0,574$ ) and with GDS15 ( $r = 0,554$ ) ( $p < 0,001$ ). The results of the different domains of PDQ-D5 show that executive functions and attention/concentration are significantly more impaired in depression, especially in severe depression and BD ( $p < 0,05$ ), than in the control group. The severity of PDQ-D5 correlated significantly with HDRScog, GDS15, HDRS24, UCLA-LS, GDSsuic and, weakly with HDRSsuic. After applying multiple linear regression analysis, a model (adjusted R-square = 0.489,  $p < 0.001$ ) was generated indicating that the UCLA-LS severity had the greatest impact on PDQ-D5 followed by HDRScog and depression severity as assessed by GDS15. The diagnosis of BD had the least impact. The experience of loneliness correlated with the severity and the syndrome profile of depression in both LOD and UD, and this result reflects their clinical similarity. In BD, loneliness correlated significantly only with the PDQ-D5 scale. After applying multiple linear regression analysis, it was found that GDSsuic had a greater impact on loneliness in LOD as well as HDRScog in UD, and in this diagnostic group higher scores of UCLA-LS were registered in women and in patients with lack of objective support. In BD, PDQ-D5 preserved its impact on UCLA-LS. The prevalence of somatic comorbidity was significantly higher in the group of LOD than in the other groups ( $p < 0,05$ ).

**Conclusion:** The profile of late-life depression is more influenced by the severity of the clinical picture than by the diagnostic group. The cognitive-affective domain in severe depression, especially executive functions and attention/concentration and emotionally dependent cognitive experiences, is most severely affected. Loneliness in late life can be viewed as part of the clinical picture of severe depression and as an emotionally motivated cognitive dysfunction, and is subject to the influence of different factors in the different diagnostic groups.

## VII. Библиография

1. Арнаудова М, Балканска П. Глава 9. Психиатрия на късната възраст. В: Миланова В (ред.). Психиатрия – учебник за студенти по медицина и специализиращи лекари. София, Мед. и физк., 2013, 246-248.
2. Арнаудова-Жекова М. Въведение в психиатрията на напредналата и късната възраст. Варна, МУ - Варна, 2015а, 26-27.
3. Арнаудова-Жекова М. Въведение в психиатрията на напредналата и късната възраст. Варна, МУ-Варна, 2015, 230-234.
4. Балканска П. Психосоциална и здравна перспектива на остаряването – реалности и възможности за успешно стареене. Science and Technologies, Medicine, 2012, 2(1):164-168.
5. Иванова – Генова Е, Михайлова Сн, Миланова В и др. Ролята на цитокините и техните генетични вариации при депресивни разстройства. Обща медицина, 2016, 18(1):55-61.
6. Иванова – Генова Е, Михайлова Сн, Наумова Е и др. Връзка на генетичния полиморфизъм на тумор-некротизиращ фактор алфа с развитието на хипертонична болест при пациенти с депресия. Обща медицина, 2015, 17(3):26-30.
7. Иванова Е. Повишена тромбоцитна активност при пациенти с депресия и сърдечно-съдови заболявания. Сърдечно-съдови заболявания, 2017, 3:41-46.
8. Маринов П. Аспекти на скрининговата диагностика на депресивни и тревожни разстройства в общата медицинска практика в България. Варна, МУ – Варна, 2013, 45-56.
9. Марчев С. Вариабилност на сърдечната честота. Българска кардиология, 1997, (2):55-60.
10. Мехрабиан Ш, Райчева М, Стоянова К и др. Диагностични критерии на поведенчески вариант на фронтотемпорална деменция. Неврология и Невропсихология, 2017, (1):7-12.

11. Миланова В. Клинични характеристики на болни с афективни разстройства, включени в генетични изследвания (автореферат). София, 2006, 1-70.
12. Николов В. Маските на депресия. София, Шанс, 1993, 8-12.
13. Петрова Н, Райчева М, Мехрабиан Ш и др. Невропсихологични изследвания и съдови рискови фактори при пациенти след исхемичен мозъчен инсулт, Научни трудове на Русенския университет, 2012, 51(8.3):25-29.
14. Стоименова М. Депресия и тревожност в напреднала възраст. Ръководство за ранно откриване на тревожност и депресия в първичната помощ, общественото здраве и анализи, София, 2016, 119.
15. Стойнев Г. Ръководство. Основи на геронтологията и гериатрията. София, Мед. и физк., 1976, 223-250.
16. Стоянова В, Нацкова Ж. Депресия в късна възраст – социо-клинична значимост, разпознаване, видове. Медицинфо, 2015, (7):18-20.
17. Хранов Л. Депресия и сърдечно-съдови болести. Наука Кардиология, 2009, (2):94.
18. Aarslan D, Pålhlagen S, Ballard C et al. Depression in Parkinson disease—epidemiology, mechanisms and management. *Nat Rev Neurol*, 2012, 8:35–47.
19. Abe C, Liberg B, Song J et al. Longitudinal cortical thickness changes in bipolar disorder and the relation to genetic risk, mania, and lithium use. *Biol Psychiatry*, 2020, 87(3):271–281.
20. Akiskal H, Kelsoe J, Greenwood T. Factor Analysis of Temperament and Personality Traits in Bipolar Patients: Correlates with Comorbidity and Disorder Severity. *J Affect Disord*, 2017, 207(1):282–290.
21. Akiskal H, Pinto O, Lara D. Bipolarity in the setting of dementia: bipolar type VI. *Medscape Fam Med/PrimCare*, 2005, 6(2):1-4.
22. Alesci S, Martinez P, Kelkar S et al. Major depression is associated with significant diurnal elevations in plasma interleukin-6 levels, a shift of its circadian rhythm, and loss of

- physiological complexity in its secretion: clinical implications. *J Clin Endocrinol Metab*, 2005, 90(5):2522-2530.
23. Alexopoulos G, Hoptman M, Yuen G et al. Functional Connectivity in Apathy of Late-life Depression: A Preliminary Study. *J Affect Disord*, 2013, 149(0): 398–405.
  24. Alexopoulos G, Chester J. Outcomes of geriatric depression. *Clin Geriatr Med*, 1992, 2:363-376.
  25. Alexopoulos G, Meyers B, Young R et al. The course of geriatric depression with “reversible dementia”: a controlled study. *Am J Psychiatry*, 1993, 150:1693-1699.
  26. Alexopoulos G, Meyers B, Young R et al. ‘Vascular depression’ hypothesis. *Arch Gen Psychiatry*, 1997, 54(10):915–922.
  27. Alexopoulos G. The Depression-Executive Dysfunction Syndrome of Late Life: a specific target for D3 agonists? *Am J Geriatr Psychiatry*, 2001, (9):22–29.
  28. Alvarenga M, Oliveira M, Faccenda O. Depressive symptoms in the elderly: analysis of the items of the Geriatric Depression Scale. *Acta Paul Enferm*, 2012, 25(4):497-503.
  29. American Society of Health-System Pharmacists (ASHP). Therapeutic position statement on the recognition and treatment of depression in older adults. *Am J Health Syst Pharm*, 1998, 55(23):2514-2518.
  30. Andersen K, Lolk A, Kragh-Sørensen P et al. Depression and the risk of Alzheimer disease. *Epidem*, 2005, (16):233–238.
  31. Angst J, Preisig M. Course of a clinical cohort of unipolar, bipolar and schizoaffective patients. Results of a prospective study from 1959 to 1985. *Schweizer Arch fur Neurol und Psychiatr*, 1995, (146):5–16.
  32. Arnaoudova M, Todorova K. Diagnosis and assessment of depression in elderly patients with vascular cognitive disorder. 22nd European Congress of psychiatry, Munich, Germany. E-poster Walk Presentation. *Geriatric Psychiatry* 2, 2014.
  33. Arnold L. Gender differences in bipolar disorder. *Psychiatr Clin N Am*, 2003, 26(3):595-620.

34. Ausín B, Muñoz M, Martín T et al. Confirmatory factor analysis of the Revised UCLA Loneliness Scale (UCLA LS-R) in individuals over 65. *Aging Ment Health*, 2019, 23(3):345–351.
35. Baghai T, Varallo-Bedarida G, Born C et al. Classical Risk Factors and Inflammatory Biomarkers: One of the Missing Biological Links between Cardiovascular Disease and Major Depressive Disorder. *Int J Mol Sci*, 2018, 19(6):1740.
36. Balash Y, Mordechovich M, Shabtai H et al. Subjective memory complaints in elders: depression, anxiety, or cognitive decline? *Acta Neurol Scand*, 2013, 127(5):344–350.
37. Baldwin R. Delusional depression in elderly patients: characteristics and relationship to age at onset. *Int J Geriatr Psychiatry*, 1995, (10):981-985.
38. Baltes M, Baltes P. *Successful Aging: Perspectives from the behavioral sciences*, Cambridge, Cambridge University Press, 1993, 1-3.
39. Baquero M, Martín N. Depressive symptoms in neurodegenerative diseases, *World J Clin Cases*, 2015, 3(8):682–693.
40. Barg F, Huss-Ashmore R, Wittink M et al. A mixed methods approach to understand depression in older 73 adult. *J Gerontol*, 2006, 6:329-339.
41. Barnes D, Yaffe K, Byers A et al. Midlife vs late-life depressive symptoms and risk of dementia: differential effects for Alzheimer disease and vascular dementia. *Arch Gen Psychiatry*, 2012, 69(5):493-498.
42. Bartels S, Forester B, Miles K et al. Mental health service use by elderly patients with bipolar disorder and unipolar disorder. *Am J Geriatr Psychiatry*, 2000, (8):160-166.
43. Barth J, Schumacher M, Herrmann-Lingen C. Depression as a risk factor for mortality in patients with coronary heart disease: a meta-analysis. *Psychosom Med*, 2004, 66(6):802-813.
44. Bassuk S, Glass T, Berkman L. Social disengagement and incident cognitive decline in community-dwelling elderly persons. *Ann Intern Med*, 1999, 131(3):165–173.

45. Baudic S, Tzortzis C, Barba G et al. Executive deficits in elderly patients with major unipolar depression. *J Geriatr Psych Neurol*, 2004, 17(4):195–201.
46. Bauldry Sh. Variation in the Protective Effect of Higher Education Against Depression, *Soc Ment Health*, 2015, 5(2):145–161.
47. Beck A. *Depression: Clinical, Experimental, and Theoretical Aspects*. New York: Harper & Row, 1967, 205-340.
48. Beck A, Brown G, Steer R et al. Suicide Ideation at Its Worst Point: A Predictor of Eventual Suicide in Psychiatric Outpatients. *Suicide Life Threat Behav*, 1999, 29:1-9.
49. Beck A, Ward C, Mendelson M et al. An inventory for measuring depression. *Arch Gen Psychiatry*, 1961, 4:561-571.
50. Becker J, Chang Y, Lopez O et al. Depressed mood is not a risk factor for incident dementia in a community-based cohort. *Am J Geriatr Psychiatry*, 2009, 17(8):653–663.
51. Beekman A, Beurs E, van Balkom A et al. Anxiety and Depression in Later Life: Co-Occurrence and Communality of Risk Factors. *Am J Psychiatry*, 2000, 157(1): 89-95.
52. Beekman A, Copeland J, Prince M. Review of community prevalence of depression in later life. *Br J Psychiatry*, 1999, 174:307–311.
53. Beigel A, Murphy D. Unipolar and Bipolar Affective Illness: Differences in Clinical Characteristics Accompanying Depression. *Arch Gen Psychiatry*, 1971, 24(3):215–220.
54. Benazzi F, Akiskal H. How best to identify a bipolar-related subtype among major depressive patients without spontaneous hypomania: superiority of age at onset criterion over recurrence and polarity? *J Affect Disord*, 2008, 107(1):77–88.
55. Benazzi F. Highly recurrent unipolar may be related to bipolar II. *Compr Psychiatry*, 2002, 43(4):263-268.
56. Berg A, Palomaki H, Lettithalmes M et al. Post stroke depression: An 18-month follow up. *Stroke*, 2003, 34:138-143.
57. Berkman L, Berkman C, Kasl S et al. Depressive symptoms in relation to physical health and functioning in the elderly. *Am J Epidemiol*, 1986, 124:372-388.

58. Berry J, Storandt M, Coyne A. Age and sex differences in somatic complaints associated with depression. *J Gerontol*, 1984, 39(4):465-467.
59. Beyer J. Managing depression in geriatric populations. *LAnn Clin Psychiatry*, 2007, 19(4):221-238.
60. Bhalla R, Butters M, Mulsant B et al. Persistence of neuropsychologic deficits in the remitted state of late-life depression. *Am Geriatr Psychiatry*, 2006, 14(5):419–427.
61. Bhardwaj R, Curtis M, Spalding K et al. Neocortical neurogenesis in humans is restricted to development. *Frisén J Proc Natl Acad Sci U S A*, 2006, 103(33):12564-12568.
62. Bijl R, Ravelli A, van Zessen G. Prevalence of psychiatric disorder in the general population: results of The Netherlands Mental Health Survey and Incidence Study (NEMESIS) *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol*, 1998, 33:587-595.
63. Birrer R. St. Joseph's Healthcare System, Inc. Paterson, New Jersey, Sathya P. Vemuri, Yuma, Arizona, Depression in Later Life: A Diagnostic and Therapeutic Challenge, *Am Fam Physician*, 2004, 69(10):2375-2382.
64. Bisiacchi P. The neuropsychological approach in the study of prospective memory. *Prospective Memory: Theory and Applications*. New York, Lawrence Erlbaum Associates, 1996, 297-317.
65. Blazer D, Burchett B, Service C et al. The association of age and depression among the elderly: an epidemiologic exploration. *J Gerontol Med Sci*, 1991, 46:210-215.
66. Blazer D, Hughes D, George L. Age and impaired subjective support. Predictors of depressive symptoms at one-year follow-up. *J Nerv Ment Dis*, 1992, 180(3):172–178.
67. Blazer D, Hughes K, Swartz M et al. Psychiatric disorders in America: The Epidemiological Catchment Area Study. In: *Generalized anxiety disorder*. L. N. Robins & D. A. Regier (Eds.), New York, Free Press, 1991, 180–203.
68. Blazer D, Swartz M, Woodbury M et al. Depressive symptoms and depressive diagnoses in a community population. *Arch Gen Psychiatr*, 1988, 45:1078-1084.

69. Blazer D, Williams C. The epidemiology of dysphoria and depression in an elderly population. *Am J Psychiatr*, 1980, 137:439-444.
70. Blazer D. Depression and social support in late life: a clear but not obvious relationship. *Aging Ment Health*, 2005, 9(6):497-499.
71. Blazer D. Depression in late life: Review and commentary. *J. Gerontol. A Biol Sci Med Sci*, 2003, 58:249–265.
72. Blumental M. Measuring depressive symptomatology in a general population. *Archs Gen Psychiat*, 1975, 32:971-978.
73. Bobes J. The general problem of increased somatic comorbidity in bipolar patients. *Ann Gen Psychiatry*, 2010, 9(1):32.
74. Boggs W. Blood sugar swings tied to depression in elderly with type 2 diabetes. *Health News*, 2017, 10-12.
75. Boomsma D, Willemsen G. Genetic and environmental contributions to loneliness in adults: The Netherlands twin register Study. *Behavior Genetics*, 2005, 35:745-752.
76. Bora E, Yücel M, Pantelis C et al. Meta-analytic review of neurocognition in bipolar II disorder. *Acta Psychiatr Scan*, 2011, 123(3):165–174.
77. Bora E, Yucel M, Pantelis C. Cognitive endophenotypes of bipolar disorder: a meta-analysis of neuropsychological deficits in euthymic patients and their first-degree relatives. *J Affect Disord*, 2009, 113:1-20.
78. Borys S, Perlman D. Gender Differences in Loneliness. *Personality Soc Psych*, 1985, 11(1):63-74.
79. Bottlender R, Jäger M, Strauss A et al. Suicidality in bipolar compared to unipolar depressed inpatients. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, 2000, 250(5):257–261.
80. Bourne C, Aydemir Ö, Balanzá-Martínez V et al. Neuropsychological testing of cognitive impairment in euthymic bipolar disorder: an individual patient data meta-analysis. *Acta Psychiatr Scand*, 2013, 128(3):149-162.
81. Bowen R, Atwood C. Living and Dying for Sex. *Gerontology*, 2004, 50(5): 265–290.

82. Boyle L, Porsteinsson A, Cui X et al. Depression predicts cognitive disorders in older primary care patients. *J Clin Psychiatry*, 2010, 71:74-79.
83. Bridges P. The drug treatment of depression in old age. In: *Affective Disorders in the Elderly*. E.M. Edinberg (ed.), Scotland, Churchill Livingstone, 1986, 91-149.
84. Brink L, Yesavage J, Lum O et al. Screening tests for geriatric depression. *Clin Gerontologist*, 1982, 1:37-43.
85. Brodaty H, Luscombe G, Parker G et al. Early and late onset depression in old age: different aetiologies, same phenomenology. *J Affect Disord*, 2001, 66(2-3):225-236.
86. Brodaty H, Luscombe G, Parker G et al. Increased rate of psychosis and psychomotor change in depression with age. *Psychol Med*, 1997, 27:1205-1213.
87. Brown J, Stewart J, Stump T et al. Risk of coronary heart disease events over 15 years among older adults with depressive symptoms. *Am J Geriatr Psychiatry*, 2011, 19(8):721-729.
88. Bruce M, McAvay G, Raue P et al. Major depression in elderly home health care patients. *Am J Psychiatry*, 2002, 159(8):1367-1374.
89. Brugha T, Bebbington P, Maccarthy B et al. Gender, social support and recovery from depressive disorders: a prospective clinical study. *Psychol Med*, 1990, 20(1):147-156.
90. Brugha T, Conroy R, Walsh N et al. Social Networks, Attachments and Support in Minor Affective Disorders: A Replication. *Brit J Psychiat*, 1982, 141(3):249-255.
91. Bryan R, Manolio T, Schertz L et al. A method for using MR to evaluate the effects of cardiovascular disease on the brain: the cardiovascular health study. *Am J Neuroradiol*, 1994, 15(9):1625-1633.
92. Büchtemann D, Luppä M, Bramesfeld A et al. Incidence of late-life depression: A systematic review, *J Affect Disord* 2012, 142:172-179.
93. Burgess P, Quayle A, Frith C. Brain regions involved in prospective memory as determined by positron emission tomography. *Neuropsychologia*, 2001, 39(6):545-555.

94. Burn D. Beyond the iron mask: Towards better recognition and treatment of depression associated with Parkinson's disease, *Mov Disord*, 2002, 17(3):445–454.
95. Butters M, Becker J, Nebes R et al. Changes in cognitive functioning following treatment of late-life depression. *Am J Psychiatry*, 2000, 157(12):1949–1954.
96. Butters M, Whyte E, Nebes R et al. The nature and determinants of neuropsychological functioning in late-life depression. *Arch Gen Psychiatry*, 2004, 61(6):587–595.
97. Byers A, Covinsky K, Barnes D et al. Dysthymia and depression increase risk of dementia and mortality among older veterans. *Am J Geriatr Psychiatry*, 2012, 20(8):664–672.
98. Byrne, G. Anxiety and depression in late life, *Medicographia*, 2012, 34:339-345.
99. Cannas A, Spissu A, Floris GL et al. Bipolar affective disorder and Parkinson's disease: rare, insidious and often unrecognized association. *Neurol Sci*, 2002, 23:67-68.
100. Carmona C, Couto V. The experience of loneliness and the social support to elderly women. *Psicol Estud*, 2014, 19(4):681-691.
101. Carney R, Freedland K. Depression and heart rate variability in patients with coronary heart disease. *Cleve Clin J Med*, 2009, 76(2):13–17.
102. Carrasco P, Crespo D, Pedrero-Perez E et al. Subjective Cognitive Decline: Mental Health, Loneliness, Pain and Quality Of Life. Poblational Study. *J Aging Sci*, 2020, 8:218.
103. Castillo C, Starkstein S, Fedoroff J et al. Generalized anxiety disorder after stroke. *J Nerv Ment Dis*, 1993, 181(2):100-106.
104. Chance B, Schoener B, Oshino R et al. Oxidation-reduction ratio studies of mitochondria in freezetrapped samples. NADH and flavoprotein fluorescence signals. *J Biol Chem*, 1979, 254:4764-4771.
105. Channon S, Green P. Executive function in depression: The role of performance strategies in aiding depressed and non-depressed participants. *J Neurol Neurosur Ps*, 1999, 66:162–171.
106. Chase T. Apathy in neuropsychiatric disease: diagnosis, pathophysiology, and treatment. *Neurotox Res*, 2011, 19(2):266-278.

107. Chen J, Reich L, Chung H. Anxiety disorders. *West J Med*, 2002, 176(4):249-253.
108. Chen R, Hu Z, Wei L et al. Severity of depression and risk for subsequent dementia: cohort studies in China and the UK. *Brit J Psychiat*, 2008, 193:373–377.
109. Chen Y, Dilsaver S. Lifetime rates of suicide attempts among subjects with bipolar and unipolar disorders relative to subjects with other axis I disorders. *Biol Psychiatry*, 1996, 39:896-899.
110. Cheng-Ta L, Ya-Mei B, Yu-Lin H et al. Association between antidepressant resistance in unipolar depression and subsequent bipolar disorder: cohort study. *Brit J Psychiat*, 2012, 200(1):45-51.
111. Chi I, Chou K. Social support and depression among elderly Chinese people in Hong Kong. *Int J Aging Hum Dev*, 2001, 52(3):231-252.
112. Chiu H, Yip P, Chi I et al. Elderly suicide in Hong Kong - a case-controlled psychological autopsy study. *Acta Psychiatr Scand*, 2004, 109:299-305.
113. Cho H, Skowera A, Cleare A et al. Chronic fatigue syndrome: An update focusing on phenomenology and pathophysiology. *Curr Opin Psychiatry*, 2006, 19:67–73.
114. Ciechanowski P, Katon W, Russo J. Depression and diabetes: impact of depressive symptoms on adherence, function, and costs. *Arch Intern Med*, 2000, 160(21):3278-3285.
115. Clayton A, Holroy S, Sheldon-Keller A. Geriatric Depression Scale vs. Hamilton Rating Scale for Depression in a Sample of Anxiety Patients. *Clin Gerontologist*, 2008, 17(3): 3-13.
116. Cohen A, West R, Craik F. Modulation of the prospective and retrospective components of memory for intentions in younger and older adults. *Aging Neuropsychol Cogn*, 2001, 8:1–13.
117. Cohen A, Hammen C, Henry R et al. Effects of stress and social support on recurrence in bipolar disorder. *J Affect Disord*, 2004, 82(1):143–147.
118. Coleman E, Sackeim H, Prudic J et al. Subjective memory complaints prior to and following electroconvulsive therapy. *Biol psychiatry*, 1996, 39:346-356.

119. Conradi H, 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.
120. Conwell Y, Duberstein P, Cox C et al. Age differences in behaviors leading to completed suicide. *Am J Geriatr Psychiatry*, 1998, 6(2):122-126.
121. Conwell Y, Rotenberg M, Caine E. Completed suicide at age 50 and over. *J Am Geriatr Soc*, 1990, 38:640–644.
122. Conwell Y, Van Orden K, Caine E. Suicide in older adults. *Psychiatr Clin North Am*, 2011, 34(2):451-468.
123. Copeland J, Beekman A, Braam A et al. Depression among older people in Europe: the EURODEP studies. *World Psychiatry*, 2000, 3(1):45–49.
124. Copeland J, Beekman A, Dewey M et al. Depression in Europe: geographical distribution among older people. *Brit J Psychiat*, 1999, 174:312-321.
125. Corbisier P, Remacle J. Involvement of mitochondria in cell degeneration. *Eur J Cell Biol*, 1990, 51:173 – 182.
126. Covinsky K, Kahana E. Depressive symptoms and 3-year mortality in older hospitalized medical patients. *Ann Intern Med*, 1999, 130(7):563–569.
127. Crane M, Bogner H, Brown G et al. The link between depressive symptoms, negative cognitive bias and memory complaints in older adults. *Aging Ment Health*, 2007, 11(6):708–715.
128. Cummings J, Mega J. Disturbances of mood and affect: cerebrovascular disease. In: *Neuropsychiatry and Behavioral Neuroscience*. J. Cummings, M. Mega, (eds). New York, Oxford University Press, 2003, 206.
129. Cummings J, Mega M. Parkinson's Disease. In: *Neuropsychiatry and Behavioral Neuroscience*. J. Cummings, M. Mega, (eds). New York, Oxford University Press, 2003a, 256-257.

130. D'Ostilio K, Garraux G. The network model of depression as a basis for new therapeutic strategies for treating major depressive disorder in Parkinson's disease. *Front Hum Neurosci*, 2016, 10:1–10.
131. Daban C, Vieta E, Mackin P et al. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis and bipolar disorder. *Psychiatr Clin North Am*, 2005, 28:469–480.
132. De Almeida M, Simon G, Herrman H et al. Major depression and its correlates in primary care settings in six countries. 9-month follow-up study. Longitudinal Investigation of Depression Outcomes Group. *Brit J Psychiat*, 2005, 186:41-47.
133. de Groot M, Anderson R, Freedland K et al. Association of depression and diabetes complications: a meta-analysis. *Psychosom Med*, 2001, 63(4):619-630.
134. de Jonge P, Rosmalen J, Kema I et al. Psychophysiological biomarkers explaining the association between depression and prognosis in coronary artery patients: a critical review of the literature. *Neurosci Biobehav Rev*, 2010, 35:84–90.
135. de Waal M, Arnold I, Eekhof J et al. Somatoform disorders in general practice: prevalence, functional impairment and comorbidity with anxiety and depressive disorders. *Brit J Psychiat*, 2004, 184:470–476.
136. Demant M, Vinberg M, Kessing V et al. Assessment of subjective and objective cognitive function in bipolar disorder: Correlations, predictors and the relation to psychosocial function. *Psychiatry Research*, 2015, 229(1-2):565–571.
137. Demyttenaere K, Duppen Z. The Impact of (the Concept of) Treatment-Resistant Depression: An Opinion Review. *Int J Neuropsychoph*, 2019, 22(2):85–92.
138. Depp C, Jeste D. Bipolar disorder in older adults: a critical review. *Bipolar Disord*, 2004, 6:343–367.
139. Desai R, Abraham D. A study of depression, perceived loneliness, cognitive function and independence in daily activities in home and institution based older people: A cross sectional comparative study. *J Geriatr Men Health*, 2016, 3(2):140-144.
140. Dhar A, Barton D. Depression and the Link with Cardiovascular Disease. *Front Psychiatry*, 2016, 7:33.

141. Diniz B, Butters M, Albert S et al. Late-life depression and risk of vascular dementia and Alzheimer's disease: Systematic review and meta-analysis of community-based cohort studies. *Brit J Psychiat*, 2013, 202(5):329–335.
142. Djernes J. Prevalence and predictors of depression in populations of elderly: a review. *Acta Psychiatr Scand*, 2006, 113(5):372-87.
143. Djukanovic I, Sorjonen K, Peterson U. Association between depressive symptoms and age, sex, loneliness and treatment among older people in Sweden. *Aging Ment Health*, 2015, 19:560–568.
144. Dombrovski A, Clark L, Siegle G, et al. Reward/punishment reversal learning in older suicide attempters. *Am J Psychiatry*, 2010, 167:699–707.
145. Domenech J, Lara E, Rubio-Valera M et al. Loneliness and depression in the elderly: the role of social network. *Soc Psych Psych Epid*, 2017, 52(4):381-390.
146. Dotson V, Beydoun M, Zonderman A. Recurrent depressive symptoms and the incidence of dementia and mild cognitive impairment. *Neurology*, 2010, 75:27–34.
147. Duggan M, Wang L, Wilson E et al. Executive dysfunction, depression, and mental health-related quality of life in survivors of critical illness: results from the BRAIN-ICU Investigation. *J Crit Care*, 2017, 37:72–79.
148. Eaton W, Pratt L, Armenian H et al. Depression and risk for onset of type II diabetes: a prospective population based study. *Diabetes Care*, 1996, 19:1097–1102.
149. Ebrahim S, Barer K, Nouri F. Affective illness after stroke. *Brit J Psychiat*, 1987, 154:170–182.
150. Edelstein B, Drozdick W, Ciliberti M. Assessment of depression and bereavement in older adults. In: *Handbook of assessment in clinical gerontology*. 2<sup>nd</sup> ed. P. A. Lichtenberg (Ed.), Elsevier Academic Press, 2010, 3-43.
151. Eden J, Maslow K, Le M et al. *Whose Hands? Committee on Mental Health Workforce for Geriatric Populations, Board on Health Care Services, Institute of Medicine; Washington, DC: The Mental Health and Substance Use Workforce for Older Americans*, 2012.

152. Egede L, Zheng D, Simpson K. Comorbid depression is associated with increased health care use and expenditures in individuals with diabetes. *Diabetes Care*, 2002, 25(3):464-470.
153. Elderkin-Thompson V, Kumar A, Bilker W et al. Neuropsychological deficits among patients with late-onset minor and major depression. *Arch Clin Neuropsych*, 2003, 18(5):529–549.
154. Erickson J, El-Gabalawy R, Palitsky D et al. Educational attainment as a protective factor for psychiatric disorders: findings from a nationally representative longitudinal study. *Depress Anxiety*, 2016, 33:1013-1022.
155. Evans D, Charney D, Lewis L et al. Mood disorders in the medically ill: scientific review and recommendations. *Biol Psychiatry*, 2005, 58:175-189.
156. Everson S, Roberts R, Goldberg D et al. Depressive symptoms and increased risk of stroke mortality over a 29-year period. *Arch Intern Med*, 1998, 158(10):1133-1138.
157. Feng L, Ng X, Yap P et al. Marital Status and Cognitive Impairment among Community-Dwelling Chinese Older Adults: The Role of Gender and Social Engagement. *Dement Geriatr Cogn Disord Extra*, 2014, 4:375-384.
158. Ferreira P, Tavares D. Prevalence and factors associated with the rates of depression among elderly residents in rural areas. *Rev Esc Enferm USP*, 2013, 47(2):396-401.
159. Fishbain D, Cutler R, Rosomoff H et al. Chronic pain associated depression: antecedent or consequence of chronic pain? A review. *Clin J Pain*, 1997, 13:116-137.
160. Fishbain D. The relationship of chronic pain and suicide. *Sem Clin Neuropsychiatry*, 1999, 4:221-227.
161. Fiske A, Wetherell J, Gatz M. Depression in Older Adults, *Annu Rev Clin Psychol*, 2009, 5:363-389.
162. Flint A, Rifat S. The treatment of psychotic depression in later life: a comparison of pharmacotherapy and ECT. *Int J Geriatr Psychiatry*, 1998, 13(1):23-28.

163. Folstein M, Folstein S, McHugh P. Mini-mental state: a practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res*, 1975, 12:189-198.
164. Folstein M, Maiberger R, McHugh P. Mood disorders as a specific complication of stroke. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1971, 40:1018-1020.
165. Forman D, Berman A, McCabe C et al. PTCA in the elderly: The "young-old" versus the "old-old". *J Am Geriatr Soc*, 1992, 40(1):19-22.
166. Fountoulakis K, O'Hara R, Iacovides A et al. Unipolar late-onset depression: A comprehensive review. *Ann Gen Hosp Psychiatry*, 2003, 2(1):11.
167. Frasure-Smith N, Lesperance F. Depression and anxiety as predictors of 2-year cardiac events in patients with stable coronary artery disease. *Arch Gen Psychiatry*. 2008, 65:62-71.
168. Frisina P, Borod J, Foldi N et al. Depression in Parkinson's disease: Health risks, etiology, and treatment options. *Neuropsychiatr Dis Treat*, 2008, 4(1):81-91.
169. Fuhrer R, Dufouil C, Dartigues J. Exploring sex differences in the relationship between depressive symptoms and dementia incidence: prospective results from the PAQUID Study. *J Am Geriatr Soc*, 2003, 51:1055-1063.
170. Fujikawa T, Yamawaki S, Touhouda Y. Incidence of silent cerebral infarction in patients with major depression. *Stroke*, 1993, 24(11):1631-1634.
171. Gallagher D, Nies G, Thompson L. Reliability of the Beck Depression Inventory with older adults. *J Consult Clin Psychol*, 1982, 50(1):152-153.
172. Gan P, Xie Y, Duan W et al. Rumination and Loneliness Independently Predict Six-Month Later Depression Symptoms among Chinese Elderly in Nursing Homes. *PLoS One*, 2015, 10(9):e0137176.
173. Ganguli M, Bilt J, Lee Ch et al. Cognitive test performance predicts change in functional status at the population level. *J Int Neuropsychol Soc*, 2010, 16(5):761-770.
174. Ganguli M, Du Y, Dodge H et al. Depressive symptoms and cognitive decline in late life: A prospective epidemiological study. *Arch Gen Psychiatry*, 2006, 63(2):153-160.

175. Ganguli M, Snitz BE, Lee CW et al. Age and education effects and norms on a cognitive test battery from a population-based cohort: the Monongahela-Youghiogheny Healthy Aging Team. *Aging Ment Health*, 2010, 14(1):100-107.
176. García-Campayo J, Ayuso-Mateos J, Caballero L et al. Relationship of Somatic Symptoms With Depression Severity, Quality of Life, and Health Resources Utilization in Patients With Major Depressive Disorder Seeking Primary Health Care in Spain. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry*, 2008, 10(5):355-362.
177. Gatz J, Tyas S, St John P et al. Do depressive symptoms predict Alzheimer's disease and dementia? *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 2005, 60:744-747.
178. Geel A. Unraveling the Relationship between Gender, Loneliness, Emotional dampening, Life satisfaction, and Depressive symptomatology in Dutch Older Adults, Master thesis, Department of Clinical Psychology, Utrecht University, 2016.
179. Geerlings M, den Heijer T, Koudstaal P et al. History of depression, depressive symptoms, and medial temporal lobe atrophy and the risk of Alzheimer disease. *Neurology*, 2008, 70:1258-1264.
180. Geerlings M, Schmand B, Braam A et al. Depressive symptoms and risk of Alzheimer's disease in more highly educated older people. *J Am Geriatr Soc*, 2000, 48:1092-1097.
181. Ghaemi S, Rosenquist K, Ko J et al. Antidepressant Treatment in Bipolar Versus Unipolar Depression. *Am J Psychiatry*, 2004, 161:163-165.
182. Gildengers A, Whyte E, Drayer R et al. Medical burden in late-life bipolar and major depressive disorders. *Am J Geriatr Psychiatry*, 2008, 16:194-200.
183. Girgus J, Yang K, Ferri C. The Gender Difference in Depression: Are Elderly Women at Greater Risk for Depression Than Elderly Men? *Geriatrics (Basel)*, 2017, 2(4):35.
184. Glahn D, Bearden C, Bowden C et al. Reduced educational attainment in bipolar disorder. *J Affect Disord*, 2006, 92:309-312.
185. Goes F, Sadler B, Toolan J et al. Psychotic features in bipolar and unipolar depression. *Bipolar Disord*, 2007, 9(8):901-906.

186. Goldberg J, Chengappa K. Identifying and treating cognitive impairment in bipolar disorder. *Bipolar Disord*, 2009, 11(2):123-137.
187. Golden S, Lazo M, Carnethon M et al. Examining a bidirectional association between depressive symptoms and diabetes. *JAMA*, 2008, 299(23):2751-2759.
188. González H, Tarraf W. Comorbid cardiovascular disease and major depression among ethnic and racial groups in the United States. *Int Psychogeriatr*, 2013, 25(5):833-841.
189. Gonzalez J, Peyrot M, McCarl L et al. Depression and diabetes treatment nonadherence: a meta-analysis. *Diabetes Care*, 2008, 31(12):2398-2403.
190. Goodwin F, Jamison K. *Suicide in Manic-Depressive Disorder*. New York, Oxford University Press, 1990, 227-244.
191. Gournellis R, Tournikioti K, Touloumi G et al. Psychotic (delusional) depression and suicidal attempts: a systematic review and meta-analysis. *Acta Psychiatr Scand*, 2018, 137(1):18-29.
192. Granek L, Danan D, Bersudsky Y et al. Living with bipolar disorder: the impact on patients, spouses, and their marital relationship. *Bipolar Disord*, 2016, 18(2):192-199.
193. Green B, Copeland J, Dewey M et al. Risk factors for depression in elderly people: a prospective study. *Acta Psychiatr Scand*, 1992, 86(3):213-217.
194. Green R, Cupples A, Kurz A et al. Depression as a risk factor for Alzheimer disease: the MIRAGE Study. *Arch Neurol*, 2003, 60:753-759.
195. Grunebaum M, Keilp J, Li S et al. Symptom components of standard depression scales and past suicidal behavior. *J Affect Disord*, 2005, 87:73-82.
196. Guy W. The Clinical Global Impression Scale. In: *ECDEU Assessment Manual for Psychopharmacology-Revised*. Rockville, MD: US Dept. of Health, Education & Welfare, NIMH Psychopharmacology Research Branch, 1976, 218-222.
197. Hamilton M. A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1960, 23:56-62.

198. Handley T, Rich J, Davies K et al. The Challenges of Predicting Suicidal Thoughts and Behaviours in a Sample of Rural Australians with Depression. *Int J Environ Res Public Health*, 2018, 15(5):928.
199. Hansen M, Flores D, Coverdale J et al. Correlates of Depression in Self-Neglecting Older Adults: A Cross-Sectional Study Examining the Role of Alcohol Abuse and Pain in Increasing Vulnerability. *J Elder Abuse Negl*, 2016, 28(1):41-56.
200. Hare D, Toukhsati S, Johansson P et al. Depression and cardiovascular disease: a clinical review. *Eur Heart J*, 2014, 35(21):1365-1372.
201. Harman D. Aging: a theory based on free radical and radiation chemistry. *J Gerontol*, 1956, 11: 298-300.
202. Hasselbalch B, Knorr U, Kessing L. Cognitive impairment in the remitted state of unipolar depressive disorder: a systematic review. *J Affect Disord*, 2011, 134(1-3):20-31.
203. Hasin D, Goodwin R, Stinson F et al. Epidemiology of major depressive disorder: results from the National Epidemiologic Survey on Alcoholism and Related Conditions. *Arch Gen Psychiatry*, 2005, 62(10):1097-1106.
204. Hays J, Krishnan K, George L et al. Age of first onset of bipolar disorder: demographic, family history, and psychosocial correlates. *Depress Anxiety*, 1998, 7(2):76-82.
205. Hébert R, Lindsay J, Verreault R et al. Vascular dementia: incidence and risk factors in the Canadian study of health and aging. *Stroke*, 2000, 31:1487-1493.
206. Hedlung V. The Hamilton rating scale for depression. *J Operational Psychiat*, 1979, 10(2):149-165.
207. Heikkinen R, Kauppinen M. Depressive Symptoms in Late Life: A 10-Year Follow-Up. *Arch Gerontol Geriatr*, 2004, 38:239-250.
208. Heisel M. Loneliness and suicide ideation in older adults: a longitudinal investigation. *Innov Aging*, 2019, 3(1):594.
209. Heisel M, Duberstein P, Lyness J et al. Screening for suicide ideation among older primary care patients. *J Am Board Fam Med*, 2010, 23(2):260-269.

210. Heisel M, Flett G, Duberstein P et al. Does the geriatric depression scale (GDS) distinguish between older adults with high versus low levels of suicidal ideation? *Am J Geriatr Psychiatry*, 2005, 13(10):876-883.
211. Heuschmann P, Di Carlo A, Bejot Y et al. Incidence of stroke in Europe at the beginning of the 21st century. European Registers of Stroke (EROS) Investigators. *Stroke*, 2009, 40(5):1557-1563.
212. Hirschfeld R, Lewis L, Vornik L. Perceptions and impact of bipolar disorder: how far have we really come? Results of the National Depressive and Manic Depressive Association 2000 survey of individuals with bipolar disorder. *J Clin Psychiatry*, 2003, 64(2):161-174.
213. Hoang U, Stewart R, Goldacre M. Mortality after hospital discharge for people with schizophrenia or bipolar disorder: retrospective study of linked English hospital episode statistics, 1999-2006. *BMJ*, 2011, 343:d5422.
214. Hollingshaus S, Utz L. Depressive symptoms following the diagnosis of major chronic illness. *Soc Ment Health*, 2012, 3:22-39.
215. Holmquist S, Nordström A, Nordström P. The association of depression with subsequent dementia diagnosis: A Swedish nationwide cohort study from 1964 to 2016. *PLOS Medicine*, 2020, 17(1):e1003016.
216. Holroyd C, Clayton A. Measuring Depression in the Elderly: Which Scale is Best? *Medscape J Med*, 2000, 2(4):430-554.
217. Holvast F, Burger H, de Waal M et al. Loneliness is associated with poor prognosis in late-life depression: Longitudinal analysis of the Netherlands study of depression in older persons. *J Affect Disord*, 2015, 185:1-7.
218. Howard R, Rabins P, Seeman M et al. Late-onset schizophrenia and very-late-onset schizophrenia-like psychosis: an international consensus. The International Late-Onset Schizophrenia Group. *Am J Psychiatry*, 2000, 157(2):172-178.

219. Huang B, Corconi-Huntley J, Hays J et al. Impact of depressive symptoms on hospitalization risk in community-dwelling older persons. *J Am Geriatr Soc*, 2000, 48(10):1279-1284.
220. Huang C, Dong B, Lu Z et al. Chronic diseases and risk for depression in old age: a meta-analysis of published literature. *Ageing Res Rev*, 2010, 9(2):131-141.
221. Hughes M, Waite L, Hawkley L et al. A Short Scale for Measuring Loneliness in Large Surveys: Results From Two Population-Based Studies. *Res Aging*, 2004, 26(6):655-672.
222. Iannuzzo R, Jaeger J, Goldberg J et al. Development and reliability of the HAM-D/MADRS Interview: An integrated depression symptom rating scale. *Psychiatry Res*, 2006, 21-37.
223. Irie F, Masaki K, Petrovitch H et al. Apolipoprotein E epsilon4 allele genotype and the effect of depressive symptoms on the risk of dementia in men: the Honolulu-Asia Aging Study. *Arch Gen Psychiatry*, 2008, 65:906-912.
224. Ising M, Lauer C, Holsboer F et al. The Munich vulnerability study on affective disorders: premorbid psychometric profile of affected individuals. *Acta Psychiatr Scand*, 2004, 109:332-338.
225. Islam R, Adnan R. Socio-Demographic Factors and Their Correlation with the Severity of Major Depressive Disorder: A Population Based Study, *World J Neurosci*, 2017, 7(2):193-202.
226. Jenkins A, Tree J, Thornton I et al. Subjective Cognitive Impairment in 55-65-Year-Old Adults Is Associated with Negative Affective Symptoms, Neuroticism, and Poor Quality of Life. *J Alzheimers Dis*, 2019, 67(4):1367-1378.
227. Judd L, Akiskal H, Schettler P et al. A prospective investigation of the natural history of the long-term weekly symptomatic status of bipolar II disorder. *Arch Gen Psychiatry*, 2003, 60(3): 261-269.
228. Judd L, Akiskal H, Schettler P et al. The long-term natural history of the weekly symptomatic status of bipolar I disorder. *Arch Gen Psychiatry*, 2002, 59(6):530-537.

229. Judd L, Schettler P, Akiskal H. The prevalence, clinical relevance, and public health significance of subthreshold depressions. *Psychiatr Clin N Am*, 2002a, 25:685-698.
230. Juurlink D, Herrmann N, Szalai J et al. Medical illness and the risk of suicide in the elderly. *Arch Intern Med*, 2004, 164:1179–1184.
231. Kales H, Maixner D, Mellow A. Cerebrovascular disease and late-life depression. *Am J Geriatr Psychiatry*, 2005, 13(2):88–98.
232. Kang H, Park M, Wallace J. The impact of perceived social support, loneliness, and physical activity on quality of life in South Korean older adults. *J Sport Health Sci*, 2018, 7(2):237-244.
233. Kanner A. *Depression in Neurological Disorders*, Chicago Illinois, Cambridge Medical Communication Ltd, 2005, 65-66.
234. Kano O, Ikeda K, Cridebring D et al. Neurobiology of Depression and Anxiety in Parkinson's Disease. *Parkinsons Dis*, 2011, 2011:143547.
235. Karp J, Weiner D, Dew M et al. Duloxetine and care management treatment of older adults with comorbid major depressive disorder and chronic low back pain: results of an open-label pilot study. *Int J Geriatr Psychiatry*, 2010, 25:633-642.
236. Katon W, Lyles C, Parker M et al. Association of depression with increased risk of dementia in patients with type 2 diabetes: the Diabetes and Aging Study. *Arch Gen Psychiatry*, 2012, 69(4):410-417.
237. Katon W. Clinical and health services relationships between major depression, depressive symptoms, and general medical illness. *Biol Psychiatry*, 2003, 54(3):216-226.
238. Katzelnick D, Simon E, Pearson S et al. *Arch Fam Med*, 2000, 9(4):345-351.
239. Keita G. Psychosocial and cultural contributions to depression in women: considerations for women midlife and beyond. *J Manag Care Pharm*, 2007, 13(9):12-15.
240. Kendler K, Gardner C. Sex differences in the pathways to major depression: a study of opposite-sex twin pairs. *Am J Psychiatry*, 2014, 171:426-435.

241. Kerkhof A, Visser A. The prevention of suicide among older people in The Netherlands: interventions in community mental health care. *Crisis*, 1991, 12(2):59-72.
242. Kessing L, Hansen M, Andersen P. Course of illness in depressive and bipolar disorders. Naturalistic study, 1994-1999. *Brit J Psychiat*, 2004, 185:372-377.
243. Kessing L. Differences in diagnostic subtypes among patients with late and early onset of a single depressive episode. *Int J Geriatr Psychiatry*, 2006, 21:1127-1131.
244. Kessler D, Bennewith O, Lewis G et al. Detection of depression and anxiety in primary care: follow up study. *BMJ*, 2002, 325(7371):1016-1017.
245. Kessler R, Andrews G, Mroczek D. The World Health Organization Composite International Diagnostic Interview Short-Form (CIDI-SF). *Int J Methods Psychiatr Res*, 1998, 7(4):171-1185.
246. Kiloh L. Pseudodementia. *Acta Psychiatr Scand*, 1961, 37:336-351.
247. Kim J, Moen P. Retirement Transitions, Gender, and Psychological Well-Being: A Life-Course, Ecological Model. *J Gerontol B-Psychol*, 2002, 57(3):212-222.
248. Kiriakidis S. Elderly Suicide: Risk Factors and Preventive Strategies. *Ann Gerontol Geriatric Res*, 2015, 2(2):1028.
249. Klinkman M. Competing demands in psychosocial care. A model for the identification and treatment of depressive disorders in primary care. *Gen Hosp Psychiatry*, 1997, 19(2):98-111.
250. Kobayashi S, Koide H, Yamashita K et al. Subjective symptoms and silent brain infarction-like lesions. *Jpn J Stroke*, 1993, 15:189-195.
251. Kodesh A, Goldshtein I, Gelkopf M et al. Epidemiology and comorbidity of severe mental illnesses in the community: findings from a computerized mental health registry in a large Israeli health organization. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol*, 2012, 47(11):1775-1782.

252. Koenders M, Giltay E, Hoencamp E et al. The bidirectional impact of perceived and enacted support on mood in bipolar outpatients: a two-year prospective study. *Compr Psychiatry*, 2015, 60:59-67.
253. Koenig H. Differences in psychosocial and health correlates of major and minor depression in medically ill older adults. *JAGS*, 1997, 45:1487-1495.
254. Kokmen E, Whisnant J, O'Fallon W et al. Dementia after ischemic stroke: a population-based study in Rochester, Minnesota (1960-1984) *Neurology*, 1996, 46(1):154-159.
255. Kramer C, von Muhlen D, Kritz-Silverstein D et al. Treated hypothyroidism, cognitive function, and depressed mood in old age: The Rancho Bernardo study. *Eur J Endocrinol*, 2009, 161:91-921.
256. Kramer-Ginsberg E, Greenwald B, Aisen P et al. Hypochondriasis in the Elderly Depressed. *J Am Geriatr Soc*, 1989, 37:507-510.
257. Krishnan K, Hays J, Blazer D. MRI-defined vascular depression. *Am J Psychiatry*, 1997, 154:497-501.
258. Krishnan K, Taylor W, McQuoid D et al. Clinical characteristics of magnetic resonance imaging-defined subcortical ischemic depression. *Biol Psychiatry*, 2004, 55:390-397.
259. Kroenke K, Spitzer R, Williams J et al. Physical symptoms in primary care. Predictors of psychiatric disorders and functional impairment. *Arch Fam Med*, 1994, 3:774-779.
260. Kunlin J. Modern Biological Theories of Aging. *Aging Dis*, 2010, 1(2):72-74.
261. Kupferberg A, Bicks L, Hasler G. Social functioning in major depressive disorder, *Neurosci Biobehav Rev*, 2016, 69:313-332.
262. Kurlowicz L, Wallace M. The Mini-Mental State Examination (MMSE). *J Gerontol Nurs*, 1999, 25(5):8-9.
263. Lacruz M, Emeny R, Haefner S et al. Relation between depressed mood, somatic comorbidities and health service utilisation in older adults: results from the KORA-Age study. *Age Ageing*, 2012, 41(2):183-190.

264. Lam R, Tam E. Hamilton Rating Scale for Depression. A clinician's guide to using light therapy. Online supplement. UBCMood.ca, 2009, 165(5):805-812.
265. Lapierre S, Erlangsen A, Waern M et al. International Research Group for Suicide among the Elderly. A systematic review of elderly suicide prevention programs. *Crisis*, 2011, 32(2): 88-89.
266. Larson S, Owens P, Ford D et al. Depressive disorder, dysthymia, and risk of stroke: thirteen-year follow-up from the Baltimore epidemiologic catchment area study. *Stroke*, 2001, 32(9):1979-1983.
267. Laursen T, Wahlbeck K, Hällgren J et al. Life expectancy and death by diseases of the circulatory system in patients with bipolar disorder or schizophrenia in the Nordic countries. *PLoS One*, 2013, 8:6.
268. Lawrence C, Roy A, Harikrishnan V et al. Association Between Severity of Depression and Self-Perceived Cognitive Difficulties Among Full-Time Employees. *Prim Care Companion CNS Disord*, 2013, 15(3):1469.
269. Lee H, Chiu H, Wing Y. The Zung Self-Rating Depression Scale: Screening for Depression Among the Hong Kong Chinese Elderly. *J Geriatr Psych Neurol*, 1994, 7(4):216-220.
270. Lee Y, Choi K. Association of comorbidity with depressive symptoms in community-dwelling older persons. *Gerontology*, 2001, 47:254-262.
271. Levenson J, Hamer R, Rossiter L. Relation of psychopathology in general medical inpatients to use and cost of services. *Am J Psychiatry*, 1990, 147(11):1498-1503.
272. Lichtenberg P, Marcopulos B, Steiner D et al. Comparison of the Hamilton Depression Rating Scale and the Geriatric Depression Scale: detection of depression in dementia patients. *Psychol Rep*, 1992, 70(2):515-521.
273. Lim E. Gender differences in the relationship between physical functioning and depressive symptoms in low-income older adults living alone. *Nurs Health Sci*, 2014, 16:381-386.

274. Lindsay J, Laurin D, Verreault R et al. Risk factors for Alzheimer's disease: a prospective analysis from the Canadian Study of Health and Aging. *Am J Epidemiol*, 2002, 156:445-453.
275. Liu L, Gou Z, Zuo J. Social support mediates loneliness and depression in elderly people. *J Health Psychol*, 2016, 21(5):750-758.
276. Lockwood K, Alexopoulos G, van Gorp W. Executive dysfunction in geriatric depression. *Am J Psychiatry*, 2002, 159(7):1119-1126.
277. Lopes R, Fernandes L. Bipolar Disorder: Clinical Perspectives and Implications with Cognitive Dysfunction and Dementia. *Depress Res Treat*, 2012, 2012:275-957.
278. Lorant V, Deliege D, Eaton W et al. Socioeconomic inequalities in depression: a meta-analysis. *Am J Epidemiol*, 2003, 157: 98-112.
279. Lovera J, Bagert B, Smoot K et al. Correlations of Perceived Deficits Questionnaire of Multiple Sclerosis Quality of Life Inventory with Beck Depression Inventory and neuropsychological tests. *J Rehabil Res Dev*, 2006, 43(1):73-82.
280. Luber M, Meyers B, Williams-Russo P et al. Depression and service utilization in elderly primary care patients. *Am J Geriatr Psychiatry*, 2001, 9(2):169-176.
281. Ludman E, Katon W, Russo J et al. E. Depression and diabetes symptom burden. *Young Gen Hosp Psychiatry*, 2004, 26(6):430-436.
282. Lynch T, Johnson C, Mendelson T et al. Correlates of suicide ideation among an elderly depressed sample. *J Affect Disord*, 1999, 56:9-15.
283. Lyons J, Strain J, Hammer J et al. Reliability, validity, and temporal stability of the Geriatric Depression Scale in hospitalized elderly. *Int J Psych Med*, 1989, 19:203-209.
284. Maalouf F, Klein C, Clark L et al. Impaired sustained attention and executive dysfunction: bipolar disorder versus depression-specific markers of affective disorders. *Neuropsychologia*, 2010, 48(6):1862-1868.
285. MacQueen G, Young L, Robb J et al. Effect of number of episodes on wellbeing and functioning of patients with bipolar disorder. *Acta Psychiatr Scand*, 2000, 101(5):374-381.

286. Maletic V, Raison C. Neurobiology of depression, fibromyalgia and neuropathic pain. *Front Biosci*, 2009, 14:5291-5338.
287. Mann J, Waternaux C, Haas G et al. Toward a clinical model of suicidal behavior in psychiatric patients. *Am J Psychiatry*, 1999, 156(2):181-189.
288. Marin R. Differential diagnosis and classification of apathy. *Am J Psychiatry*, 1990, 147(1):22-30.
289. Martini T, Czepielewski L, Fijtman A et al. Bipolar disorder affects behavior and social skills on the Internet. *PloS one*, 2013, 8(11):79673.
290. Masand P, Culpepper L, Henderson D et al. Metabolic and endocrine disturbances in psychiatric disorders: a multidisciplinary approach to appropriate atypical antipsychotic utilization. *CNS Spectr*, 2005, 10(10):14-15.
291. Max S, David V, Jacobijn G et al. Is depression in old age fatal only when people feel lonely. *Am J Psychiatry*, 2005, 162:178-180.
292. May M, McCarron P, Stansfeld S et al. Does psychological distress predict the risk of ischemic stroke and transient ischemic attack? The Caerphilly Study. *Stroke*, 2002, 33:7-12.
293. Mayberg H, Liotti M, Brannan S et al. Reciprocal limbic-cortical function and negative mood: converging PET findings in depression and normal sadness. *Am J Psychiatry*, 1999, 156(5):675-682.
294. McCaffery J, Frasura-Smith N, Dubé M et al. Common genetic vulnerability to depressive symptoms and coronary artery disease: a review and development of candidate genes related to inflammation and serotonin. *Psychosom Med*, 2006, 68(2):187-200.
295. McDonald W, Richard I, DeLong M. Prevalence, etiology and treatment of depression in Parkinson's disease. *Biol Psychiatry*, 2003, 54:363-375.
296. McDougall F, Kvaal K, Matthews F et al. Medical Research Council Cognitive Function and Ageing Study., Prevalence of depression in older people in England and Wales: the MRC CFA Study. *Psychol Med*, 2007, 37(12):1787-1795.

297. McGivney S, Mulvihill M, Taylor B. Validating the GDS depression screen in the nursing home. *J Am Geriatr Soc*, 1994, 42(5):490-492.
298. Medvedev Z. An attempt at a rational classification of theories of aging. *Biol Rev*, 1990, 65:375-398.
299. Mendez M, Adams N, Lewandoski K. Neurobehavioral changes associated with caudate lesions. *Neurology*, 1989, 39:349-354.
300. Menon V. Large-scale brain networks and psychopathology: a unifying triple network model. *Trends Cogn Sci*, 2011, 15(10):483-506.
301. Mental Health Foundation. *Mental Health Statistics: Suicide*, 2014.
302. Meyer J. A retrospective comparison of weight, lipid, and glucose changes between risperidone- and olanzapine-treated inpatients: metabolic outcomes after 1 year. *J Clin Psychiatry*, 2002, 63:425-433.
303. Meyers B, Greenberg R. Late-life delusional depression. *J Affect Disord*, 1986, 11(2):133-137.
304. Meyers B, Kalayam B, Mei-Tal V. Late-onset delusional depression: A distinct clinical entity? *J Clin Psychiatry*, 1984, 45:347-349.
305. Mezuk B, Eaton W, Albrecht S et al. Depression and Type 2 Diabetes Over the Lifespan. A meta-analysis *Diabetes Care*, 2008, 31(12):2383-2390.
306. Mihailova S, Ivanova-Genova E, Lukanov T et al. A study of TNF- $\alpha$ , TGF- $\beta$ , IL-10, IL-6, and IFN- $\gamma$  gene polymorphisms in patients with depression. *J Neuroimmunol*, 2016, 293:123-128.
307. Minett T, Da Silva R, Ortiz K et al. Subjective memory complaints in an elderly sample: a cross-sectional study. *Int J Geriatr Psychiatry*, 2008, 23(1):49-54.
308. Miodek A, Szemraj P, Kocur J et al. Masked depression – History and present days. *Pol Merkur Lekarski*, 2007, 23:78-80.
309. Miquel J, Economos AC, Fleming J et al. Mitochondrial role in cell aging. *Exp Gerontol*, 1980, 15:575-591.

310. Miskowiak K, Vinberg M, Christensen E et al. Is there a difference in subjective experience of cognitive function in patients with unipolar disorder versus bipolar disorder? *Nord J Psychiatry*, 2012, 66(6):389-395.
311. Mitchell P, Wilhelm K, Parker G et al. The clinical features of bipolar depression: a comparison with matched major depressive disorder patients. *J Clin Psychiatry*, 2001, 62(3):212-217.
312. Mittag O, Meyer T. The association of depressive symptoms and ischemic heart disease in older adults is not moderated by gender, marital status or education. *Int J Public Health*, 2012, 57:79-85.
313. Modai I, Bleich A, Cygielman G. Masked depression-an ambiguous entity. *Psychother Psychosom*, 1982, 37(4):235-240.
314. Montgomery A, Asberg M. A new depression scale designed to be sensitive to change. *Brit J Psychiat*, 1979, 134:382-389.
315. Montorio I, Izal M. The Geriatric Depression Scale: a review of its development and utility. *Int Psychogeriatr*, 1996, 8(1):103-112.
316. Moorhead S, Young A. Evidence for a late onset bipolar-I disorder sub-group from 50 years. *J Affect Disord*, 2003, 73(3):271-277.
317. Morris P, Robinson R, Raphael B. Prevalence and course of depressive disorders in hospitalized stroke patients. *Int J Psychiatry Med*, 1990, 20:349-364.
318. Mulle J, Vaccarino V. Cardiovascular Disease, Psychosocial Factors, and Genetics: The Case of Depression. *Prog Cardiovasc Dis*, 2013, 55:557-562.
319. Murphy C, Alexopoulos G. Longitudinal association of initiation/perseveration and severity of geriatric depression. *Am J Geriatr Psychiat*, 2004, 12(1):50-56.
320. Murphy F, Sahakian B. Neuropsychology of bipolar disorder. *Brit J Psychiat Suppl*, 2001, 41:120-127.
321. Murrell S, Himmelfarb S, Wright K. Prevalence of depression and its correlates in older adults. *Am J Epidemiol*, 1983, 117:173-185.

322. Musselman D, Tomer A, Manatunga A et al. Exaggerated platelet reactivity in major depression. *Am J Psychiatry*, 1996, 153(10):1313-1317.
323. Naresh N, Vrinda P, Sandeep G. Late-life psychosis: An overview. *J Geriatr Ment Health*, 2014, 1(2):60-70.
324. Nelson J, Conwell Y, Kim K et al. Age at onset in late-life delusional depression. *Am J Psychiatry*, 1989, 146(6):785-786.
325. Nemeroff C, Goldschmidt-Clermont P. Heartache and heartbreak—the link between depression and cardiovascular disease. *Nat Rev Cardiol*, 2012, 9:526-539.
326. Nemeroff C, Musselman D. Are platelets the link between depression and ischemic heart disease? *Am Heart J*, 2000, 140:57-62.
327. Neto F. Socio-Demographic Predictors of Loneliness Across the Adult Life Span in Portugal. *Interpersona*, 2014, 8(2):222-230.
328. Niti M, Ng T, Kua E et al. Depression and chronic medical illnesses in Asian older adults: the role of subjective health and functional status. *Int J Geriatr Psychiatry*, 2007, 22:1087-1094.
329. Nivoli A, Murru A, Pacchiarotti I et al. Bipolar disorder in the elderly: a cohort study comparing older and younger patients. *Acta Psychiatr Scand*, 2014, 130:364-373.
330. Norris J, Gallagher D, Wilson A et al. Assessment of depression in geriatric medical outpatients: The validity of two screening measures. *J Am Geriatr Soc*, 1987, 35:989-995.
331. Notarianni E. Hypercortisolemia and glucocorticoid receptor-signaling insufficiency in Alzheimer's disease initiation and development. *Curr Alzheimer Res*, 2013 10(7):714-731.
332. Nouwen A, Winkley K, Twisk J et al. Type 2 diabetes mellitus as a risk factor for the onset of depression: a systematic review and meta-analysis. *Diabetologia*, 2010, 53(12):2480-2486.
333. Nyer M, Kasckow J, Fellows I et al. The relationship of marital status and clinical characteristics in middle-aged and older patients with schizophrenia and depressive symptoms. *Ann Clin Psychiatry*, 2010, 22:172-179.

334. Olagunju A, Olutoki M, Ogunnubi O et al. Late-life depression: Burden, severity and relationship with social support dimensions in a West African community, *Arch Gerontol Geriatr*, 2015, 61(2):240-246.
335. Osuji I, Cullum C. Cognition in bipolar disorder. *Psychiatr Clin North Am*, 2005, 28(2):427-441.
336. Ownby R, Crocco E, Acevedo A et al. Depression and risk for Alzheimer disease: Systematic review, meta-analysis, and metaregression analysis. *Arch Gen Psychiatry*, 2006, 63(5):530-538.
337. Panicker V, Evans J, Bjoro T et al. A paradoxical difference in relationship between anxiety, depression and thyroid function in subjects on and not on T4: findings from the Hunt study. *Clin Endocrinol*, 2009, 71:574-580.
338. Parker G, Roy K, Wilhelm K et al. The nature of bipolar depression: implications for the definition of melancholia. *J Affect Disord*, 2000, 59(3):217-224.
339. Patten S, Wang J, Williams J et al. Descriptive epidemiology of major depression in Canada. *Can J Psychiatry*, 2006, 51:84-90.
340. Penninx B, Beekman A, Honig A et al. Depression and cardiac mortality results from a community-based longitudinal study. *Arch Gen Psychiatry*, 2001, 58: 221-227.
341. Perissinotto C, Stijacic C, Covinsky K. Loneliness in older persons: a predictor of functional decline and death., *Arch Intern Med*, 2012, 23;172(14):1078-1083.
342. Perlis R, Brown E, Baker R et al. Clinical features of bipolar depression versus major depressive disorder in large multicenter trials. *Am J Psychiatry*, 2006, 163(2):225--231.
343. Piquart M, Duberstein P. Depression and cancer mortality: a meta-analysis. *Psychol Med*, 2010, 40(11):1797-1810.
344. Pouget R, Yersin B. Depressed mood in a cohort of elderly medical inpatients: Prevalence, clinical correlates and recognition rate. *Aging*, 2000, 12(4):301-307.

345. Prince M, Reischies F, Beekman A et al. Development of the EURO-D scale-a European, Union initiative to compare symptoms of depression in 14 European centres. *Brit J Psychiat*, 1999, 174:330-338.
346. Provinciali L, Coccia M. Post-stroke and vascular depression: a critical review. *Neurol Sci*, 2002, 22(6):417-428.
347. Quraishi S, Frangou S. Neuropsychology of bipolar disorder: a review. *J Affect Disord*, 2002, 72(3):209-226.
348. Rapp M, Dahlman K, Sano M et al. Neuropsychological differences between late-onset and recurrent geriatric major depression. *Am J Psychiatry*, 2005, 162(4):691-698.
349. Rastelli C, Cheng Y, Weingarden J et al. Differences between unipolar depression and bipolar II depression in women. *J Affect Disord*, 2013, 150(3):1120-1124.
350. Reijnders J, Ehrt U, Weber W et al. A systematic review of prevalence studies of depression in Parkinson's disease. *Mov Disord*, 2008, 23:183-189.
351. Reynolds C 3rd, Dew M, Pollock B et al. Maintenance treatment of major depression in old age. *N Engl J Med*, 2006, 354(11):1130-8.
352. Ridha B, Rossor M. The mini mental state examination. *Practical Neurology*, 2008, 5:298-303.
353. Ritchie H, Roser M, Ortiz-Ospina E. Suicide. *Our World In Data*, 2020, 3:5-8.
354. Robb J, Young L, Cooke R et al. Gender differences in patients with bipolar disorder influence outcome in the medical outcomes survey (SF-20) subscale scores. *J Affect Disord*, 1998, 49(3):189-193.
355. Robinson L, Ferrier I. Evolution of cognitive impairment in bipolar disorder: a systematic review of cross-sectional evidence. *Bipolar Disord*, 2006, 8(2):103-116.
356. Robinson L, Thompson J, Gallagher P et al. A meta-analysis of cognitive deficits in euthymic patients with bipolar disorder. *J Affect Disord*, 2006, 93(1-3):105-115.
357. Robinson R, Price T. Post-stroke depressive disorders: a follow up study of 103 outpatients. *Stroke*, 1982, 13:635-641.

358. Robinson R, Szetela B. Mood changes following left hemisphere brain injury. *Ann Neurol*, 1981, 91:447-453.
359. Robinson, R. *The Clinical Neuropsychiatry of Stroke*. Cambridge, Cambridge University Press, 1998, 2:87-120.
360. Roebuck J. When does old age begin?: the evolution of the English definition. *J Soc Hist*, 1979, 12(3):416-428.
361. Rogina B, Reenan R, Nilsen S et al. Extended life-span conferred by cotransporter gene mutations in *Drosophila*. *Science*, 2000, 2137-2140.
362. Rowe J, Kahn R. Human aging: usual and successful. *Science*, 1987, 237(4811):143-149.
363. Roy-Byrne P, Katon W, Broadhead W et al. Subsyndromal (“mixed”) anxiety–depression in primary care. *J Gen Intern Med*, 1994, 9(9):507-512.
364. Russell D, Peplau L, Cutrona C. The revised UCLA Loneliness Scale: Concurrent and discriminant validity evidence. *J Pers Soc Psychol*, 1980, 39(3):472-480.
365. Russell D, Peplau L, Ferguson M. Developing a measure of loneliness. *J Pers Assess*, 1978, 42:290-294.
366. Russell D. UCLA Loneliness Scale (Version 3): reliability, validity, and factor structure. *J Pers Assess*, 1996, 66(1):20-40.
367. Sacczynski JS, Beiser A, Seshadri S et al. Depressive symptoms and risk of dementia: the Framingham Heart Study. *Au R Neurology*, 2010, 75(1):35-41.
368. Salloway S, Malloy P, Kohn R et al. MRI and neuropsychological differences in early- and late-life-onset geriatric depression. *Neurology*, 1996, 46(6):1567-1574.
369. Salzman C, Shader R. Depression in the elderly: relationship between depression, psychologic defense mechanisms and physical illness. *J Am Geriat Soc*, 1978, 26:253-259.
370. Sanz A, Stefanatos R. The mitochondrial free radical theory of aging: a critical view. *Curr Aging Sci*, 2008, 1(1):10-21.

371. Savikko N, Routasalo P, Tilvis R et al. Predictors and subjective causes of loneliness in an aged population. *Arch Gerontol Geriatr*, 2005, 41: 223-233.
372. Schaffer A, Cairney J, Veldhuizen S et al. A population-based analysis of distinguishers of bipolar disorder from major depressive disorder. *J Affect Disord*, 2010, 125(1-3):103-110.
373. Schoevers R, Beekman A, Deeg D et al. Comorbidity and risk-patterns of depression, generalised anxiety disorder and mixed anxiety-depression in later life: results from the AMSTEL study. *Int J Geriatr Psychiatry*, 2003, 18(11):994-1001.
374. Schulz R, Drayer R, Rollman B. Depression as a risk factor for non-suicide mortality in the elderly. *Biol Psychiatry*, 2002, 52(3):205-225.
375. Segal D. Levels of knowledge about suicide facts and myths among younger and older adults. *Clinical Gerontologist*, 2000, 22:71-80.
376. Senanarong V, Cummings J, Fairbanks L et al. Agitation in Alzheimer's disease is a manifestation of frontal lobe dysfunction. *Dement Geriatr Cogn Disord*, 2004, 17(1-2):14-20.
377. Serretti A, Chiesa A, Calati R et al. Influence of family history of major depression, bipolar disorder, and suicide on clinical features in patients with major depression and bipolar disorder. *Arch Psychiatry Clin Neurosci*, 2013, 263(2):93-103.
378. Shaver P, Brennan K. Measures of depression and loneliness. In J. P. Robinson, P. R. Shaver, & L. S. Wrightsman (Eds.), *Measures of personality and social psychological attitudes*, 1991, 1:195-289.
379. Sheehan D, Lecrubier Y, Sheehan K et al. The Mini-International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I.): the development and validation of a structured diagnostic psychiatric interview for DSM-IV and ICD-10. *J Clin Psychiatry*, 1998, 59(20):22-57.
380. Sheline Y, Barch D, Garcia K et al. Cognitive function in late life depression: Relationships to depression severity, cerebrovascular risk factors and processing speed. *Biol Psychiatry*, 2006, 60(1):58-65.

381. Shetty P, Mane A, Fulmali S et al. Understanding masked depression: A Clinical scenario, *Indian J Psychiatry*, 2018, 60(1): 97-102.
382. Shiba M, Bower J, Maraganore D et al. Anxiety disorders and depressive disorders preceding Parkinson's disease: A case-control study. *Mov Disord*, 2000, 15(4):669-677.
383. Shim I, Woo Y, Wang H et al. Predictors of a Shorter Time to Hospitalization in Patients with Bipolar Disorder: Medication during the Acute and Maintenance Phases and Other Clinical Factors *Clin Psychopharmacol Neurosci*, 2017, 15(3): 248-255.
384. Shin S, Katz P, Julian L. Relationship Between Perceived Cognitive Dysfunction and Objective Neuropsychological Performance in Persons With Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Care Res*, 2013, 65(3)481-486.
385. Shuurman A, Van Den Akker M, Ensink K et al. Increased risk of Parkinson's disease after depression. A retrospective cohort study. *Neurology*, 2002, 58:1501-1504.
386. Silva N, Atlantis E, Ismail K. A review of the association between depression and insulin resistance: pitfalls of secondary analyses or a promising new approach to prevention of type 2 diabetes? *Curr Psychiatry Rep*, 2012, 14(1):8-14.
387. Simon G, Ormel J, VonKorff M et al. Health care costs associated with depressive and anxiety disorders in primary care. *Am J Psychiatry*, 1995, 152(3):352-357.
388. Singh A, Misra N. Loneliness, depression and sociability in old age. *Ind Psychiatry J*, 2009, 18(1): 51-55.
389. Sohal RS, Agarwal S, Dubey A et al. Protein oxidative damage is associated with life expectancy of houseflies. *Proc Natl Acad Sci*, 1993, 90:7255-7259.
390. Sohal R, Sohal B. Relationship between antioxidant defenses and longevity in different mammalian species. *Mech Ageing Dev*, 1990, 53:217-227.
391. Srisurapanont M, Bautista D, Chen Ch et al. Subjective memory and concentration deficits in medication-free, non-elderly Asians with major depressive disorder: Prevalence and their correlates. *J Affect Disord*, 2015, 171:105-110.

392. Srisurapanont M, Suttajit S, Eurviriyankul K et al. Discrepancy between objective and subjective cognition in adults with major depressive disorder. *Sci Rep*, 2017, 7(1):3901.
393. Stadtman E. Protein oxidation and aging. *Science*, 1992, 257(5074):1220-1224.
394. Stahl S, Briley M. Understanding pain in depression. *Hum Psychopharmacol Clin Exp*, 2004, 19:9-13.
395. Starkstein E, Cohen S, Fedoroff P et al. Relationship Between Anxiety Disorders and Depressive Disorders in Patients With Cerebrovascular Injury. *Arch Gen Psychiatry*, 1990, 47(3):246-251.
396. Starkstein E, Robinson G, Berther L et al. Depressive disorders following posterior circulation as compared with middle cerebral artery infarcts. *Brain*, 1988, 11:375-387.
397. Starkstein E, Robinson G. Depression in cerebrovascular disease. In: Starkstein SE, Robinson RG, (eds). *Depression in Neurological Disease*. Baltimore, Md: The Johns Hopkins University Press, 1993, 28–49.
398. Stetler C, Miller E. Depression and hypothalamic-pituitary-adrenal activation: a quantitative summary of four decades of research. *Psychosom Med*, 2011, 73(2):114-126.
399. Stravynski A, Boyer R. Loneliness in Relation to Suicide Ideation and Parasuicide: A Population-Wide Study. *Suicide Life Threat Behav*, 2001, 31(1):32-40.
400. Strike PC, Magid K, Brydon L et al. Exaggerated platelet and hemodynamic reactivity to mental stress in men with coronary artery disease. *Psychosom Med*, 2004, 66(4):492-500.
401. Stuart M, Baune B. Depression and type 2 diabetes: inflammatory mechanisms of a psychoneuroendocrine co-morbidity. *Neurosci Biobehav Rev*, 2012, 36(1):658-676.
402. Studart P, Bezerra S, Studart A et al. Social support and bipolar disorder. *Arch Clin Psychiatry*, 2015, 42:95-99.
403. Sullivan M, Edgley K, DeHousx E. A survey of multiple sclerosis, part 1: perceived cognitive problems and compensatory strategy use. *Can J Rehabil*, 1990, 4:99–105.

404. Suominen K, Mantere O, Valtonen H et al. Early age at onset of bipolar disorder is associated with more severe clinical features but delayed treatment seeking. *Bipolar Disord*, 2007, 9(7):698-705.
405. Svendsen M, Kessing V, Munkholm K et al. Is there an association between subjective and objective measures of cognitive function in patients with affective disorders? *Nordic J Psychiatry*, 2012, 66(4):248-253.
406. Takeshima M, Kurata K. Late-life bipolar depression due to the soft form of bipolar disorder compared to unipolar depression: an inpatient chart review study. *J Affect Disord*, 2010, 123(1):64-70.
407. Tao L, Shuming Z, Xiao L et al. A Meta-Analysis of Oxidative Stress Markers in Depression. *PLoS ONE*, 2015, 10(10):e0138904.
408. Taylor D, McQuoid R, Krishnan R. Medical comorbidity in late-life depression. *Int J Geriatr Psychiatry*, 2004, 19:935-943.
409. Thibault O, Hadley R, Landfield W. Elevated postsynaptic  $[Ca^{2+}]_i$  and L-type calcium channel activity in aged hippocampal neurons: relationship to impaired synaptic plasticity. *J Neurosci*, 2001, 21(24):9744-9756.
410. Thibault O, Porter M, Chen C et al. Calcium dysregulation in neuronal aging and Alzheimer's disease: history and new directions. *Cell Calcium*, 1998, 24(5-6):417-433.
411. Thorpe L. The treatment of psychotic disorders in late life. *Can J Psychiatry*, 1997, 42(2):19-27.
412. Tiedt A. Cross-National Comparisons of Gender Differences in Late-Life Depressive Symptoms in Japan and the United States. *J Gerontol B Psychol*, 2013, 68(3):443-454.
413. Tikainen P, Heikkinen R. Association between loneliness, depressive symptoms and perceived togetherness in older people. *Aging Ment Health*, 2004, 9:526-534.
414. Tirril H. Recent developments in understanding the psychosocial aspects of depression, *Br J Psychiatr*, 2001, 57(1):17-32.

415. Toft T, Fink P, Oernboel E et al. Mental disorders in primary care: prevalence and comorbidity among disorders. results from the functional illness in primary care (FIP) study. *Psychol Med*, 2005, 35:1175–1184.
416. Tomita T, Sugawara N, Kaneda A et al. Subjective memory complaints and sex. *Psychiatry Clin Neurosci*, 2014, 68:176-181.
417. Tondo L, Baldessarini R, Vázquez G et al. Clinical responses to antidepressants among 1036 acutely depressed patients with bipolar or unipolar major affective disorders. *Acta Psychiatr Scand*, 2013, 127(5):355-364.
418. Torack R, Morris J. The association of ventral tegmental area histopathology with adult dementia. *Arch Neurol*, 1988, 45:497-501.
419. Turvey C, Conwell Y, Jones M et al. Risk factors for late-life suicide: a prospective community-based study. *Am J Geriatr Psychiatry*, 2002, 10:398-406.
420. Valiengo L, Florindo S, Forlenza O. Mood disorders in the elderly: prevalence, functional impact, and management challenges. *Neuropsychiatr Dis Treat*, 2016, 12: 2105-2114.
421. Valkanova V, Ebmeier K. Vascular risk factors and depression in later life: a systematic review and meta-analysis. *Biol Psychiatry*, 2013, 73(5):406-413.
422. van Agtmaal M, Houben A, Pouwer F et al. Association of Microvascular Dysfunction With Late-Life Depression: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Psychiatry*, 2017, 74(7):729-739.
423. Van Gastel A, Schotte C, Maes M. The prediction of suicidal intent in depressed patients. *Acta Psychiatr Scand*, 1997, 96(4):254-259.
424. van Gelder B, Tijhuis M, Kalmijn S et al. Marital status and living situation during a 5-year period are associated with a subsequent 10-year cognitive decline in older men: the FINE Study. *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci*, 2006, 61(4):213-219.
425. Van Orden K, Li Y, Podgorski C et al. The association between higher social support and lower depressive symptoms among aging services clients is attenuated at higher levels of functional impairment. *Int J Geriatr Psychiatry*, 2015, 30(10):1085-1092.

426. Van Reekum R, Stuss DT, Ostrander L. Apathy: why care? *J Neuropsych Clin Neurosci*, 2005, 17:7-19.
427. Van Rheenen, T, Rossell S. Objective and subjective psychosocial functioning in bipolar disorder: An investigation of the relative importance of neurocognition, social cognition and emotion regulation. *J Affect Disord*, 2014, 162:134-141.
428. van Velzen L, Wijdeveld M, Black C et al. Oxidative stress and brain morphology in individuals with depression, anxiety and healthy controls. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2017, 76:140-144.
429. Vanhanen M, Koivisto K, Moilanen L et al. Association of metabolic syndrome with Alzheimer disease: a population-based study. *Neurology*, 2006, 67(5):843-847.
430. Vasques P, Moraes H, Silveira H et al. Acute exercise improves cognition in the depressed elderly: the effect of dual-tasks. *Clinics*, 2011, 66(9):1553-1557.
431. Vogel A, Bhattacharya S, Larsen J et al. Do subjective cognitive complaints correlate with cognitive impairment in systemic lupus erythematosus? A Danish outpatient study. *Lupus*, 2011, 20(1):35-43.
432. Vrabie M, Marinescu V, Talaşman A et al. Cognitive impairment in manic bipolar patients: important, understated, significant aspects. *Ann Gen Psychiatry*, 2015, 14:41.
433. Waern M, Runeson BS, Allebeck P et al. Mental disorder in elderly suicides: a case-control study. *Am J Psychiatry*, 2002, 159:450-455.
434. Wang J, Mann F, Lloyd-Evans B et al. Associations between loneliness and perceived social support and outcomes of mental health problems: a systematic review. *BMC Psychiatry*, 2018, 18(1):156.
435. Wang L, Liu L, Shi S et al. Cognitive trio: relationship with major depression and clinical predictors in Han Chinese women. *Psychol Med*, 2013, 43(11): 2265-2275.
436. Wasylenki D. Depression in the elderly. *CMA J*, 1980, 122:525-532.

437. Weintraub D, Oehlberg K, Katz R et al. Test Characteristics of the 15-Item Geriatric Depression Scale and Hamilton Depression Rating Scale in Parkinson Disease. *Am J Geriatr Psychiatry*, 2006, 14(2):169-175.
438. Wells K, Golding J, Burnam M. Psychiatric disorder in a sample of the general population with and without chronic medical conditions. *Am J Psychiatry*, 1988, 145(8):976-981.
439. Westman J, Hällgren J, Wahlbeck K et al. Cardiovascular mortality in bipolar disorder: a population-based cohort study in Sweden. *BMJ*, 2013, 3(4):e002373.
440. Whyte E, Mulsant B, Vanderbilt J et al. Depression after stroke: a prospective epidemiological study. *J Am Geriatr Soc*, 2004, 52(5):774-778.
441. Williams M. Platelets and depression in cardiovascular disease: A brief review of the current literature. *World J Psychiatry*, 2012, 2(6):114-123.
442. Wilson C, Moulton B. Loneliness among older adults: a national survey of adults 45+, Prepared by Knowledge Networks and Insight Policy Research. Washington, 2010, 2:2-13.
443. Wilson S, Barnes L, Mendes de Leon F et al. Depressive symptoms, cognitive decline, and risk of AD in older persons. *Neurology*, 2002, 59(3):364-370.
444. Williams J. A structured interview guide for the Hamilton Depression Rating Scale. *Arch Gen Psychiatry*, 1988, 45(8):742-747.
445. Wilson S, Krueger R, Arnold E et al. Loneliness and risk of Alzheimer disease. *Arch Gen Psychiatry*, 2007, 64(2):234-240.
446. Wong N, Liu H, Lin C et al. Loneliness in late-life depression: structural and functional connectivity during affective processing. *Psychol Med*, 2016, 46(12):2485-2499.
447. World Health Organization. The World Health Report. Mental Health. New Understanding. New Hope. Geneva WHO, 2001.
448. World Health Organization. Suicide rates (per 100,000), by country, year, and gender. 2003.

449. World Health Organization. Mental health of older adults, 2017.
450. World Health Organization. World Health Statistics, Geneva, Switzerland, 2012.
451. Wozniak J, Spencer T, Biederman J et al. The clinical characteristics of unipolar vs. bipolar major depression in ADHD youth. *J Affect Disord*, 2004, 82(1):59-69.
452. Wu X, Zhang Z, Feng Z et al. Prevalence of internet addiction and its association with social support and other related factors among adolescents in China. *J. Adolesc*, 2016, 52:103-111.
453. Wu Z, Schimmele C, Chappell N. Aging and late-life depression. *J Aging Health*, 2012, 24(1):3-28.
454. Wulsin R, Vaillant E. A systematic review of the mortality of depression. *Psychosom Med*, 1999, 161:6-17.
455. Xiao S. The theoretical basis and research application of social support rating scale. *J Clin Psychol Med*, 1994, 4:98-100.
456. Yan X, Huang S, Huang C et al. Marital Status and Risk for Late Life Depression: A Meta-Analysis of the Published Literature. *J Int Med Res*, 2011, 1142-1154.
457. Yankner B, Lu T, Loerch P. The aging brain. *Annu Rev Pathol*, 2008, 3:41-66.
458. Yassa R, Nair NP, Iskandar H. Late-onset bipolar disorder. *Psychiatr Clin North Am*, 1988, 11(1):117-131.
459. Yatham L, Torres I, Malhi G et al. The International Society for Bipolar Disorders- Battery for Assessment of Neurocognition (ISBD-BANC). *Bipolar Disord*, 2010, 12(4):351-363.
460. Yesavage J, Brink T, Rose T et al. Development and validation of a geriatric depression screening scale: A preliminary report. *J Psychiatric Res*, 1983, 17:37-49.
461. Yildirim Y, Kocabiyik S. The relationship between social support and loneliness in turkish patients with cancer. *J Clin Nurs*, 2010, 19:832-839.

462. Zahodne L, Stern Y, Manly J. Depressive symptoms precede memory decline, but not vice versa, in non-demented older adults. *J Am Geriatr Soc*, 2014, 62:130-134.
463. Zemore R, Eames N. Psychic and Somatic Symptoms of Depression Among Young Adults, Institutionalized Aged and Noninstitutionalized Aged. *J Gerontol*, 1979, 34(5):716-722.
464. Zizza A, Ellison J, Wernette M. Total Water Intakes of Community-Living Middle-Old and Oldest-Old Adults. *J Gerontol A*, 2009, 64A(4):481-486.
465. Zung W. A self-rating depression scale. *Archives of General Psychiatry*, 1965, 12: 63-70.



Приложение 2:

**UCLA-Loneliness Scale**

**Скала за оценка на самотата**

Указания:

Това е скала от 20-точки, която е създадена да оценява чувството на самота, както и социалната изолация. Участниците оценяват всяка точка от скалата или с Ч („Аз често се чувствам по този начин“), П („Аз понякога се чувствам по този начин“), Р („Аз рядко се чувствам по този начин“) или Н („Аз никога не се чувствам по този начин“).

1.нещастен/на съм да правя толкова неща сама	Ч П Р Н
2.нямам никого, с когото да разговарям	Ч П Р Н
3.не мога да понасям да съм толкова сам/а	Ч П Р Н
4.липсва ми компания	Ч П Р Н
5.чувствам все едно никой не ме разбира	Ч П Р Н
6.осъзнавам, че чакам някой да ми се обади или пише	Ч П Р Н
7.няма никого, към когото да се обърна	Ч П Р Н
8.вече не съм близък/ка с никого	Ч П Р Н
9.интересите и идеите ми не се споделят с хората около мен	Ч П Р Н
10.чувствам се изоставен/на	Ч П Р Н
11.чувствам се абсолютно сам/а	Ч П Р Н
12.невъзможно ми е да комуникирам с тези около мен	Ч П Р Н
13.социалните ми контакти са повърхностни	Ч П Р Н
14.изпитвам „жажда“ за компания	Ч П Р Н
15.никой не ме познава истински добре	Ч П Р Н
16.чувствам се изолиран/на от другите	Ч П Р Н
17.нещастен/на съм да съм толкова отдръпнат/а	Ч П Р Н
18.трудно ми е да създавам приятелства	Ч П Р Н
19.чувствам се отхвърлен/на от другите	Ч П Р Н
20.хората са около мен, но не и с мен	Ч П Р Н

Легенда: „Ч“= 3 точки; „П“= 2 точки; „Р“= 1 точка; „Н“= 0 точки;

Приложение 3:

**Perceived Deficits Questionnaire (PDO-D5)**

**Скала за оценка на субективно възприеманата когнитивна дисфункция**

Указания:

Всеки човек в даден момент от живота си среща проблеми с паметта, вниманието и концентрацията. С този въпросник изследваме колко често това се е случвало за последната седмица. Задаваните въпроси описват ситуации, в които човек може да среща проблеми с паметта, вниманието и концентрацията. За всеки въпрос, моля да заградите номер от 0 до 4 за да отбележите колко често сте изпитвали тези затруднения през изминалата седмица. Моля, отговорете на всеки въпрос. Ако се чудите кой отговор да изберете, моля отбележете този, който най-точно описва начинът, по който сте се чувствали.

През последните 7 дни, колко често сте ...	Никога през последните 7 дни	Рядко (веднъж или два пъти)	Понякога (3 до 5 пъти)	Често (около веднъж на ден)	Много често (повече от веднъж на ден)
имали затруднения да организирате нещата, които вършите?	0	1	2	3	4
имали затруднения да се концентрирате, когато четете?	0	1	2	3	4
забравяли датата докато не я погледнете?	0	1	2	3	4
забравяли за какво сте говорили след телефонен разговор?	0	1	2	3	4
сте почувствали сякаш ума Ви е „бяло петно“?	0	1	2	3	4
Добавете оценка във всяка колонка:					

Приложение 4:

**Geriatric Depression Scale (GDS)**

**Скала за оценка на депресия в късна възраст**

Указания:

Изберете най-подходящия отговор за това как се чувствали през последната седмица.

1. Доволни ли сте по принцип от живота си?	ДА НЕ
2. Редуцирани ли са много от Вашите дейности и интереси?	ДА НЕ
<b>3. Чувствате ли живота си празен?</b>	ДА НЕ
4. Често ли се отегчавате?	ДА НЕ
5. В добро настроение ли сте през по-голямата част от времето?	ДА НЕ
6. Страхувате ли се, че нещо лошо може да Ви се случи?	ДА НЕ
<b>7. Чувствате ли се щастлив/а през по-голямата част от времето?</b>	ДА НЕ
8. Често ли се чувствате безпомощен/на?	ДА НЕ
9. Предпочитате ли да стоите вкъщи повече от колкото да излизате навън и да правите нови неща?	ДА НЕ
10. Имате ли чувството, че напоследък забравяте повече от останалите?	ДА НЕ
<b>11. Мислите ли, че е прекрасно да сте жив/а сега?</b>	ДА НЕ
<b>12. Чувствате ли се твърде безполезнен/на понастоящем?</b>	ДА НЕ
13. Чувствате ли се изпълнен/а с енергия?	ДА НЕ
<b>14. Чувствате ли състоянието си като безнадеждно?</b>	ДА НЕ
15. Смятате ли, че повечето хора са по-добре от Вас?	ДА НЕ

Резултат > 5 точки е предполагаема депресия

Резултат > 10 точки е почти винаги индикация за депресия

Айтеми 3,7,11,12 и 14 отговарят на суицидната субскала – GDSsuic

Айтеми 1, 5, 7, 11, 13 се оценяват с 1 точка когато отговорът е „НЕ“, а всички останали айтеми получават 1 точка, когато отговорът е „ДА“.

## Приложение 5:

### **Hamilton Depression Scale – 24 айтема (HDRS24)**

#### **Скала за оценка на депресия на Хамилтон**

##### Указания:

Това представлява въпросник за пациента от 24 айтема, който е разработен с цел да оцени тежестта на депресията въз основа на съобщаваните от самия пациент данни от **последната седмица**. Отговорите са устни. Всеки въпрос има 3 до 5 възможни отговора, като на всеки от тях се дават точки от 0 до 2 и от 0 до 4 съответно. Резултат от 10 до 19 отговаря на лека депресия, от 20 до 29 - на умерено тежка депресия, и от 30 до 76 - на тежка депресия.

#### **Въпрос 1: Потиснато настроение**

0: Липсва

1: Наблюдава се само като отговор на този въпрос по време на интервюто

2: Спонтанно споменава това състояние

3: Показва това състояние невербално чрез лицеви изражения, общо настроение и нагласа, стойка, тенденция да плаче

4: Говори *само за това състояние*, набляга на него и вербално и невербално, плаче

#### **Въпрос 2: Усещане за вина**

0: Липсва

1: Сам споменава, че е разочаровал или предал другите

2: Собствени идеи за вина или предъвкване (ruminatio) за грешки или извършени грехове в миналото

3: Сегашното състояние е наказание, може да достига до налудност, но пациентът е разубедим.

4: Налудности за вина, халюцинации

### **Въпрос 3: Самоубийство (суицидност) – мисли, действия**

0: Липсва

1: Усеща, че няма смисъл в живота

2: Желает да е вече мъртъв или има желание да умре, но без планове

3: Конкретни идеи за осъществяване на собствената смърт

4: Опит за самоубийство. Всеки опит под каквато и да е форма се класифицира тук.

### **Въпрос 4: Ранна инсомния**

0: Няма проблем при заспиване

1: Оплаквания от трудности от време на време, за повече от половин час

2: Оплаквания от чести трудности при заспиване

### **Въпрос 5: Средна инсомния**

0: Няма проблем по време на сън

1: Оплаквания от неспокоен сън

2: Събуждане по време на сън. Всяко ставане от леглото освен по малка или голяма нужда се класифицира тук.

### **Въпрос 6: Късна инсомния**

0: Няма проблем в края на съня

1: Събуждане в малките часове, но заспиване отново

2: Събуждане в малките часове, но има невъзможност да заспи отново

### **Въпрос 7: Работа и всекидневни активности**

0: Липса на проблеми

1: Мисли и чувства на неадекватност, умора и слабост във връзка с работа или хобита

2: Загуба на интерес към работа, активност или хобита, редуциран работен капацитет

3: Намаляване на времето, прекарано в активност, работа, хобита. Ако човекът няма поне 3 часа на ден, прекарани в каквато и да е активност.

4: Не участва в никакви дейности и активности (поради болестта)

**Въпрос 8: Ретардация** - забавена мисъл или реч, невъзможност за концентрация и лесно разсейване, понижена моторна активност

0: Нормална мисъл и реч

1: Леко забавени процеси по време на интервюто

2: Очевидно забавяне на психомоториката

3: Трудност от провеждане на интервюто поради забавени процеси, кратки отговори, дълги паузи

4: Невъзможност за интервю – до ступор

**Въпрос 9: Ажитация** – нервност, невъзможност от стоене спокойно на едно място, бързване, неспокойствие

0: Липсва

2: Притесност

3: Играене с ръцете (въртене на пръсти, потриване) или косата (въртене на кичури), подрусване на краката

4: Силна притесненост, гризане на ноктите, прехвапване на устните, силна припряност, несвъртане

**Въпрос 10: Тревожност, психическа**

0: Липсва

1: Субективна напрегнатост и лесна раздразнителност

2: Тревожени за дребни проблеми

3: Тревожност, лесно видима в езика на тялото, отразява се на изражението, говора, трудно се контролира

4: Силни страхове, споделени без нужда от разпитване, сериозно нарушава ежедневието

**Въпрос 11: Тревожност, соматична (телесна)** – стомашни проблеми като киселини, свиване на топка, диария или запек, суха уста, крампи, прескачания на сърцето (екстрасистоли), главоболие, хипервентилация, замайване, недостигане на въздух, изпотяване, често уриниране

0: Липсва

- 1: Слабо изразена или съмнителна
- 2: Ясно описани симптоми, но от време на време, не влияят на ежеднвното функциониране
- 3: Силно изразени прояви, понякога влияят на ежеднвното функциониране
- 4: Трайно присъствие на симптомите, оказват силно влияние на ежедневното функциониране

**Въпрос 12: Соматични симптоми – гастроинтестинални**

0: Липсват

- 1: Загуба на апетит, но хранене без външна намеса. Усещане за тежест в стомаха.
- 2: Трудност от хранене без външна намеса. Нужда от разхлабителни или други гастроинтестинални медикаменти.

**Въпрос 13: Соматични симптоми – общи**

0: Липсват

- 1: Съмнителни или неясни прояви като тежест или изтръпвания в крайниците, задната част на главата, болки в гърба, главоболие, мускулни стягания/крампи, загуба на енергия и лесно уморяемост.
- 2: Всеки един ясно изразен симптом от горните се класифицира тук.

**Въпрос 14: Гинекологични или сексуални проблеми**

0: Липсват

- 1: Леко изразени – ниско либидо, загуба на сексуално желание
- 2: Тежко изразени – силна загуба на либидо

**Въпрос 15: Хипохондрия – ирационални притеснения за собственото здраве**

0: Липсват

- 1: Леко вглеждане в телесните проблеми
- 2: Тревога за здравословното състояние, тенденция да „соматизира“
- 3: Чести оплаквания, посещения на различни лекари, зов за помощ, за кратко време е разубедим
- 4: Хипохондрични налудности като вярване за наличие на рак, неизлечима невидима

болест, липса на доверие в резултати от нормални изследвания, може да имат  
нихилистичен облик

**Въпрос 16: Загуба на тегло**

- 0: Липсва според пациента или е измерена под половин килограм на седмица
- 1: Вероятна загуба във връзка с болестта според пациента или измерена между половин и един килограм на седмица
- 2: Очевидна загуба според пациента или е измерен над един килограм на седмица

**Въпрос 17: Съзнание за болест**

- 0: Признава, че има депресия и че това е болестно състояние
- 1: Признава болестта, но я отдава на други фактори: лоша храна, климат, друго заболяване или нужда от почивка
- 2: Не признава наличието на болест

**Въпрос 18: Денонощни колебания**

- 0: Няма вариация
- 1: Слаба вариация
- 2: Силна вариация

**Въпрос 19: Дерезализация или деперсонализация** – чувство за нереалност, все едно всичко е филм, че човекът не е себе си, а някой друг, че е отделен от тялото си и се гледа от страни

- 0: Липсват
- 1: Слабо изразени
- 2: Средно изразени
- 3: Силно изразени
- 4: Инвалидизиращи

**Въпрос 20: Параноидни симптоми**

- 0: Липсват
- 1: Известна, навярно мимолетна подозрителност

- 2: Преходни идеи, че може да е наблюдаван или преследван
- 3: Относително фиксирана идея, че е наблюдаван или преследван
- 4: Налудности и/или халюцинации с гореописаното съдържание

**Въпрос 21: Обсесивно-компулсивни симптоми**

- 0: Липсват
- 1: Леки или съмнителни
- 2: Тежки или ясно изразени

**Въпрос 22: Усещане за безпомощност**

- 0: Липсва
- 1: Слабо/само при запитване
- 2: Средно/спонтанно го споделя
- 3: Силно/нужно е пациентът да бъде подканян от околните
- 4: Много силно/ нужна е физическа помощ на пациента

**Въпрос 23: Усещане за безнадеждност**

- 0: Липсва
- 1: Слабо
- 2: Средно
- 3: Силно
- 4: Много силно/преобладават спонтанни декларации за отчаяние и безнадеждност

**Въпрос 24: Усещане за малоценност**

- 0: Липсва
- 1: Слабо
- 2: Средно
- 3: Силно
- 4: Много силно

Приложение 6:

**Mini Mental State Exam (MMSE)**

Указание:

Оценяването се прави на базата на изследване на 5-те домейна на когнитивно функциониране - ориентация, запомняне на дума, възпроизвеждането ѝ, внимание и изчисляване, лингвистични умения. Изследването отнема около 10 минути, като точките са от 0 до 30. Резултати между 28-30 точки отговарят на нормата, 24-27 отговарят на възможна деменция/псевдодеменция или наличие на афективно разстройство, 19-23 точки лека деменция, 13-18 умерено изразена деменция и под 12 точки тежко изразена деменция.

Проба	Оценка
1. Ориентировка за време: Назовете коя дата сме днес (число, месец, година, ден от седмицата, годишен сезон)	0 - 5
2. Ориентировка за пространство: Къде се намираме? (страна, област, град, клиника, етаж, номер на стая)	0 - 5
3. Възприятие: Повторете три думи: молив, дом, стотинка	0 - 3
4. Концентрация на вниманието и сбиране: Серийна аритметика („от 100 извадете 7“) – пет пъти или: Произнесете думата „земя“, но отзад-напред.	0 - 5
5. Памет Припомнете си трите думи, които повторихте преди малко.	0 - 3
6. Реч: Показват се предмети, например часовник и химикал и се пита „Как се нарича това? Моля, повторете изречението: „Никакво „ако“ и или „но“.	0 - 3
Изпълнение на 3 последователни инструкции: „Вземете с дясната си ръка този лист хартия, сгънете го на две и го поставете на тази маса.“	0 - 3
Четене: „Прочети и изпълни“ 1. Затвори очи. 2. Напиши изречение.	0 - 2
3. Начертайте рисунката (*виж по-долу)	0 - 1
Общ бал:	0-30

\*

