



Vasküler Depresyon

Vascular Depression

Yunus Emre SÖNMEZ, Ş. Özlem ERDEN AKI

¹Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

ÖZET

Günümüze dek yapılan pek çok araştırmada vasküler risk faktörleri ile depresyon arasında pozitif bir ilişki olduğu bulunmuştur. Son yıllarda nörogörüntüleme yöntemlerinin de gelişmesi ile, beyin-damar hastalıkları ve ileri yaş depresyonları arasında daha net bir ilişki tanımlanmaya başlanmış ve bu alandaki çalışmalardan hareketle, bir 'vasküler depresyon' alt tipi tanımlanmıştır. Bu hipoteze göre vasküler depresyon ilk kez ileri yaşta başlayan, çökkün duygudurumun daha az eşlik ettiği, bilişsel işlevlerde kayıp özellikle yürütücü işlevlerde bozulma ile karakterize, psikomotor retardasyon ve somatik yakınmaların baskın belirtiler olarak görüldüğü, aile öyküsüne nadir rastlanan bir depresyon alt tipini ifade etmektedir. Vasküler depresyonu sadece klinik bulgularla tanımlamanın yetersiz olduğunu düşünen bir grup araştırmacı ise beyin görüntüleme bulgularının tanı için şart olduğunu ileri sürmüşler, subkortikal yerleşimli hiperintensitelerin depresyon belirtileri ile ilişkili olduğu tezini ortaya atmışlardır. İleri yaşta başlayan depresyonun frontal subkortikal yapılarıdaki beyaz cevher hiperintensiteleri ile ilişkili olduğu gösterilmiş, bu değişiklikler ileri yaş depresyonundaki duyu düzenlenmesi ve yürütücü işlev bozukluğu ile ilişkilendirilmiştir. Geç başlangıçlı depresyonda dikkat ve bellek bozukluklarının yanı sıra yürütücü işlevlerde bozulma da farklı çalışmalarda gösterilmiştir. Bu bulgulardan yola çıkarak vasküler depresyon hipotezi subkortikal demans ile de ilişkilendirilmiştir. Vasküler depresyon kavramı henüz üzerinde fikir birliğine varılmış, tanı kriterleri net olarak ortaya konmuş bir kavram değildir. Ancak ileri yaş depresyonlarının bir alt grubunu açıklaması, tedavi yanıtını yordaması, vasküler faktörlerin kontrol edilmesiyle önenebilir bir durumu ifade etmesi bu kavramı önemli kılmaktadır. Makalede vasküler depresyon hipotezine dair çalışmalar, bulgular ve kavrama yöneltilen eleştiriler gözden geçirilecektir. (*Nöropsikiyatri Arşivi* 2013; 50: 1-8)

Anahtar kelimeler: Depresyon, yaşlılık, vasküler hastalık, yürütücü işlevler, demans

Çıkar çatışması: The authors reported no conflict of interest related to this article

ABSTRACT

Research until today has found a positive relationship between vascular risk factors and depression. With the advance in neuroimaging methods in the last years, a more definite relation between cerebrovascular diseases and old-age depression have been described, and in the light of the studies in this field, a 'vascular depression' subtype has been defined. According to this hypothesis, 'vascular depression' implies a special depression subtype which begins first time in old age, which is accompanied less by depressive mood, characterized by impairment in cognitive abilities, especially in executive functions, dominated by psychomotor retardation and somatic symptoms, and lack of family history of depression. A group of researchers stated that defining vascular depression only with clinical findings would be insufficient, suggested brain imaging findings are required for the diagnosis, and subcortical hyperintensities are related to depression symptoms. Late-onset depression is shown to be related to frontal subcortical white-matter hyperintensities, and these findings were found to be correlated with affect dysregulation and executive dysfunction in late-life depression. Executive dysfunction as well as memory and attention problems in late-onset depression have been shown in different studies. Thus, vascular depression hypothesis is thought to be related with subcortical dementia upon these findings. There is currently no consensus on the concept of vascular depression and diagnostic criteria. But this concept which is explaining a subgroup of late-life depressions, predicting the treatment outcome, and implying a preventable disease with the control of vascular factors, makes vascular depression a very important topic. In this review, research on vascular depression hypothesis, findings and critics about the concept will be reviewed.

(*Archives of Neuropsychiatry* 2013; 50: 1-8)

Key words: Depression, old age, vascular disease, executive functions, dementia

Conflict of interest: The authors reported no conflict of interest related to this article

Giriş

Depresyon yaşlılık döneminin en sık görülen psikiyatrik sendromlarından biridir ve bilişsel işlevler, mortalite ve yaşam kalitesi üzerine olan olumsuz etkileri iyi tanımlanmıştır. İleri yaşta

ortaya çıkan depresyonlar, pek çok açıdan birbirinden farklı heterojen klinik tabloları içerirler. İleri yaş depresyonu için risk faktörleri arasında kadın cinsiyet, eş ve sosyal ilişkilerin kaybı gibi olumsuz yaşam olayları, emeklilik, yalnız yaşama ve rol kaybı gibi psikososyal etmenler, kalp-damar hastalıkları, şeker

hastalığı, beyin damar hastalıkları gibi bedensel hastalıklar gösterilmektedir (1). Ancak son yıllarda nörogörüntüleme yöntemlerinin de gelişmesi ve daha ayrıntılı incelemelere olanak sağlaması ile birlikte, beyin-damar hastalıkları ve ileri yaş depresyonları arasında daha net bir ilişki tanımlanmaya başlamış ve bu alanda yapılan çalışmalardan hareketle, bir 'vasküler depresyon' alt tipi tanımlanmıştır (2). Vasküler depresyon oldukça tartışmalı yeni bir kavramdır, depresyon etiolojisinin kesin olarak bilinmemesi nedeniyle etiyojolojiyi açıklamaya yönelik böyle bir kavram da kuşkuyla karşılanmıştır, ancak yine de böyle bir kavramın dile getirilmesi özellikle yaşlılık çağı depresyonlarına yönelik pek çok araştırmayı tetiklemiştir. Bu makalede vasküler depresyon kavramı açıklanarak, kavramın ortaya çıkışı, klinik ve laboratuvar özellikleri ve tedavi yanıtı konuları tartışılacaktır.

Birçok çalışmada, orta yaşlarda hipertansiyon, diyabet, hiperlipidemi, sigara, obezite ve sedanter yaşam gibi vasküler risk faktörlerine sahip insanların, ileri yaşlarda demans olma ihtimalinin arttığı gösterilmiştir (3). Vasküler risk faktörleri ile duygudurum düzenlenmesinde bozukluklar arasındaki ilişkiyi göstermeye çalışan yayınlar ise görece daha az olmakla birlikte, özellikle son 10-15 yılda artmıştır.

Serebrovasküler hastalık dışındaki bedensel hastalıklar gözden geçirildiğinde, özellikle koroner arter hastalıkları ile depresyon arasında yakın bir ilişki olduğu bilinmektedir. Kardiyovasküler hastalıklarda depresyonun, daha sık görüldüğü bildirilmiştir (4). Bunun yanında, depresyon hastalarında iskemik kalp hastalığı riski 1,5-4,5 kez fazla bulunmuştur (5). Bu riskin antidepresan tedavi ile azaldığı büyük çaplı araştırmalarda gösterilmiştir (6).

Vasküler lezyonlar ile depresyon arasındaki ilişki ilk olarak 1905 yılında "İleri Yaşta Depresif Durumlar" isimli eserinde Gaup tarafından bildirilmiş ve "Aterosklerotik Depresif Bozukluk" olarak isimlendirilmiştir (7). Serebrovasküler hastalıkların, geç başlangıçlı depresyon için; sürdürücü, ortaya çıkarıcı ya da yatkinlik oluşturuca etkisinin olabileceğini savunan vasküler depresyon hipotezinin tanımlanması ise 1997 yılını bulmuştur (8). Neredeyse eş zamanlı olarak başka bir grup araştırmacı ise, görüntüleme teknikleri ile subkortikal gri madde ve periventriküler beyaz maddede meydana gelen punktat hiperintensitelerin geç başlangıçlı depresyon için risk faktörü olduğunu göstermiştir (9). Bu tarihten sonra, vasküler depresyon hipotezini destekleyen ve tam tersi sonuçlar bulan birçok araştırma yayınlanmıştır.

Vasküler Depresyon Hipotezi Nedir?

Geç başlangıçlı depresyon, 65 yaşından sonra başlayan depresyonu ifade etmek için kullanılır (10). Daha genç yaşlarda ortaya çıkan depresyona benzemekle birlikte, çökkün duyguduruma daha az rastlanması, bilişsel işlevlerde kaybın daha sık olması, kilo kaybı ve somatik yakınmaların daha sık görülmesi ve aile hikayesinin daha az olması gibi özellikleri ile farklılık gösterir (11). Bütün bulgular bir arada değerlendirildiğinde, geç başlangıçlı depresyon, depresyon belirtileri başlarken açık olarak fark edilemeyen nörolojik belirtilerin de görülebildiği heterojen bir sendrom olarak kabul edilebilir. Geç yaşta başlayan depresyonu olan hastalarla ilgili gözlemler ve çalışmalar, bu hastalarda klinik özellikler,

nörogörüntüleme bulguları ve tedaviye yanıt alanlarında erken yaşta başlayan depresyonlardan farklılıklar olduğunu ortaya koymuşlardır.

Vasküler depresyon hipotezi şu üç ana bulgudan köken almaktadır (12):

1. Geç başlangıçlı depresyon hastalarında, erken başlangıçlılarla karşılaştırıldığında, T2 ağırlıklı beyin manyetik rezonans(MR) görüntülemesinde, daha yüksek oranda ve yaygın hiperintensiteler saptanmaktadır.

2. MR'da hiperintensiteler saptanan geç başlangıçlı olgularda, nöropsikolojik kaybın boyutu daha fazladır.

3. Tedaviye yanıt ile hiperintensitelerin yaygınlığı ve şiddeti arasında yakın bir ilişki söz konusudur.

Vasküler hastalıklar ve depresyon ilişkisini göstermek amacıyla Türkiye'de yapılan bir araştırmada, geriatric yaş grubundan 508 hasta incelenmiştir. Hastalar hipertansiyon, diyabet mellitus, aterosklerotik kalp hastalığı ve serebrovasküler hastalık gibi vasküler hastalığı olanlar ve olmayanlar olarak iki ayrı gruba ayrıldığında, vasküler hastalığı bulunanlarda, depresyon oranının %50 olduğu ve bu oranın vasküler hastalığı olmayanlara göre daha yüksek olduğu bulunmuştur (13). Vasküler risk faktörleri ile ileri yaş depresyonunun ilişkisini araştıran bir başka çalışmada da (14) Framingham serebrovasküler olaylar için risk skorları ile beyaz madde integritesi arasında bir ilişki olduğu saptanmış, risk skoru yüksek ve depresyonu olan gruptaki kişilerde korpus kallozum ve kortikospinal yolakta fraksiyonel anizotropide artış olduğu gösterilmiştir.

Avrupa'da 11 ülkeden farklı merkezlerin katılımı ile gerçekleştirilen LADIS (Leukoaraiosis and Disability in the Elderly) çalışmasında 65 yaş ve üzerinde 639 kişi, Geriatric Depresyon Ölçeği (GDÖ) ile 3 yıl izlenmiştir (15). Ayrıca hastaların serebral beyaz madde değişikliklerini göstermek için MR kullanılmıştır. Çalışmayı tamamlayan 399 bireyden elde edilen sonuçlara göre, 2 ve 3 yıllık izlem sonucunda GDÖ puanlarındaki anlamlı yükselmenin, tek ve bağımsız belirleyicisi, serebral beyaz madde lezyonlarındaki artış olarak bulunmuştur (16).

Vasküler depresyon hipotezi halen tartışmalı bir kavram olmasına rağmen bu alanda epidemiyolojik çalışmalar da yapılmıştır (17,18). Ancak bu çalışmalardaki tanımlar sorunludur, vasküler depresyonu tanımlamak için kullanılan kriterler çok çeşitlidir, dolayısıyla çalışmalardan tutarlı sonuçlar çıkmamaktadır.

Vasküler Depresyonda Klinik

Vasküler depresyonun heterojen klinik görünümüne rağmen bir grup araştırmacı bazı tanı kriterleri geliştirmeye çalışmıştır. 1997 yılında Alexopoulos ve ark. ana bulgu olarak vasküler hastalık için klinik ve/veya laboratuvar bulguları ile geç başlangıç yaşını (65 yaş ve üzeri) önermiştir (8). Eş zamanlı verilerini yayınlayan başka bir grup olan Krishnan ve ark. ise serebrovasküler hastalık için klinik ve/veya görüntüleme bulguları ile nöropsikolojik işlevlerde bozulmayı hastalığın ana belirtileri olarak belirlemiştir (9). Fakat daha sonra her iki grubun hastalığı tanımlama şekillerinde bazı değişiklikler olmuştur.

Krishnan ve ark. vasküler depresyon yerine, MR bulgularının tanı için şart olduğunu düşündükleri için, subkortikal iskemik depresyon terimini kullanmayı tercih etmişlerdir (19). 2004 yılında

yayınlanan çalışmalarında, vasküler depresyon hipotezini, subkortikal demans ile ilişkilendirmişlerdir. Daha önceki çalışmalarında vasküler depresyonu tanımlarken kullanılan punktat hiperintensiteleri, iskemik lezyonları tanımlamak için kullandıklarını fakat nöropatoloji çalışmalarında, bu lezyonlardan bir kısmının iskemik olmadığını belirlediğini bildirmişlerdir. Bu tanımlamayla birlikte, daha özgül ve dar bir tanımlama yapılmış ve birleşim gösteren ve diffüz lezyonlar iskemik kabul edilmiştir.

Alexopoulos ve ark. ise, depresyon-yürütücü işlev bozukluğu sendromu şeklinde teorisini geliştirmiştir (20,21). Bu terimle daha çok hastalığın klinik özelliklerine ve frontostriatal döngüyü bozan birçok klinik durumda ortaya çıkabileceğine dikkat çekildiği anlaşılmaktadır. Nitekim bu kavramı ilk olarak duyurdukları yazılarında, depresyonun subkortikal yapıları etkileyen, Parkinson Hastalığı, Huntington Hastalığı, supranükleer paksi ve bazal ganglion kalsifikasyonu gibi durumlarda da ortaya çıkabileceğini bildirmişlerdir (21). Ek olarak yürütücü işlevlerde bozulma görülen yaşlı ve depresif kişilerin kliniğinin, Huntington Hastalığı ile benzerlik gösterdiğinin altı çizilmiştir. Vasküler depresyon kavramının bu şekilde ele alınmasının birkaç sebebi olduğu belirtilmiştir. Öncelikle yürütücü işlevlerdeki bozulmanın derecesinin antidepresan tedaviye yanıtta en belirleyici role sahip olduğu düşünüldüğü için bu şekilde ele alınmasının daha doğru olacağı belirtilmiştir. Alexopoulos ve ark. ileri yaş depresyonunda relaps, rekürrens ve rezidüel belirtiler açısından da hastaları incelemişler ve bu klinik durumların da yürütücü işlev bozukluğu ile yakından ilişkili olduğunu görmüşlerdir. Tüm bu nedenlerle ileri yaş depresyonunu yürütücü işlev bozukluğu ile bütünleştirerek bunun bir "sendrom" olarak nitelendirilebileceğini öne sürmüşlerdir.

Tanı kriterleri ile ilgili fikir birliğinin olmaması, çalışmalar sonucunda elde edilen bilgilerin yorumlanmasını güçleştirmektedir. Fakat kullanılan terimler farklı olsa da vasküler depresyonun kendine özgü bir klinik görünüme sahip olduğu artık yaygın bir şekilde kabul görmektedir. Vasküler depresyon hastalarında sıklıkla rastlanan belirtiler; yürütücü işlevlerde bozulma, psikomotor retardasyon, depresif düşünce içeriğinin olmaması, içgörü eksikliği ve yeti yitimi artışı olarak sıralanabilir (22).

Yaşlı depresyon hastalarında tipik olarak değişik düzeylerde bilişsel işlevlerde bozukluk saptanmaktadır. Bilişsel işlevlerden özellikle bellek ve dikkatle ilişkili bozukluklar ve yürütücü işlevlerde bozukluk görülebilmektedir (23). Lockwood ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada, yaşlılarda bilişsel işlevlerden en çok bellek işlevlerinin etkilendiği gösterilmiştir (24). Vasküler depresyonda ise özellikle, planlama, sıralama, organizasyon ve soyut düşünme gibi frontal yapıları ve subkortikal bağlantıları ilgilendiren, yürütücü işlevlerde bozukluk görüldüğü düşünülmektedir. Fakat bellek bozukluğu beklendiği kadar sık değildir (22).

Beyaz Madde Değişiklikleri ve Lezyon Lokalizasyonu

İleri yaş depresyonu ile MR görüntüleme tespit edilen hiperintensiteler arasında güçlü bir ilişki olduğu bilinmektedir. Birçok çalışma, ileri yaşta görülen depresyonda klinik ve nörogörüntüleme kanıtları ile serebrovasküler değişiklikleri tespit etmeye çalışmıştır (25). Bu çalışmaların birçoğunda ileri yaş depresyonunda, aynı yaştaki kontroller ile karşılaştırıldığında, MR değişikliklerinin daha fazla olduğu ortaya konmuştur (26).

Depresyonla ilişkili olduğu düşünülen beyaz madde değişiklikleri, subkortikal yerleşimli (periventriküler ve derin) beyaz maddede görülen hiperintensiteleri ifade etmektedir. Yapılan çalışmalarda, derin beyaz madde hiperintensitelerinin, periventriküler yerleşimli lezyonlara göre depresyon belirtilerinden daha fazla sorumlu olduğu düşünülmüştür. 2006 yılında yapılan bir çalışmada, bu düşünceyi destekleyecek sonuçlar elde edilmiştir (27). Benzer bir şekilde, toplum temelli yapılan başka bir çalışmada, yine derin beyaz madde lezyonlarının, depresyon belirtileri ile daha fazla ilişkili olduğu gösterilmiştir (28). Fakat bu tezi desteklemeyen sonuçlar bildiren çalışmalar da mevcuttur (29).

Derin beyaz madde hiperintensitelerinin sadece ileri yaş depresyonu ile değil, aynı zamanda geç başlangıçlı depresyon ile de ilişkili olduğu düşünülmektedir (25). Geç başlangıçlı depresyon, başlangıç yaşı üzerinde tam bir fikir birliğine varılamamışsa da, ilk depresyon epizodunun ileri yaşlarda görülmesi ile karakterize, erken yaşta başlayıp ileri yaşta tekrarlarla seyreden depresyondan farklı bir tabloyu ifade eden bir klinik tanımlamadır (30,31).

Erken başlangıçlı depresyon hastaları ile karşılaştırıldığında, geç başlangıçlı depresyonda (50 yaş ve üzeri) daha fazla derin beyaz madde lezyonu gösterilmiştir (32). Altmış beş yaş ve üzerini geç başlangıç kabul eden bir çalışmada, geç başlangıçlı depresyon hastalarında evre 3 (Fazekas tarafından modifiye edilmiş Coffey ölçeğine göre) beyaz madde hiperintensiteleri olan hasta oranı %50 bulunmuştur. Aynı oran erken başlangıçlı depresyonu olan hastalarda %20, aynı yaştaki depresyonu olmayan kontrollerde %9,5 olarak tespit edilmiştir (33). Yapılan sistematik bir gözden geçirmede, geç başlangıçlı depresyonda derin beyaz madde hiperintensitelerinin görülme olasılığının, erken başlangıçlı olgulara göre 4,33 kez daha fazla olduğu bildirilmiştir (34). Yine benzer bir çalışmada, yaygın beyaz madde değişiklikleri olan kişilerde, geç başlangıçlı depresyon tanısı konma riskinin 3,4 kez daha fazla olduğu bildirilmiştir (35).

Lezyon lokalizasyonu açısından bakıldığında, bahsedilen beyaz cevher değişikliklerinin daha çok ön beyin bölgelerinde ortaya çıktığı gösterilmiştir. Sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında, depresyon hastası yaşlı bireylerin frontal alanlarında anlamlı şekilde daha yüksek hacimde beyaz madde hiperintensitelerine rastlanmıştır (36). Özellikle sol frontal derin beyaz madde hiperintensitelerinin hacmi ile yaşlılık depresyonu arasında anlamlı ilişki olduğu gösterilmiştir (37). Yine sağlıklı kontrollerle yapılan bir çalışmada, bilateral frontal alanlarda derin beyaz cevher hiperintensiteleri ile ileri yaş depresyonu arasında ilişki tespit edilmiştir (38).

Kısıtlı sayıda araştırmada difüzyon tensor görüntüleme yöntemi de kullanılmıştır. Bu çalışmalardan bir tanesinde, ileri yaş depresyonunda frontal ve temporal loblarda, azalmış beyaz cevher koheransı ve fraksiyonel anizotropi tespit edilmiştir (39).

Frontal subkortikal yapılarda tespit edilen bu değişiklikler ileri yaş depresyonundaki duygu düzenlenmesi ve yürütücü işlev bozukluğu ile ilişkilendirilmiştir. Daha özgül beyin bölgeleri incelendiğinde ise özellikle orbitofrontal korteksle ilgili önemli sonuçlar elde edilmiştir. Örneğin 2001 yılında yayınlanan bir çalışmada, ileri yaş depresyonu olan hastalarda, artmış orbitofrontal korteks lezyon yoğunluğu tespit edilmiştir (40). Daha

yakın tarihlerde yapılan çalışmalarda da yine benzer sonuçlar ortaya konmuştur. Orbitofrontal korteks hacminde azalmanın tespit edildiği başka bir çalışmada, bazal gangliyon ve hipokampus'ta ve anterior singulat kortekste de hacim kaybı bildirilmiştir (41).

Frontal subkortikal yapılarıdaki anormallikler, yürütücü işlev bozukluğu ile ilişkilendirilmiştir. Benton Görsel Bellek Testi'nde perseveratif hatalar ile sol orbitofrontal alan hacmi arasında negatif bir korelasyon olduğu gösterilmiştir (42). Murphy ve ark'nın bir çalışmasında prefrontal, insüler ve parahipokampal alanları içeren frontal subkortikal limbik alanlarda, beyaz madde mikroyapısında meydana gelen değişiklikler(azalmış fraksiyonel anizotropi) sonucunda, Stroop Testi ile ölçülen yanıt geciktirmede (response inhibition) bozulma olduğu da gösterilmiştir (43). Yürütücü işlevlerde bozulmaya neden olduğu düşünülen bu yapıların hasarı, antidepresan tedaviye yanıtı ile de ilişkilendirilmiştir (44,45).

Depresyon etiolojisinde önemi bir role sahip olduğu düşünülen dorsolateral prefrontal korteksin vasküler depresyonda yerini inceleyen çalışma sayısı görece daha azdır. 2006 yılında yayınlanan, 106 ileri yaş depresyonlu hastayla, 84 sağlıklı kontrolü karşılaştıran bir çalışmada, MR ve difüzyon tensor görüntüleme yöntemleri kullanılmış ve dorsolateral prefrontal ve anterior singulat kortekslerin, ileri yaş depresyonundaki rolü incelenmiştir. Sonuç olarak ileri yaş depresyonunda, dorsolateral prefrontal korteksin sol orta frontal girusunda, bilateral superior frontal giruslarda ve anterior singulat korteksde, artmış mikroyapısal anormallikler tespit edilmiştir (46).

Yapısal görüntülemeler dışında serebral hemodinami ile ilgili kısıtlı sayıda çalışma da bulunmaktadır. Geniş bir toplum örnekleminin ortalama 4 yıllık izleminin yapıldığı Rotterdam çalışmasında, azalmış serebral metabolizmaya işaret eden düşük kan akım hızının depresif semptomların görülmesini belirlediği bildirilmiştir. Böylece serebrovasküler hasar ile depresyon arasında bir neden-sonuç ilişkisinden bahsedilebileceği ileri sürülmüştür (47).

Tedaviye Yanıt

Klasik bir bilgi olarak, tedavi ile ilgilenen araştırmalarda, vasküler depresyonu olan hastaların antidepresan tedaviye yetersiz yanıt verdiği bildirilmiştir (12). Tedaviye yanıtı yetersiz yordayan faktörlerden en önemlisi olarak, yürütücü işlev bozukluğu düzeyi gösterilmiştir. Baldwin ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışma, geç başlangıçlı depresyon hastalarından, tedaviye yanıtı olmayanların, yürütücü işlevleri ölçen testlerde daha kötü performans sergilediklerini bildirmiştir (48). Yine tedaviye yanıtı etkileyen faktörleri araştıran bir çalışma, tedaviye yanıtı yetersizlik ile derin beyaz madde lezyonlarının artması arasında bir ilişki olabileceğini göstermiştir (49). Bu çalışmada, derin beyaz madde hiperintensitelerinde meydana gelen %1'lik bir artışın, tedaviye yetersiz yanıt riskini %7 artırdığı tespit edilmiştir. 8 haftalık bir sitalopram çalışmasında, tedaviye yanıtı yetersizlik ile, yürütücü işlevlerden özellikle yanıt geciktirme(response inhibition) arasında ilişki tespit edilmiştir (50).

Bu bulguları desteklemeyen bazı çalışmalar da bildirilmiştir. Plasebo kontrollü bir sertralin çalışmasında, düşük ya da yüksek seviyede subkortikal hiperintensiteleri olan ileri yaş depresyonu

olan hastaların tedaviye verdikleri yanıtta anlamlı bir fark olmadığı gösterilmiştir (51).

Vasküler depresyonda elektrokonvulsif terapi (EKT)'nin etkililiğini değerlendiren az sayıda çalışma yapılmıştır. Bu çalışmalardan ikisinde yetersiz yanıt bildirilirken (52,53), daha eski tarihli başka bir çalışmada ise EKT'ye iyi yanıt olduğu bildirilmiştir (54). Serebrovasküler hastalığı olanlarda EKT'nin kullanımı ile ilgili birçok çalışma olmasına rağmen, vasküler depresyonla ilgili EKT çalışması çok az sayıda bulunmaktadır. Bahsedilen çalışmalar dışında, vasküler depresyonda EKT'ye iyi yanıt veren bir vaka sunumu literatürde bulunmaktadır (55).

Tekrarlayıcı Transkranyal Manyetik Stimülasyon (tTMS), vasküler depresyon tedavisinde ilaca yeterli yanıt olmadığı düşünülerek denemiş başka bir tedavi yöntemidir. 2004 yılında bu alanda yapılan ilk açık çalışmada, tedaviye yanıt vermeyen 11 vasküler depresyon hastasına, 10 seans (10 Hz, motor eşeğin %100'ü olacak şekilde), sol dorsolateral prefrontal kortekse uygulanmıştır (56). Sonuç olarak 11 hastanın 5'inde tedaviye yanıt gösterilmiştir. 2008 yılında sham kontrollü olarak 92 hastayla yapılan başka bir çalışmada da yine tTMS uygulanan grubun tedaviye yanıt verdiği bildirilmiş, 15 haftalık tedavi sonucunda, %40 yanıt oranından bahsedilmiştir (57).

Tedaviye yanıt oranının düşük olması, araştırmacıları vasküler risk faktörlerinden korunma ya da antidepresan tedaviyi güçlendirmek amacıyla farklı tedavi yöntemleri kullanmaya yöneltmiştir. Bu amaçla antiplatelet ve sitoprotektif ajanların(kalsiyum kanal blokörleri, antioksidanlar vb.) kullanımı gündeme gelmiştir. Standart antidepresan tedaviyi bir kalsiyum kanal blokörü (nimodipin) ile güçlendirmeyi deneyen bir çalışmada, nimodipin verilen grupta daha hızlı etki başlangıcı, daha yüksek remisyon oranları ve rekürrens riskinin 4 kat azalması gibi sonuçlar bildirilmiştir (58).

Vasküler Depresyon, Demans ve İnme İlişkisi

Hipertansiyon, sigara, diyabet, asemptomatik karotid stenoz, orak hücreli anemi, hiperlipidemi, atrial fibrilasyon ve yaşam tarzı ile ilgili faktörler, iyi bilinen serebrovasküler risk faktörleridir(59). Bu tür risk faktörlerine sahip kişilerde depresyon, demans ya da inme gelişme riski ve sıklığının artışı ile ilgili bugüne kadar birçok araştırma yapılmıştır. Bu noktadan hareketle, vasküler depresyonun demans ya da inme riskini artırdığı ya da bir adım daha ileri giderek, bu iki klinik durumun öncülü olup olmadığı ile ilgili birçok görüş ortaya konmuştur ve bu tartışma hala sürmektedir.

Vasküler depresyon ile demans arasında bir ilişki kurmak bütünüyle yanlış değildir. Hatta uzun süredir bilinmektedir ki, depresyonda görülen demans benzeri belirtiler, psödodemans ya da geri dönüşlü demans olarak isimlendirilmiştir. 2003 yılında yayınlanan 8 yıllık bir izlem çalışmasında, depresif belirtileri olan kişilerde demans gelişme riskinin arttığı bildirilmiştir (60). Bu çalışmanın sonuçlarından bir tanesi de, hem depresyonu hem de hipertansiyonu olan kişilerde, %50 oranında daha fazla demans ortaya çıkmasıdır. Aynı çalışmada ek olarak, takibinde vasküler demansı ortaya çıkan kişilerin, Alzheimer Hastalığı olanlara ya da demansı olmayanlara göre daha fazla depresyon belirtisi gösterdikleri bildirilmiştir. Yazarlar bu bulguları vasküler hastalıkların depresyona neden oldukları, depresyonun da demansa ilerleyebileceği yönünde yorumlamışlardır. Özellikle altı çizilen başka bir nokta; vasküler hastalık, depresyon ve demans

arasındaki ilişkinin çift yönlü olabileceği yönünde olmuştur. Son dönemde yapılmış 5 yıllık bir izlem çalışmasında 65 yaş ve üzerinde 7989 kişi incelenmiştir (61). Bu çalışma sonucunda, öyküde depresyon döneminin olmasının demans riskini artırmadığı, fakat ilk değerlendirme sırasında depresyon belirtilerinin olmasının, demans riskini %50 artırdığı saptanmıştır. Ayrıca vasküler demans riskinin 5 kez arttığı ama Alzheimer Hastalığı riskinin ise artmadığı bildirilmiştir. Eş zamanlı olarak Hollanda'dan yayınlanan 9 yıllık toplum tabanlı bir izlem çalışmasında da neredeyse aynı sonuçlar tekrar edilmiştir (62).

Depresyonun inme riskini artırdığı da uzun süredir bilinmektedir. 2201 kişiyle gerçekleştirilmiş bir prospektif çalışmada, anlamlı düzeyde depresyon belirtileri olan kişilerde inme riskinin göreceli olarak 3,36 kez arttığı bildirilmiştir (63). Risk oranındaki bu artış, 13 yıllık başka bir izlem çalışmasında ise 2,6 olarak bildirilmiştir (64). 29 yıllık bir izlem çalışmasında ise, 5 ya da daha fazla depresyon belirtisi olan kişilerde, inme ile ilişkili nedenlerden dolayı ölüm oranının %50 olduğu bildirilmiştir (65). Bu sonuçlar depresyonun inme için ciddi bir risk faktörü olduğunu göstermektedir.

Depresyonun kendisinin de aslında bir vasküler risk faktörü olduğu düşünülmektedir. Birçok çalışmada, depresyonun metabolik etkileri incelenmiş; depresyon belirtilerinin, sempatik sistem aracılı ve serotonin aracılı platelet aktivasyonunda artış ve glukokortikoidlerin aşırı salınımı ile ilişkili olduğu pek çok çalışmada gösterilmiştir. Bu değişikliklerin hipertansiyon etiyojisinde önemli olduğu düşünülmekle birlikte, inme riskini de artırdığı düşünülmektedir (66).

Farklı Bir Bakış Açısı: Vasküler Depresyon tanısının iç ve dış geçerliliği

Klinik olarak depresyonun heterojen bir hastalık grubu olması nedeniyle, psikiyatrinin ilk gelişmeye başladığı dönemden bu yana birçok araştırmada, farklı depresyon alt tipleri tanımlanmaya çalışılmıştır. Bu çalışmalar sonucunda, klinik özelliklerine göre bazı depresyon alt tipleri belirlenmiş ve DSM-IV(Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders-IV)'de bunlara yer verilmiştir (67). Fakat ileri yaş depresyonu için tanı kriterlerinde herhangi bir değişiklik söz konusu değildir. Bu yaklaşım ileri yaş depresyonuna özgü klinik özellikleri yok saymak anlamına gelmektedir. Örneğin ileri yaşlarda depresyon daha sık somatik belirtiler fakat daha az çökkün duygudurum ile ortaya çıkmaktadır (68). Sonuç olarak ileri yaş depresyonunun özgün bir alt tip olup olmadığı tartışılmış ve bu konuda çalışmalar yürütülmüştür.

Vasküler depresyonun, yaşlılık dönemine özgü bir alt tip olabileceği düşünülmüştür (69). İnme sonrası depresyon yaygınlığı ilk kez vasküler hastalıklar ve depresyon arasında bir ilişki olabileceğini düşündürmüştür. Bu ve daha önce bahsedilen nedenlerle vasküler depresyonla ilgili güçlü kanıtlar elde edilmiş olmasına rağmen, gerek yöntemsel sorunlar, gerekse tanı kategorisi olarak geçerliliğini etkileyecek farklı sonuçlar bulan araştırmalar nedeniyle, şüphayle bakılması gereken bir kavram olmuştur.

Vasküler depresyon klinik açıdan değerlendirilirse, 65 yaşın üzerinde depresyonu olan ve öyküsünde kardiyovasküler hastalık bulunan bir hasta için vasküler depresyon tanısı konacaktır. Bu şekilde bir başlangıç noktası problemlidir (70).

Kardiyovasküler hastalıkların yaygınlığının yaşla birlikte giderek arttığı bilinmektedir. 2004 yılında yayınlanan bir araştırmaya göre, Avusturya'da yaşlı popülasyonda vasküler hastalıkların yaygınlığı %60'a varmaktadır (71). Aynı çalışmaya göre, her yaşta en az bir tane vasküler risk faktörüne sahip olma oranının %90 civarında olduğu bildirilmiştir. Ülkemizde yapılan benzer çalışmalarda da benzer sonuçlar elde edilmiş, hatta sigara kullanımının sık olması, obezitenin daha sık görülmesi gibi nedenlerle ülkemizde kardiyovasküler hastalıkların birçok Avrupa ülkesine göre daha sık olduğu görülmüştür (72). Bu noktada dikkati çeken durum şudur ki; vasküler risk faktörleri ya da kardiyovasküler hastalıklar yaşla ciddi şekilde artarken, depresyon sıklığı ya da yaygınlığında aynı oranda artış meydana gelmemektedir. Hatta yaşla depresyon yaygınlığının azaldığını bildiren epidemiyolojik çalışmalar da mevcuttur (73). İnme ya da iskemik kalp hastalıklarında depresyon sıklığının artması vasküler depresyon hipotezinin temel dayanağı olmuştur. Fakat yaşlılık döneminde sıklığı artan kanser, nörolojik hastalıklar, romatolojik hastalıklar ve kronik obstrüktif akciğer hastalıkları gibi birçok tıbbi durumda da eşit şekilde depresyon sıklığında artış olduğu gösterilmiştir (74). Dolayısıyla ileri yaşta kardiyovasküler hastalığı ve depresyonu olan bireyleri vasküler depresyon tanısı altında toplamak son derecede sorunlu bir yaklaşım olacaktır.

Dış geçerlik, araştırmalar sonucunda elde edilen bilginin, ne kadar genellenebileceğini ifade etmek için kullanılır. Birçok nedenle vasküler depresyonun dış geçerliliği sorunludur. Vasküler depresyonun tanımlanmasında kullanılacak tanı kriterleri her çalışmada farklı tanımlanmıştır (69). Örneğin Alexopoulos ve ark. yaptıkları bir çalışmada hastaları Demans Derecelendirme Ölçeği'ne göre, depresyon-yürütücü işlev bozukluğu olan ve olmayan olarak iki gruba ayırmış ve depresyon-yürütücü işlev bozukluğu olanlarda, enstrumantal yaşam aktivitelerinde daha büyük kayıp olduğunu fakat aile hikayesi açısından aralarında fark olmadığını bildirmiştir (20). Krishnan ve ark.'nın yayınladığı bir çalışmada ise MR'da görülen hiperintensite yüküne göre hastalar subkortikal iskemik depresyonu olan ve olmayan olarak iki gruba ayırılmıştır. Subkortikal iskemik depresyonu olan hastalarda, aile hikayesinin daha az olduğu ve enstrumantal yaşam aktivitelerinde bir fark olmadığı bildirilmiştir (19). Bu iki çalışmada, hasta gruplarını tanımlamak için farklı yöntemler kullanılmıştır. Bu iki hasta grubunun hangi noktada ne kadar örtüştüğünü belirleyebilmek imkansızdır. Bu nedenle çelişen sonuçların yorumlanması da zor olmakta ve bulguların genellenmesi zorlaşmaktadır.

Dış geçerlik açısından tek problem hastalığın nasıl tanımlanacağı ile ilgili değildir. Tespit edilen her bir özellik için ölçüme bağlı olarak değişebilen durumlar söz konusudur. Belirti profilini inceleyen bir çalışmada, iç görü eksikliği ve psikomotor retardasyon, vasküler depresyonu olan hastalarda yüksek bulunmuştur. Vasküler hastalığın tespiti için Kümülatif Hastalık Derecelendirme Ölçeği (Cumulative Illness Rating Scale-Geriatrics (CIRG-S)) kullanılmış ve vasküler skoru 1 ve daha fazla olan hastaların vasküler risk taşıdığı varsayılmıştır (75). Başka bir çalışmada da yine belirti profili incelenmiş ve ilgi ve istek kaybı, psikomotor retardasyon ve suçluluk düşünceleri gibi belirtilerde herhangi bir fark gösterilememiştir. Bu çalışmada MR'la tespit edilen hiperintensite skorunun 2 ve üzerinde olması vasküler risk

kabul edilmiştir (19). Bu iki farklı çalışmada MR görüntüleme ile CIRS-G vasküler riski tespit etmek için kullanılmıştır fakat bu iki ölçüm şeklinin birbirleriyle ilişkisiz sonuç verdiği ortaya konmuştur.

Dış geçerlik ile ilgili bir diğer tartışma konusu ise, geç başlangıçlı depresyon için yaş sınırının kaç olması gerektiği ile ilgilidir ki birçok çalışmada farklı yaş sınırlarının kabul edildiği görülmektedir. Bazı araştırmacılar 50 yaş sınır kabul ederken (76), bazıları 60 yaşın sınır kabul edilmesi gerektiğini düşünmüşlerdir (77). Krishnan ve ark. bu konuda farklı önerilerde bulunsalar da yaptıkları çalışmada vasküler ve non-vasküler depresyon gruplarını ayırırken 40, 45 ve 50 yaş depresyon başlangıcında kriter kabul ederek incelemişler ve 40 yaş için yaptıkları değerlendirmede istatistiksel olarak anlamlı bulgular elde etmişlerdir (9). Diğer yandan Alexopoulos ve ark. ise 65 yaş üzeri depresyon başlangıcını kardinal bulgulardan biri olarak nitelendirmiştir (8).

Vasküler depresyon hipotezinin temel dayanak noktalarından bir tanesi de beyaz cevher değişikliklerinin, ileri yaş depresyonunda sağlıklı kontrollere göre daha fazla ortaya çıkmasıdır. Rotterdam Çalışması'nda toplumdan seçilmiş 60-90 yaşları arasında 1077 kişi incelenmiş ve sadece %5'inde periventriküler ya da subkortikal beyaz madde lezyonu saptanmamıştır (78). Bu sonuca bakarak ileri yaş depresyonu olan kişilerin çok azı vasküler depresyon kriterlerini karşılamayacaktır şeklinde bir varsayım ortaya atılabilir (70).

İç geçerlik çalışması, vasküler depresyonun, tanımlanan klinik özellikleri ile tanısal bir alt tipi ne kadar belirleyebildiği ile ilgilidir. Başka bir deyişle, altın standart bir yöntemin olmadığı böyle bir durumda, varsayılan klinik özelliklerin bu grup hastayı ne kadar tanıyabildiğini ölçmek için kullanılır (69). Bugün için araştırmalar geç başlangıç yaşı, MR hiperintensiteleri ve bilişsel bozukluk arasında bir ilişkinin olduğunu göstermektedir. 2008 yılında iki büyük örneklemli çalışmadan elde edilen verilerle, bu klinik özelliklerin iç geçerliği test edilmiştir (79). Çalışma sonucunda, bu hasta grubunu belirlemede en önemli faktörün tam bir duyarlılık ve tama yakın bir özgüllükle derin beyaz madde lezyonları olduğu, yürütücü işlevlerde meydana gelen bozulmanın ise iç geçerliğinin olmadığı tespit edilmiştir.

Sonuç

Vasküler depresyon, son yıllarda son derece önem verilen bir konu olmasına rağmen, şu anda elimizde olan kanıtlarla, bir depresyon alttipi olarak tanımlanmaktan uzaktır. Vasküler depresyon kavramı da vasküler demans kavramı ile aynı sınırlamalara sahiptir, her iki kavram da vasküler faktörlerin sendromun tek sebebi olduğu varsayımından hareketle açıklanmaktadır. Oysa vasküler demansta artık vasküler faktörlerin birincil sebep değil genellikle katkı sağlayıcı olarak rol oynadıkları fark edilmektedir (80). Benzer şekilde serebrovasküler hastalığı olan bireylerdeki depresyonun da sadece vasküler hasara değil pek çok farklı faktöre bağlı olduğu düşünülebilir, bu durumda vasküler depresyon kavramı daha açıklayıcı olacak ve işlerlik kazanacaktır.

Vasküler depresyon kavramının geçerli bir şekilde tanımlanabilmesi, özellikle ileri yaş depresyonlarının tanısı ve

tedavisi açısından oldukça önemli kazanımlara yol açabilecektir. Klinik görünümde farklılıkların olması, hem ileri yaş depresyonunda, hem de vasküler depresyonu olan hastalarda, klinisyenin tanı koymasını zorlaştıran bir durumdur. Özellikle psikomotor retardasyonun ön planda olduğu, ailede duygudurum bozukluğu öyküsü olmayan, çökkün duygudurum izlenmeyen, yürütücü işlevlerde bozukluk olan hastalarda vasküler risk faktörlerinin gözden geçirilmesi, beraberinde ayrıntılı nörolojik muayene ve gerekli görülürse beyin görüntüleme yöntemleri ile inceleme serebrovasküler patolojiye neden olabilecek patolojilerin tanınmasını sağlayacak, kliniğe katkıda bulunan ve iyileşmeyi azaltan bu patolojilerin tedavi edilmesine ve depresyon tedavisinin de düzenlenerek daha iyi tedavi yanıtı elde edilmesine katkıda bulunacaktır.

Vasküler depresyon tablolarının vasküler demansa ilerleme riskinin bilinmesi, bu hastalarda bilişsel sağlığın korunmasına yönelik önlemlerin alınması, erken dönemde tedaviye başlanması ve hastaya/hasta yakınlarına bilgi verilerek yaşamın planlanması konularında da klinisyene avantaj sağlayacaktır.

Kaynaklar

1. Robert Baldwin. Depressive disorders. Jacoby R, Oppenheimer C., editörler. Psychiatry in the elderly içinde. 3.baskı Oxford ; New York: Oxford University Press; 2002.
2. McDougall F, Brayne C. Systematic review of the depressive symptoms associated with vascular conditions. J Affect Disord 2007; 104:25-35.
3. Richard E, Ligthart SA, Moll van Charante EP, van Gool WA. Vascular risk factors and dementia--towards prevention strategies. Neth J Med 2010; 68:284-90.
4. Grippo AJ, Johnson AK. Stress, depression and cardiovascular dysregulation: a review of neurobiological mechanisms and the integration of research from preclinical disease models. Stress 2009; 12:1-21.
5. Zellweger MJ, Osterwalder RH, Langewitz W, Pfisterer ME. Coronary artery disease and depression. Eur Heart J 2004; 25:3-9.
6. Glassman AH, O'Connor CM, Califf RM, Swedberg K, Schwartz P, Bigger JT Jr, Krishnan KR, van Zyl LT, Swenson JR, Finkel MS, Landau C, Shapiro PA, Pepine CJ, Mardekian J, Harrison WM, Barton D, McIvor M; Sertraline Antidepressant Heart Attack Randomized Trial (SADHEART) Group. Sertraline treatment of major depression in patients with acute MI or unstable angina. JAMA 2002; 288:701-709.
7. Santos M, Kövari E, Hof PR, Gold G, Bouras C, Giannakopoulos P. The impact of vascular burden on late-life depression. Brain Res Rev 2009; 62:19-32.
8. Alexopoulos GS, Meyers BS, Young RC, Campbell S, Silbersweig D, Charlson M. 'Vascular depression' hypothesis. Arch Gen Psychiatry 1997; 54:915-922.
9. Krishnan KR, Hays JC, Blazer DG. MRI-defined vascular depression. Am J Psychiatry 1997; 154:497-501.
10. Wilkins CH, Mathews J, Sheline YI. Late life depression with cognitive impairment: evaluation and treatment. Clin Interv Aging 2009; 4:51-57.
11. Göktaş K, Özkan İ. Yaşlılarda Depresyon. Türkiye'de Psikiyatri 2006; 8:30-37.
12. Sneed JR, Culang-Reinlieb ME. The vascular depression hypothesis: an update. Am J Geriatr Psychiatry 2011; 19:99-103.
13. Baskak B, Baskak S, Özel T, Turan E. 65 Yaş Üstü Hastalarda Depresyonun Sosyodemografik Özellikleri Ve Vasküler Hastalıklarla İlişkisi: Retrospektif Bir Kayıt Tarama Çalışması. Kriz Dergisi 2005; 13:11-19.
14. Allan CL, Sexton CE, Kalu UG, McDermott LM, Kivimäki M, Singh-Manoux A, Mackay CE, Ebmeier KP. Does the Framingham Stroke Risk Profile predict white-matter changes in late-life depression? Int Psychogeriatr 2011; 1-8.
15. Pantoni L, Basile AM, Pracucci G, Asplund K, Bogousslavsky J, Chabriat H, Erkinjuntti T, Fazekas F, Ferro JM, Hennerici M, O'Brien J, Scheltens P, Visser MC, Wahlund LO, Waldemar G, Wallin A, Inzitari D. Impact of age-related cerebral white matter changes on the transition to disability -- the LADIS study: rationale, design and methodology. Neuroepidemiology 2005; 24:51-62.

16. Teodorczuk A, Firbank MJ, Pantoni L, Poggesi A, Erkinjuntti T, Wallin A, Wahlund LO, Scheltens P, Waldemar G, Schrotter G, Ferro JM, Chabriat H, Bazner H, Visser M, Inzitari D, O'Brien JT; LADIS Group. Relationship between baseline white-matter changes and development of late-life depressive symptoms: 3-year results from the LADIS study. *Psychol Med* 2010; 40:603-610.
17. González HM, Tarraf W, Whitfield K, Gallo JJ. Vascular depression prevalence and epidemiology in the United States. *J Psychiatr Res*. 2012 Jan 23.
18. Naarding P, Tiemeier H, Breteler MM, Schoevers RA, Jonker C, Koudstaal PJ, Beekman AT. Clinically defined vascular depression in the general population. *J Psychiatr Res* 2012; 46:456-461. Epub 2012 Jan 25.
19. Krishnan KR, Taylor WD, McQuoid DR, MacFall JR, Payne ME, Provenzale JM, Steffens DC. Clinical characteristics of magnetic resonance imaging-defined subcortical ischemic depression. *Biol Psychiatry* 2004; 55:390-397.
20. Alexopoulos GS, Kiesses DN, Klimstra S, Kalayam B, Bruce ML. Clinical presentation of the "depression-executive dysfunction syndrome" of late life. *Am J Geriatr Psychiatry* 2002; 10:98-106.
21. Alexopoulos GS. "The depression-executive dysfunction syndrome of late life": a specific target for D3 agonists? *Am J Geriatr Psychiatr* 2001; 9:22-29.
22. Kales HC, Maixner DF, Mellow AM. Cerebrovascular disease and late-life depression. *Am J Geriatr Psychiatry* 2005; 13:88-98.
23. Crocco EA, Castro K, Loewenstein DA. How late-life depression affects cognition: neural mechanisms. *Curr Psychiatry Rep* 2010; 12:34-38.
24. Lockwood KA, Alexopoulos GS, Kakuma T, Van Gorp WG. Subtypes of cognitive impairment in depressed older adults. *Am J Geriatr Psychiatry* 2000; 8:201-208.
25. Culang-Reinlieb ME, Johnert LC, Brickman AM, Steffens DC, Garcon E, Sneed JR. MRI-defined vascular depression: a review of the construct. *Int J Geriatr Psychiatry* 2010. [Epub ahead of print]
26. Lesser IM, Boone KB, Mehinger CM, Wohl MA, Miller BL, Berman NG. Cognition and white matter hyperintensities in older depressed patients. *Am J Psychiatry* 1996; 153:1280-1287.
27. Krishnan MS, O'Brien JT, Firbank MJ, Pantoni L, Carlucci G, Erkinjuntti T, Wallin A, Wahlund LO, Scheltens P, van Straaten EC, Inzitari D; LADIS Group. Relationship between periventricular and deep white matter lesions and depressive symptoms in older people. The LADIS Study. *Int J Geriatr Psychiatry* 2006; 21:983-989.
28. Nebes RD, Vora IJ, Meltzer CC, Fukui MB, Williams RL, Kamboh MI, Saxton J, Houck PR, DeKosky ST, Reynolds CF 3rd. Relationship of deep white matter hyperintensities and apolipoprotein E genotype to depressive symptoms in older adults without clinical depression. *Am J Psychiatry* 2001; 158:878-884.
29. Wendell CR, Hosey MM, Lefkowitz DM, Katzel LI, Siegel EL, Rosenberger WF, Waldstein SR. Depressive symptoms are associated with subclinical cerebrovascular disease among healthy older women, not men. *Am J Geriatr Psychiatry* 2010; 18:940-947.
30. Schweitzer I, Tuckwell V, O'Brien J, Ames D. Is late onset depression a prodrome to dementia? *Int J Geriatr Psychiatry* 2002; 17:997-1005.
31. Baldwin RC, O'Brien J. Vascular basis of late-onset depressive disorder. *Br J Psychiatry* 2002; 180:157-160.
32. Krishnan KR, Hays JC, George LK, Blazer DG. Six-month outcomes for MRI-related vascular depression. *Depress Anxiety* 1998; 8:142-146.
33. O'Brien J, Desmond P, Ames D ve ark. A magnetic resonance imaging study of white matter lesions in depression and Alzheimer's disease. *Br J Psychiatry*. 1996; 168:477-485.
34. Herrmann LL, Le Masurier M, Ebmeier KP. White matter hyperintensities in late life depression: a systematic review. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2008; 79:619-624.
35. de Groot JC, de Leeuw FE, Oudkerk M, Hofman A, Jolles J, Breteler MM. Cerebral white matter lesions and depressive symptoms in elderly adults. *Arch Gen Psychiatry* 2000; 57:1071-1076.
36. Firbank MJ, Lloyd AJ, Ferrier N, O'Brien JT. A volumetric study of MRI signal hyperintensities in late-life depression. *Am J Geriatr Psychiatry* 2004; 12:606-612.
37. Greenwald BS, Kramer-Ginsberg E, Krishnan KR, Ashtari M, Auerbach C, Patel M. Neuroanatomic localization of magnetic resonance imaging signal hyperintensities in geriatric depression. *Stroke* 1998; 29:613-617.
38. Taylor WD, MacFall JR, Steffens DC, Payne ME, Provenzale JM, Krishnan KR. Localization of age-associated white matter hyperintensities in late-life depression. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2003; 27:539-544.
39. Taylor WD, MacFall JR, Payne ME, McQuoid DR, Provenzale JM, Steffens DC, Krishnan KR. Late-life depression and microstructural abnormalities in dorsolateral prefrontal cortex white matter. *Am J Psychiatry* 2004; 161:1293-1296.
40. MacFall JR, Payne ME, Provenzale JE, Krishnan KR. Medial orbital frontal lesions in late-onset depression. *Biol Psychiatry* 2001; 49:803-806.
41. Taylor WD, Macfall JR, Payne ME, McQuoid DR, Steffens DC, Provenzale JM, Krishnan KR. Orbitofrontal cortex volume in late life depression: influence of hyperintense lesions and genetic polymorphisms. *Psychol Med* 2007; 37:1763-1773.
42. Steffens DC, McQuoid DR, Welsh-Bohmer KA, Krishnan KR. Left orbital frontal cortex volume and performance on the benton visual retention test in older depressives and controls. *Neuropsychopharmacology* 2003; 28:2179-2183.
43. Murphy CF, Gunning-Dixon FM, Hoptman MJ, Lim KO, Ardekani B, Shields JK, Hrabe J, Kanellopoulos D, Shanmugham BR, Alexopoulos GS. White-matter integrity predicts stroop performance in patients with geriatric depression. *Biol Psychiatry* 2007; 61:1007-1010. Epub 2006 Nov 21.
44. Bella R, Pennisi G, Cantone M, Palermo F, Pennisi M, Lanza G, Zappia M, Paolucci S. Clinical presentation and outcome of geriatric depression in subcortical ischemic vascular disease. *Gerontology* 2010; 56:298-302.
45. Sheline YI, Pieper CF, Barch DM, Welsh-Bohmer K, McKinsty RC, MacFall JR, D'Angelo G, Garcia KS, Gersing K, Wilkins C, Taylor W, Steffens DC, Krishnan RR, Doraiswamy PM. Support for the vascular depression hypothesis in late-life depression: results of a 2-site, prospective, antidepressant treatment trial. *Arch Gen Psychiatry* 2010; 67:277-285.
46. Bae JN, MacFall JR, Krishnan KR, Payne ME, Steffens DC, Taylor WD. Dorsolateral prefrontal cortex and anterior cingulate cortex white matter alterations in late-life depression. *Biol Psychiatry* 2006; 60:1356-1363.
47. Direk N, Koudstaal PJ, Hofman A, Ikram MA, Hoogendijk WJ, Tiemeier H. Cerebral Hemodynamics and Incident Depression: The Rotterdam Study. *Biol Psychiatry* 2012. [Epub ahead of print]
48. Baldwin R, Jeffries S, Jackson A, Sutcliffe C, Thacker N, Scott M, Burns A. Treatment response in late-onset depression: relationship to neuropsychological, neuroradiological and vascular risk factors. *Psychol Med* 2004; 34:125-136.
49. Taylor WD, Steffens DC, MacFall JR, McQuoid DR, Payne ME, Provenzale JM, Krishnan KR. White matter hyperintensity progression and late-life depression outcomes. *Arch Gen Psychiatry* 2003; 60:1090-1096.
50. Sneed JR, Roose SP, Keilp JG, Krishnan KR, Alexopoulos GS, Sackeim HA. Response inhibition predicts poor antidepressant treatment response in very old depressed patients. *Am J Geriatr Psychiatry* 2007; 15:553-563.
51. Salloway S, Boyle PA, Correia S, Malloy PF, Cahn-Weiner DA, Schneider L, Krishnan KR, Nakra R. The relationship of MRI subcortical hyperintensities to treatment response in a trial of sertraline in geriatric depressed outpatients. *Am J Geriatr Psychiatry* 2002; 10:107-111.
52. Steffens DC, Conway CR, Dombeck CB, Wagner HR, Tupler LA, Weiner RD. Severity of subcortical gray matter hyperintensity predicts ECT response in geriatric depression. *J ECT* 2001; 17:45-49.
53. Simpson S, Baldwin RC, Jackson A, Burns AS. Is subcortical disease associated with a poor response to antidepressants? Neurological, neuropsychological and neuroradiological findings in late-life depression. *Psychol Med* 1998; 28:1015-1026.
54. Coffey CE, Figiel GS, Djang WT, Cress M, Saunders WB, Weiner RD. Leukoencephalopathy in elderly depressed patients referred for ECT. *Biol Psychiatry* 1988; 24:143-161.
55. Ramos-Ríos R, Berdullas Barreiro J, Varela-Casal P, Araújo Vilar A. Vascular depression with melancholic symptoms: response to electroconvulsive therapy. *Actas Esp Psiquiatr* 2007; 35:403-405.
56. Fabre I, Galinowski A, Oppenheim C, Gallarda T, Meder JF, De Montigny C, Olié JP, Poirier MF. Antidepressant efficacy and cognitive effects of repetitive transcranial magnetic stimulation in vascular depression: an open trial. *Int J Geriatr Psychiatry* 2004; 19:833-842.
57. Jorge RE, Moser DJ, Acion L, Robinson RG. Treatment of vascular depression using repetitive transcranial magnetic stimulation. *Arch Gen Psychiatry* 2008; 65:268-276.
58. Taragano FE, Allegri R, Vicario A, Bagnatti P, Lyketsos CG. A double blind, randomized clinical trial assessing the efficacy and safety of augmenting standard antidepressant therapy with nimodipine in the treatment of 'vascular depression'. *Int J Geriatr Psychiatry* 2001; 16:254-260.

59. Dieguez S, Staub F, Bruggimann L, Bogouslavsky J. Is poststroke depression a vascular depression? *J Neurol Sci* 2004; 226:53-58.
60. Fuhrer R, Dufouil C, Dartigues JF; PAQUID Study. 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.
61. Lenoir H, Dufouil C, Auriacombe S, Lacombe JM, Dartigues JF, Ritchie K, Tzourio C. Depression History, Depressive Symptoms, and Incident Dementia: The 3C Study. *J Alzheimers Dis* 2011; 26:27-38.
62. Köhler S, van Boxtel M, Jolles J, Verhey F. Depressive Symptoms and Risk for Dementia: A 9-Year Follow-Up of the Maastricht Aging Study. *Am J Geriatr Psychiatry* 2011; 19:902-905.
63. May M, McCarron P, Stansfeld S, Ben-Shlomo Y, Gallacher J, Yarnell J, Davey Smith G, Elwood P, Ebrahim S. Does psychological distress predict the risk of ischemic stroke and transient ischemic attack? The Caerphilly Study. *Stroke* 2002; 33:7-12.
64. Larson SL, Owens PL, Ford D, Eaton W. Depressive disorder, dysthymia, and risk of stroke: thirteen-year follow-up from the Baltimore epidemiologic catchment area study. *Stroke* 2001; 32:1979-1983.
65. Everson SA, Roberts RE, Goldberg DE, Kaplan GA. Depressive symptoms and increased risk of stroke mortality over a 29-year period. *Arch Intern Med* 1998; 158:1133-1138.
66. Alexopoulos GS. Vascular disease, depression, and dementia. *J Am Geriatr Soc* 2003; 51:1178-1180.
67. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, 4th ed. Washington DC; 2000
68. Small GW. Differential diagnoses and assessment of depression in elderly patients. *J Clin Psychiatry* 2009; 70:e47.
69. Sneed JR, Roose SP, Sackeim HA. Vascular depression: A distinct diagnostic subtype? *Biol Psychiatry* 2006; 60:1295-1298.
70. Almeida OP. Vascular depression: myth or reality? *Int Psychogeriatr* 2008; 20:645-652.
71. Australian Institute of Health and Welfare. *Heart, stroke, and vascular diseases : Australian facts. Cardiovascular disease series. Canberra:2004*
72. Onat A. Risk factors and cardiovascular disease in Turkey. *Atherosclerosis* 2001; 156:1-10.
73. Kessler RC, Berglund P, Demler O, Jin R, Koretz D, Merikangas KR, Rush AJ, Walters EE, Wang PS; National Comorbidity Survey Replication. The epidemiology of major depressive disorder: results from the National Comorbidity Survey Replication (NCS-R). *JAMA* 2003; 289:3095-3105.
74. Krishnan KR, Delong M, Kraemer H, Carney R, Spiegel D, Gordon C, McDonald W, Dew M, Alexopoulos G, Buckwalter K, Cohen PD, Evans D, Kaufmann PG, Olin J, Otey E, Wainscott C. Comorbidity of depression with other medical diseases in the elderly. *Biol Psychiatry* 2002; 52:559-588.
75. Alexopoulos GS, Meyers BS, Young RC, Kakuma T, Silbersweig D, Charlson M. Clinically defined vascular depression. *Am J Psychiatry* 1997; 154:562-565.
76. Hickie I, Scott E, Mitchell P, Wilhelm K, Austin MP, Bennett B. Subcortical hyperintensities on magnetic resonance imaging: clinical correlates and prognostic significance in patients with severe depression. *Biol Psychiatry* 1995; 37:151-160.
77. Salloway S, Malloy P, Kohn R, Gillard E, Duffy J, Rogg J, Tung G, Richardson E, Thomas C, Westlake R. MRI and neuropsychological differences in early- and late-life-onset geriatric depression. *Neurology* 1996; 46:1567-1574.
78. de Leeuw FE, de Groot JC, Achten E, Oudkerk M, Ramos LM, Heijboer R, Hofman A, Jolles J, van Gijn J, Breteler MM. Prevalence of cerebral white matter lesions in elderly people: a population based magnetic resonance imaging study. The Rotterdam Scan Study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001; 70:9-14.
79. Sneed JR, Rindskopf D, Steffens DC, Krishnan KR, Roose SP. The vascular depression subtype: evidence of internal validity. *Biol Psychiatry* 2008; 64:491-497.
80. O'Brien J, Ames D, Gustafson L, Folstein M, Chiu E. *Cerebrovascular Disease, Cognitive Impairment and Dementia. London Martin Dunitz Taylor & Francis Group; 2004.*