

Clomipramine, depressie en de ziekte van Parkinson

door B. H. Boer, R. A. M. Erdman, H. J. V. C. Onstenk,
J. van der Pol en Tj. Schut*

Inleiding

De ziekte van Parkinson is een aandoening van het extrapyramidale zenuwstelsel met als kenmerkende verschijnselen: tremor, rigiditeit en hypokinesie. Pakkenberg en Brody (1962) hebben in neurologisch-anatomische onderzoeken aangetoond dat met name in de substantia nigra, een kern die veel dopaminerge cellen bevat, degeneratieverschijnselen optreden bij patiënten met de ziekte van Parkinson. Voorts is bij Parkinson-patiënten een verlaging geconstateerd van de neuro-transmitter dopamine in de nucleus caudatus, putamen en globus pallidus en in de substantia nigra (Ehringer en Hornykiewicz, 1960). Een sinds jaren veel toegepaste medicamenteuze therapie bij de ziekte van Parkinson is die met L-dopa, de precursor van dopamine. Toediening van L-dopa zou in de hersenen een verhoging van het dopamine-gehalte geven. Volgens Lakke e.a. (1971), heeft L-dopa-therapie in 60 % van de gevallen succes; van de resterende 40 % reageert de helft slecht en bij de andere helft is de verbetering matig. Er worden bij L-dopa-behandelingen zeer uiteenlopende bijwerkingen waargenomen, zoals misselijkheid, braken, bloeddrukverlaging en hyperkinesie (Lakke e.a., 1972).

Olsson en Roos (1968) constateren dat patiënten met de ziekte van Parkinson naast een verlaagde hoeveelheid homovanilzuur (HVZ, afbraakproduct van dopamine) ook een verminderde hoeveelheid 5-hydroxyindolazijnzuur (5-HIAZ, afbraakproduct van serotonine (5-hydroxy-tryptamine) : 5-HT) in de liquor blijken te hebben na belasting met probenecid. De probenecidmethode berust kort gezegd op het volgende principe: probenecid remt de afvoer van 5-HIAZ en HVZ van het centraal zenuwstelsel (inclusief de liquor) naar de bloedbaan. Hierdoor accumuleren deze metaboliëten en de grootte van de accumulatie is ge-

* Afdeling Klinische Psychologie (hoofd: Prof. Dr P. E. Boeke), Academisch Ziekenhuis, Groningen. Neurologische Kliniek, Parkinson-polikliniek (hoofd: Dr J. P. W. F. Lakke) en Psychiatrische Kliniek, afdeling Biologische Psychiatrie (hoofd: Prof. Dr H. M. van Praag), Academisch Ziekenhuis, Groningen.

relateerd aan de snelheid waarmee de moederstoffen, i.c. 5-HT en dopamine, worden afgebroken. Een krachtige accumulatie na probenecid verwijst naar een hoge afbraaksnelheid van de moeder-aminen en een geringe accumulatie naar een geringe afbraak van de moeder-aminen (Van Praag, 1976).

De 5-HT-hypothese veronderstelt een relatie tussen een stoornis in de 5-HT-stofwisseling en het vóórkomen van bepaalde vormen van depressie, in het bijzonder de recidiverende vitale depressie (Van Praag, 1962). Deze hypothese berust grosso modo op drie typen argumenten (Van Praag, 1969):

1 - post mortem onderzoek van de hersenen van suicide slachtoffers;

2 - onderzoek van de 5-HIAZ-concentratie in de liquor;

3 - accumulatie van 5-HIAZ in de liquor na belasting met probenecid.

Er zijn voorts aanwijzingen dat het vermoede 5-HT-tekort bij Parkinson-patiënten een rol speelt bij het ontstaan van bepaalde neurologische symptomen. In recent onderzoek vermelden Korf, e.a. (1974) een relatie tussen 5-HIAZ-waarden en neurologische symptomen (tremor, rigiditeit, hypokinesie): vóór L-dopa-therapie bestaat er een significant negatieve correlatie zowel tussen 5-HIAZ-waarden en neurologische symptomen als tussen HVZ-waarden en neurologische symptomen. Na zes maanden L-dopa-therapie echter bestaat er geen correlatie tussen 5-HIAZ-waarden en verbetering op neurologische symptomen, in het bijzonder de rigiditeit, terwijl er een duidelijk negatieve correlatie tussen HVZ-waarden en verbetering op neurologische symptomen bestaat. Bovendien blijkt er een significant negatieve correlatie tussen 5-HIAZ-waarden en rigiditeit te bestaan, dat wil zeggen hoe lager de 5-HIAZ-waarde, des te ernstiger de rigiditeit.

Psychologische achtergronden

Verschillende auteurs tonen aan dat patiënten met de ziekte van Parkinson neigen naar depressiviteit: bij 90 % van alle nog niet met L-dopa behandelde Parkinson-patiënten vindt Mindham (1973) depressieve symptomen. Uit een onderzoek van Horn (1974) blijkt dat patiënten met de ziekte van Parkinson significant meer depressieve symptomen vertonen dan zowel chronische invaliden als een controlegroep normale proefpersonen. Deze depressiviteit is onafhankelijk van zowel de ernst en de duur van de ziekte als van geslacht en leeftijd.

Bij de Parkinson-patiënt, die door zijn sterk invaliderende ziekte geïsoleerd raakt en zich terugtrekt, zullen de contacten en daarmee de aandacht afnemen en daardoor zou zijn sociale aanpassing kunnen verminderen. Men zou daarom mogen verwachten dat, wanneer aan deze patiënten veel aandacht wordt besteed, zij daar gunstig op zullen reageren in die zin dat zij meer belangstelling voor hun (sociale) omgeving krijgen. In een onderzoek van Birnie e.a. (1973) wordt een sterke samenhang geconstateerd tussen depressiviteitsverschijnselen (gemeten met de Zung) en so-

ciale betrokkenheid (gemeten met de SIT, Sociale Interpretatie Test; zie Vijftigschild e.a., 1969).

De vraagstelling van het onderzoek

Uit de literatuur blijkt dat er relaties lijken te bestaan tussen:

- 1 – depressiviteit en 5-HT, en
- 2 – rigiditeit en 5-HT.

Voorts is geconstateerd dat Parkinson-patiënten een verlaagde hoeveelheid 5-HIAZ in de liquor hebben na belasting met probenecid. Vanwege deze gegevens heeft ons onderzoek zich gericht op de 5-HT huishouding. Daarbij maakten we gebruik van een tricyclisch antidepressivum, nl. clomipramine (Anafranil), dat de meest selectieve remmer blijkt te zijn van de re-uptake van 5-HT in de zenuweinden in de centrale 5-HT-kernen (Modigh, 1973). Dus bij toediening van clomipramine wordt de beschikbare hoeveelheid 5-HT vergroot.

De vraagstelling valt uiteen in twee onderdelen:

Ten eerste: we verwachten dat vooral patiënten met lage 5-HIAZ-waarden na toediening van clomipramine een verbetering te zien zullen geven van hun depressieve verschijnselen. Dit kan een gevolg zijn van: (a) een verhoging van het 5-HT gehalte door de werking van het clomipramine, (b) een verhoging van het 5-HT-gehalte die resulteert in een verbetering van de rigiditeit, hetwelk secundair tot een stemmingsverbetering leidt.

Ten tweede: we verwachten dat patiënten, ongeacht hun 5-HIAZ-waarden, zullen tenderen naar een verbetering op depressiviteit en een aantal andere psychologische variabelen als gevolg van de aandacht die vanwege het onderzoek aan hen wordt besteed.

Methoden

Variabelen

De in ons onderzoek te meten variabelen zijn op te splitsen in drie groepen namelijk neurologische, biochemische en psychologische.

De neurologische variabelen zijn:

- a – tremor, rigiditeit en hypokinese;
- b – algemeen dagelijkse levensfuncties (lopen, aan- en uitkleden, hygiënische verzorging, eten, spreken, e.d.);
- c – tandradfenomeen;
- d – retro- en impulsie.

De biochemische variabelen zijn:

- a – 5-HIAZ-waarden in de liquor na probenecid (deze varieerden van 23 ng/ml tot 103 ng/ml);
- b – HVZ-waarden in de liquor na probenecid (deze varieerden van 16 ng/ml tot 259 ng/ml).

De psychologische variabelen zijn:

- a – depressiviteit, gemeten met de Hamilton, een psychiatrische beoordelingsschaal (Hamilton, 1960), en de Zung, een zelfbeoordelingsschaal (Zung, 1965);

b – intelligentie, gemeten met de Wechsler Bellevue (een intelligentietest), waarbij alleen gebruik werd gemaakt van het verbale gedeelte;

c – sociale intelligentie, gemeten met de Sociale Interpretatie Test en de vragenlijst van Birnie e.a. (Birnie e.a., 1973). De scores op beide tests geven de mate aan waarin iemand geneigd is zich open te stellen voor alledaags menselijk gedrag;

d – persoonlijkheidskenmerken, gemeten met de Z-test van Zullinger (een aan de Rorschach verwante projectietest).

Patiënten

Alle deelnemende patiënten (N=20, 13 mannen en 7 vrouwen) stonden onder L-dopa-medicatie. Tien van hen hadden een relatief lage 5-HIAZ-waarde (50,5 ng/ml tot 23 ng/ml) na probenecid, en tien van hen hadden een relatief hoge 5-HIAZ-waarde (van 50,5 tot 103 ng/ml) na probenecid. De gemiddelde leeftijd bedroeg 64 jaar (spreiding van 41 tot 79 jaar).

Werkwijze

De werkwijze was als volgt: de twee groepen (of hogere of lagere 5-HIAZ-waarde, met cuttingpoint 50,5 ng/ml in CSF) zijn op de volgende variabelen gematched: IQ, leeftijd, ziekte duur, het huidige toestandsbeeld. Na deze matching bestonden beide groepen dus elk uit tien proefpersonen.

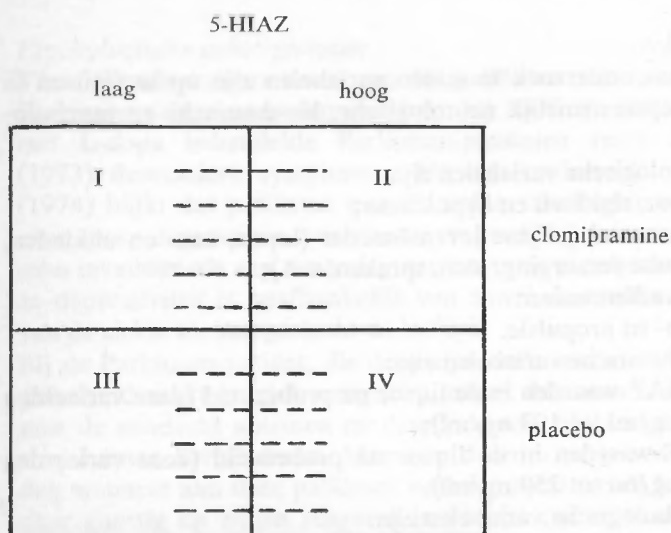
Het onderzoeksdesign is schematisch weergegeven in figuur I.

De opzet was dubbelblind; dit houdt in dat:

– noch de neuroloog en psychologisch onderzoeker, noch de pa-

Figuur I:

Schematische weergave van het onderzoekdesign



De cijfers I t/m IV geven de vier groepen patiënten aan; de horizontale strepen geven aan dat het hier om gematchede paren gaat.

tiënten weten wie clomipramine en wie een placebo toegediend krijgen;

- de patiënten niet weten dat er sprake is van een dubbelblinde opzet.

Iedere patiënt werd zowel door de neuroloog als door de psychologisch onderzoeker 1x per week gedurende 5 achtereenvolgende weken onderzocht (zie figuur II). Er waren dus 5 onderzoeken per patiënt (voor een overzicht van de verschillende metingen per onderzoek: zie tabel I). Alle patiënten kregen na een insluipperiode dezelfde hoeveelheid clomipramine of placebo toegediend. De insluipperiode begon op een niveau van 50 mg per dag, in één week langzaam oplopend met hoeveelheden van 25 mg, tot de onderhoudsdosis van 150 mg per dag was bereikt. Toen bleek dat van de eerste zes patiënten diegenen die clomipramine kregen, evenwichtsstoornissen vertoonden, werd de dosis van 150 mg per dag teruggebracht tot 100 mg per dag.

Figuur II:

Tijdas

			febr.				mrt.				apr.				mei	
16	23	30	6	13	20	27	6	13	20	27	3	10	17	24	1	8
* A2	A3	A4	A5	B5	C1	C2	C3	C4	C5	D5	E1	E2	E3	E4	E5	F5
B1	B2	B3	B4			D1	D2	D3	D4			F1	F2	F3	F4	

houdt in: de eerste vier patiënten;

„ „: patiënt 5 t/m 8;

„ „: „ 9 t/m 12;

„ „: „ 13 t/m 16;

„ „: „ 17 t/m 20;

„ „: de laatste vier patiënten.

* De nummering 1, 2, 3, 4, 5, verwijst naar het nummer van het neurologisch en psychologisch onderzoek

Tabel I:

Overzicht van de verschillende metingen per onderzoek

1e en 5e onderzoek:	— Hamilton;
	— Wechsler Bellevue verbaal;
	— Z-test van Zulliger;
	— vragenlijst van Birnie e.a.;
	— Zung;
	— SIT;
	— Neurologische screening.*
2e en 4e onderzoek:	— vragenlijst van Birnie e.a.;
	— Zung;
	— Neurologische screening.*
3e onderzoek:	— Hamilton;
	— vragenlijst van Birnie e.a.;
	— Zung;
	— Neurologische screening.*

* De neuroloog scoorde in elk onderzoek, per patiënt, alle neurologische variabelen.

Uitgaande van de hiervoor geformuleerde vraagstelling kunnen we de volgende hypothesen formuleren:

- De grootste verbetering zal groep I te zien geven, omdat deze patiënten een lage 5-HIAZ-waarde hebben en clomipramine en aandacht krijgen.
- Hoewel groep II ook clomipramine en aandacht krijgt, zal deze groep minder verbeteren dan groep I, aangezien de patiënten een hogere 5-HIAZ-waarde hebben.
- De groepen III en IV zullen het minst verbeteren, daar zij alleen aandacht krijgen.

Probenecidtest

Met behulp van de probenecidtest kan een indruk worden verkregen van de omzet van 5-HT en dopamine in het centraal zenuwstelsel. Voor een bespreking van deze methode wordt verwezen naar Van Praag (1976).

Statistische verwerking

Er werd van de volgende statistische toetsen gebruik gemaakt:

1. De Wilcoxon matched pairs signed ranks test (Mc.Call, 1970) voor de vergelijkingen binnen iedere groep tussen het eerste en het vijfde onderzoek.
2. De Mann-Whitney U-test (Mc.Call, 1970) voor de vergelijkingen tussen de clomipramine- en placebogroepen.
3. De toets tegen verloop van K-verwante steekproeven (De Jonge, 1963) om de oplopende verbeteringen van de verschillende onderzoeken vast te stellen.
4. De rangorde correlatie-coëfficiënt van Spearman (Mc.Call, 1970) om de verschillende correlaties te berekenen.

Resultaten

Allereerst zij vermeld dat 5 patiënten voortijdig het onderzoek hebben gestaakt, deels om somatische en deels om psychische redenen. Voor hen in de plaats zijn vijf andere patiënten toegevoegd aan het onderzoek.

Bij toetsing met de Mann-Whitney U (eenzijdig) bleek dat we ten aanzien van geen der variabelen (zie Methoden) konden concluderen, dat de groep patiënten die clomipramine hadden gekregen significant meer verbeterden dan de placebo-groep.

Depressiviteit

Met behulp van de Wilcoxon konden we op grond van onze bevindingen niet zeggen dat de patiënten met lage 5-HIAZ-waarden (groep I) na toediening van clomipramine significant verbeterden wat betreft hun depressieve symptomen. Ook de verschil-scores tussen groep I en groep II duiden niet op een significant verschil in de mate van verbetering (zie tabel IIa en IIb), waarbij een positieve verschilscore betekent dat de patiënt minder depressief geworden is. Er bleek geen significante correlatie (Spearman) te

bestaan tussen verbetering op depressieve symptomen en een verbetering op rigiditeit, na toediening van clomipramine (groep I en groep II).

Tabel IIa.

De vershilscores tussen het 1e en 5e onderzoek voor groep I en voor groep II op de Hamilton. Eveneens de verschillen van de vershilscores van groep I en groep II op de Hamilton.

(toets: Wilcoxon matched pairs signed ranks test.)

groep I		groep II		groep I-II	
patiënt	$H_1 - H_5^*$	patiënt	$H_1 - H_5^*$		
1	6-3= 3	1	1-2=-1	3-(-1)= 4	
2	3-3= 0	2	1-1= 0	0-0= 0	
3	3-4=-1	3	5-4= 1	-1-	1=-2
4	3-3= 0	4	5-4= 1	0-	1=-1
5	6-2= 4	5	14-7= 7	4-	7=-3
W ₁₀ obs. = 1 (n.s.)		W ₁₁ obs. = 2 (n.s.)		W ₁₋₁₁ obs. = 4 (n.s.)	

* H_1 : Hamiltonscore van het 1e onderzoek

H_5 : Hamiltonscore van het 5e onderzoek

Tabel IIb.

De vershilscore tussen het 1e en 5e onderzoek voor groep I en voor groep II op de Zung. Eveneens de verschillen van de vershilscores van groep I en van groep II op de Zung.

(toets: Wilcoxon matched pairs signed ranks test)

groep I		groep II		groep I-II	
patiënt	$Z_1 - Z_5^*$	patiënt	$Z_1 - Z_5^*$		
1	46-38= 8	1	40-35= 5	8-5 = 3	
2	58-58= 0	2	55-55= 0	0-0 = 0	
3	44-45=-1	3	53-58=-5	-1-(-5)= 4	
4	45-49=-4	4	50-62=-12	-4-(-12)= 8	
5	39-48=-9	5	58-65=-7	-9-(-7)=-2	
W ₁₀ obs. = 3 (n.s.)		W ₁₁ obs. = 1,5 (n.s.)		W ₁₋₁₁ obs. = 1 (n.s.)	

* Z_1 : Zungscore van het 1e onderzoek

Z_5 : Zungscore van het 5e onderzoek

Aandacht

Onze vraagstelling betreffende de aandacht werd ten dele bevestigd; alle patiënten gaven een significante verbetering (Wilcoxon) te zien op de volgende psychologische variabelen: depressiviteit (gemeten met de Hamilton, zie tabel III), sociale intelligentie (vragenlijst van Birnie e.a. p. 01 eenzijdig en SIT, p. 025 eenzijdig).

Neurologische symptomen

Bij toetsing met de Wilcoxon en de toets tegen verloop kon geen significante verbetering worden aangetoond op de neurologische variabelen met uitzondering van het tandradfenomeen bij groep III.

Tabel III:

De vershilscore tussen het 1e en 5e onderzoek voor de gehele populatie (N=20) ten aanzien van de Hamilton-scores.
(toets: Wilcoxon matched pairs signed ranks test)

patiënten	H ₁ *	H ₅ *	H ₁ -H ₅
1	6	3	3
2	3	3	0
3	3	4	-1
4	3	3	0
5	6	2	4
6	1	2	-1
7	1	1	0
8	5	4	1
9	5	4	1
10	14	7	7
11	9	2	7
12	3	3	0
13	6	4	2
14	4	2	2
15	17	11	6
16	6	6	0
17	3	3	0
18	4	4	0
19	6	4	2
20	9	3	6

W_{obs.} = 5 p < .005, eenzijdig

* H₁ : Hamiltonscore van het 1e onderzoek

H₅ : Hamiltonscore van het 5e onderzoek

Bijwerkingen

Ten aanzien van de bijwerkingen merken we ondermeer op dat de duizeligheid toenam bij de clomipraminegroep, terwijl deze bij de placebogroep afnam, een statistische interpretatie bleek echter niet mogelijk. Dit gold ten aanzien van alle overige bijwerkingen (zie tabel IV).

Discussie

Onze uitgangshypothese was dat patiënten met de ziekte van Parkinson, met lage 5-HIAZ-waarden in de liquor, na toediening van clomipramine een verbetering te zien zouden geven ten aanzien van depressieve verschijnselen. Voorts verwachtten we dat patiënten, ongeacht hun 5-HIAZ-waarden, zouden verbeteren wat betreft depressiviteit en een aantal andere psychologische variabelen als gevolg van de aandacht die vanwege het onderzoek aan hen wordt besteed.

Uit de resultaten blijkt dat er geen significant verschil in invloed bestaat tussen het antidepressivum en placebo. Dit is een opvallend verschijnsel, temeer daar in talrijke onderzoeken de werking van clomipramide bij depressieve patiënten aangetoond is.

Tabel IV:
Deze tabel geeft van iedere groep en per onderzoek het percentage patiënten weer, dat last heeft van de betreffende bijwerking

	lage 5-HIAZ clomipramine					hoge 5-HIAZ clomipramine					lage 5-HIAZ placebo					hoge 5-HIAZ placebo				
	1e	2e	3e	4e	5e	1e	2e	3e	4e	5e	1e	2e	3e	4e	5e	1e	2e	3e	4e	5e
droge mond	60	80	80	100	80	60	80	80	80	80	40	60	60	40	40	60	40	80	80	100
zweeten	20	—	—	20	40	40	20	20	40	40	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
duizeligheid	20	20	60	80	60	60	60	—	20	100	40	40	—	20	20	40	20	—	20	20
hartkloppingen	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
visusklachten	20	—	—	—	20	—	—	—	—	—	—	—	20	20	20	—	—	20	—	—
obstipatie	—	—	20	20	20	20	20	40	40	20	20	20	20	20	20	40	20	40	40	40
diarree	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	20	—	—	—	—	—	—	—	—
misselijkheid	—	20	—	—	—	—	—	20	—	—	—	20	20	—	20	—	—	—	20	—
braken	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	20	20	—	—	20	—	—	—	—	—
mictieklachten	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
stijfheid	—	20	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—

(Zie bijvoorbeeld Anafranil Symposium, J. Int. Med. Res. Vol. I, no. 5, 1973.) De door ons gevonden resultaten roepen dan ook verschillende vragen op.

Allereerst zij vermeld dat bij de indeling in groepen is uitgegaan van de 5-HIAZ-waarden en niet van de aard van de depressieve symptomen. In de literatuur is namelijk een relatie aangetoond tussen 5-HIAZ-waarden en bepaalde vormen van depressiviteit (zie Inleiding). Bij de aanvang van het onderzoek echter, bleek dat er geen significante correlatie bestaat tussen 5-HIAZ-waarden en depressiviteit. Een voor de hand liggende vraag is dan of de 5-HIAZ-waarden, die enkele jaren geleden (± 2 jaar voor dit onderzoek) zijn bepaald, op het moment waarop het onderzoek zijn aanvang nam, nog wel dezelfde zijn. Als dit niet het geval is, heeft dat uiteraard consequenties voor de indeling in groepen met lage en hoge 5-HIAZ-waarden. De enige methode om hier zekerheid over te verkrijgen zou het verrichten van een lumbaalpunctie zijn, vóór en eigenlijk ook nog ná het onderzoek. Aangezien het hier ging om veelal oudere geïnvalideerde patiënten werd van herhaalde lumbaalpuncties afgezien.

Een ander facet van dit onderzoek heeft betrekking op de invloed van 'aandacht' op depressiviteit en andere psychologische variabelen. Voor de hele groep patiënten ($N=20$) werden enkele significante resultaten gevonden, die betrekking hebben op de verbeteringsscores tussen het eerste en vijfde onderzoek. Een verklaring hiervoor zou het effect van de aandacht kunnen zijn. Alle patiënten zijn vijf achtereenvolgende weken onderzocht en hebben vijf weken lang een 'medicijn' gekregen. Zowel het eerste als het laatste kunnen als vormen van aandacht beschouwd worden. Het is namelijk opmerkelijk dat juist die tests die de variabele 'sociale intelligentie' representeren, een verbetering te zien geven. Alhoewel de Hamiltonscores significant verbeterden (zie tabel III), is er helaas geen verbetering op de Zungscores gevonden, zodat de conclusie dat de depressiviteit als gevolg van aandacht verbeterd is, niet volledig getrokken mag worden. Bovendien moet worden opgemerkt dat de gevonden resultaten niet vergeleken zijn met die van een controlegroep van patiënten die op geen enkele wijze aandacht kregen.

Tot slot dient vermeld te worden dat van de vijf patiënten die het onderzoek staakten, er vier een placebo hadden gekregen. Uit het feit dat de significante resultaten die gevonden zijn, hoofdzakelijk betrekking hebben op de placebogroepen, blijkt eens te meer dat het placebo-effect een belangrijke rol heeft gespeeld. Dit placebo-effect, dat wil zeggen het behandelingseffect van een farmacologisch onwerkzaam middel, is in de literatuur genoegzaam bekend.

Literatuur

Birnie, D. J., Mijnsen-Drooglever Fortuin, L., Woltjer, G. en Schut, Tj., *De zogenaamde sociale intelligentie bij patiënten met de ziekte van Parkinson*; Projektverslag, Klinische Psychologie, 173, Groningen.

Clomipramine, depressie en de ziekte van Parkinson

- Ehringer, H. und Hornykiewicz, O.: Verteilung von Noradrenalin und Dopamin im Gehirn des Menschen und ihr Verhalten bei Erkrankungen des extrapyramidalen Systems; *Wien. Klin. Wschr.* 28 (1960) 1236.
- Hamilton, M., A rating scale for depression; *J. Neurol. Neurosurg. Psychiat.*, 23 (1960) 56.
- Horn, S., Some psychological factors in Parkinsonism; *J. Neurol. Neurosurg. Psychiat.*, 37 (1974) 27-31.
- De Jonge, H., *Inleiding tot de medische statistiek, deel I*; Verhandeling van het Nederlandse instituut voor praeventieve geneeskunde.
- Korf, J., van Praag, H. M., Schut, T., Nienhuis, R. J. and Lakke, J. P. W. F., Parkinson's disease and amine metabolites in cerebrospinal fluid: Implications for L-dopa therapy; *Europ. Neurol.* 12: 340-350 (1974).
- Lakke, J. P. W. F., Korf, J. and Van Praag, H. M., Predicting response to Levodopa; *The Lancet* ii (1971) 164-165.
- Lakke, J. P. W. F., Nienhuis, R. H., Meyer, R., Zwols, F. en Schut, T., Ervaringen met L-dopa in combinatie met decarboxylase-remmer R04-4602 bij de behandeling van de ziekte van Parkinson; *Ned. T. Geneesk.* 116 (1972) 2180-2184.
- Lakke, J. P. W. F., Nienhuis, R. J., Schut, T., and Korf, J., The probenecid test and the effect of L-dopa treatment; In: M. D. Yahr, *Current Concepts in the treatment of Parkinsonism*, New York, 1974 (37-69).
- Mc. Call, R. B., *Fundamental Statistics for Psychology*, New York, 1970.
- Mindham, R. H. S., Psychiatric symptoms in Parkinsonism; *J. Neurol. Neurosurg. Psychiat.*, 33 (1970) 180-191.
- Modigh, K., Effect of Clomipramine (Anafranil) and neuro-transmission in brain mono-amine-neuroses; *J. Int. Med. Res.* I (1973) 274-280.
- Olsson, B. and Roos, B. E., Concentrations of 5-Hydroxyindoleacetic Acid and Homovanillic Acid in the cerebrospinal fluid after treatment with probenecid in patients with Parkinson's disease; *Nature*, 219, 502 (1968).
- Pakkenberg, H. and Brody, H., The number of nerve cells in the substantia nigra in paralysis agitans; *Acta Neuropath.* (Berl.) 5, 320 (1965).
- Van Praag, H. M., Depressie en de stofwisseling van 5-hydroxytryptamine; *Ned. T. Geneesk.* 113 (1969) 2245-2248.
- Van Praag, H. M., *Depressie en Schizofrenie: beschouwingen over hun pathogenese*; Amsterdam, 1976.
- Van Praag, H. M., *Een kritisch onderzoek naar de betekenis van monoamine-oxydase-remming als therapeutisch principe bij de behandeling van depressies*; Nijmegen, 1962.
- Schut, T., Psychologische onderzoeken rond patiënten met de ziekte van Parkinson; In: *Klinische Psychologie in Nederland I*, Cassee, A. P., Boeke, P. E., Barendregt, J. T., Deventer, 1973, 117-141.
- Vijftigschild, W., Berger, H. J. Chr. en Van Spaendonck, J. A. S., *Sociale Interpretatie Test*. Amsterdam, 1969.
- Zung, W. W. K., A self-rating depression scale, *Arch. Gen. Psychiat.* (Chic) 12 (1965) 63.