

Depressie bij de ziekte van Parkinson: diagnostiek en behandeling

Depression in Parkinson's disease: diagnosis and treatment

S. Rutten¹, C. Vriend², dr. Y.D. van der Werf³, dr. O.A. van den Heuvel⁴, prof. dr. H.W. Berendse⁵

Samenvatting

Depressie komt bij ongeveer één op de drie patiënten met de ziekte van Parkinson voor. Depressie heeft een grote impact op het functioneren en de kwaliteit van leven. Desondanks worden depressieve symptomen bij Parkinson-patiënten in de dagelijkse praktijk nog onvoldoende herkend en behandeld. De diagnostiek wordt bemoeilijkt door de overlap tussen depressieve symptomen en parkinson-gerelateerde motorische en autonome functiestoornissen. Daarnaast is de differentiatie met angststoornissen, cognitieve stoornissen, apathie en niet-motorische responsfluctuaties van belang, mede gezien de consequenties voor het behandelbeleid. In dit artikel wordt een overzicht gegeven van de pathofysiologie, diagnostiek en behandelopties van depressie bij de ziekte van Parkinson. De beschikbare literatuur over de effectiviteit van antidepressiva, psychotherapie, electroconvulsieve therapie, transcraniële magnetische stimulatie en lichttherapie wordt besproken. Hieruit komt de noodzaak van nader onderzoek naar specifieke behandelinterventies voor depressie bij de ziekte van Parkinson naar voren.

(*Tijdschr Neurol Neurochir* 2014;115:121-28)

Summary

Depression occurs in approximately one out of three patients with Parkinson's disease (PD). Depression has a great impact on daily functioning and quality of life. Nonetheless, depressive symptoms in PD patients often remain unrecognised and undertreated in daily clinical practice. Diagnosis is hampered by symptom overlap between a depressive disorder and PD-related motor and autonomic symptoms. Moreover, differentiation from anxiety disorders, cognitive impairment, apathy and non-motor response fluctuations is of importance, to guide treatment decisions. This article provides an overview of the pathophysiology, diagnosis and treatment options for depression in Parkinson's disease. Available literature on the effectiveness of antidepressants, psychotherapy, electroconvulsive therapy, transcranial magnetic stimulation and bright light therapy is reviewed. This underscores the notion that more research on specific treatment for depression in PD is needed.

¹AIOS psychiatrie en promovendus, afdeling psychiatrie, VU medisch centrum, Amsterdam, ²neurowetenschapper en promovendus, afdeling psychiatrie en afdeling anatomie en neurowetenschappen, VU medisch centrum, Amsterdam, ³neurowetenschapper, afdeling anatomie en neurowetenschappen, VU medisch centrum, Amsterdam, en Nederlands Herseninstituut, Amsterdam, ⁴psychiater, afdeling psychiatrie en afdeling anatomie en neurowetenschappen, VU medisch centrum, Amsterdam, ⁵neuroloog, afdeling neurologie, VU medisch centrum, Amsterdam.

Correspondentie graag richten aan: mw. drs. S. Rutten, AIOS psychiatrie en promovendus, VU medisch centrum, afdeling psychiatrie, ZH 2D22, De Boelelaan 1117, 1007 MB Amsterdam, tel: 020-4449683, e-mail: s.rutten@vumc.nl.

Belangenconflict/ financiële ondersteuning: de auteurs ontvangen financiële ondersteuning voor de uitvoering van de klinische studie naar het effect van lichttherapie op depressie en slaapproblemen van Hersenstichting Nederland (klinische fellow dr. O.A. van den Heuvel), de Stichting Parkinson Fonds (dr. Y.D. van der Werf/dr. O.A. van den Heuvel) en de Parkinsonvereniging (dr. Y.D. van der Werf/dr. O.A. van den Heuvel).

Trefwoorden: depressie, neuropsychiatrie, ziekte van Parkinson.

Keywords: depression, neuropsychiatry, Parkinson's disease.

Ontvangen 19 juni 2013, geaccepteerd 17 juni 2014.

Inleiding

Naar schatting ontwikkelt ongeveer één op de drie parkinsonpatiënten een depressieve stoornis.¹ Een depressie heeft een sterk negatieve invloed op het functioneren bij de ziekte van Parkinson (ZvP). Depressieve parkinsonpatiënten hebben een snellere achteruitgang van het cognitief en motorisch functioneren, meer beperkingen in hun algemene dagelijkse levensverrichtingen (ADL) en een hogere mortaliteit.¹⁻³ Daarnaast is de aanwezigheid van depressieve klachten één van de belangrijkste voorspellers van een verminderde kwaliteit van leven bij zowel patiënten als hun mantelzorgers.¹

Ondanks de hoge prevalentie en grote impact wordt een depressie bij de ZvP vaak niet gediagnosticeerd en onderbehandeld. In een prospectieve studie werden depressieve klachten bij een kwart van de depressieve Parkinson-patiënten niet herkend door de behandelend neuroloog.⁴ Onderzoek wijst uit dat één tot tweederde van de depressieve patiënten met de ZvP hiervoor niet behandeld wordt.^{5,6} Dit komt deels doordat patiënten niet doorverwezen worden door hun behandelend arts.⁶ Een aanzienlijk deel van de parkinsonpatiënten die antidepressiva gebruiken is desondanks nog depressief, onder andere doordat de behandelrichtlijn voor depressie niet wordt gevolgd.⁵

Verbetering van diagnostiek en behandeling van depressie bij de ZvP in de klinische praktijk is dan ook van groot belang. Dit artikel biedt een overzicht van de pathofysiologie, diagnostiek en behandeling van depressie bij de ZvP, en sluit af met enkele aanwijzingen voor de dagelijkse praktijk.

Pathofysiologie

De ZvP is een progressieve en invaliderende aandoening. Het is voorstelbaar dat een patiënt een depressie ontwikkelt als een psychologische reactie op het stellen van de diagnose, of op de toenemende functionele beperkingen. Veel Parkinson-patiënten hebben echter al depressieve klachten voordat de eerste motorische symptomen optreden. Depressie komt bovendien vaker voor bij patiënten met de ZvP dan bij andere chronische, invaliderende aandoeningen.^{1,7} Dit maakt het aannemelijk dat het neurodegeneratieve proces bij de ZvP eveneens een rol speelt bij het ontstaan van depressieve symptomen. Afwijkingen in het serotonerge systeem lijken van belang bij de pathofysiologie van stemmingsstoornissen in het algemeen.⁸ In hoeverre dit bij parkinson-gerelateerde depressie ook het geval is, is echter nog onduidelijk. Neuropathologisch onderzoek wijst erop dat degeneratie van serotonerge neuronen mogelijk een rol speelt.⁹ Anderzijds vonden Politis en collega's (2011) bij PET onder-

zoek met de radioactieve ligand C-DASB een verhoogde binding aan de serotonine transporter (SERT) in diverse hersengebieden bij depressieve ten opzichte van niet-depressieve Parkinson-patiënten.^{10,11} Zij vermoeden dat deze bevinding een gevolg is van een compensatoire upregulatie van SERT die samenhangt met een verlaagde beschikbaarheid van extracellulair serotonine. Andere auteurs stellen dat dopamine en noradrenaline mogelijk een grotere rol spelen dan serotonine bij het ontstaan van parkinson-gerelateerde depressie.^{11,12} Dopamine is een belangrijke neurotransmitter in hersengebieden die betrokken zijn bij motivatie en beloning.⁸ Dit, in combinatie met de degeneratie van het dopaminerge systeem bij de ZvP, maakt het aannemelijk dat ook dopamine een rol speelt in de pathogenese van depressie bij de ZvP. Verschillende studies ondersteunen deze hypothese. In PET en SPECT-studies correleert de dichtheid van de dopamine transporter (DAT) in het striatum negatief met de ernst van de depressieve symptomen.^{1,13,14} Gebruik makend van [11C]RTI-32 PET, werd een significant lagere binding aan DAT en noradrenaline transporters gevonden in limbische structuren bij depressieve Parkinson-patiënten.¹ Bovendien zijn bij neuropathologisch onderzoek diverse dopaminerge en noradrenerge hersengebieden meer aangedaan bij depressieve dan bij niet-depressieve Parkinson-patiënten.^{12,15} Het onderzoek naar de etiologie van depressie bij de ZvP zou kunnen winnen aan verdere differentiatie in klinische subtypen. Dit zou de identificatie van risicopatiënten in de dagelijkse praktijk vergemakkelijken, en richting kunnen geven aan toekomstige behandelstudies en preventiestrategieën.

Diagnostiek

Een depressieve stoornis wordt volgens de Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM)-5 gekenmerkt door een sombere stemming en/of een verlies van interesse of plezier in activiteiten, in combinatie met cognitieve, affectieve en fysieke symptomen (zie *Tabel 1*, pagina 123).¹⁶

De overlap tussen depressieve symptomen, motorische symptomen en autonome functiestoornissen bij de ZvP kan de diagnostiek van een depressie bemoeilijken. Slaapproblemen, psychomotore remming, verlies van energie en concentratieproblemen kunnen op een depressie wijzen, maar ook parkinson-gerelateerd zijn. Om onderdiagnostiek te voorkómen wordt een inclusieve benadering geadviseerd, waarbij deze symptomen beschouwd worden als onderdeel van de depressie.¹⁷ Zo zullen depressieve stoornissen eerder herkend worden.

Tabel 1. Depressieve stoornis volgens de DSM-5¹⁶

A.	Vijf (of meer) van de volgende symptomen zijn binnen dezelfde periode van twee weken aanwezig geweest en wijzen op een verandering ten opzichte van het eerdere functioneren; ten minste één van de symptomen betreft criterium 1) of 2). Voor ieder criterium geldt dat het symptoom bijna elke dag aanwezig moet te zijn.
	1) Depressieve stemming gedurende het grootste deel van de dag.
	2) Duidelijke vermindering van interesse en plezier in (bijna) alle activiteiten gedurende het grootste deel van de dag.
	3) Duidelijke gewichtsvermindering of –toename, of een afgenomen of toegenomen eetlust.
	4) Insomnie of hypersomnie.
	5) Psychomotore agitatie of remming.
	6) Moeheid of verlies van energie.
	7) Gevoelens (die waanachtig kunnen zijn) van waardeloosheid of buitensporige of onterechte schuldgevoelens.
	8) Verminderd vermogen tot nadenken of concentratie, of besluiteloosheid.
	9) Terugkerende gedachten aan de dood, suicidegedachten of –plannen, of een suicidepoging.
B.	De symptomen veroorzaken klinisch significant lijden of belemmering in sociale, beroepsmatige of andere belangrijke omstandigheden.
C.	De symptomen zijn niet het gevolg van directe fysiologische effecten van middelengebruik of een somatische aandoening. NB: Een reactie op een significant verlies kan lijken op een depressieve stoornis; er moet overwogen worden of er naast deze normale reactie ook een depressieve stoornis bestaat.
D.	Het optreden van de depressieve episode wordt niet beter verklaard door een schizo-affectieve stoornis, schizofrenie, schizofreniforme stoornis, waanstoornis, of door een andere (on)gespecificeerde schizofreniespectrum- of andere psychotische stoornis.
E.	Er is nooit sprake geweest van een manische of hypomane episode.

In de klinische praktijk kunnen screeningsinstrumenten behulpzaam zijn. De behandelaar kan hiervoor bijvoorbeeld de Hamilton Depression Rating Scale (HDRS) of Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale (MADRS) gebruiken.¹⁸ Ook zelfinvullijsten, zoals de Beck Depression Inventory (BDI) of Geriatric Depression Scale (GDS-30), zijn gevalideerd voor gebruik bij parkinsonpatiënten.¹⁸ De gouden standaard blijft echter een klinische diagnose volgens de DSM-5.¹⁸ Gezien de complexiteit van de (differentiaal)diagnostiek en behandeling moet bij verdenking op een depressieve stoornis bij de ZvP verwijzing naar een psychiater overwogen worden. Deskundigheid van de geconsulteerde psychiater op het gebied van de ZvP blijkt van belang voor de patiënttevredenheid met de behandeling.⁶

Bij de differentiaaldiagnostiek van depressie bij de ZvP is voornamelijk het onderscheid met een angststoornis, cognitieve stoornis, apathie of klachten ten gevolge van een hypodopaminerge toestand van belang. De overlap in symptomatologie en het frequent gelijktijdig voorkomen bemoeilijken dit proces.^{19,20}

Diverse angststoornissen, en voornamelijk de gegeneraliseerde angststoornis (GAS), vertonen overeenkomsten met een depressie. Een GAS wordt gekenmerkt door buitensporige bezorgdheid en angst, met bijkomende symptomen als rusteloosheid, concentratieproblemen en slaapproblemen.¹⁶ Deze klachten komen ook bij depressieve patiënten voor.¹⁶ Somberheid en een verminderde plezierbeleving passen echter niet in het klinische beeld van een GAS. Het onderscheid vereist een gedetailleerde (hetero)anamnese en psychiatrisch onderzoek. Cognitieve stoornissen komen vaak voor bij de ZvP. Naar schatting is er bij één op de vier parkinsonpatiënten sprake van Mild Cognitive Impairment, en ontwikkelt 30 tot 80% van de patiënten Parkinsondementie.²¹ Omdat de anamnese bij een patiënt met cognitieve stoornissen niet altijd betrouwbaar is, is het noodzakelijk om in het diagnostische proces deels op de heteroanamnese te varen. Een valkuil hierbij is dat de gedragsverandering ten gevolge van de dementie door de omgeving onterecht geïnterpreteerd wordt als een depressie. Dit gebeurt voornamelijk als de dementie gepaard gaat met apathie. Apathie wordt gedefinieerd

Tabel 2. Overzicht van diverse behandelstudies van depressie bij de ziekte van Parkinson.

Onderzoek	Design	Behandeling	Inclusiecriteria	Primaire uitkomstmaat	Aantal patiënten	Effect op depressieve symptomen
Barone et al 2010 ³⁸	DbPg RCT	pramipexol	zVp + depressieve symptomen (GDS-15 \geq 5 / UPDRS-I \geq 2)	BDI-score	287	pramipexol is effectiever dan placebo (Δ BDI pramipexol: -5,9, controlegroep: -4,0)**
Allain et al 1993 ³⁹	DbPg RCT	selegiline	De novo parkinsonisme	HDRS	93	selegiline is effectiever dan placebo
Rocha et al, 2013 ³⁵	meta-analyse	- Diverse DbPg RCTs - SSRIs + TCAs - SSRI + SNRI	zVp	↓ score op depressie-schaal	264 (5 studies) 100 (2 studies) 115 (1 studie)	antidepressiva zijn effectiever dan placebo (RR 1,41, CI: 1,01 - 1,96)* TCAs zijn effectiever dan SSRIs (RR 1,78, CI: 1,06 - 2,99) ^{NA} venlafaxine en paroxetine zijn even effectief
Leentjens et al 2000 ²⁹	case-report	bupropion	zVp + klinische diagnose depressieve stoornis	HDRS-17 score	1	bupropion leidt tot remissie (Δ HDRS-score van 20 naar 7)
Zaluska et al 2011 ³⁰	case-report	bupropion	zVp + klinische diagnose depressieve stoornis	HDRS-17 score	1	bupropion leidt tot remissie (Δ HDRS-score van 24 naar 7)
Dobkin et al 2011 ³¹	RCT	CGT	zVp + depressieve stoornis volgens de DSM-4	HDRS-17 score	80	CGT is effectiever dan monitoring (Δ HDRS CGT: -7,35) ^{***}
Troeng et al 2014 ²	RCT	CGT	zVp + depressieve of angststoornis volgens de DSM-4-TR	DASS-score	18	CGT is effectiever dan wachtlijstprocedure (Δ DASS CGT: -3,91, controlegroep: +0,29) ^{**}
Douyon et al 1989 ³⁵	Naturalistisch	ECT	zVp + depressieve stoornis volgens DSM-3	HDRS-21 score ²	4	ECT leidt tot afname symptomen (Gem. ↓HDRS-21 score 50,5%) ^{NA}
Pai et al 2010 ³⁶	DbPg RCT	rTMS	zVp + depressieve stoornis volgens de DSM-4	BDI- en MADRS-score	22	rTMS is effectiever dan placebo (Δ BDI rTMS: -4*, Δ MADRS -0,5 ^{NS})
Paus et al 2007 ⁴⁰	Pg RCT	BLT	zVp	BDI-score, UPDRS I ²	18	BLT is effectiever dan placebo (Δ BDI -2,2**, Δ UPDRS I -1*)
Willis et al 2007 ⁴¹	Naturalistisch	BLT	zVp	Depressieve symptomen ²	12	BLT is effectief in het verminderen van symptomen ^{NA}
Willis et al 2012 ⁴²	Naturalistisch	BLT	Parkinsonisme	Depressieve symptomen ²	291	BLT is effectief in het verminderen van symptomen ^{***3}

Toelichting van de symbolen: Δ = verandering, \downarrow = afname, * = $p < 0,01$, ** = $p < 0,05$, *** = $p < 0,001$, ^{NS} = niet significant, ^{NA} = informatie over significantieniveau niet beschikbaar

Toelichting van de afkortingen (in alfabetische volgorde): BDI = Beck Depression Inventory, BLT = lichttherapie, CGT = cognitieve gedragstherapie, CI = 95%-betrouwbaarheidsinterval, Db = dubbelblind, ECT = electroconvulsie therapie, GDS = Geriatric Depression Scale, HDRS = Hamilton Depression Rating Scale, zVp = idiopathische ziekte van Parkinson, DASS = Depression, Anxiety and Stress Scale-21, MADRS = Montgomery - Åsberg Depression Rating Scale, Pg = placebo-gecontroleerd, RCT = gerandomiseerd, gecontroleerd onderzoek, RR = respons ratio, rTMS = repetitieve transcraniële magnetische stimulatie, UPDRS = Unified Parkinson's Disease Rating Scale.

Ad¹: Onder de depressieve stoornissen volgens de DSM-4 vallen de volgende classificaties: dystymie stoornis, depressieve stoornis, depressieve stoornis niet anders gespecificeerd.

Ad²: Depressieve klachten zijn een secundaire uitkomstmaat in deze studie.

Ad³: In deze studie worden meerdere groepen met elkaar vergeleken. In deze tabel wordt het verschil beschreven tussen patiënten met de zVp die lichttherapie kregen en volledig therapie-trouw waren (n = 12) en patiënten met de zVp die nooit gestart zijn met lichtbehandeling, gematcht op leeftijd en ziekteduur en duur van behandeling (n = 12).

als een gebrek aan motivatie, zich manifesterend als een afname van emotionele betrokkenheid, doelgerichte activiteit en cognities.²⁰ Dit lijkt sterk op de verminderde interesse en plezierbeleving van een depressie.¹⁶ Bij zowel een dementie als apathie is er echter geen sprake van somberheid. Voor het onderscheid is het van belang om de diagnostische criteria goed uit te vragen en in te schatten waar de lijdensdruk ligt. In het geval van een depressie ligt de lijdensdruk duidelijk bij de patiënt zelf, terwijl bij apathie vooral de naasten onder de symptomen lijden.

Depressieve klachten bij de ZvP kunnen ook voorkomen in het kader van responsfluctuaties of dopaminerge onderbehandeling. Responsfluctuaties gaan vaak gepaard met niet-motorische klachten, waaronder stemmingswisselingen.^{22,23} Patiënten kunnen tijdens de 'off'-momenten acuut ernstige depressieve klachten ervaren, die geheel verdwijnen na inname van dopaminerge medicatie.²³ In tegenstelling tot de wisselende somberheid bij responsfluctuaties, is de somberheid constanter en gedurende het grootste deel van de dag aanwezig bij een depressie. Om meer inzicht te krijgen in deze klachten kan gebruik gemaakt worden van een geïntegreerde registratie van motorische en somberheidsklachten op een Meerwaldtkaart. Hiernaast kan psychiatrische beoordeling tijdens zowel 'on' als 'off' perioden de diagnostiek sterk verbeteren.¹⁷

Behandeling

Bij gebrek aan voldoende specifieke behandelstudies, wordt in de huidige behandelrichtlijn voor de ZvP geadviseerd om bij de behandeling van depressie bij een Parkinsonpatiënt gebruik te maken van de behandelrichtlijnen van de Geestelijke Gezondheidszorg.²⁴ In de praktijk blijken de achtereenvolgende stappen van deze behandelrichtlijn echter vaak niet gezet te worden.⁵ Er is dus ruimte voor verbetering. Hieronder wordt de effectiviteit van diverse behandelopties beschreven (voor een overzicht, zie *Tabel 2*, pagina 124).

Optimaliseren van de dopaminerge medicatie

Pathofysiologische en klinische studies wijzen erop dat depressie bij de ZvP geassocieerd kan zijn met een hypodopaminerge toestand. Uit diverse onderzoeken is gebleken dat dopamine-agonisten een antidepressief effect kunnen hebben bij de ZvP.¹ Optimaliseren van de dopaminerge medicatie, zou in de klinische praktijk dan ook de eerste stap van de behandeling van depressieve klachten bij de ZvP moeten zijn.²⁴ Hierbij moet uiteraard gewaakt worden voor het optreden van dyskinesieën, impulscontrolestoornissen of verwardheid.

Antidepressiva

De effectiviteit van antidepressiva bij de ZvP is nog onvoldoende onderzocht. In een meta-analyse door Rocha en collega's (2013) voldeden slechts vijf dubbelblinde gerandomiseerde onderzoeken met een controlegroep (RCT's) aan de methodologische kwaliteitscriteria voor inclusie.²⁵ Antidepressiva bleken niet significant effectiever dan placebo. Na verwijdering van één studie op basis van een sensitiviteitsanalyse was het verschil wel significant: de respons ratio was 1,41, met een 95% betrouwbaarheidsinterval van 1,01-1,96. Tricyclische antidepressiva (TCA's) waren effectiever dan selectieve serotonine heropnameremmers (SSRI's).²⁵ Deze vergelijking was echter op slechts twee studies gebaseerd. De grotere effectiviteit van TCA's is mogelijk te verklaren doordat TCA's de heropname van noradrenaline sterker remmen dan SSRI's. Zowel SSRI's als TCA's worden over het algemeen goed verdragen.²⁵ Rocha en collega's (2013) noemen diverse beperkingen van hun meta-analyse, zoals het kleine aantal patiënten en de wisselende criteria voor depressie per studie.²⁵ Daarnaast was de onderzochte populatie niet representatief voor de patiënten die in de dagelijkse praktijk worden gezien vanwege strenge exclusiecriteria. Andere relevante maten, zoals het aanwezig zijn van angst of apathie, werden niet meegenomen in de analyses. Het comorbide aanwezig zijn van dergelijke stoornissen is in de klinische praktijk echter juist van belang voor het maken van een keuze tussen de verschillende behandelmogelijkheden.²⁶

Onderzoek bij Parkinson-patiënten richt zich toenemend op andere klassen antidepressiva, zoals serotonine-noradrenaline heropnameremmers (SNRI's). SNRI's zijn vanwege de remming van heropname van noradrenaline mogelijk effectiever dan SSRI's. Richard en collega's (2012) onderzochten het effect van de SNRI venlafaxine en de SSRI paroxetine op depressie bij de ZvP in een RCT.²⁷ Beide middelen waren effectiever dan placebo en gaven weinig bijwerkingen. Venlafaxine bleek echter niet significant effectiever dan paroxetine. Bij een studie waarin behandeling van parkinsonpatiënten met een selectieve noradrenaline heropnameremmer werd vergeleken met placebo, werd geen significant effect op depressieve symptomen gevonden, maar wel op het cognitief functioneren en klachten van slaperigheid overdag.²⁸ Een lacune in het onderzoek naar de behandeling van depressie bij de ZvP betreft de noradrenaline-dopamine heropnameremmer bupropion. Zowel noradrenaline als dopamine lijken een belangrijke rol te spelen in de pathofysiologie van depressie bij de ZvP. Men kan zich dus voorstellen dat bupropion effectiever is dan SSRI's of TCA's bij Parkinson-patiënten. Onderzoeken naar

Kader 1. Het effect van lichttherapie op depressie bij de ziekte van Parkinson.

Een depressie komt frequent voor bij patiënten met de ziekte van Parkinson en heeft een grote impact op het functioneren en de kwaliteit van leven. Medicamenteuze behandeling kan bijwerkingen en interacties geven, en psychotherapie is door aanwezigheid van cognitieve stoornissen vaak niet haalbaar: een alternatief is dus gewenst. Diverse (pilot)studies wijzen erop dat lichttherapie een positief effect kan hebben op stemming, slaap en motoriek bij patiënten met de ZvP. Lichttherapie geeft nauwelijks bijwerkingen en is derhalve een patiëntvriendelijke behandeling.

Om de effectiviteit van lichttherapie nader te onderzoeken verrichten de afdeling psychiatrie en neurologie het VU medisch centrum te Amsterdam samen een dubbelblinde gerandomiseerde studie, waarbij het effect van twee verschillende lichtcondities op depressieve symptomen wordt vergeleken. Voor dit onderzoek zijn wij nog op zoek naar patiënten met de idiopathische ziekte van Parkinson en somberheid. Screening op geschiktheid voor deelname kan gedurende een telefoongesprek met de patiënt geheel vrijblijvend verricht worden door de onderzoekers.

Deelnemende patiënten krijgen gedurende drie maanden in de thuissituatie 's ochtends en 's avonds lichttherapie; zij krijgen hiervoor een lamp in bruikleen. Aansluitend aan de behandeling vervolgen wij deelnemers zes maanden om de duurzaamheid van het effect te beoordelen. Gedurende de studie worden stemming, slaap en motoriek in kaart gebracht middels psychiatrisch en neurologisch onderzoek en vragenlijsten. Daarnaast wordt het slaap-waak ritme geobjectiveerd met behulp van actigrafie, en worden melatonine- en cortisolspiegels in het speeksel bepaald.

De Medisch Ethische Toetsingscommissie van het VUmc heeft het onderzoek goedgekeurd. Het onderzoek wordt mede mogelijk gemaakt door subsidies van de Hersenstichting, de Parkinsonvereniging en het Internationaal Parkinson Fonds. Wilt u meer weten over het onderzoek of een patiënt aanmelden? Neem dan contact op met de onderzoekers via 020-4449683 of s.rutten@vumc.nl. U kunt meer informatie vinden op de website: www.vumc.nl/cnp.

de effectiviteit van bupropion betreffen tot op heden echter alleen case-reports. Deze lieten een snelle remissie van de depressie zien.^{29,30}

Concluderend kan gesteld worden dat verder onderzoek naar de diverse klassen antidepressiva bij de ZvP noodzakelijk is, bij voorkeur binnen een populatie die representatief is voor de patiënten die in de dagelijkse praktijk worden gezien.

Psychotherapie

De meeste studies naar het effect van psychotherapeutische behandeling op depressie bij de ZvP zijn niet-gecontroleerde studies, waarbij depressieve symptomen slechts een secundaire uitkomstmaat zijn. Naar het effect van cognitieve gedragstherapie (CGT) zijn twee RCT's verricht, waarbij patiënten in de controlegroep telefonisch vervolgd, danwel op een wachtlijst geplaatst werden.^{31,32} De groep die behandeld werd met CGT vertoonde een significante verbetering van depressieve en angstklachten in beide studies. Psychotherapie zou dus een effectieve behandeling kunnen zijn bij depressie bij de ZvP. In de dagelijkse praktijk is psychotherapie echter vaak geen reële behandeloptie vanwege cognitieve stoornissen.²¹ Verder onderzoek naar de effectiviteit en (contra)indicaties van psychotherapie voor depressie bij de ZvP is gewenst.

Andere behandelvormen

De Richtlijn Electroconvulsietherapie (ECT) adviseert ECT als behandeloptie te overwegen bij parkinsonpatiënten.³³ ECT zou onder andere werkzaam zijn door verbetering van de dopaminerge neurotransmissie en vergroting van de sensitiviteit van dopaminereceptoren.³⁴ In één naturalistische studie naar het effect van ECT op depressie bij de ZvP was de stemming een primaire uitkomstmaat.³⁵ De depressieve symptomen verbeterden sterk na ECT. Naar het effect van repetitieve transcraniële magnetische stimulatie (rTMS) bij patiënten met de ZvP is één RCT verricht.³⁶ Laagfrequente rTMS van de dorsolaterale prefrontale cortex had een direct antidepressief effect, terwijl placebostimulatie geen verbetering gaf. Het antidepressieve effect hield gedurende de vervolperiode van 30 dagen aan.

Lichttherapie is een bewezen effectieve behandeling voor zowel seizoensgebonden als niet-seizoensgebonden depressieve stoornissen. Het veronderstelde werkingsmechanisme is herstel van het circadiane ritme. Er zijn aanwijzingen dat het circadiane ritme verschoven is bij Parkinson-patiënten.³⁷ In diverse pilotstudies is een positief effect van lichttherapie op stemming, slaap en motoriek bij patiënten met de ZvP aangetoond.³⁷ Momenteel wordt het effect van lichttherapie op depressie bij de ZvP in een RCT onderzocht door onze onderzoeksgroep.

Aanwijzingen voor de praktijk

- 1. Depressieve klachten bij de ziekte van Parkinson worden in de dagelijkse praktijk onvoldoende herkend. Dit kan verbeterd worden door het gebruik van screeningsinstrumenten.**
- 2. Diagnostiek van depressie wordt bemoeilijkt door een overlap met de motorische en autonome symptomen van de ziekte van Parkinson. Een inclusieve benadering van somatische symptomen voorkomt onderdiagnostiek.**
- 3. Voor het onderscheid tussen een depressie bij de ziekte van Parkinson en angststoornissen, cognitieve stoornissen en apathie moeten de diagnostische criteria zorgvuldig toegepast worden en is een heteroanamnese essentieel.**
- 4. Optimaliseren van dopaminerge medicatie is de eerste stap in de behandeling van depressie bij de ziekte van Parkinson. Verder zijn antidepressiva (met name niet-SSRI's), cognitieve gedragstherapie, lichttherapie, repetitieve transcraniële magnetische stimulatie en electroconvulsie therapie te overwegen als behandelopties.**

Conclusie

Depressie komt frequent voor bij de ZvP. Veranderingen in diverse neurotransmittersystemen ten gevolge van het neurodegeneratieve proces lijken hierbij een belangrijke rol te spelen. Ondanks de grote impact op het functioneren en de kwaliteit van leven wordt een depressie bij Parkinson-patiënten in de dagelijkse praktijk nog onvoldoende herkend en behandeld. De herkenning kan verbeterd worden door het gebruik van screeningsinstrumenten. De (differentiaal)diagnostiek is complex, en bij verdenking op een depressie bij de ZvP verdient het aanbeveling de patiënt te verwijzen naar een psychiater met deskundigheid op dit gebied.

De eerste stap in de behandeling van een depressie bij de ZvP is optimaliseren van de dopaminerge medicatie. Over de daaropvolgende stappen kan geen evidence-based advies gegeven worden. Er zijn aanwijzingen dat antidepressiva met een remmend effect op de heropname van noradrenaline en dopamine, zoals TCA's, SNRI's en bupropion, effectiever zijn dan SSRI's. Daarnaast zouden CGT, ECT, rTMS en lichttherapie effectieve behandelvormen kunnen zijn. Meer onderzoek is echter noodzakelijk om de behandeling van depressie bij de ZvP beter vorm te kunnen geven.

Referenties

1. Aarsland D, Pahlhagen S, Ballard CG, et al. Depression in Parkinson disease-epidemiology, mechanisms and management. *Nature reviews* 2012;8(1):35-47.
2. Starkstein SE, Mayberg HS, Leiguarda R, et al. A prospective longitudinal study of depression, cognitive decline, and physical impairments in patients with Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1992;55(5):377-82.
3. Hughes TA, Ross HF, Mindham RH, et al. Mortality in Parkinson's disease and its association with dementia and depression. *Acta Neurol Scand* 2004;110(2):118-23.
4. Shulman LM, Taback RL, Rabinstein AA, et al. Non-recognition of depression and other non-motor symptoms in Parkinson's disease. *Parkinsonism Related Disord* 2002 Jan;8(3):193-7.
5. Weintraub D, Moberg PJ, Duda JE, et al. Recognition and treatment of depression in Parkinson's disease. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 2003;16(3):178-83.
6. Dobkin RD, Rubino JT, Friedman J, et al. Barriers to mental health care utilization in Parkinson's disease. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 2014;26(2):105-16.
7. Nilsson FM, Kessing LV, Sorensen TM, et al. Major depressive disorder in Parkinson's disease: a register-based study. *Acta Psychiatr Scand* 2002;106(3):202-11.
8. Savitz JB, Drevets WC. Neuroreceptor imaging in depression. *Neurobiol Dis* 2013;52:49-65.
9. Paulus W, Jellinger K. The neuropathologic basis of different clinical subgroups of Parkinson's disease. *J Neuropathol Exp Neurol* 1991;50(6):743-55.
10. Politis M, Wu K, Loane C, et al. Depressive symptoms in PD correlate with higher 5-HTT binding in raphe and limbic structures. *Neurology* 2011;75(21):1920-7.
11. Remy P, Doder M, Lees A, et al. Depression in Parkinson's disease: loss of dopamine and noradrenaline innervation in the limbic system. *Brain* 2005;128(Pt 6):1314-22.
12. Frisina PG, Haroutunian V, Libow LS. The neuropathological basis for depression in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2009;15(2):144-8.
13. Hesse SMP, Strecker K, Barthel H, et al. Monoamine transporter availability in Parkinson's disease patients with or without depression. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2009;36(3):428-35.
14. Rektorova I, SH, Kubikova R, Prasek J. Striatal dopamine transporter imaging correlates with depressive symptoms and tower of London task performance in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2008;15(23(11)):1580-7.
15. Aarsland D, Bronnick K, Alves G, et al. The spectrum of neuropsychiatric symptoms in patients with early untreated Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2009;80(8):928-30.
16. American Psychiatric Association. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders*. Fifth edition ed. Arlington, VA: American Psychiatric Association 2013.

17. Marsh L, McDonald WM, Cummings J, et al. Provisional diagnostic criteria for depression in Parkinson's disease: report of an NINDS/NIMH Work Group. *Mov Disord* 2006;21(2):148-58.
18. Williams JR, Hirsch ES, Anderson K, et al. A comparison of nine scales to detect depression in Parkinson disease: which scale to use? *Neurology* 2012;78(13):998-1006.
19. Yamanishi T, Tachibana H, Oguru M, et al. Anxiety and depression in patients with Parkinson's disease. *Intern Med (Tokyo, Japan)* 2013;52(5):539-45.
20. Ziropadja L, Stefanova E, Petrovic M, et al. Apathy and depression in Parkinson's disease: the Belgrade PD study report. *Parkinsonism Relat Disord* 2012;18(4):339-42.
21. Aarsland D, Bronnick K, Fladby T. Mild cognitive impairment in Parkinson's disease. *Curr Neurol Neuroscience Rep* 2011;11(4):371-8.
22. Racette BA, Hartlein JM, Hershey T, et al. Clinical features and comorbidity of mood fluctuations in Parkinson's disease. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2002 Fall;14(4):438-42.
23. Richard IH, Frank S, McDermott MP, et al. The ups and downs of Parkinson disease: a prospective study of mood and anxiety fluctuations. *Cogn Behav Neurol* 2004;17(4):201-7.
24. Bloem BR VLT, Keus SHJ, De Beer H, et al, namens de Centrale Werkgroep, 2006-2010. Multidisciplinaire richtlijn Ziekte van Parkinson. Alphen aan den Rijn: Van Zuiden Communications 2010.
25. Rocha FL, Murad MG, Stumpf BP, et al. Antidepressants for depression in Parkinson's disease: systematic review and meta-analysis. *J Psychopharmacol (Oxford, England)*. 2013;27(5):417-23.
26. Spijker JBC, Meeuwissen JAC, Vliet IM van, et al, namens de Werkgroep Multidisciplinaire richtlijnontwikkeling Angststoornissen/Depressie. Multidisciplinaire richtlijn Depressie (Tweede revisie). Utrecht: Trimbos-instituut 2012.
27. Richard IH, McDermott MP, Kurlan R, et al; SAD-PD Study Group. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of antidepressants in Parkinson disease. *Neurology* 2012;78(16):1229-36.
28. Weintraub D, Mavandadi S, Mamikonyan E, et al. Atomoxetine for depression and other neuropsychiatric symptoms in Parkinson disease. *Neurology* 2010;75(5):448-55.
29. Leentjens AF, Verhey FR, Vreeling FW. [Successful treatment of depression in a Parkinson disease patient with bupropion]. *Nederlands tijdschrift voor geneeskunde*. 2000 Nov 4;144(45):2157-9.
30. Zaluska M, Dyduch A. Bupropion in the treatment of depression in Parkinson's disease. *Int Psychogeriatr* 2011;23(2):325-7.
31. Dobkin RD, Menza M, Allen LA, et al. Cognitive-behavioral therapy for depression in Parkinson's disease: a randomized, controlled trial. *Am J Psychiatry* 2011;168(10):1066-74.
32. Troeung L, Egan SJ, Gasson N. A waitlist-controlled trial of group cognitive behavioural therapy for depression and anxiety in Parkinson's disease. *BMC psychiatry* 2014;14:19.
33. Van den Broek WW, Birkenhäger TK, De Boer D, et al, namens de Werkgroep. Richtlijn electroconvulsiotherapie (Tweede herziene versie). Utrecht: de Tijdstroom 2010.
34. Popeo D, Kellner CH. ECT for Parkinson's disease. *Med hypotheses* 2009;73(4):468-9.
35. Douyon R, Serby M, Klutchko B, et al. ECT and Parkinson's disease revisited: a "naturalistic" study. *Am J Psychiatry* 1989;146(11):1451-5.
36. Pal E, Nagy F, Aschermann Z, et al. The impact of left prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation on depression in Parkinson's disease: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Mov Disord* 2010;25(14):2311-7.
37. Rutten S, Vriend C, Van den Heuvel OA, et al. Bright light therapy in Parkinson's disease: an overview of the background and evidence. *Parkinsons Dis* 2012;2012:767105.
38. Barone P, Poewe W, Albrecht S, et al. Pramipexole for the treatment of depressive symptoms in patients with Parkinson's disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet neurology* 2010;9(6):573-80.
39. Allain H, Pollak P, Neukirch HC. Symptomatic effect of selegiline in de novo Parkinsonian patients. The French Selegiline Multicenter Trial. *Mov Disord* 1993;8 Suppl 1:S36-40.
40. Paus S, Schmitz-Hubsch T, Wullner U, et al. Bright light therapy in Parkinson's disease: a pilot study. *Mov Disord* 2007;22(10):1495-8.
41. Willis GL, Turner EJ. Primary and secondary features of Parkinson's disease improve with strategic exposure to bright light: a case series study. *Chronobiol Int* 2007;24(3):521-37.
42. Willis GL, Moore C, Armstrong SM. A historical justification for and retrospective analysis of the systematic application of light therapy in Parkinson's disease. *Rev Neurosci* 2012;23(2):199-226.