

Atualização sobre alterações cognitivas em idosos com síndrome depressiva

Cognitive alterations update among elderly with depressive syndrome

Renata Ávila,¹ Cássio Machado de Campos Bottino^{1,2}

Resumo

Objetivo: Depressão e déficits cognitivos estão entre os principais problemas de saúde mental na terceira idade. É muito comum que ambas as condições apareçam juntas e acarretem consequências graves, como piora da qualidade de vida, declínio funcional, aumento no uso de serviços de saúde, aumento da morbidade e da mortalidade. Conhecer quais são as principais alterações cognitivas causadas pelo quadro depressivo tem grande importância para confirmar o diagnóstico, planejar o tratamento e estabelecer parâmetros sobre o prognóstico destes pacientes. O presente artigo tem como objetivo promover uma revisão sobre estudos publicados nos últimos anos sobre alterações cognitivas em idosos com diagnóstico de depressão. **Método:** Para tanto, foram selecionados, através do Medline, os estudos mais relevantes do período de 1991 à 2005. **Discussão:** Os resultados destes estudos apontam para déficits cognitivos que vão além de dificuldades de memória, os quais são relevantes tanto para o diagnóstico diferencial entre depressão e demência, entre depressão e envelhecimento normal, e para acompanhar mais de perto pacientes que apresentam risco aumentado de conversão para demência no futuro.

Descritores: Depressão; Envelhecimento; Transtornos cognitivos; Transtornos de memória; Atenção

Abstract

Objective: Depression and cognitive deficits are amongst the main mental health problems in the elderly. Frequently both conditions happen together and cause serious consequences like reduction in the quality of life, functional deficits, increase in the use of health services, and increase in morbidity and mortality. Recognizing the main cognitive alterations caused by depression syndrome is very important to confirm the diagnosis, plan the treatment, and establish parameters about the prognostic of these patients. The goal of this article is to review the studies published over the last years about cognitive alterations in the elderly diagnosed with depression. **Method:** In order to do so, relevant studies over the period of 1991 through 2005 were selected using Medline. **Discussion:** These studies' results point out to cognitive deficits that go beyond memory deficits, and which are relevant both to the differential diagnosis between depression and dementia, as well as depression and normal aging, and to monitor more closely those patients who have increased risk of converting to dementia in the future.

Descriptors: Depression; Aging; Cognitive disorders; Memory disorders; Attention

¹ Departamento de Psiquiatria, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo (USP), São Paulo (SP), Brasil

² Projeto Terceira Idade (PROTER), Instituto de Psiquiatria, Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo (USP), São Paulo (SP), Brasil

Projeto Terceira Idade (PROTER), Departamento e Instituto de Psiquiatria, Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo (USP), São Paulo (SP), Brasil.

Financiamento: Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPQ), Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP), nº 04/09586-9

Conflito de interesses: Inexistente

Submetido: 10 Outubro 2005

Aceito: 12 Abril 2006

Correspondência

Renata Ávila

Rua Guarará n 529 cj. 135 - Jardim Paulista

01425-001 São Paulo, SP, Brasil

Fax: (55 11) 3885-8101

E-mail: avilarenata@uol.com.br

Introdução

A depressão é talvez a causa mais freqüente de sofrimento emocional e piora da qualidade de vida nos idosos.¹ Esta população está mais propensa à depressão devido à redução de perspectivas sociais; declínio da saúde; perdas freqüentes; alterações biológicas, vasculares, estruturais e funcionais; além de disfunção neuroendócrina e neuroquímica que ocorrem no cérebro durante o envelhecimento.² Portanto, o desenvolvimento da depressão nos idosos tem um caráter fundamentalmente multi-fatorial.³

O interesse pelo tema depressão em idosos tem crescido com o aumento do percentual de idosos na população e pelas dificuldades encontradas por profissionais da área da saúde em diagnosticar e tratar estes pacientes. Parte da dificuldade se deve ao fato de que a depressão em idosos é uma síndrome heterogênea tanto quanto a etiologia quanto à resposta ao tratamento.

A depressão nos idosos ocorre, com freqüência, acompanhada por déficits cognitivos, o que faz supor que há uma forte associação entre estas condições. No entanto, ainda existem importantes questões a serem respondidas: se a depressão causa declínio cognitivo ou vice-versa; se a idade de início da depressão tem relação com pior prognóstico e risco aumentado para a ocorrência de demência; se a presença de déficits cognitivos em idosos deprimidos seria um primeiro sintoma de demência; e se a remissão da depressão ocasionaria também a remissão dos déficits cognitivos.

Foi realizada uma busca informatizada na base de dados Medline, no período de 1991 à 2005, com os unitermos: “depressão”, “idosos”, “cognição”, “ressonância magnética”, “vascular” e “memória”. Foram encontrados 149 artigos, dentre os quais 19 foram excluídos por estarem escritos em outra língua que não o inglês, e outros 80 também foram excluídos por abordarem temas como depressão em adultos jovens, déficits cognitivos em idosos saudáveis, medicamentos, reabilitação, outras doenças psiquiátricas, entre outros. Foram selecionados apenas estudos sobre depressão em idosos e alterações cognitivas, e depressão em idosos e alterações estruturais vistas em exame de ressonância magnética. Por se tratar de um artigo de atualização, todos os 50 estudos foram lidos, mas incluídos somente 18, julgados mais significativos para a compreensão do tema, além dos outros 13 artigos utilizados para a introdução do tema. Além da busca sistemática relatada acima, também foram escolhidos artigos a partir da lista de referências daqueles estudos julgados como mais relevantes.

Alterações cognitivas em idosos deprimidos

Com o envelhecimento, freqüentemente ocorrem algumas alterações em diferentes áreas da cognição. Pessoas acima de 60 anos geralmente se queixam de dificuldades com a memória e outras habilidades cognitivas, especialmente quando comparam seu desempenho atual com o do passado. Entretanto, considerando que os quadros depressivos e as doenças cerebrais degenerativas afetam a cognição, estas queixas merecem atenção.

A depressão está claramente associada a déficits cognitivos e funcionais, mesmo em pacientes com sintomas depressivos menos graves.⁴ No entanto, o que se tem verificado em muitos estudos com pacientes deprimidos, é que a avaliação da memória destes pacientes é supervalorizada, deixando-se de investigar outras habilidades cognitivas como atenção, funções executivas e velocidade de processamento de informações.⁵

Em estudo de meta-análise, no qual foram avaliados 154 estudos, concluiu-se que, para diferenciar pacientes com depressão daqueles com doença de Alzheimer (DA), os melhores testes são os que não avaliam velocidade, pois os dois grupos de pacientes têm desempenho rebaixado. No entanto, em tarefas que não levam em conta a velocidade, os pacientes com DA têm desempenho pior. Dados qualitativos também são importantes, como a presença de falsos positivos em testes de reconhecimento tardio, o que pode ser mais relevante do que verificar o número de acertos. Houve consenso sobre a queda de desempenho dos deprimidos em tarefas que avaliam velocidade, atenção, rastreamento e conceituação, mas não foi possível explicar por que a perda de motivação afetou somente algumas funções cognitivas. Assim, esta revisão confirmou que os pacientes deprimidos apresentam déficits cognitivos específicos, além de queda no desempenho global.⁵

Em pacientes com depressão maior, várias habilidades cognitivas podem estar comprometidas, como psicomotricidade, memória não verbal, memória verbal, aprendizagem, compreensão de leitura, fluência verbal e funções executivas. Estes pacientes parecem apresentar mais dificuldade em tarefas complexas que demandam envolvimento do córtex pré-frontal, como tarefas de atenção e intenção, enquanto os processos mais automáticos parecem não estar comprometidos.⁶

Os pacientes deprimidos costumam lembrar dos primeiros e últimos itens de uma lista de palavras em testes de memória, melhorando com as repetições. Em contrapartida, os pacientes com demência geralmente lembram dos últimos itens e não se beneficiam das repetições.⁷ Pacientes deprimidos apresentam dificuldades em testes de memória mais complexos, pois estes demandam um esforço maior,⁸ mas não em tarefas de memorização mais automáticas, que não necessitam de uso de estratégia.⁹ Por outro lado, os pacientes com demência apresentam dificuldades em todos os tipos de testes de memória.⁸

Outra característica importante é que os pacientes com depressão, apesar da capacidade de aprendizagem diminuída, conseguem armazenar a informação e evocá-la após intervalo.¹⁰ O mesmo não ocorre com os pacientes com demência, que esquecem grande quantidade do material após intervalo.¹¹ Os testes de memória verbal (com palavras ou objetos do dia-a-dia) e de evocação tardia têm mostrado ser os melhores instrumentos para diferenciar pacientes com demência e depressão, principalmente quando há uma tarefa de distração entre a evocação imediata e a tardia.¹²

Nos testes que avaliam funções executivas e atenção, os pacientes com depressão e com demência têm desempenho deficitário. Escores rebaixados podem ser vistos em provas de fluência verbal, planejamento, atenção dividida e atenção inibitória. Estas dificuldades não são observadas em idosos normais.¹³ Desta forma, este tipo de teste é muito sensível para avaliar os déficits dos pacientes deprimidos, mas não para diferenciá-los dos pacientes com demência em fase inicial.

Primeiro episódio depressivo

É importante caracterizar a idade de início da depressão, porque há evidências de que existem diferenças clínicas e biológicas entre estes dois tipos de depressão, assim como de que há uma relação importante entre depressão de início tardio, déficits cognitivos mais intensos e demência.¹⁴ Estes pacientes também apresentam mais comumente lesões

vasculares, preenchendo com maior frequência os critérios para depressão vascular.⁴

Em estudo realizado recentemente, foram avaliados 40 pacientes com depressão maior (19 depressão de início tardio e 21 recorrente) e 76 pacientes sem depressão (39 sem e 37 com história de depressão maior). Os idosos com depressão tardia apresentaram déficits de atenção e função executiva, além de anedonia e comorbidades cardiovasculares, e provável disfunção de lobo frontal. Por outro lado, os pacientes com depressão recorrente apresentaram déficits de memória episódica e provável disfunção de lobo temporal.¹⁵

Entretanto, ainda existem controvérsias. Em artigo de revisão sobre depressão em idosos, verificou-se que há estudos que mostram diferenças quanto aos déficits cognitivos da depressão de início tardio e precoce, com maior prejuízo cognitivo dos pacientes com depressão de início tardio,⁴ enquanto outros estudos não mostraram diferença.¹⁶ Nos pacientes com depressão de início tardio, também são mais comuns os quadros de depressão vascular que, como mencionado anteriormente, estariam mais associados à anedonia e a déficits cognitivos.

Nesta mesma revisão, os estudos mostraram associação entre depressão maior e síndrome disexecutiva; ou seja, déficits de atenção dividida, fluência verbal, queda na velocidade psicomotora e em tarefas de planejamento.¹⁷ Foram encontradas alterações de substância branca mais grave em pacientes com depressão de início tardio do que nos que tiveram o primeiro episódio mais jovem. Esta alteração foi associada à piora significativa de funções executivas nos testes neuropsicológicos.¹⁸

Também há estudo com idosos deprimidos mostrando associação entre aumento das hiperintensidades subcorticais e queda na performance em testes de memória verbal. Foi observada redução no uso de estratégia de codificação semântica, de aprendizagem e aumento da discrepância entre evocação livre e reconhecimento. Esta queda no desempenho em testes de memória foi menor em pacientes com depressão e hiperintensidades subcorticais moderadas.¹⁹ Desta forma, estes pacientes representam um subgrupo com maior envolvimento subcortical, os quais apresentam maior declínio cognitivo e funcional associado, e pior desempenho em atividades básicas e instrumentais da vida diária.²⁰ Entretanto, faz-se importante investigar a causa destas alterações subcorticais em deprimidos.

Um outro estudo que avaliou depressão tardia e alterações subcorticais em pacientes sem risco cardiovascular, verificou que esta população não apresenta mais hipersinais que idosos normais. Estes dados sugerem que a depressão, por si só, não explicaria a presença de hipersinais subcorticais em pacientes com depressão tardia.²¹

Considerando que a depressão menor estaria em um contínuo com a depressão maior, é possível que os déficits cognitivos também tenham o mesmo comportamento. Isto foi verificado no estudo no qual compararam o desempenho de idosos com depressão maior ($n = 26$) e idosos com sintomas depressivos ($n = 38$), concluindo que a performance cognitiva diminui quando a gravidade da depressão aumenta.⁶ Este resultado é compatível com alterações observadas em estudos neuroanatômicos, onde a atrofia dos lobos temporal e frontal aumenta com o aumento da gravidade da depressão.²² As funções cognitivas que apresentaram maiores déficits e permitiram separar os dois grupos de pacientes foram memória (evocação verbal) e atenção. Estes dados foram

confirmados em estudo no qual também foi observada maior alteração em testes que avaliam velocidade de processamento, além de funções executivas.²³

Em estudo onde foram avaliados 15 idosos com depressão de início tardio e 15 idosos com depressão recorrente, foram encontrados mais déficits cognitivos em idosos com depressão de início tardio, apesar de o segundo grupo ter mais sintomas depressivos. Estes déficits apareceram em testes de memória e função executiva, mas não em alguns testes que avaliaram atenção e resolução de problemas. Também não foram verificadas diferenças no Mini-Exame do Estado Mental, provavelmente porque as dificuldades observadas não são graves a ponto de aparecerem em instrumentos usados para rastreio.²⁴

Gravidade da depressão e cognição

Diversos estudos publicados nos últimos anos tentaram responder a questões sobre o grau de comprometimento cognitivo e funcional em relação à gravidade e à quantidade de sintomas depressivos dos pacientes. As funções cognitivas mais estudadas e mencionadas nestes estudos são memória e funções executivas.

As funções executivas indicam uma série de habilidades cognitivas e podem ser definidas por seus quatro componentes: volição, planejamento, objetivo e performance efetiva.²⁵

Em estudo de coorte, 4.392 idosos residentes em Chicago completaram duas ou três entrevistas estruturadas com intervalo de três anos, sendo acompanhados por 5,3 anos em média. Para cada sintoma depressivo, o grau de declínio cognitivo aumentava em média 5%. Não foi verificada associação com idade, sexo ou escolaridade. Os autores destacaram que a associação entre estas duas condições ainda não está bem esclarecida.²⁶

Outro estudo prospectivo examinou a relação temporal entre depressão e déficits cognitivos, no qual 500 idosos foram avaliados durante um período de quatro anos. Observou-se uma associação entre o aumento anual dos sintomas depressivos e déficits de atenção, memória imediata e tardia na avaliação basal. Em contraste, sintomas depressivos na avaliação basal não estavam relacionados ao declínio cognitivo nas futuras avaliações. Desta forma, a presença de sintomas depressivos em idosos não significa que exista risco aumentado de declínio cognitivo e sim, que o agravamento da depressão causa piora cognitiva.²⁷

Em estudo prospectivo, realizado por Yaffe et al. com 5.781 idosas, concluiu-se que sintomas depressivos estão associados ao funcionamento cognitivo pobre e subsequente declínio.²⁸ Entretanto, a razão da associação destes fatores ainda não teria sido esclarecida, sendo necessários novos estudos.

Em estudo retrospectivo com 821 sujeitos (padres e freiras), foram feitas avaliações anuais durante um período de sete anos, que incluíam avaliação cognitiva global e específica, e os critérios para o diagnóstico de DA. Os resultados indicaram que o número de sintomas depressivos tinha relação tanto com o risco para DA (em sete anos, 108 pacientes desenvolveram DA), como para declínio cognitivo. Para cada sintoma depressivo, o risco para DA aumentava 19%, e o declínio anual na cognição global foi de 24%. Os autores concluíram que os sintomas depressivos em idosos podem estar associados a uma maior incidência de DA.²⁹

Em um outro estudo, foi observado que idosos gravemente deprimidos exibem déficits cognitivos mais acentuados e muitas vezes diferentes dos observados em idosos com sintomas

depressivos. As principais alterações observadas foram em provas de atenção dividida, velocidade psicomotora, memória de reconhecimento e planejamento. Estes resultados sugerem que a depressão afeta mais as funções executivas.¹⁷

Foram comparadas as habilidades cognitivas de 28 idosos com diagnóstico de depressão maior, 25 com depressão menor e 28 controles. Os pacientes deprimidos tiveram o primeiro episódio após os 60 anos. Três componentes avaliados nos testes mostraram diferença significativa entre os grupos. A média dos escores dos pacientes com depressão menor foi intermediária entre controles e sujeitos com depressão em quatro dos cinco componentes avaliados. Os três grupos foram diferentes em dois componentes, evocação verbal e amplitude atencional; enquanto nos testes de funções executivas a diferença nos escores mostrou uma tendência à significância.⁶

Em estudo de prevalência de depressão menor em idosos com mais de 80 anos, realizado no Brasil, foi feita uma avaliação objetiva da memória dos pacientes e não foi verificada diferença significativa entre pacientes e controles, apesar dos pacientes relatarem queixas.³⁰

As primeiras dificuldades apresentadas por pacientes com depressão menor são o uso de funções executivas e evocação verbal, habilidades cognitivas que envolvem o córtex pré-frontal. Foi verificado que o volume do lobo pré-frontal de pacientes com depressão menor seria intermediário entre controles e pacientes com depressão maior. O lobo temporal também apresentou diferença entre os grupos, mas esta não foi significativa, o que sugere que, nos quadros depressivos, o lobo frontal apresentaria maior comprometimento.³¹

Todos os estudos relatados corroboraram a hipótese de que quanto mais grave a depressão, maior o comprometimento cognitivo e funcional dos pacientes. O agravamento das dificuldades executivas, como iniciativa, planejamento e flexibilidade mental, talvez seja o grande responsável pela piora de outras funções, principalmente memória visual seguida da verbal.

Conclusão

Os vários estudos aqui revisados sugerem que idosos com depressão de início tardio ou recorrente apresentam alterações cognitivas e funcionais importantes. Muitas destas alterações são semelhantes às observadas em quadros demenciais, enquanto outras se assemelham ao envelhecimento normal. Mas, uma análise mais próxima e detalhada através da avaliação neuropsicológica possibilita traçar o perfil cognitivo destes pacientes, auxiliando no diagnóstico diferencial.

Em relação às alterações da cognição de idosos deprimidos, muitos estudos concordam que esta população apresenta desempenho rebaixado em testes de memória, mas são as funções executivas que apresentam maior comprometimento, seguidas de déficits atencionais e queda na velocidade de processamento. Portanto, as dificuldades de memória seriam secundárias a uma síndrome disexecutiva e, talvez por esta razão, alguns pacientes apresentem poucas alterações em testes de memória, enquanto outros déficits são mais evidentes. Essas diferenças de desempenho também dependem da complexidade dos testes e do quanto estes vão demandar das funções executivas; além da gravidade do quadro depressivo do paciente. Parece haver um consenso na literatura de que quanto mais grave a depressão, pior o desempenho cognitivo.

Por fim, é importante salientar as diferenças observadas entre os idosos com depressão de início tardio e aqueles com depressão recorrente. Parece haver um consenso sobre o início

tardio da depressão e sua relação com maiores alterações de substância branca; déficits cognitivos mais graves, principalmente de função executiva; além de pior resposta ao tratamento; e constituir fator de risco para o desenvolvimento de demência. Existe a hipótese de um comprometimento do córtex pré-frontal em idosos com depressão tardia, o que causaria uma síndrome disexecutiva nestes pacientes. É possível que, no futuro, as diferenças das alterações cerebrais e o perfil cognitivo sejam considerados para se pensar em tratamentos farmacológicos e não farmacológicos distintos para estes dois grupos de pacientes.

Referências

- Blazer D, Burchett B, Service C, George LK. The association of age and depression among the elderly: an epidemiologic exploration. *J Gerontol*. 1991;46(6):M210-5.
- Forlenza OV. Transtornos depressivos em idosos. In: Forlenza OV, Caramelli P, eds. *Neuropsiquiatria geriátrica*. São Paulo: Atheneu; 2000. p. 299-308.
- Bottino CMC. The challenge of treating depression in the elderly. *Int Clin Psychopharmacol*. 2003;18(Suppl.1):S39-S45.
- Blazer DG. Depression in late life: review and commentary. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2003;58(3):249-65.
- Christensen H, Griffiths K, Mackinnon A, Jacomb P. A quantitative review of cognitive deficits in depression and Alzheimer-type dementia. *J Int Neuropsychol Soc*. 1997;3(6):631-51.
- Elderkin-Thompson V, Kumar A, Bilker WB, Dunkin JJ, Mintz J, Moberg PJ, Mesholam RI, Gur RE. Neuropsychological deficits among patients with late-onset minor and major depression. *Arch Clin Neuropsychol*. 2003;18(5):529-49.
- Spinnler H, Della Sala S, Bandera R, Baddeley A. Dementia, aging, and the structure of human memory. *Cogn Neuropsychol*. 1988;5:193-211.
- Weingartner H, Kaye W, Smallberg SA, Ebert MH, Gillin JC, Sitaram N. Memory failures in progressive idiopathic dementia. *J Abnorm Psychol*. 1981;90(3):187-96.
- Hasher L, Zacks RT. Automatic and effortful processes in memory. *J Exp Psychol Gen*. 1979;108(3):356-88.
- Hart RP, Kwentus JA, Taylor JR, Harkins SW. Rate of forgetting in dementia and depression. *J Consult Clin Psychol*. 1987;55(1):101-5.
- Albert MS, Moss MB, Milberg W. Memory testing to improve the differential diagnosis of Alzheimer's disease. In: Iqbal K, Wisniewsky B, Windblad B, eds. *Alzheimer's disease related disorders*. New York: Alan R. Liss; 1989. p. 56-69.
- Lachner G, Enger RR. Differentiation of dementia and depression by memory tests: a meta-analysis. *J Nerv Ment Dis*. 1994;182(1):34-9.
- Swainson R, Hodges JR, Glaton CJ, Semple J, Michael A, Dunn BD, Iddon JL, Robbins TW, Sahakian BJ. Early detection and differential diagnosis of Alzheimer's disease and depression with neuropsychological tasks. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2001;12(4):265-80.
- Schweitzer I, Tuckwell V, O'Brien J, James D. Is late onset depression prodrome to dementia? *Int J Geriatr Psychiatry*. 2002;17(11):997-1005.
- Rapp MA, Dahlman K, Sano M, Grossman HT, Haroutunian V, Gorman JM. Neuropsychological differences between late-onset and recurrent geriatric major depression. *Am J Psychiatry*. 2005;162(4):691-8.
- Brodaty H, Luscombe G, Parker G, Wilhelm K, Hickie I, Austin MP, Mitchell P. Early and late onset depression in old age: different etiologies, same phenomenology. *J Affect Disord*. 2001;66(2-3):225-36.
- Beats BC, Sahakian BJ, Levy R. Cognitive performance in tests sensitive to frontal lobe dysfunction in the elderly depressed. *Psychol Med*. 1996;26(3):591-603.
- Lesser IM, Boone KB, Mehlinger CM, Wohl MA, Miller BL, Berman NG. Cognition and white matter hyperintensities in older depressed patients. *Am J Psychiatry*. 1996;153(10):1280-7.

19. Jenkins M, Malloy P, Salloway S, Cohen R, Rogg J, Tung G, Kohn R, Westlake R, Johnson EG, Richardson E. Memory processes in depressed geriatric patients with and without subcortical hyperintensities on MRI. *J Neuroimaging*. 1998;8(1):20-6.
20. Cahn DA, Malloy PF, Salloway S, Rogg J, Gillard E, Kohn R, Tung G, Richardson ED, Westlake R. Subcortical hyperintensities on MRI and activities of daily living in geriatric depression. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 1996;8(4):404-11.
21. Novaretti TMS, Marcolin MA, Meira S, Gelás PL, Baudelin CGR, Bottino CMC. Hipersinais subcorticais no exame de ressonância magnética- comparação entre idosos deprimidos e idosos normais. *Arq Neuropsiquiatria*. 2001;59(3-B):754-60.
22. Kumar A, Newberg A, Alavi A, Berlin J, Smith R, Reivich M. Regional cerebral glucose metabolism in late-life depression and Alzheimer disease: a preliminary positron emission tomography study. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1993;90(15):7019-23.
23. Figiel GS, Krishnan KR, Doraiswamy PM, Rao VP, Nemeroff CB, Boyko OB. Subcortical hyperintensities on brain magnetic resonance imaging: a comparison between late age onset and early onset elderly depressed subjects. *Neurobiol Aging*. 1991;12(3):245-7.
24. 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(6):1567-74.
25. Lesak MD. Neuropsychological assessment. New York: Oxford University Press; 1995.
26. Wilson RS, Mendes de Leon CF, Bennett DA, Bienias JL, Evans DA. Depressive symptoms and cognitive decline in a community population of older persons. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2004;75(1):126-9.
27. Vinkers DJ, Gussekloo J, Stek ML, Westendorp RG, van der Mast R. Temporal relation between depression and cognitive impairment in old age: prospective population based study. *BMJ*. 2004;329(7471):881.
28. Yaffe K, Blackwell T, Gore R, Sands L, Reus V, Browner WS. Depressive symptoms and cognitive decline in nondemented elderly women: a prospective study. *Arch Gen Psychiatry*. 1999;56(5):425-30.
29. Wilson RS, Barnes LL, Mendes de Leon CF, Aggarwal NT, Schneider JS, Bach J, Pilat J, Beckett LA, Arnold SE, Evans DA, Bennett DA. Depressive symptoms, cognitive decline, and risk of AD in older persons. *Neurology*. 2002;59(3):364-70.
30. Xavier FM, Ferraza MP, Argimon I, Trentini CM, Poyares D, Bertolucci PH, Bisol LW, Moriguchi EH. The DSM-IV 'minor depression' disorder in the oldest-old: prevalence rate, sleep patterns, memory function and quality of life in elderly people of Italian descent in Southern Brazil. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2002;17(2):107-16.
31. Kumar A, Jin Z, Bilker W, Udupa J, Gottlieb G. Late-onset minor and major depression: early evidence for common neuroanatomical substrates detected by using MRI. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1998;95(13):7654-8.