



La depressione in età avanzata: dalla epidemiologia alla clinica

Depression in older subjects: epidemiology and clinical features

A. CHERUBINI

Istituto di Gerontologia e Geriatrics, Università di Perugia

Depression is a common and serious health problem in the elderly, but it is often under-diagnosed and under-treated. Depression is frequently coexistent with other medical illnesses, with a bidirectional association, being a risk factor for several physical illnesses and also a consequence of many diseases. In older patients it is often expressed by somatic complaints more than by emotional symptoms. Depression decreases the quality of life and increases disability and the risk of mortality, also due to suicide.

Key words: Depression • Older subjects • Disability • Somatic complaints

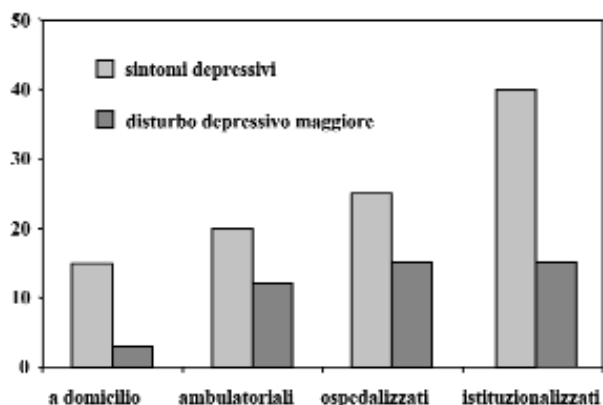
La depressione è un disturbo caratterizzato da riduzione del tono dell'umore, di gravità variabile da lieve a severa. Si tratta di una condizione estremamente frequente in età avanzata anche se non può essere considerata una normale conseguenza dell'invecchiamento.

Non esiste accordo sulla classificazione ottimale dei disturbi dell'umore e dell'affettività nell'anziano in quanto, accanto alla gamma di definizioni proposte dal DSM-IV per la patologia depressiva nell'adulto, esistono alcune forme peculiari dell'età senile. Pertanto è opportuno fare riferimento ad uno schema che tenga conto delle peculiarità dell'anziano. Le principali forme sono le seguenti:

- *depressione maggiore*: definita sulla base della presenza di almeno uno di due sintomi cardine, il tono di umore depresso e la mancanza di interessi, e di almeno altri quattro fra i seguenti disturbi: alterazioni del sonno, dell'appetito, perdita di peso, rallentamento psicomotorio, idee di suicidio, scarsa concentrazione, sentimenti di colpa, per una durata di almeno due settimane. Talvolta la depressione maggiore si associa a deliri a contenuto ipocondriaco, persecutorio o a sensi di colpa. In tal caso si parla di *depressione psicotica*;
- *depressione minore*: definita sulla base della presenza di uno solo dei sintomi cardine, accompagnato da uno a tre dei sintomi ancillari. Da alcuni viene denominata anche come *depressione subsindromica* o *sottosoglia*;
- *distimia*: condizione di depressione cronica che dura da almeno due anni;
- *sindrome ansioso-depressiva*: si caratterizza per la presenza di sintomi somatici (astenia, costipazione, dolori muscolari, articolari, addominali, disturbi digestivi, senso di testa confusa); disturbi cognitivi (disattenzione, rallentamento ideo-motorio), stati d'ansia (irrequietezza, insonnia, inappetenza fino a veri e propri stati di angoscia);
- *disturbo bipolare maniaco-depressivo*: i sintomi maniacali si presentano per un periodo temporalmente ben definibile durante il quale il paziente è eufori-



Fig. 1. Epidemiologia della depressione nell'anziano in rapporto alla sede in cui è stata effettuata l'indagine⁹.



co, espansivo, insonne, loquace, con fuga di idee. A questa fase sussegue un periodo depressivo di durata variabile, da giorni a mesi.

Nonostante la depressione rappresenti per l'anziano un importante fattore di rischio di andare incontro ad altre malattie oppure, se già ammalato, di avere una prognosi peggiore, molto spesso essa non viene diagnosticata e molti sono quindi i pazienti che vengono privati della possibilità di giovare di un trattamento il più delle volte efficace¹. La relazione fra invecchiamento e depressione non sembra comunque avere un rapporto lineare: infatti, nel mentre alcune ricerche ne documentano una maggiore prevalenza nella classe di età 65-74 anni², altre l'hanno riscontrata in quelle più avanzate^{3,4}.

Dal confronto di alcuni dei principali studi epidemiologici emerge negli anziani una bassa prevalenza della depressione maggiore (1,8%) rispetto alla depressione minore (9,8%)⁵.

Tab. I. Prevalenza dei sintomi depressivi nel giovane-adulto e nell'anziano.

	Giovane-adulto	Anziano
Umore depresso	+++	++
Senso di colpa	++	+
Suicidio	+++	+
Insonnia	++	++
Anedonia	+	+++
Rallentamento	+	++
Agitazione	+	+++
Ansia	+	+++
Sintomi somatici	+	+++
Ipocondria	+	+++
Insight	+++	++

Anche il *setting* assistenziale nel quale vengono eseguiti gli studi epidemiologici comporta una diversa prevalenza dei disturbi depressivi: ad esempio il numero di soggetti depressi individuabili in una popolazione istituzionalizzata è decisamente superiore a quello riscontrabile negli anziani che vivono al proprio domicilio (Fig. 1). Le donne appaiono essere affette da depressione più degli uomini a qualunque età⁶.

A fronte della elevata prevalenza, gli studi presenti in letteratura indicano che la depressione nell'anziano è riconosciuta solamente in circa la metà dei casi⁷⁻⁹.

I motivi sono molteplici¹:

- nel paziente anziano la frequente comorbidità fa sì che i sintomi ed i segni propri della depressione vengano a sovrapporsi con quelli delle altre malattie coesistenti, complicando di conseguenza il processo valutativo;
- nel paziente anziano la sintomatologia depressiva è spesso caratterizzata dalla prevalenza di sintomi somatici (astenia, anoressia, insonnia, dolore, stipsi ecc.) ed ipocondria rispetto a quelli della sfera psicoaffettiva (tristezza, pessimismo, facilità al pianto, senso di colpa, ecc.) (Tab. D);
- la presenza di condizioni socio-ambientali negative (pensionamento, solitudine, vedovanza, cambiamento di residenza ecc.);
- numerose malattie internistiche e neurologiche di comune riscontro in età avanzata comprendono nel loro quadro fenomenologico disturbi depressivi;
- numerosi farmaci inducono depressione o contribuiscono alla sua espressività clinica;
- l'anziano spesso sottostima i propri disturbi psicologici attribuendoli alla molteplicità dei problemi fisici che lo affliggono.

Come già sottolineato, dal punto di vista clinico la depressione può presentarsi nell'anziano con un quadro sindromico diverso da quello proprio del soggetto giovane-adulto: i sintomi psico-affettivi sono sostituiti (o mascherati) da quelli somatici. Questa presentazione clinica porta spesso il paziente a consultare numerosi specialisti e, di conseguenza, ad essere sottoposto a continui nuovi accertamenti dai quali, data la coesistente comorbidità, qualche malattia emerge inevitabilmente portando il soggetto ad essere sottoposto a trattamenti che non tengono conto dello stato depressivo che ne è all'origine.

Altri aspetti che possono condurre il medico ad una mancata diagnosi risiedono in altri aspetti che è bene sottolineare:

- l'anziano spesso non riferisce disturbi del tono dell'umore in quanto li considera conseguenza inevitabile dell'invecchiamento;
- l'anziano, pur consapevole che le sue sofferenze potrebbero essere dovute alla depressione, evita volutamente di parlarne al medico, vuoi per il timore che le sue malattie, "quelle vere" del corpo, non siano adeguatamente considerate, vuoi per non essere definito un malato immaginario o di interesse psichiatrico in quanto condizione nei confronti della quale l'anziano prova disagio e vergogna, soprattutto se basso è il suo livello di istruzione.

Inoltre la frequenza con cui nell'anziano la depressione è associata con uno stato di ansia dà alla malattia da una parte un maggior grado di severità, dall'altra una sua più lenta risposta ai trattamenti farmacologici¹⁰⁻¹², anche se non tutti gli studi lo confermano¹³.

Nell'anziano, anche se la depressione può essere l'unica patologia di cui è affetto, in realtà più spesso essa è associata ad altre malattie¹⁴⁻¹⁶ quali soprattutto le malattie cerebrovascolari¹⁷, la *cardiopatía ischemica*¹⁸, lo *scompenso cardiaco*¹⁹, le neoplasie *cancro*²⁰, la *demenza*²¹. Ma anche la elevata *comorbidità*, cioè l'essere portatore di più malattie contemporaneamente, così come la *disabilità*, rappresentano altri importanti fattori di rischio²²⁻²³.

In particolare, maggiore è il livello di compromissione dello stato di salute e di autonomia funzionale, maggiore è l'intensità con cui la depressione si esprime. Ne è dimostrazione la sua più alta prevalenza negli anziani ospedalizzati e, ancor più, in quelli ospiti di residenze per disabili e non autosufficienti⁹⁻²⁴⁻²⁶.

L'associazione dello stato di salute fisica con la depressione non esprime però un dato puramente statistico - nel senso che maggiore è la durata della vita, maggiore è l'esposizione a fattori di rischio, maggiore è la possibilità di trovarsi ammalato di più malattie -, ma il risultato di un più complesso e articolato rapporto "bi-direzionale" di causa ed effetto²⁷⁻²⁸. È comunque convincimento di alcuni Autori che per l'anziano sia anche il *sapersi ammalato*, con la consapevolezza di una guarigione impossibile, a favorire la comparsa di depressione.

La maggiore prevalenza nella donna di malattie croniche a bassa mortalità, ma ad alto potenziale invalidante, la sua maggiore sopravvivenza in condizione di disabilità, l'essere portatrice di più alti gradi di disabilità, così come il suo più basso livello di educazione e reddito, la più frequente solitudine e quindi il minore supporto affettivo²⁹⁻³², sa-

rebbero i motivi per cui anche in età avanzata è il sesso femminile ad essere il più frequentemente affetto da depressione⁶⁻³¹⁻³³⁻³⁸.

Depressione e malattie cerebrovascolari

Si tratta della cosiddetta *depressione vascolare*³⁹⁻⁴⁰, caratterizzata da sintomatologia depressiva associata alla presenza di lesioni ischemiche a livello della corteccia cerebrale, della sostanza bianca o dei nuclei della base. L'instaurarsi della patologia cerebrovascolare può rappresentare sia un fenomeno predisponente che un fattore precipitante del disturbo depressivo. Tipica in tal senso è la depressione post-ictus. È verosimile tuttavia che non solo danni vascolari ma anche processi di tipo degenerativo contribuiscano alla sua patogenesi¹. Sul piano fenomenologico la depressione associata a cerebrovasculopatia sottocorticale diffusa è caratterizzata da rallentamento psicomotorio, apatia e alterazione delle funzioni esecutive, ad indicare un'alterazione del sistema frontostriatale e delle sue connessioni con il sistema limbico e con l'ippocampo⁴¹⁻⁴², mentre le forme di depressione associate a lesioni in aree cerebrali strategiche si accompagneranno ai deficit sensitivi o motori dovuti al tipo di danno subito.

Depressione e malattie cardiovascolari

Molti studi hanno dimostrato nell'anziano una forte associazione fra depressione e malattie cardiovascolari, quali cardiopatía ischemica e scompenso cardiaco¹⁸⁻⁴³⁻⁴⁴. È importante considerare questa realtà nella gestione clinico-assistenziale di questi pazienti perché l'anziano cardiopatico con depressione ha una prognosi peggiore. Numerosi studi lo hanno dimostrato soprattutto per la depressione maggiore che in particolare aumenta la mortalità post-infarto⁴⁵. I motivi per cui la depressione nell'anziano con cardiopatía peggiora la prognosi sono di diversa natura e chiamano in causa meccanismi diversi: una scarsa aderenza al regime terapeutico prescritto⁴⁶⁻⁴⁷; un'alterata funzionalità del sistema autonomo, spesso osservata nella depressione, che può dar luogo ad aritmie e disturbi di conduzione⁴⁸⁻⁴⁹ o ad una minore capacità di adeguamento del ritmo cardiaco alle esigenze funzionali⁴⁰⁻⁴⁶⁻⁵⁰; una aumentata attivazione dell'aggregabilità piastrinica, osservata anch'essa nella depressione, che può condurre ad un aumento del rischio trombotico⁵¹; l'instaurarsi di uno stato pro-infiammatorio da disfunzione immunitaria⁵²⁻⁵³.

Depressione e cancro

Depressione e cancro sono patologie spesso concomitanti. Mentre gli Autori sono abbastanza concordi nel riscontrare una maggiore prevalenza di depressione nei pazienti affetti da tumore con il progredire della malattia⁵⁴, più discordanti sono i dati relativi al ruolo che la depressione ha quale fattore di rischio per lo sviluppo successivo di una patologia tumorale o quale fattore prognostico negativo in un soggetto già malato. Numerose sono comunque le evidenze di come il trattamento della depressione, dell'ansia e del dolore che si accompagnano al cancro sono fattori associati con una maggiore sopravvivenza⁵⁵.

Depressione e demenza

La diagnosi differenziale tra depressione e demenza nel soggetto anziano è estremamente complessa. Una sintomatologia depressiva viene riscontrata, nei diversi studi, nel 30-50% dei pazienti con demenza di Alzheimer⁵⁶, e dal 6 al 45% di quelli con demenza vascolare ove appare solitamente più grave^{57,58}. Molti dei sintomi tipici della depressione – quali apatia, rallentamento psicomotorio, labilità emotiva, insonnia, perdita di peso e difficoltà ad esprimere verbalmente il proprio stato affettivo – si riscontrano anche nei soggetti affetti da demenza e non sempre il colloquio con il malato o con il *caregiver* risulta dirimente ai fini diagnostici⁵⁹. La concomitante presenza di uno stato depressivo in un soggetto demente è associata ad una peggiore qualità di vita sia del malato che del *caregiver*, ad un peggiore stato funzionale e ad un aumentato rischio di istituzionalizzazione⁶⁰⁻⁶².

Estremamente complesso risulta essere anche il rapporto causa-effetto tra depressione e demenza nell'anziano⁶³. Se alcuni studi recenti hanno dimostrato che la depressione può rappresentare un vero e proprio fattore di rischio per lo sviluppo successivo di demenza, altri hanno invece individuato nella comparsa di disturbi depressivi nell'anziano uno dei sintomi di esordio della stessa demenza^{64,65}.

Gli studi longitudinali su popolazione che hanno cercato di definire il tipo di rapporto che lega la depressione alla demenza hanno portato a risultati discordanti e non conclusivi. Uno dei più recenti⁶⁶ ha evidenziato come la presenza di sintomi depressivi fosse associata, al follow-up a sette anni, non solo ad un aumentato rischio di demenza di Alzheimer, ma anche, in coloro che non erano an-

dati incontro a demenza, ad una maggiore severità di declino cognitivo età-relato.

Nel soggetto già malato di demenza, la depressione può comparire come aspetto complicante il decorso della malattia e causa di ulteriore disabilità⁶⁷.

Il rapporto depressione-demenza viene giustificato, sul piano neurobiologico, dall'osservazione che in entrambe le patologie è presente un marcato de-pauperamento neuronale nel locus coeruleus, struttura sottocorticale noradrenergica⁶⁸⁻⁷⁰. Più contrastanti i risultati ottenuti dagli studi di *neuroimaging*, anche se alterazioni simili, quali atrofia e ampliamento delle cavità ventricolari alla TC e iperintensità della sostanza bianca alla RMN, sono presenti in entrambe le patologie⁷¹⁻⁷³. Negli studi genetici effettuati sui soggetti depressi è invece emerso che non c'è relazione certa tra depressione e presenza dell'allele ApoE-ε4, fattore di rischio accertato invece per la demenza di Alzheimer ad insorgenza tardiva^{74,75}.

Depressione e disabilità

Depressione e disabilità sono nell'anziano strettamente correlate, come dimostrato da numerosi studi trasversali^{76,77} e dall'aumentato rischio dei soggetti anziani depressi di andare nel tempo incontro a disabilità^{78,79}.

Benché siano le forme più severe di malattia ad essere correlate ad una più grave non autosufficienza^{29,80,81}, è importante sottolineare che anche i sintomi più lievi di depressione possono associarsi a disabilità. Inoltre la probabilità di recupero funzionale in condizioni di disabilità è decisamente più bassa nei soggetti depressi^{29,82}, mentre il miglioramento di una sintomatologia depressiva può determinare una riduzione del grado di disabilità^{80,81}.

Il legame fra disabilità e depressione appare, secondo alcuni studi, determinato dalla contemporanea presenza di comorbilità, dall'impoverimento dei contatti sociali e dalla riduzione nell'attività fisica, condizioni queste comunemente osservabili nei soggetti anziani depressi^{14,79}.

Depressione e mortalità

Dato ormai acquisito è che la depressione nell'anziano si associa ad un aumentata mortalità^{83,84}.

I motivi sono molteplici:

- la depressione può rendere l'anziano più suscettibile alle malattie e quindi al rischio di morte⁷⁶;
- la depressione aumenta il rischio di suicidio⁸⁵.

Relativamente a questo ultimo aspetto importante è considerare il fatto che i più elevati tassi di suicidio si riscontrano in persone con più di 70 anni, soprattutto quando sono affetti da forme più severe di depressione, da più grave comorbilità e da disabilità⁸⁵. I soggetti che tentano o commettono il suicidio il più delle volte inoltre vivono in condizioni di solitudine, ad indicare come i fattori socio ambientali giochino comunque un ruolo fondamentale⁸⁶.

La depressione è un problema di salute comune e grave nella popolazione anziana ma purtroppo è spesso sottodiagnosticata e sottotrattata. La depressione coesiste frequentemente con altre malattie, dimostrando una relazione bidirezionale, dal momento che può essere un fattore di rischio per la comparsa di altre malattie o comparire come conseguenza di numerose patologie. Gli anziani depressi spesso riferiscono sintomi somatici piuttosto

Un aspetto da tenere presente è che gli anziani depressi quando elaborano idee di suicidio, raramente cercano aiuto e supporto psicologico. Importante è quindi, ai fini della prevenzione, una adeguata preparazione del personale sanitario ed in particolare del medico di famiglia, in modo da renderlo capace di cogliere eventuali segnali di rischio e quindi di attivare tempestivamente gli opportuni interventi^{87 88}.

sto che affettivi e ciò ne rende più difficoltoso il riconoscimento da parte del medico. Infine la depressione peggiora la qualità della vita, aumenta il rischio di disabilità e di mortalità, anche dovuta a suicidio.

Parole chiave: Depressione • Anziano • Disabilità • Sintomi somatici

BIBLIOGRAFIA

- ¹ Apfelcort WJ, Alexopoulos GS. *Late-life mood disorders*. In: Hazzard WR, Blass JP, Halter JD, Ouslander JG, Tinetti ME, eds. *Principles of Geriatric Medicine and Gerontology*. 5th Ed. McGraw-Hill 2003.
- ² Kua EH. *Depressive disorder in elderly Chinese people*. *Acta Psychiatr Scand* 1990;81:386-8.
- ³ Blazer DG, Burchett B, Service C, George L. *The association of age and depression among the elderly: an epidemiologic exploration*. *J Gerontol* 1991;46:M210-5.
- ⁴ Beekman AT, Deeg DJ, van Tilberg T, Smit JH, Hooijer C, van Tilburg W. *Major and minor depression in later life: a study of prevalence and risk factors*. *J Affect Disord* 1995;36:65-75.
- ⁵ Mecocci P, Cherubini A, Mariani E, Ruggiero C, Senin U. *Depression in the elderly: new concepts and therapeutic approaches*. *Aging Clin Exp Res* 2004;16:176-89.
- ⁶ Weissman MM, Bruce ML, Leaf PJ, Florio LP, Holzer CE. *Affective disorders*. In: Robins LN, Regier DA, eds. *Psychiatric disorders in America: the epidemiologic catchment area study*. New York (NY): The Free Press 1991, pp. 53-80.
- ⁷ Lecrubier Y. *Prescribing patterns for depression and anxiety worldwide*. *J Clin Psychiatry* 2001;62(Suppl 13):31-6.
- ⁸ Lepine JP, Gastpar M, Mendlewicz J, Tylee A. *Depression in the community: the first pan-European study DEPRES (Depression Research in European Society)*. *Int Clin Psychopharmacol* 1997;12:19-29.
- ⁹ Mulsant BH, Ganguli M. *Epidemiology and diagnosis of depression in late life*. *J Clin Psychiatry* 1999;60(Suppl 20):9-15.
- ¹⁰ Beekman AT, de Beurs E, van Balkom AJ, Deeg DJ, van Dyck R, van Tilburg W. *Anxiety and depression in later life: Co-occurrence and communality of risk factors*. *Am J Psychiatry* 2000;157:89-95.
- ¹¹ Lenze EJ, Mulsant BH, Shear MK, Schulberg HC, Dew MA, Begley AE, et al. *Comorbid anxiety disorders in depressed elderly patients*. *Am J Psychiatry* 2000;157:722-8.
- ¹² Lenze EJ, Mulsant BH, Shear MK, Alexopoulos GS, Frank E, Reynolds CF 3rd. *Comorbidity of depression and anxiety disorders in later life*. *Depress Anxiety* 2001;14:86-93.
- ¹³ Devanand DP. *Comorbid psychiatric disorders in late life depression*. *Biol Psychiatry* 2002;52:236-42.
- ¹⁴ Charlson M, Peterson JC. *Medical comorbidity and late life depression: what is known and what are the unmet needs?* *Biol Psychiatry* 2002;52:226-35.
- ¹⁵ Alexopoulos GS, Buckwalter K, Olin J, Martinez R, Wainwright C, Krishnan KR. *Comorbidity of late life depression: an opportunity for research on mechanisms and treatment*. *Biol Psychiatry* 2002;52:543-58.
- ¹⁶ Marchionni N, Cherubini A, Bernabei R, Sgadari A, Trojano L, Monami M, et al. *La ricerca nell'ambulatorio geriatrico: lo studio DAFNE*. *Giornale di Gerontologia* 2002;50:346-54.
- ¹⁷ Robinson RG, Bolduc PL, Price TR. *Two-year longitudinal study of poststroke mood disorders: diagnosis and outcome at one and two years*. *Stroke* 1987;18:837-43.
- ¹⁸ O'Connor CM, Gurbel PA, Serebruany VL. *Depression and ischemic heart disease*. *Am Heart J* 2000;140(Suppl 4):63-9.
- ¹⁹ Koenig HG. *Depression in hospitalized older patients with congestive heart failure*. *Gen Hosp Psychiatry* 1998;20:29-43.
- ²⁰ Chochinov HM. *Depression in cancer patients*. *Lancet Oncol* 2001;2:499-505.
- ²¹ Zubenko GS, Zubenko WN, McPherson S, Spoor E, Marin DB, Farlow MR, et al. *A collaborative study of the emergence and clinical features of the major depressive syndrome of Alzheimer's disease*. *Am J Psychiatry* 2003;160:857-66.
- ²² Koenig HG, George LK, Peterson BL, Pieper CF. *Depression in medically ill hospitalized older adults: prevalence*

- ce, characteristics, and course of symptoms according to six diagnostic schemes. *Am J Psychiatry* 1997;154:1376-83.
- ²³ Covinsky KE, Kahana E, Chin MH, Palmer RM, Fortinsky RH, Landefeld CS. *Depressive symptoms and 3-year mortality in older hospitalized medical patients*. *Ann Intern Med* 1999;130:563-9.
- ²⁴ Parmelee P, Katz I, Lawton M. *Depression among institutionalized aged: assessment and prevalence estimation*. *J Gerontol* 1989;44:M22-9.
- ²⁵ Pouget R, Yersin B, Wietlisbach V, Bumand B, Bula CJ. *Depressed mood in a cohort of elderly medical inpatients: prevalence, clinical correlates and recognition rate*. *Aging Clin Exp Res* 2000;12:301-7.
- ²⁶ Rinaldi P, Mecocci P, Benedetti C, Ercolani S, Bregnocchi M, Menculini G, et al. *Validation of the five-item geriatric depression scale in elderly subjects in three different settings*. *J Am Geriatr Soc* 2003;51:694-8.
- ²⁷ Patten SB. *Long-term medical conditions and major depression in a Canadian population study at waves 1 and 2*. *J Affect Disord* 2001;63:35-41.
- ²⁸ Katona C, Livingston G, Manela M, Leek C, Mullan E, Orrell M, et al. *The symptomatology of depression in the elderly*. *Int Clin Psychopharmacol* 1997;12(Suppl 7):S19-23.
- ²⁹ Cronin-Stubbs D, de Leon CF, Beckett LA, Field TS, Glynn RJ, Evans DA. *Six-year effect of depressive symptoms on the course of physical disability in community-living older adults*. *Arch Intern Med* 2000;160:3074-80.
- ³⁰ Fried LP, Guralnik JM. *Disability in older adults: evidence regarding significance, etiology, and risk*. *J Am Geriatr Soc* 1997;45:92-100.
- ³¹ Lindeman S, Hamalainen J, Isometsa E, Kaprio J, Poikolainen K, Heikkinen M, et al. *The 12-month prevalence and risk factors for major depressive episode in Finland: representative sample of 5993 adults*. *Acta Psychiatr Scand* 2000;102:178-84.
- ³² Schoevers RA, Geerlings MI, Beekman AT, Penninx BW, Deeg DJ, Jonker C, et al. *Association of depression and gender with mortality in old age. Results from the Amsterdam Study of the Elderly (AMSTEL)*. *Br J Psychiatry* 2000;177:336-42.
- ³³ Blazer DG, Kessler RC, McGonagle KA, Swartz MS. *The prevalence and distribution of major depression in a national community sample: the national comorbidity survey*. *Am J Psychiatry* 1994;151:979-86.
- ³⁴ Bebbington PE, Dunn G, Jenkins R, Lewis G, Brugha T, Farrell M, et al. *The influence of age and sex on the prevalence of depressive conditions: report from the National Survey of Psychiatric Morbidity*. *Psychol Med* 1998;28:9-19.
- ³⁵ Sonnenberg CM, Beekman ATF, Deeg DJH, van Tilburg W. *Sex differences in late-life depression*. *Acta Psychiatr Scand* 2000;101:286-92.
- ³⁶ Gottfries CG. *Is there a difference between elderly and younger patients with regard to the symptomatology and aetiology of depression?* *Int Clin Psychopharmacol* 1998;13(Suppl 5):13-8.
- ³⁷ Mirowsky J, Reynolds J. *Age, depression, and attrition in the National Survey of Families and Households*. *Soc Methods Res* 2000;28:476-504.
- ³⁸ Steffens D, Skook I, Norton MC. *Prevalence of depression and its treatment in an elderly population: the Cache County study*. *Arch Gen Psychiatr* 2000;57:601-7.
- ³⁹ Alexopoulos GS, Meyers BS, Young RC, Campbell S, Silbersweig D, Charlson M. *"Vascular depression" hypothesis*. *Arch Gen Psychiatry* 1997;54:915-22.
- ⁴⁰ Whyte EM, Mulsant BH. *Post-stroke depression: epidemiology, pathophysiology, and biological treatment*. *Biol Psychiatry* 2002;52:253-64.
- ⁴¹ Krishnan KR, Hays JC, Blazer DG. *MRI-defined vascular depression*. *Am J Psychiatry* 1997;154:497-501.
- ⁴² Alexopoulos GS, Kiosses 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.
- ⁴³ Romanelli J, Fauerbach JA, Bush DE, Ziegelstein RC. *The significance of depression in older patients after myocardial infarction*. *J Am Geriatr Soc* 2002;50:817-22.
- ⁴⁴ Carney RM, Freedland KE. *Depression, mortality, and medical morbidity in patients with coronary heart disease*. *Biol Psychiatry* 2003;54:241-7.
- ⁴⁵ Penninx BW, Beekman AT, Honig A, Deeg DJ, Schoevers RA, van Eijk JT, et al. *Depression and cardiac mortality: results from a community-based longitudinal study*. *Arch Gen Psychiatry* 2001;58:221-7.
- ⁴⁶ Carney RM, Saunders RD, Freedland KE, Stein P, Rich MW, Jaffe AS. *Association of depression with reduced heart rate variability in coronary artery disease*. *Am J Cardiol* 1995;76:562-4.
- ⁴⁷ Maidment R, Livingston G, Katona C. *Just keep taking the tablets: adherence to antidepressant treatment in older people in primary care*. *Int J Geriatr Psychiatry* 2002;17:752-7.
- ⁴⁸ Maas JW, Katz MM, Koslow SH, Swann A, Davis JM, Berman N, et al. *Adrenomedullary function in depressed patients*. *J Psychiatr Res* 1994;28:357-67.
- ⁴⁹ Ehlert U, Gaab J, Heinrichs M. *Psychoneuroendocrinological contributions to the etiology of depression, posttraumatic stress disorder, and stress-related bodily disorders: the role of the hypothalamus-pituitary-adrenal axis*. *Biol Psychol* 2001;57:141-52.
- ⁵⁰ Stein PK, Carney RM, Freedland KE, Skala JA, Jaffe AS, Kleiger RE, et al. *Severe depression is associated with markedly reduced heart rate variability in patients with stable coronary heart disease*. *J Psychosom Res* 2000;48:493-500.
- ⁵¹ Laghrissi-Thode F, Wagner WR, Pollock BG, Johnson PC, Finkel MS. *Elevated platelet factor 4 and beta-thromboglobulin plasma levels in depressed patients with ischemic heart disease*. *Biol Psychiatry* 1997;42:290-5.
- ⁵² Appels A, Bar FW, Bar J, Bruggeman C, de Baets M. *Inflammation, depressive symptomatology, and coronary artery disease*. *Psychosom Med* 2000;62:601-5.
- ⁵³ Kop WJ, Gottdiener JS, Tangen CM, Fried LP, McBurnie MA, Walston J, et al. *Inflammation and coagulation factors in persons > 65 years of age with symptoms of depression but without evidence of myocardial ischemia*. *Am J Cardiol* 2002;89:419-24.
- ⁵⁴ Weitzner MA, Meyers CA, Stuebing KK, Saleeba AK. *Relationship between quality of life and mood in long-term*

- survivors of breast cancer treated with mastectomy. *Support Care Cancer* 1997;5:241-8.
- ⁵⁵ Spiegel D, Giese-Davis J. *Depression and cancer: mechanisms and disease progression*. *Biol Psychiatry* 2003;54:269-82.
- ⁵⁶ Lee HB, Lyketsos CG. *Depression in Alzheimer's disease: heterogeneity and related issues*. *Biol Psychiatry* 2003;54:353-62.
- ⁵⁷ Ballard C, Bannister C, Oyebode F. *A review - Depression in dementia sufferers*. *Int J Geriatr Psychiatry* 1996;11:507-15.
- ⁵⁸ Ballard C, Neill D, O'Brien J, McKeith IG, Ince P, Perry R. *Anxiety, depression and psychosis in vascular dementia: prevalence and associations*. *J Affect Disord* 2000;59:97-106.
- ⁵⁹ McGuirew MH, Rabins PV. *Mood disorders*. In: Coffey CE, Cummings JL, eds. *Textbook of Geriatric Neuropsychiatry*. Washington, DC: American Psychiatric Press 1994, pp. 240-260.
- ⁶⁰ Gonzalez-Salvador MT, Arango C, Lyketsos CG, Barba AC. *The stress and psychological morbidity of the Alzheimer patient caregiver*. *Int J Geriatr Psychiatry* 1999;14:701-10.
- ⁶¹ Gonzalez-Salvador T, Lyketsos CG, Baker A, Hovanec L, Riques C, Brandt J, et al. *Quality of life in dementia patients in long-term care*. *Int J Geriatr Psychiatry* 2000;15:181-9.
- ⁶² Lyketsos CG, Steele C, Baker L, Galik E, Kopunek S, Steinberg M, et al. *Major and minor depression in Alzheimer's disease: prevalence and impact*. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1997;9:556-61.
- ⁶³ Jorm AF. *Is depression a risk factor for dementia or cognitive decline? A review*. *Gerontology* 2000;46:219-27.
- ⁶⁴ Steffens DC, Plassman BL, Helms MJ, Welsh-Bohmer KA, Saunders AM, Breitner JC. *A twin study of late-onset depression and apolipoprotein E epsilon 4 as risk factors for Alzheimer's disease*. *Biol Psychiatry* 1997;41:851-6.
- ⁶⁵ Chen P, Ganguli M, Mulsant BH, De Kosky ST. *The temporal relationship between depressive symptoms and dementia: a community-based prospective study*. *Arch Gen Psychiatry* 1999;56:261-6.
- ⁶⁶ Wilson RS, Barnes LL, Mendes de Leon CF, Aggarwal NT, Schneider JS, Bach J, et al. *Depressive symptoms, cognitive decline, and risk of AD in older persons*. *Neurology* 2002;59:364-70.
- ⁶⁷ Espiritu DA, Rashid H, Mast BT, Fitzgerald J, Steinberg J, Lichtenberg PA. *Depression, cognitive impairment and function in Alzheimer's disease*. *Int J Geriatr Psychiatry* 2001;16:1098-103.
- ⁶⁸ Zarow C, Lyness SA, Mortimer JA, Chui HC. *Neuronal loss is greater in the locus coeruleus than nucleus basalis and substantia nigra in Alzheimer and Parkinson diseases*. *Arch Neurol* 2003;60:337-41.
- ⁶⁹ Zuberko GS. *Biological correlates of clinical heterogeneity in primary dementia*. *Neuropsychopharmacology* 1992;6:77-93.
- ⁷⁰ Zweig RM, Ross CA, Hedreen JC, Steele C, Cardillo JE, Whitehouse PJ, et al. *The neuropathology of aminergic nuclei in Alzheimer's disease*. *Ann Neurol* 1988;24:233-42.
- ⁷¹ Alexopoulos GS, Young RC, Shindler RD. *Brain computed tomography findings in geriatric depression and primary degenerative dementia*. *Biol Psychiatry* 1992;31:591-9.
- ⁷² Lesser IM, Boone KB, Mehringer CM, Wohl MA, Miller BL, Berman NG. *Cognition and white matter hyperintensities in older depressed patients*. *Am J Psychiatry* 1996;153:1280-7.
- ⁷³ Murata T, Kimura H, Omori M, Kado H, Kosaka H, Iidaka T, et al. *MRI white matter hyperintensities, (1)H-MR spectroscopy and cognitive function in geriatric depression: a comparison of early- and late-onset cases*. *Int J Geriatr Psychiatry* 2001;16:1129-35.
- ⁷⁴ Muller-Thomsen T, Arlt S, Ganzer S, Mann U, Mass R, Naber D, et al. *Depression in Alzheimer's disease might be associated with apolipoprotein E epsilon 4 allele frequency in women but not in men*. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2002;14:59-63.
- ⁷⁵ Zuberko GS, Henderson R, Stiffler JS, Stabler S, Rosen J, Kaplan BB. *Association of the APOE epsilon 4 allele with clinical subtypes of late life depression*. *Biol Psychiatry* 1996;40:1008-16.
- ⁷⁶ Berkman LF, Berkman CS, Kasl S, Freeman DH Jr, Leo L, Ostfeld AM, et al. *Depressive symptoms in relation to physical health and functioning in the elderly*. *Am J Epidemiol* 1986;124:372-88.
- ⁷⁷ Blazer DG. *Depression in late life: review and commentary*. *J Gerontol* 2003;58:249-65.
- ⁷⁸ Kivela SL, Pahlkala K, Laippala P. *Prevalence of depression in an elderly population in Finland*. *Acta Psychiatr Scand* 1988;78:401-13.
- ⁷⁹ Penninx BW, Leveille S, Ferrucci L, van Eijk J, Guralnik J. *Exploring the effect of depression on physical disability: longitudinal evidence from the Established Populations for Epidemiologic Studies of the Elderly*. *Am J Publ Health* 1999;89:1346-52.
- ⁸⁰ Coulehan JL, Schulberg HC, Block MR, Madonia MJ, Rodriguez E. *Treating depressed primary care patients improves their physical, mental, and social functioning*. *Arch Intern Med* 1997;157:1113-20.
- ⁸¹ Oslin DW, Streim J, Katz IR, Edell WS, TenHave T. *Change in disability follows inpatient treatment for late life depression*. *J Am Geriatr Soc* 2000;48:357-62.
- ⁸² Mossey JM, Knott K, Craik R. *The effects of persistent depressive symptoms on hip fracture recovery*. *J Gerontol* 1990;45:M163-8.
- ⁸³ Schulz R, Drayer RA, Rollman BL. *Depression as a risk factor for non-suicide mortality in the elderly*. *Biol Psychiatry* 2002;52:205-25.
- ⁸⁴ Wulsin LR, Vaillant GE, Wells VE. *A systematic review of the mortality of depression*. *Psychosom Med* 1999;61:6-17.
- ⁸⁵ Conwell Y, Lyness JM, Duberstein P, Cox C, Seidlitz L, Di Giorgio A, et al. *Completed suicide among older patients in primary care practices: a controlled study*. *J Am Geriatr Soc* 2000;48:23-9.
- ⁸⁶ Conner KR, Duberstein PR, Conwell Y. *The validity of proxy-based data in suicide research: a study of patients 50 years of age and older who attempted suicide. I. Psychiatric diagnoses*. *Acta Psychiatr Scand* 2001;104:204-9.
- ⁸⁷ Pearson JL, Brown GK. *Suicide prevention in late life: directions for science and practice*. *Clin Psychol Rev* 2000;20:685-705.
- ⁸⁸ Rihmer Z, Rutz W, Pihlgren H. *Depression and suicide in Gotland. An intensive study of all suicides before and after a depression-training programme for general practitioners*. *J Affect Disord* 1995;35:147-52.