03/03-42-Leentjens 28-10-2003 10:51 Pagina 677

STATE-OF-THE-ART-ARTIKEL

Depressies bij de ziekte van Parkinson

A.F.G. LEENTJENS

SAMENVATTING *Depressieve stoornissen komen vaak voor bij patiënten met de ziekte van Parkinson en kunnen een negatief effect hebben op de zelfredzaamheid, de cognitieve prestaties en de kwaliteit van leven. Door de deels gemeenschappelijke symptomatologie van beide aandoeningen is het soms moeilijk om een depressieve stoornis bij een patiënt met de ziekte van Parkinson te herkennen. De behandeling wordt gecompliceerd doordat de onderliggende pathofysiologie maakt dat het moeilijk kan zijn de stemmingsklachten te behandelen zonder neveneffecten op de motoriek en cognitie. In dit narratieve overzicht wordt de actuele stand van zaken besproken met betrekking tot de epidemiologie, etiologie, pathofysiologie en behandeling van depressies bij patiënten met de ziekte van Parkinson. Er blijken nog veel onduidelijkheden te zijn. In het bijzonder op het gebied van de behandeling is nog onvoldoende wetenschappelijk onderzoek verricht om een richtlijn voor de klinische praktijk op te stellen.*

[TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 45 (2003) 11, 677-685]

TREFWOORDEN depressie, ziekte van Parkinson

De ziekte van Parkinson wordt pathofysiologisch gekenmerkt door degeneratie van dopamineproducerende cellen in de substantia nigra, met als gevolg een tekort aan dopamine in het striatum (Hornykiewicz 1982). De degeneratie betreft echter ook andere delen van het dopaminerge systeem, zoals het mesolimbische, het mesocorticale en het tubero-infundibulaire systeem. Daarnaast is er bovendien sprake van degeneratieve veranderingen in andere neurotransmittersystemen, zoals het serotonerge, het noradrenerge en het cholinerge systeem (Jellinger 1986). Het is dan ook niet verwonderlijk dat de symptomatologie van de ziekte van Parkinson niet beperkt blijft tot een stoornis van de beweging. Ook psychopathologische symptomen, zoals cognitieve achteruitgang en dementie, affectieve stoornissen waaronder depressie en angststoornissen, en (al of niet door medicatie geïnduceerde) hallucinaties komen bij veel patiënten met de ziekte van Parkinson voor (Marsh 2000). In dit narratieve overzicht worden de actuele opvattingen over depressies bij de ziekte van Parkinson besproken.

CONCEPTUELE ASPECTEN

Wanneer men het heeft over de ziekte van Parkinson en depressie ontstaat er altijd discussie of de depressieve klachten gezien moeten worden als een intrinsiek symptoom van deze ziekte of als een aparte entiteit. Daarnaast is er discussie over of men de depressieve klachten nu als biologisch of als psychologisch bepaald moet zien. Deze discussie raakt enkele basale conceptuele aspecten van de psychiatrie in het algemeen. Het is goed om te realiseren dat de diagnose 'depressieve stoornis' volgens de DSM-IV-TR een *syndroom*-diagnose is, in tegenstelling tot de diagnose 'ziekte van Parkinson', die pathofysiologisch gedefinieerd is (American Psychiatric Association 2000a). Depressie als syndroom kan gediagnosticeerd worden wanneer voldaan wordt aan de opgestelde

03/03-42-Leentjens 28-10-2003 10:51 Pagina 678

symptoomcriteria, ongeacht de veronderstelde etiologie. Als syndroom is depressie dus een aparte entiteit, maar tegelijkertijd intrinsiek aan de ziekte van Parkinson, omdat er ook pathofysiologisch een overlap is tussen beide aandoeningen (zie hieronder) (Leentjens & Verhey 2002). Sinds de invoering van de DSM-III-R in 1987 wordt er geen onderscheid meer gemaakt tussen zogenaamde organische en reactieve depressies (American Psychiatric Association 1987). Hoewel dit onderscheid intuïtief misschien plausibel lijkt, is er geen wetenschappelijk steun voor deze tweedeling. Bovendien wordt door dit onderscheid bovendien ten onrechte de indruk gewekt dat 'reactieve depressies' niet gepaard zouden gaan met fysiologische veranderingen in de hersenen, of omgekeerd, dat reactieve aspecten bij een veronderstelde primair organische oorzaak niet belangrijk zouden zijn. Ook bij patiënten met de ziekte van Parkinson geldt dat het maken van een onderscheid tussen organisch en reactief niet wenselijk is, en niet bijdraagt aan diagnostiek of behandeling.

DEFINITIE EN DIAGNOSE

Uiteraard wordt de diagnose depressieve stoornis gesteld aan de hand van de criteria zoals verwoord in de DSM-IV-TR. Een probleem is echter vaak de vraag hoe omgegaan moet worden met de vitale (lichamelijke) en cognitieve symptomen? De ziekte van Parkinson en de depressieve stoornis hebben een aantal symptomen gemeenschappelijk: moeheid en energieverlies, verminderde mimiek en een vertraagde psychomotoriek, mentale traagheid en concentratiestoornissen, verminderde eetlust, en slaapstoornissen. Deze overlap maakt het moeilijk de depressie op basis van de symptomatologie als apart syndroom te herkennen. Ook is er vaak discussie of symptomen die ook aan de ziekte van Parkinson toegeschreven zouden kunnen worden wel moeten meetellen voor de diagnose depressieve stoornis. Attributie van symptomen aan ófwel de ziekte van Parkinson, ófwel depressie, is in de praktijk echter vrijwel onmogelijk. Het meest pragmatisch is dus om de diagnose 'depressie' puur op basis van de geobserveerde en gerapporteerde symptomen te stellen. Dit geeft enerzijds de grootste intercollegiale overeenkomst bij de diagnostiek; anderszins is ook de beslissing tot behandelen afhankelijk van het toestandsbeeld en niet van de veronderstelde etiologie. Het negeren van vitale symptomen is geen oplossing voor de genoemde diagnostische problemen, zeker niet omdat gebleken is dat bepaalde vitale symptomen – in het bijzonder een verminderde eetlust en vroeg ontwaken – ook bij patiënten met Parkinson sensitieve symptomen zijn voor een depressie (Leentjens, Marinus e.a. 2003).

EPIDEMIOLOGIE

Doorgaans wordt gesteld dat de prevalentie van depressie bij patiënten met de ziekte van Parkinson sterk verhoogd is. Bij deze algemene constatering kunnen echter een aantal kanttekeningen worden gezet. Allereerst is de prevalentie van depressie bij deze patiënten afhankelijk van de populatie die bestudeerd wordt. In bevolkingsonderzoek worden bij patiënten met de ziekte van Parkinson puntprevalenties gerapporteerd van 2,7 tot 7,7%, wat nauwelijks hoger is dan de prevalentie van 1,8% die gerapporteerd wordt in de algemene oudere bevolking (Beekman e.a. 1999; Hantz e.a. 1994; Tandberg e.a. 1996). In polikliniekpopulaties daarentegen worden sterk variërende percentages gemeld, van slechts 4 tot zelfs 90%, met een gemiddelde van 25 tot 40% (Cummings 1992; Marsh 2000).

Deze grote variatie kan op een aantal manieren verklaard worden. Ten eerste kan de gebruikte prevalentieparameter van invloed zijn. Sommige onderzoeken maken gebruik van puntprevalenties, terwijl andere maandprevalenties gebruiken. Daarnaast maakt het uit of men bij het stellen van de diagnose een inclusieve of een exclusieve benadering volgt – of men de vitale (somatische) verschijnselen van een depressie wel of niet meetelt voor de diagnose. Hoogendijk e.a.

03/03-42-Leentjens 28-10-2003 10:51 Pagina 679

toonden aan dat de prevalentie van depressie in een populatie van patiënten met Parkinson daalde van 23 naar 13% wanneer in plaats van een inclusieve een exclusieve benadering gevolgd werd (Hoogendijk e.a. 1998). Ten derde is van belang of men gebruikmaakt van diagnostische criteria (zoals DSM of ICD), een depressieschaal hanteert, of afgaat op de klinische indruk. Onderzoek naar de concurrente validiteit van depressieschalen met de DSM-IV-criteria voor een depressieve stoornis bij patiënten met een somatische ziekte, laat zien dat de psychometrische eigenschappen van depressieschalen bij patiënten met verschillende somatische aandoeningen verschilt, en dat hogere afkapwaarden gebruikt moeten worden dan in somatisch gezonde populaties (Naarding e.a. 2002). Ten slotte is het belangrijk hoe men omgaat met affectieve klachten en symptomen die niet (volledig) aan de criteria van een depressieve stoornis voldoen. Hier kan men denken aan affectlabiliteit, stemmingswisselingen in relatie tot on/off-periodes, dysthymie, verwerkingsproblematiek, angststoornissen, en persoonlijkheidsverandering (Menza e.a. 1993; Menza e.a. 1990; Schiffer e.a. 1988).

ETIOLOGIE

Bij patiënten met de ziekte van Parkinson gelden in principe dezelfde risicofactoren voor depressie als in de algemene bevolking. Tot deze algemene risicofactoren horen onder meer het vrouwelijk geslacht, een hogere leeftijd, een lager opleidingsniveau, comorbide aandoeningen, een voorgeschiedenis van depressieve klachten, en een positieve familieanamnese voor depressie (Leentjens e.a. 2002). Daarnaast is er veel onderzoek gedaan naar additionele *ziektespecifieke* risicofactoren. Vaak wordt depressie bij patiënten met Parkinson in verband gebracht met verwerkings- en acceptatieproblematiek van de prognose en invaliditeit die met de ziekte gepaard gaan. Het is echter aangetoond dat patiënten met Parkinson ook al voordat bij hen deze diagnose gesteld wordt een 2,4 maal hogere kans op depressie hebben (Beekman e.a. 1995; Leentjens e.a. 2003; Lindeman e.a. 2000; Schoevers e.a. 2000). Er mag verondersteld worden dat vóórdat de diagnose ziekte van Parkinson gesteld wordt, er nog geen sprake is van een relevante ziektegerelateerde psychologische belasting. Er is doorgaans nog niet of nauwelijks sprake van functionele beperkingen, en de patiënt heeft nog geen weet van de diagnose. Het lijkt dan ook aannemelijk dat een zuiver psychologische verklaring ontoereikend is, en dat er ook een biologische risicofactor in het spel is. Naast de constatering dat de ziekte van Parkinson predisponeert tot het krijgen van een depressie, zijn er ook aanwijzingen dat het lijden aan depressies predisponeert tot het krijgen van de ziekte van Parkinson (Nilsson e.a. 2001; Schuurman e.a. 2002). Wat de pathofysiologische consequenties van deze bevindingen zijn, is nog onduidelijk.

In verschillende onderzoeken is gezocht naar ziektespecifieke risicofactoren voor depressie bij patiënten met de ziekte van Parkinson. Er zijn aanwijzingen dat een jongere beginleeftijd van parkinsonsymptomen, een grotere invaliditeit, de aanwezigheid van on/off-periodes, een hogere dosis levodopa, en een positieve familieanamnese voor de ziekte van Parkinson risicofactoren zouden kunnen zijn (Cole e.a. 1996; Santamaria e.a. 1986; Schrag e.a. 2001; Starkstein e.a. 1990; Tandberg e.a. 1997). De waarde van deze bevindingen is echter beperkt, omdat in geen van deze onderzoeken gecontroleerd werd voor algemene risicofactoren voor een depressie. Wanneer daarvoor wel gecorrigeerd wordt, dan blijkt er sprake van interacties tussen algemene en ziektespecifieke risicofactoren, waardoor veel potentiële ziektespecifieke risicofactoren niet meer voorspellend voor een depressie blijken te zijn. In een onderzoek van Leentjens e.a. (2002), waarin deze benadering werd toegepast, bleek alleen een rechtszijdig begin van motorische symptomatologie (linkszijdige hersenpathologie) een voorspeller voor depressie te zijn. Dit is interessant, omdat ook bij patiënten met een post-CVA-depressie en bij somatisch gezonden met een depressie

03/03-42-Leentjens 28-10-2003 10:51 Pagina 680

linkszijdige hersenpathologie gevonden wordt (Chemerinski & Robinson 2000; Holthoff e.a. 1999; Klemm e.a. 1996).

Over de invloed van anti-Parkinson-medicatie op de stemming is weliswaar veel geschreven, maar bestaat toch nog veel onduidelijkheid. Levodopa kan zowel een depressogeen als een stemmingsverbeterend effect hebben (Factor e.a. 1995). Hoewel er gevalsbeschrijvingen zijn van depressies die door dopa-agonisten geïnduceerd werden, wordt verondersteld dat zij in voorkomende gevallen eerder een stemmingsverbeterend effect hebben. Door twee recente publicaties die een antidepressief effect van pramipexol beschrijven bij patiënten die niet aan de ziekte van Parkinson lijden, is belangstelling voor dit middel ontstaan als potentieel antidepressivum (Corrigan e.a. 2000; De Battista e.a. 2000). Anticholinergica, en met name trihexyfenidyl, kunnen een stemmingsverbeterend, of zelfs euforiserend effect hebben.

PATHOFYSIOLOGIE

Verschillende hypothesen proberen een pathofysiologische verklaring te geven voor de verhoogde kwetsbaarheid voor depressie bij patiënten met de ziekte van Parkinson. De meest verbreide zijn de serotonerge en de dopaminerge hypothese en er is ook de oudere cholinerge-adrenerge hypothese. De serotonerge hypothese werd in 1984 door Mayeux en anderen geformuleerd, en is gebaseerd op de vaststelling dat de serotonerge activiteit in de hersenen bij patiënten met Parkinson verlaagd is. Aangezien serotonine het vermogen heeft om de striatale dopamineafgifte te remmen, wordt deze verlaging als een functioneel compensatiemechanisme gezien voor de verminderde beschikbaarheid van dopamine in het striatum (Mayeux 1990). Tegelijkertijd is bekend dat een verlaagde serotonerge activiteit echter een risicofactor is voor het krijgen van een depressie (Van Praag & De Haen 1979). De serotonerge hypothese is aantrekkelijk, omdat ze een verklaring biedt voor enkele waarnemingen. Aangezien dit compensatiemechanisme al actief is lang voordat de klinische symptomatologie ontstaat, zou het een verklaring kunnen bieden voor de verhoogde incidentie van depressie bij patiënten met Parkinson voordat deze diagnose gesteld wordt. Daarnaast vormt het een verklaring voor de toename van parkinsonistische symptomatologie tijdens behandeling met een selectieve serotonineheropnameremmer (SSRI), zoals die bij een aantal patiënten beschreven is.

De dopaminerge hypothese ziet de aantasting van de mesolimbische en mesocorticale componenten van het dopaminerge systeem als risicofactor voor depressie. Deze banen spelen een belangrijke rol bij de zogenaamde *self-reward*-mechanismen. Aantasting van deze self-reward-mechanismen zou een verhoogde kans op depressie geven (Fibiger 1984). Deze hypothese zou een verklaring kunnen geven voor bijvoorbeeld het stemmingsverbeterende effect van enkele dopamineagonisten.

De cholinerge-adrenerge hypothese is van oudere datum en sluit minder goed aan bij de gangbare opvattingen over de pathofysiologie van depressieve stoornissen in het algemeen. Deze hypothese ziet depressie als een toestand van relatieve cholinerge overactiviteit ten opzichte van de activiteit van het adrenerge neurotransmittersysteem (Janowsky e.a. 1972). Zij heeft recent weer enige aandacht gekregen nadat in een onderzoek een stemmingsstabiliserend effect van donezepil, een cholinesteraseremmer, werd aangetoond (Burt e.a. 1999).

Andere wetenschappers hebben geprobeerd een meer directe link te leggen tussen depressieve symptomatologie en veranderde neurotransmitteractiviteiten in plaats van een verhoogde kwetsbaarheid voor depressie. Bij zowel de ziekte van Parkinson als depressieve stoornissen is een verminderde dopamineactiviteit in de frontale cortex geassocieerd met psychomotore vertraging, verminderde noradrenerge activiteit met anhedonie en verminderde serotonerge activiteit met depressie, angstsymptomen, en slaapstoornissen (Van Praag e.a. 1990). Om meerdere rede-

03/03-42-Leentjens 28-10-2003 10:51 Pagina 681

nen is deze benadering waarschijnlijk te eenvoudig. Allereerst verklaart deze niet waarom bepaalde patiënten wel en andere geen depressieve symptomen hebben. Ook verklaart deze niet waarom sommige onderzoekers wel een additionele verlaging van het 5-hydroxyindolazijnzuur in de liquor vinden bij depressieve patiënten met Parkinson en andere niet. Bovendien kunnen ook andere factoren, zoals psychosociale omstandigheden, persoonlijkheid en *coping*-strategieën een rol spelen in de ingewikkelde interactie tussen biologische, psychologische en sociale factoren (Brown & Jahanshahi 1995). Ten slotte is het meer aannemelijk dat niet de regionale activiteit van één bepaalde neurotransmitter, maar de verhouding van de verschillende neurotransmitteractiviteiten in een bepaalde regio bepalend is voor de symptomatologie (Birkmayer & Birkmayer 1987; Riederer & Birkmayer, 1980). Het kwetsbaarheidmodel lijkt dus een aantrekkelijker alternatief.

BEHANDELING

Om verschillende redenen is het belangrijk om depressies bij patiënten met Parkinson te behandelen. Depressie heeft een negatieve invloed op de cognitieve prestaties, de algemene dagelijkse levensverrichtingen en de ervaren kwaliteit van leven (Hobson e.a. 1999; Liu e.a. 1997). Bovendien is een niet-depressieve patiënt lichamelijk actiever en beter gemotiveerd mee te werken aan fysiotherapie en andere revaliderende behandelingen, wat de motoriek en zelfredzaamheid ten goede kan komen.

In principe gelden voor behandeling van depressies bij patiënten met Parkinson dezelfde richtlijnen als bij de behandeling van depressies bij somatisch gezonde patiënten. In het geval van een lichte depressie kan volstaan worden met ondersteunende therapie: een steunend gesprekscontact, dat ingaat op de eventuele acceptatie- en coping-problemen, de emotionele consequenties bespreekt voor de partner en de omgeving van patiënt, en dat patiënt stimuleert tot lichamelijke activiteiten, sociale contacten, en een actieve dagindeling.

In het geval van ernstigere depressieve klachten, zal ook psychofarmacologisch behandeld moeten worden. De medicamenteuze behandeling van depressie bij patiënten met Parkinson is gecompliceerd, enerzijds omdat er weinig bewijs van de werkzaamheid van antidepressiva bij deze patiëntengroep voorhanden is, anderzijds omdat men op theoretische gronden een aantal bijwerkingen en interacties kan verwachten, die juist bij deze patiënten vervelend kunnen zijn.

De werkzaamheid van zowel SSRI's als tricyclische antidepressiva (TCA's) is bij depressieve patiënten met Parkinson nooit overtuigend aangetoond (Klaassen e.a.1995). In de twee tot dusver verrichte dubbelblinde, gerandomiseerde en placebogecontroleerde onderzoeken naar de effectiviteit van een SSRI (respectievelijk citalopram en sertraline) was er zowel in de met een SSRI behandelde groep als in de placebogroep een zeer hoge respons tot zelfs 80%, zonder significant verschil tussen beide condities (Leentjens e.a. 2003; Wermuth e.a. 1998). Een dergelijk hoge placebo-respons maakt dat onderzoeken die geen placebogecontroleerde opzet volgen nooit duidelijkheid kunnen geven over de werkzaamheid van antidepressiva. Bovendien geeft een dergelijke sterke placebo-respons te denken over de veronderstelde specifieke werking van het antidepressivum. Meestal wordt een hoge placebo-respons in verband gebracht met stimulatie van het self-reward-systeem, dat gelokaliseerd wordt in het mesolimbische/mesocorticale dopaminerge systeem en dat zou dus pleiten voor de dopaminerge hypothese. Recent is gebleken dat patiënten met Parkinson ook bij behandeling van motorische symptomatologie gevoelig zijn voor placebo-respons (De la Fuente-Fernández e.a. 2001; Goetz e.a. 2000). Er is te weinig onderzoek gedaan naar de behandeling van depressies bij patiënten met Parkinson om een *evidence-based* advies te geven over de behandeling (Klaassen e.a. 1995).

Er is enige casuïstiek over bijwerkingen van SSRI's. SSRI's kunnen de motoriek negatief be-

03/03-42-Leentjens 28-10-2003 10:51 Pagina 682

invloeden (Leo 1996) en bovendien kunnen zij aanleiding geven tot een serotonerg syndroom wanneer zij met selegiline – een MAO-B-remmer die bij de behandeling van motorische symptomen van de ziekte van Parkinson gebruikt wordt – gecombineerd worden. Een dergelijk serotonerg syndroom wordt gekenmerkt door tremor, hypertonie, myoclonieën, autonome verschijnselen, hyperthermie en hallucinose. In extreme gevallen kan dit tot de dood leiden. Ook TCA's kunnen in combinatie met selegiline een serotonerg syndroom veroorzaken dat nog fulminanter kan verlopen. Uit onderzoek blijkt dat een serotonerg syndroom bij patiënten die een combinatie van selegiline en een antidepressivum krijgen zeldzaam is, met een incidentie van slechts 0,24% (Richard e.a. 1997). Van de 57 meldingen van een serotonerg syndroom die bij de Amerikaanse Food and Drug Administration ontvangen werden, waren 27 het gevolg van combinatie van selegiline met een SSRI, eveneens 27 van combinatie met een TCA, en drie door combinatie met een ander antidepressivum. De 3 fataal verlopende syndromen waren alle het gevolg van combinatie van een TCA met selegiline (Richard e.a. 1997). Op dit punt lijken de SSRI's dus een veiliger optie dan de TCA's. TCA's kunnen daarnaast door hun anticholinerge bijwerkingen de cognitieve functies aantasten en ook het ontstaan van hallucinaties bevorderen.

Hoewel er vooralsnog weinig 'evidence' is voor de effectiviteit van behandeling met antidepressiva bij depressieve parkinsonpatiënten, zal – bij gebrek aan bewijs voor de werkzaamheid van alternatieve behandelmogelijkheden – doorgaans toch een proefbehandeling aangewezen zijn. De Nederlandse CBO-consensus voor de behandeling van depressie bij volwassen besteedt geen speciale aandacht aan patiënten met de ziekte van Parkinson (Centraal Begeleidingsorgaan voor de intercollegiale toetsing 1994). De richtlijnen van de American Psychiatric Association en van de American Academy of Neurology doen dit wel (American Psychiatric Association 2000b; Olanow & Koller 1998). Zij spreken een voorkeur uit voor behandeling met een SSRI wegens de in het algemeen lichtere bijwerkingen. Er wordt geadviseerd om in dat geval alert te blijven op een eventueel negatief effect op de motoriek. Wanneer een SSRI niet werkt of wanneer er bijwerkingen optreden, kan overgeschakeld worden op een TCA. De voorkeur hierbij is een TCA met zo weinig mogelijk anticholinerge bijwerkingen, om de cognitieve vermogens zo weinig mogelijk te compromitteren. Nortriptyline heeft hierbij dus de voorkeur boven amitriptyline. De plaats van moclobemide (een reversibele MAO-A-remmer) en enkele andere nieuwegeneratieantidepressiva bij de behandeling van depressie bij patiënten met de ziekte van Parkinson is nog onduidelijk. In het geval van ernstige depressies kan, indien er geen verbetering op antidepressieve medicatie optreedt, elektroconvulsietherapie overwogen worden, mede gezien het (zij het tijdelijke) positieve effect op de motoriek (Leentjens e.a. 1998).

CONCLUSIE

Depressieve klachten bij de ziekte van Parkinson blijven een conceptuele, diagnostische en therapeutische uitdaging vormen. De overlap van symptomatologie maakt het soms moeilijk om de depressie als aparte entiteit te herkennen, terwijl de overlappende pathofysiologie de behandeling van depressieve symptomen zonder motorische of cognitieve neveneffecten moeilijk maakt. Placebogecontroleerde onderzoeken zijn noodzakelijk om een wetenschappelijk gefundeerd behandeladvies mogelijk te maken. Een beter inzicht in de pathofysiologie van depressies bij de ziekte van Parkinson kan ook waardevolle informatie opleveren voor kennis van de pathofysiologie van depressieve stoornissen in het algemeen.

LITERATUUR

American Psychiatric Association. (1987). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (3de versie). Washington, DC: American Psychiatric Press.

American Psychiatric Association. (2000a). *Diagnostic and Statistical*

03/03-42-Leentjens 28-10-2003 10:51 Pagina 683

Manual of Mental Disorders (4de herziene versie). Washington, DC: American Psychiatric Press.

American Psychiatric Association. (2000b). Practice guideline for the treatment of patients with major depressive disorder. In American Psychiatric Association, *American Psychiatric Association practice guidelines for the treatment of psychiatric disorder* (pp. 413-495). Washington, DC: American Psychiatric Press.

Beekman, A.T., Copeland, J.R., & Prince, M.J. (1999). Review of community prevalence of depression in later life. *British Journal of Psychiatry, 174*, 307-311.

Beekman, A.T., Deeg, D.J., van Tilburg, T., e.a. (1995). Major and minor depression in later life: a study of prevalence and risk factors. *Journal of Affective Disorders, 36*, 65-75.

Birkmayer, W., & Birkmayer, J.D. (1987). Dopamine action and disorders of neurotransmitter balance. *Gerontology, 33*, 168-171.

Brown, R., & Jahanshahi, M. (1995). Depression in Parkinson's disease: a psychosocial viewpoint. *Advances in Neurology, 65*, 61-84.

Burt, T., Sachs, G.S., & Demopulos, C. (1999). Donepezil in treatment-resistant bipolar disorder. *Biological Psychiatry, 45*, 959-964.

Centraal Begeleidings Orgaan voor de Intercollegiale Toetsing (CBO). (1994). *Depressie bij volwassenen*. Utrecht: CBO.

Chemerinski, E., & Robinson, R.G. (2000). The neuropsychiatry of stroke. *Psychosomatics, 41*, 5-14.

Cole, S.A., Woodard, J.L., Juncos, J.L., e.a. (1996). Depression and disability in Parkinson's disease. *Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences, 8*, 20-25.

Corrigan, M.H., Denahan, A.Q., Wright, C.E., e.a. (2000). Comparison of pramipexole, fluoxetine, and placebo in patients with major depression. *Depression and Anxiety, 11*, 58-65.

Cummings, J.L. (1992). Depression and Parkinson's disease: a review. *American Journal of Psychiatry, 149*, 443-454.

DeBattista, C., Solvason, H.B., Breen, J.A., e.a. (2000). Pramipexole augmentation of a selective serotonin reuptake inhibitor in the treatment of depression. *Journal of Clinical Psychopharmacology, 20*, 274-275.

Factor, S.A., Molho, E.S., Podskalny, G.D., e.a. (1995). Parkinson's disease: drug-induced psychiatric states. *Advances in Neurology, 65*, 115-138.

Fibiger, H.C. (1984). The neurobiological substrates of depression in Parkinson's disease: a hypothesis. *Canadian Journal of Neurological Sciences, 11*(Suppl. 1), 105-107.

Fuente-Fernández, de la, R., Ruth, T.J., Sossi, V., e.a. (2001). Expectation and dopamine release: mechanism of the placebo effect in Parkinson's disease. *Science, 293*, 1164-1166.

Goetz, C.G., Leurgans, S., Raman, R., e.a. (2000). Objective changes in motor function during placebo treatment in PD. *Neurology, 54*, 710-714.

Hantz, P., Caradoc-Davies, G., Caradoc-Davies, T., e.a. (1994). Depression in Parkinson's disease. *American Journal of Psychiatry, 151*, 1010-1014.

Hobson, P., Holden, A., & Meara, J. (1999). Measuring the impact of Parkinson's disease with the Parkinson's Disease Quality of Life questionnaire. *Age and Ageing, 28*, 341-346.

Holthoff, V.A., Beuthien-Baumann, B., Pietrzyk, U., e.a. (1999). Changes in regional cerebral perfusion in depression. SPECT monitoring of response to treatment. *Der Nervenarzt, 70*, 620-626.

Hoogendijk, W.J., Sommer, I.E., Tissingh, G., e.a. (1998). Depression in Parkinson's disease. The impact of symptom overlap on prevalence. *Psychosomatics, 39*, 416-421.

Hornykiewicz, O. (1982). Brain neurotransmitter changes in Parkinson's disease. In C.D. Marsden & S. Fahn (Red.), *Movement Disorders* (pp. 41-58). London: Butterworths.

Janowsky, D.S., el-Yousef, M.K., Davis, J.M., e.a. (1972). A cholinergic-adrenergic hypothesis of mania and depression. *Lancet*, ii, 632-635.

Jellinger, K. (1987). An overview of morphological changes in Parkinson's disease. *Advances in Neurology, 45*, 1-18.

Klaassen, T., Verhey, F.R., Sneijders, G.H., e.a. (1995). Treatment of depression in Parkinson's disease: a meta-analysis. *Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences, 7*, 281-286.

Klemm, E., Danos, P., Grunwald, F., e.a. (1996). Temporal lobe dysfunction and correlation of regional cerebral blood flow abnormalities with psychopathology in schizophrenia and major depression – a study with single photon emission computed tomography. *Psychiatry Research, 68*, 1-10.

Leentjens, A.F., van den Akker, M., Metsemakers, J.F., e.a. (2003). Higher incidence of depression preceding the onset of Parkinson's disease: a register study. *Movement Disorders, 18*, 414-418.

Leentjens, A.F., van den Broek, W.W., Vreeling, F.W., e.a. (1998). Electroconvulsietherapie (ECT) als behandelmogelijkheid voor motorische symptomen van M.Parkinson. *Acta Neuropsychiatrica, 10*, 22-26.

Leentjens, A.F., Lousberg, R., & Verhey, F.R. (2002). Markers for depression in Parkinson's disease. *Acta Psychiatrica Scandinavica, 106*, 196-201.

Leentjens, A.F., Marinus, J., Van Hilten, J.J., e.a. (2003). The contribution of somatic symptoms to the diagnosis of depressive disorder in Parkinson's disease: a discriminant analytic ap-

03/03-42-Leentjens 28-10-2003 10:51 Pagina 684

proach. *Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences, 15*, 74-77.

Leentjens, A.F., & Verhey, F.R.J. (2002). Depression and Parkinson's disease: a conceptual challenge. *Acta Neuropsychiatrica, 14*, 147-151.

Leentjens, A.F., Vreeling, F.W., Luijckx, G.J., e.a. (2003). SSRIs in the treatment of depression in Parkinson's disease. *International Journal of Geriatric Psychiatry, 18*, 552-554.

Leo, R.J. (1996). Movement disorders associated with the serotonin selective reuptake inhibitors. *The Journal of Clinical Psychiatry, 57*, 449-454.

Lindeman, S., Hamalainen, J., Isometsa, E., e.a. (2000). The 12-month prevalence and risk factors for major depressive episode in Finland: representative sample of 5993 adults. *Acta Psychiatrica Scandinavica, 102*, 178-184.

Liu, C.Y., Wang, S.J., Fuh, J.L., e.a. (1997). The correlation of depression with functional activity in Parkinson's disease. *Journal of Neurology, 244*, 493-498.

Marsh, L. (2000). Neuropsychiatric aspects of Parkinson's disease. *Psychosomatics, 41*, 15-23.

Mayeux, R. (1990). The 'serotonergic hypothesis' for depression in Parkinson's disease. *Advances in Neurology, 53*, 163-166.

Menza, M.A., Robertson-Hoffman, D.E., & Bonapace, A.S. (1993). Parkinson's disease and anxiety: comorbidity with depression. *Biological Psychiatry, 34*, 465-470.

Menza, M.A., Sage, J., Marshall, E., e.a. (1990). Mood changes and 'on-off' phenomena in Parkinson's disease. *Movement Disorders, 5*, 148-151.

Naarding, P., Leentjens, A.F., van Kooten, F., e.a. (2002). Disease-specific properties of the Rating Scale for Depression in patients with stroke, Alzheimer's dementia, and Parkinson's disease. *Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences, 14*, 329-334.

Nilsson, F.M., Kessing, L.V., & Bolwig, T.G. (2001). Increased risk of developing Parkinson's disease for patients with major affective disorder: a register study. *Acta Psychiatrica Scandinavica, 104*, 380-386.

Olanow, C.W., & Koller, W.C. (1998). An algorithm (decision tree) for the management of Parkinson's disease: treatment guidelines. American Academy of Neurology. *Neurology, 50* (Suppl. 3), S1-S57.

Praag, H.M. van, Asnis, G.M., Kahn, R.S., e.a. (1990). Monoamines and abnormal behaviour. A multi-aminergic perspective. *British Journal of Psychiatry, 157*, 723-734.

Praag, H.M. van, & de Haen, S. (1979). Central serotonin metabolism and frequency of depression. *Psychiatry Research, 1*, 219-224.

Richard, I.H., Kurlan, R., Tanner, C., e.a. (1997). Serotonin syndrome and the combined use of deprenyl and an antidepressant in Parkinson's disease. Parkinson Study Group. *Neurology, 48*, 1070-1077.

Riederer, P., & Birkmayer, W. (1980). A new concept: brain area specific imbalance of neurotransmitters in depression syndrome: human brain studies. In E. Usdin, T.L. Sourkes & M.B.H. Youdim (Red.), *Enzymes and neurotransmitters in mental disease* (pp. 261-279). New York: John Wiley & Sons.

Santamaria, J., Tolosa, E.S., Valles, A., e.a. (1987). Mental depression in untreated Parkinson's disease of recent onset. *Advances in Neurology, 45*, 443-446.

Schiffer, R.B., Kurlan, R., Rubin, A., e.a. (1988). Evidence for atypical depression in Parkinson's disease. *American Journal of Psychiatry, 145*, 1020-1022.

Schoevers, R.A., Beekman, A.T., Deeg, D.J., e.a. (2000). Risk factors for depression in later life; results of a prospective community based study (AMSTEL). *Journal of Affective Disorders, 59*, 127-137.

Schrag, A., Jahanshahi, M., & Quinn, N.P. (2001). What contributes to depression in Parkinson's disease? *Psychological Medicine, 31*, 65-73.

Schuurman, A.G., van den Akker, M., Ensinck, K.T., e.a. (2002). Increased risk of Parkinson's disease after depression: a retrospective cohort study. *Neurology, 58*, 1501-1504.

Starkstein, S.E., Preziosi, T.J., Bolduc, P.L., e.a. (1990). Depression in Parkinson's disease. *Journal of Nervous and Mental Disease, 178*, 27-31.

Tandberg, E., Larsen, J.P., Aarsland, D., e.a. (1996). The occurrence of depression in Parkinson's disease. A community-based study. *Archives of Neurology, 53*, 175-179.

Tandberg, E., Larsen, J.P., Aarsland, D., e.a. (1997). Risk factors for depression in Parkinson disease. *Archives of Neurology, 54*, 625-630.

Wermuth, L., Sorensen, P.S., Timm, S., e.a. (1998). Depression in idiopathic Parkinson's disease treated with citalopram. *Nordic Journal of Psychiatry, 52*, 163-169.

AUTEUR

A.F.G. LEENTJENS is als psychiater verbonden aan het Academisch Ziekenhuis Maastricht en het Instituut voor Hersenen en Gedrag van de Universiteit Maastricht.

Correspondentieadres: dr. A.F.G. Leentjens, afdeling Psychiatrie, Academisch Ziekenhuis Maastricht, Postbus 5800, 6202 AZ Maastricht. Tel.: (043) 3877443. Fax: (043) 3875444.

E-mail: a.leentjens@np.unimaas.nl.

03/03-42-Leentjens 28-10-2003 10:51 Pagina 685

Geen strijdige belangen meegedeeld.

Het artikel werd voor publicatie geaccepteerd op 19-5-2003.

SUMMARY

Depressions in Parkinson's disease – A.F.G. Leentjens –

Parkinson's disease is frequently accompanied by depression which can have a negative effect on a patient's cognitive performance, quality of life and activities of daily living. Because Parkinson's disease and depression have a number of symptoms in common, it is sometimes difficult to distinguish the two disorders. Furthermore, the overlapping pathophysiology may make it difficult to treat depressive symptoms without influencing the patients motor or cognitive functions. This narrative review summarises our current knowledge concerning the epidemiology, etiology, pathophysiology and treatment of depression in patients with Parkinson's disease. Clearly, however, many questions remain unanswered. In particular, research is needed into the efficacy of currently available treatments for depression so that it becomes possible to develop evidence-based guidelines.

[TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 45 (2003) 11, 677-685]

KEY WORDS depression, Parkinson's disease