

Depressie bij de Ziekte van Parkinson

Een actueel literatuuroverzicht

door C.J.M. Frijns en G.F. Koerselman

Samenvatting

In de afgelopen jaren is er veel onderzoek verricht naar het voorkomen van depressies bij patiënten met de Ziekte van Parkinson, naar samenhangen tussen beide ziektebeelden en naar de mogelijke oorzaak van deze depressies. In dit artikel presenteren wij een overzicht van de literatuur met betrekking tot epidemiologie, symptomatologie, en pathogenese van depressies bij de Ziekte van Parkinson. Behandeling met antidepressiva – naast ondersteunende psychotherapie – is zinvol. Van tricyclische antidepressiva is in het verleden al een gunstig effect op zowel depressieve als motorische symptomen beschreven. Op grond van recente bevindingen hebben serotonine-agonisten en ECT wellicht de voorkeur.

Inleiding

Tussen de Ziekte van Parkinson en depressie bestaat een aantal overeenkomsten. Deze betreffen de symptomen, de betrokken pathogenetische processen en – daarmee samenhangend – de effecten van bepaalde geneesmiddelen. Het ligt voor de hand dat zulke overeenkomsten in de dagelijkse praktijk van belang kunnen zijn voor neurologen en psychiaters, maar zeker ook voor huisartsen. De symptomen van de ene ziekte kunnen immers gemakkelijk bij eenzelfde patiënt die van de andere maskeren, en vice versa. Bovendien heeft behandeling van de ene aandoening vaak consequenties voor de andere. Aandacht voor dit vaak vergeten grensgebied blijft dan ook noodzakelijk.

Des te opvallender is het dat de relatie tussen depressie en de Ziekte van Parkinson in de psychiatrie nogal onderbelicht blijft. In het 'Comprehensive Textbook of Psychiatry' van Kaplan en Sadock (1989, p. 632) vinden (aanstaande) psychiaters over dit onderwerp slechts vier kleinletterige regels op 2158 pagina's tekst. Het klassieke 'Organic Psychiatry' van Lishman (1987) bespreekt het onderwerp wel wat uitgebreider, maar vooral op geleide van literatuur van vóór 1980. Ook moderne Nederlandse handboeken zijn allerminst scheutig met informatie.

De handboeken van Zwanikken e.a. (1990) en van Vandereycken e.a. (1990) gaan er in het geheel niet op in. Kuilman vermeldt in zijn 'Organische Psychiatrie' slechts 'dat geremd-depressieve syndromen vaker bij de Ziekte van Parkinson voorkomen dan op grond van de kansberekening mag worden verwacht' (1989, p. 113). Hij geeft een verband aan met stoornissen in het dopaminerge systeem.

Ook dit tijdschrift heeft, voor zover wij konden nagaan, in de laatste tien jaar geen artikel aan depressie bij de Ziekte van Parkinson gewijd. Toch is er in het afgelopen decennium veel onderzoek verricht naar de aard en de oorzaak van die combinatie. Het doel van dit overzicht is daarom recente gegevens over epidemiologie, symptomatologie en pathogenese van depressie bij de Ziekte van Parkinson samen te vatten.

Epidemiologie

De Ziekte van Parkinson komt voor bij ongeveer 1% van de bevolking boven de leeftijd van 50 jaar (Adams en Victor 1985). Depressie in engere zin komt voor bij 1 tot 2% van de zelfstandig wonende ouderen, en dysthymie in nog eens 2%. Symptomen van depressie komen echter voor bij meer dan 10% van deze groep ouderen. Van de oudere mensen die opgenomen zijn in ziekenhuizen of verpleeghuizen en die geen cognitieve stoornissen vertonen, heeft 10 tot 20% een depressie in engere zin (Blazer 1989).

Over het voorkomen van depressie bij de Ziekte van Parkinson verschillen de meningen; de percentages variëren in de literatuur van 20 tot 90%. Het gemiddelde van een aantal grote series (tussen 1922 en 1984) bedraagt ongeveer 45% (Gotham e.a. 1986). Het hoge percentage van 90% is het gevolg van de selectie van de betreffende onderzoeksgroep, die bestond uit patiënten met de Ziekte van Parkinson die verwezen waren naar een psychiatrische kliniek (Mindham 1970). Uit ons eigen overzicht van acht onderzoeken in de jaren tachtig blijkt eveneens een gemiddeld percentage van 45% (tabel 1) (Gotham e.a. 1986; Mayeux e.a. 1981; Mayeux e.a. 1984; Mayeux e.a. 1986; Santamaria e.a. 1986; Taylor e.a. 1986a; Starkstein e.a. 1989a; Sano e.a. 1989). Dit betekent dat depressie ook volgens recente gegevens inderdaad veel vaker bij de Ziekte van Parkinson voorkomt dan op grond van het toeval mag worden verwacht. Er moet dus een zeker specifiek verband tussen beide bestaan.

Symptomatologie

De Ziekte van Parkinson en depressie hebben opvallende symptomen gemeen. Bij beide ziekten vertonen de patiënten mimiek- en bewegingsarmoede, een monotone, zachte spraak en een voorovergebogen houding. Daarnaast is er bij beide vertraging van het denken, 'brady-

Tabel 1: Prevalentieonderzoek: gemiddelde frequentie 44,7%

<i>auteur</i>	<i>n</i>	<i>depressie</i>		<i>criteria</i>
Mayeux e.a. 1981	55	mild moderate severe	30,9% 12,7% 3,6%	BDI: 10-17 18-24 >25
			47,2%	
Mayeux e.a. 1984	41	dysthymie depressie i.e.z.	17,0% 22,0% 39,0%	DSM-III en HRS
Mayeux e.a. 1986	49	dysthymie depressie i.e.z.	14,3% 28,7% 43,0%	HRS: mean 13,1 mean 20,8
Santamaria e.a. 1986	34	dysthymie depressie i.e.z.	29,0% 3,0%	DSM-III en BDI
Taylor e.a. 1986	30	depressie	50,0%	BDI >7 (short form) mean 10,4
Gotham e.a. 1986	189	mild moderate severe	40,0% 17,0% 12,0%	BDI
			69,0%	
Starkstein e.a. 1989	105	dysthymie depressie	20,0% 21,0%	DSM-III en HRS
			41,0%	
Sano e.a. 1989	a. 339	depressie depressie + dementie	51,0% 5,4% 56,4%	DSM-III retrospectief
	b. 115	depressie depressie + dementie	24,5% 5,5% 30,0%	HRS prospectief

frenie'. Deze overeenkomsten in klinische verschijnselen kunnen leiden tot een miskenning van zowel de affectieve als de extrapyramidale symptomen (Adams en Victor 1985).

Het is daarom opmerkelijk dat op de symptomen van depressieve Parkinson-patiënten slechts in enkele artikelen expliciet wordt ingegaan. De resultaten blijken dan ook nog tegenstrijdig te zijn. Mayeux e.a. (1986) vonden bij hun depressieve Parkinson-patiënten vaker moeheid, slaapstoornissen, psychomotore retardatie, concentratiestoornissen, verminderd gevoel van eigenwaarde en schuldgevoelens dan bij de niet-depressieve Parkinson-patiënten uit hun onderzoeksgroep ($p < 0.05$). Horn (1974) vindt als verschil tussen Parkinson-patiënten en een controlegroep met vergelijkbare invaliditeit bij de eersten een significant hogere score op de Hamilton Rating Scale voor somberheid, suïcidaliteit, interesseverlies, traagheid, angststoornissen en somatische symptomen.

In een recent onderzoek van Huber e.a. (1990) worden de 21 items van de Beck Depression Inventory (BDI) toegepast op 103 Parkinson-patiënten en 47 controlepersonen. De Parkinson-patiënten scoren significant hoger op de items verveling en ontevredenheid, somberheid ten aanzien van de toekomst, suïcidegedachten, interesseverlies, verminderde besluitvaardigheid, moeheid, gewichtsverlies, somatische preoccupatie en onvermogen tot werken. Huber e.a. vinden een toename van vegetatieve en somatische BDI-symptomen naarmate de ernst van de ziekte vordert. Depressieve stemming en zelfverwijt zijn bij hen daarentegen onafhankelijk van de ernst van de ziekte.

De inventarisatie van de depressieve symptomen bij Parkinson-patiënten heeft onder andere tot doel gehad na te gaan of een bepaald oorzakelijk verband te herkennen is. Daarbij is men in het algemeen uitgegaan van een tweedeling in enerzijds een 'reactieve' depressie en anderzijds een 'endogene' depressie. Op de theoretische problemen die een dergelijk onderscheid met zich meebrengt (Van den Hoofdakker e.a. 1990), wordt in de – hoofdzakelijk neurologisch georiënteerde – literatuur niet ingegaan. Globaal komt het profiel van de endogene depressie in de literatuur overeen met dat van de depressie-in-engere-zin met vitale kenmerken [296.23] volgens de DSM-III (1980), of de ernstige vorm volgens de DSM-III-R (1987). Men neemt aan dat de reactief-depressieve symptomen een begrijpelijke, zij het te sterke reactie zijn op ziekte en invaliditeit.

In diverse studies heeft men gezocht naar de aanwezigheid van kenmerken van endogene depressies bij depressieve Parkinson-patiënten. Taylor e.a. (1986a) zijn daarbij uitgegaan van short term memory-tests. Endogeen depressieve patiënten zouden bij dergelijke tests een achteruitgang in functie vertonen. Men vergeleek de prestaties van endogeen depressieve patiënten met die van Parkinson-patiënten met depressie, Parkinson-patiënten zonder depressie en een normale controlegroep. De endogeen depressieve groep bleek op alle STM-tests significant lager te scoren dan de normale controlegroep. De Parkinson-patiënten met en zonder depressie scoorden echter in de normale range. Het viel

evenwel op dat de depressieve Parkinson-patiënten significant lager scoorden op de 'ordered recall'-tests dan de niet-depressieve Parkinson-patiënten. De groep Parkinson-patiënten als geheel scoorde op deze 'STM ordered recall'-subtests weer significant lager dan de normale controlegroep. In de discussie vermelden de auteurs bovendien verschillen tussen de affectieve symptomen van Parkinson-patiënten en die van endogeen depressieve patiënten: de Parkinson-patiënten reageerden emotioneel op frustraties en op confrontaties met hun ziekte; ze gaven blijk van somberheid en verdriet door erover te spreken en door te huilen. Zij wisselden van emoties onder invloed van aanmoediging en van nieuwe uitdagingen. De endogeen depressieve patiënten daarentegen bleven gedurende het hele onderzoek even apathisch of geagiteerd en lieten zich niet beïnvloeden door uitwendige factoren. De conclusie van Taylor e.a. is dan ook dat de aard van de depressie bij de Ziekte van Parkinson *niet* overeenkomt met die van de endogene depressie. Dat wil niet zeggen dat een organische oorzaak uitgesloten is. Gezien de specifieke fouten op de geheugentests en de emotionele labiliteit suggereren de onderzoekers juist een organische dysfunctie van de prefrontale cortex.

Andere kenmerken van endogene depressies zijn een verkorte REM-latentietijd en een gestoorde dexamethason-suppressietest (DST). In een recent onderzoek is de REM-latentietijd gemeten bij 39 patiënten met de Ziekte van Parkinson. Zestien van hen waren depressief. Geen van de patiënten gebruikte medicatie of had slaapstoornissen. Van de depressieve Parkinson-patiënten hadden er 15 een verkorte REM-latentietijd (96%), van de niet-depressieve patiënten 12 (48%). Dit verschil was statistisch significant. De auteurs relateren de afwijkingen aan een stoornis in het serotonine-metabolisme en beschouwen de abnormale REM-latentie als een potentiële risicofactor voor het ontstaan van een depressie (Kostic e.a. 1989). Vergelijkbare resultaten werden gevonden met onderzoek van de DST bij 34 Parkinson-patiënten. De DST was gestoord bij 75% van de depressieve en 25% van de niet-depressieve patiënten. Ook dit verschil was statistisch significant (Kostic e.a. 1990).

Samenvattend overheerst de mening dat de depressie bij de Ziekte van Parkinson niet uitsluitend reactief van aard is. Anderzijds vertoont de Parkinson-depressie slechts een beperkte overeenkomst met het endogeen depressieve syndroom. Uitgaande van de klinische presentatie van depressieve Parkinson-patiënten wordt daarnaast in de literatuur een 'atypische depressie' beschreven, die gepaard gaat met angststoornissen. Ook angststoornissen lijken relatief frequent bij Parkinson-patiënten voor te komen. Men vermoedt een samenhang met de pathofysiologie van de ziekte of met de behandeling met levodopa (Schiffer e.a. 1988; Stein e.a. 1990).

Pathogenese

De vraag in welke mate psychologische danwel organische factoren verantwoordelijk zijn voor het ontstaan van depressies bij de Ziekte van Parkinson is vooral benaderd met behulp van correlatief onderzoek. In dit overzicht zullen eerst de onderzoeken naar psychopathogenetische correlaties de revue passeren en daarna die naar fysiopathogenetische correlaties.

Psychopathogenetische correlaties – Er zijn vier onderzoeken beschreven waarin Parkinson-patiënten vergeleken werden met controlegroepen van patiënten met een andere aandoening maar met vergelijkbare invaliditeit (Gotham e.a. 1986; Robins 1976; Horn 1974; Warburton 1967). Uit drie van deze vier onderzoeken blijkt dat depressie bij patiënten met de Ziekte van Parkinson significant vaker voorkomt dan bij andere patiënten met chronische invaliderende aandoeningen. Eén onderzoek (Gotham e.a. 1986), waarin 187 Parkinson-patiënten werden vergeleken met 57 patiënten met arthritis, liet geen verschil zien in het voorkomen van depressie: in *beide* groepen werd met behulp van de Beck Depression Inventory een opvallend hoge frequentie van depressieve symptomen vastgesteld.

Robins (1976) vergeleek 45 patiënten met Parkinsonisme met een nauwkeurig geselecteerde controlegroep van 45 patiënten die invalide waren door een CVA, door reumatische of door ruggemergaandoeningen. De groepen kwamen overeen in de verdeling van geslacht, gemiddelde leeftijd, gemiddelde ziekteduur en vroegere psychiatrische symptomen, maar de controlegroep was significant ernstiger gehandicapt. Beide groepen werden door twee afzonderlijke onderzoekers onderzocht met behulp van de Hamilton Rating Scale. De gemiddelde score van de groep Parkinson-patiënten bleek met 37 significant hoger te zijn dan die van de controlegroep met 25. Men vond géén significant verschil tussen de depressiescores van de licht gehandicapten en die van de ernstig gehandicapten, noch bij de Parkinson-patiënten noch bij de controlegroep.

Uit dit onderzoek blijkt niet alleen dat Parkinson-patiënten meer last hebben van depressiviteit dan andere invalide patiënten, maar ook dat er geen verband is tussen de ernst van de depressie en de ernst van de invaliditeit. Deze conclusie wordt bevestigd door de meeste onderzoekers die gezocht hebben naar een verband tussen depressie en factoren als ziekteduur, ernst van de symptomen en ADL-scores van Parkinson-patiënten (Horn 1974; Warburton 1967; Celesia en Wanamaker 1972). Slechts bij uitzondering vond men wel een significante associatie tussen ziekte-ernst en depressie (Gotham e.a. 1986). Een gegeven dat ook tegen een samenhang van de depressie met de ernst van de Ziekte van Parkinson pleit, is het feit dat verbetering van de Parkinson-symptomen

door behandeling met levodopa (Mayeux e.a. 1981; Marsh en Markham 1973) of deprenyl (Przuntek e.a. 1989) niet leidt tot afname van de depressieve klachten.

Gezien de resultaten van al deze studies is het onwaarschijnlijk dat het bij depressieve Parkinson-patiënten om een zuiver reactief-depressief syndroom gaat van mensen die hun ziekte en invaliditeit niet kunnen verwerken. Wellicht zijn deze depressies het gevolg van zowel reactieve als organische factoren. De conclusies van bij voorbeeld Andersen e.a. (1980) stemmen met die opvatting overeen. Zij behandelden 19 depressieve Parkinson-patiënten met nortryptiline in een dubbelblinde placebo-gecontroleerde crossover-studie. In de groep patiënten die eerst een placebo kreeg en daarna pas nortryptiline, vonden zij een significante afname van depressiescores, zowel in de placebofase als tijdens de behandeling met nortryptiline. Het placebo-effect schreven ze aan een reactieve component toe, het behandelingseffect aan een 'endogene' component van de depressie.

Veel onderzoek is verricht naar het voorkomen van cognitieve stoornissen bij de Ziekte van Parkinson. In verband daarmee heeft men ook gezocht naar een correlatie tussen depressie en cognitieve stoornissen bij Parkinson-patiënten. Het voorkomen van cognitieve stoornissen kan deels worden afgeleid uit een kritisch onderzoek van prevalentie-studies, waaruit blijkt dat patiënten met de Ziekte van Parkinson een extra kans op dementie hebben van 10 tot 15% (bij een gemiddeld risico op dementie van ongeveer 10% bij mensen boven de 65 jaar) (Brown en Marsden 1984). Ten aanzien van dementie bij de Ziekte van Parkinson maakt men onderscheid tussen lichte cognitieve stoornissen en een ernstige globale dementie. Sommige auteurs suggereren dat de lichtere stoornissen een gevolg zijn van depressie (Mayeux e.a. 1981) en dus een vorm zijn van 'pseudo-dementie'. Lichte cognitieve stoornissen zijn echter ook aangetoond bij niet-depressieve Parkinson-patiënten (Lees en Smith 1983; Rogers e.a. 1987; Huber, Shuttleworth en Freidenberg 1989). De cognitieve stoornissen en het daaruit voortvloeiende klinische beeld lijken bovendien te verergeren met de leeftijd (Dubois e.a. 1990).

Sommige auteurs vinden geen relatie tussen cognitieve stoornissen en depressie (Santamaria e.a. 1986), andere wel. Mayeux e.a. (1981) vonden bij voorbeeld een negatieve correlatie tussen de gemodificeerde Mini Mental Scale Examination (MMSE) en de score op de Beck Depression Inventory (BDI). Sano e.a. (1989) suggereren dat het samengaan van depressie en dementie bij Parkinson-patiënten samenhangt met dysfunctie van het serotonerge systeem. Zij baseren dit op hun meting van een sterker verlaagd 5-HIAA in de liquor van patiënten met depressie én dementie dan bij patiënten met slechts één van beide aandoeningen. Starkstein e.a. (1989b) vonden alleen een correlatie tussen cognitieve stoornissen en depressie bij patiënten bij wie de Ziekte van

Parkinson op relatief jonge leeftijd was begonnen.

In een eerder artikel over dezelfde patiëntengroep gaan deze laatste auteurs wat dieper in op het toegepaste neuropsychologische onderzoek (Starkstein e.a. 1989a). Zij beschrijven bij Parkinson-patiënten een significant verband tussen ernstige depressie en de MMSE-score. De significantie bleef bestaan na correctie voor levodopa-dosering, leeftijd, ziekteduur, opleiding, antidepressiva en ziektestadium. De verminderde prestatie van de depressieve patiënten werd bij alle onderzochte neuropsychologische functietests gezien (Wisconsin card sorting test, controlled word association test, trail making test, symbol digit modalities, design fluency test, digit span, MMSE), maar was het grootst bij de tests voor de functie van de frontale cortex (WCST). Een slechtere prestatie op de WCST was overigens al eerder aangetoond bij Parkinson-patiënten (Lees e.a. 1983). Uit het onderzoek van Starkstein e.a. blijkt echter dat depressie op deze resultaten een significant additioneel negatief effect heeft. De auteurs concluderen daaruit dat Parkinson-patiënten met een depressie-in-engere-zin een ernstiger dysfunctie hebben van de frontale cortex dan de niet-depressieve Parkinson-patiënten. Zij laten in het midden of het hier gaat om een causaal verband tussen depressie en cognitieve functies, of om twee onafhankelijke gevolgen van de Ziekte van Parkinson.

In een recente follow-up-studie van 70 Parkinson-patiënten van wie er 49 drie tot vier jaar later opnieuw onderzocht konden worden, bleek zowel de depressieve als de niet-depressieve groep een significante achteruitgang van de cognitieve functies te vertonen. De achteruitgang bij de depressieve groep was echter significant groter dan bij de niet-depressieve patiënten, ook als de depressieve verschijnselen inmiddels verdwenen waren. In de eerste groep was er tevens een snellere progressie van de tremor. De depressieve patiënten die met antidepressiva waren behandeld gingen minder achteruit in MMSE-score dan de onbehandelde depressieve patiënten (Starkstein e.a. 1990a). Deze auteurs suggereren dat er wellicht twee vormen van de Ziekte van Parkinson bestaan, namelijk een vorm die gepaard gaat met depressie gevolgd door een snelle cognitieve achteruitgang en een kortere levensverwachting, én een vorm zonder depressie met een langzamere cognitieve verslechtering en een langere levensverwachting. Als een alternatieve verklaring noemen ze een interactie tussen de verschillende processen die tot cognitieve en affectieve stoornissen leiden, zoals serotonerge dysfunctie, mesolimbische dopaminerge dysfunctie, hypercortisolaemie, corticale atrofie en afwijkingen die passen bij Alzheimer-dementie, met een versnelde achteruitgang als gevolg.

De interpretatie van al deze onderzoeksgegevens wordt bemoeilijkt door methodologische problemen. In de eerste plaats werkt men met scoresystemen: zowel de motorische verschijnselen van de Ziekte van Parkinson als de depressieve symptomen worden door middel van sco-

res in getallen uitgedrukt. Er is echter een zekere overlap tussen de symptomen van beide ziektes, zodat met bij voorbeeld de Beck Depression Inventory en de Hamilton Rating Scale ook Parkinson-symptomen gemeten worden (zoals bewegingsarmoede, slaapstoornissen, obstipatie en preoccupatie met ziekte). Dit leidt uiteraard tot een vertekening van de depressiescore. In de tweede plaats kan er een interactie optreden met de cognitieve stoornissen die bij de Ziekte van Parkinson frequent voorkomen. Cognitieve stoornissen kunnen immers op zichzelf ook leiden tot depressiviteit. Omgekeerd kunnen depressieve symptomen weer de oorzaak zijn van cognitieve dysfuncties en zo de indruk wekken van een dementieel syndroom. Daardoor kan dan de depressie gemist worden.

Fysiopathogenetische correlaties – Op verschillende manieren heeft men getracht om correlaties te vinden tussen depressie en allerlei organische facetten van de Ziekte van Parkinson:

– *Correlatie met de kant van de degeneratieve laesies*: In een groep van 105 patiënten bleek depressie in de vroege stadia van de ziekte vaker voor te komen als er sprake was van overwegend rechtszijdige symptomen (Starkstein e.a. 1990b).

– *Correlatie met de beginleeftijd van de Ziekte van Parkinson*: Santamaria e.a. (1986) suggereren dat de Parkinson-patiënten met depressie een subgroep vormen, die zich onderscheidt van de Parkinson-patiënten zonder depressie door een jongere beginleeftijd, door een geringere ernst van de motorische symptomen en door een voorgeschiedenis met depressies. Zij vonden deze verschillen door 34 onbehandelde Parkinson-patiënten met een ziekte duur van minder dan 4 jaar te vergelijken met 23 gezonde controlepersonen van overeenkomstige leeftijd en geslacht. De patiënten die ten tijde van het interview depressief waren, bleken de eerste tekenen van de Ziekte van Parkinson op een jongere leeftijd te hebben gekregen dan de patiënten zonder depressie. Voorts bleken patiënten die ooit al depressief waren geweest voordat er Parkinson-verschijnselen waren, significant jonger te zijn dan de patiënten zonder voorgeschiedenis van depressie. Dit verschil nam zelfs nog toe als alle patiënten met een vroegere of actuele depressie werden vergeleken met de patiënten die nooit depressief waren geweest (55,2 vs. 65,9 jaar). Bij een vergelijkbare ziekte duur hadden de patiënten die nooit depressief waren geweest, weer meer en ernstiger Parkinson-symptomen.

Gestimuleerd door deze resultaten heeft men vervolgens onderzoek gedaan in de omgekeerde richting door uit te gaan van subgroepen met een vroeg (d.w.z. jonger dan 55 jaar) of een laat (ouder dan 55 jaar) ziektebegin. Er bleek een significant hogere frequentie van depressies te bestaan bij de groep met een vroeg ziektebegin. Binnen deze groep was er bovendien een significante correlatie met de ziekte duur en met

cognitieve stoornissen. De groep met een laat ziektebegin had significant ernstiger Parkinson-symptomen, terwijl de groep met een vroeg begin weer vaker onwillekeurige bewegingen en on-off-verschijnselen vertoonde (Starkstein e.a. 1989b). Al met al tenderen deze onderzoekers naar de hypothese dat er binnen het idiopathische Parkinson-syndroom twee verschillende ziekte-eenheden moeten bestaan.

– *Correlatie met neurotransmitters*: Een relatie met het cerebrale dopamine-metabolisme is onwaarschijnlijk, omdat de depressie bij Parkinson-patiënten *niet* verbetert door behandeling met levodopa (Mayeux e.a. 1981; Marsh e.a. 1973) of deprenyl (Przuntek e.a. 1989). Ook bij patiënten met een endogene depressie heeft levodopa trouwens weinig invloed op de stemming; wel stimuleert het de motorische activiteit van depressieve patiënten met bewegingsarmoede. [Overigens kan levodopa soms een wisselend effect op stemming hebben: men heeft zowel euforie en manie als ernstig depressieve symptomen met suïcidaliteit beschreven (Lishman 1987, p. 559-560; Quinn 1987).]

Een duidelijker relatie lijkt er te bestaan tussen endogene depressies en het serotonine-metabolisme (Van Praag 1982). De hypothese dat een verminderde serotonine-activiteit ook bij Parkinson-patiënten depressie veroorzaakt, heeft geleid tot onderzoek van de liquor cerebrospinalis bij Parkinson-patiënten met en zonder depressie en bij gezonde controlepersonen. Hierbij werden metingen verricht van de afbraakproducten van serotonine, dopamine en noradrenaline. Mayeux e.a. (1984) vonden een significante verlaging van het 5-HIAA (de metabooliet van serotonine) bij patiënten met depressie-in-engere-zin en met dysthymie, vergeleken met Parkinson-patiënten zonder depressieve symptomen. Er was geen relatie tussen depressie en de concentraties in de liquor van HVA en MHPG, de metaboolieten van dopamine en noradrenaline. Daarnaast bleek de concentratie van zowel 5-HIAA als van HVA bij de groep Parkinson-patiënten als geheel significant lager te zijn dan bij de controlegroep (gecorrigeerd voor de leeftijd). De relatie tussen een verlaagd 5-HIAA in de liquor en depressie was in dit onderzoek overigens niet absoluut: sommige patiënten hadden duidelijk verlaagde 5-HIAA-liquorspiegels zonder depressief te zijn. De auteurs veronderstellen daarom dat een verminderd serotonine-metabolisme kan predisponeren tot depressie.

In een volgend onderzoek kwamen Mayeux e.a. (1986) tot een zelfde conclusie: Parkinson-patiënten met een depressie hadden een significant lager CSF-5-HIAA dan Parkinson-patiënten zonder depressie. Na onderverdeling in een groep met depressie-in-engere-zin en een groep met dysthymie gold deze significantie alleen nog voor de depressie i.e.z. Ook in dit onderzoek was er geen correlatie tussen de globale ernst van de depressie (gemeten met de Hamilton Rating Scale) en de kwantitatieve biochemische veranderingen van de liquor. Wel vonden de auteurs een significant verband tussen verlaging van de 5-HIAA-concen-

traties enerzijds en 'psychomotore retardatie' met een afgenomen gevoel van eigenwaarde anderzijds. Recent heeft dezelfde groep (Sano e.a. 1989) een vergelijkbaar onderzoek gedaan bij Parkinson-patiënten met depressie, met dementie, met beide of met geen van beide. In de groep met zowel dementie als depressie was er een significante afname van de 5-HIAA-concentratie in de liquor vergeleken met de groep met géén van beide. Ook bij de groepen met depressie of dementie was deze concentratie verlaagd, maar hier was het verschil niet significant.

Bij het zelfstandige 'endogeen' vitaal-depressieve syndroom heeft men tot nu toe vooral aanwijzingen gevonden voor een afname van het serotonine-metabolisme en in veel mindere mate van de noradrenaline- en dopamine-activiteit. Het dopamine-metabolisme zou alleen afgenomen zijn bij endogene depressies met motore retardatie (Van Praag 1982). Bij de Ziekte van Parkinson gaat het daarentegen specifiek om een afname van de dopamine-activiteit ten gevolge van degeneratie van de substantia nigra (pars compacta), van waaruit dopaminerge banen op het striatum projecteren. Maar ook bij de Ziekte van Parkinson is er een verminderd serotonine- en noradrenaline-metabolisme. De betekenis hiervan is echter niet duidelijk (Marsden 1982). Voor de eerder genoemde opmerking van Kuilman, dat de *relatie* tussen depressie en de Ziekte van Parkinson op het dopaminerge systeem berust, lijkt vooralsnog geen grond te zijn.

In de meeste artikelen wordt een zelfde fysiopathogenetisch concept gehanteerd voor de verklaring van zowel de *depressieve* symptomen als de *cognitieve* stoornissen die men bij de Ziekte van Parkinson aantreft. Men gaat daarbij uit van een disfunctie van het mesocorticolimbische systeem. Naast de degeneratie van het nigrostriatale systeem die verantwoordelijk is voor de motorische stoornissen, zou er in mindere mate ook een degeneratie optreden van dopaminerge cellen in het ventrale tegmentale gebied (VTA: ventral tegmental area), dat mediaal van de substantia nigra ligt. Vanuit dit tegmentale gebied gaan dopaminerge banen naar het limbische systeem en naar de orbitofrontale cortex. Degeneratie van de dopaminerge neuronen in de VTA is aangetoond bij patiënten met een combinatie van dementie, depressie en Ziekte van Parkinson (Torack en Morris 1988). Zowel de cognitieve als de affectieve stoornissen bij de Ziekte van Parkinson zouden dus een gevolg kunnen zijn van degeneratie van neuronen in het ventrale tegmentale gebied.

Een andere verklaring gaat uit van een verminderde output van de nucleus caudatus naar de premotore en prefrontale cortex via de thalamische kernen (Taylor 1986a; Taylor e.a. 1986b). Als inderdaad de prefrontale cortex van belang is voor de emotionele controle en voor bepaalde geheugenfuncties, dan zou een stoornis van deze output zowel afzonderlijk de cognitieve en affectieve stoornissen bij de Ziekte van Parkinson kunnen verklaren als het gezamenlijk voorkomen ervan. Zo

zou men ook de exacerbatie van een reactieve depressie bij Parkinson-patiënten kunnen toeschrijven aan organische afwijkingen die aan de ziekte inherent zijn.

Op de gevonden afname van het 5-HIAA in de liquor van Parkinson-patiënten met depressie en/of dementie wordt in deze hypothesen niet ingegaan. Toch is het denkbaar dat een afname van de serotonineconcentratie in bepaalde gebieden van de hersenen van Parkinson-patiënten bijdraagt tot de affectieve en cognitieve stoornissen. Mayeux e.a. (1984 en 1986) en Sano (1989) menen dan ook dat een verlaagd 5-HIAA in de liquor op een verhoogd depressierisico wijst.

Conclusie

De depressie die men bij bijna de helft van alle patiënten met de Ziekte van Parkinson aantreft, is deels van reactieve en deels van organische aard. Waarschijnlijk vormen de patiënten met depressie een subgroep bij wie de Ziekte van Parkinson eerder begint, de motorische symptomen minder ernstig zijn en depressies ook al vóór de ziekte zijn voorgekomen. Daarnaast hebben sommigen een correlatie gevonden met lichte cognitieve stoornissen. Onduidelijk blijft helaas of deze een op zichzelf staand Parkinson-verschijnsel zijn dat onafhankelijk van de depressie is, of dat ze als oorzaak danwel gevolg van de depressie moeten worden gezien.

De Ziekte van Parkinson is een zeer invaliderende aandoening. Uiteraard draagt dit in psychopathogenetische zin bij aan het ontstaan van depressieve klachten. Met betrekking tot de organische component bestaan er verschillende hypothesen. De neurotransmissie-‘link’ tussen depressie en Ziekte van Parkinson lijkt eerder in het serotonerge dan in het dopaminerge systeem te moeten worden gezocht. Daarbij moet de stoornis in het serotonine-metabolisme vooral worden gezien als een factor die de kwetsbaarheid voor het ontstaan van depressieve klachten verhoogt. Daarnaast ziet men bij de Ziekte van Parkinson ook afwijkingen in het limbische systeem en de prefrontale cortex, die een mogelijke verklaring kunnen vormen voor de affectieve en cognitieve stoornissen. Een andere verklaring voor deze stoornissen is een verminderde corticale output van de nucleus caudatus ten gevolge van de nigrostriatale degeneratie, die kenmerkend voor de Ziekte van Parkinson is.

Consequenties

Het onderzoek van de laatste tien jaar heeft tot bevindingen geleid die zeker consequenties kunnen hebben voor de behandeling van de combinatie van de Ziekte van Parkinson en depressie. Duidelijk is dat depressieve Parkinson-patiënten in ieder geval in aanmerking komen voor een steunende of psychotherapeutische begeleiding. Bij de medi-

camenteuze behandeling lijkt het farmacologisch ingrijpen in het dopaminesysteem geen betekenis te hebben voor de bestrijding van de depressieve symptomen. Wel zouden serotonine-agonisten theoretisch van nut kunnen zijn voor de behandeling van de combinatie van depressie en Parkinson-symptomen. Inderdaad is in de jaren zestig al ontdekt dat Parkinson-symptomen kunnen verbeteren door een behandeling met (des-)imipramine (Strang 1965; Laitinen 1969). Met specifiek onderzoek naar het effect van bij voorbeeld clomipramine, fluvoxamine, fluoxetine of trazodon moet echter nog een begin worden gemaakt. Ten slotte zou men mogen verwachten dat ook elektroconvulsietherapie (ECT) bij de combinatie van de Ziekte van Parkinson en depressie zinvol is. Aanwijzingen daarvoor zijn er eveneens al sinds de jaren vijftig (Abrams 1989), maar een recent onderzoek heeft dit theoretische vermoeden nog eens bevestigd (Douyon e.a. 1989).

Literatuur

- Adams, R.D., en M. Victor (1985), *Principles of Neurology. Third Ed.* McGraw-Hill, New York.
- Abrams, R. (1989), ECT for Parkinson's disease. Editorial. *American Journal of Psychiatry* 146, 1391-1393.
- American Psychiatric Association (1980), *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-III)* (3rd ed.). Washington DC.
- American Psychiatric Association (1987), *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-III-R)*. Washington DC.
- Andersen, J., e.a. (1980), Anti-depressive treatment in Parkinson's disease. *Acta Neurologica Scandinavica* 62, 210-219.
- Blazer, D. (1989), Depression in the elderly. *New England Journal of Medicine* 320, 164-166.
- Brown, R.G., en C.D. Marsden (1984), How common is dementia in Parkinson's disease? *The Lancet*, 1262-1265.
- Celesia, G.G., en W.M. Wanamaker (1972), Psychiatric disturbances in Parkinson's disease. *Diseases of the Nervous System* 33, 577-583.
- Douyon, R., e.a. (1989), ECT and Parkinson's disease revisited: A 'naturalistic' study. *American Journal of Psychiatry* 146, 1451-1455.
- Dubois, B., e.a. (1990), Age-induced cognitive disturbances in Parkinson's disease. *Neurology* 40, 38-41.
- Gotham, A.M., R.G. Brown en C.D. Marsden (1986), Depression in Parkinson's disease: a quantitative and qualitative analysis. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry* 49, 381-389.
- Hoofdakker, R.H. van den, F.A. Albersnagel en H. De Cuyper (1990), Stemmingstoornissen. In: W. Vandereycken, C.A.L. Hoogduin en P.M.G. Emmelkamp (red.), *Handboek Psychopathologie deel 1*. Van Loghum Slaterus, Houten, 166-204.
- Horn, S. (1974), Some psychological factors in parkinsonism. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry* 37, 27-31.
- Huber, S.J., E.C. Shuttleworth en D.L. Freidenberg (1989), Neuropsychological differences between the dementias of Alzheimer's and Parkinson's disease. *Ar-*

- chives of Neurology* 46, 1287-1291.
- Huber, S.J., e.a. (1990), The pattern of depressive symptoms varies with progression of Parkinson's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry* 53, 275-278.
- Kaplan, H.I., en B.J. Sadock (1989), *Comprehensive textbook of psychiatry* V. Williams & Wilkins, Baltimore.
- Kostic, V.S., e.a. (1989), Reduced rapid eye movement sleep latency in patients with Parkinson's disease. *Journal of Neurology* 236 (7), 421-423.
- Kostic, V.S., e.a. (1990), Dexamethasone suppression test in patients with Parkinson's disease. *Movement Disorders* 5 (1), 23-26.
- Kuilman, M. (1989), *Organische Psychiatrie*. Wetenschappelijke Uitgeverij Bunge, Utrecht.
- Laitinen, L. (1969), Desimipramine in the treatment of Parkinson's disease. *Acta Neurologica Scandinavica* 45, 109-113.
- Lees, A.J., en E. Smith (1983), Cognitive defects in the early stages of Parkinson's disease. *Brain* 106, 257-270.
- Lishman, W.A. (1987), *Organic Psychiatry. The psychological consequences of cerebral disorder*, Sec. Ed. Blackwell Scientific Publications, Oxford, 550-563.
- Marsden, C.D. (1982), Neurotransmitters and CNS disease. Basal ganglia disease. *The Lancet*, 1141-1147.
- Marsh, C.G., en C.H. Markham (1973), Does levodopa alter depression and psychopathology in parkinsonism patients? *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry* 36, 925-935.
- Mayeux, R., e.a. (1981), Depression, intellectual impairment and Parkinson's disease. *Neurology* 31, 645-650.
- Mayeux, R., e.a. (1984), Altered serotonin metabolism in depressed patients with Parkinson's disease. *Neurology* 34, 642-646.
- Mayeux, R., e.a. (1986), Clinical and biochemical features of depression in Parkinson's disease. *American Journal of Psychiatry* 143, 756-759.
- Mindham, R.H.S. (1970), Psychiatric symptoms in parkinsonism. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry* 30, 188-191.
- Praag, H.M. van (1982), Neurotransmitters and CNS disease. Depression. *The Lancet*, 1259-1264.
- Przuntek, H., W. Kuhn en P. Kraus (1989), The effect of R-deprenyl in de novo parkinsonian patients pretreated with levodopa and decarboxylase inhibitor correlated to depression and MHPG, 5-HIAA and HVA levels in the cerebrospinal fluid. *Acta Neurologica Scandinavica Supplement* 126, 153-156.
- Quinn, N.P. (1987), Levodopa. In: W.C. Koller (red.), *Handbook of Parkinson's disease*. Marcel Dekker, Inc. New York, 319-320.
- Robins, A.H. (1976), Depression in patients with parkinsonism. *British Journal of Psychiatry* 128, 141-145.
- Rogers, D., e.a. (1987), Bradyphrenia in Parkinson's disease and psychomotor retardation in depressive illness. *Brain* 110, 761-776.
- Sano, M., e.a. (1989), Coexisting dementia and depression in Parkinson's disease. *Archives of Neurology* 46, 1284-1286.
- Santamaria, J., E. Tolosa en A. Valles (1986), Parkinson's disease with depression: a possible subgroup of idiopathic parkinsonism. *Neurology* 36, 1130-1133.
- Schiffer, R.B., e.a. (1988), Evidence for atypical depression in Parkinson's disease. *American Journal of Psychiatry* 145 (8), 1020-1022.
- Starkstein, S.E., e.a. (1989a), Depression and cognitive impairment in Parkinson's

- disease. *Brain* 112, 1141-1153.
- Starkstein, S.E., e.a. (1989b), Depression in patients with early versus late onset of Parkinson's disease. *Neurology* 39, 1441-1445.
- Starkstein, S.E., e.a. (1990a), Cognitive impairments and depression in Parkinson's disease: a follow up study. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry* 53, 597-602.
- Starkstein, S.E., e.a. (1990b), Depression in Parkinson's disease. *Journal of Nervous and Mental Disorders* 178 (1), 27-31.
- Stein, M.B., e.a. (1990), Anxiety disorders in patients with Parkinson's disease. *American Journal of Psychiatry* 147 (2), 217-220.
- Strang, R.R. (1965), Imipramine in treatment of parkinsonism: a double-blind placebo study. *British Medical Journal* 2, 33-34.
- Taylor, A.E., e.a. (1986a), Parkinson's disease and depression. A critical re-evaluation. *Brain* 109, 279-292.
- Taylor, A.E., J.A. Saint-Cyr en A.E. Lang (1986b), Frontal lobe dysfunction in Parkinson's disease. The cortical focus of neostriatal outflow. *Brain* 109, 845-883.
- Torack, R.M., en J.C. Morris (1988), The association of ventral tegmental area histopathology with adult dementia. *Archives of Neurology* 45, 497-501.
- Vandereycken, W., C.A.L. Hoogduin en P.M.G. Emmelkamp (red.) (1990), *Handboek Psychopathologie deel 1*. Van Loghum Slaterus, Houten.
- Warburton, J.W. (1967), Depressive symptoms in parkinsonism patients referred for thalamotomy. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry* 30, 368-370.
- Zwanikken, G.J., A.A. Fischer en F.G. Zitman (red.) (1990), *Psychiatrie*. Wetenschappelijke Uitgeverij Bunge, Utrecht.

Summary: Depression in Parkinson's Disease

In the past decades much research has been done to increase our knowledge about the prevalence of depression in Parkinson's Disease, about existing correlations between these diseases and about possible causes of a depressive syndrome in parkinsonism.

A review of the literature is presented which focuses on the epidemiology, the symptomatology and the pathogenesis of depression in Parkinson's Disease. In the past tricyclic antidepressants have proved useful in the treatment of depressive as well as motor symptoms. Based on recent findings, however, serotonin-agonists or ECT may even be more effective.

C.J.M. Frijns was destijds als assistente psychiatrie en G.F. Koerselman is als psychiater verbonden aan het St. Lucas Ziekenhuis, Jan Tooropstraat 164, 1061 AE Amsterdam.

Het artikel werd voor publikatie geaccepteerd op 21-8-1991.