

Neurale netwerken bij depressie op latere leeftijd

T. Baert, T. Vande Castele, F. Bouckaert, M. Vandenbulcke

- Achtergrond** Een depressieve stoornis gaat gepaard met activiteits- en connectiviteitsveranderingen in diverse hersennetwerken die correleren met het klinische beeld. Aangezien depressie op latere leeftijd (LLD) een meer chronisch en recidiverend verloop heeft, rijst de vraag of structurele hersenenveranderingen deze netwerkdisfuncties in de hand werken. Dankzij recente evoluties in hersenbeeldvorming kunnen we neurale netwerken bij LLD op verschillende niveaus onderzoeken.
- Doel** Een overzicht bieden van structurele, functionele en moleculaire veranderingen bij LLD aan de hand van beeldvormingsstudies.
- Methode** Narratieve review.
- Resultaten** De neurobiologie van LLD omvat specifieke grijze- en wittestofafwijkingen, alsook veranderingen in drie neurale netwerken die gecorreleerd kunnen worden met de symptomen. Bij een deel van de patiënten zijn er tekenen van versnelde of pathologische hersenveroudering, wat een mogelijke neurobiologische verklaring biedt voor een verminderde behandelrespons.
- Conclusie** Beeldvormingsstudies wijzen op verschillende neurobiologische veranderingen die mede aan de basis liggen van netwerkdisfuncties bij LLD.

Depressie is één van de frequentste psychische aandoeningen bij ouderen. Naar schatting 5% van de volwassenen ouder dan 60 jaar voldoet aan de DSM-5-criteria voor een depressieve stoornis en tot 18% van de ouderen vertoont depressieve symptomen.^{1,2} De prevalentie neemt volgens de WHO wereldwijd toe, vooral in landen met lage inkomens.³ In de wetenschappelijke literatuur vormt depressie bij patiënten boven de leeftijd van 60 jaar een aparte nosologische entiteit: *late life depression* (LLD).

Deze groep omvat enerzijds oudere personen met een depressie die reeds voor de leeftijd van 60 jaar een depressie doormaakten (vroeg ontstane depressie). Bij een tweede subgroep manifesteert de eerste episode zich pas na de leeftijd van 60 jaar (laat ontstane depressie). LLD omvat dus beide groepen, maar het is vooral de laatste groep die zich klinisch en etiologisch onderscheidt van een depressieve stoornis op jongere leeftijd. Een depressieve of angstige stemming is vaak minder manifest. Apathie komt vaak voor, in combinatie met psychomotorische symptomen, hypochondrische angst, somatische klachten en opvallende cognitieve beperkingen.^{1,4} Bij meer dan 50% van de 60-plussers met depressie is bij neuropsychologisch onderzoek sprake van een

lichte cognitieve stoornis.⁵ LLD vormt een therapeutische uitdaging wegens het hoge risico op terugval, de frequente somatische comorbiditeit en een verhoogde mortaliteit, onafhankelijk van suicide.^{2,6,7} Ten slotte is er een duidelijk verhoogd risico op latere dementie.⁸ De identificatie van grootschalige corticale hersennetwerken in de laatste twee decennia leidde tot de formulering van een neuraalnetwerkmodel voor depressieve stoornis en LLD.^{9,10} Dit model steunt op studies met functionele beeldvorming en verbindt kenmerkende symptomen met abnormale activiteit en connectiviteit binnen en tussen drie grote netwerken. Specifiek bij LLD neemt men aan dat structurele hersenveranderingen in de grijze en witte stof bijdragen tot deze netwerkdisfuncties. Deze structurele veranderingen treden onder meer op als gevolg van vasculaire, neurodegeneratieve en inflammatoire processen, maar de respectieve bijdrage van elk van deze processen aan de symptomen van LLD en hun impact op netwerkfuncties is nog onderwerp van onderzoek.^{11,12}

In deze review geven we eerst een overzicht van de meest gerapporteerde veranderingen op structurele, functionele en moleculaire hersenbeeldvorming. We gaan daarbij na hoe veranderingen in een bepaald

AUTEURS

Toon Baert, arts in opleiding tot psychiater, UPC KU Leuven, Leuven.

Thomas Vande Casteele, arts in opleiding tot psychiater en doctoraatsonderzoeker, UPC KU Leuven, Leuven.

Filip Bouckaert, psychiater en hoofdarts, UPC KU Leuven, en hoogleraar Psychiatrie, KU Leuven, Leuven Brain Institute, departement Neurowetenschappen, Neuropsychiatrie, Leuven.

Mathieu Vandenbulcke, psychiater, UPC KU Leuven, en hoogleraar Psychiatrie, KU Leuven, Leuven Brain Institute, departement Neurowetenschappen, Neuropsychiatrie, Leuven.

Correspondentie

Toon Baert (toon.baert@student.kuleuven.be).

Geen strijdige belangen meegedeeld.

Het artikel werd voor publicatie geaccepteerd op 4-10-2023.

Citeren

Tijdschr Psychiatr. 2023;65(10):624-628

netwerk of in een bepaalde regio in verband staan tot LLD-symptomen. Ten slotte verkennen we hoe het netwerkmodel te rijmen valt met hypothesen over de neurobiologie van LLD.

Structurele beeldvorming

Structurele hersenveranderingen eigen aan veroudering zijn vaak meer uitgesproken aanwezig bij LLD. In een meta-analyse werden significant kleinere volumes van de grijze stof gevonden in de orbitofrontale cortex (OFC), de hippocampus, het putamen en de thalamus in vergelijking met personen uit controlegroepen. Verschillende studies met kleine studiepoulaties suggereren dat LLD tevens gepaard gaat met kleinere volumes van de cortex cingularis anterior (ACC), het striatum en de amygdala.^{13,14} Deze structuren maken deel uit van frontolimbische en corticostriatale circuits die een rol spelen bij respectievelijk gemotiveerd gedrag en de integratie van emotie en motoriek. Bij ouderen met depressie zijn kleinere ACC-volumes verbonden met het vóórkomen van apathie.¹⁵

Een kleiner hippocampusvolume is veruit de meest gerepliceerde grijzestofverandering bij LLD.¹⁴ Mogelijk is dit geassocieerd met de tijdsduur van een niet-behandelde depressie.^{14,16,17} In twee studies vond men een positief verband tussen hippocampusvolume en de leeftijd tijdens de eerste depressieve episode,^{16,17} wat de suggestie wekt dat een kleiner hippocampusvolume een specifiek kenmerk is van LLD. In een andere studie vond men geen significant verschil tussen ouderen met een vroege of late eerste episode.¹⁸

Een tweede structureel kenmerk betreft abnormaliteiten van de witte stof, die op twee manieren worden gevisualiseerd. Bekend zijn de hyperintense wittestofsignalen op T₂-gewogen of FLAIR-MRI-sequenties die manifestaties zijn van vasculaire aandoeningen (FLAIR: *fluid-attenuated inversion recovery*). LLD is geassocieerd met een groter totaalvolume van hyperintensiteiten in de diepe en periventriculaire witte stof.¹⁴

Men vermoedt dat deze hyperintensiteiten onderbrekingen vormen op het verloop van corticosubcorticale circuits. Deze aanname vindt ondersteuning in moderne tractografiestudies waarbij men de microscopische structuur van wittestofbanen onderzoekt en de mate van structurele connectiviteit tussen regio's nagaat. LLD is geassocieerd met een gedaalde wittestofintegriteit in het cingulum, het corpus callosum alsook frontolimbische en corticostriatale banen.^{1,14} Wittestofhyperintensiteiten treffen bij LLD vaak de fasciculus uncinatus, een belangrijke frontolimbische baan die de prefrontale cortex verbindt met de amygdala. Deze hyperintensiteiten gaan gepaard met executieve disfunctie.¹⁹ De uitgebreidheid van wittestofhyperintensiteiten heeft een voorspellende waarde voor de ernst van cognitieve symptomen en werd in sommige studies geassocieerd met een slechtere respons op antidepressiva.^{20,21}

Functionele beeldvorming

Bij studies met functionele MRI-studies brengt men typisch hersenregio's in beeld die actief zijn bij het uitvoeren van een bepaalde taak (*taakgebaseerde fMRI*). Van recentere datum is de beeldvormingstechniek waarbij men de spontane activiteit van verschillende regio's onderzoekt (*resting-state-fMRI*). Dit onderzoek leidde tot het concept van een 'neuraal netwerk' als een groep hersenregio's die in hoge mate gelijktijdige spontane activiteit vertonen. De mate waarin de activiteit tussen regio's onderling correleert, wordt uitgedrukt als de 'intrinsic functionele connectiviteit'. Op deze wijze werden tien grootschalige netwerken geïdentificeerd waarvan er drie betrokken zijn bij LLD.

Het frontopariëtale netwerk (FPN), bestaande uit de dorsolaterale prefrontale cortex (dlPFC), de dACC en de posterieure pariëtale cortex, is betrokken bij executieve functies, emotieregulatie en volgehouden aandacht.²² Een meta-analyse toonde dat men met een verminderde functionele connectiviteit binnen het FPN individuen met een depressieve stoornis van alle leeftijden kan

differentiëren van gezonde proefpersonen.²³ Een taakgebaseerde MRI-studie toonde echter een grotere FPN-disfunctie aan bij ouderen met depressie in vergelijking met een jongere controlegroep. Dit verklaart mogelijk de hoge frequentie van een dysexecutief syndroom bij LLD (bij 30 tot 40% van de patiënten).²²

Het *defaultmoden*netwerk (DMN) bestaat voornamelijk uit mediale structuren zoals de mediale prefrontale cortex, de precuneus en de cortex cingularis posterior. Het netwerk is actief tijdens dagdromen en ruminatie, maar ook bij metacognitieve processen als *theory of mind* en morele besluitvorming.

DMN- en FPN-activiteit staan als een ‘wipwap’ in een omgekeerde verhouding: het ene gaat ‘offline’ wanneer het andere actief is.²⁴ Verschillende auteurs nemen aan dat depressie gepaard gaat met hyperactiviteit van het DMN en verbinden dit met de verhoogde neiging tot ruminatie en negatieve zelfideatie.^{21,22} Bij een positron-emissietomografie(PET)-studie registreerde men inderdaad een verhoogd glucoseverbruik in posterieure regio's van het DMN bij LLD.¹⁰ Taakgebaseerde fMRI-studies ondersteunen deze aanname en tonen een verminderde spontane deactivatie van het DMN bij het uitvoeren van taken en het bekijken van negatieve beelden.^{9,10} *Resting-state*-fMRI-studies bij LLD leveren tegenstrijdige resultaten waarbij men zowel verhoogde als verlaagde functionele connectiviteit tussen de regio's van het DMN rapporteerde.^{9,25}

Ten slotte wijzen meerdere studies op betrokkenheid van het *saliencen*netwerk (SN), gevormd door de rechter anterieure insula en de dACC. Het staat in verbinding met de amygdala en werkt als een soort dirigent die intern en extern emotioneel opvallende stimuli ‘selecteert’. Bij depressie treedt een aandachtsverschuiving op naar negatieve emotionele stimuli, leidend tot negatieve ideeën over zichzelf, het verleden en de toekomst. Deze aandachtsbias correleert met een verminderde connectiviteit tussen SN en het FPN.² Door interactie met het FPN, DMN en de nucleus accumbens speelt het SN eveneens een belangrijke rol bij gemotiveerd gedrag.⁹ Apathie bij LLD is dan ook verbonden met een verlaagde intrinsieke connectiviteit binnen het SN en een veranderde connectiviteit met de nucleus accumbens, het FPN en DMN.²⁶

Functionele veranderingen in deze drie netwerken komen voor bij depressie op alle leeftijden. Het is nog niet duidelijk of deze disfuncties kwantitatief en kwalitatief anders zijn bij LLD en wat de invloed is van verouderingsprocessen. Normale veroudering gaat gepaard met een reorganisatie van neurale netwerken: de intrinsieke connectiviteit van netwerken neemt af, terwijl de functionele verbondenheid *tussen* netwerken (extrinsieke connectiviteit) toeneemt.² Of deze connectiviteitsveranderingen een uiting zijn van verminderde netwerkefficiëntie en de netwerken a priori vatbaarder maken voor disfunctie, dan wel compensatiemechanismen zijn van een verouderend brein, blijft nog onderwerp van onderzoek.

Moleculaire beeldvorming

De consistente bevinding van een gedaald hippocampusvolume en het verhoogd risico op latere demencie leidde tot de hypothese dat LLD een vroege manifestatie is van een neurodegeneratieve aandoening, meer specifiek van alzheimerdementie.²⁷ Om deze hypothese te testen trachtte men met verschillende PET-studies een correlatie op te sporen tussen LLD en de aanwezigheid van abnormaal amyloïd- of tau-eiwit (biomarkers van de ziekte van Alzheimer).

De resultaten daarvan zijn niet consistent. In één studie beschreef men een tweemaal hoger voorkomen van depressie bij cognitief gezonde ouderen met een verhoogde taubelasting (n = 301),²⁸ maar de associatie tussen depressieve stoornis en taubelasting werd niet gevonden in een meta-analyse.²⁹

Voor het amyloïdeiwit zijn de resultaten nog uiteenlopend. In twee longitudinale studies bij cognitief gezonde ouderen vond men een positief verband tussen de scoretoename op de geriatrische depressieschaal (GDS) en de amyloïdbelasting bij aanvang.^{30,31} Bij een studiepopulatie patiënten met depressie werden echter gelijke of zelfs verlaagde amyloïdwaarden gevonden ten opzichte van controlepersonen.^{28,32} In een studie van onze Leuvense groep vonden we bovendien dat kleinere hippocampusvolumes bij LLD onafhankelijk waren van amyloïdbelasting.²⁷ Met deze laatste bevinding komt de hypothese van LLD als prodromale manifestatie van alzheimerdementie deels op de helling staan.

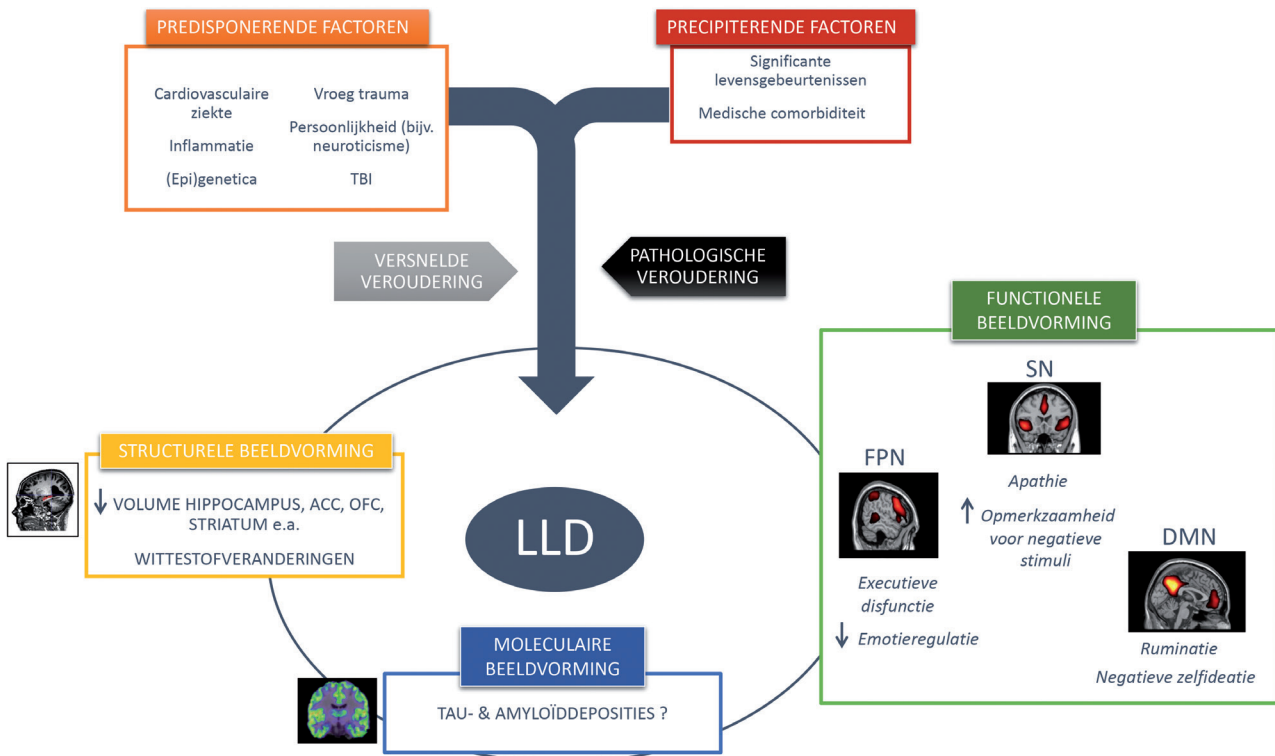
Deze tegenstrijdige bevindingen zijn op het eerste gezicht raadselachtig. Studies in een klinische populatie met een diagnose van depressieve stoornis tonen minder vaak positieve bevindingen dan bevolkingsstudies in de algemene ouderenpopulatie waarbij depressieve symptomen worden gemeten aan de hand van vragenlijsten. Dit verschil in studieopzet is relevant. Het is immers mogelijk dat een verhoogde tau- of amyloïdbelasting in de bevolkingsstudies wijst op een preklinische alzheimerdementie geassocieerd met lichte depressieve symptomen, terwijl een depressieve stoornis op latere leeftijd een primair psychiatrische aandoening is onafhankelijk van neurodegeneratie.

Discussie

Verskillende modellen

Het neuraalnetwerkmodel is een poging tot synthese van de beschreven structurele, functionele en moleculaire hersenveranderingen bij LLD (**figuur 1**). Het samenspel van predisponerende en precipiterende factoren maakt iemand vatbaar voor LLD. Verscheidene hersenveranderingen kunnen volgens dit model vervolgens bijdragen tot netwerkdisfuncties. Zo zouden corticale afwijkingen bij LLD, inclusief amyloïd- en tau-depositie, het functioneren van het FPN, het DMN en het SN kunnen verstoren.^{7,14} Anderen beschouwen LLD als een ‘disconnectiesyndroom’ waarbij zij de invloed van microvasculaire wittestofletsels benadrukken.^{14,33} Deze

Figuur 1. Het netwerkmodel van depressie op latere leeftijd (LLD)



Het samenspel van predisponerende en precipiterende factoren maakt iemand vatbaar voor LLD. Versnelde en pathologische hersenveroudering verlagen daarbij mogelijk de drempel voor netwerkdisfunctioneren en depressieve symptomen. LLD gaat gepaard met specifieke veranderingen op drie beeldvormingsmodaliteiten; opmaak figuur naar Szymkowicz e.a.,² het MRI-beeld van de hippocampus naar De Winter e.a.,²⁷ fMRI-beelden naar Heine e.a.⁴¹ en PET-beeld naar Holmes e.a.⁴² ACC: cortex cingularis anterior; CSC: corticostriataal circuit; DMN: defaultmoden netwerk; FPN: frontopariëtaal netwerk; OFC: orbitofrontale cortex; SN: salicenenetwerk; TBI: traumatisch hersenletsel.

letsels kunnen zowel de drie netwerken als de regio's die verbindingen vormen tussen deze netwerken treffen, resulterend in respectievelijk intrinsieke en extrinsieke functionele connectiviteitsdalingen.³⁴

In deze logica leiden veranderingen van grijze en witte stof in bepaalde regio's dus tot netwerkdisfuncties die correleren met bepaalde LLD-symptomen. Maar de causaliteit die hier gesuggereerd wordt, lijkt te eenvoudig. De kliniek leert ons dat structurele hersenveranderingen bij veroudering niet noodzakelijkerwijs leiden tot cognitieve of affectieve symptomen. Dit zou verband kunnen houden met compensatoire mechanismen die normale hersenfunctie in stand houden bij veroudering. Resultaten van een geavanceerde connectiviteitsstudie bij gezonde ouderen suggereren dat structurele onderbrekingen in de witte stof gedeeltelijk 'omzeild' worden door nieuwe meerstapsverbindingen tussen regio's, zodat het functioneel connectiviteitsverlies beperkt blijft.³⁵ Het is mogelijk dat dergelijke neuroplastische compensatiemechanismen minder optreden bij LLD. Zo zouden we kunnen begrijpen waarom grijze- en witte stofveranderingen wel correleerden met cognitieve symptomen in een studiegroep bestaande uit ouderen

met depressie, maar niet bij leeftijdsgenoten zonder depressie.¹⁹

Dit relatief tekort aan neurale compensatiemechanismen kan men beter begrijpen met het concept 'versnelde veroudering'. Hierbij treden biologische verouderingstekens op MRI (corticale atrofie, verhoogd ventrikelvolume en wittestofveranderingen) meer uitgesproken op dan verwacht op basis van kalenderleeftijd.³⁶ Versnelde veroudering is een manifestatie van cellulaire verouderingsprocessen zoals oxidatieve stress en verkorte telomeerlengte. Sommige onderzoekers onderscheiden dit nog van 'pathologische veroudering' waarin cerebrale depositie van amyloïd- en tau-eiwit optreedt.² Versnelde en pathologische veroudering verhogen de vatbaarheid voor depressie door de weerslag op neurale netwerken (zie **figuur 1**). Daar staat tegenover dat herhaalde stressoren of meerdere depressieve episodes fysiologische processen kunnen ontregelen die in normale omstandigheden homeostase bewaren, zoals neurotrofe eiwitten, activiteit van de hypothalamus-hypofyse-bijnieras (HPA-as), immuniteit en het circadiane ritme, waardoor het cerebraal verouderingsproces versnelt.

Kortom, depressie is biologisch gezien een toestand van chronische stress die structurele hersenveranderingen kan veroorzaken of versterken. Deze ‘stresshypothese’ wordt gestut door studies die chronische depressieve symptomen konden associëren met kleinere hippocampusvolumes en grotere volumes van wittestofhyperintensiteiten.^{37,38} Vermoedelijk speelt versnelde veroudering een belangrijke rol in het ontregelen van netwerken bij LLD, waarbij neuroplastische compensatiemechanismen minder kans krijgen. Zelfs na remissie zouden structurele veranderingen als gevolg van versnelde of pathologische veroudering neurale netwerken vatbaarder maken voor verstoringen door stressblootstelling, wat mede het verhoogd recidiefrisico en de verminderde respons op antidepressiva bij ouderen zou kunnen verklaren.^{39,40}

Inconsistente bevindingen

In deze review kwamen meermaals inconsistente bevindingen aan bod. Hier zijn minstens twee mogelijke redenen voor. Ten eerste verricht men beeldvormingsstudies vaak met kleine studiepopulaties en dus hebben deze beperkte statistische power. De niet-systematische opzet van deze review vormt dan ook een beperking; specifieke tegenstrijdige bevindingen zouden immers gewoon kunnen worden in een meta-analyse. Ten tweede kan inconsistentie een representatie zijn van heterogeniteit. LLD kent een brede etiologie waarbij het aandeel van biologische, psychologische en sociale factoren individueel kan verschillen. In deze review behandelden we uitsluitend neurobiologische factoren en zelfs op dit niveau is er veel heterogeniteit. De respectieve bijdrage van vasculaire of neurodegeneratieve processen, de locatie van wittestofafwijkingen en de beschikbare compensatiemechanismen op connectiviteitsniveau bepalen wellicht de relatieve betrokkenheid van de drie netwerken en het klinisch fenotype van LLD.

Besluit

Het neuraalnetwerkmodel verbindt activiteit- en connectiviteitsveranderingen in het FPN, DMN en SN met veelvoorkomende cognitieve en affectieve symptomen van LLD. Bij een deel van de patiënten zijn er tekenen van versnelde of pathologische hersenveroudering, wat een mogelijke verklaring biedt voor een verminderde behandelrespons en recidiverend verloop. Een relatief tekort aan neuroplastische compensatiemechanismen leidt bij deze patiënten vermoedelijk tot uitgesprokener netwerkdisfuncties. Om meer inzicht te krijgen in de neurobiologie van LLD zijn toetsbare hypothesen en grootschalige longitudinale studies nodig waarbij men behandelrespons correleert met specifieke netwerkveranderingen. Een preciezer begrip van deze veranderingen bij LLD kan de ontwikkeling van meer gerichte behandelingen stimuleren.³⁴

LITERATUUR

- 1 Naismith SL, Norrie LM, Mowszowski L, e.a. The neurobiology of depression in later-life: clinical, neuropsychological, neuroimaging and pathophysiological features. *Prog Neurobiol* 2012; 98: 99-143.
- 2 Szymkowicz SM, Gerlach AR, Homiack D, e.a. Biological factors influencing depression in later life: role of aging processes and treatment implications. *Transl Psychiatry* 2023; 13: 160.
- 3 World Health Organization. Depression and other common mental disorders: global health estimates. Geneve: WHO; 2017. <https://www.who.int/publications/i/item/depression-global-health-estimates>
- 4 Schaakxs R, Comijs HC, Lamers F, e.a. Age-related variability in the presentation of symptoms of major depressive disorder. *Psychol Med* 2017; 47: 543-52.
- 5 Manning KJ, Wu R, McQuoid DR, e.a. Reliable cognitive decline in late-life major depression. *Arch Clin Neuropsychol* 2023; 38: 247-57.
- 6 Kok RM, Reynolds CF 3rd. Management of depression in older adults: a review. *JAMA* 2017; 317: 2114-22.
- 7 Alexopoulos GS. Mechanisms and treatment of late-life depression. *Transl Psychiatry* 2019; 9: 188.
- 8 Diniz BS, Butters MA, Albert SM, e.a. Late-life depression and risk of vascular dementia and Alzheimer’s disease: systematic review and meta-analysis of community-based cohort studies. *Br J Psychiatry* 2013; 202: 329-35.
- 9 Manning K, Wang L, Steffens D. Recent advances in the use of imaging in psychiatry: functional magnetic resonance imaging of large-scale brain networks in late-life depression. *F1000Res* 2019; 8.
- 10 Tadayonnejad R, Ajilore O. Brain network dysfunction in late-life depression: a literature review. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 2014; 27: 5-12.
- 11 Alexopoulos GS, Meyers BS, Young RC, e.a. ‘Vascular depression’ hypothesis. *Arch Gen Psychiatry* 1997; 54: 915-22.
- 12 Alexopoulos GS, Morimoto SS. The inflammation hypothesis in geriatric depression. *Int J Geriatr Psychiatry* 2011; 26: 1109-18.
- 13 Ballmaier M, Toga AW, Blanton RE, e.a. Anterior cingulate, gyrus rectus, and orbitofrontal abnormalities in elderly depressed patients: an MRI-based parcellation of the prefrontal cortex. *Am J Psychiatry* 2004; 161: 99-108.
- 14 Kim YK, Han KM. Neural substrates for late-life depression: A selective review of structural neuroimaging studies. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2021; 104: 110010.
- 15 Lavretsky H, Ballmaier M, Pham D, e.a. Neuroanatomical characteristics of geriatric apathy and depression: a magnetic resonance imaging study. *Am J Geriatr Psychiatry* 2007; 15: 386-94.
- 16 Ballmaier M, Narr KL, Toga AW, e.a. Hippocampal morphology and distinguishing late-onset from early-onset elderly depression. *Am J Psychiatry* 2008; 165: 229-37.
- 17 Steffens DC, Byrum CE, McQuoid DR, e.a. Hippocampal volume in geriatric depression. *Biol Psychiatry* 2000; 48: 301-9.
- 18 Hickie I, Naismith S, Ward PB, e.a. Reduced hippocampal volumes and memory loss in patients with early- and late-onset depression. *Br J Psychiatry* 2005; 186: 197-202.
- 19 Sheline YI, Price JL, Vaishnavi SN, e.a. Regional white matter hyperintensity burden in automated segmentation distinguishes late-life depressed subjects from comparison subjects matched for vascular risk factors. *Am J Psychiatry* 2008; 165: 524-32.
- 20 Geraets AFJ, Schram MT, Jansen JFA, e.a. The relation of depression with structural brain abnormalities and cognitive functioning: the Maastricht study. *Psychol Med* 2021; 52: 1-10.
- 21 Aizenstein HJ, Baskys A, Boldrini M, e.a. Vascular depression consensus report - a critical update. *BMC Med* 2016; 14: 161.

De overige literatuurverwijzingen zijn online te raadplegen.