

# Diagnostiek en behandeling van psychopathologie bij Parkinsonpatiënten

T R E F W O O R D E N

M. PARKINSON; DEPRESSIE; PSYCHOSE.

A.F.G. Leentjens, F.R.J. Verhey

## Samenvatting

Psychopathologie draagt in belangrijke mate bij aan de morbiditeit van Parkinsonpatiënten. Depressieve stoornissen komen bij gemiddeld 40% van de poliklinische patiënten voor. Door de overlap van depressieve en (psycho)motorische symptomen bij M. Parkinson bestaat er gevaar voor zowel onder- als overdiagnostiek. Lichte depressies kunnen met psychologische interventies behandeld worden; ernstigere depressies behoren altijd medicamenteus behandeld te worden. Wanneer men alert blijft op eventuele verergering van motorische symptomen, kan in principe gekozen worden voor behandeling met een selectieve serotonine heropnameremmer (SSRI). Tricyclische antidepressiva (TCA's) zijn gecontraïndiceerd bij patiënten met cognitieve achteruitgang en wanneer de patiënt de neiging heeft om dopaminerge hallucinaties te ontwikkelen. Dopaminerge psychosen worden vooral door dopaminomimetica veroorzaakt. Zij komen voor bij 20 % van de patiënten die L-DOPA preparaten voorgeschreven krijgen. Het is belangrijk dit syndroom te onderscheiden van een delier of de zogenaamde "Lewy body dementie". Dopaminerge psychosen worden behandeld met een atypisch antipsychoticum.

## Inleiding

Tremor, hypokinesie, rigiditeit en gestoorde houdingsreflexen worden gewoonlijk als kenmerkende symptomen van de ziekte van Parkinson beschouwd. Psychiatrische syndromen komen echter ook veel voor en kunnen in belangrijke mate bijdragen aan

de morbiditeit. Depressies, angststoornissen, cognitieve achteruitgang en dementie, persoonlijkheidsveranderingen en al dan niet medicamenteus geïnduceerde psychosen zijn allemaal beschreven als onderdeel van de ziekte van Parkinson. Tijdige onderkenning en adequate behandeling van deze syndromen kan het welbevinden en functioneren van patiënten ten goede komen. In dit artikel worden twee veel voorkomende psychiatrische syndromen behandeld: de depressieve stoornis en de dopaminerge psychose. De nadruk zal hierbij liggen op de praktische aspecten van diagnostiek en behandeling.

## Depressieve stoornissen

Er wordt veel geschreven over het voorkomen van depressies bij de ziekte van Parkinson. Centraal hierbij staat de vraag of het optreden van depressieve klachten bij de ziekte van Parkinson voornamelijk organisch of meer psychologisch bepaald is. Alhoewel de verminderde serotonerge activiteit die doorgaans bij Parkinsonpatiënten gevonden wordt een biologische risicofactor vormt voor het ontwikkelen van een depressie, spelen psychosociale factoren daarnaast eveneens een belangrijke rol.<sup>1,2</sup>

## Diagnostiek

Voor de diagnostiek en behandeling van depressies heeft het Centraal Begeleidingsorgaan voor de intercollegiale toetsing (CBO) in 1994 een multidisciplinaire richtlijn opgesteld.<sup>3</sup> Volgens deze richtlijn moet de diagnose "depressie" gesteld worden op basis van de gestandaardiseerde criteria van de Diagnostic and Statistical Manual (DSM IV) van de American Psychiatric Association (APA).<sup>4</sup> Hierin spreekt men van een depressie indien er gedurende tenminste twee weken sprake is van somberheid of anhedonie (vermindering van gevoel) en er daarnaast tevens tenminste vier van de volgende zeven gespecificeerde, secundaire symptomen voorkomen: (1) verminderde eetlust en gewichtsverlies, (2) een slaapprobleem, (3) psychomotorische remming of juist agitatie, (4) vermoeidheid en energieverlies, (5) (irreële) gevoelens van schuld en waardeloosheid, (6) mentale traagheid en concentratiestoornissen en (7) doodsgedachten of suicidaliteit. Ook indien er geen sprake is van een depressie kunnen een aantal van deze secundaire

criteria bij Parkinsonpatiënten voorkomen. Om deze reden kunnen vraagtekens gezet worden bij de validiteit van deze DSM criteria bij Parkinson patiënten. Desondanks valt er veel voor te zeggen de diagnose "depressie" op basis van deze gestandaardiseerde criteria te stellen, omdat in dit opzicht het klinische oordeelsvermogen onvoldoende betrouwbaar is gebleken. Wanneer de diagnose volgens de DSM criteria gesteld wordt, dan blijkt de prevalentie van depressieve stoornissen bij poliklinische populaties van Parkinson-patiënten gemiddeld 40% te bedragen.<sup>1</sup>

Naast standaardisering van de diagnose adviseert de richtlijn eveneens om de ernst van de depressieve klachten met een gestandaardiseerde schaal vast te leggen. Dit is belangrijk omdat de keuze voor een bepaalde behandeling afhangt van de ernst van de depressieve klachten, maar ook omdat evaluatie van een behandeling zonder gebruik van een objectieve maat moeilijk is. Voor het vastleggen van de ernst van depressieve klachten zijn vele instrumenten beschikbaar. De meest bekende zijn de Hamilton Depression Rating Scale (HAMD) en de Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale (MADRS).<sup>5,6</sup> Eenvoudiger en minder tijdrovend is het gebruik van zelfscore vragenlijsten zoals de Beck Depression Inventory (BDI) en de Zung self-report scale.<sup>7,8</sup> Op al deze vragenlijsten kan echter dezelfde kritiek geleverd worden als op de diagnostische criteria van de DSM: zij zijn niet specifiek ontwikkeld voor gebruik bij patiënten met een somatische aandoening. Parkinsonpatiënten zullen ten gevolge van hun ziekte op meerdere motorische, autonome en cognitieve items van deze schalen scoren, ook al is er geen sprake van een depressie. Daarom is het nodig deze schalen te valideren voor Parkinsonpatiënten.

## Behandeling

Bij lichte depressies, in de CBO-richtlijn geoperationaliseerd als een HAMD < 14, is medicamenteuze behandeling vaak niet nodig. Psychologische of psychotherapeutische interventies hebben dan de voorkeur. Bij deze lichte depressies is cognitieve gedragstherapie of interpersoonlijke psychotherapie gericht op verwerking en acceptatie van de ziekte/handicap even effectief als medicamenteuze therapie.<sup>3</sup> Ernstigere depressies behoren volgens de consensus medicamenteus behandeld te worden, ongeacht de eventuele psychologische interventies die daarnaast verricht worden. Volgens de richtlijn is dit het geval

bij een HAMD score van 14 tot 16. Daarnaast is medicamenteuze behandeling geïndiceerd bij depressies met vitale of psychotische kenmerken, en bij depressies die niet gereageerd hebben op psychologische behandeling.<sup>3</sup> In het algemeen wordt aanbevolen de behandeling te beginnen met één van de nieuwe generatie antidepressiva: de serotonine heropnameremmers (SSRI's), moclobemide (Aurorix<sup>®</sup>, een reversibele MAO-A remmer ofwel RIMA), of met middelen die niet in een bepaalde categorie vallen, zoals venlafaxine (Efexor<sup>®</sup>), nefazodon (Dutonin<sup>®</sup>), mirtazapine (Remeron<sup>®</sup>), trazodon (Trazolan<sup>®</sup>), en dergelijke. Overigens dient hierbij te worden opgemerkt dat de CBO-richtlijn is ontwikkeld voor gezonde volwassenen en geen rekening houdt met somatische comorbiditeit of hoge ouderdom.

Wetenschappelijke argumenten om bij ouderen en/of Parkinsonpatiënten een bepaalde medicamenteuze behandelstrategie de voorkeur te geven, zijn er niet. Met name voor de nieuwe generatie antidepressiva is bij deze patiënten nauwelijks onderzoek gedaan naar de effectiviteit of bijwerkingen.<sup>9,10</sup> Met uitzondering van citalopram (Cipramil<sup>®</sup>) bestaan van alle SSRI's gevalsbeschrijvingen waarin het optreden van extrapyramidale symptomen bij non-Parkinson patiënten en exacerbatie van deze symptomen bij Parkinsonpatiënten beschreven wordt.<sup>11</sup> In de beperkte studies die wel zijn verricht lijkt negatieve beïnvloeding van de motoriek bij sertraline (Zoloft<sup>®</sup>) minder voor te komen dan bij fluoxetine (Prozac<sup>®</sup>).<sup>12-16</sup> De effectiviteit van moclobemide bij depressieve Parkinsonpatiënten is niet onderzocht, maar er is in elk geval geen negatieve invloed bekend op de motoriek bij niet-depressieve Parkinsonpatiënten.<sup>17</sup> Vanwege mogelijke complicaties tijdens gelijktijdige behandeling met selegiline (Eldepryl<sup>®</sup>) zoals versterking van de pressorreactie op tyramine bevattend voedsel zoals kaas, lijkt moclobemide geen goed alternatief voor SSRI's te zijn. Een tricyclisch antidepressivum (TCA) kan gegeven worden als de patiënt te veel bijwerkingen ervaart tijdens behandeling met een SSRI, niet reageert op een SSRI, of wanneer er sprake is van een ernstige depressie.<sup>3</sup> Er zijn bij somatisch gezonde patiënten aanwijzingen dat TCA's effectiever zijn dan moderne antidepressiva bij de behandeling van ernstige depressies. Van enkele TCA's is de effectiviteit bij depressieve Parkinsonpatiënten in een dubbelblinde, placebo-gecontroleerde studie aangetoond. Alleen behandeling met desipramine (Pertofran<sup>®</sup>) leidde in 12% van de gevallen tot een

lichte verslechtering van de motoriek, met name van de rigiditeit.<sup>18-23</sup> Een overzicht van de verrichte studies naar de werkzaamheid en bijwerkingen van antidepressiva bij Parkinsonpatiënten is weergegeven in *Tabel 1*.

De meeste neurologen hebben een voorkeur voor amitriptyline, het TCA met de meeste anticholinerge bijwerkingen, dat vaak in lage doseringen wordt voorgeschreven. Voor deze handelswijze bestaat geen empirische evidentie. Alhoewel de anticholinerge bijwerkingen de motoriek mogelijk ten goede kunnen komen, moet men zich realiseren dat diezelfde bijwerkingen ook negatieve consequenties kunnen hebben. Zo kunnen de anticholinerge effecten de cognitieve prestaties verminderen en de drempel voor hallucinaties en delieren verlagen. Voldoende hoog doseren wordt daardoor moeilijk. Derhalve kan beter een TCA genomen worden met minder anticholinerge bijwerkingen, zoals bijvoorbeeld nortriptyline, een metaboliet van amitriptyline. Een tricyclisch middel behoort in het algemeen onder bloedspiegelcontrole ingesteld te worden. Een groot deel van de non-responders blijkt een subtherapeutische spiegel te hebben en bij ophogen van de dosis alsnog te reageren.<sup>24</sup> Bij de behandeling van depressies ligt de dosis doorgaans hoger dan bijvoorbeeld bij neuropathische pijnsyndromen. Tenslotte waarschuwen verschillende auteurs voor interacties van selegiline met zowel SSRI's als TCA's. In zeldzame gevallen kan door deze combinatie een serotonine syndroom ontstaan.<sup>25</sup>

De algemene CBO-richtlijn: "eerst een modern antidepressivum en bij non-respons een TCA" geldt bij Parkinsonpatiënten des te sterker vanwege de mogelijke cognitieve bijwerkingen en hogere kans op hallucinaties. Wel moet men bij het voorschrijven van een SSRI gespits zijn op mogelijke verslechtering van de motoriek. In het algemeen geldt het adagium "start low, go slow". Indien bij lage doseringen geen negatieve bijwerkingen op de motoriek ontstaan, kan de dosering langzaam tot een normaal therapeutisch doseringsniveau opgebouwd worden. "Start low" betekent dus in dit geval niet "keep low". Indien de motorische klachten verergeren, kan overgeschakeld worden op een TCA. Als de patiënt noch op een modern antidepressivum, noch op een TCA verbeterd is, kunnen lithium-additie, behandeling met een klassieke MAO-remmer en eventueel electroconvulsie therapie (ECT) over-

wogen worden. Deze behandelingen dienen door een psychiater uitgevoerd te worden. Lithium kan de motoriek, met name de tremor, negatief beïnvloeden. Geen enkele klassieke, irreversibele MAO-remmer is in Nederland geregistreerd. Tranylcypromine (Parnate®), een irreversibele remmer van MAO-A en -B, en phenelzine (Nardil®) kunnen wel met een bewustzijnsverklaring worden voorgeschreven. De bruikbaarheid van deze middelen wordt beperkt door de ernstige orthostatische hypotensie die bij veel patiënten optreedt. Bij Parkinsonpatiënten die op basis van hun ziekte vaak evenwichtsstoornissen en een valneiging hebben kan dit tot problemen leiden. Verder kan selegiline niet met een klassieke MAO-remmer gecombineerd worden. ECT is de meest effectieve antidepressieve behandeling en heeft tevens een positief, zij het tijdelijk, effect op de motorische symptomen bij Parkinsonpatiënten.<sup>26</sup> De behandeling van depressies bij Parkinsonpatiënten vraagt bij uitstek om een multidisciplinaire aanpak. De psychiater heeft een ruime kennis van en ervaring met de verschillende antidepressiva. Ook kan hij/zij psychologische behandelvormen indiceren en heeft hij/zij toegang tot overige behandelopties. Verwijzing naar de psychiater is altijd wenselijk als er sprake is van suïcidaliteit, ernstige complicerende, psychosociale of relatieproblematiek, comorbide dementie of psychose en/of wanneer de patiënt niet op een modern antidepressivum en een TCA heeft gereageerd.

## De dopaminerge psychose

### *Diagnostiek*

Een psychose wordt gedefinieerd als een toestand die gekenmerkt wordt door een gestoorde realiteitstoetsing. Zij gaat meestal gepaard met wanen, hallucinaties of formele denkstoornissen.<sup>4</sup> De zogenaamde "dopaminerge psychose" bij Parkinsonpatiënten wordt vooral gekarakteriseerd door visuele hallucinaties waarbij de realiteitstoetsing niet altijd gestoord hoeft te zijn. Wanneer de realiteitstoetsing intact is, spreekt men volgens de DSM van een "hallucinose", en niet van een psychose. Minder vaak is er sprake van acoustische hallucinaties of van (paranoïde) wanen. Alhoewel de psychose beschreven is in het natuurlijk beloop van M. Parkinson, is dit doorgaans een bijwerking van de antiparkinsonmedicatie. Dopaminomimetica, of de combinatie van deze medicijnen met andere antiparkinsonmedicatie, zijn de oorzaak van de

Tabel 1. Studies naar de effectiviteit en motorische bijwerkingen van SSRI's, moclobemide en TCA's bij Parkinsonpatiënten.

\*= betreft niet-depressieve Parkinsonpatiënten; n.v.t.= niet van toepassing.

onderzoek	n	antidepressivum	soort onderzoek	effectiviteit	motorische bijwerkingen
<b>SSRI's</b>					
Caley <sup>12</sup> 1992	23	fluoxetine (Prozac®)	retrospectief	?	13% verslechtert
*Montastruc <sup>14</sup> 1995	14	fluoxetine (Prozac®)	open	n.v.t.	geen invloed
Rabey <sup>21</sup> 1996	47	amitriptyline/ fluvoxamine (Fevarin®)	open gerandomiseerd	55%/60%	?
Meara <sup>16</sup> 1996	21	sertraline (Zoloft®)	open	60%	geen invloed
Simons <sup>13</sup> 1996	5	fluoxetine (Prozac®)	post-hoc analyse	20%	40% verslechtert, m.n. actietremor
Hauser <sup>15</sup> 1997	15	sertraline (Zoloft®)	open	66%	geen invloed
<b>RIMA's</b>					
*Sieradzan <sup>17</sup> 1995	12	moclobemide (Aurorix®)	open	n.v.t.	geen invloed
<b>TCA's</b>					
Strang <sup>19</sup> 1965	70	imipramine (Tofranil®)	dubbelblind placebogecontroleerd	60%	53% verbetert, m.n. ADL functies
Laitinen <sup>18</sup> 1969	39	desipramine (Pertofran®)	dubbelblind placebogecontroleerd	63%	12% verslechtert, m.n. rigiditeit
*Boer <sup>22</sup> 1976	20	clomipramine (Anafranil®)	dubbelblind placebogecontroleerd	n.v.t.	geen invloed
Andersen <sup>20</sup> 1980	19	nortriptyline (Nortilen®)	dubbelblind placebogecontroleerd	"verbetering"	geen invloed
*Indaco <sup>23</sup> 1988	36	amitriptyline (Tryptizol®)	dubbelblind placebogecontroleerd	n.v.t.	geen invloed
Rabey <sup>21</sup> 1996	47	amitriptyline (Tryptizol®)/fluvoxamine	open gerandomiseerd	55%/60%	?

"dopaminerge psychose". Een dergelijke psychose komt voor bij ongeveer twintig procent van de patiënten die behandeld worden met dopaminomimetica. Oudere en cognitief gecompromitteerde patiënten hebben een grotere kans op een dopaminerge psychose.<sup>27</sup> Het is belangrijk de dopaminerge psychose te onderscheiden van een delier. Een delier gaat gepaard met een wisselend bewustzijn, desoriëntatie, cognitieve symptomen en psychomotore onrust. De differentiaal-diagnose van de oorzaken van een delier omvat een groot aantal ernstige en minder ernstige somatische aandoeningen. In tegenstelling tot de dopaminerge psychose is in het geval van een delier verder onderzoek naar de etiologie noodzakelijk. Ook moet differentiaal-diagnostisch gedacht worden aan de mogelijkheid van een zogenaamde "Lewy body" dementie.

#### *Behandeling*

Bij de behandeling van de dopaminerge psychose kunnen een aantal situaties onderscheiden worden. Wanneer de realiteitstoetsing intact is en de patiënt aangeeft weinig last te hebben van de hallucinaties, kan na uitleg en geruststelling behandeling achterwege blijven. Soms kunnen oriëntatiebevorderende maatregelen (zoals bijvoorbeeld het laten branden van een lampje 's nachts) en een actieve daginvulling met voldoende sensorische prikkels, de klachten verminderen. Wanneer de realiteitstoetsing gestoord is of wanneer de patiënt aangeeft de hallucinaties niet te kunnen verdragen, is behandeling aangewezen. Deze behandeling kan bestaan uit het aanpassen van de antiparkinsonmedicatie en uit medicamenteuze behandeling van de psychose zelf. Wanneer de toestand van de patiënt dit toestaat, kunnen anticholinergica, dopamine-agonisten en DOPA-preparaten verminderd of gestaakt worden. Vaak is deze strategie echter niet uitvoerbaar, of onvoldoende om een volledige remissie van de psychose te bewerkstelligen. In dat geval kan behandeld worden met een antipsychoticum. Omdat de klassieke antipsychotica, met als prototype haloperidol (Haldol®), allemaal extrapyramidale bijwerkingen hebben, wordt de voorkeur gegeven aan een atypisch antipsychoticum. Een gefundeerde keuze voor een bepaald middel is hierbij moeilijk te maken. Olanzapine (Zyprexa®) is effectief in het bestrijden van door L-DOPA geïnduceerde psychotische symptomen bij Parkinsonpatiënten.<sup>28</sup> Er zijn echter gevalbeschrijvingen waarbij exacerbatie van zowel tremor als hypokinesie en rigiditeit door het gebruik van olanzapine bij Parkinsonpatiënten

gemeld wordt.<sup>29,30</sup> Clozapine (Leponex®) is effectief, maar heeft als nadeel dat het bij 2% van de patiënten een agranulocytose veroorzaakt, meestal in de eerste 24 weken van behandeling.<sup>31</sup> Derhalve dient de eerste 6 maanden wekelijks, en daarna maandelijks controle van het leucocytenaantal plaats te vinden. Gewichtstoename en speekselvloed zijn de belangrijkste bijwerkingen. Risperidon (Risperdal®) is niet bij Parkinsonpatiënten onderzocht.<sup>27</sup> Quetiapine (Seroquel®) lijkt een effectieve behandeling van de dopaminerge psychose bij Parkinsonpatiënten, alhoewel er ook een publicatie is die beschrijft dat het antipsychotische effect maar beperkt zou zijn.<sup>32,33</sup> De doseringen van het atypische antipsychoticum die nodig zijn om remissie van de dopaminerge hallucinaties te bereiken, zijn als regel veel lager dan bij de behandeling van andere psychosen, bijvoorbeeld in het kader van schizofrenie. Een benzodiazepine is doorgaans niet effectief bij het bestrijden van hallucinaties, maar kan soms nuttig zijn als er sprake is van angst of agitatie ten gevolge van de psychose.

#### **Conclusies**

Psychopathologische syndromen komen veel voor bij Parkinsonpatiënten en kunnen in belangrijke mate bijdragen aan de morbiditeit. Tijdige onderkenning en, indien mogelijk, behandeling kan het welbevinden van de patiënt verbeteren. Alhoewel op basis van theoretische overwegingen en klinische ervaring enkele adviezen voor de behandeling van depressies en psychosen gegeven kunnen worden, is er helaas nog teleurstellend weinig onderzoek gedaan naar de effectiviteit van farmacotherapie bij de behandeling van respectievelijk depressies en psychosen bij Parkinson patiënten, en naar de mogelijke neveneffecten hiervan op de extrapyramidale symptomen van M. Parkinson. Dit maakt het vooralsnog onmogelijk om "evidence based" richtlijnen te geven voor de diagnostiek en behandeling van depressies en dopaminerge psychosen bij Parkinsonpatiënten.

#### **Literatuur**

1. Cummings JL. *Depression and Parkinson's Disease: a review.* *Am J Psychiat* 1992;149(4):443-454.
2. Brown R, Jahanshahi M. *Depression in Parkinson's Disease: a psychosocial viewpoint.* In Weiner J, Lang AE (Eds): *Adv Neurol, volume 65: Behavioral Neurology of Movement Disorders.* New York, Raven Press, 1995, pp 61-84.

## AANWIJZINGEN VOOR DE PRAKTIJK

- 1 De diagnose "depressieve stoornis" dient volgens gestandaardiseerde criteria gesteld te worden en de ernst van de depressieve klachten dient eveneens volgens gevalideerde schalen te worden vastgelegd.
- 2 In het algemeen kan bij medicamenteuze behandeling van depressieve klachten met een selectieve serotonine heropname remmer (SSRI) begonnen worden, waarbij er wel aandacht moet zijn voor de mogelijkheid van een verergering van motorische symptomen. Bij toename van de extrapyramidale verschijnselen en bij uitblijven van een antidepressief effect kan in tweede instantie een tricyclisch antidepressivum (TCA) worden voorgeschreven. Amitriptyline heeft in verband met de sterke anticholinerge bijwerkingen hierbij niet de voorkeur.
- 3 De combinatie van selegiline met zowel SSRI's als TCA's kan aanleiding geven tot een zogenaamd "serotonerg syndroom". Tevens dient selegiline in het algemeen niet gecombineerd te worden met moclobemide of een klassieke MAO-remmer.
- 4 De "dopaminerge psychose" bij Parkinsonpatiënten dient differentiaal-diagnostisch onderscheiden te worden van een delier en van een "Lewy body" dementie.
- 5 De "dopaminerge psychose" wordt behandeld met één van de atypische antipsychotica. Benzodiazepinen zijn niet effectief bij de behandeling van hallucinaties, maar kunnen wel tijdelijk van nut zijn om angst of agitatie in het kader van de psychose te bestrijden.

3. Centraal Begeleidings Orgaan voor de Intercollegiale Toetsing (CBO). *Depressie bij volwassenen*. Utrecht, CBO, 1994.

4. American Psychiatric Association. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders*. Washington D.C., American Psychiatric Association, 1994.

5. Hamilton M. *A rating scale for depression*. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 1960;23:56-62.

6. Montgomery SA, Asberg M. *A new depression scale, designed to be sensitive to change*. *Brit J Psychiatr* 1979;134:382-389.

7. Beck AT, Ward CH, Mendelson M, Mock J, Erbaugh J. *An inventory for measuring depression*. *Arch Gen Psychiatr* 1961;4:561-571.

8. Zung WWK. *A self-rating depression scale*. *Arch Gen Psychiatr* 1965;12: 63-70.

9. Verhey FRJ, Honig A. *Depression in the elderly*. In Honig A, Van Praag HM (red.): *Depression; neurobiological, psychopathological, and therapeutic advances*. Chicester, John Wiley & Sons Ltd., 1997

10. Klaassen T, Verhey FJR, Sneijders GHJM, Rozendaal N, de Veth HCW, van Praag HM. *Treatment of depression in Parkinson's disease: a meta-analysis*. *J Neuropsychiat Clin Neurosc* 1995;7:281-286.

11. Leo RJ. *Movement disorders associated with the serotonin selective reuptake inhibitors*. *J Clin Psychiatr* 1996;57(10):449-454.

12. Caley CF, Friedman HF. *Does fluoxetine exacerbate Parkinson's disease?* *J Clin Psychiatr* 1992;53(8):278-282.

13. Simons JA. *Fluoxetine in Parkinson's disease*. *Mov Dis* 1996;11(5):581-582.

14. Montastruc JL, Fabre N, Blin O, Senard JM, Rascol O, Rascol A. *Does fluoxetine aggravate Parkinson's disease? A pilot prospective study*. *Mov Dis* 1995;10(3):355-356.

15. Hauser RA, Zesiewicz TA. *Sertraline for the treatment of depression in Parkinson's Disease*. *Mov Dis* 1997;12(5):756-759.

16. Meara RJ, Bhowmick BK, Hobson JP. *An open uncontrolled study of the use of sertraline in the treatment of depression in Parkinson's disease*. *J Serotonin Res* 1996;4:243-249.

17. Sieradzian K, Channon S, Ramponi C, Stern GM, Lees AJ, Youdim MBH. *The therapeutic potential of moclobemide, a reversible selective monoamine oxidase A inhibitor in Parkinson's Disease*. *J Clin Psychopharm* 1995;15(4 Supplement 2):51S-59S.

18. Laitinen L. *Desipramine in the treatment of Parkinson's disease*. *Acta Neurol Scand* 1996;45:117-119.

19. Strang RR. *Imipramine in the study of parkinsonism: a double blind placebo controlled study*. *BMJ* 1965;2:33-34.

20. Andersen J, Aabro E, N. G, Hjelmsted A, Pedersen HE. *Anti-depressive treatment in Parkinson's Disease: a controlled trial of the effect of nortriptyline in patients with Parkinson's disease treated with L-DOPA*. *Acta Neurol Scand* 1980;62:210-219.

21. Rabey JM, Orlov E, Korczyn AD. *Comparison of fluvoxamine versus amitriptyline for the treatment of depression in Parkinson's Disease*. *Neurology* 1996;46(Supplement): A374.

22. Boer BH, Erdman RAM, Onstenk HJVC, Van der Pol J, Schut T. *Clomipramine, depressie en de ziekte van Parkinson*.

*Tijdschr Psychiat* 1976;28:499-509.

23. Indaco A, Carriera PB. amitriptyline in the treatment of headache in patients with parkinson's disease: a double blind placebo-controlled study. *Neurology* 1988;38:1720-1722.
24. Birkenhäger TK, Moleman P. Biologische therapievormen. In Nolen WA, Hoogduin CAL (red.): *Behandelingsstrategieën bij depressie*. Houten/Diegem, Bohn Stafleu Van Loghum, 1998, pp 60-83.
25. Richard IH, Kurlan R, Tanner C, Factor S, Hubble J, Suchowersky O, Waters C, and the Parkinson Study Group. Serotonin syndrome and the combined use of eldepryl and an antidepressant in Parkinson's Disease. *Neurology* 1997;48:1070-1077.
26. Leentjens AFG, Van den Broek WW, Vreeling FW, Honig A. Electroconvulsiotherapie (ECT) als behandelmogelijkheid voor motorische symptomen van M. Parkinson. *Acta Neuropsychiat* 1998;10(2):22-26.
27. Wolters EC. Dopaminomimetic psychosis in Parkinson's disease patients; diagnosis and treatment. *Neurology* 1999;52 (Supplement 3):S10-S13.
28. Wolters EC, Jansen ENH, Tuynman-Qua HG, Bergmans PML. Olanzapine in the treatment of dopaminomimetic psychosis in patients with Parkinson's Disease. *Neurology* 1996;46: 1085-1087.
29. Jimenez-Jimenez FJ, Tallon-Barranco A, Orti-Pareja M, Zurdo M, Porta J, Molina JA. Olanzapine can worsen parkinsonism. *Neurology* 1998;50:1183-1184.
30. Graham JM, Sussman JD, Ford KS, Sagar HJ. Olanzapine in the treatment of hallucinosis in ideopathic parkinson's disease: a cautionary note. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 1998;65:774-777.
31. Trosch RM, Friedman JH, Lannon MC. Clozapine use in Parkinson's Disease; a retrospective analysis of a large multicentered experience. *Mov Dis* 1998;13:377-382.
32. Fernandez HH, Friedman JH, Jacques C, Rosenfeld M. Quetiapine for the treatment of drug-induced psychosis in Parkinson's Disease. *Mov Dis* 1999;14(3):484-487.
33. Juncos JL, Evatt ML, Jewart D. Long term effect of quetiapine fumarate in parkinsonism complicated by psychosis. *Neurology* 1998;50(Supplement 5):A70-A71.

#### Correspondentie-adres auteurs:

**Drs. Albert F.G. Leentjens, psychiater<sup>1</sup>**  
**Dr. Frans R.J. Verhey, zenuwarts<sup>2</sup>**

Correspondentie graag richten aan:  
Academisch Ziekenhuis Maastricht<sup>1,2</sup>  
Drs. A.F.G. Leentjens  
Afdeling Psychiatrie  
Postbus 5800  
6202 AZ Maastricht  
Tel: 043 - 3877443  
Fax: 043 - 3875444