

De invloed van wittestofafwijkingen op ouderdomsdepressies

F.B. VAN DER WURFF, A.T.F. BEEKMAN, D.J. VELTMAN,
W.J.G. HOOGENDIJK, PH. SCHELTENS, H.C. WEINSTEIN

ACHTERGROND Wittestofafwijkingen zijn gebieden in de hersenen met een verhoogde signaalintensiteit bij magnetic resonance imaging (MRI). Wittestofafwijkingen komen bij ouderen met laat-ontstane depressies veel voor. Toch is het belang van wittestofafwijkingen voor ouderdomsdepressies nog niet duidelijk. Bij niet-depressieve ouderen komen wittestofafwijkingen namelijk ook regelmatig voor.

DOEL Dit literatuuronderzoek beschrijft de mogelijke betekenis van wittestofafwijkingen voor het ontstaan, de symptomen en het beloop van ouderdomsdepressies.

METHODE Voor de samenstelling van dit literatuuroverzicht zijn de relevante artikelen over de relatie tussen wittestofafwijkingen en ouderdomsdepressies via een search in Medline geselecteerd.

RESULTATEN Vast staat dat er een verband bestaat tussen het voorkomen van wittestofafwijkingen en sommige van de symptomen van een depressie. Verder lijkt de aanwezigheid van subcorticale wittestofafwijkingen de kans op een succesvolle behandeling van ouderdomsdepressies aanzienlijk te verminderen.

CONCLUSIE Bij de behandeling van ouderdomsdepressies moet rekening worden gehouden met de invloed van wittestofafwijkingen.

[TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 42 (2000) 8, 595-604]

TREFWOORDEN laat-ontstane depressie, literatuuroverzicht, MRI, ouderdomsdepressie, vroeg-ontstane depressie, wittestofafwijkingen

Magnetic resonance imaging (MRI) kan de witte en de grijze stof van de hersenen nauwkeurig afbeelden. Hierbij zijn beschadigingen van de witte stof door bijvoorbeeld ischemische of demyeliniserende processen te herkennen als gebieden met een verhoogde signaalintensiteit. Deze gebieden met een verhoogde signaalintensiteit zullen we in het vervolg van dit artikel aanduiden als wittestofafwijkingen.

Wittestofafwijkingen komen vooral bij oudere patiënten met laat-ontstane depressies regelmatig voor (Coffey e.a. 1990; O'Brien e.a. 1996). Omdat uitgebreide wittestofafwijkingen

mogelijk een gevolg zijn van cerebrovasculaire pathologie, is het belangrijk de invloed van wittestofafwijkingen op ouderdomsdepressies vast te stellen (Fazekas e.a. 1993). Indien wittestofafwijkingen voor ouderdomsdepressies van klinische betekenis blijken te zijn, krijgen de diagnostiek en de behandeling van cerebrovasculaire pathologie namelijk een belangrijke plaats in het beleid bij ouderdomsdepressies.

In dit overzicht staan we eerst stil bij de beeldvorming en de etiologie van wittestofafwijkingen. Daarna beantwoorden we de vraag wat de invloed is van wittestofafwijkingen op het

ontstaan, de symptomen en de behandeling van ouderdomsdepressies.

METHODE

Voor de samenstelling van dit literatuuroverzicht is in Medline vanaf 1985 gezocht onder de volgende trefwoorden: *white matter lesions, leukoaraïosis, depressive disorder, late-onset, early-onset, magnetic resonance imaging, symptoms, outcome*.

DE BEELDVORMING MET MRI EN DE ETIOLOGIE VAN WITTESTOFAFWIJKINGEN

De cellichamen van de grijze stof zijn door gemyeliniseerde witte stofvezels met elkaar verbonden. MRI kan de witte stof veel nauwkeuriger afbeelden dan computertomografie (CT). Bij MRI wordt het minuscule magnetische veld rond de waterstofatomen van het hersenweefsel in een sterk statisch magnetisch veld gebracht. De magnetische noord-zuidas van de waterstofatomen komt daardoor parallel of antiparallel (met een hoek van 180°) te liggen aan de hoofdas van het magnetische veld van het MRI-apparaat, de zogenaamde *rustmagnetisatie*. Vervolgens wordt bij de MRI-procedure een tweede magnetisch veld opgewekt. Dit tweede magnetische veld is niet statisch, maar pulseert en staat bovendien loodrecht op het eerste magnetische veld. Met dit tweede veld wordt energie of 'pulsen' aan de waterstofatomen toegediend. Hierdoor neemt het aantal protonen in de antiparallelle positie toe en draait het gemiddelde magnetische veld van de waterstofatomen – de *weefselmagnetisatie* – in de hersenweefsels van noord-zuid naar zuid-noord. De lengte van de opeenvolgende pulsen bepaalt de mate van draaiing. Na beëindiging van elke puls keren de protonen weer terug naar de positie van *rustmagnetisatie* (*relaxatie*). T₁-relaxatie is een constante die staat voor de tijd die de protonen nodig hebben om hun positie van *rustmagnetisatie* weer te bereiken. T₂-relaxatie beschrijft de snelheid

waarmee de transversale component van de weefselmagnetisatie uitdooft. De T₁- en T₂-relaxatie zijn voor de verschillende hersenweefsels (bijvoorbeeld de witte en de grijze stof) niet hetzelfde, waardoor voor die weefsels een kenmerkend signaal wordt opgewekt. Dit signaal wordt met een computer in beelden omgezet. De nadruk die de T₁- of T₂-relaxatie krijgt, bepaalt het soort afbeelding dat ontstaat. Er worden in grote lijnen drie afbeeldingen onderscheiden: T₁-gewogen, T₂-gewogen en *proton-density-gewogen* opnames. De T₂- en *proton-density-gewogen* opnames worden gebruikt om (pathologische) veranderingen van de witte stof af te beelden (figuur 1).

De hoge gevoeligheid waarmee MRI in staat is de witte stof in beeld te brengen, maakt dat de gevonden afwijkingen soms weinig specifiek zijn. Bij ouderen kunnen aspecifieke weefselveranderingen hyperintense laesies van de witte stof produceren die niet goed zijn te onderscheiden van klinisch relevante laesies. Zo is bijvoorbeeld het onderscheid met de ruimtes van Virchow-Robin belangrijk. Dit zijn met liquor gevulde ruimtes rond de hersenvaten die op oudere leeftijd groter worden, maar die waarschijnlijk geen klinische of neuropathologische betekenis hebben.

Belangrijke oorzaken van het ontstaan van wittestofafwijkingen zijn demyeliniserende processen en cerebrovasculaire pathologie. Soms is het mogelijk op grond van het verdelingspatroon van de wittestofafwijkingen iets over de oorzaak van de wittestofafwijkingen te zeggen. Zo gaat *multiple sclerose* (een demyeliniserende aandoening) vaak gepaard met een kenmerkend verdelingspatroon van de wittestofafwijkingen. Vooral bij ouderen (> 50 jaar) ontbreekt een 'typisch' verdelingspatroon nogal eens, op grond waarvan iets over de oorzaak te zeggen valt. Om de hoeveelheid en de verdeling van de wittestofafwijkingen betrouwbaar te kunnen kwantificeren, zijn er verschillende scoringsmethodes in omloop (Scheltens e.a. 1998). Het meest gebruikte onderscheid is dat tussen de periventriculaire en de diepere, subcorticale wittestofafwijkingen. Dit onderscheid is niet alleen klinisch van bete-

kenis, maar zegt waarschijnlijk ook iets over het onderliggende neuropathologische proces (tabel 1 en figuur 1).

Hoewel de etiologie van wittestofafwijkingen op oudere leeftijd nog veel vraagtekens kent, vindt men bij microscopisch onderzoek van de gebieden met ernstige, confluerende wittestofafwijkingen duidelijke ischemische veranderingen: verlies van vezels, reactieve gliosevorming, lacunaire infarctering en arteriolosclerose, oftewel vaatwandveranderingen van de kleine hersenarteriën die de witte stof doorbloeden (Pantoni & Garcia 1995; Fazekas e.a. 1993). Het is niet precies duidelijk wat de etiologie van deze ischemische veranderingen is, maar verondersteld wordt dat arteriolosclerose bij het ontstaan van uitgebreide wittestofafwijkingen op oudere leeftijd een belangrijke rol speelt. Hogere leeftijd is steeds geassocieerd met een toename van zowel de periventriculaire als de subcorticale wittestofafwijkingen. Er wordt een sterke associatie ge-

vonden tussen de aanwezigheid van wittestofafwijkingen en hypertensie. Bovendien is er een duidelijke relatie tussen de aanwezigheid bij MRI van lacunaire infarcten in de grijze stof en het gelijktijdig voorkomen van ernstige wittestofafwijkingen (Mantyla e.a. 1999). De relatie met andere risicofactoren voor het ontstaan van cerebrovasculaire aandoeningen zoals cardiale aandoeningen, diabetes mellitus, roken en een te hoog cholesterol is minder sterk (Loeb 1995). De relatie tussen risicofactoren voor het ontstaan van cerebrovasculaire pathologie en de aanwezigheid van perivasculaire wittestofafwijkingen is evenmin duidelijk.

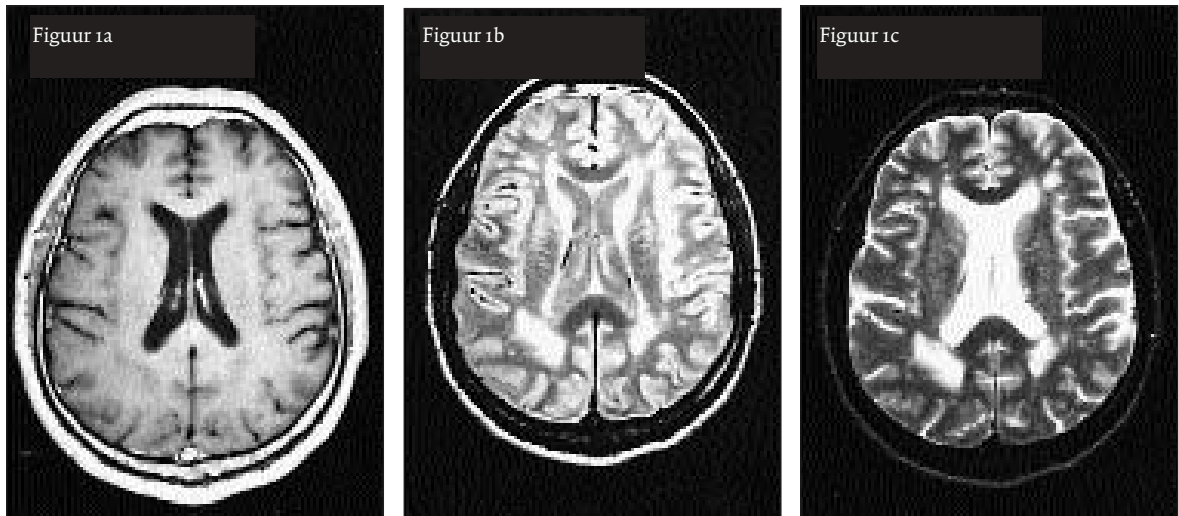
ONDERZOEK NAAR DE AANWEZIGHEID VAN WITTESTOFAFWIJINGEN BIJ DEPRESSIEVE PATIËNTEN

Er zijn negentien onderzoeken naar de aanwezigheid van wittestofafwijkingen bij depressieve

TABEL 1 Enkele kenmerken van periventriculaire en subcorticale wittestofafwijkingen op T2-gewogen MRI-afbeeldingen (naar Fazekas e.a. 1998)

	Periventriculaire wittestofafwijkingen	Diepe of subcorticale wittestofafwijkingen
Lokalisatie	direct naast de laterale ventrikels en de vierde ventrikel	in het gebied rondom de basale kernen
Verdere onderverdeling naar oplopende ernst	graad 0: afwezig graad 1: caps graad 2: halo's graad 3: uitbreidend tot in de diepe witte stof	graad 0: afwezig graad 1: puntlaesies graad 2: neigend tot conflueren graad 3: confluerend
Geassocieerde risicofactoren voor de aanwezigheid op MRI	leeftijd	leeftijd en hypertensie; andere risicofactoren voor cerebrovasculaire pathologie minder duidelijk
Pathogenese	graad 1 en 2: onduidelijk, waarschijnlijk niet door hypoxie of ischemie; mogelijk niet pathologisch, maar effect van normale veroudering graad 3: aanwijzingen voor hypoxisch of ischemisch mechanisme	van graad 1 naar graad 3: steeds sterkere aanwijzingen voor hypoxisch of ischemisch mechanisme

FIGUUR 1: Foto van MRI-opnames die verschil tussen periventriculaire en subcorticale wittestofafwijkingen illustreert



Figuur 1a, 1b en 1c tonen achtereenvolgens T1-gewogen, *proton-density*-gewogen en T2-gewogen MRI-opnames waarop uitgebreide subcorticale en periventriculaire wittestofafwijkingen zijn te zien. Het betreft een serie axiale opnames van één en dezelfde patiënt. Links op de foto is rechts bij de patiënt. Op de proton-density-opnames en de T2-gewogen opnames zijn pariëto-occipitaal confluerende, diep gelegen wittestofafwijkingen te zien. Op de proton-density-opnames en de T2-gewogen opnames zijn frontaal enkele puntvormige, maar ook confluerende, diep gelegen wittestofafwijkingen te zien. Op de proton-density-opnames zijn verder uitgebreide periventriculaire wittestofafwijkingen te herkennen, die deels conflueren met de diep gelegen wittestofafwijkingen. Deze periventriculaire wittestofafwijkingen zijn op de T2-gewogen opnames niet te onderscheiden van de liquor die zich in de laterale ventrikels bevindt. Daarom moet voor de beoordeling van het eventueel voorkomen van periventriculaire wittestofafwijkingen altijd een proton-density-opname gemaakt worden. Verder is essentieel voor de beoordeling van de aanwezigheid van wittestofafwijkingen dat de T1-gewogen opnames volstrekt normaal zijn.

ouderen gevonden. Tabel 2 geeft uit een aantal onderzoeken een overzicht van het voorkomen van wittestofafwijkingen in de onderzoeksgroepen. Hoewel de gevonden verschillen niet altijd statistisch significant waren, wijzen de resultaten uit deze en andere studies (Coffey e.a. 1988, 1989; Brown e.a. 1992; Hickie e.a. 1995; Rabins e.a. 1991; Salloway e.a. 1996; Greenwald e.a. 1996, 1998; Woods e.a. 1995; De Groot e.a. 1999) in dezelfde richting: de kans op wittestofafwijkingen is bij patiënten met ouderdomsdepressies en vooral patiënten met laat-ontstane depressies hoger dan bij ouderen zonder depressies of patiënten met vroeg-ontstane depressies.

Hoewel er dus een duidelijk verband lijkt te bestaan, komen subcorticale en periventriculaire wittestofafwijkingen ook regelmatig voor bij niet-depressieve controlepersonen, patiënten

met vroeg-ontstane depressies en patiënten met een dementiesyndroom. Bovendien maken een aantal methodologische factoren het moeilijk de resultaten van de verschillende studies op hun juiste waarde te schatten. Zo ontbraken er controlegroepen of werd er uitsluitend gebruikgemaakt van retrospectieve informatie uit patiëntendossiers (Coffey e.a. 1988, 1989; Krishnan e.a. 1988; Hickie e.a. 1995; Woods e.a. 1995; Churchill e.a. 1991; Iliadaka e.a. 1996). Ook verschilden de onderzoeken in de mate waarin zij rekening hielden met mogelijke *confounders* voor het ontstaan van wittestofafwijkingen zoals leeftijd en de verschillende risicofactoren voor cerebrovasculaire pathologie (Zubenko e.a. 1990; Salloway e.a. 1996; Greenwald e.a. 1996; Miller e.a. 1994). Ten slotte gebruikten de onderzoekers verschillende methoden om de wittestofafwijkingen te scoren en

hanteerden ze uiteenlopende definities voor de leeftijdsgrens tussen vroeg-ontstane en laat-ontstane depressies (Coffey e.a. 1990; Zubenko e.a. 1990; Churchill e.a. 1991). Een groot gemis is verder dat de resultaten uitsluitend betrekking hebben op cross-sectioneel onderzoek. Bovendien ontbrak in alle gevallen een correlatie met post-mortem-onderzoek. Dit zou het inzicht in de pathogenese van de wittestofafwijkingen kunnen vergroten. Verder is bij de meeste onderzoeken sprake van een selectiebias omdat alleen klinische patiënten met een therapieresistente depressie werden onderzocht. Een grote bevolkingsstudie in Rotterdam en Zoetermeer vormde hierop een belangrijke uitzondering (De Groot e.a. 1999). Deze studie onderzocht de invloed van wittestofafwijkingen op de cognitie en de stemming onder thuiswonende ouderen. Uitgebreide subcorticale wittestofafwijkingen waren sterk gecorreleerd met de aanwezigheid van een depressie of depressieve symptomen. Deze werden gemeten met de Center of Epidemiologic Studies Depression Scale (CES-D). Voor deze klachten waren de meeste personen nog nooit onder behandeling geweest. Bovendien kwamen laat-ontstane depressies veel vaker voor bij personen met ernstige subcorticale wittestofafwijkingen in vergelijking met personen met minder uitgebreide subcorticale wittestofafwijkingen. In deze studie waren periventriculaire wittestofafwijkingen niet gecorreleerd met de aanwezigheid van depressieve symptomen. Ook andere onderzoeken laten zien dat ernstige, subcorticale wittestofafwijkingen mogelijk van groter belang zijn voor ouderdomsdepressies dan lichtere en/of periventriculaire wittestofafwijkingen (Hickie e.a. 1995; Krishnan e.a. 1997; O'Brien e.a. 1996; Figiel e.a. 1991; Coffey e.a. 1990; Brown e.a. 1992; Miller e.a. 1994; Greenwald e.a. 1996). Mogelijk dat ook het voorkomen van wittestofafwijkingen (links)frontaal in de hersenen een relatie heeft met ouderdomsdepressies (Greenwald e.a. 1998). Merkwaardigerwijs vonden Iiadata e.a. (1996) dat bij depressieve ouderen wittestofafwijkingen in het gebied van de pons vaker voorkwamen dan

bij niet-depressieve ouderen. Toch kan dit laatste gegeven relevant zijn, omdat de aanwezigheid van wittestofafwijkingen in het gebied van de pons een relatie lijkt te hebben met een slechtere uitkomst van een behandeling (zie voor een overzicht Heeren 2000).

EFFECTEN VAN WITTESTOFAFWIJINGEN OP DE KLINISCHE KENMERKEN VAN OUDERDOMSDEPRESSIES

Uit onderzoeken onder niet-depressieve en niet-demente ouderen blijkt dat wittestofafwijkingen boven een bepaalde drempel negatief gecorreleerd zijn met de aandacht, de snelheid van informatieverwerking, executieve functies (het uitvoeren van taken en handelingen), de neiging tot persevereren en de flexibiliteit waarmee cognitieve schemata kunnen worden ingeschakeld (Van Swieten e.a. 1996; Boone e.a. 1992; Breteler e.a. 1994). Verschillende onderzoekers keken daarom of wittestofafwijkingen ook invloed hebben op de symptomen en het beloop van de depressie en de cognitieve functies van patiënten met ouderdomsdepressies.

Psychotische verschijnselen ontbraken vaker bij depressieve patiënten met ernstige wittestofafwijkingen dan bij depressieve patiënten met weinig wittestofafwijkingen (Krishnan e.a. 1997), maar ander onderzoek kon geen relatie met de aanwezigheid van psychotische symptomen aantonen (O'Brien e.a. 1996). Anhedonie kwam vaker voor bij depressieve patiënten met ernstige wittestofafwijkingen dan bij depressieve patiënten met minder uitgebreide wittestofafwijkingen (Krishnan e.a. 1997). Er werd geen invloed gevonden van subcorticale wittestofafwijkingen op de ernst en de duur van depressies en evenmin op het aantal doorgemaakte depressieve episodes (O'Brien e.a. 1996). Subcorticale wittestofafwijkingen en laat-ontstane depressies waren geassocieerd met het ontstaan van een vasculair dementiesyndroom nadat de depressie in remissie was gegaan (Hickie e.a. 1997). Verder is relevant dat

TABEL 2 Frequentie van het voorkomen van wittestofafwijkingen bij depressieve patiënten ouder dan 55 jaar

Auteurs	Patiënten	Frequentie wittestofafwijkingen
Krishnan e.a. 1988	n = 12, EOD n = 23, LOD	PVH bij EOD 20% PVH bij LOD 72% statistisch significant verschil
Coffey e.a. 1990	n = 51, depressie n = 22, niet-depressieve controlepersonen	ernstige DWMH-patiënten 46% ernstige DWMH-controles 14% ernstige PVH-patiënten 57% ernstige PVH-controles 23% statistisch significant verschil
Zubenko e.a. 1990	n = 67, depressie n = 61, dement, niet depressief n = 44, niet-depressieve controlepersonen	DWMH- en PVH-depressieve patiënten 41,8% DWMH- en PVH-demente patiënten 39,3% DWMH- en PVH-controles 18,2%
Churchill e.a. 1991	n = 14, EOD n = 33, LOD	DWMH en PVH EOD 64% DWMH en PVH LOD 82%
Figiel e.a. 1991	n = 9, EOD n = 10, LOD	totale DWMH EOD 67% totale DWMH LOD 80% ernstige DWMH LOD 11% ernstige DWMH LOD 60% statistisch significant verschil
Miller e.a. 1994	n = 19, depressie n = 16, ziekte van Alzheimer n = 23, niet-depressieve en niet-demente controlepersonen	ernstige DWMH-depressieve patiënten 21% ernstige DWMH-Alzheimer patiënten 19% ernstige DWMH-controles 9% ernstige PVH-depressieve patiënten 16% ernstige PVH-Alzheimer patiënten 37% ernstige PVH-controles 17% geen statistisch significante verschillen
Iiadaka e.a. 1996	n = 30, depressie n = 30, niet-depressieve controlepersonen	DWMH-patiënten 90% DWMH-controles 87% PVH-patiënten 87% PVH-controles 70% geen statistisch significante verschillen
Lesser e.a. 1996	n = 35, EOD n = 60, LOD n = 165, niet-depressieve controlepersonen	ernstige DWMH EOD 0% ernstige DWMH LOD 17% ernstige DWMH-controles 6% statistisch significant verschil
O'Brien e.a. 1996	n = 43, EOD n = 18, LOD n = 68, ziekte van Alzheimer, niet-depressief n = 40, niet-depressieve controlepersonen	ernstige DWMH-depressieve patiënten 27% ernstige DWMH-Alzheimer patiënten 15% ernstige DWMH-controles 8% ernstige PVH-depressieve patiënten 28% ernstige PVH-Alzheimer patiënten 16% ernstige PVH-controles 15% statistisch significant verschil

n = aantal onderzochte patiënten in de diverse groepen; EOD = vroeg-ontstane depressie; LOD = laat-ontstane depressie; DWMH = wittestofafwijkingen in de subcorticale witte stof; PVH = wittestofafwijkingen in periventriculaire witte stof; statistisch significant verschil = verschil frequentie wittestofafwijkingen voor de in de tabel aangegeven groep statistisch significant

hogere leeftijd en de diagnose depressie onafhankelijke voorspellers waren voor de aanwezigheid van subcorticale wittestofafwijkingen terwijl de aanwezigheid van hypertensie dit niet was (O'Brien e.a. 1996).

Uit onderzoek naar de invloed van wittestofafwijkingen op de cognitieve functies bleek dat het ophalen van informatie (de *recall*) bij depressieve patiënten met veel subcorticale wittestofafwijkingen sterker gestoord was dan bij depressieve patiënten met weinig wittestofafwijkingen (Salloway e.a. 1996; Jenkins e.a. 1998; Cahn e.a. 1996). Verder waren in het onderzoek van Salloway e.a. (1996) en Cahn e.a. (1996) diverse geheugenfuncties bij depressieve patiënten met veel wittestofafwijkingen sterker gestoord dan bij depressieve patiënten met weinig wittestofafwijkingen. De psychomotore snelheid was verminderd bij depressieve patiënten met veel wittestofafwijkingen in vergelijking met depressieve patiënten met weinig wittestofafwijkingen (Hickie e.a. 1995), maar niet bij depressieve patiëntengroepen uit de onderzoeken van Salloway e.a. (1996) en Cahn e.a. (1996). Bij patiënten met laat-ontstane depressies gingen uitgebreide, subcorticale wittestofafwijkingen gepaard met slechtere scores op tests voor de executieve vaardigheden in vergelijking met patiënten met vroeg-ontstane depressies en minder uitgebreide wittestofafwijkingen (Lesser e.a. 1996; Salloway e.a. 1996). Salloway e.a. (1996) toonden in hun onderzoek een negatieve invloed aan van ernstige subcorticale wittestofafwijkingen op de verbale fluency. Ten slotte is relevant dat bij depressieve patiënten met ernstige wittestofafwijkingen de algemene dagelijkse levensverrichtingen (ADL) sterker beperkt waren dan bij depressieve patiënten met minder uitgebreide wittestofafwijkingen (Cahn e.a. 1996; Krishnan e.a. 1997).

Er bestaat dus een duidelijk verband tussen het voorkomen van wittestofafwijkingen en de aanwezigheid van cognitieve stoornissen bij depressieve ouderen. Bovendien is de aanwezigheid van wittestofafwijkingen mogelijk een voorbode van de ontwikkeling van een vasculair

dementiesyndroom. De effecten van wittestofafwijkingen op de depressiesymptomen zijn voornog minder duidelijk.

BESCHOUWING

De witte stof speelt een essentiële rol bij de verbinding tussen de hersengebieden met grijze stof. De witte stof vormt door de myelinisatie een snelheidsbepalende stap in het informatieverwerkend systeem. De (pre)frontale cortex, de basale kernen en de thalamus zijn met elkaar verbonden in subcortico-frontale circuits. Op grond van dierexperimenteel en klinisch onderzoek wordt verondersteld dat laesies in verschillende subcortico-frontale circuits een rol kunnen spelen bij het ontstaan van stoornissen in de cognitie en de emotie (Cummings 1993; Mesulam 1990). Alexopoulos e.a. (1997) veronderstellen dat wittestofafwijkingen de functie van striato-pallido-thalamo-corticale netwerken kunnen ontregelen. Dit zou bijdragen aan het ontstaan van een depressie.

Wittestofafwijkingen zijn bij oudere depressieve patiënten klinisch relevant, zonder dat de precieze betekenis van wittestofafwijkingen voor ouderdomsdepressies op dit moment vaststaat. Vooral ernstige subcorticale wittestofafwijkingen kunnen gepaard gaan met cognitieve stoornissen of beperkingen in ADL-functies. Bovendien verminderen uitgebreide subcorticale wittestofafwijkingen de kans op een succesvolle behandeling (zie voor een overzicht Heeren 2000). Maar er zal meer onderzoek nodig zijn om de invloed van wittestofafwijkingen op ouderdomsdepressies alsmede hypothesen zoals die van Alexopoulos e.a. (1997) te verhelderen.

Toekomstig onderzoek met andere beeldvormende technieken zoals functionele MRI, MR-spectroscopie of PET-technieken is wellicht in staat aan te tonen dat wittestofafwijkingen de functies van subcortico-frontale circuits inderdaad verstoren. Verder zal post-mortem-onderzoek inzicht moeten geven in de pathogenese en de neuropathologische betekenis van wittestof-

afwijkingen bij ouderdomsdepressies. Hopelijk kan follow-uponderzoek de klinische betekenis van wittestofafwijkingen voor ouderdomsdepressies verder in kaart brengen.

De resultaten van de onderzoeken naar de klinische effecten van wittestofafwijkingen maken het aannemelijk dat er een groep oudere patiënten is bij wie voornamelijk subcorticale en frontale hersenfuncties ontregeld zijn. Het is niet goed bekend op welke wijze bij deze patiënten affectieve symptomen ontstaan. Misschien dat als gevolg van subcortico-frontale functiestoornissen de verwerking van levensgebeurtenissen niet goed verloopt doordat de noodzakelijke psychologische flexibiliteit ontbreekt. Mogelijk dat de verklaring moet worden gezocht in een verstoring door wittestofafwijkingen van andere dan de subcortico-frontale netwerken, zoals die tussen het striatum en de verschillende limbische hersenstructuren (Hickie & Scott 1998). Ook zouden wittestofafwijkingen de verbindingen tussen de subcortico-frontale netwerken en de periventriculair gelegen kerngebieden in de pons, zoals de noradrenerge locus coeruleus en de serotonerge raphe-kernen, kunnen aantasten waardoor uiteindelijk affectieve symptomen ontstaan.

Er is een beperkte ondersteuning uit empirisch onderzoek voor de theoretische betekenis van wittestofafwijkingen voor ouderdomsdepressies. Toch hebben de effecten van wittestofafwijkingen op de uitkomst van een behandeling en de mogelijke relatie van wittestofafwijkingen met cerebrovasculaire pathologie al belangrijke praktische betekenis voor het beleid bij ouderdomsdepressies (Heeren 2000).

LITERATUUR

Alexopoulos, G.S., Meyers, B.S., Young, R.C., e.a. (1997). 'Vascular depression' hypothesis. *Archives of General Psychiatry*, 54, 915-922.

Boone, K.B., Miller, B.L., Lesser, I.M., e.a. (1992). Neuropsychological correlates of white-matter lesions in healthy elderly subjects: A threshold effect. *Archives of Neurology*, 49, 549-554.

Breteler, M.B.B., van Amerongen, N.M., van Swieten, J.C., e.a. (1994).

Cognitive correlates of ventricular enlargement and cerebral white matter lesions on magnetic resonance imaging, the Rotterdam study. *Stroke*, 25, 1109-1115.

- Brown, F.W., Lewine, R.J., Hudgins, P.A., e.a. (1992). White matter hyperintensity signals in psychiatric and nonpsychiatric subjects. *American Journal of Psychiatry*, 149, 620-625.
- Cahn, D.A., Malloy, P.F., Salloway, S., e.a. (1996). Subcortical hyperintensities on MRI and activities of daily living in geriatric depression. *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*, 8, 404-411. *Biological Psychiatry*, 44, 592-599.
- Churchill, C.M., Priolo, C.V., Nemeroff, C.B., e.a. (1991). Occult subcortical magnetic resonance findings in elderly depressives. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 6, 213-216.
- Coffey, C.E., Figiel, G.S., Djang, W.T., e.a. (1988). Leukoencephalopathy in elderly depressed patients referred for ECT. *Biological Psychiatry*, 24, 143-161.
- Coffey, C.E., Figiel, G.S., Djang, W.T., e.a. (1989). White matter hyperintensity on magnetic resonance imaging: Clinical and neuroanatomic correlates in the depressed elderly. *Journal of Neuropsychiatry*, 1, 135-144.
- Coffey, C.E., Figiel, G.S., Djang, W.T., e.a. (1990). Subcortical hyperintensity on magnetic resonance imaging: A comparison of normal and depressed elderly subjects. *The American Journal of Psychiatry*, 147, 187-189.
- Cummings, J.L. (1993). Frontal-subcortical circuits and human behavior. *Archives of Neurology*, 50, 873-880.
- Fazekas, F., Kleinert, R., Offenbacher, H., e.a. (1993). Pathologic correlates of incidental MRI white matter signal hyperintensities. *Neurology*, 43, 1683-1689.
- Fazekas, F., Schmidt, R., & Kleinert, R. (1998). The neuropathology of white matter changes in normal aging. In W. Fazekas, R. Schmidt & A. Alavi (red.), *Neuroimaging of normal aging and uncommon causes of dementia* (pp. 27-46). The Netherlands: ICG Publications.
- Figiel, G.S., Ranga Rama Krishnan, K., Murali Doraiswamy, P., e.a. (1991). Subcortical hyperintensities on brain magnetic resonance imaging: A comparison between late age onset and early onset elderly depressed subjects. *Neurobiology of Aging*, 26, 245-247.
- Greenwald, B.S., Kramer-Ginsberg, E., Ranga Rama Krishnan, K., e.a. (1996). MRI signal hyperintensities in geriatric depression. *American Journal of Psychiatry*, 153, 1212-1215.
- Greenwald, B.S., Kramer-Ginsberg, E., Ranga Rama Krishnan, K., e.a. (1998). Neuroanatomic localization of magnetic resonance signal hyperintensities in geriatric depression. *Stroke*, 29, 613-617.

- Groot, J.C. de, Leeuw, F.-E. de, Oudkerk, M., e.a. (1999). Cerebral white matter lesions and depression. In J.C. de Groot, *Consequences of cerebral white matter lesions: A longitudinal population-based MRI-study*. Dissertatie Erasmus Universiteit Rotterdam.
- Heeren, T.J. (2000). De etiologie van depressie op oudere leeftijd: de vasculaire-depressiehypothese. *Tijdschrift voor Psychiatrie*, 42, 605-611.
- Hickie, I., Scott, E., Mitchell, P., e.a. (1995). Subcortical hyperintensities on magnetic resonance imaging: Clinical correlates and prognostic significance in patients with severe depression. *Biological Psychiatry*, 37, 151-160.
- Hickie, I., Scott, E., Wilhelm, K., e.a. (1997). Subcortical hyperintensities on magnetic resonance imaging in patients with severe depression - A longitudinal evaluation. *Biological Psychiatry*, 42, 367-374.
- Hickie, I., & Scott, E. (1998). Late-onset depressive disorders: A preventable variant of cerebrovascular disease? *Psychological Medicine*, 28, 1007-1013.
- Iidaka, T., Nakajima, T., Kawamoto, K., e.a. (1996). Signal hyperintensities on brain magnetic resonance imaging in elderly depressed patients. *European Neurology*, 36, 293-299.
- Jenkins, M., Malloy, P., Salloway, S., e.a. (1998). Memory processes in depressed geriatric patients with and without subcortical hyperintensities on MRI. *Journal of Neuroimaging*, 8, 20-26.
- Krishnan, K.R.R., Goli, V., Ellinwood, E.H., e.a. (1988). Leukoencephalopathy in patients diagnosed as major depressive. *Biological Psychiatry*, 23, 519-522.
- Krishnan, K.R.R., Hays, J.C., & Blazer, D.G. (1997). MRI-defined vascular depression. *American Journal of Psychiatry*, 154, 497-501.
- Lesser, I.M., Boone, K.B., Mehlinger, M., e.a. (1996). Cognition and white matter hyperintensities in older depressed patients. *American Journal of Psychiatry*, 153, 1280-1287.
- Loeb, C. (1995). Dementia due to lacunar infarction: A misnomer or a clinical entity? *European Neurology*, 35, 187-192.
- Mantyla, R., Aronen, H.J., Salonen, O., e.a. (1999). Magnetic resonance imaging white matter hyperintensities and mechanism of stroke. *Stroke*, 30, 2053-2058.
- Mesulam, M.-M. (1990). Large-scale neurocognitive networks and distributed processing for attention, language, and memory. *Annals of Neurology*, 28, 597-613.
- Miller, D.S., Kumar, A., Yousem, D.M., e.a. (1994). MRI high-intensity signals in late-life depression and Alzheimer's disease. *American Journal of Psychiatry*, 2, 332-337.
- O'Brien, J., Desmond, P., Ames, D., e.a. (1996). A magnetic resonance imaging study of white matter lesions in depression and Alzheimer's disease. *British Journal of Psychiatry*, 168, 477-485.
- Pantoni, L., & Garcia, J.H. (1995). The significance of cerebral white matter abnormalities 100 years after Binswanger's report, a review. *Stroke*, 26, 1293-1301.
- Rabins, P.V., Pearlson, G.D., Aylward, E., e.a. (1991). Cortical magnetic resonance imaging changes in elderly inpatients with major depression. *American Journal of Psychiatry*, 148, 617-620.
- Salloway, S., Malloy, P., Kohn, R., e.a. (1996). MRI and neuropsychological differences in early- and late-life-onset geriatric depression. *Neurology*, 46, 1567-1574.
- Scheltens, Ph., Erkinjuntti, T., Leys, D., e.a. (1998). White matter changes on CT and MRI: An overview of visual rating scales. *European Neurology*, 39, 80-89.
- Swieten, J.C. van, Staal, S., Kapelle, L.J., e.a. (1996). Are white matter lesions directly associated with cognitive impairment in patient with lacunar infarcts? *Journal of Neurology*, 243, 196-200.
- Woods, B.T., Brennan, S., Yurgelun-Todd, D., e.a. (1995). MRI-abnormalities in major psychiatric disorders: An exploratory comparative study. *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*, 7, 49-53.
- Zubenko, G.S., Sullivan, P., Nelson, J.P., e.a. (1990). Brain imaging abnormalities in mental disorders of late life. *Archives of Neurology*, 47, 1107-1111.

AUTEURS

F.B. VAN DER WURFF, A.T.F. BEEKMAN, D.J. VELTMAN en W.J.G. HOOGENDIJK zijn psychiater bij de GGZ Buitenamstel, locatie Valeriuskliniek, Valeriusplein 9, 1075 BG Amsterdam.

PH. SCHELTENS is neuroloog in het Academisch Ziekenhuis Vrije Universiteit, De Boelelaan 1117, 1081 HV Amsterdam.

H.C. WEINSTEIN is neuroloog bij het Sint Lucas Andreas Ziekenhuis, Postbus 9243, 1006 AE Amsterdam.

Correspondentieadres: F.B. van der Wurff, GGZ Buitenamstel, locatie Valeriuskliniek, Valeriusplein 9, 1075 BG Amsterdam.

Geen strijdige belangen medegedeeld.

Het artikel werd voor publicatie geaccepteerd op 18-11-1999.

SUMMARY

The influence of white matter lesions on geriatric depressions – F.B. van der Wurff, A.T.F. Beekman, D.J. Veltman, W.J.G. Hoogendijk, Ph. Scheltens, H.C. Weinstein –

BACKGROUND White matter lesions are recognisable as hyperintense lesions on Magnetic Resonance Imaging. These white matter lesions occur regularly in depressed elderly, especially in those with a late-onset depression. However, the relevance of white matter lesions for late-life depression remains obscure. They also occur in the non-depressive elderly.

AIMS This review article describes the relevance of white matter lesions of the brain for the aetiology, the symptomatology and the course of depression in the elderly.

METHODS Articles considering the relation between white matter lesions and late-life depressions were selected by means of a search in Medline.

RESULTS White matter lesions can influence the symptoms of late-life depressions. Especially subcortical white matter lesions seriously affect the outcome of late-life depressions.

CONCLUSIONS The presence of white matter lesions has major consequences for the treatment of late-life depressions.

[TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 42 (2000) 8, 595-604]

KEYWORDS early-onset depression, geriatric depression, late-onset depression, MRI, review, white matter lesions