

# DEPRESIA ÎN BOALA PARKINSON

Ruxandra VUȚĂ\*

## Rezumat:

Simptomele psihiatrice deși frecvente la pacienții cu boală Parkinson rămân de multe ori nediate diagnosticate și netratate corespunzător. Depresia este una din manifestările psihiatrice prevalente. În timp ce etiologia depresiei în boala Parkinson este incertă, impactul negativ pe care îl are asupra calității vieții pacienților parkinsonieni este binecunoscut de aceea, recunoașterea și tratarea adecvată a depresiei în boala Parkinson este foarte importantă. Diagnosticul nu este însă ușor pentru că simptomele depresiei se pot suprapune sau confunda cu cele ale bolii Parkinson iar tratarea depresiei fără a influența funcția motorie și cognitivă a pacienților este dificil de realizat.

**Obiectiv:** Articolul face trecerea în revistă a datelor curente din literatură cu privire la epidemiologia, etiologia, fiziopatologia și tratamentul depresiei în boala Parkinson.

**Metodă:** Identificarea literaturii de specialitate relevante.

**Concluzii:** Relația depresie-boală Parkinson rămâne o provocare din punct de vedere al etiologiei, fiziopatologiei și tratamentului, fiind necesare studii suplimentare care să evalueze eficacitatea tratamentului antidepressiv și să permită elaborarea unor ghiduri de tratament bazate pe evidențe.

**Cuvinte cheie:** depresie, boala Parkinson.

## Abstract:

Psychiatric symptoms frequently coexist with idiopathic Parkinson's disease and are often underdiagnosed and poorly treated. Depression is a common aspect of Parkinson's disease. While its etiology in Parkinson's disease is unclear (biochemical changes, psychosocial factors) it has a wellknown negative effect on the quality of patients' live and doctors should ensure that it is properly diagnosed and treated. The symptoms overlap between the two disorders makes difficult to recognise depression in Parkinson's disease and to treat depression without influencing motor or cognitive function.

**Objective:** To review the current knowledge of epidemiology, etiology, pathophysiology and treatment of depression in patients with Parkinson's disease.

**Method:** Discussion of relevant literature of speciality.

**Conclusion:** The relationship between Parkinson's disease and depression remains a challenge in terms of etiology, pathophysiology and treatment and there are necessary more studies to evaluate the efficacy of antidepressant treatment and to allow the development of evidence-based guidelines.

**Key words:** depression, Parkinson's disease.

## ASPECTE CLINICE

Boala Parkinson este o afecțiune neurodegenerativă definită printr-o serie de manifestări motorii dintre care cele mai reprezentative sunt tremor, rigiditate, bradikinezie, deficite de postură.

Există totuși și aspecte non-motorii, neuropsihiatrice la fel de importante în ceea ce privește managementul pacienților cu boala Parkinson care ar trebui recunoscute și tratate datorită impactului semnificativ pe care îl au asupra calității vieții pacienților.

Simptomele motorii definitive pentru boala Parkinson sunt incluse în triada:

1. tremor de repaus.
2. rigiditate.
3. bradikinezie/akinezie.

Nici unul din acestea însă nu este specific bolii Parkinson și mai mult decât atât aceste semne pot să nu fie evidente la debutul bolii Parkinson sau pot fi interpretate greșit ca făcând parte din tabloul clinic al unei tulburări depresive.

Astfel 70% din pacienții cu boala Parkinson nu manifestă tremor de repaus și 5% se prezintă cu depresie sau irascibilitate în momentul diagnosticării(1). 90% din pacienții cu boala Parkinson idiopatică prezintă patologie neuropsihiatrică ce rămâne de multe ori nediate diagnosticată și netratată corespunzător ceea ce are un impact negativ asupra funcționalității și calității vieții pacienților (2).

**Tabel nr.1**

Aspecte non-motorii in Boala Parkinson
Depresie
Demență
Anxietate
Halucinații,idei delirante,psihoză
Tulburari de somn
Disfuncție sexuală
Apatie

\* Medic rezident psihiatru, Spitalul Clinic de Psihiatrie „Prof. Dr. Al. Obregia”, București

Aceste aspecte neuropsihiatrice sunt importante pentru că:

- sunt frecvent întâlnite în boala Parkinson; 70% din pacienți prezintă tulburări de somn.
- pot fi trecute ușor cu vederea și pentru a fi recunoscute ca atare sunt necesare scale speciale de evaluare.
- pot precede simptomele motorii ale bolii Parkinson.
- tratamentul lor este adeseori o provocare.
- au o etiologie multifactorială.
- sunt puternic corelate cu calitatea vieții pacienților.

Depresia este o problemă comună a pacienților cu boala Parkinson. Prevalența ei este între 11%-44% în funcție de tipul depresiei (ușoară, medie, severă) și de scalele folosite. Cele mai frecvent folosite scale de evaluare a depresiei în boala Parkinson sunt Beck Depression Inventory, Hamilton Depression Rating Scale și Montgomery-Asberg Depression Rating Scale (3,4).

Studiile au arătat că nu există o corelație clară între depresie și vârsta de debut, durata bolii Parkinson, istoricul familial de tulburări afective sau istoricul personal de episoade depresive în antecedente (5).

Depresia este în general de intensitate medie sau severă și este frecvent însoțită de simptome de anxietate.

Diagnosticul depresiei în boala Parkinson reprezintă uneori o provocare pentru clinician datorită superpozabilității într-o măsură destul de mare a simptomelor de depresie cu cele parkinsoniene.

Sunt susținute două metode ce pot fi folosite în diagnosticul depresiei în Parkinson (6):

- metoda prin excludere în care nu sunt cotate:
  - ◆ simptomele de depresie care au răspuns la medicația dopaminergică.
  - ◆ simptomele de depresie ale căror variații sunt însoțite și de modificări ale simptomelor parkinsoniene.
- metoda prin includere: sunt cotate toate simptomele depresive.

Boala Parkinson poate fi diagnosticată greșit drept tulburare depresivă iar depresia concomitentă poate fi

trecută cu vederea. Chiar și când comorbiditatea depresie-boală Parkinson este diagnosticată e destul de dificil de selectat care din manifestările clinice aparțin depresiei și care bolii Parkinson. Tremorul întâlnit la 80% din parkinsonieni poate fi o componentă semnificativă a anxietății; de altfel unii pacienți nu dezvoltă niciodată tremor de repaus sau tremorul deși prezent este trecut cu vederea până nu apar și alte semne motorii, mai ales datorită descrierii de către pacienți drept senzație de tremor interior atribuită de cele mai multe ori anxietății (7). Rigiditatea definită prin tonus muscular crescut în timpul mișcărilor motorii pasive este adeseori manifestată sub formă de crampe și dureri musculare ce pot fi interpretate drept acuze somatice în contextul unei depresii.

Multe studii au fost direcționate în vederea stabilirii specificității și sensibilității simptomelor depresive. Din punct de vedere clinic sensibilitatea simptomelor depresive este mult mai importantă (8,9). Nu toate simptomele somatice din Boala Parkinson ar trebui considerate fără importanță pentru diagnosticul de depresie. Apetitul alimentar redus și insomnia de trezire contribuie în mod substanțial la diagnosticarea depresiei în Parkinson. În încercarea de a preveni includerea simptomelor nespecifice în criteriile de diagnostic ale depresiei în boala Parkinson unii autori susțin eliminarea tuturor simptomelor somatice din criteriile depresiei în Parkinson (10).

#### **PARTICULARITĂȚI ALE DEPRESIEI ÎN BOALA PARKINSON**

Fluctuații ale dispoziției însoțesc fenomenele "on-off" la două treimi din pacienții parkinsonieni sugerând rolul primar al mecanismului dopaminergic în etiologia depresiei în boala Parkinson (11). În mod tipic pacienții descriu depresie accentuată și/sau anxietate în timpul perioadelor "off" și dispoziție ameliorată în timpul perioadelor "on". Sunt descrise deasemenea și iritabilitate, apatie, halucinații, psihoză, disfuncții cognitive în perioadele "off" și hipersexualitate și hipomanie în perioadele "on". Aceste fluctuații sunt uneori dramatice și

*Tabel nr.2*

<i>Simptome comune Bolii Parkinson și Depresiei</i>		
<b>Boala Parkinson</b>		<b>Depresie</b>
<b>Motorii</b>	Bradikinezie Masca facială	Lentoare psihomotorie Mimică hipomobilă
<b>Cognitive</b>	Afectarea memoriei Afectarea atenției Dificultate în luarea deciziilor	Afectarea memoriei Afectarea atenției Dificultate în luarea deciziilor
<b>Vegetative</b>	Energie scăzută Fatigabilitate Tulburări de somn Modificări de apetit alimenatar	Energie scăzută Fatigabilitate Tulburări de somn Modificări de apetit alimenatar
<b>Somatice</b>	Acuze somatice multiple	Acuze somatice multiple

frecvente (pacienții pot trece de la disforie și comportament suicidar la euforie) și reprezintă pentru pacienți un stress mult mai mare decât cele motorii. La unii pacienți fluctuațiile motorii pot fi precedate de cele ale dispoziției. Diminuarea fenomenelor "on-off" și implicit a fluctuațiilor de dispoziție este o provocare în managementul pe termen lung al pacienților cu boală Parkinson. Una din explicații pentru aceste fenomene este fluctuația nivelului de dopamină determinată în mod direct sau indirect de însăși terapia cu levodopa.

Anhedonia este un simptom important și frecvent la pacienții cu boală Parkinson și depresie. 79,7% din pacienții parkinsonieni cu depresie prezintă anhedonie. Acești pacienți au deficite motorii mai severe și funcționalitate mult mai scăzută în ceea ce privește activitățile de zi cu zi (12).

Sentimentele de vinovăție, ideea suicidară, tentativele de suicid sunt mult mai puțin frecvente. Totuși pacienții cu debut al bolii Parkinson precoce par a avea risc de suicid mai mare decât cei cu debut tardiv al bolii.

Apatia, iritabilitatea și preocupările legate de sănătate sunt frecvente. Prezența apatiei în boala Parkinson poate fi un simptom de depresie, delirium, demență sau chiar un sindrom independent. Două studii au examinat acest aspect arătând coexistența apatie-depresie la 30% din pacienți și prezența apatiei fără depresie la 12% din pacienți (13).

A fost evidențiată prezența labilității emoționale accentuată la pacienții parkinsonieni manifestată prin reacții emoționale (râs-plâns) nemotivate, inadecvate și involuntare declanșate de o varietate de stimuli pozitivi și negativi ce determină uneori situații sociale jenante și chiar comportament de evitare fobică. Acest plâns facil poate fi greșit interpretat drept simptom de depresie însă cel mai frecvent este prezent în absența depresiei la pacienții cu Parkinson (14).

Depresia poate precede, acompania sau urma deteriorarea funcției cognitive și poate fi însoțită de "pseudodemență" ce răspunde la tratamentul eficace cu antidepresive. A fost demonstrată prezența unei deteriorări cognitive mai mari pe MMSE la pacienții parkinsonieni cu depresie comparativ cu cei fără (13). Un aspect important este coexistența depresie-demență în boala Parkinson; în acest context clinicianul poate interpreta greșit tendința de retragere socială prezentă în stadiile precoce ale demenței drept semn al depresiei mai degrabă decât semn de deteriorare cognitivă și institui tratamentul antidepresiv. Distanța e importantă datorită vulnerabilității crescută la medicația psihotropă (delirium!) a pacienților parkinsonieni cu demență (15).

### **Etiologie**

Mult timp s-a susținut deficitul de dopamină drept cauză majoră a patologiei psihiatrice în boala Parkinson dar s-a constatat că tulburările afective persistă la două treimi din pacienți în pofida tratamentului cu levodopa.

Unii autori susțin ipoteza depresiei endogene cauzată de multiplele modificări neurologice asociate procesului neurodegenerativ și susținută de argumentele biochimice constând în modificări la nivelul celor trei sisteme de neurotransmițători: dopaminergic, serotoninergic și noradrenergic. În ansamblu depresia în boala Parkinson este consecința pierderii neuronilor dopaminergici la nivelul substanței negre proces însoțit și de distrugerea neuronilor noradrenergici în locus ceruleus a neuronilor serotoninergici în nucleul rapheului dorsal, a neuronilor colinergici din nucleii bazali cu afectarea proiecțiilor ce pornesc de la aceste niveluri. Gradele diferite de implicare a tuturor acestor sisteme explică aspectele atât de heterogene motorii, cognitive și afective ale bolii Parkinson. Sunt prezente patternuri neuropatologice diferite la parkinsonienii cu preponderența rigiditate/akinezie față de cei cu tremor ca simptom dominant (16). Pacienții cu Parkinson și demența au leziuni corticale de tip Alzheimer și pierderi neuronale mari la nivelul substanței negre iar cei cu depresie au pierderi neuronale importante la nivelul rapheului dorsal.

Nu doar neuronii dopaminergici din substanța neagră sunt afectați ci și cei din sistemul limbic explicându-se astfel anhedonia și cei din aria tegmentului ventral cu întreruperea transmisiei dopaminergice către cortexul prefrontal și orbito-frontal sau a eferențelor cortex orbito-frontal către nucleul rapheului dorsal determinând depresie. Acest mecanism fiziopatologic ar putea explica efectele benefice ale pramipexolului, agonist dopaminergic asupra depresiei și anhedoniei în boala Parkinson. Totuși dacă ipoteza lor e corectă rămîne de explicat de ce depresia din Parkinson nu răspunde la tratamentul antiparkinsonian cu agenți dopaminergici. O posibilă explicație ar fi că pacienții cu acest subtip de depresie răspund de fapt la agenții dopaminergici și de aceea nu vor fi diagnosticați niciodată cu depresie iar cei ce nu răspund au subtipul de depresie datorat întreruperii transmisiei serotoninergice.

Cercetările au arătat o scădere semnificativ mai mare a 5HIA în lichidul cefalorahidian al pacienților cu boală Parkinson și depresie comparativ cu cei fără. Au fost raportate niveluri scăzute ale serotonininei la nivelul sistemului nervos central indicate de scăderea acidului 5hidroxiindolacetic în lichidul cefalorahidian (17). De asemenea s-a descris o reducere mai mare a dimensiunilor rapheului dorsal la pacienții parkinsonieni cu depresie comparativ cu cei fără (16).

O altă ipoteză a depresiei este cea exogenă ce integrează mai multe variabile precum severitatea bolii Parkinson, durata bolii, vârsta de debut, genul dar fără a găsi însă vre-o corelație între ele (18) cât și reacția psihologică determinată de impactul bolii Parkinson asupra calității vieții pacienților.

Depresia în Boala Parkinson are o prevalență mai mare comparativ cu cea cu alte comorbidități medicale (19,20,21,22). De asemenea prevalența mai mare a depresiei în stadiile precoce cât și tardive ale bolii

Parkinson susține implicarea în etiologia acesteia atât a reacției față de boală cât și a procesului neurodegenerativ (23,24).

Ar mai fi de amintit și relația depresie-tratament antiparkinsonian la baza căreia stau fluctuațiile concentrației de dopamină ce determina fenomenele "on-off", unii pacienți îndeplinind criteriile de depresie majoră în timpul perioadei "off"(25).

### **Managementul terapeutic**

A fost făcută trecerea în revistă a datelor din literatură descriindu-se atât strategii de prescriere a medicamentelor cât și abordări non-farmacologice (26,27).

Atunci când este indicată administrarea unei medicații psihotrope la pacienții cu boală Parkinson nu trebuie uitat faptul că vârsta în general avansată a pacienților și procesul neurodegenerativ subiacent îi face extrem de vulnerabili la efectele adverse.

### **Strategii terapeutice**

- revizuirea atentă a tratamentului antiparkinsonian cât și a medicației concomitente datorită efectelor adverse frecvente ale medicației antiparkinsoniene precum fluctuații ale dispoziției, delirium, psihoză.

- eliminarea polipragmăziei nejustificate.

- minimalizarea interacțiunilor medicamentoase și a fluctuațiilor concentrației sangvine a medicamentelor și implicit a nivelului dopaminei.

- monitorizarea atentă a posibilelor reacții adverse (sedare, confuzie, exacerbarea parkinsonismului, psihoză).

- doza și durata tratamentului ajustate corespunzător deoarece sunt factori cu rol important în ceea ce privește lipsa de răspuns a simptomelor și apariția reacțiilor adverse.

S-au propus algoritmi de tratare a depresiei sugerându-se două variante: tratarea întâi a simptomelor parkinsoniene cât mai optim înainte de a institui tratament antidepresiv sau introducerea medicației antidepresive imediat ce a fost diagnosticată depresia fără a mai aștepta optimizarea tratamentului antiparkinsonian (28).

Relația depresie-disfuncție motorie în Boala Parkinson este foarte complexă. Ameliorările funcției motorii sub tratament antiparkinsonian nu se asociază cu ameliorări ale dispoziției dar răspunsul simptomelor depresive la antidepresive se asociază cu evoluție favorabilă și a manifestărilor motorii parkinsoniene.

Cea mai frecvent folosită clasă de antidepresive la pacienții cu depresie în Parkinson sunt inhibitorii selectivi de recaptare a serotoninei având drept principal avantaj profilul sărac al reacțiilor adverse. S-a demonstrat că sunt bine tolerate și de către vârstnici cu o incidență foarte mică a efectelor adverse anticolinergice și cardio-vasculare. Un potențial efect advers al SSRI-urilor poate fi însă apariția sau exacerbarea simptomelor motorii (tremor) ca urmare a scăderii dopaminei la nivelul ganglionilor bazali. Totuși rezultatele studiilor sunt neconcludente fiind raportate atât ameliorări cât și exacerbări ale manifestărilor motorii parkinsoniene

sub tratament cu SSRI-uri (29). Consensul este ca atunci când apare accentuarea simptomelor motorii parkinsoniene să se oprească administrarea SSRI-ului, exacerbarea fiind reversibilă.

Alte opțiuni medicamentoase sunt:

- Bupropion, inhibitor de recaptare al dopaminei și noradrenalinei cu eficacitate moderată în tratarea depresiei în boala Parkinson dar cu reacții adverse destul de frecvente ce determină limitarea dozei; poate precipita simptome psihotice la pacienții parkinsonieni (30,31).

- Tianeptină pentru care nu există date bazate pe evidențe în ceea ce privește eficacitatea dar care este preferată ca primă linie de tratament în unele țări datorită profilului sărac de reacții adverse.

- S-Adenosyl-Methionină postulată a avea efect antidepresiv datorită rolului ei în sinteza dopaminei, serotoninei, noradrenalinei (32); este bine tolerată datorită efectelor adverse reduse: insomnie medie, apetit scăzut, constipație, greață, gură uscată, transpirații, amețeală, nervozitate.

- Reboxetina, inhibitor selectiv de recaptare a noradrenalinei a demonstrat un efect antidepresiv semnificativ măsurat pe Hamilton Depression Rating Scale dar poate duce la accentuarea tremorului, halucinații, idei delirante.

- Seleginina, inhibitor al monoaminoxidazei B și-a dovedit eficacitatea în tratarea depresiei în boala Parkinson (33). Complicația majoră a tratamentului cu seleginina este apariția sindromului serotoninergic când se administrează concomitent cu SSRI-uri. Totuși incidența acestui sindrom a fost raportată ca fiind foarte mică (34)

- Doze mici de trazodonă (25mg-100mg) pot fi utile pentru corectarea insomniei, agitației și chiar anxietății având în vedere toleranța scăzută a pacienților la benzodiazepine datorită efectelor adverse cognitive (confuzie) ale acestora.

- Pramipexolul agonist al receptorilor dopaminergici pare a avea efecte antidepresive la pacienții parkinsonieni cu depresie cu ameliorarea în special a anhedoniei (35).

Tratamentul nonfarmacologic cuprinde:

- stimulare magnetică repetitivă transcraniană ca alternativă mai sigură la terapia electroconvulsivă; a fost studiată atât ca metodă de tratament pentru boala Parkinson cât și pentru depresia din Parkinson.

- psihoterapie în special terapie cognitiv-comportamentală care și-a dovedit eficacitatea în depresia asociată altor condiții medicale cronice ar putea avea efecte benefice în managementul stresului, restructurării cognitive și dezvoltării abilităților sociale (36).

Relațiile complexe între manifestările motorii și cognitive ale Bolii Parkinson fac din aceasta o provocare pentru clinicieni. În mod evident simptomele motorii influențează statusul mental. Paradoxal este că unii pacienți cu dificultăți motorii de intensitate ușoară-medie au și tulburări psihiatrice invalidante pe când

alții cu simptome motorii severe nu prezintă manifestări psihiatrice importante. Afectarea cognitivă din Boala Parkinson exercită în mod independent efecte adiționale asupra statusului mental influențând și capacitatea pacienților de a face față dizabilităților motorii iar aspectele psihiatrice pot exacerba la rândul lor disfuncțiile motorii și cognitive realizându-se astfel un adevărat cerc vicios.

#### Bibliografie

1. Gonera EG, van't Hof M, Berger JC, et al: Symptoms and duration of the prodromal phase in Parkinson's disease. *Mov Disord* 1997;12:871-876.
2. Schulman LM, Taback RL, Rabinstein AA, Weiner WJ. Non-recognition of depression and other non-motor symptoms in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2002;8:193-197.
3. Leentjens AF, Verhey FR, Luijckx GJ, Troost J. The validity of the Beck Depression Inventory as a screening and diagnostic instrument for depression in patients with Parkinson's disease. *Mov Disord* 2000;15:1221-1224.
4. Leentjens AF, Verhey FR, Lousberg R, Spitsbergen H, Wilmsink FW. The validity of the Hamilton and Montgomery-Asberg Depression Rating Scale as screening and diagnostic tools for depression in Parkinson's disease. *Int J Geriatric Psychiatry* 2000;15:644-649.
5. Cummings JL. Depression and Parkinson's disease: a review. *Am J Psychiatry* 1992;149:443-454.
6. Hoogendijk WJG, Sommer IEC, Tissingh G, et al: depression in parkinson's disease: the impact of symptom overlap on prevalence. *Psychosomatics* 1998;39:416-421.
7. Schulman LM, Singer C, Bean JA, et al: Internal tremor in patients with parkinson's disease. *Mov Disord* 1996;11:3-7.
8. Naarding P, Leentjens AF, van Kooten, F, Verhey FR. Disease specific properties of the Rating Scale for depression in patients with stroke, Alzheimer dementia, and Parkinson's disease. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2002;14:329-334.
9. Huber SJ, Freidenberg DL, Paulson GW, et al: The pattern of depressive symptoms varies with progression of Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1991;53:257-258.
10. Rapp SR, Vrana S: Substituting nonsomatic for somatic symptoms in the diagnosis of depression in elderly male medical patients. *Am J Psychiatry* 1989;146:1197-1200.
11. Menza MA, Sage J, Marshall E, et al: Mood changes and on-off phenomena in parkinson's disease. *Mov Disord* 1990 ; 5:148-151.
12. Lemke MR, Puhl P, Koethe N, et al: Psychomotor retardation and anhedonia in depression. *Acta Psychiatr Scand* 1999; 99:252-256.
13. Starkstein Se, Mayberg HS, Preziosi Tj et al: Reliability, validity and clinical correlates of apathy in Parkinson's disease. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1992;4:134-139.
14. Mendez MF, Nakavata TV, Brown CV: Involuntary laughter and inappropriate hilarity. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1999; 11: 253-258.
15. Goetz CG, Stebbins GT: Risk factors for nursing home placement in advanced Parkinson's disease. *Neurology* 1993;43:2227-2229.
16. Paulus W, Jellinger K: The neuropathologic basis of different clinical subgroups of Parkinson's disease. *J Neuropathol Exp Neurol* 1991;50:743-755.
17. Mayeux R, Stern Y, Cote L, et al: Altered serotonin metabolism in depressed patients with Parkinson's disease. *Neurology* 1984; 34:642-646.
18. Habermann-Little B : An analysis of the prevalence and etiology of depression in Parkinson's disease. *J Neurosci Nurs* 1991; 23:165-169.
19. Gotham AM, Brown RG, Marsden CD: Depression in Parkinson's disease, a qualitative and quantitative approach. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1986;49:381-389.
20. Ehmman TS, Beninger RJ, Gawel MJ, et al: Depressive symptoms in Parkinson's disease; a comparison with disabled control subjects. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 1990;3:3-9.
21. Cantelo R, Gilli M, Riccio A, et al: Mood Changes associated with "end-of-dose" deterioration in Parkinson's disease: a controlled study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1986;49:1182-1190.
22. Brown R, Jahanshahi M: Depression in Parkinson's disease: a psychosocial view point. *Adv Neurol* 1995;65:61-84.
23. Burn DJ: Beyond the iron mask: towards better recognition and treatment of depression associated with Parkinson's disease. *Mov Disord* 2002;17:445-454.
24. Cummings JL, Masterman DL: Depression in patients with Parkinson's disease. *Int J Geriatr Psychiatry* 1999;14:711-718.
25. Brooks DJ, Doder M: Depression in Parkinson's disease. *Curr Opin Neurol* 2001;14:465-470.
26. Wolters EC: Dopaminomimetic psychosis in Parkinson's disease patients. *Neurology* 1999;52(suppl 3) :S10-S13.
27. Powe W, Luginger E: Depression in parkinson's disease: impediments to recognition and treatment options. *Neurology* 1999; 52(suppl 3):S2-S6.
28. Okun MS, Watts RL: Depression associated with Parkinson's disease: clinical features and treatment. *Neurol* 58(suppl 1):S63-S70, 2002.
29. 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.
30. Goetz CG, Tammer CM, Klawans HL. Bupropion in Parkinson's disease. *Neurology* 1984;34:1092-1094.
31. Howard WT, Warnock JK. Bupropion-induced psychosis. *Am J Psychiatry* 1999;156:2017-2018.
32. Mischoulon D, Fava M: Role of S-Adenosyl-L-Metionine in the treatment of depression: a review of the evidence. *Am J Clin Nutr* 2002;76(suppl):1158S-1161S.
33. Steur ENHJ, Ballering LAP: Combined and selective monoamine oxidase inhibition in the treatment of depression in parkinson's disease: Advances in Neurology, vol 80. Edited by Stern Gm. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 1999, pp505-508.
34. Richard IH, Kurlan R, Tanner C, et al: Serotonin syndrome and the combined use of deprenyl and an antidepressant in parkinson's disease. parkinson study group. *Neurol* 1997;48:1070-1077.
35. Corrigan MH, Denahan AQ, Wright CE, et al: Comparison of pramipexole, fluoxetine, and placebo in patients with major depressive disorder. *Depress Anxiety* 2000;11:58-65
36. Ellgring H, Seiler S, Perleth B, et al: Psychosocial aspects of parkinson's disease. *Neurology* 1993;43(supl 6):S41-S46