

Reading seminar :

Depression in the elderly (1)

วันจันทร์ที่ 5 กันยายน 2548 เวลา 13.30-15.00น.

รศ.นพ. มาโนช หล่อตระกูล ประธาน

พญ. จิตต์ระวี เกลียวสัมพันธ์ ผู้เสนอรายงาน

บทนำ

ในคนสูงอายุ depression มีผลกระทบอย่างมากต่อ โรคเรื้อรังทางอายุรกรรม, cognitive impairment, เป็นสาเหตุให้เกิดความทุกข์ทรมาน , มีผลกระทบต่อครอบครัว และความพิการ ทำให้โรคทางอายุรกรรมแย่ลงและเพิ่มอัตราการตาย ซึ่งโรคต่างๆและอายุที่เพิ่มมากขึ้น เช่น arteriosclerosis and inflammatory, การเปลี่ยนแปลงทาง endocrine และ ภูมิคุ้มกัน มีผลต่อ frontostriatal pathway , the amygdala และ hippocampus ทำให้เกิด depression มากขึ้น นอกจากนี้ ปัจจัยทางด้านพันธุกรรมอาจเป็นส่วนหนึ่ง , ความลำบากทางด้านสังคม เช่น ปัญหาทางเศรษฐกิจ , การหาที่อยู่ใหม่ , การหย่าร้าง และ ความโศกเศร้าสูญเสีย สามารถทำให้เกิด การเปลี่ยนแปลงทางด้าน physiologicalและ ทำให้เกิด depression มากขึ้น หรือ เป็นจุดเริ่มของ depression ในผู้สูงอายุแต่ละคน การรักษาโดยใช้ antidepressant สามารถใช้แล้วเกิดประสิทธิภาพที่ดีพอๆกับในวัยหนุ่มสาว , evidence-based guideline สำหรับการป้องกัน new episode ของ depression หาได้ง่ายในระบบ care-delivery system ซึ่งจะช่วยให้เพิ่มการวินิจฉัยและเพิ่มการรักษา ของ late-life depression

Late-life depression ก็คือ depressive syndrome ตาม DSM-IV และ ICD-10 ที่เกิดขึ้นในคนอายุมากกว่า 65 ปี , ในผู้สูงอายุ depressive syndromes มักจะเกิดกับคนที่มีโรคเรื้อรังทางอายุรกรรม ,มี cognitive impairment หรือพิการ นอกเหนือจากจะทำให้ตัวบุคคลและครอบครัวได้รับความทรมานแล้ว depression ทำให้ outcome ของโรคทางอายุรกรรมแย่ลงและมีความพิการเพิ่มมากขึ้น ถึงแม้ว่าจะมีความก้าวหน้าในการพบลักษณะของ presentation ในแบบต่างๆและการรักษา แต่มันก็ยังมีความเสียหายตามมา ที่จะกล่าวต่อไปนี้ก็จะเป็นการ review ของ diagnosis, pathophysiology, prevention และ management ของ late-life depression

Diagnosis

สำหรับการวินิจฉัย major depression โดยใช้ DSM-IV และ ICD-10 จะต้อง มี depress mood หรือ loss of interest or pleasure อันใดอันหนึ่ง ตามตารางที่ 1 ถึงแม้ว่าจะไม่มีอยู่ใน diagnosis criteria แต่ late-life depression พบบ่อยว่ามีส่วนสัมพันธ์กับ peripheral body change และ cognitive impairment , การเปลี่ยนแปลงทางด้านร่างกาย รวมถึง hypercortisolemia , increase

abdominal fat , decrease bone density และเพิ่มความเสี่ยงของ type II DM และ HT, คนสูงอายุที่ไม่ได้เป็น dementialแต่เป็น MDD บ่อยครั้งมักจะมีปัญหาในการใช้สมาธิ , speed of mental process และ executive function ความผิดปกติเหล่านี้จะดีขึ้น แต่มันจะไม่หายอย่างสมบูรณ์หลังจากมี remission ของ late-life depression

Psychotic depression จะวินิจฉัยในผู้ป่วยที่เป็น MDD ซึ่งมี delusion หรือ hallucination ร่วมด้วย ส่วนเนื้อหาของ depressive delusion มักจะเกี่ยวข้องกับเรื่อง guilt , hypochondriasis , nihilism , persecution และบางครั้งจะเป็น jealousy

Dysthymic disorder เป็น syndrome ของ depression ที่มีความรุนแรงอยู่ในขั้น mild to moderate กินเวลาอย่างน้อย 2 ปี

ตารางที่ 1

Panel 1: Classification and diagnosis of geriatric depressive disorders

Major depressive disorder

Five of the following symptoms must be present: depressed mood, diminished interest, loss of pleasure in all or almost all activities, weight loss or gain (more than 5% of bodyweight), insomnia or hypersomnia, psychomotor agitation or retardation, fatigue, feelings of worthlessness or inappropriate guilt, reduced ability to concentrate, recurrent thoughts of death or suicide.

At least one of the symptoms must be either depressed mood or diminished interest or pleasure. The syndrome should last at least 2 weeks, lead to distress or functional impairment, and not be a direct effect of substance use, a medical condition, or bereavement.

Minor depressive disorder

At least two but fewer than five of the symptoms of major depressive disorder must be present.

The syndrome should last at least 2 weeks, lead to distress or functional impairment, and not be a direct effect of substance use, a medical condition, or bereavement.

This diagnosis can only be made in patients without a history of major depression, dysthymia, bipolar, or psychotic disorders.

Dysthymic disorder

Sad mood for more days than not accompanied by another two symptoms of major depressive disorder.

A duration of at least 2 years is required.

An episode of major depression might not be present during the first 2 years of the disorder.

Bipolar I disorder (most recent episode depressed)

Individuals meet criteria for major depressive disorder and have a history of at least one manic episode or a mixed episode.

Adjustment disorder with depressed mood

Individuals who develop depressed mood, tearfulness, or hopelessness within 3 months of the occurrence of a stressor.

The syndrome should lead to great distress or disability, and should subside within 6 months of the removal of the stressor.

Bereavement is not considered a stressor for an adjustment disorder.

Minor depression ในคนสูงอายุจะมีความสัมพันธ์กับ functional disability และประมาณ 25% ของคนไข้จะดำเนินไปเป็น MDD ในอีก 2 ปีต่อมา ส่วนในคนที่สูงอายุมากๆ จะมี subsyndromal phase ที่ยาวนานประมาณ 3 ปี

Depression ในบางครั้งก็เป็น phase หนึ่งของ bipolar disorder; bipolar I disorder < ที่มี present ด้วย episode depress> จะได้รับการวินิจฉัยในผู้ป่วยที่เป็น MDD ซึ่งเคยมีประวัติอย่างน้อย 1 ครั้งที่เป็น manic episode , ส่วนใน bipolar II จะได้รับการวินิจฉัยเมื่อเขาเหล่านั้นมี MDD และเคยมีประวัติของ hypomanic episode , คนสูงอายุที่เป็น bipolar disorder จะมี episode ที่รุนแรงและมีความเสียหาย , มีการเพิ่มอัตราการตายเมื่อเปรียบเทียบกับผู้สูงอายุอื่นๆ

Medical comorbidity

Late-life depressive syndrome มักจะเกิดขึ้นบ่อยๆ ในบริบทของโรคทางด้าน medical และ neurological การวินิจฉัย depression เนื่องจาก general medical condition ได้มาจากการมี depress mood หรือ anhedonia เกิดขึ้นในผู้ป่วยที่เป็นโรคที่มีความสัมพันธ์กับ depression (ตารางที่ 2)

Panel 2: Geriatric depression syndromes associated with medical disorders and drug use

Depression due to a general medical condition

Patients who develop sad mood or diminished interest or pleasure in all or almost all activities and have a medical condition physiologically related to depression:

- Viral infection
- Endocrinopathy—hypothyroidism, hyperthyroidism, hypoparathyroidism, hyperparathyroidism, hypoadrenocorticism, hyperadrenocorticism, Cushing's disease
- Malignant disease—leukaemia, lymphoma, pancreatic cancer
- Cerebrovascular disease—lacunar infarcts, stroke, vascular dementia
- Myocardial infarction
- Metabolic disorder—B12 deficiency, malnutrition

Substance induced depression

Patients who develop sad mood or diminished interest or pleasure in all or almost all activities within a month of substance intoxication or withdrawal or medication use causally related to the depression:

- Methyl dopa
- Benzodiazepines
- Propranolol
- Reserpine
- Steroids
- Anti-Parkinsonian drugs
- β blockers
- Cimetidine
- Clonidine
- Hydralazine
- Oestrogens
- Progesterone
- Tamoxifen
- Vinblastine
- Vincristine
- Dextropropoxyphene

ประมาณ 25%ของผู้ป่วยที่เป็น myocardial infraction หรือคนที่ไปทำ cardiac catheterization จะมี MDD และอีก 25% เป็น minor depression, ประมาณครึ่งหนึ่งของผู้ป่วยที่เป็น coronary heart disease และ MDD จะเคยมีอย่างน้อยหนึ่งครั้งที่มี episode ของ MDD และ 50% ของผู้สูงอายุที่เป็น MDD ตอนที่ทำ cardiac catheterization ยังคง depress อยู่หลังจากทำไปแล้ว 1 ปี ซึ่งถ้าโรคทางด้าน medical รุนแรงมากขึ้นเท่าไร ความเสี่ยงของการเกิด depression ก็ยิ่งสูงตามไปด้วย นอกจากนี้ยังมีหลักฐานบางอย่างสนับสนุนว่า stress, major depression และ medical illness มีความเชื่อมโยงกัน กล่าวคือ stress ก่อให้เกิดการปรับตัว (allostatic) แต่ถ้าเมื่อใดก็ตามที่ ขบวนการตอบสนองต่อ stress ถูกยับยั้ง immunity ก็จะผิดปกติไปก็จะทำให้เกิด arteriosclerosis , obesity , bone demineralization และ atrophy ของ brain cells การมี allostatic load ที่มากขึ้นแสดงให้เห็นโดย มีการเพิ่มขึ้นของ adrenocortical activity , เพิ่มความเข้มข้นของ insulin growth factor

และกระตุ้นให้เกิดการตอบสนองของ inflammatory process ซึ่งพบได้ในผู้ป่วยที่เป็น MDD (figure A)

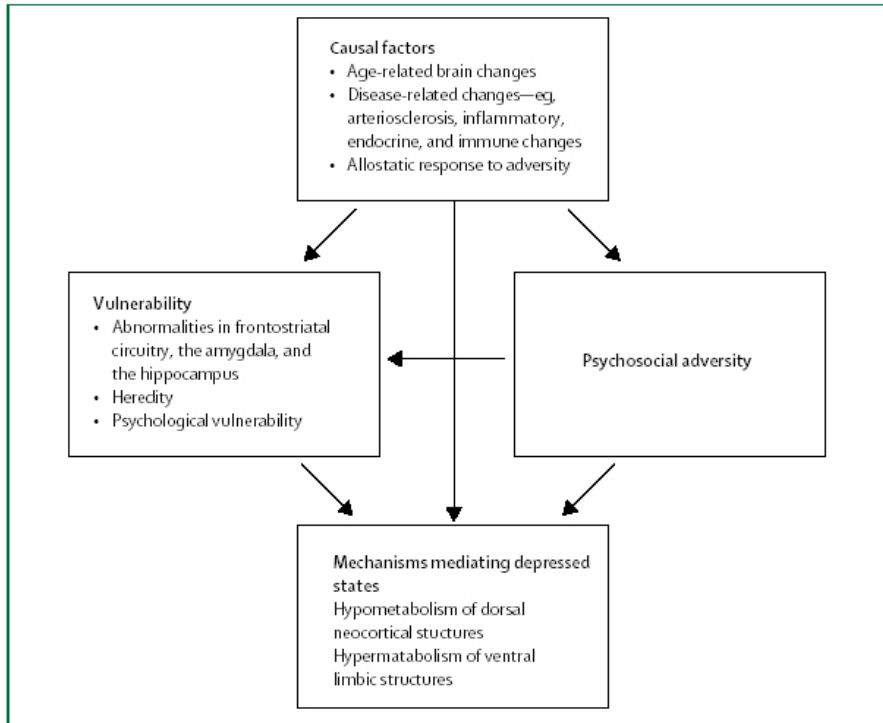


Figure: A model of late-life depression with brain dysfunction

อาการหรือว่า syndromes ของ depression แสดงให้เห็นได้ในคนที่ เป็น dementia ด้วย มี prevalence ของ MDD 17% ในผู้ป่วยที่เป็น Alzheimer disease และจะเพิ่มสูงขึ้นใน subcortical dementia The US National Institute of mental health ได้มีการพัฒนา provisional criteria สำหรับการวินิจฉัย depression ในคนที่ เป็น Alzheimer disease (panel 3)

Panel 3: Provisional diagnostic criteria for depression in patients with Alzheimer's disease

Clinically significant depressive symptoms

Three or more depressive symptoms during the same 2-week period, representing a change from previous functioning.

At least one of the symptoms must be either depressed mood or decreased positive affect or pleasure. Other depressive symptoms are: clinically significant depressed mood—eg, depressed, sad, hopeless, discouraged, tearful; decreased positive affect or pleasure in response to social contacts and usual activities; social isolation or withdrawal; disruption in appetite; disruption in sleep; psychomotor changes—eg, agitation or retardation; irritability; fatigue or loss of energy; feelings of worthlessness, hopelessness, or excessive or inappropriate guilt; recurrent thoughts of death, suicidal ideation, plan or attempt.

Symptoms should not be a result of dementia symptoms—eg, loss of weight due to difficulties with food intake.

Depression should not be part of idiopathic depression, other mental disorders, a medical condition, or medication use.

เพื่อที่จะช่วยให้หมอเห็นถึงปัญหาและช่วย promote การวิจัยใน disorder นั้นๆ ; อาการของ depression ทำให้ cognitive decline , ในผู้สูงอายุที่มี depression และ cognitive impairment จะ develop ไปเป็น dementia ภายใน 2 – 3 ปี หลังจากมี onset ของ depression , ส่วน depression ที่เกิดในวัยต้นๆ (ช่วง early life) ก็อาจจะเป็น risk factor ของการเกิด dementia และการมี lifetime history of depression มีส่วนสัมพันธ์กับการเพิ่มความเสถียรของ Alzheimer disease

Depression กระตุ้นให้อาการของโรคทาง medical รุนแรงมากขึ้น ในการศึกษาหนึ่งพบว่า ในคนสูงอายุที่เป็น depression พบว่าตายภายใน 4 เดือนด้วยโรค myocardial infarction มากกว่าคนที่ไม่เป็น 4 เท่า, มี plt. Aggregation เพิ่มขึ้นในคนกลุ่มนี้ จึงกล่าวได้ว่า depression เพิ่ม risk ของโรคทางระบบหัวใจและหลอดเลือด , ผู้สูงอายุที่มีอาการ depression จะมีการตอบสนองต่อ T-cell ที่ไม่ดี และมี plasma interleukin เพิ่มขึ้น ซึ่งชี้ให้เห็นถึงการมี inflammatory activity และอาจมี risk ของ bone resorption แต่ถึงกระนั้น late-life depression ก็ยังคง under recognized และ under treated อยู่

Psychosocial adversity

ฐานะทางเศรษฐกิจที่ตกต่ำ , สุขภาพที่ไม่แข็งแรง , ความพิการ , social isolation , การย้ายที่อยู่ บ่อยครั้งนำไปสู่การเกิด adjustment disorder with depress mood หรือว่าทำให้เกิด depressive syndrome ที่รุนแรง, อย่างไรก็ตาม ถึงแม้ว่าการเปลี่ยนที่อยู่จะมี negative effect ต่อทั้ง morbidity และ mortality แต่การตัดสินใจที่จะเอาผู้ป่วยไปอยู่ในสถาบันที่รับดูแลก็สามารถทำให้เกิดประโยชน์ เพราะพบว่าคนที่ดูแลผู้สูงอายุจะ develop ไปเป็น depression ได้มากกว่าคนที่ไม่ได้ดูแลผู้สูงอายุถึง 2 เท่า อาการทางด้าน depression มักจะเกิดในช่วงที่ให้การดูแลระยะยาว

ในช่วง 1 ปีแรกของการสูญเสีย 10 – 20 % ของคู่สมรสที่ยังมีชีวิตจะเกิดอาการของ depression ซึ่งอาการจะคงอยู่ถ้าไม่รักษา , ในผู้สูงอายุจะมี depression น้อยกว่า young adult ในช่วง 1 เดือนแรกของการเป็นหม้าย แต่อัตราของ MDD จะเหมือนกันในทุกอายุเมื่อติดตามไปจนครบปีที่ 2

Prevalence ของ depression จะยังคงเพิ่มขึ้นอย่างต่อเนื่องในระหว่างปีที่ 2 ของการสูญเสีย พบว่ามี 14% ของผู้ที่เป็นหม้ายจะมี MDD เมื่อเปรียบเทียบกับ 1-4 % ของผู้สูงอายุทั่วไป

Psychological trait บางอย่างที่ทำให้เกิด depression ได้ง่าย พวก neuroticism ก็จะมีภาวะ depression ที่ต่อเนื่องถึงแม้ว่าจะได้รับการรักษาอาการ depression ที่รุนแรงไปแล้ว ยิ่งกว่านั้น ในผู้สูงอายุที่เป็น MDD และมีความคิดเกี่ยวกับการมองโลกในแง่ร้าย ก็สามารถทำนายว่าจะเกิด suicidal ideation ในอีก 1 ปีต่อมา

Late – onset depression

ใน late-onset MDD จะรวมผู้ป่วยที่มี neurological abnormality อยู่ด้วยจำนวนมาก โดยทั่วไปเมื่อเปรียบเทียบกับผู้ป่วยที่มี early-onset MDD พวกที่มี late-onset MDD จะมีประวัติ mood disorder ในครอบครัวน้อยกว่า , มี prevalence ของ dementia มากกว่า , มี neuropsychological test ที่ผิดปกติมากกว่า , มี neurosensory hearing impairment มากกว่า , มี enlargement ของ lateral brain ventricle ที่มากกว่า และมี white-matter hyperintensities ที่มากกว่า

ในการศึกษา late-onset depression ได้มีการสร้างสมมติฐานของ age-related และ disease related ในการเกิด depression แต่การศึกษานี้ก็มีข้อจำกัดเกี่ยวกับวิธีการศึกษาและ concept กล่าวคือ ทางด้านวิธีการศึกษา เป็นการยากที่จะบอกจุดเริ่มต้นของ depression โดยเฉพาะในระดับความรุนแรงน้อย ส่วนทางด้าน concept การเปลี่ยนแปลงทางด้าน neurological สามารถทำให้เกิด late-life episode ของ depression ได้โดยไม่เกี่ยวข้องกับ episode อื่นๆใน early life แต่อย่างไรก็ตาม early-onset depression อาจจะเป็นปัจจัยเสี่ยงหนึ่งของ late-life depression โดยทำให้เกิดความผิดปกติในสมองซึ่งทำให้เกิด depression ดังตัวอย่างกลไกหนึ่งที่เกี่ยวข้องกับ stress-related hormone นำไปสู่การมี การลดลงของการหลั่ง neurotropic factor และมีการลดลงของการเกิด neurogenesis ที่ dentate nucleus ของ hippocampus

Depression with reversible dementia

ในผู้สูงอายุบางคนจะมีอาการของ dementia ในช่วงที่มี depression และอาการดังกล่าวจะดีขึ้นเมื่อมี remission ของ depression (pseudodementia) ส่วนใหญ่ของคนไข้ที่กล่าวมานี้จะมี late-onset MDD ยิ่งกว่านั้นมันเป็นจำนวนมากของผู้ป่วยเหล่านั้นที่จะมีอาการทาง cognitive impairment หลงเหลืออยู่หลังจากที่อาการ depression ดีขึ้น และประมาณ 40% จะเกิด irreversible dementia เมื่อติดตามต่อไปอีก 3 ปี ดังนั้นการมี reversible dementia ก็เป็น early manifestation หนึ่งของ permanent disorder และเป็นข้อบ่งชี้ในการที่จะทำ diagnostic work up เพื่อที่จะหา treatable dementia

Depression-executive function syndrome

Syndrome นี้มักจะเป็นที่รู้จักกันว่าเป็น MDD ที่มีลักษณะของ frontostriatal dysfunction ที่เด่นชัด คือ มี psychomotor retardation, ลดความสนใจในกิจกรรมต่างๆ, ประกอบกิจวัตรประจำวันลดลง, มี insight ที่จำกัดและมี vegetative signs คนไข้ที่มี depression ร่วมกับ executive dysfunction มักจะมีการตอบสนองต่อ antidepressant ที่ต่ำและช้า และต้องการการติดตามการรักษาอย่างระมัดระวัง

Vascular depression

Cerebrovascular disease อาจจะเป็นได้ทั้ง predispose, precipitate หรือ perpetuate ของอาการบางอย่างของ depression ที่กล่าวมานี้มีหลักฐานสนับสนุนว่า depression พบเป็น comorbidity ของ cerebrovascular lesion และ cerebrovascular risk factor เพราะบ่อยครั้งเราพบว่า มี depression เกิดขึ้นหลังจากที่คนไข้เกิด stroke คนไข้สูงอายุที่เป็น vascular depression มี disability และ cognitive impairment ที่มากกว่าคนที่ เป็น depression โดยไม่มี vascular stigmata ความผิดปกติของ verbal fluency และ object naming เป็น cognitive impairment ที่พบบ่อยที่สุดของคนไข้กลุ่มดังกล่าว นอกจากนั้นก็จะมี apathy, retardation, lack of insight ที่มากกว่า ส่วน agitation และ guilt จะพบน้อยกว่า เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มที่ไม่ได้มี vascular risk factor

Vascular depression ทำให้เกิดสมมติฐานที่สำคัญขึ้นมา ก็คือ ยาที่ใช้สำหรับการป้องกัน cerebrovascular disease อาจจะมีผลลด risk ของ vascular depression ได้ ยิ่งกว่านั้น antidepressant ที่ช่วยเรื่องของ ischemic recovery เช่น พวก dopamine หรือ norepinephrine enhancing agent อาจจะถูกนำมาใช้มากขึ้นในคนไข้ที่เป็น vascular depression และยา antidepressant ที่ยับยั้งการตีขึ้นของ ischemic เช่น alpha-adrenergic blocking agent ก็ควรจะหลีกเลี่ยง

Suicide

Suicide พบบ่อยเป็นสองเท่าในผู้ป่วยสูงอายุเมื่อเทียบกับประชากรทั่วไป อัตราของการฆ่าตัวตายในผู้สูงอายุพบมากในกลุ่มชายผิวดำ ในคนไข้ที่พยายามฆ่าตัวตายส่วนใหญ่ ผู้สูงอายุจะเป็นประชากรที่ตายมากที่สุด อาการของ depression ถูกพบถึง 80% ของผู้สูงอายุที่มีอายุเกิน 74 ปีที่ฆ่าตัวตายสำเร็จ major depression เป็น risk factor ที่มีความสำคัญเท่ากับ substance abuse ส่วน minor depression, dysthymic disorder, psychotic disorder และ anxiety disorder ก็เพิ่มอัตราการเกิด suicide

เช่นกัน

Suicidal ideation จะลดลงเมื่ออายุมากขึ้น แต่ถ้าเมื่อใดก็ตามที่ผู้สูงอายุมีความคิดนี้ พวกเขาเหล่านั้นก็จะเป็น risk ที่สูงของการฆ่าตัวตายสำเร็จมากกว่าคนวัยหนุ่มสาว, suicidal ideation มีความสัมพันธ์อย่างมากกับความรุนแรงของ depression มีการศึกษาพบว่า การประเมินเบื้องต้นของผู้สูงอายุที่มี major depression ความรุนแรงของ depression และการมี serious attempt มาก่อนหน้านี้สามารถใช้ทำนาย course ของ suicidal ideation ได้ ในช่วงของการติดตามการรักษา ความรุนแรงของ depression เป็นสิ่งสำคัญในการบ่งชี้ suicidal ideation จากที่กล่าวมาทั้งหมดสามารถนำไปใช้ identify ผู้สูงอายุที่เป็น depression ว่าใครจะมี risk ที่สูงในการเกิด committing suicide

Epidemiology

ในประชากรสูงอายุทั่วไป พบ 1-4% ที่มี major depression (ประมาณ 0.15% ต่อปี) พบในเพศหญิงมากกว่าเพศชาย 2 เท่า, ทั้ง prevalence และ incidence ของ major depression พบมากขึ้นเป็น 2 เท่าหลังจากอายุ 70-85 ปี ซึ่งคล้ายคลึงกับผู้สูงอายุที่เป็น bipolar disorder ที่เพิ่มขึ้นเช่นกัน อาจจะเป็นเพราะจำนวนของผู้สูงอายุเพิ่มขึ้นจึงทำให้สัดส่วนของผู้สูงอายุที่เป็นโรคนี้สูงขึ้นเช่นกัน

Minor depression มี prevalence 4-13%, ส่วน dysthymic disorder ซึ่งเป็น low-intensity symptom ของ depression ที่เป็นมานานอย่างน้อย 2 ปี พบประมาณ 2% ของผู้สูงอายุ

Prevalence ของ late-life depression พบสูงกว่าใน medical setting เมื่อเปรียบเทียบกับ community 10-12% ของผู้ป่วยที่เข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลเป็น major depression ในขณะที่ prevalence ใน primary care พบ 6-9%, ยิ่งกว่านั้น 6% ของผู้ป่วย primary care เป็น minor depression และ 10% เป็น subsyndromal depression อย่างไรก็ตามมากกว่าครึ่งของคนไข้ที่มีความรุนแรงของ depression น้อยก็ยังคงจะมี depress อีก 1ปีต่อมา

Pathophysiology

ในขณะที่มี Depress จะพบ hypo metabolic ของ dorsal neocortical structure และมี hyper metabolic ของ ventral limbic structure ซึ่งการเปลี่ยนแปลงมีความคล้ายคลึงกันเมื่อเหนี่ยวนำให้เกิด sadness แต่สามารถกลับคืนปกติได้เมื่อตัวกระตุ้นถูกนำออกไป, การเปลี่ยนแปลงที่ยังคงอยู่ในผู้ป่วยที่เป็น depression สนับสนุนว่า สาเหตุทางด้าน biological ก็เป็น predispose ต่อ depression และทำให้มีอาการของ depressive symptom

Frontostriatal pathway ในสมองเป็นตัวทำให้เกิดการคาดหวังในสิ่งที่สร้างสรรค์ และความผิดปกติในบริเวณนี้ก่อให้เกิดความไม่สามารถที่จะคาดหวังได้ก็จะเกิดอาการของ depression ขึ้น สมองส่วน left medial orbitofrontal cortex จะเกี่ยวข้องกับ reward ส่วนทางด้านขวาจะเกี่ยวข้องกับ punishment ยิ่งกว่านั้น anterior cingulate gyrus ซึ่งมีส่วนติดต่อเกี่ยวข้องกับสมองส่วนอื่นก็จะผิดปกติไปใน depression, dorsal cingulate จะทำงานร่วมกับ dorsolateral cortex ในเรื่องของ attention และ executive function

Frontostriatal dysfunction สามารถเป็น predispose ของ late-life depression อาการทางด้าน executive dysfunction เป็นความผิดปกติของ frontostriatal symptom ซึ่งพบได้บ่อยใน late-life depression และจะยังคงอยู่แม้ว่าอาการทางด้านอารมณ์ดีขึ้น

ในคนสูงอายุที่เป็น depression พบว่ามี low volume ของ frontostriatal structure นอกจากนี้ยังพบว่ามีความผิดปกติใน genu และ splenium ของ corpus callosum, Rt caudate nucleus และ putamen

Frontostriatal dysfunction มีผลต่อลักษณะการแสดงออกของ late-life depression กล่าวคือ จะพบว่ามี การเพิ่มขึ้นของ executive dysfunction, psychomotor retardation และเป็นผลให้เกิด ความรู้สึก apathy, ส่วนการมี executive dysfunction มีผลทำให้เกิดการตอบสนองที่ช้าและไม่ดีต่อ antidepressant ความผิดปกติของ white matter มีความสัมพันธ์เกี่ยวข้องกับ executive dysfunction และทำให้เกิด outcome ที่ไม่ดีของ late-life depression

พบว่าการมี hypo metabolism ของ anterior cingulate ทำให้เกิด treatment-resistant ในผู้ป่วย MDD ในขณะที่การมี hyper metabolism ที่บริเวณนี้ทำให้การตอบสนองต่อการรักษาดีขึ้น

ความผิดปกติที่พบที่ amygdale อาจจะทำให้เกิด depression ได้ สมองส่วน amygdale ทำให้เกิดอารมณ์ในการตอบสนองต่อ aversive stimuli และส่งสัญญาณไปยังส่วนกลางที่ทำให้เกิด coping behavior และ autonomic activity การเกิด stroke และ subcortical disorder สามารถขัดขวาง การเชื่อมโยงของ amygdale, medial dorsal thalamic nucleus และ orbital and medial prefrontal cortex ซึ่งทำให้เกิด depression ได้ ยิ่งกว่านั้นการมี hypercortisolemia ซึ่งเกิดขึ้นในช่วงที่มีโรคทาง กายเรื้อรังมีส่วนเกี่ยวข้องทำให้เกิดการเพิ่มของ activity ใน amygdale ซึ่งนำไปสู่การหลั่ง cortisol และการเกิด depression

ในคนที่ เป็น depression ครั้งแรกจะพบว่ามี amygdale volume ที่ใหญ่กว่าคนปกติ และใน คนที่เป็น recurrent depression การเพิ่ม activity ในบริเวณนี้ของสมองมีส่วนเกี่ยวข้องที่ทำให้เกิด อาการของ depression และเกิด negative emotion

ความผิดปกติของ hippocampus สามารถทำให้เกิด depression ได้เช่นกัน เพราะว่า volume ของ structure นี้ลดลงในระหว่างที่เป็น first episode ของ depression แต่ในทฤษฎีนี้ก็ยังมี คนที่ไม่เห็นด้วยเพราะ ความผิดปกติของ hippocampus พบได้ในประชากรผู้สูงอายุทั่วไป และ โครงสร้างนี้มักจะมี ความผิดปกติหรือเปลี่ยนแปลงไปเมื่ออายุเพิ่มมากขึ้น

Heredity

นอกเหนือจากการเปลี่ยนแปลงของสมองแล้ว พันธุกรรมก็เป็นอีกปัจจัยหนึ่งที่ทำให้เกิด late-life depression ได้, genetic marker สำหรับ late-life depression ยังไม่ได้ถูก identify แต่อย่างไรก็ตาม มีผลการศึกษาที่ทำในคู่แฝด พบว่า มีส่วนเกี่ยวข้องกับ serotonin 2A receptor gene promoter A/A genotype ในผู้ป่วยชายที่เป็น depression แต่ไม่ใช่ในผู้ป่วยหญิง ส่วน serotonin receptor transporter gene ไม่มีส่วนสัมพันธ์กับการเกิด depression, การพบ allele E4 ของ apolipoprotein E เป็น risk factor ของ Alzheimer disease และของ cerebrovascular disease ซึ่งทั้ง 2 conditions นี้ก็มี ส่วนสัมพันธ์กับ late-life depression อย่างไรก็ตาม นักวิจัยส่วนมากไม่พบว่ามีส่วนเกี่ยวข้องกัน ระหว่าง E4 และ late-life depression, gene ที่ทำให้เกิดโรคทาง cerebrovascular มากขึ้นอาจจะเพิ่ม การเกิด depression ได้ง่ายขึ้น, ผู้ป่วยที่เป็น late-onset MDD มี frequency ของ C6 77T mutation

ของ enzyme methylene tetrahydrofolate reductase สูงกว่าในคนสูงอายุปกติ การค้นพบที่กล่าวมาทั้งหมด แสดงว่า ลักษณะทางพันธุกรรมของ late-life major depression เกิดขึ้นโดยการมี vascular lesion

Prevention

มีสมมติฐานเชื่อว่า การที่คนเราจะมี mental health care ที่ดีสามารถสร้างขึ้นมาได้ โดยคนเหล่านั้นจะต้องเชื่อว่า พวกเขามีความสามารถที่จะทำให้อะไรบรรลุถึงเป้าหมายได้ เช่นเดียวกับในผู้สูงอายุที่เป็นโรคเรื้อรังและมีความเสี่ยงที่จะเป็น MDD จะได้รับการแนะนำให้ เรียนรู้เกี่ยวกับความสัมพันธ์ของร่างกายและจิตใจ, การทำ relaxation, cognitive restructuring, problem solving, communication และการจัดการกับการนอนไม่หลับ อาหาร และการออกกำลังกาย เพื่อที่จะทำให้ร่างกายมีประสิทธิภาพ และสามารถลดอาการของ depression, anxiety, pain และ insomnia ได้ ส่วนวิธีการอื่นๆที่จะช่วยป้องกันได้แก่ การลด risk ของ vascular depression (เช่น ควบคุมความดัน ไขมัน และความเข้มข้นของ plasma homocysteine และการเลือกยาในผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงต่อการเกิด depression) ส่วนในเรื่องของ secondary prevention มีการศึกษาถึงการใช้ antidepressant หรือ psychotherapy หรือ combination สามารถลดความเสี่ยงของการเกิด relapse และ recurrence ของ late-life depression ได้

นอกจากนี้การใช้ shared-care intervention ก็จะได้ผลดีกว่า usual care intervention ที่ประกอบด้วย การร่วมมือกันของสหวิชาชีพ, การ training family doctor และ health care worker อื่นๆ ในด้านการ detection และ การจัดการกับ depression

จากการศึกษาพบอีกว่า การที่เราจัดการเพื่อมีจุดมุ่งหมายลดอาการของ depression สามารถลดการเกิด suicidal ideation และอาจจะลดปัจจัยเสี่ยงของการเกิด suicide ได้

Management

จุดมุ่งหมายของการรักษาเพื่อ

1. ลดอาการของ depression
2. ป้องกัน suicidal ideation
3. ป้องกัน relapse หรือ recurrent ของอาการ
4. Improve cognitive และ functional status

ควรใช้ behavioral rehabilitationควบคู่กับ antidepressant เพื่อที่จะ improve function เมื่ออาการทางด้าน depression ดีขึ้น

Treatment planning ควรจะเริ่มต้นด้วย การประเมินว่า ผู้ป่วยได้รับยาหรือว่ามีโรคอะไรที่จะทำให้เกิด depression ได้ การรักษา underlying disease หรือว่าเอายาออกไปเป็นสิ่งจำเป็น แต่บ่อยครั้งที่เราพบว่ามันไม่เพียงพอที่จะทำให้เกิด remission ของ depression ได้

การใช้ combination therapy คือการใช้ antidepressant ควบคู่กับการทำ psychotherapy จะดีสำหรับ late-life depression ส่วน psychotherapy หรือ Pharmacotherapy อย่างใดอย่างหนึ่งก็อาจจะใช้รักษา depression ได้ในกรณีที่เป็น mild case ส่วนการใช้ ECT อาจจะพิจารณาใช้ใน

1. ไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วย antidepressant
2. มี severe depression with suicidal risk
3. อาจจะตายได้จากการขาดสารอาหารหรือจาก psychotic

Antidepressant ก็ยังคงมีประสิทธิภาพเมื่อใช้ในผู้ป่วยสูงอายุพอกๆกับใน young adult การเลือกใช้ยาขึ้นอยู่กับหลายปัจจัย (2) ผลข้างเคียงและ drug interaction ก็เป็นส่วนหนึ่งที่น่ามาช่วยในการตัดสินใจเลือกใช้ยา ยา antidepressant มักจะมี interaction กับยาอื่น การพิจารณาอาจเลือกใช้หลักดังนี้

1. Past histories of depression and treatment
2. Past effectiveness and side effect with any antidepressant
3. Past side effects with any medication
4. Other medication the patient is currently taking
5. Disease or conditions that could limit use of some medication (glaucoma, cardiac condition)

และโดยเฉพาะอย่างยิ่งยาที่ควรหลีกเลี่ยง คือยาที่มี anticholinergic activity ซึ่งเป็นสาเหตุของ hypotension และ sedation ดังตารางแสดงยา antidepressant ที่ใช้บ่อยรวมถึง side effect และ drug interaction

Table 3.
Drug Interactions

Drug	Interaction
Fluoxetine	Severe reaction with MAO inhibitors (serotonin syndrome) Seizure risk when given concurrently with drugs that lower seizure threshold Increased risk of serotonin syndrome if mixed with other SSRIs, amphetamines, sumatriptan, ritonavir, tramadol, venlafaxine May increase serum levels of benzodiazepines, beta-blockers (except atenolol or nadolol), carbamazepine, dextromethorphan, digoxin, haloperidol, 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A (HMG-CoA) reductase inhibitors (lovastatin and simvastatin), phenytoin May also decrease levels of carbamazepine, phenobarbital, phenytoin, rifampin Concurrent use with lithium increases risk of neurotoxicity from increased lithium levels Both increased and decreased lithium levels have been reported with fluoxetine Risk of hyponatremia with concurrent use of loop diuretics (bumetanide, furosemide, torsemide) May increase hypoprothrombinemic response to warfarin Increased CNS depression with alcohol Increased CNS depression may result from concurrent use with valerian, St. John's wort, kava kava, gotu kola
Venlafaxine	Increased risk of serotonin syndrome if mixed with buspirone, MAO inhibitors, meperidine, mirtazapine, nefazodone, selegiline, sumatriptan, naratriptan, rizatriptan, zolmitriptan, sibutramine, SSRIs, trazodone, tricyclic antidepressants May increase hypoprothrombinemic response to warfarin Increased risk of seizures with clozapine Increased serum levels if given with amiodarone, cimetidine, clarithromycin, erythromycin, diltiazem, disulfiram, fluoxetine, grapefruit juice, indinavir, itraconazole, ketoconazole, metronidazole, ritonavir Enzyme inducers increase metabolism of venlafaxine (decreasing effect): phenobarbital, carbamazepine, phenytoin, rifampin Increases levels of haloperidol Increased CNS depression with alcohol Increased CNS depression and/or serotonin syndrome may result from concurrent use with valerian, St. John's wort, kava kava, S-Adenosyl L-Methionine (SAM-e), tryptophan
Citalopram	Increased risk of serotonin syndrome if mixed with buspirone, MAO inhibitors, sumatriptan, tramadol Increased serum levels if given with cimetidine Increased serum levels if given with nefazodone, erythromycin, grapefruit juice, etc. Increased risk of bleeding if given concurrently with NSAIDs
Mirtazapine	Decreases antihypertensive effect of clonidine Increases CNS depression with barbiturates, benzodiazepines, narcotic analgesics, alcohol, other sedatives Enzyme inducers increase metabolism of mirtazapine (decreasing effect): barbiturates, carbamazepine, phenytoin, rifampin Avoid concurrent use with MAO inhibitors; can be fatal if given within 14 days Possible serotonin syndrome with sibutramine and selegiline Increased CNS depression may result from concurrent use with alcohol, valerian, St. John's wort, SAMe, kava kava

CNS = Central nervous system; MAO = Monoamine oxidase; NSAIDs = nonsteroidal anti-inflammatory agents. Data from Semla, Beizer, and Higbee⁷; Fuller and Sajatovic⁸; and Lacy, Armstrong, Goldman, and Lanza.¹⁰

พบว่า SSRI และ SNRI เป็น antidepressant of choice ตามมาด้วย bupropion และ mirtazapine ถึงแม้ว่าการเริ่มใช้ SSRI หรือ SNRI ในผู้ป่วยสูงอายุจะเริ่มด้วยขนาดที่ต่ำแต่ใน final dose ควรจะมีขนาดเท่ากับใน young adult ส่วน nortriptyline หรือ desipramine ก็สามารถให้แทน SSRI ในผู้ป่วย severe late-life depression โดยที่ target plasma concentration คือ 60-120 microgram/L และ มากกว่า 115 microgram/L ตามลำดับ ส่วนยาที่ควรหลีกเลี่ยงได้แก่ Amitriptyline, Imipramine, Doxepine, Amoxapine, Trazodone, Tranylcypromine และ Isocarboxazide สำหรับ late-life depression ที่ถูกกระตุ้นด้วย stressor จะใช้ psychotherapy อย่างเดียวหรือจะใช้ combination therapy ก็ได้

ส่วนใน minor depression ใน late-life จะตอบสนองต่อ non-specific supportive intervention มากกว่า depression รูปแบบอื่นๆโดยใช้เวลาสังเกตสองอาทิตย์ อย่างไรก็ตามถ้าอาการยังคงอยู่ยาวนานกว่า 2-3 เดือนอาจจะใช้ SSRI เพิ่มเข้าไปได้

การใช้ cognitive-behavioral therapy(3) ซึ่งเป็น active time-limited therapy ที่มีจุดมุ่งหมาย เพื่อให้เกิดการเปลี่ยนแปลงทางความคิดและพฤติกรรมที่เป็นสาเหตุของ depression, supportive psychotherapy, problem-solving therapy (3) (มีจุดมุ่งหมายหรือมีลักษณะของการสอนผู้ป่วยที่เป็น depression ให้สามารถแก้ปัญหาได้อย่างมีประสิทธิภาพ ส่วนปัญหาก็จะมีหลากหลายรูปแบบ ตั้งแต่ปัญหาใหญ่ๆในชีวิต เช่น การหย่า, การตายของสมาชิกในครอบครัวหรือเป็นโรคที่ร้ายแรง ไปจนถึงปัญหาเล็กน้อยในชีวิตประจำวัน เช่น การลืมกุญแจไว้ในรถ เป็นต้น) interpersonal therapy(3)(เป็นลักษณะของการรักษาที่มุ่งเน้นเรื่องปัญหาความสัมพันธ์ในปัจจุบัน โดยมี 4 จุดมุ่งหมาย คือ 1. การมีเรื่องโต้แย้งหรือถกเถียงกับคนอื่น 2. insufficient social support 3. long-term grief following the loss of a loved one 4. difficulty adapting to a role change)

ที่กล่าวมาทั้งหมดนี้เป็นรูปแบบของ Psychotherapy ที่สามารถนำมาใช้ได้กับผู้ป่วยที่เป็น depression ส่วนการใช้ psychoeducation ก็สามารถช่วยเหลือผู้ป่วยและครอบครัวของเขาในเรื่องการรักษาได้

ขนาดยาของ antidepressant ควรจะให้เป็นเวลาอย่างน้อย 4 สัปดาห์ก่อนที่จะบอกว่าไม่มี ประสิทธิภาพและจะเปลี่ยนชนิดของยา ถ้าการตอบสนองของ antidepressant ไม่ดีเท่าที่ควร อาจลองเพิ่มขนาดยา ถ้าลองเพิ่มขนาดยาแล้วไม่ได้ผลเท่าที่ควรอาจจะพิจารณาใช้ augmenting agent ถ้า antidepressant ที่เริ่มใช้ตัวแรกคือ SSRI การ augment ด้วย bupropion, lithium หรือ nortriptyline สามารถทำได้ แต่ถ้าผู้ป่วยเริ่มต้นการรักษาด้วย bupropion การ augment ด้วย SSRI หรือ lithium อาจจะช่วย, ECT เป็นทางเลือกของทุก step ถ้าผู้ป่วยมีอาการแย่ลง

ใน late-life depression ที่เป็น psychotic depression สามารถใช้ combination ของ antidepressant (SSRI or venlafaxine) และ atypical neuroleptic ยกเว้น clozapine, ECT อาจจะพิจารณาเป็น first choice ใน psychotic depression หรือใช้เมื่อ combination drug ไม่ได้ผล

Late-life depression เป็นโรคที่มีอาการเป็นกลับซ้ำได้ ในการศึกษาหนึ่งพบว่า 90% ของผู้ป่วยที่เป็น MDD แล้วมี remission สามารถจะมี recurrence ภายใน 3 ปีเมื่อ maintain การรักษาด้วย placebo ในขณะที่กลุ่มที่ maintain ด้วย nortriptyline และ interpersonal psychotherapy มีอัตราของ recurrence 20% สำหรับการ maintenance ของยา antidepressant ควรจะใช้ขนาดยาเท่าเดิม ในผู้ป่วยที่เป็น depression รุนแรงมาหนึ่งครั้งจะให้ยารักษาอย่างน้อยต่อไปอีกหนึ่งปี ส่วนผู้ที่เคย เป็นมาแล้ว 3 ครั้งจะต้องได้รับการ maintenance นานกว่า 3 ปี, ในผู้ป่วยที่เป็น psychotic depression ซึ่งมี remission หลังจากได้รับการรักษาด้วย combination antidepressant and antipsychotic ข้อแนะนำทั่วไป antipsychotic ควรจะให้ต่ออีกประมาณ 6 เดือน, ในผู้ป่วยที่ไม่ ตอบสนองต่อการรักษาด้วย antidepressant แต่ตอบสนองต่อ ECT การ maintenance ก็ควรจะใช้ antidepressant ด้วย ส่วนการใช้ maintenance ด้วย ECT ก็เป็นอีกทางเลือกหนึ่ง

นอกจากนี้ยังมีการศึกษาการรักษา depression ด้วยวิธีอื่น ๆ อีกมากมาย ซึ่งการรักษา บางอย่างก็มีประสิทธิภาพแต่การรักษาบางอย่างก็ยังไม่หลักฐานยืนยันที่มากพอ ดังแสดงใน ตาราง

2 Conclusions on the effectiveness of treatments for late-life depression		
Treatment	Evidence level*	Conclusion
Medical treatments		
Antidepressant medication	I	Sound evidence of effectiveness
Electroconvulsive therapy	I	Sound evidence of effectiveness, but only appropriate in extreme circumstances
Oestrogen	II	No effect found
Testosterone	III-3	No convincing evidence
Transcranial magnetic stimulation	II	No convincing evidence
Psychological treatments		
Cognitive behaviour therapy	I	Sound evidence of effectiveness, but not for stroke patients
Dialectical behaviour therapy	II	Evidence of effectiveness as adjunct to antidepressant medication
Interpersonal therapy	II	Some evidence of effectiveness
Problem-solving therapy	II	Some evidence of effectiveness
Psychodynamic psychotherapy	II	Sound evidence of effectiveness
Reminiscence and life review	I	Sound evidence of effectiveness
Bibliotherapy	II	Sound evidence of effectiveness for mild to moderate depression
Lifestyle changes and alternative therapies		
Alcohol avoidance	V	No evidence
Exercise	II	Evidence of effectiveness
Fish oils	V	No convincing evidence
Light therapy	II	Evidence of effectiveness for people in hospitals or nursing homes
Massage therapy	III-3	No convincing evidence
Music therapy	V	No evidence
St John's wort	II	Evidence of effectiveness for mild to moderate depression
Vitamins		
Folate	II	Some evidence of effectiveness for patients with Alzheimer's disease
	III-3	No convincing evidence for patients without Alzheimer's disease
Other B vitamins	II	No convincing evidence
Vitamins C, D and E	V	No evidence

* Based on National Health and Medical Research Council levels of evidence,¹² with the addition of "Level V" for even weaker types of evidence.

มีการศึกษาที่พบว่า(4) การออกกำลังกายมีผลต่อ mood และ sense of well-being โดยเฉพาะอย่างยิ่งในคนสูงอายุมีรายงานว่า การออกกำลังกายทำให้เกิด ความสุข, better mood,

ลด level of stress, improve attention span, improve cognitive ability และ better sleep เมื่อออกกำลังกายเป็นประจำ

References

1. George S. Depression in the elderly. Lancet 2005; 365:1961-70
2. Marti D, John C. Treating depression in the elderly: An update on antidepressants. Geriatric Nursing 2005; 6: 138-142.
3. Cathy J, Helen C, Kathleen M. MJA 2005; 182: 627-632.
4. Barbara R. Research review: Exercise interventions for treatment of depression. Geriatric Nursing 2005; 6: 196.