

Ziekte van Parkinson, depressie en serotonine

Promotie van A.F.G. Leentjens

Samenvatting

Op 18 oktober 2002 promoveerde Drs. A.F.G. Leentjens op het promotieonderzoek getiteld 'Parkinson's disease, depression, and serotonin' aan de Universiteit Maastricht onder begeleiding van de promotoren Prof. Dr. F.R.J. Verhey en Prof. Dr. J. Troost. Copromotor was Dr. F.W. Vreeling. Hieronder volgt een samenvatting van de voornaamste resultaten en conclusies uit zijn onderzoek.

(Tijdschr Neurol Neurochir 2003;104(2):122-124)

Inleiding

Patiënten met de ziekte van Parkinson hebben ook vaak depressieve klachten. In een bevolkingsonderzoek werden prevalenties aangegeven van 2,7 tot 7,7%, hetgeen twee- tot viermaal zo veel is als in de algemene bevolking. Op poliklinieken Neurologie worden nog hogere prevalenties genoemd, tot gemiddeld 40%. Het is bekend dat depressieve klachten een negatieve invloed hebben op de motoriek, de algemene dagelijkse levensverrichtingen en functies, de cognitieve prestaties en natuurlijk de 'kwaliteit van leven'. Desondanks wordt er maar weinig onderzoek verricht naar de diagnostiek en behandeling van depressieve klachten bij deze patiëntengroep. Dit promotieonderzoek stelde zich ten doel de relatie tussen depressieve klachten en de ziekte van Parkinson te onderzoeken. Het onderzoek bestaat uit een aantal deelonderzoeken die elk verschillende aspecten van depressies bij Parkinsonpatiënten belichten. Zo wordt aandacht besteed aan de epidemiologie, de diagnostiek, de mogelijke oorzaken en risicofactoren en de behandelmogelijkheden van depressies.

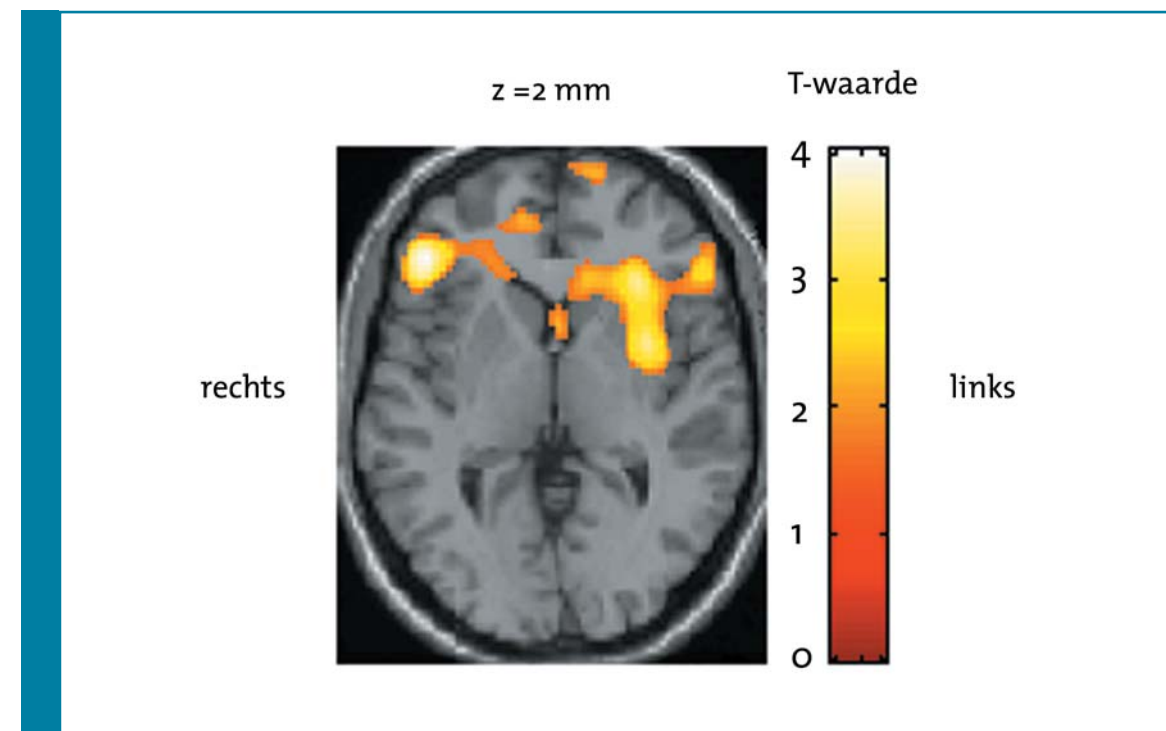
Biologische kwetsbaarheid

In eerste instantie werd de vraag onderzocht of er bij Parkinsonpatiënten een biologische kwetsbaarheid bestaat voor het krijgen van een depressie. Vaak wordt

getwist over de vraag of depressies bij Parkinsonpatiënten een psychologische of biologische oorzaak hebben, dat wil zeggen, of het een psychologische reactie op de ziekte of de invaliditeit is, of dat het een meer directe relatie heeft met de degeneratieve hersenafwijkingen. Deze vraag werd beantwoord door gebruik te maken van een groot gegevensbestand van de Registratie Netwerk Huisartsen, dat in 53 huisartspraktijken al meer dan 15 jaar alle gestelde diagnoses bijhoudt. Gekeken werd naar het vóórkomen van depressies bij Parkinsonpatiënten voordat bij hen deze diagnose gesteld werd. De degeneratieve veranderingen zijn namelijk al lang aanwezig voordat symptomen van de ziekte zich openbaren. Op dat moment is er echter nog geen psychologische belasting in de zin van verwerkings- of acceptatieproblematiek, nog geen relevante mate van beperking of invaliditeit en patiënten gebruiken nog geen anti-Parkinsonmedicatie. Het bleek dat bij 31 van de 338 Parkinsonpatiënten (9,2%) deze diagnose voorafgegaan werd door depressieve klachten, terwijl dit bij slechts 4% van de 32.077 controlepersonen het geval was. De odds ratio voor een voorgeschiedenis van depressieve klachten bij Parkinsonpatiënten was 2,4. Deze bevinding wordt gezien als een aanwijzing voor een biologische kwetsbaarheid voor depressie.

Risicofactoren

Vervolgens werd gekeken welke factoren bij Parkinsonpatiënten een risico voor depressie kunnen inhouden. Dat gebeurde bij een groep van 187 Parkinsonpatiënten, die in de loop der tijd verwezen werden naar de polikliniek Psychiatrie. Allereerst werd onderzocht of een aantal risicofactoren voor depressie in de algemene bevolking ook risicofactoren voor depressie bij Parkinsonpatiënten vormt. Een logistisch model van vijf risicofactoren voor depressie in de algemene bevolking (vrouwelijk geslacht, oudere leeftijd, het tegelijkertijd lijden aan andere ziekten, een voorgeschiedenis van depressies en het voorkomen van depressies bij familieleden) bleek ook bij Parkinsonpatiënten een voorspellende waarde te hebben van 75%. Daarna werden aan dit model een aantal Parkinsonspecifieke variabelen toegevoegd om te kijken of die de voorspellende



Figuur 1. Transaxiale SPECT-scan van het verschil in $5HT_{2a}$ -binding tussen 8 recent gediagnosticeerde patiënten met de ziekte van Parkinson en 8 gematchte controlepersonen. Deze SPECT-scan is op het niveau van het striatum ($z = 2$ mm) en gesuperponeerd op een gestandaardiseerde MRI-scan. Het niveau van $5HT_{2a}$ -binding is in kleur gecodeerd, van rood tot geel in geval van sterkere reductie in binding. Wat opvalt is de verminderde $5HT_{2a}$ -binding in het voorste deel van het linkerstriatum en bilateraal in de premotore cortex.

waarde van het model verbeteren. Voor vier factoren bleek dit niet het geval (de duur van de ziekte, de ernst van de handicap, het aantal anti-Parkinsonmedicijnen en het gelijktijdig lijden aan dementie). Wel bleek de kant waar symptomen zich het eerst voordeden mogelijk een rol te spelen. Patiënten met een rechtszijdig begin van de motorische symptomen hadden een iets grotere kans om in het beloop van hun ziekte ook depressief te worden. Wat dit betekent in termen van hersenmechanismen is nog onduidelijk en zal verder onderzocht moeten worden. Geconcludeerd werd dat ziektespecifieke variabelen een minder belangrijke rol spelen dan in eerste instantie werd verwacht.

De serotonerge hypothese

Speciale aandacht werd besteed aan de rol van serotonine bij het ontstaan van depressies. De serotonerge activiteit in de hersenen van Parkinsonpatiënten is verminderd, hetgeen meestal gezien wordt als een compensatiemechanisme voor de verminderde dopamine-activiteit. Serotonine heeft

namelijk het vermogen om de dopamine-afgifte in het striatum te inhiberen. Reductie van de serotonerge activiteit leidt tot een afname van die inhibitie en dus tot een grotere beschikbaarheid van dopamine. Het is echter bekend dat een verlaagde serotonerge activiteit, ook bij gezonde mensen, een risico vormt voor het krijgen van een depressie. De rol van serotonine werd onderzocht door middel van een onderzoek met SPECT-scans met een selectieve $5HT_{2a}$ -ligand (Figuur 1). Hierbij werd een verminderd aantal $5HT_{2a}$ -bindingsplaatsen in het striatum gevonden, hetgeen de veronderstelde compensatoire rol van een verlaagde serotonerge activiteit voor wat betreft de motoriek ondersteunde. Veranderingen die wijzen op een serotonerge kwetsbaarheidsdepressie werden echter niet gevonden, zodat de eventuele rol van serotonine voor het ontstaan van depressies bij Parkinsonpatiënten onduidelijk blijft.

Behandeling van depressie

Tenslotte werd de effectiviteit van de medicamen-

teuze behandeling van depressieve klachten met sertraline, een selectieve serotonine-heropname-remmer (SSRI), bestudeerd in een dubbelblinde, gerandomiseerde en placebogecontroleerde opzet. In deze studie bleek dat de effectiviteit van sertraline overeenkwam met die van placebo. De hoge placebo-respons van 80% maakt dat er geen statistisch significant verschil in effectiviteit gevonden werd tussen sertraline en placebo. Een dergelijke hoge placebo-respons wordt meestal in verband gebracht met stimulatie van het zogenaamde 'self-reward' systeem, dat hoofdzakelijk door dopamine gestuurd wordt. De alternatieve 'dopaminerge hypothese voor depressie bij Parkinsonpatiënten' stelt juist disfunctie van dit systeem centraal in de pathofysiologie van depressie bij deze ziekte.

Conclusie

Parkinsonpatiënten hebben een biologische kwetsbaarheid voor het krijgen van een depressie. De risicofactoren voor depressie bij deze patiëntengroep zijn dezelfde als in de algemene bevolking. Sommige factoren gerelateerd aan de ziekte van Parkinson, zoals bijvoorbeeld rechtszijdige beginsymptomatologie, dragen weliswaar bij aan dit risico, maar toch in mindere mate dan aanvankelijk werd verondersteld. De hoge placebo-respons bij behandeling met een SSRI, alsook het ontbreken van aanwijzingen voor een serotonerge kwetsbaarheid voor depressies bij het SPECT-onderzoek, hebben

geleid tot de volgende conclusie. De pathofysiologie van depressies bij Parkinsonpatiënten is mogelijk vooral het gevolg van disfunctie van (een deel van) het dopaminerge systeem, dit in tegenstelling tot depressies bij gezonde mensen, waar serotonine een belangrijke rol speelt. Misschien dat daarom ook gezocht moet worden naar alternatieve behandelingen voor deze depressieve klachten, die vooral via het dopaminerge systeem werken.

Correspondentie-adres auteur:

Dr. A.F.G. Leentjens, psychiater

Academisch Ziekenhuis Maastricht
Afdeling Psychiatrie
Postbus 5800
6212 AZ Maastricht
E-mail: a.leentjens@np.unimaas.nl

Belangenconflict: geen gemeld.
Financiële ondersteuning: Delen van dit onderzoek zijn gesponsord met een onvoorwaardelijke subsidie van Pfizer B.V. en Mallinckrodt Medical B.V..