

Recente bevindingen betreffende behandel mogelijkheden voor laat ontstane depressie met vasculaire hersenletsels

Een literatuuronderzoek

V. JANS, F. BOUCKAERT, V. WILS, J. PEUSKENS

ACHTERGROND Laat ontstane depressie met vasculaire hersenletsels vertoont een verhoogde antidepressieve therapieresistentie.

DOEL Overzicht geven van alternatieve behandel mogelijkheden.

METHODE Literatuuronderzoek via PubMed: (1) met als trefwoorden 'late-onset depression', 'white matter lesions', 'cerebrovascular pathology' en 'treatment'; (2) klinische onderzoeken naar alle behandelingen met 'vascular depression' of met 'late-onset depression' en 'white matter lesions' als trefwoorden.

RESULTATEN Elektroconvulsietherapie, repetitieve transcraniële magnetische stimulatie en nimodipine-augmentatie zijn werkzaam bij vasculaire depressie.

CONCLUSIE Deze behandel mogelijkheden zijn veelbelovend, maar er is behoefte aan verder onderzoek.

[TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 48(2006)3, 223-227]

TREFWOORDEN cerebrovasculaire pathologie, depressieve stoornis, laat ontstaan, wittestofletsels

Kraepelin meldde in 1921 dat de diagnose van depressie vaak gepaard ging met arteriosclerotische aandoeningen. Vanaf 1940 werden stemmingsstoornissen bij cerebrovasculaire aandoeningen als een psychologische respons op ernstige stress beschouwd (Starkstein & Robinson 1989). De laatste tien jaar is door de ontwikkelingen in de neuroradiologie een hernieuwde belangstelling ontstaan voor de rol van vasculaire hersenletsels bij depressie op latere leeftijd.

De incidentie van depressieve verschijnselen binnen een oudere populatie bedraagt 15% en van de depressieve stoornis volgens DSM-IV-criteria 1-2% (American Psychiatric Association 1994; De

Leeuw e.a. 2001). Patiënten met een eerste depressieve episode na hun zestigste, een 'laat ontstane depressie' (late-onset depression, LOD), vormen een heterogene groep (Wiener e.a. 1997). Een subgroep hiervan presenteert zich met een specifiek klinisch profiel en vertoont in grotere mate wittestofletsels op CT of MRI (Alexopoulos 1997b; O'Brien 2000).

Wittestofletsels zijn gelokaliseerde gebieden in de hersenen die een verminderd signaal geven op CT en een verhoogd signaal op T2-gewogen MR-beelden en protondensiteit-MR-beelden. Recent postmortemonderzoek bevestigt dat de wittestofletsels in LOD ischemische veranderingen vertonen (Thomas e.a. 2002).

Deze vorm van depressie wordt ook omschreven als 'vasculaire depressie', analoog aan het begrip 'vasculaire dementie'. Vasculaire depressie wordt door sommige auteurs beschouwd als een voorstadium van vasculaire dementie. In de loop van een degeneratieve aandoening op vasculaire basis zouden zich achtereenvolgens symptomen van LOD, parkinsonisme en uiteindelijk dementie voordoen (De Leeuw e.a. 2001). Men kan echter (nog) niet spreken van vasculaire depressie als een aparte nosologische entiteit (Wils e.a. 2001). In het klinisch beeld maakt men een onderscheid tussen hoofdkenmerken die bij alle patiënten voorkomen, en secundaire kenmerken die bij de meeste patiënten voorkomen (Alexopoulos e.a. 1997a) (zie tabel 1). De uitvoerende functiestoornissen zijn zo kenmerkend voor vasculaire depressie dat men ook spreekt van het 'depression-executive dysfunction syndrome' (DED) (Alexopoulos 2001; Alexopoulos e.a. 2002).

Aanwezigheid van subcorticale letsels bij LOD is geassocieerd met een grotere therapieresistentie (Hickie e.a. 1995; O'Brien e.a. 1998; Simpson e.a. 1998). Behandelingen die gericht zijn op de risicofactoren voor de onderliggende (cerebro)vasculaire aandoeningen zijn belangrijk bij de preventie en bij het voorkomen van de verdere progressie van vasculaire depressie (Alexopoulos e.a. 1997a).

Het doel van dit literatuuronderzoek is het nagaan van de klinische relevantie van de alternatieve behandelmogelijkheden voor vasculaire depressie.

METHODE

Twee zoekacties in PubMed, in de publicatieperiode 1990-2005, met de trefwoorden 'late-onset depression', 'white matter lesions' en vervolgens 'late-

onset depression', 'cerebrovascular pathology' en 'treatment' leveren 33 artikelen op waarvan 15 over LOD handelen. Op basis van deze artikelen, hun links en referenties wordt de fenomenologie van vasculaire depressie beschreven. Verder worden alle alternatieve behandelmogelijkheden besproken van de 7 in PubMed gevonden klinische onderzoeken bij vasculaire depressie. Hiervoor zijn als zoektermen gebruikt de combinatie van elke behandeling met 'vascular depression' of met 'late onset depression' en 'white matter lesions'.

RESULTATEN

Elektroconvulsietherapie Omwille van de grotere antidepressieve therapieresistentie stelt Heeren (2000) voor om patiënten met LOD en wittestofletsels sneller te behandelen met elektroconvulsietherapie (ECT). Er bestaan 5 klinische onderzoeken die de antidepressieve effecten van ECT bij vasculaire depressie nagaan. In tabel 2 wordt een overzicht gegeven van deze onderzoeken (Coffey e.a. 1988; Dequardo e.a. 1997; Hickie e.a. 1995; Simpson e.a. 1998; Steffens e.a. 2001).

ECT blijkt effectief bij vasculaire depressie. Hoewel het onderzoek naar het verband tussen de ernst van de subcorticale hyperintensiteiten van de MRI en de respons op ECT nog beperkt is, zijn er aanwijzingen dat de respons slechter is naarmate de subcorticale letsels toenemen.

Repetitieve transcraniële magnetische stimulatie Repetitieve transcraniële magnetische stimulatie (rTMS) is een behandelmethode met weinig of geen negatieve cognitieve bijwerkingen. Er is één open onderzoek bekend dat het ef-

TABEL 1	Klinisch beeld van 'vasculaire depressie'
Hoofdkenmerken	Secundaire kenmerken
Comorbiditeit van vasculaire ziektes of risicofactoren	Cognitieve stoornissen, voornamelijk uitvoerende functiestoornissen
Eerste depressie na 65 jaar of wijziging in depressie ten gevolge van vasculaire ziekte	Psychomotore vertraging
	Minder schuldgevoelens
	Minder ziekte-inzicht
	Geen familiale belasting van stemmingsstoornissen
	Stoornissen in het dagelijks functioneren

* naar Alexopoulos e.a. 1997a

TABEL 2 Onderzoeken naar de antidepressieve effecten van elektroconvulsietherapie bij vasculaire depressie

Onderzoek	Soort onderzoek	N	Kenmerken van onderzoekspopulatie	Duur	Interventie	Conclusie
Coffey e.a. 1988	Retrospectief, gerandomiseerd, niet-gecontroleerd onderzoek	67	> 60 jaar Medicatie-resistent of intolerant Depressieve stoornis Leukencefalopathie op CT of MRI	Onbekend	ECT na stoppen psychotrope medicatie	Van de 44 depressieve patiënten met leukencefalopathie reageerden 43 (98%) goed op ECT
Dequardo e.a. 1997	Prospectief, gerandomiseerd, niet-gecontroleerd onderzoek	57	Unipolaire of depressieve fase bipolaire stoornis Vergroting laterale en derde ventrikel op CT	Onbekend	ECT	Vergroting van de derde ventrikel ging gepaard met een vertraagde respons op ECT
Hickie e.a. 1995	Prospectief, gerandomiseerd, gecontroleerd onderzoek	39	> 60 jaar Medicatie-resistent Unipolaire of depressieve fase bipolaire stoornis Wittestofletsels op MRI	Gemiddeld 15,8 weken	Farmacotherapie of ECT individueel aangepast aan patiënt	Een gunstige respons was negatief gecorreleerd met de ernst van de wittestofletsels Er was geen verschil tussen patiënten behandeld met farmacotherapie of ECT
Simpson e.a. 1998	Prospectief, gerandomiseerd, gecontroleerd onderzoek	99	> 65 jaar Alle DSM-III-R-criteria voor depressie zonder dementie MADRS-score > 20 Wittestofletsels op MRI	24 weken	Minstens 6 weken monotherapie met antidepressieve medicatie De non-responders werden na 12 weken verder behandeld met lithiumaugmentatie of ECT	Subcorticale ziekte is geassocieerd met een slechte respons op farmacologische monotherapie Tweedelijns behandeling lijkt effectief, maar de respons is negatief gecorreleerd met wittestofletsels De met ECT behandelde groep was te klein voor een statistisch significante conclusie
Steffens e.a. 2001	Retrospectief, gerandomiseerd, niet-gecontroleerd onderzoek	41	Gemiddelde leeftijd 71,2 jaar Unipolaire majeure depressie zonder andere neurologische ziekten Grijze- en wittestofletsels op MRI	Individueel verschillend	ECT na afbouw psychotrope medicatie	Subcorticale grijzestofletsels zijn negatief gecorreleerd met respons op ECT

MADRS = Montgomery Asberg Depression Rating Scale

fect van rTMS bij vasculaire depressie bestudeert (Fabre e.a. 2004). Het gaat om een onderzoek met elf therapieresistente patiënten met een depressie voor de duur van twee weken. Vijf van de elf patiënten vertonen een verbetering van tien tot veertien punten op de Hamilton Depression Rating

Scale. Het antidepressieve effect van rTMS blijkt negatief gecorreleerd met de mate van frontale atrofie. Men besluit dat deze eerste observaties aantonen dat verder gecontroleerd onderzoek van rTMS bij vasculaire depressie waardevol is.

Nimodipine-augmentatie Nimodipine (een calciumantagonist) beschermt de neuronen tegen een door ischemie veroorzaakte verhoogde intracellulaire calciumconcentratie. Nimodipine zou de behandelresultaten bij vasculaire depressie kunnen verbeteren (Alexopoulos e.a. 1997a).

Eén placebogecontroleerd gerandomiseerd onderzoek bestudeert het effect van nimodipine-augmentatie op een standaard antidepressietherapie bij vasculaire depressie (Taragano e.a. 2001). In dit onderzoek krijgen alle patiënten (84) een standaard antidepressiebehandeling met de normale doseringen. De nimodipinegroep (n = 40) krijgt daarbovenop 90 mg nimodipine. Eventuele anti-hypertensiemedicatie wordt indien nodig aangepast. De controlegroep (n = 44) krijgt vitamine C. Zeven deelnemers stoppen voortijdig met het onderzoek. De auteurs besluiten dat patiënten die behandeld worden met nimodipine-augmentatie een snellere respons vertonen en meer volledige remissie bereiken (45% versus 25%) en dat het risico op terugval viermaal kleiner is dan in de controlegroep.

CONCLUSIE

Hoewel de rol van vasculaire pathologie bij LOD al een eeuw vermoed wordt, zijn de neuroradiologische technieken die vasculaire letsels in beeld kunnen brengen bij patiënten met depressie vrij recent.

Klinisch onderzoek toont aan dat ECT, rTMS en nimodipine-augmentatie werkzaam zijn bij therapieresistente vasculaire depressie. Het effect van ECT en rTMS neemt echter af naarmate het aantal wittestofletsels of de frontale atrofie toeneemt. Het aantal klinische onderzoeken is beperkt. In de bestaande onderzoeken kan men vaak niet tot statistisch significante uitspraken komen door te kleine en heterogene patiëntengroepen. Bovendien is de duur van alle onderzoeken zeer kort.

Gerandomiseerd onderzoek in grotere uniforme patiëntengroepen, waarvan de samenstelling gebaseerd is op de definitie van vasculaire depressie, is nodig.

LITERATUUR

- Alexopoulos, G.S. (2001). 'The depression-executive dysfunction syndrome of late life': a specific target for D₃ agonists. *The American Journal of Geriatric Psychiatry*, 9, 22-29.
- Alexopoulos, G.S., Kiesses, D.N., Klimstra, S., e.a. (2002). Clinical presentation of the 'depression-executive dysfunction syndrome' of late life. *The American Journal of Geriatric Psychiatry*, 10, 98-106.
- Alexopoulos, G.S., Meyers, B.S., Young, R.C., Campbell, S., e.a. (1997a). 'Vascular depression' hypothesis. *Archives of General Psychiatry*, 54, 915-922.
- Alexopoulos, G.S., Meyers, B.S., Young, R.C., Kakuma, T., e.a. (1997b). Clinically defined vascular depression. *The American Journal of Psychiatry*, 154, 562-565.
- American Psychiatric Association. (1994). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (4de versie). Washington, DC: American Psychiatric Press.
- 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.
- Dequardo, J.R., Tomori, O., Brunberg, J.A., e.a. (1997). Does neuroanatomy predict ECT response? *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*, 21, 1339-1352.
- Fabre, I., Galinowski, A., Oppenheim C., e.a. (2004). Antidepressant efficacy and cognitive effects of repetitive transcranial magnetic stimulation in vascular depression: an open trial. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 19, 833-842.
- Heeren, T.J. (2000). De etiologie van depressie op oudere leeftijd: de vasculaire depressie hypothese. *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.
- Leeuw, F.E. de, de Groot, J.C., & van Gijn, J. (2001). Wittestofafwijkingen in de hersenen bij ouderen: vasculaire risicofactoren en mentale gevolgen. *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde*, 145, 2067-2071.
- O'Brien, J., Ames, D., Chiu, E., e.a. (1998). Severe deep white matter lesions and outcome in elderly patients with major depressive disorder: follow up study. *BMJ (Clinical Research Ed.)*, 317, 982-984.
- O'Brien, J., Perry, R., Barber, R., e.a. (2000). The association between white matter lesions on magnetic resonance imaging and non-

- cognitive symptoms. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 903, 482-489.
- Simpson, S., Baldwin, R.C., Jackson, A., e.a. (1998). Is subcortical disease associated with a poor response to antidepressants? Neurological, neuropsychological and neuroradiological findings in late-life depression. *Psychological Medicine*, 28, 1015-1026.
- Starkstein, S.E., & Robinson, R.G. (1989). Affective disorders and cerebral vascular disease. *The British Journal of Psychiatry*, 154, 170-182.
- Steffens, D.C., Conway, C.R., Dombeck, C.B., e.a. (2001). Severity of subcortical gray matter hyperintensity predicts ECT response in geriatric depression. *The Journal of ECT*, 17, 45-49.
- Taragano, F.E., Allegri, R., Vicario, A., e.a. (2001). A double blind, randomized clinical trial assessing the efficacy and safety of augmenting standard antidepressant therapy with nimodipine in the treatment of 'vascular depression'. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 16, 254-260.
- Thomas, A.J., O'Brien, J.T., Davis, S., e.a. (2002). Ischemic basis for deep white matter hyperintensities in major depression: a neuropathological study. *Archives of General Psychiatry*, 59, 785-792.
- Wiener, P., Alexopoulos, G.S., Kakuma, T., e.a. (1997). The limits of history-taking in geriatric depression. *The American Journal of Geriatric Psychiatry*, 5, 116-125.
- Wils, V., Godderis, J., & Igodt, P. (2001). Ouderdomsdepressies en subcorticale ischemische hersenschade. *Tijdschrift voor Gerontologie en Geriatrie*, 32, 104-108.
- AUTEURS
- V. JANS is arts in opleiding tot psychiater en verbonden aan het Universitair Centrum Sint-Jozef te Kortenberg.
- F. BOUCKAERT is als ouderenspsychiater verbonden aan het Universitair Centrum Sint-Jozef te Kortenberg en aan het Centrum Geestelijke Gezondheidszorg Brussel.
- V. WILS is als psychiater werkzaam in een privé-praktijk te Leuven.
- J. PEUSKENS is algemeen en medisch directeur van het Universitair Centrum Sint-Jozef te Kortenberg en is als hoogleraar verbonden aan de Katholieke Universiteit Leuven.
- Correspondentieadres: dr. F. Bouckaert, UC Sint-Jozef, Leuvensesteenweg 517, 3070 Kortenberg, België.
- E-mail: filip.bouckaert@uc-kortenberg.be.
- Geen strijdige belangen meegedeeld.
- Het artikel werd voor publicatie geaccepteerd op 16-9-2005.

SUMMARY

Recent findings regarding the treatment of late-onset depression with vascular brain lesions – V. Jans, F. Bouckaert, V. Wils, J. Peuskens –

BACKGROUND Late-onset depression with vascular brain lesions is showing increased resistance to antidepressive pharmacotherapy.

AIM To give an overview of alternative treatment options.

METHOD We conducted a literature search via PubMed using the key words: 'late-onset depression', 'white matter lesions', 'cerebrovascular pathology' and 'treatment' and thereby a search for all available clinical studies about the treatment described in combination with the key words 'vascular depression', or 'late-onset depression' and 'white matter lesions'.

RESULTS Electroconvulsive therapy, repetitive transcranial magnetic stimulation and nimodipine augmentation have beneficial effects on vascular depression.

CONCLUSION The treatment options mentioned are promising, but there is a need for further clinical studies.

[TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 48(2006)3, 223-227]

KEY WORDS cerebrovascular disorders, depressive disorder, late-onset disorders, white matter