

Epizodik Bellek Görevi Sırasında Geç Başlangıçlı Depresyonun Beyin Aktivitesi Üzerine Etkileri

The Effects of Late-Onset Depression on Brain Activity During an Episodic Memory Task

¹ Zeynep Naz GÜLEÇ¹, ² Melis ERCAN², ³ Yiğit ERDOĞAN^{1,3}, ⁴ Kaya OĞUZ⁴, ⁵ Aslıhan UYAR⁵
⁶ Birce Begüm BURHANOĞLU³, ⁷ Özgül USLU³, ⁶ Mehmet Can ERATA⁶, ⁶ Mehmet Çağdaş EKER¹, ⁶ Ali Saffet GÖNÜL^{1,7}

¹Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Psikiyatri Anabilim Dalı, SoCAT Laboratuvarı, İzmir, Türkiye

²Buca Seyfi Demirsoy Hastanesi, Psikiyatri Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

³Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Sinirbilim Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

⁴İzmir Ekonomi Üniversitesi, Mühendislik Fakültesi, Bilgisayar Mühendisliği Bölümü, İzmir, Türkiye

⁵Muğla Hastanesi, Psikiyatri Anabilim Dalı, Muğla, Türkiye

⁶Erenköy Ruh ve Sinir Hastalıkları Hastanesi, Çocuk ve Ergen Psikiyatrisi Kliniği, İstanbul, Türkiye

⁷Mercer Üniversitesi Tıp Fakültesi, Psikiyatri ve Davranış Bilimleri Anabilim Dalı, Macon, GA, ABD

ÖZ

Giriş ve Amaç: Geç başlangıçlı depresyon (GBD), geri dönüşü olmayan bilişsel gerileme ile ilişkilendirilmiş olup, erken Alzheimer hastalığı (AH) patolojisini yansıtabilir. Bu çalışmada, GBD hastalarında epizodik bellek (EB) görevi sırasında sağlıklı kontrollerle (SK) karşılaştırıldığında beyin aktivitesi farklılıklarını araştırmak amaçlanmıştır.

Yöntem: Yaş ve cinsiyet açısından eşleştirilmiş 15 GBD hastası ve 13 SK katılımcı alındı. Katılımcılar, fonksiyonel manyetik rezonans görüntüleme (fMRG) sırasında yüz-isim ilişkisi kurma görevini, hem kodlama hem de hatırlama aşamalarına odaklanarak tamamladılar.

Bulgular: Gruplar arasındaki istatistiksel karşılaştırma, SK grubunun kodlama görevi sırasında GBD grubuna kıyasla sol vizüel asosiyasyon korteksi (VAK) ve sol kaudatta artmış aktivite gösterdiğini ortaya koydu. Yüz tanıma görevinde, SK grubunda sağ kaudatta artmış aktivite, isim

tanıma görevinde ise sağ frontal göz alanında (FGA) artmış aktivite gözlemlendi.

Sonuç: Sağlıklı kontrol ve GBD grupları arasında VAK, kaudat ve FGA'daki farklılıklar, GBD'de belirgin bozulma ortaya çıkmadan önce dikkatin sürdürülmesi, hedefe yönelik öğrenme, EB oluşumu gibi süreçlerde erken değişiklikleri işaret etmektedir. AH'ye artan yakınlıkla ilişkilendirilen alanlarda istatistiksel olarak anlamlı aktivasyonlar bulamamak da, GBD hastalarındaki görsel işleme ve dikkat yöneltme ile ilgili bölgelerdeki hipoaktivasyon bulgularımız, önceki çalışmalarda AH'de gözlemlenen hipoaktivasyon kalıpları ile tutarlıdır. Bu sonuçlar, GBD'deki bellek bozukluklarının altında yatan sinirsel mekanizmaların ve AH patolojisiyle potansiyel örtüşmesinin daha iyi anlaşılmasına katkıda bulunmaktadır.

Anahtar Sözcükler: Alzheimer hastalığı, bilişsel işlev bozukluğu, epizodik bellek, geç başlangıçlı depresyon, görev bazlı fMRG, yüz-isim ilişkisi

ABSTRACT

Introduction: Late-onset depression (LOD) has been implicated in irreversible cognitive decline, potentially mirroring early Alzheimer's Disease (AD) pathology. This study aimed to investigate brain activity differences during an episodic memory (EM) task in LOD patients compared to healthy controls (HC).

Methods: We recruited 15 LOD patients and 13 HC matched for age and gender. Participants completed a face-name association task during functional magnetic resonance imaging (fMRI) focusing on both the encoding and retrieval phases of EM.

Results: The statistical contrast between the groups revealed that the HC group showed increased activity in the left visual association cortex (VAC) and left caudate compared to the LOD group during the encoding task. During the face recognition task, the HC group showed increased activity in the right caudate, and during the name recognition task, they

showed increased activity in the right frontal eye field (FEF) compared to the LOD group.

Conclusion: The differences observed between the HC and LOD groups in the VAC, caudate, and FEF suggest early changes in maintaining attention, goal-directed learning, EM formation, and coordination of information from storage to retrieval before apparent impairment develops in LOD. Although we did not find statistically significant activations in areas linked to increased vulnerability to AD, our findings of hypoactivation in regions responsible for visual processing and attentional orienting in LOD patients are consistent with hypoactivation patterns observed in AD patients in previous research. These results enhance our understanding of the neural mechanisms underlying memory impairments in LOD and their potential overlap with AD pathology.

Keywords: Alzheimer's Disease, cognitive dysfunction, episodic memory, face-name association, late-onset depression, task-based fMRI

Cite this article as: Güleç ZN, Ercan M, Erdoğan Y, Oğuz K, Uyar A, Burhanoglu BB ve ark. Epizodik Bellek Görevi Sırasında Geç Başlangıçlı Depresyonun Beyin Aktivitesi Üzerine Etkileri. Arch Neuropsychiatry 2025;62:302–309. doi: 10.29399/npa.28903

Öne Çıkan Noktalar

- GBD'de kaudat aktivitesindeki azalma, erken kodlama ve hatırlama sorunlarını işaret eder.
- GBD'de VAK ve FGA aktivitesindeki azalma, görsel ve dikkatsel farklılıkları gösterir.
- Epizodik bellek görevleri, GBD ve AH arasındaki ilişkide kilit rol üstlenebilir.

GİRİŞ

Majör depresif bozukluk (MDB), küresel çapta önemli bir sağlık sorunudur. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından 2008 yılında dünya genelinde hastalık yüküne en fazla neden olan üçüncü hastalık olarak sıralanmış ve 2030 yılına kadar birinci sıraya yükselmesi öngörülmüştür (1). Geç başlangıçlı depresyon (GBD), MDB'nin yaygın alt tiplerinden biri olmasına rağmen, tanımındaki değişkenlik (farklı yaş sınırları), belirgin somatik şikâyetler ve daha az duygudurum bozukluğu ile seyreden atipik klinik tablosu nedeniyle sıklıkla atlanmaktadır. Ayrıca bazen yaşlanmanın normal bir parçası olarak yanlış algılanabilmektedir (2,3). Geç başlangıçlı depresyonun gözden kaçırılması, daha kötü bir prognoza, tekrarlama riskinde artışa, daha yüksek düzeyde yeti kaybına ve erken başlangıçlı depresyon hastalarına kıyasla intihar girişimlerinde daha yüksek ölüm oranlarına yol açabilmektedir (3). Geç başlangıçlı depresyon ile ilişkili bir diğer kritik ve yıkıcı zorluk ise, yaşlılıkla birlikte meydana gelen organik değişimlere ek olarak, bilişsel işlev bozukluğunun daha belirgin ve belirli bir ölçüde geri dönüşümsüz olmasıdır (2). Bu durum, GBD'nin demans ile ilişkili olup olmadığına dair süregelen bir tartışmaya yol açmıştır (4). Yaşam süresinin uzaması ve yaşlanmanın Alzheimer hastalığı (AH) için en önemli risk faktörü olduğu gerçeği göz önünde bulundurulduğunda (5), demansın en yaygın nedeni olan AH gelişmeden önce bireyleri teşhis ve tedavi edebilmek için risk faktörlerinin belirlenmesi büyük önem taşımaktadır (6). Bu nedenle, GBD ve AH arasındaki ilişkiyi aydınlatmak amacıyla çeşitli çalışmalar yürütülmektedir.

Bazı epidemiyolojik veriler depresyonun bir risk faktörü olduğunu öne sürerken, diğerleri depresyonun demansın prodromal bir belirtisi olabileceğini ve bu iki durumun ortak nöropatolojik süreçlere sahip olabileceğini ileri sürmektedir. Aziz ve Steffens (2017), yaşlılık döneminde ortaya çıkan depresif semptomların, erken yaşta başlayan depresif semptomlara kıyasla demansı öngörmeye daha güçlü bir belirleyici olduğunu göstermiştir. Bununla birlikte, bazı çalışmalarda depresyonun demans üzerinde minimal bir etkisi olduğu (7) veya demans gelişim riskini artırmadığı (8) bildirilmiştir. Bu tutarsızlıkların, hastalığın karmaşıklığı ve heterojen yapısı ile farklı çalışma metodolojilerinden kaynaklandığı düşünülmektedir (9).

Son araştırmalar, GBD'nin AH patolojisine çeşitli biyolojik mekanizmalar aracılığıyla katkıda bulunduğunu öne sürmektedir. Bu mekanizmalar arasında hipotalamus-hipofiz-adrenal (HHA) aksındaki işlev bozukluğu nedeniyle hipokampal atrofi ve frontostriatal yolların iskemisi, β -amiloid plaklarının artmış birikimi ve nöronal büyüme faktörlerindeki eksiklikler yer almaktadır. Bu mekanizmaların, beyin rezervini azaltarak hem bir prodrom hem de bir risk faktörü olarak hareket ettiği ve demansa yakınlığı artırdığı düşünülmektedir (9).

Geç başlangıçlı depresyon üzerine yapılan yapısal manyetik rezonans görüntüleme (MRG) çalışmalarında, inferior frontal lob, hipokampus, superior ve inferior temporal girus, fusiform girus, singulat korteks ve

precuneus bölgelerinde kortikal kalınlıkta azalma olduğu bulunmuş ve bu değişikliklerin hem bilişsel işlev bozukluğu hem de AH patolojisi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (10,11). Invernizzi ve ark.'na (2021) göre, bu yapısal değişiklikler, GBD'nin önemli bir belirtisi olan epizodik bellek (EB) performansındaki düşüşü ve AH'de en erken ortaya çıkan bilişsel bozukluğu açıklayabilir.

Fonksiyonel manyetik rezonans görüntüleme (fMRG), yapısal anormallikler ortaya çıkmadan önce anormal beyin aktivasyonlarını belirlemek için önemli bir yöntemdir. Alzheimer hastalarında EB işlevlerini inceleyen görev tabanlı fMRG çalışmalarının çoğu, hem kodlama hem de geri çağırma aşamalarında medial temporal lobda (MTL) hipoaktivasyon olduğunu tutarlı bir şekilde göstermektedir (12). Ek olarak, bazı çalışmalar prefrontal ve singulat kortekslerde telafi edici hiperaktivasyon bildirmiştir (13,14). McDonough ve ark. (2020), yaşlı bireylerde AH risk faktörlerinin beyin aktivasyonu üzerindeki etkilerini araştırdıkları derlemelerinde, Rashidi-Ranjar ve ark.'nın (2020) yalnızca geç yaş depresyonu (GYD) ve AH üzerine odaklanmalarına rağmen aynı sonuca ulaştıklarını belirtmişlerdir. Her iki çalışma da, GYD hastalarının kodlama sırasında hipokampus, parahipokampal girus, insula ve singulat kortekte hipoaktivasyon, sol inferior frontal girusta ise hiperaktivasyon sergilediğini ve bu aktivasyon paternlerinin AH'de gözlenenlerle benzer olduğunu ortaya koymuştur.

Son yıllarda önemli ilerlemeler kaydedilmiş olsa da, önceki çalışmalar GBD ve AH arasındaki ilişkiyi açıklamada bazı sınırlamalar taşımaktadır. Bu sınırlamalar arasında, GYD grubu içinde GBD hastalarının erken başlangıçlı depresyonu olan hastalardan ayrılması, GBD hastalarının hem kodlama hem de geri çağırma aşamalarında taranmamış olması nedeniyle farklı aktivasyon paternlerinin gözden kaçırılması ve yaş açısından hasta ve kontrol gruplarının yetersiz şekilde eşleştirilmesi yer almaktadır. Ayrıca, bu alanda görev tabanlı fMRG çalışmalarının azlığı, mevcut literatürdeki önemli bir eksiklik olarak öne çıkmaktadır. Bu durum, GBD'nin sinirsel bağlantılarını ve bilişsel işlevler ile demans riski üzerindeki etkilerini daha iyi anlamak için daha kapsamlı çalışmalara duyulan ihtiyacı vurgulamaktadır.

Bu boşluğu doldurmak amacıyla, GBD'nin beyin aktivasyonu üzerindeki etkisini sağlıklı kontrol (SK) grubuyla karşılaştırmalı olarak ortaya koymak için kodlama ve geri çağırma aşamalarını içeren görev tabanlı bir fMRG çalışması gerçekleştirdik. Şiddetli depresyonun fMRG görev performansı üzerindeki olası karıştırıcı etkilerini en aza indirmek için, GBD hastalarından bazal semptomları hafif düzeyde olanlar seçildi. Bu yaklaşım, GBD ile ilişkili devam eden sinirsel değişiklikleri değerlendirmemizi sağlayarak, hastalığın kronik doğasını ve şiddetli semptomlar olmasa bile beyinde devam eden değişikliklerin mümkün olup olmadığını incelememize imkân tanımaktadır. Çalışmada, AH'nin erken evrelerine duyarlı olan ilişkisel belleği ölçmek için yüz-ism eşleştirme görevi kullanılmıştır (15). Geç başlangıçlı depresyon grubunda gözlemlenen aktivasyon paternlerinin SK grubundan farklı olup olmadığını belirlemeyi amaçladık. Hipotezlerimiz şunlardır: 1) Bellek görevi sırasında GBD ve SK grupları arasında aktivasyon farklılıkları olacaktır. 2) Geç başlangıçlı depresyon grubundaki aktivasyon paternleri, Gobbini ve Haxby (2007) tarafından tanımlanan temel veya genişletilmiş bellek sistemlerinde görülecek ve AH'de bildirilen aktivasyon paternlerine benzeyecektir.

YÖNTEM

Katılımcılar

Psikiyatri poliklinikleri ve topluluk duyuruları aracılığıyla 33 katılımcı (16 GBD, 17 SK) araştırmaya dâhil edilmiştir. Psikiyatrik muayene ve Klinik Demans Derecelendirme Ölçeği (CDR) ile hafif bilişsel bozukluk tanısı alan

bir GBD katılımcısı çalışma dışı bırakılmıştır. Sağlıklı kontrol grubunda ise, bilinç kaybıyla sonuçlanan kafa travması öyküsü olan bir katılımcı, fMRG taraması sırasında yönergeleri yanlış uygulayan iki katılımcı ve tarama sırasında aşırı baş hareketi gösteren bir katılımcı çalışma dışı bırakılmıştır. Sonuç olarak, GBD grubunda 15 katılımcı (11 kadın, 4 erkek), SK grubunda ise 13 katılımcı (10 kadın, 3 erkek) yer almıştır. Araştırma, Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır (no: 14-12.1/8) ve tüm katılımcılardan yazılı bilgilendirilmiş onam alınmıştır.

Her iki grup için dâhil edilme kriterleri:

- 1) 45-75 yaş aralığında olmak,
- 2) En az beş yıl eğitim almış olmak,
- 3) Demans veya nörodejeneratif hastalık öyküsü veya semptomu bulunmamak,
- 4) CDR skorunun sıfır olması,
- 5) Mini-Mental Durum Testi (MMSE) skorunun 24'ün üzerinde olması.

Buna ek olarak,

Geç başlangıçlı depresyon grubu için ek dâhil edilme kriterleri:

- 1) DSM-IV kriterlerine göre MDB tanısı almış olmak,
- 2) Depresyon başlangıcının en az 45 yaşında olması,
- 3) Antidepresan tedavi ile bazal semptomlarında ≥ 50 azalma görülmesi,
- 4) 17 maddelik Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği (HDRS17) skorunun 16'nın altında olması.

Sağlıklı kontrol grubu için ek dâhil edilme kriterleri:

- 1) DSM-IV kriterlerine göre MDB tanısı almamış olmak,
- 2) HDRS17 skorunun 7'nin altında olması.

Her iki grup için dışlama kriterleri:

- 1) Üç dakikadan uzun bilinç kaybına neden olan kafa travması öyküsü,
- 2) Kontrolsüz kronik hastalıklar (diyabet, hipertansiyon vb.),
- 3) Yapısal ve fonksiyonel MRG görüntülerinde anomali bulunması,
- 4) MDB dışında herhangi bir Eksen I tanısı almış olmak,
- 5) MRI taramasına yönelik kontrendikasyonlara sahip olmak.

Tüm hastalar ve kontroller, DSM için Yapılandırılmış Klinik Görüşme (SCID-I) kullanılarak bir araştırmacı tarafından klinik olarak değerlendirilmiştir. Değerlendirme sonucunda dâhil edilme kriterlerini karşılayan bireyler MRG taramasına davet edilmiştir.

fMRG Görev Prosedürü

Blok tasarımı kullanılan fMRG görevinde, bir dinlenme durumu ve üç adet bellekle ilgili alt görev içeren tek bir oturum gerçekleştirilmiştir (Şekil 1).

Katılımcılara, FACES veri setinden (16) seçilen, farklı yaş gruplarına ve her iki cinsiyete eşit olarak dağıtılmış tanınık olmayan yüzler gösterilmiştir. İsimler ise, T. C. İçişleri Bakanlığı Nüfus ve Vatandaşlık İşleri Genel Müdürlüğü'nün 1923-2010 yılları arasındaki on yıllık istatistiklerinden seçilmiştir.

Oturum, 288 saniye süren kodlama görevi ile başlamıştır. Bu görevde, 30 saniyelik tespit blokları ve 42 saniyelik kodlama blokları dönüşümlü olarak sunulmuştur. Her kodlama bloğunda, katılımcılara altı saniye boyunca bir yüz-isim çifti gösterilmiş, ardından bir saniyelik siyah ekran sunulmuştur. Katılımcılardan, yüz-isim eşleşmesini hatırlamaları istenmiştir. Ayrıca, dikkatlerini uyarana yönlendirdiklerinden emin olmak için yüzün cinsiyetini belirterek butona basmaları istenmiştir. Toplamda 24 yüz gösterilmiştir.

Ardından, katılımcılar gözleri kapalı şekilde beş dakikalık bir dinlenme durumu geçirmiştir. Sonrasında, 228 saniye süren yüz tanıma görevi başlamıştır. Bu görevde, 15 saniyelik tespit blokları ve 42 saniyelik yüz tanıma blokları dönüşümlü olarak sunulmuştur. Katılımcılara altı saniye boyunca bir yüz gösterilmiş ve "tanınık" veya "tanınık değil" seçenekleri sunulmuştur. Bir saniyelik siyah ekrandan sonra, butona basarak uygun cevabı seçmeleri istenmiştir. Gösterilen 24 yüzün yarısı kodlama görevinden alınmıştır.

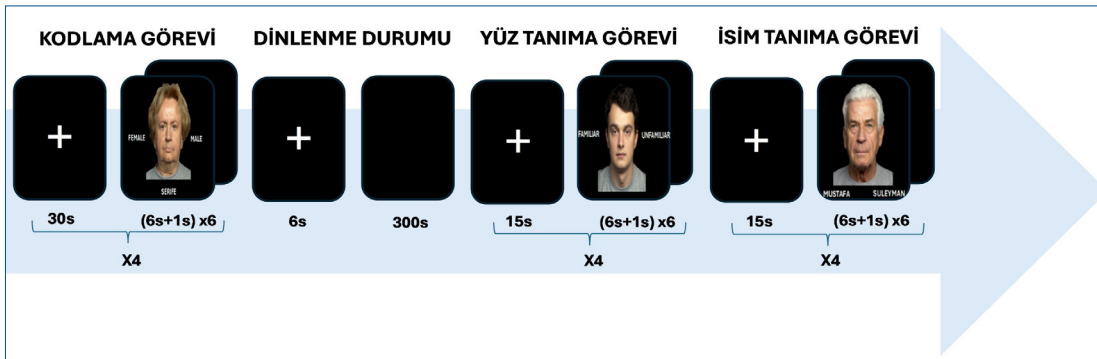
Oturum, 228 saniye süren isim tanıma görevi ile tamamlanmıştır. Bu görev, yüz tanıma göreviyle aynı blok yapısındadır. Katılımcılara, altında iki isim bulunan bir yüz 6 saniye boyunca gösterilmiş, ardından 1 saniyelik siyah ekran sunulmuştur. Katılımcılardan, doğru ismi seçerek butona basmaları istenmiştir. Toplamda 24 yüz gösterilmiştir.

MRG Özellikleri

Manyetik rezonans görüntüleme taramaları, 3 Tesla manyetik rezonans (MR) ünitesinde, 12 kanallı kafa koili bulunan Siemens Magnetom Verio, Numaris/4, Syngo MR B17 MR tarayıcısı (Erlangen, Almanya) kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Yapısal görüntüler için T1-ağırlıklı görüntüler (TR: 1600 ms; TE: 2,21 ms; kesit kalınlığı: 1 mm; voksel boyutu: 1×1×1 mm; FOV: 256 mm; matris: 256×256) elde edilmiştir. Fonksiyonel görüntüler için ise T2-ağırlıklı Echo-planar görüntüleme (EPI) dizisi (36 kesit; TR: 3000 ms; TE: 30 ms; kesit kalınlığı: 3 mm; voksel boyutu: 3×3×3 mm; FOV: 192 mm; matris: 64×64) kullanılmıştır.

fMRG Verilerinin Ön İşlenmesi

fMRG verilerinin ön işleme ve analizi, Matlab (The MathWorks, Inc) ortamında çalışan Statistical Parametric Mapping 12 (SPM12, Wellcome Trust Centre for Human Neuroimaging, Londra, Birleşik Krallık) yazılımı kullanılarak gerçekleştirilmiştir. İstatistiksel analiz öncesinde standart ön işleme adımları uygulanmıştır: yeniden hizalama (realignment), kesit zamanlama düzeltmesi (slice-timing), eşleştirme (co-registration), segmentasyon, normalizasyon ve 8 mm tam genişlikte



Şekil 1. fMRG görev tasarımı.

yarım maksimum (FWHM) Gauss çekirdeği ile düzeltme (smoothing). Mekânsal normalizasyon aşamasında, MNI beyin şablonları yaygın olarak kullanılmasına rağmen, yaşlı yetişkinler gibi özel popülasyonlarda beyin bölgesi farklılıklarını yeterince telafi edemeyebileceği bilinmektedir (17). Bu nedenle, Dartel aracı (18) kullanılarak katılımcılara özgü bir şablon oluşturulmuş ve tüm katılımcıların görüntüleri bu şablona normalize edilmiştir. Global Sinyal Regresyonu (GSR) uygulanmamıştır. GSR'nin anlamlı sinersel sinyalleri de gürültüyle birlikte ortadan kaldıracabileceği ve grup karşılaştırmaları üzerindeki etkisinin değişken olabileceği yönündeki tartışmalar nedeniyle bu çalışmada GSR kullanılmamıştır.

İstatistiksel Analiz

fMRG görüntülerinin veri analizi, SPM12 yazılımında Genel Doğrusal Model (GLM) kullanılarak gerçekleştirilmiştir. İlk düzey analiz, bireysel beyin aktivitesini belirlemek amacıyla yapılmıştır. Her katılımcının baş hareket parametreleri GLM'ye regresör olarak dâhil edilmiştir. Ayrıca, düşük frekanslı sinyal kaymalarını gidermek için yüksek geçiren filtre (128 saniye kesme noktası) uygulanmıştır. Üç kontrast tanımlanmıştır:

1) Kodlama-Tespit: Kodlama görevi sırasındaki beyin aktivitesini tespit periyodu ile karşılaştırır.

2) Yüz Tanıma-Tespit: Yüz tanıma görevi sırasındaki beyin aktivitesini tespit periyodu ile karşılaştırır.

3) İsim Tanıma-Tespit: İsim tanıma görevi sırasındaki beyin aktivitesini tespit periyodu ile karşılaştırır.

İkinci düzey analizde, gruplar arasındaki farklılıkları belirlemek için yaş ve cinsiyet kovaryantlar olarak eklenerek iki örneklemli t-testi uygulanmıştır. Anlamlılık düzeyi, grup aktivasyonu için family-wise error (FWE) 0,05, grup karşılaştırmaları için ise 0,001 olarak belirlenmiştir.

Demografik değişkenler, nöropsikolojik test skorları, baş hareket parametreleri ve davranışsal veriler, Statistical Package for the Social Sciences (IBM Sosyal Bilimlerde İstatistik Paket Programı (SPSS) sürüm 25) kullanılarak analiz edilmiştir. Baş hareketi, ön işleme sırasında elde edilen altı hareket parametresinden hesaplanan ortalama çerçeve kayması (mean framewise displacement, FD) kullanılarak değerlendirilmiş ve gruplar arasında karşılaştırılmıştır. Her bir gruptaki küçük örneklem

nedeniyle, grup karşılaştırmalarında parametrik olmayan Mann-Whitney U testi kullanılmıştır.

Örneklem büyüklüğü hesaplamaları, bağımsız iki örneklemli t-testi için G*Power 3.1 yazılımı kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Parametreler şunları içermektedir: Cohen's d=0,8 (büyük etki büyüklüğü), $\alpha=0,05$ (tip I hata oranı) ve $1-\beta=0,80$ (güç). Bu parametrelere göre, her grup için gerekli minimum örneklem büyüklüğü 26 olarak hesaplanmıştır. Bununla birlikte, çalışmamızda en az 13'er katılımcıdan oluşan iki grup (hasta ve sağlıklı kontrol) yer almıştır.

BULGULAR

Demografik Değişkenler ve Nöropsikolojik Değerlendirme

Her iki grubun demografik değişkenleri ve psikometrik değerlendirme skorları Tablo 1'de gösterilmektedir. Beklendiği gibi, GBD grubu, SK grubuna kıyasla daha yüksek HDRS17 skorlarına sahipti ($z=4,09$; $p<0,001$). Gruplar arasında yaş ($z=0,60$; $p=0,548$) ve MMSE skorları ($z=1,43$; $p=0,152$) açısından anlamlı bir fark bulunmamıştır. Ayrıca, ortalama FD analizi, gruplar arasında baş hareketi açısından anlamlı bir fark olmadığını göstermiştir ($z=-0,83$; $p=0,46$). Bu durum, hareket kaynaklı artefaktların fMRG sonuçlarını etkileme olasılığının düşük olduğunu göstermektedir.

Davranışsal Performanslar

Kodlama ($z=0,78$; $p=0,435$), yüz tanıma ($z=0,72$; $p=0,471$) ve isim tanıma görevlerindeki ($z=0,11$; $p=0,908$) doğruluk oranları açısından gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır (Tablo 2).

fMRG Sonuçları

Bu bölümde, gruplar arasındaki farklara odaklanılmış olup, grup içi aktivasyon sonuçları ek materyallerde sunulmuştur.

Gruplar arasındaki istatistiksel karşılaştırmalar, kodlama görevi sırasında SK grubunun GBD grubuna kıyasla sol vizüel assosiasyon korteksi (VAK) ve sol kaudat çekirdeğinde daha yüksek aktivite gösterdiğini ortaya koymuştur. Yüz tanıma görevi sırasında SK grubu, sağ kaudat çekirdeğinde daha fazla aktivasyon gösterirken, isim tanıma görevi sırasında ise sağ frontal göz alanında (FGA) daha yüksek aktivite göstermiştir (Şekil 2–4) (Tablo 3).

Tablo 1. Grupların demografik özellikleri ve nöropsikolojik test skorları

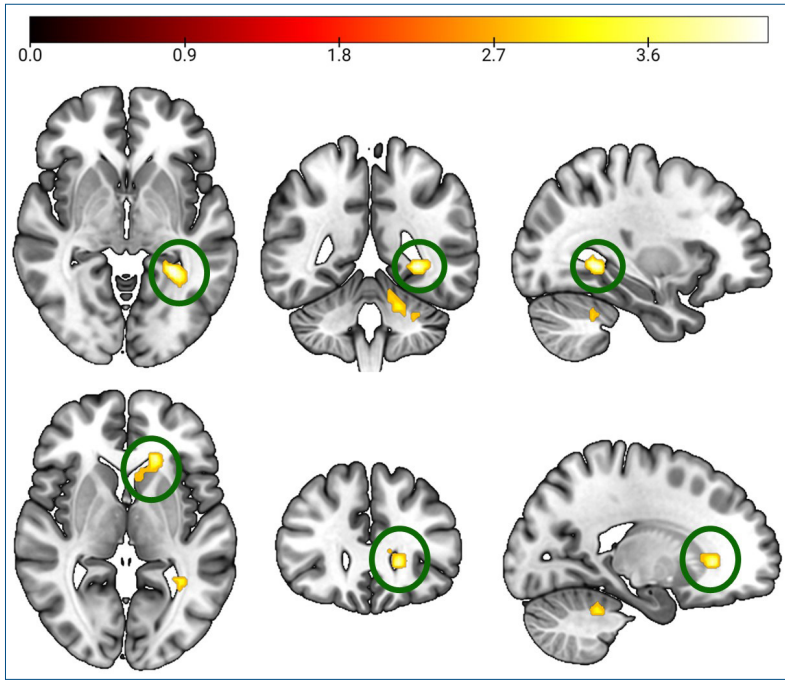
	GBD grubu (N: 15) (Ort. $\pm$ SS)	SK grubu (N: 13) (Ort. $\pm$ SS)	z-skoru	p-değeri
Yaş	56,27 $\pm$ 5,31	54,54 $\pm$ 4,46	0,60	0,548
HDRS17	4,40 $\pm$ 3,31	0,31 $\pm$ 0,75	4,09	<0,001
MMSE	27,47 $\pm$ 2,13	28,62 $\pm$ 1,44	1,43	0,152
FD	0,27 $\pm$ 0,03	0,30 $\pm$ 0,03	-0,83	0,46

FD: framewise displacement; GBD: geç başlangıçlı depresyon; HDRS17:17 maddelik Hamilton depresyon derecelendirme ölçeği; MMSE: mini-mental durum testi; SK: sağlıklı kontrol.

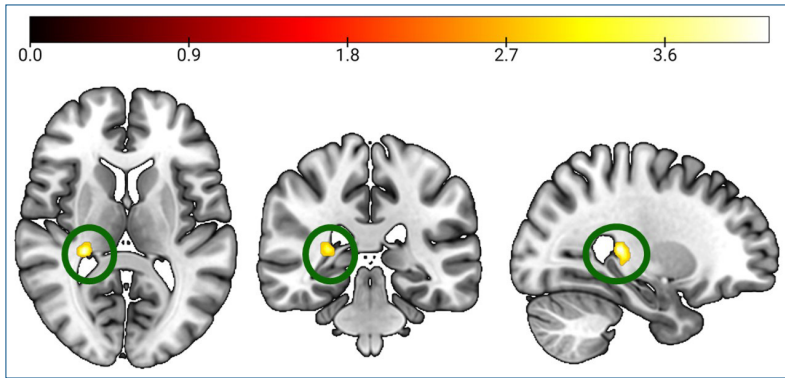
Tablo 2. Görev doğruluklarının gruplar arasındaki ortalamaları ve karşılaştırmaları

fMRG görevi	GBD grubu (N: 15) (Ort. $\pm$ SS)	SK grubu (N: 13) (Ort. $\pm$ SS)	z-skoru	p-değeri
Kodlama doğruluğu	20,13 $\pm$ 8,36	20,23 $\pm$ 8,98	0,78	0,435
Yüz tanıma doğruluğu	15,47 $\pm$ 6,64	14,00 $\pm$ 6,90	0,72	0,471
İsim tanıma doğruluğu	11,47 $\pm$ 5,08	11,69 $\pm$ 5,79	0,11	0,908

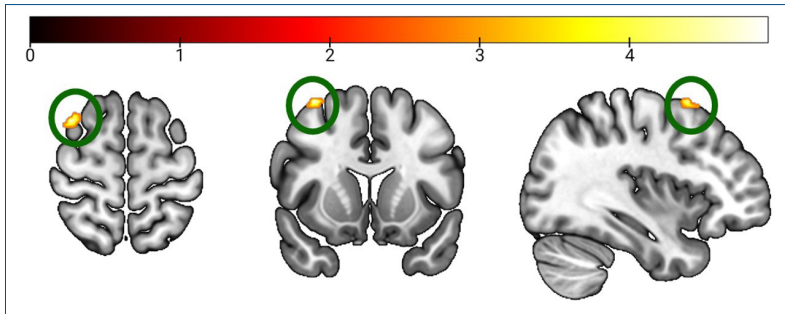
GBD: geç başlangıçlı depresyon; SK: sağlıklı kontrol.



Şekil 2. Sağlıklı kontrol grubunun GBD grubuna kıyasla kodlama görevi sırasında artmış beyin aktivitesi. (Beyin kesitlerinin üst sırası, sol vizüel assosiasyon korteksinde artmış aktivasyon göstermektedir [voksel boyutu: 20, MNI koordinatları: -30, -45, -3, t-değeri: 4,36]. Alt sıra ise sol kaudat çekirdekte artmış aktivasyon göstermektedir [voksel boyutu: 13, MNI koordinatları: -18, 27, 3, t-değeri: 4,06]. Aktivasyonlar, daha iyi görselleştirme sağlamak amacıyla voksel düzeyinde düzeltilmemiş $p < 0,005$ eşığı ile gösterilmiştir.



Şekil 3. Sağlıklı kontrol grubunun GBD grubuna kıyasla yüz tanıma görevi sırasında artmış beyin aktivitesi. (Sağ kaudat çekirdekte artmış aktivasyon gözlemlenmiştir [voksel boyutu: 13, MNI koordinatları: 27, -33, 9, t-değeri: 4,30]. Aktivasyonlar, daha iyi görselleştirme sağlamak amacıyla voksel düzeyinde düzeltilmemiş $p < 0,005$ eşığı ile gösterilmiştir.



Şekil 4. Sağlıklı kontrol grubunun GBD grubuna kıyasla isim tanıma görevi sırasında artmış beyin aktivitesi. (Sağ frontal göz alanında artmış aktivasyon gözlemlenmiştir [voksel boyutu: 10, MNI koordinatları: 36, 12, 63, t-değeri: 5,43]. Aktivasyonlar, daha iyi görselleştirme sağlamak amacıyla voksel düzeyinde düzeltilmemiş $p < 0,005$ eşığı ile gösterilmiştir.

Tablo 3. Görevler sırasında artmış aktivasyon gösteren beyin bölgeleri

Bölge	Voksel	MNI koordinatları			t-değeri
		x	y	z	
Kodlama görevi, SK > GBD					
Sol vizüel assosiasyon korteksi	20	-30	-45	-3	4,36
Sol kaudat çekirdek	13	-18	27	3	4,06
Yüz tanıma görevi, SK > GBD					
Sağ kaudat çekirdek	13	27	-33	9	4,30
İsim tanıma görevi, SK > GBD					
Sağ frontal göz alanı	10	36	12	63	5,43

GBD: geç başlangıçlı depresyon; MNI: montreal neurological institute; SK: sağlıklı kontrol.

TARTIŞMA

Bu çalışmanın amacı, yaşlı bireylerde GBD'nin beyin aktivitesi üzerindeki etkisini incelemek ve olası AH ilişkisini ve benzerliklerini araştırmaktır. İlk hipotezimizin aksine, GBD grubu, SK grubuna kıyasla temel veya genişletilmiş sistem yapılarında belirgin farklılıklar göstermedi. Bununla birlikte, doğrudan gruplar arası karşılaştırmalar, kodlama sırasında sol VAK ve sol kaudatta, yüz tanıma sırasında sağ kaudatta ve isim tanıma sırasında sağ FGA'da farklılıklar olduğunu ortaya koydu. İkinci hipotezimiz de doğrulanmadı; bu hipotez, GBD grubunun AH nöropatolojisinden erken etkilenen bölgelerde aktivasyon farklılıkları göstereceğini öngörüyordu. McDonough ve ark. (2020) ile Hantke ve ark. (2013) tarafından belirtilen AH nöropatolojisinden ilk etkilenen bölgeler arasında MTL, frontal korteks, posterior singulat ve lateral posterior temporoparietal bölgeler yer almaktadır. Ancak GBD grubunda gözlemlenen VAK ve FGA'daki hipoaktivasyon, azalmış görsel işleme ve dikkat yönlendirmeyi gösterebilir. Bu bulgular, Li ve ark. (2015) tarafından yapılan ve hafif bilişsel bozukluk (HBB) hastalarında görsel ve dorsal dikkat ağlarında hipoaktivasyon gösteren çalışmayla uyumludur. Çalışmaları, AH'de kontrol grubuna göre daha yüksek oranda hipoaktivasyon olduğunu göstermektedir. Bizim sonuçlarımız, GYD hastaları yerine özellikle GBD hastalarına odaklanarak önceki bulguları genişletmekte ve EB'nin her bir aşamasını ayrı ayrı analiz ederek daha ayrıntılı bir bakış açısı sunmaktadır.

Davranışsal performans sonuçlarımız, her iki grupta da görev zorluğu arttıkça doğruluk oranlarının azaldığını gösterdi. Geç başlangıçlı depresyon grubunda, aşinalık hatırlamaya kıyasla korunmuştu; bu da önceki bulgularla uyumluydu (19).

Grup içi aktivasyonlar, benzer yüz-isim ilişkilendirme görevlerini kullanan önceki çalışmalarla tutarlı bir model ortaya koydu. Sağlıklı kontrol grubunda kodlama görevi sırasında sağ fusiform girus, inferior frontal girus, insula, temporal korteks, hipokampus, precentral girus, orta temporal girus ve serebellum aktive oldu (20-24). Geç başlangıçlı depresyon grubunda da benzer bölgeler aktive olurken ek olarak dorsolateral prefrontal korteks ve singulat korteks aktivasyonu gözlemlendi (23,24). Yüz tanıma sırasında fusiform girus, inferior frontal korteks, superior parietal lobül, insula, suplementer motor alan ve sol pallidum aktive oldu (22). İsim tanıma sırasında ise lingual girus, prefrontal korteks, hipokampus, sol insula ve premotor korteks aktive oldu (22,25,26). Bu aktivasyonlar, literatürle tutarlıdır ve deneysel tasarımımızın etkinliğini ve sonuçlarımızın güvenilirliğini doğrulamaktadır. Detaylı grup içi aktivasyon sonuçları Ek Tablo 1 ve 2'de bulunabilir.

Gruplar arası aktivasyonlar, gruplardaki katılımcı sayısının az olması nedeniyle belirgin farklılıklar göstermedi. Kodlama görevi sırasında, SK grubu sol anterior kaudatta daha fazla aktivite gösterirken, yüz tanıma sırasında sağ posterior kaudatta daha fazla aktivite gösterdi. Kaudat çekirdeğin farklı bölgeleri farklı işlevler gösterir. Anterior kaudat yürütücü işlevlerle ilişkiliyken, posterior kaudat çalışma belleği ile ilişkilidir ve görsel bilgiyi işlemeye yardımcı olur (27,28). Ayrıca, anterior kaudattaki farklı nöron gruplarının kısa vadeli bellek süreçlerini yönlendirdiği, posterior kaudattaki nöronların ise uzun vadeli bellek süreçlerinde rol aldığı bildirilmiştir (29). Önceki çalışmalar, kaudatın hipokampus ile birlikte hedefe yönelik öğrenmeyi, EB oluşumunu ve bilgilerin depodan geri getirilmesini zamanlamada önemli bir rol oynadığını ortaya koymuştur (30). Ayrıca, kaudat dejenerasyonunun EB eksiklikleriyle bağlantılı olduğu bildirilmiştir (31). Depresyon hastalarında sağ anterior kaudatın daha küçük hacimde olması, öğrenme ve bellek performansında azalmayla ilişkilendirilmiştir (32). Kaudatın depresyon patolojisindeki rolü göz önüne alındığında, GBD grubunda kaudatta gözlemlenen hipoaktivasyon, hem kodlama hem de geri çağırma işlevlerinde erken bozulma belirtileri olabilir.

Vizüel assosiasyon korteksi, görsel uyarıların dikkat süreçleriyle bütünleştirilerek etkili bellek kodlamasını sağlayan kritik bir bölgedir (33). Algısal ve anlamsal özellikleri işleyerek kalıcı bellek izlerinin oluşmasına yardımcı olur; özellikle de karmaşık çağrışımlar gerektiren görevlerde önemlidir. Çalışmamızda, GBD grubunda kodlama sırasında sol VAK hipoaktivasyonu gözlemlendi. Bu durum, yüz-isim eşleştirmelerinin kodlanmasını zorlaştırabilecek şekilde, görsel işleme bölgelerinin daha az devreye girdiğini düşündürmektedir. Vizüel assosiasyon korteksi, ekstrasitriat korteksin bir parçası olarak, özellikle MTL ve frontoparietal dikkat ağı ile etkileşim halindedir. Medial temporal lob (hipokampus ve parahipokampal korteks), EB oluşumunda kritik bir rol oynarken, frontal ve parietal bölgelerden gelen "yukarıdan aşağıya" modülasyon mekanizmaları seçici dikkat sağlamaktadır (34,35). Depresyon hastalarında bu etkileşimlerde bozulmalar gözlemlenmiş olup VAK ve bellekle ilişkili yapılar arasındaki fonksiyonel bağlantının zayıfladığı bildirilmiştir (36). Bu nedenle, GBD'deki VAK hipoaktivasyonu, izole bir görsel işleme bozukluğundan ziyade, daha geniş çaplı bir ağ disfonksiyonunun göstergesi olabilir. Buna ek olarak, depresyon genellikle görsel algı ve dikkat süreçlerinde bozulmalarla ilişkilidir. Depresyonu olan bireylerde daha yavaş görsel işleme, gereksiz bilgileri filtreleme zorlukları, oksipital beyin perfüzyonunda azalma ve dikkat yanlılıkları bildirilmiştir (36). Vizüel assosiasyon korteksi, görsel girdileri dikkat kontrolüyle bütünleştirdiğinden, GBD hastalarında gözlemlenen hipoaktivasyonun sadece bellek sorunlarına değil, genel bilişsel işlevlerdeki aksamalara da katkıda bulunabileceği düşünülmektedir (37).

Frontal göz alanı, bellek geri çağırma sürecini düzenleyen dikkat kontrolü mekanizmalarının bir parçasıdır. Göz hareketlerini yönlendirme, dikkati kaydırma ve görsel arama stratejilerini düzenleme işlevlerine sahiptir (38,39). Çalışmamızda, GBD grubunda sağ FGA hipoaktivasyonu gözlemlendi. Bu durum, GBD hastalarının bellekte depolanmış bilgilere erişmek için dikkat kaynaklarını etkin şekilde yönlendirme yetisinde azalma olabileceğini düşündürmektedir. Frontal göz alanı, dorsal dikkat ağı (DAN) içinde yer alır ve depresyon hastalarında dikkat kontrolü bozukluklarıyla ilişkilendirilmiştir. Ayrıca, depresyonda okülomotor kontrol bozuklukları, örneğin düzensiz sabitleme, daha yavaş sakkadik tepkiler ve bakış modülasyonunda zorluklar rapor edilmiştir (40). Buna ek olarak, depresyon hastalarında varsayılan mod ağı (DMN) aşırı aktif hale gelerek, DMN ve DAN arasındaki karşılıklı dengeli bozabilmektedir. Bu durum, geri çağırma sırasında FGA aktivasyonunun azalmasına yol açabilir (41). Dorsal dikkat ağı, görsel bölgelerle pozitif bağlantılıdır ve üst düzey dikkat kontrolü sağlar. Ancak depresyonda DAN'ın yeterince aktive olmaması, dikkatin uygun şekilde yönlendirilmesini zorlaştırarak bellek aramalarını zayıflatır. Buna ek olarak, frontoparietal kontrol ağı (FPCN), DMN ile DAN arasındaki dengeli düzenleyerek görev gereksinimlerine göre ağ aktivasyonunu değiştirmeye yardımcı olur. Ancak FPCN'nin bu görevde başarısız olması, GBD hastalarında geri getirme güçlüklerini daha da şiddetlendirebilir (41). Başarılı bir bellek geri çağırma süreci, hem içsel bellek arama mekanizmalarının hem de dışsal görsel tarama stratejilerinin etkin çalışmasını gerektirir. Bu bağlamda, FGA hipoaktivasyonu, geri çağırma süreçlerindeki verimsizliğe katkıda bulunarak ilgili bellek temsillerine dikkati yeniden yönlendirme yetisini sınırlayabilir.

Çalışmamızda GBD hastalarının beyin aktivasyon paternlerinin AH ile benzerlik göstereceğini öne sürmüştük. Daha önceki çalışmalar, EB görevleri sırasında AH ve HBB hastalarında, AH risk faktörlerine sahip asemptomatik bireylerde değişmiş aktivasyon örüntüleri olduğunu göstermiştir. Bu çalışmalar, özellikle MTL, frontal korteks, posterior singulat ve inferior parietal kortekslerde farklılıklar bildirmiştir (42,43). Ancak, çalışmamızda bu bölgelerde belirgin bir aktivasyon farkı tespit edilmemiştir. Buna karşın, GBD grubunda gözlemlenen VAK ve FGA hipoaktivasyonu, AH'de de bildirilen görsel ve dikkat ağlarındaki benzer

değişikliklerle örtüşmektedir. Nitekim, yakın tarihli meta-analizler de HBB hastalarında görsel ve dikkat ağlarında hipoaktivasyon olduğunu göstermektedir (44). Bu bulgular, GBD hastalarında görsel işleme ve dikkat yöneltme süreçlerinde azalma olabileceğini, bunun da AH'de görülen değişimlere kısmi bir benzerlik taşıyabileceğini düşündürmektedir.

Mevcut çalışmanın birkaç sınırlılığı bulunmaktadır. Örneklem büyüklüğü, G*Power 3.1 yazılımı kullanılarak yapılan güç analizi doğrultusunda belirlenmiştir. Cohen's $d=0,8$ (büyük etki büyüklüğü), $\alpha=0,05$ ve $1-\beta=0,80$ parametreleri kullanıldığında, her grup için minimum 13 katılımcının yeterli olduğu hesaplanmıştır. Hedeflenen katılımcı sayısı 17 olsa da, çalışma iki grup halinde 15 ve 13 katılımcıyla tamamlanmıştır. Bu sayı, minimum gerekliliği karşılamakla birlikte, daha geniş örneklemle yapılan çalışmaların bulgularımızın genellenebilirliğini artırabileceği göz önünde bulundurulmalıdır. Buna ek olarak, katılımcıların antidepresan kullanımı, grup farklılıklarını etkileyebilecek bir değişken olabilir. Daha önceki çalışmalar, EB süreçlerinin antidepresan kullanımından etkilenebileceğini göstermiştir (45). Ayrıca, çalışmamızda antidepresanlara dirençli hastalar yer almamaktadır, bu da bulguların tüm GBD hastaları için genellenebilirliğini sınırlayabilir. Bir diğer sınırlılık, çalışmamızda blok tasarımının kullanılmış olmasıdır. Blok tasarımları, aktivasyon paternlerini belirleme gücünü artırsa da, doğru ve yanlış yanıtlar arasındaki farkları ortalama alma eğiliminde olduğundan, deneme bazı farklılıkları belirlemede yetersiz kalabilir (46). Bununla birlikte, EB görevinin kullanılması, AH'nin en erken etkilenen bilişsel işlevlerinden biri olması nedeniyle önemlidir. Hantke ve ark. (2013), semantik bellek (SB) görevlerinin bazı avantajlar sağlayabileceğini –örneğin, farklı yaş gruplarında daha kolay uygulanabilir olması ve erken AH patolojisini tespit edebilmesi– öne sürmüşlerdir. Ancak, EB görevi, GBD'deki bellek süreçlerini incelemek açısından hâlâ oldukça değerlidir. Gelecekte farklı görev tasarımlarını içeren çalışmaların yürütülmesi, mevcut bulguların kapsamını genişletebilir.

Sonuç olarak, bu çalışma GBD'nin bilişsel işlevler üzerindeki etkisini ve AH ile olası ilişkisini anlamaya yönelik artan kanıtlar bütününe katkı sağlamaktadır. Başlangıçta GBD hastalarının AH'ye benzer aktivasyon paternleri göstereceğini öne sürsek de, bu benzerlik tüm beyin bölgeleri için doğrulanamamıştır. Ancak, GBD grubunda VAK ve FGA bölgelerinde gözlemlenen hipoaktivasyon, HBB ve AH'de görsel ve dikkat ağlarında bildirilen değişikliklerle örtüşmektedir. Bu bulgular, GBD hastalarında azalmış görsel işleme ve dikkat yöneltme mekanizmalarının, AH'de gözlenen belirli bilişsel değişimlerle benzerlik gösterebileceğini düşündürmektedir. Bununla birlikte, GBD ve AH'nin altında yatan mekanizmalar açısından önemli farklılıklar da bulunabilir. AH, öncelikli olarak MTL nörodejenerasyonu ile karakterize edilirken, GBD daha çok ağ seviyesinde bir disfonksiyon olarak kendini gösterebilir (11). Ayrıca, çalışmamızda hipokampal hipoaktivasyon gözlemlenmemiştir. Bu durum, GBD'deki bellek bozukluklarının, birincil epizodik bellek disfonksiyonundan ziyade, dikkat kontrolü ve duyuşal bütünleştirme süreçlerindeki aksaklıklardan kaynaklanabileceğini göstermektedir. Bu bulgular, GBD'deki bellek bozukluklarının nöral mekanizmalarına dair anlayışımızı derinleştirirken, AH patolojisiyle potansiyel örtüşmeler konusunda da yeni sorular ortaya koymaktadır. Özellikle, GBD hastalarında dikkat ve görsel işleme ağlarındaki bozulmaların, zamanla AH'ye yatkinliği artırıp artırmadığı gelecekteki araştırmalarda ele alınmalıdır.

Teşekkür: Bu makalenin yayıma hazırlanma sürecindeki katkılarından dolayı Özgül Uslu ve Birce Begüm Burhanoglu Güvel'e teşekkür ederiz.

Etik Komite Onayı: Araştırma, Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır (no: 14-12.1/8)

Bilgilendirilmiş Onam: Tüm katılımcılardan yazılı bilgilendirilmiş onam alınmıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Dış Bağimsız.

Yazar Katkıları: Fikir- ASG, MÇE, ME; Tasarım- ASG, MÇE, KO; Denetleme- ASG, MÇE, ME, YE; Kaynaklar- ASG, MÇE; Malzemeler- YE, BBB, MÇE; Veri Toplanması ve/veya İşlemesi- ZNG, ME, AU, BBB, ÖU; Analiz ve/veya Yorum- ASG, MÇE, ZNG, KO; Literatür Taraması- ZNG, ME, MÇE; Yazıyı Yazan- ASG, ZNG, ME, AU; Eleştirel İnceleme- ASG, MÇE.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması olmadığını beyan etmişlerdir.

Finansal Destek: Bu araştırma, kamu, ticari veya kar amacı gütmeyen sektörlerdeki finansman kuruluşlarından herhangi bir özel destek almamıştır.

EK TABLOLAR

https://www.noropsikiyatriarsivi.com/uploads/NPA_28903_TR_EK.pdf

KAYNAKLAR

- Bains N, Abdijadid S. Major Depressive Disorder [Updated 2023 Apr 10]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan-. [Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK559078/>]
- Power C, Greene E, Lawlor BA. Depression in late life: etiology, presentation, and management. In: Chiu H, Shulman K, editors. Mental Health and Illness of the Elderly. Mental Health and Illness Worldwide. Singapore: Springer; p. 187-218. [Crossref]
- Sekhon S, Patel J, Sapra A. Late-Life Depression [Updated 2023 Jun 26]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan-. [Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK551507/>]
- Mahapatra A, Sharma P, Khandelwal SK. Late onset depression: a recent update. J Mental Health Hum Behav. 2015;20:4–11. [Crossref]
- Guerreiro R, Bras J. The age factor in Alzheimer's disease. Genome Med. 2015;7:106. [Crossref]
- Heron M. Deaths: leading causes for 2017. Natl Vital Stat Rep. 2019;68(6):1–77.
- Tapiainen V, Hartikainen S, Taipale H, Tiitonen J, Tolppanen AM. Hospital-treated mental and behavioral disorders and risk of Alzheimer's disease: a nationwide nested case-control study. Eur Psychiatry. 2017;43:92–98. [Crossref]
- Becker JT, Chang YF, Lopez OL, Dew MA, Sweet RA, Barnes D, 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. [Crossref]
- Aziz R, Steffens D. Overlay of late-life depression and cognitive impairment. Focus (Am Psychiatr Publ). 2017;15(1):35–41. [Crossref]
- Invernizzi S, Simoes Loureiro I, Kandana Arachchige KG, Lefebvre L. Late-life depression, cognitive impairment, and relationship with Alzheimer's disease. Dement Geriatr Cogn Disord. 2021;50(5):414–424. [Crossref]
- Jellinger KA. The heterogeneity of late-life depression and its pathobiology: a brain network dysfunction disorder. J Neural Transm (Vienna). 2023;130(8):1057–1076. [Crossref]
- Terry DP, Sabatinelli D, Puente AN, Lazar NA, Miller LS. A meta-analysis of fMRI activation differences during episodic memory in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. J Neuroimaging. 2015;25(6):849–860. [Crossref]
- McDonough IM, Festini SB, Wood MM. Risk for Alzheimer's disease: a review of long-term episodic memory encoding and retrieval fMRI studies. Ageing Res Rev. 2020;62:101133. [Crossref]
- Rashidi-Ranjbar N, Miranda D, Butters MA, Mulsant BH, Voineskos AN. Evidence for structural and functional alterations of frontal-executive and corticolimbic circuits in late-life depression and relationship to mild cognitive impairment and dementia: a systematic review. Front Neurosci. 2020;14:253. [Crossref]
- Rubiño J, Andrés P. The face-name associative memory test as a tool for early diagnosis of Alzheimer's disease. Front Psychol. 2018;9:1464. [Crossref]
- Ebner NC, Riediger M, Lindenberger U. FACES -a database of facial expressions in young, middle-aged, and older women and men: development and validation. Behav Res Methods. 2010;42(1):351–362. [Crossref]
- Huang C-M, Lee S-H, Hsiao I-T, Kuan W-C, Wai Y-Y, Ko H-J, et al. Study-specific EPI template improves group analysis in functional MRI of young and older adults. J Neurosci Methods. 2010;189(2):257–266. [Crossref]
- Ashburner J. A fast diffeomorphic image registration algorithm. Neuroimage. 2007;38(1):95–113. [Crossref]
- James TA, Weiss-Cowie S, Hopton Z, Verhaeghen P, Dotson VM, Duarte A. Depression and episodic memory across the adult lifespan: a meta-analytic review. Psychol Bull. 2021;147(11):1184–1214. [Crossref]
- Gobbini MI, Haxby JV. Neural systems for recognition of familiar faces. Neuropsychologia. 2007;45(1):32–41. [Crossref]

21. Visconti di Oleggio Castello M, Halchenko YO, Guntupalli JS, Gors JD, Gobbini MI. The neural representation of personally familiar and unfamiliar faces in the distributed system for face perception. *Sci Rep*. 2017;7(1):12237. [\[Crossref\]](#)
22. Hammer A, Tempelmann C, Münte TF. Recognition of face-name associations after errorless and errorful learning: an fMRI study. *BMC Neurosci*. 2013;14:30. [\[Crossref\]](#)
23. Batista AX, Bazán PR, Conforto AB, Martins M da GM, Hoshino M, Simon SS, et al. Resting state functional connectivity and neural correlates of face-name encoding in patients with ischemic vascular lesions with and without the involvement of the left inferior frontal gyrus. *Cortex*. 2019;113:15–28. [\[Crossref\]](#)
24. Robinson-Long M, Wang J, Yang QX, Meadowcroft M, Golay X, Eslinger PJ. fMRI evidence for binding and consolidation pathways for face name associations: implications for associative memory disorder. *Top Magn Reson Imaging*. 2009;20(5):271–278. [\[Crossref\]](#)
25. Palejwala AH, Dadario NB, Young IM, O'Connor K, Briggs RG, Conner AK, et al. Anatomy and white matter connections of the lingual gyrus and cuneus. *World Neurosurg*. 2021;151:e426–e437. [\[Crossref\]](#)
26. Fleury MN, Binding LP, Taylor P, Xiao F, Giampiccolo D, Caciagli L, et al. Predictors of long-term memory and network connectivity 10 years after anterior temporal lobe resection. *Epilepsia*. 2024;65(9):2641–2661. [\[Crossref\]](#)
27. Graff-Radford J, Williams L, Jones DT, Benarroch EE. Caudate nucleus as a component of networks controlling behavior. *Neurology*. 2017;89(21):2192–2197. [\[Crossref\]](#)
28. Driscoll ME, Bollu PC, Tadi P. Neuroanatomy, Nucleus Caudate [2023 Jul 24]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan-. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557407/>
29. Kim HF, Ghazizadeh A, Hikosaka O. Separate groups of dopamine neurons innervate caudate head and tail encoding flexible and stable value memories. *Front Neuroanat*. 2014;8:120. [\[Crossref\]](#)
30. Freedberg MV. The balance of hippocampal and caudate network functional connectivity is associated with episodic memory performance and its decline across adulthood. *Neuropsychologia*. 2023;191:108723. [\[Crossref\]](#)
31. Sadeh T, Shohamy D, Levy DR, Reggev N, Maril A. Cooperation between the hippocampus and the striatum during episodic encoding. *J Cogn Neurosci*. 2011;23(7):1597–1608. [\[Crossref\]](#)
32. Jayaweera HK, Hickie IB, Duffy SL, Mowszowski L, Norrie L, Lagopoulos J, et al. Episodic memory in depression: the unique contribution of the anterior caudate and hippocampus. *Psychol Med*. 2016;46(10):2189–2199. [\[Crossref\]](#)
33. Rosen ML, Sheridan MA, Sambrook KA, Peverill MR, Meltzoff AN, McLaughlin KA. The role of visual association cortex in associative memory formation across development. *J Cogn Neurosci*. 2018;30(3):365–380. [\[Crossref\]](#)
34. Khan ZU, Martín-Montañez E, Baxter MG. Visual perception and memory systems: from cortex to medial temporal lobe. *Cell Mol Life Sci*. 2011;68(10):1737–1754. [\[Crossref\]](#)
35. Miller BT, D'Esposito M. Spatial and temporal dynamics of cortical networks engaged in memory encoding and retrieval. *Front Hum Neurosci*. 2012;6:109. [\[Crossref\]](#)
36. Wu F, Lu Q, Kong Y, Zhang Z. A comprehensive overview of the role of visual cortex malfunction in depressive disorders: opportunities and challenges. *Neurosci Bull*. 2023;39(9):1426–1438. [\[Crossref\]](#)
37. Rock PL, Roiser JP, Riedel WJ, Blackwell AD. Cognitive impairment in depression: a systematic review and meta-analysis. *Psychol Med*. 2014;44(10):2029–2040. [\[Crossref\]](#)
38. Paneri S, Gregoriou GG. Top-down control of visual attention by the prefrontal cortex. Functional specialization and long-range interactions. *Front Neurosci*. 2017;11:545. [\[Crossref\]](#)
39. Lyle KB, Edlin JM. Why does saccade execution increase episodic memory retrieval? A test of the top-down attentional control hypothesis. *Memory*. 2015;23(2):187–202. [\[Crossref\]](#)
40. Wen M, Dong Z, Zhang L, Li B, Zhang Y, Li K. Depression and cognitive impairment: current understanding of its neurobiology and diagnosis. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2022;18:2783–2794. [\[Crossref\]](#)
41. Anticevic A, Cole MW, Murray JD, Corlett PR, Wang XJ, Krystal JH. The role of default network deactivation in cognition and disease. *Trends Cogn Sci*. 2012;16(12):584–592. [\[Crossref\]](#)
42. Bayram E, Caldwell JZK, Banks SJ. Current understanding of magnetic resonance imaging biomarkers and memory in Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement (N Y)*. 2018;4:395–413. [\[Crossref\]](#)
43. Trivedi MA, Murphy CM, Goetz C, Shah RC, Gabrieli JDE, Whitfield-Gabrieli S, et al. fMRI activation changes during successful episodic memory encoding and recognition in amnesic mild cognitive impairment relative to cognitively healthy older adults. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2008;26(2):123–137. [\[Crossref\]](#)
44. Li H-J, Hou X-H, Liu H-H, Yue C-L, He Y, Zuo X-N. Toward systems neuroscience in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: a meta-analysis of 75 fMRI studies. *Hum Brain Mapp*. 2015;36(3):1217–1232. [\[Crossref\]](#)
45. Blumberg MJ, Vaccarino SR, McInerney SJ. Pro-cognitive effects of antidepressants and other therapeutic agents in major depressive disorder: a systematic review. *J Clin Psychiatry*. 2020;81(4):19r13200. [\[Crossref\]](#)
46. Petersen SE, Dubis JW. The mixed block/event-related design. *Neuroimage*. 2012;62(2):1177–1184. [\[Crossref\]](#)