

치매에서의 우울증

김성윤

울산대학교 의과대학 서울아산병원 정신과

Address for correspondence

Seong Yoon Kim, M.D.
Department of Psychiatry, Asan Medical
Center, University of Ulsan, Medical College,
388-1 Pungnap-dong, Songpa-gu, Seoul
138-736, Korea
Tel: +82-2-3010-3417
Fax: +82-2-485-8381
E-mail: sykim@amc.seoul.kr

Depression in Dementia

Seong Yoon Kim, M.D.

Department of Psychiatry, Asan Medical Center, University of Ulsan, Medical College, Seoul, Korea

Dementias, notably the dementia in Alzheimer's disease, commonly display variety of behavioral and emotional symptoms such as depression, anxiety, agitation and even psychosis during the course of the illnesses. Depressive symptoms in dementia patients frequently raise several issues concerning the diagnostic validity, etiology, clinical manifestation, prognosis, treatment and the pathophysiological relationship of depression with the dementia. Although the depressive symptoms in dementia have lots in common with the so-called functional depressive disorder, some unique characteristics may deserve to be noted. First, depressions in dementia patients are very common and plays negative role in the prognosis and well being of the patient and caregivers. Second, there is no unanimous explanation for the development of depression in dementia patients, but the role of vascular depression and neurodegenerative process in certain neurotransmitter system are being explored. Third, the diagnostic criteria for the depression in dementia should be developed and validated to activate research for the depression in dementia. Some basics in the treatment of depression in dementia are also discussed.

Key Words: Depression, Dementia, Alzheimer's disease

서 론

치매의 경과 중에는 인지장애뿐 아니라 다양한 정서장애, 혹은 비인지적 장애가 흔히 나타난다[1]. 불안, 초조, 우울, 정신증, 수면 장애 등의 이런 증상군을 포괄적으로 치매의 행동 정신증상군(behavioral and psychological symptom of dementia: BPSD)이라고 칭하기도 하는데[2], 이는 비슷한 연령층의 일반인에 비해 3, 4배의 빈도를 보이는 것으로 알려져 있다[3]. 이런 증상군의 대표적인 것으로 우울 증상을 들 수 있는데 본 글에서는 대표적인 알츠하이머형 치매를 중심으로 치매와 우울증과의 관련성과 임상적 의의, 치료 등에 대하여 논의하고자 한다.

1. 치매에서의 우울증: 역학

치매 환자에서 우울증이 얼마나 흔하게 나타나는지는 우울증의 심각도를 어떻게 정의하느냐에 따라 달라진다. 단순히 우울감을 가지고 있는 경우, 혹은 감정부전증(dysthymia)을 기준으로 하는 경우, 경도우울증(minor depressive disorder)을 기준으로 삼는 경우, 주요우울증(major depressive disorder)을 기준으로 하는 경우 등이 그 예가 될 텐데 이들 우울 증상의 진단기준 차이

를 요약하였다(Table 1). 기존 연구에 의하면 단순히 우울 기분을 호소하거나 관찰할 수 있는 경우까지 포함한다면 알츠하이머병 환자에서 40-60%가 우울증을 겪는 것으로 보고되지만[3, 4], 비교적 엄격한 우울장애의 진단을 내릴 수 있는 경우는 19% 정도로 추정된다[5]. 여러 연구를 종합할 때 알츠하이머병 환자의 약 20%가량이 주요우울증의 삽화를 겪고 약 50%에서 우울 증상을 겪는다고 추정하는 것이 대체적인 추세다.

우울증을 정서-기분(affect and mood)에 관련된 증상과 욕동-동기(drive and motivation)에 관련된 증상으로 구분한다면 뚜렷한 인지기능의 장애가 나타나기 전인 전구기의 알츠하이머병에서는 기분 증상보다는 동기와 욕동에 관련된 증상들이 흔하다가 치매가 진행되면서 점차 정서-기분 증상이 나타나고, 말기에는 오히려 욕동-동기의 저하가 주로 나타나는 것으로 볼 수 있다[6]. 정서-기분 증상으로 불쾌감, 죄책감, 자살 사고 등이 해당된다면 욕동-동기 증상으로는 흥미 소실, 정신운동속도 지체, 집중력 저하 등을 들 수 있다.

따라서 외견상으로는 우울장애가 경도 치매나 중등도 치매에서 흔히 나타나고 중증 치매에서는 오히려 적게 나타나는 것으로 보일 수도 있지만[7], 치매가 심하게 진행된 경우에는 우울장애의 측정이 어려울 수도 있다는 점을 감안해야 하며 중증 치매라 하

Table 1. DSM-IV에 정의된 우울 증상[9]

주요우울삽화 Major depressive episode

- 2주 동안 다음 아홉 가지 증상 중에서 다섯 개 이상이면서 1)이나 2) 중 하나는 반드시 포함
- 1) 우울감, 2) 흥미의 소실, 3) 체중이나 식욕의 변화, 4) 수면의 변화, 5) 정신운동 항진이나 지체, 6) 피로감과 활력소실, 7) 무가치감과 죄책감, 8) 집중력 감퇴, 9) 죽음에 대한 사고

주요우울증 Major depressive disorder

- 상기 주요우울삽화가 있으면서 다른 질환에 의한 것이 아닐 때
- 정도, 중등도, 중증의 여부, 정신증적 양상의 존재 여부, 급성 만성의 여부, 비정형 양상의 존재 여부, 산후 발병의 여부 등을 명기

감정부전증 Dysthymic disorder

- 2년 이상 다음 여섯 가지 증상 중 두 개 이상을 포함하는 우울감.
- 또한 증상 없이 2 달 이상 지낸 적이 없어야 한다.
- 1) 식욕의 변화, 2) 수면의 변화, 3) 피로감과 활력소실, 4) 자존감의 저하, 5) 집중력과 결단력 감퇴, 6) 비관적 생각

경도우울증 Minor depressive disorder

- 주요우울증에서와 같으나 아홉 가지 증상 중에서 2-4개의 증상에만 해당될 경우

더라도 일정 간격으로 우울증상을 추적한 연구를 보면 이들 중 30-40%에서는 우울 증상이 지속됨을 보고되고 있다[8].

혈관성 장애에서 우울증이 나타남은 잘 알려져 있는데 뇌졸중 후에 우울증이 발생하는 빈도는 5%에서 31%까지 다양한 것으로 알려져 있다. 뇌졸중 후에 생기는 우울증의 경우 대개는 뇌졸중 후 3-6개월 사이에 흔히 나타나고 1년 후에는 발병이 감소하는 것으로 알려져 있다[10].

2. 치매에서의 우울증 진단 및 평가

치매의 경과 중 우울 장애의 발생 빈도가 높고, 반대로 주요 우울증에서도 인지기능의 장애를 흔히 보이므로 이 둘 사이의 임상적 구분은 매우 중요하지만 실제 임상에서 이 둘을 감별진단하기가 쉽지 않다. 그 이유는 우선 치매 환자는 현재 우울증이 없더라도 정신운동 지체, 정서적 불안정성, 수면장애, 체중의 감소, 정서 상태 표현의 저하, 비관적 사고 등을 흔히 나타낼 뿐 아니라 치매 환자의 특징적 증상의 하나인 무감동증(apaty)은 보호자들에 의해 흔히 우울증으로 보고되기 때문이다[11]. 둘째로는 노인에서는 우울장애의 포착이 숙련된 임상가라 하더라도 쉽지 않기 때문이다. 노인 우울장애 환자는 젊은 우울장애 환자에 비해 정서에 관련된 증상을 덜 보고하는 것으로 알려져 있어 [12] 이를 “슬픔 없는 우울증(depression without sadness)”라고 하여 노인성 우울증의 특징으로 언급되기도 한다. 세 번째로는 치매 환자의 경우 자신의 상태에 대한 일관된 자가 보고를 하기가 어렵기 때문인데 대개 환자는 자신의 정서증상에 대해 저평가하는 경향을 보인다[13](Table 2).

알츠하이머병에서 우울증의 진단에는 임상적인 기준이 적용되나 치료에 대한 반응을 보는 데에는 흔히 Center for Epidemiologic Studies-Depression Scale (CES-D)[14]이나 해밀턴 우울평가척도(Hamilton Depression Rating Scale; HDRS)

Table 2. 알츠하이머병 우울증의 증상과 주요우울증의 비교

동일 증상: 정서반응의 감소, 말수가 줄어들, 느려진 걸음걸이, 전반적 정신운동지연

유사 증상: 망상적 사고, 환각, 활동장애, 공격성, 일중 주기의 장애, 정동장애, 불안이나 공포증

드문 증상: 전반적인 불쾌감, 죄책감, 자살 사고

Table 3. 알츠하이머병 환자의 우울장애에 대한 잠정 진단기준 [19]

1. 알츠하이머형 치매 (DSM-IV-TR)의 기준에 부합될 것
2. 주요우울장애에서의 아홉 개 증상 중 다섯 가지가 아니라 세 가지의 증상에 부합: 1) 우울감, 2) 흥미의 소실, 3) 체중이나 식욕의 변화, 4) 수면의 변화, 5) 정신운동 항진이나 지체, 6) 피로감과 활력소실, 7) 무가치감과 죄책감, 8) 집중력 감퇴, 9) 죽음에 대한 사고
3. 두 개의 증상이 추가된 1) 이자극성, 2) 사회적 고립이나 위축
4. ‘흥미의 소실’은 ‘사회적 접촉이나 일상 생활로부터의 긍정 반응의 감소’로 변경
5. 주요우울장애와 마찬가지로 2주 이상 증상이 존재해야 하나 거의 매일 증상이 있어야 하는 것은 아님.

[15], Cornell Scale for Depression in Dementia (CSDD)[16] 등이 흔히 사용된다. 이 중에서 해밀턴 우울평가 척도는 가장 널리 쓰이는 우울평가 척도이며 치매환자에서의 우울증 경과를 평가하는 데에도 자주 이용된다[17]. 하지만 해밀턴 우울평가 척도는 인지 장애가 없는 피검자를 대상으로 사용하기 위해 개발된 도구로서 우울 증상 여부를 피검자의 기억에 의존해야 한다는 단점이 있으며 우울감과 무감동증의 구분에도 그다지 민감하지 못하다는 단점을 가지고 있다[18]. 반면에 CSDD는 열아홉 개의 문항으로 이루어진 도구로서 환자와 보호자 양측으로부터 정보를 얻으므로 민감도와 검사자간 신뢰도에서 더 장점을 보인다고 할 수 있다[16].

최근 미 국립정신보건원(NIMH)에서는 알츠하이머병 환자에서의 우울장애에 대한 잠정적 진단 기준을 마련하였으며[19], 이에 따르면 DSM-IV에서 제시된 주요우울장애의 기준에 두가지 임상 양상, 즉, 이자극성(irritability)과 사회적 고립(social isolation)이 추가되었으며 반면에 진단을 위한 증상의 가지 수는 감소된 특징을 보이고 있다. 향후 이 진단기준을 통한 치매 환자의 우울증 연구의 활성화를 기대한다(Table 3).

3. 치매 우울증의 자연경과

알츠하이머형 치매 환자의 우울증이 어떤 경과를 밟게 되는지에 대한 연구는 많지 않다. 위에 언급한 바와 마찬가지로 초기나 중기 치매에서 우울증이 흔히 나타나고 말기에는 우울 장애가 오히려 감소한다고 하는 관찰도 있지만[20], 치매의 심각도와 우울 장애의 발병과는 연관이 없다는 보고도 있다[1]. 하지만 우울장애가 알츠하이머형 치매 환자와 그 보호자들에게 부정적 영향을 미친다는 점은 일관되게 보고되고 있다. 환자의 우울증상이 삶의 질을 감소시키고[21], 일상생활 수행능력(activities of daily life;

ADL)을 떨어뜨리며[22], 공격성의 증가, 간병시설로의 조기 이송을 증가시킬 뿐 아니라[22], 환자의 사망률이나 자살률 증가와도 관련됨이 알려져 있다[23]. 더구나 알츠하이머병 환자가 우울장애를 가지고 있을 때에는 보호자들의 우울감과 부담이 더 증가하고[24] 환자 자신들의 인지기능 감퇴 속도도 증가하는 것으로 알려져 있다[25].

4. 치매 우울증의 원인

치매에서의 우울증의 원인 및 병태생리는 잘 알려져 있지 않다. 몇 가지 가설로 제시되고 있는 것은 첫째, 알츠하이머형 치매에 대한 병식으로 인해 우울감을 갖게 된다는 가설, 둘째, 청-장년기의 주요우울증, 혹은 경도 우울증이 노년에 재발된 상태라는 가설, 셋째, 알츠하이머병과 관련된 혈관성 장애가 우울 증상을 유발한다는 가설, 넷째, 알츠하이머병의 신경퇴행적 변화에 의해 유발된 기분 증상이라는 가설 등이 있다.

치매에 걸렸다는 사실을 인식함으로써 우울 증상을 겪을 개연성은 있지만 병식이 우울증의 위험을 증가시키는 것은 아니라고 보고되고 있으며[26, 27], 치매의 심각도도 우울증과 상관관계를 보이지는 않아[1] 이를 뒷받침하고 있다.

두 번째 가설인 기존 우울장애의 재발의 경우 치매 환자의 병전 우울장애의 유병률이 일반인에 비해 높고 청-장년기의 우울증이 노년기의 치매 발병의 위험 요인으로 분석된 점[28], 또 치매 발병 전 10년 이전에 우울증을 앓은 적이 있는 경우 알츠하이머병의 위험요인이라는 보고[29] 등으로 볼 때 좀 더 규명되어야 할 문제로 생각된다. 의외로 알츠하이머병 환자의 과거 우울증 병력을 조사한 연구는 많지 않은데 한 연구에 의하면 현재 알츠하이머병 치매와 우울장애를 함께 앓고 있는 환자들 중 27%가량이 과거 주요 우울증 병력이 있으며 그들 중 약 60%에서 가족의 기분장애에 병력이 있음이 보고되고 있어[30] 우울장애와 치매와의 인과관계와 연관에 대한 체계적 조사가 필요할 것으로 보인다.

세번째 가설인 혈관성 우울증(vascular depression)은 Alexopoulos 등[31]이 처음 제안한 개념으로 뇌혈관 질환이 노인성 우울증상을 유발시키는 선행인자가 된다는 주장이다. 노년기에 발생한 우울장애에 환자들의 뇌 자기공명영상에서 백질 고신호강도(white matter hyperintensities; WMH)를 보이는 경우가 많고[32-34], 피질하 WMH가 실행능력 장애와 우울장애의 유병률과 관련된다는 보고 등이 이를 뒷받침한다.

혈관성 우울증 가설은 뇌졸중 후에 우울장애가 자주 병발한다는 임상적 사실에 의해서도 지지된다. 뇌졸중 후 우울증은 특징적으로 정신운동 지체, 인지기능 손상, 우울감 등을 보이는데[35] 이 역시 신체 질환에 대한 심리적 반응이라기 보다는 다음과 같은 여러 증거들에 의해 별도의 생물학적 기전이 작용하고 있을 가능성이 많다. 즉, 뇌졸중 후에는 다른 신체질환보다 더 높은 빈도로 우울증이 발생한다는 점[36], 특정 뇌 부위와 우울

증이 상관관계를 보인다는 점[37], 뇌졸중 초기에 오히려 우울증이 잘 생긴다는 점[38], 오히려 뇌졸중 후 기분의 고양을 보이는 경우가 있다는 점[39, 40] 등이 있다. 더구나 병식이 없는 환자에서도 우울증이 발생한다는 점도 뇌 혈관장애가 치매와는 별도로 우울증 발병에 작용하는 것이 아닌가 하는 추정을 가능케 한다[35].

네 번째로 치매의 우울증상은 알츠하이머병에 의한 기질적 기분장애라는 가설에 대해 살펴보자. 최근 메타분석에 따르면 노년기 우울증과 치매는 높은 시간적 상관관계를 가지고 있는데[41] 많은 연구들이 최근의 우울증 병력이 알츠하이머병 발병과 높은 상관관계를 보인다는 점을 지적하고 있어[8, 28, 42] 기존의 소위 가상치매(pseudodementia)가 실제의 비가역적인 치매로 발전할 수도 있다는 주장이다[42, 43]. 44명의 가상치매환자를 4년에서 18년간 추적한 경우 이중 39명이 알츠하이머병을 발병했다는 보고[43]도 이를 뒷받침한다.

이는 알츠하이머병의 신경퇴행성 과정이 치매와 노년기 우울증 발병에 공통적으로 작용하는 원인이 될 수 있다는 가설인데, 부검 연구에서 청반핵(locus ceruleus) 내의 노르아드레날린 세포의 선택적 손상이 관찰되고[44] 기저핵에서의 신경세포 소실보다 청반핵에서의 신경세포 소실이 더 현저한 점[45], 알츠하이머병 환자의 등쪽 솔기핵(dorsal raphe nucleus)의 세로토닌 핵의 손상이 관찰된다는 점[46] 등의 연구로 지지를 받고 있다.

5. 치매 우울증의 유전학

치매환자 우울증의 위험요인으로 환자 가족의 기분장애에 병력이 거론되기도 하나[30, 47]. 하지만 이에 대한 반론도 제기된다[48]. 알츠하이머병 우울증의 특정 취약 유전자를 찾기 위해 ApoE 4 유전자를 주목하기도 하는데 ApoE 4/4 빈도와 노인성 우울증의 상관관계나 해마 체적의 감소와의 관련성이 보고되기도 하였지만[49] 다른 연구에서는 ApoE 4 대립유전자 빈도에서 알츠하이머병 우울증 환자나 정상인 사이에 차이점을 밝히지 못하고 있다[50, 51]. 주목할 만한 점은 이들 연구들이 모두 횡단적 연구인 반면 최근의 일 종적 추적연구에서는 ApoE 유전자형은 우울 증상과는 관련이 없지만 망상의 출현과는 연관되어 있다는 보고가 있다[52].

또 다른 취약 유전자 연구의 방향은 세로토닌 전달체 유전자와 관련된 것으로 파킨슨 병에서 세로토닌 전달체 유전자 다형성이 우울증상 발현에 관련되었듯이[53] 5HTTLPR 유전자에 대한 연구가 진행되고 있다.

6. 치매 우울증의 치료

알츠하이머병 우울증은 주요우울증과 달리 단계적이면서 또 일시적인 우울 증상을 보이는 경우가 많다. 미 국립정신보건원에서의 잠정적 진단 기준[19]에도 포함되어 있듯이 우울증상과

더불어 정서적 불안정(irritability)도 흔히 동반된다. 치매환자의 우울증 평가에 보호자들의 보고에 의존할 경우 정신운동 속도의 저하나 무감동증을 우울증상으로 오인하는 수가 많으므로[11] 치매 환자의 우울증은 본격적인 치료 이전에 일정한 관찰 기간을 두는 것도 도움이 되며 경도 치매환자에서는 우울증에 대한 인지-행동 요법이 가능하므로 일단 비약물적 치료의 가능성을 생각해야 한다[4].

약물치료의 경우에는 항우울제가 인지기능이 온전한 노인 뿐 아니라 알츠하이머 치매 환자에서도 위약에 비해 유의한 효능을 보인다고 알려져 있지만[4] 인지기능 장애를 가지고 있는 치매환자의 경우에는 기존의 삼환계 항우울제와 같은 항콜린성 부작용을 가지고 있는 약제의 사용에 주의해야 하며 경우에 따라 인지기능의 장애가 악화될 가능성이 있다는 점을 염두에 두어야 한다.

일반적인 비약물적 치료를 4-8주 이상 지속하여도 호전이 없거나 자살이나 자해 행동의 가능성, 음식 섭취의 거부, 지나친 이차극성 등이 나타나는 경우에는 약물 치료를 고려해야 한다. 흔히 세로토닌 재흡수 차단제(SSRI)가 일차 약제로 선택된다. Sertraline (25 mg/day)이나 citalopram 등으로 시작하여 sertraline 150 mg, 혹은 citalopram 40 mg까지도 증량이 가능하다[54]. 일반적으로 노인의 약역학적 특성상 항우울제의 치료반응은 일반적인 경우보다 길게 4-6주간 기다려볼 필요가 있다. 만일 세로토닌 재흡수 차단제에 호전을 보이지 않으면 증상에 따라 다른 약물의 병합치료를 시도한다. 망상을 동반한 우울증상에 risperidone이나 olanzapine과 같은 비정형 항정신병 약물[55], 심한 초조 증상이 동반된 경우 carbamazepine이나 valproate 등의 항경련제가 이용되기도 한다[56].

일차 약제에 효과가 없고 병합치료도 별다른 효과가 없다고 판단되면 이차 약제로 노르에피네프린 계에 작용하는 venlafaxine, mirtazapine, 모노아민 산화효소 억제제(MAOIs) 등을 고려할 수 있으며 심각한 비 반응성 우울증상을 보이는 환자나 급박한 자해나 타해의 가능성이 있을 경우에는 전기충격요법을 고려할 수도 있다.

7. 결론 및 향후를 위한 제언

고령 인구가 증가함에 따라 치매나 노년기 우울증과 같은 질환은 계속 증가할 것으로 추산되며 더구나 치매와 우울증의 병발 환자는 환자와 보호자, 의료경제적 측면에서 큰 부담으로 작용할 것으로 추정된다. 위에서 살펴보았듯이 치매에서의 우울증, 특히 알츠하이머병 우울증 환자를 포착하고 치료하는 과정은 그 원인과 질병 분류, 자연 경과와 치료 모든 측면에서 쉽지 않은 과제를 던져주고 있다. 아마도 해결해야 할 과제들은 다음과 같은 분야들로 집약될 수 있을 것이다. 1) 증후군의 임상 양상과 기준을 재정립, 2) 질병 특이적인 평가 도구의 개발, 3) 유병률과 발생률의 측정, 4) 장기적인 자연경과에 대한 정립, 5) 병태생리적 기전의 규명, 6) 치료 알고리즘 확립, 7) 의료 비용 계

산 등이 그것이다[19].

어쩌면 주요우울증 자체가 서로 다른 원인에 의한 현상학적 동일성뿐일 수도 있는 것처럼[57] 치매환자에서 보이는 우울증도 여러 원인에 의한 동일한 현상학적 표현일 수 있다. 이런 문제를 해결하는 방법으로 타당성 있는 것은 일정 코호트의 알츠하이머병 환자들을 장기적으로 추적 평가 함으로써 우울 증상의 발현, 자연경과와 현상학을 규명할 수 있을 것이고 이를 통해 원인론의 규명과 치료 방침의 확립도 가능할 것으로 본다.

참고문헌

1. Payne JL, Lyketsos CG, Steele C, Baker L, Galik E, Kopunek S, et al. Relationship of cognitive and functional impairment to depressive features in Alzheimer's disease and other dementias. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1998; 10: 440-7.
2. Finkel S. Introduction to behavioural and psychological symptoms of dementia (BPSD). *Int J Geriatr Psychiatry* 2000; 15 (Suppl 1): S2-4.
3. Lyketsos CG, Olin J. Depression in Alzheimer's disease: overview and treatment. *Biol Psychiatry* 2002; 52: 243-52.
4. Katz IR. Diagnosis and treatment of depression in patients with Alzheimer's disease and other dementias. *J Clin Psychiatry* 1998; 59 (Suppl 9): 38-44.
5. Lyketsos CG, Steele C, Galik E, Rosenblatt A, Steinberg M, Warren A, et al. Physical aggression in dementia patients and its relationship to depression. *Am J Psychiatry* 1999; 156: 66-71.
6. Berger AK, Fratiglioni L, Forsell Y, Winblad B, Backman L. The occurrence of depressive symptoms in the preclinical phase of AD: a population-based study. *Neurology* 1999; 53: 1998-2002.
7. Lyketsos CG, Sheppard JM, Steele CD, Kopunek S, Steinberg M, Baker AS, et al. Randomized, placebo-controlled, double-blind clinical trial of sertraline in the treatment of depression complicating Alzheimer's disease: initial results from the Depression in Alzheimer's Disease study. *Am J Psychiatry* 2000; 157: 1686-9.
8. Devanand DP, Jacobs DM, Tang MX, Del Castillo-Castaneda C, Sano M, Marder K, et al. The course of psychopathologic features in mild to moderate Alzheimer disease. *Arch Gen Psychiatry* 1997; 54: 257-63.
9. APA, Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 4th Ed ed, ed. APA. 1994, Washington, DC: American Psychiatric Association.
10. 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.
11. Mackenzie TB, Robiner WN, Knopman DS. Differences between patient and family assessments of depression in Alzheimer's disease. *Am J Psychiatry* 1989; 146: 1174-8.

12. Gallo JJ, Rabins PV. Depression without sadness: alternative presentations of depression in late life. *Am Fam Physician* 1999; 60: 820-6.
13. Teri L, Wagner AW. Assessment of depression in patients with Alzheimer's disease: concordance among informants. *Psychol Aging* 1991; 6: 280-5.
14. Roberts RE. Reliability of the CES-D Scale in different ethnic contexts. *Psychiatry Res* 1980; 2: 125-34.
15. Hamilton M. A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1960; 23: 56-62.
16. Alexopoulos GS, Abrams RC, Young RC, Shamoian CA. Cornell Scale for Depression in Dementia. *Biol Psychiatry* 1988; 23: 271-84.
17. Naarding P, Leentjens AF, van Kooten F, Verhey FR. Disease-specific properties of the Rating Scale for Depression in patients with stroke, Alzheimer's dementia, and Parkinson's disease. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2002; 14: 329-34.
18. Lee HB, Lyketsos CG. Depression in Alzheimer's disease: heterogeneity and related issues. *Biol Psychiatry* 2003; 54: 353-62.
19. Olin JT, Katz IR, Meyers BS, Schneider LS, Lebowitz BD. Provisional diagnostic criteria for depression of Alzheimer disease: rationale and background. *Am J Geriatr Psychiatry* 2002; 10: 129-41.
20. Brodaty H, Luscombe G. Depression in persons with dementia. *Int Psychogeriatr* 1996; 8: 609-22.
21. Gonzalez-Salvador T, Lyketsos CG, Baker A, Hovanec L, Roques C, Brandt J, et al. Quality of life in dementia patients in long-term care. *Int J Geriatr Psychiatry* 2000; 15: 181-9.
22. 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.
23. Rubio A, Vestner AL, Stewart JM, Forbes NT, Conwell Y, Cox C. Suicide and Alzheimer's pathology in the elderly: a case-control study. *Biol Psychiatry* 2001; 49: 137-45.
24. 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.
25. Montano CB. Primary care issues related to the treatment of depression in elderly patients. *J Clin Psychiatry* 1999; 60 (Suppl 20): 45-51.
26. Arkin S, Mahendra N. Insight in Alzheimer's patients: results of a longitudinal study using three assessment methods. *Am J Alzheimers Dis Other Dement* 2001; 16: 211-24.
27. Ballard CG, Cassidy G, Bannister C, Mohan RN. Prevalence, symptom profile, and aetiology of depression in dementia sufferers. *J Affect Disord* 1993; 29: 1-6.
28. Jorm AF. Is depression a risk factor for dementia or cognitive decline? A review. *Gerontology* 2000; 46: 219-27.
29. Speck CE, Kukull WA, Brenner DE, Bowen JD, McCormick WC, Teri L, et al. History of depression as a risk factor for Alzheimer's disease. *Epidemiology* 1995; 6: 366-9.
30. Lyketsos CG, Tune LE, Pearlson G, Steele C. Major depression in Alzheimer's disease. An interaction between gender and family history. *Psychosomatics* 1996; 37: 380-4.
31. Alexopoulos GS, Meyers BS, Young RC, Campbell S, Silbersweig D, Charlson M. 'Vascular depression' hypothesis. *Arch Gen Psychiatry* 1997; 54: 915-22.
32. Boone KB, Miller BL, Lesser IM, Mehinger CM, Hill-Gutierrez E, Goldberg MA, et al. Neuropsychological correlates of white-matter lesions in healthy elderly subjects. A threshold effect. *Arch Neurol* 1992; 49: 549-54.
33. Krishnan KR, Hays JC, Blazer DG. MRI-defined vascular depression. *Am J Psychiatry* 1997; 154: 497-501.
34. Kumar A, Bilker W, Jin Z, Udupa J. Atrophy and high intensity lesions: complementary neurobiological mechanisms in late-life major depression. *Neuropsychopharmacology* 2000; 22: 264-74.
35. Alexopoulos GS, Meyers BS, Young RC, Kakuma T, Silbersweig D, Charlson M. Clinically defined vascular depression. *Am J Psychiatry* 1997; 154: 562-5.
36. Folstein MF, Maiberger R, McHugh PR. Mood disorder as a specific complication of stroke. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1977; 40: 1018-20.
37. Starkstein SE, Robinson RG, Price TR. Comparison of cortical and sub-cortical lesions in the production of poststroke mood disorders. *Brain* 1987; 110: 1045-59.
38. Robinson RG, Starr LB, Lipsey JR, Rao K, Price TR. A two-year longitudinal study of post-stroke mood disorders: dynamic changes in associated variables over the first six months of follow-up. *Stroke* 1984; 15: 510-7.
39. Robinson RG. Mood Disorders Secondary to Stroke. *Semin Clin Neuropsychiatry* 1997; 2: 244-51.
40. Berthier ML, Kulisevsky J, Gironell A, Fernandez Benitez JA. Post-stroke bipolar affective disorder: clinical subtypes, concurrent movement disorders, and anatomical correlates. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1996; 8: 160-7.
41. Schweitzer I, Tuckwell V, O'Brien J, Ames D. Is late onset depression a prodrome to dementia? *Int J Geriatr Psychiatry* 2002; 17: 997-1005.
42. Alexopoulos GS, Meyers BS, Young RC, Mattis S, and Kakuma T. The course of geriatric depression with "reversible dementia": a controlled study. *Am J Psychiatry* 1993; 150: 1693-9.
43. Kral VA. The relationship between senile dementia (Alzheimer type) and depression. *Can J Psychiatry* 1983; 28: 304-6.
44. Forstl H, Burns A, Luthert P, Cairns N, Lantos P, Levy R. Clinical and neuropathological correlates of depression in Alzheimer's disease. *Psychol Med* 1992; 22: 877-84.
45. 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.

46. Zubenko GS. Biological correlates of clinical heterogeneity in primary dementia. *Neuropsychopharmacology* 1992; 6: 77-93.
47. Fahim S, van Duijn CM, Baker FM, Launer L, Breteler MM, Schudel WJ, et al. A study of familial aggregation of depression, dementia and Parkinson's disease. *Eur J Epidemiol* 1998; 14: 233-8.
48. Heun R, Papassotiropoulos A, Jessen F, Maier W, Breitner JC. A family study of Alzheimer disease and early- and late-onset depression in elderly patients. *Arch Gen Psychiatry* 2001; 58: 190-6.
49. Kim DH, Payne ME, Levy RM, MacFall JR, Steffens DC. APOE genotype and hippocampal volume change in geriatric depression. *Biol Psychiatry* 2002; 51: 426-9.
50. Schmand B, Hooijer C, Jonker C, Lindeboom J, Havekes LM. Apolipoprotein E phenotype is not related to late-life depression in a population-based sample. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 1998; 33: 21-6.
51. Zubenko 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.
52. Scarmeas N, Brandt J, Albert M, Devanand DP, Marder K, Bell K, et al. Association between the APOE genotype and psychopathologic symptoms in Alzheimer's disease. *Neurology* 2002; 58: 1182-8.
53. Mossner R, Henneberg A, Schmitt A, Syagailo YV, Grassle M, Hennig T, et al. Allelic variation of serotonin transporter expression is associated with depression in Parkinson's disease. *Mol Psychiatry* 2001; 6: 350-2.
54. Roth M, Mountjoy CQ, Amrein R. Moclobemide in elderly patients with cognitive decline and depression: an international double-blind, placebo-controlled trial. *Br J Psychiatry* 1996; 168: 149-57.
55. Street JS, Clark WS, Gannon KS, Cummings JL, Bymaster FP, Tamura RN, et al. Olanzapine treatment of psychotic and behavioral symptoms in patients with Alzheimer disease in nursing care facilities: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. The HGEU Study Group. *Arch Gen Psychiatry* 2000; 57: 968-76.
56. Porsteinsson AP, Tariot PN, Erb R, Cox C, Smith E, Jakimovich L, et al. Placebo-controlled study of divalproex sodium for agitation in dementia. *Am J Geriatr Psychiatry* 2001; 9: 58-66.
57. Winokur G. All roads lead to depression: clinically homogeneous, etiologically heterogeneous. *J Affect Disord* 1997; 45: 97-108.