

## Depresyon ve Parkinson Hastalığı

Dr. Ahmet Rifat ŞAHİN, Dr. Ali Cezmi ARIK

O.M.Ü. Tıp Fakültesi, Psikiyatri Anabilim Dalı

✓ Son yıllarda Parkinson hastalığının patofizyolojisi ve tedavisi konusunda büyük ilerlemeler kaydedilmiş olmasına rağmen, birçok yönü, özellikle de davranışsal belirtileri hâlâ iyi anlaşılmuş değildir. Parkinson hastalığında en sık görülen nöropsikiyatrik bozukluk depresyondur. Bu birarada bulunmanın nedenleri: 1. Parkinson hastalığının tedavisinde kullanılan ilaçların bir yan etki olarak depresyona neden olması, 2. Depresyonun, parkinson hastalığına bir reaksiyon olması, ya da 3. Parkinson hastalığının neden(ler)inin aynı zamanda depresyondan da sorumlu olması şeklinde açıklanabilir. Bulgular, Parkinson hastalığının, biri depresyon, erken başlangıç yaşı, rijidite ve bradikinezi ile, diğeri de tremor ve geç başlangıç yaşı ile karakterize olan iki tipinin var olduğunu düşündürmektedir. Neden ne olursa olsun, depresyon farkedildiği zaman tedavi edilmelidir.

**Anahtar Kelimeler:** Parkinson hastalığı, depresyon

### DEPRESSION AND PARKINSON'S DISEASE

✓ In spite of the fact that dramatic strides have been made recently in understanding the pathophysiology and treatment of Parkinson's disease, its many aspects, particularly behavioral manifestations, still remain poorly understood. Depression is the most frequently seen neuropsychiatric disturbance among the patients with Parkinson's disease. Possible explanations for this co-existence may be: 1. The medications used for the treatment of Parkinson's disease may cause depression as an adverse effect, 2. Depression may be a reaction to being a Parkinson's disease patient, or 3. The reason(s) for Parkinson's disease may also be responsible for the development of depression. The findings suggest the existence of two forms of Parkinson's disease: The first one is characterized by depression, younger age of onset, rigidity and bradykinesia and the latter is associated with greater tremor and older age of onset. Whatever the reason, depression, once recognized, should be treated.

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

**N**örodejeneratif bir hastalık olan parkinson hastalığının dört kardinal özelliği vardır: bradikinezi-akinezi, rijidite (dişli çark tarzında), dinlenme tremoru ve normal postural reflekslerin kaybı<sup>(1,2)</sup>. Son zamanlarda parkinson hastalığı konusundaki bilgiler artmış, klasik levodopa ve antikolinergik tedavilerine ek olarak, bupropion<sup>(3)</sup> ve amantadin<sup>(4)</sup> gibi indirek dopamin agonistlerinin, kabergolin<sup>(5)</sup>, apomorfine, bromokriptin<sup>(4)</sup> gibi dopaminerjik ajanların, nonspesifik monoaminoksidad (MAO) inhibitörlerinin<sup>(6)</sup> selejilin gibi selektif MAO-B inhibitörlerinin<sup>(7)</sup> ve fötal<sup>(8)</sup> ve adrenal medüller doku<sup>(9)</sup> transplantasyonlarının olumlu sonuçlar verebildiği gözlenmiştir. Bu gelişmelere karşın, dav-

ranışsal belirtileri başta olmak üzere bazı yönleri hâlâ iyi anlaşılmuş değildir<sup>(10)</sup>.

Parkinson hastalığında görülen en yaygın psikiyatrik bozukluk depresyondur<sup>(10,11)</sup>. Olguların çoğunda depresyonun şiddeti hafif-orta düzeydedir ve hem major depresyon hem de distimi şeklinde görülebilir<sup>(12)</sup>. Parkinson hastalığında depresyonun sıklığı %32-47 olarak bildirilmektedir<sup>(12-15)</sup>.

Parkinson hastalığındaki depresyonun nedeni konusunda tartışmalar sürmektedir. Parkinson hastalığının tedavisinde kullanılan ilaçların bazı psikiyatrik yan etkileri olduğu bilinmekteyse de<sup>(2,4,16,17)</sup> tedavi edilmemiş parkinsonlularda da depresyon saptanmaktadır<sup>(18)</sup>. Ayrıca depresyonun,

parkinson hastalığının motor belirtilerine karşı psikolojik bir reaksiyon mu yoksa parkinson hastalığının patofizyolojisine ikincil mi olduğu cevap bekleyen sorulardandır. Affektif bozuklukları biyokimyasal düzeyde açıklayanlar arasında bile, parkinson hastalığındaki depresyonun dopamine mi, serotonine mi bağlı olduğu tartışmaları sürmektedir<sup>(11,12)</sup>. Bugün için bu açıklamaların hiç biri dışlanamamakta, ancak depresyon ve parkinson hastalığının ortak patofizyolojisi görüşü ağırlık kazanmaktadır.

Parkinson hastalığı ile depresyonun benzer özellikleri dikkati çekmektedir. Örneğin hem motor hem de kognitif süreç yavaşlamasını içeren bradifreninin, depresyonun psikomotor retardasyonu ile ilişkili olduğu ileri sürülmektedir<sup>(19)</sup>. Ayrıca elektrokonvulsif tedavi (EKT) uygulanan hastalarda da hem parkinson hastalığının hem de depresyonun semptomları azalmaktadır<sup>(2,20-22)</sup>. Bu bulgular, ortak patofizyoloji görüşünü desteklemekte, ancak, semptomların EKT'ye cevap verme zamanlarındaki farklılık, farklı ya da ek bir patofizyolojik mekanizmayı düşündürmektedir<sup>(11)</sup>.

Parkinson hastalığında depresyon ve anksiyete arasında da bir ilişki sözkonusudur<sup>(17,23-25)</sup>. Schiffer ve ark.<sup>(23)</sup> panik bozukluğun, hastaların büyük çoğunluğunda, nörolojik semptomların ortaya çıkmasından sonra başladığını bildirmektedir. Panik bozukluğun genellikle genç erişkinlikte başladığı<sup>(26)</sup> gözönünde tutulursa, parkinson hastalığındaki bu geç başlangıç, semptomların parkinson hastalığının patofizyolojisine bağlı olabileceğini düşündürmektedir<sup>(23)</sup>.

Parkinson hastalığında depresyonu inceleyen çalışmaların çoğunda Beck Depresyon Ölçeği kullanılmıştır. Bu ölçekte, depresyonsuz parkinson hastalığının semp-

tomlarını çağrıştıran maddeler de bulunmaktadır. Ancak ileri analizlerle bu maddelerin, motor özelliklerden çok depresyonu ölçtükleri anlaşılmıştır<sup>(27,28)</sup>.

Hastaların yaşı ve hastalığın başlama yaşı ile depresyon arasında bir ilişki olmadığını bildiren araştırmalara<sup>(29,30)</sup> karşın, depresyonun erken başlangıçlı parkinson hastalığında daha fazla görüldüğünü saptayan çalışmalar da bulunmaktadır<sup>(31,32)</sup>. Bu çalışmalarda erken ve geç başlangıç olarak kabul edilme ölçütleri farklı olduğundan (erken başlangıç için 45-55 yaş öncesi, geç başlangıç için 55-70 yaş sonrası gibi) henüz hastalığın başlama yaşı ile depresyon arasındaki ilişkinin ne denli önemli olduğu belirsiz kalmaktadır.

Parkinson hastalığındaki depresyonun özellikleri, idiyopatik depresyonunkilerden biraz farklıdır<sup>(10,11)</sup>. Önde gelen semptomlar uyku bozukluğu, psikomotor retardasyon, özgüven eksikliği, yorgunluk, karamsarlıktır<sup>(12,33,34)</sup>. Yorgunluğun parkinson hastalığının şiddetiyle değil, depresyonla korele olduğu<sup>(33)</sup> ve günün ilerleyen saatlerinden çok ilk saatlerinde daha belirgin olduğu bildirilmiştir<sup>(34)</sup>. Anksiyete semptomları, idiyopatik depresyonda görülenden daha sıktır<sup>(23)</sup> ve intihar düşüncesi sık olmasına rağmen intihar seyrekdir<sup>(10)</sup>.

#### DEPRESYONLA MOTOR DİSFONKSİYON ARASINDAKİ İLİŞKİ

Bazı çalışmalarda, parkinson hastalığının motor belirtileri ile depresyon arasında anlamlı bir ilişki gösterilememiştir<sup>(14,31)</sup>. Bununla birlikte 800 hastayı kapsayan çok merkezli bir çalışmada<sup>(18)</sup> depresyonun, bradikinezi, postür bozukluğu ve yürüme güçlüğü olan hastalarda, önde gelen semptomu tremor olanlara göre daha fazla görüldüğü bulunmuştur. Tremor, dopamine daha az cevap veren bir semptom

olduğundan, depresyonun, dopamine cevap veren sendromlarla birlikte olduğu kanısına varılabilir<sup>(10)</sup>. Deprese parkinsonlularda motor semptomların daha hızlı ilerlemesinden söz eden yayınlar bulunmaktadır (35). Motor semptomların neden olduğu yetiyitimi (disability) ile depresyon arasındaki ilişki değerlendirilmiş, parkinson hastalığındaki depresyonun yetiyitimine yol açan diğer hastalıklardakinden daha sık olduğu izlenimi edinilmiştir<sup>(10)</sup>. Ayrıca, ileri aşamadaki parkinson hastalarının daha deprese oldukları bildirilmiştir<sup>(18)</sup>. Ancak bulgular, yetiyitimi şiddetiyle depresyon arasındaki ilişkinin sınırlı olduğunu göstermektedir. Parkinson hastalığındaki depresyonun yetiyitimine ikincil mi yoksa bu kaybı artıran bir etken mi olduğu sorusu da cevaplanmamıştır<sup>(10)</sup>.

Parkinson hastalığı unilateral başlayabilir ya da asimetric seyredebilir. Hastalığın aşamalandırılmasında, unilateral özellik erken aşamalara karşılık gelir. Bu nedenle bilateral semptomlu parkinson hastalarında unilateral tutulumlulara göre daha yüksek depresyon skorları elde edilmesi<sup>(18)</sup> şaşırtıcı değildir. Asimetric tutulumlu hastalardan elde edilen bulgular çok tutarlı olmamakla birlikte<sup>(36-38)</sup>, gösterilmiş farklılıklar, sağ hemiparkinsonizmlili hastalarda (sol beyin disfonksiyonu daha fazla olanlar) depresyonun daha çok olduğunu düşündürmektedir<sup>(36,37)</sup>.

Kronik levodopa kullanımı sonucu ortaya çıkan belirgin akinezi ile normal motor yeti ya da diskinezi arasında hızlı kaymalarla karakterize olan "on-off" fenomenlerinde, "off" dönemlerinde (akinetik dönem) deprese olan daha çok olduğu gösterilmiştir<sup>(39-41)</sup>. Bazı hastalar "off" epizodları boyunca ağır deprese iken "on" epizodunda neredeyse ötimik olabilmektedirler. Bu değişikliğin sadece immobil

durumdan mobil duruma geçişle açıklanamayacağı, romatoid artritli hastalarla yapılan bir çalışmada gösterilmiştir<sup>(41)</sup>. Bu durum, dopaminin depresyon üzerindeki etkisine bağlanabilir.

### DEPRESYON ve KOGNİTİF DEĞİŞİKLİKLER

Parkinson hastalığında ortaya çıkan semptomlardan biri de kognitif ve entelektüel bozulmadır. Depresyonlu parkinson hastalarında bu tür bozukluklar ve nöropsikolojik bozukluklar daha fazla görülmektedir<sup>(15,18,31)</sup>. Üç-dört yıllık bir izlemeden sonra hem deprese, hem de deprese olmayan parkinson hastalarında önemli kognitif bozulmalar saptanmış; deprese hastalardaki bozulmanın daha büyük boyutlarda olduğu görülmüştür<sup>(35)</sup>. 55 yaşından önce başlayan parkinson hastalığında depresyon, kognitif bozulma ve hastalık süresi ile koreledir<sup>(32)</sup>. Bu bulgular, deprese parkinsonlularda frontal lob disfonksiyonunun daha belirgin olduğunu düşündürmektedir. Belki de parkinson hastalığının, biri depresyon, erken başlangıç ve hızlı kognitif yıkımla; diğeri ise depresyonsuz ve daha tedrici bir kognitif zayıflamayla karakterize olmak üzere iki tipi bulunmaktadır<sup>(11)</sup>.

### AFFEKTİF ve MOTOR SEMPTOMLARIN ZAMANSAL İLİŞKİSİ

Parkinson hastalığındaki depresyonun ortaya çıkışı, her zaman motor semptomların başlamasından sonra değildir. Çalışmalar, olguların %40'ından fazlasında, affektif semptomların daha önce başladığını göstermektedir<sup>(15,31)</sup>. Bu bulgular, depresyonun, hastalığa karşı basit bir reaksiyon olmadığını düşündürmektedir. Yine de bu konuda net bir görüş birliği bulunmamak-

tadır. Örneğin Schiffer ve ark.<sup>(23)</sup>, psikiyatrik semptomların çoğunlukla motor semptomlardan sonra ortaya çıktığını bildirmişlerdir. Ayrıca parkinson hastalığı tanısının ilk semptomlardan aylar hatta yıllar sonra konması olasılığından dolayı, depresyonun, parkinson hastalığının erken sili belirlenimine bir reaksiyon olduğu da varsayılabilir<sup>(10)</sup>.

Parkinson hastalığı tanısından sonra ortaya çıkan depresyon hem hastalığa ikincil gelişme kuramını hem de aynı biyokimyasal patofizyolojinin sonucu oldukları kuramını destekleyebilir. Depresyon, motor semptomlardan önce bulunuyorsa; "Bu depresyon, hastalığın ilk semptomu olabilir mi? Örneğin katekolamin sistemlerinin hafif dejenerasyonu depresyona, daha ileri dejenerasyonu ise motor semptomlara mı neden olmaktadır? Yoksa, genel popülasyonda zaten yaygın olarak bulunan depresyon, hastayı parkinson hastalığına karşı daha duyarlı mı kılmakta ya da daha erken ortaya çıkmasına mı neden olmaktadır?" soruları gündeme gelir ki, bu soruların net karşılıkları henüz verilememiştir<sup>(42)</sup>.

#### DOPAMİN ve SEROTONİNİN ROLÜ

Tartışma konusu olma özelliğini sürdüren bir başka konu da parkinson hastalığındaki affektif semptomlarla dopaminerjik ve serotonerjik nörotransmitterlerin rolüdür. Parkinson hastalığında beyin-omurilik sıvısı (BOS) 3-metoksi-4-hidroksi fenilglükol (MHPG) ve homovanilik asit (HVA) konsantrasyonları azalmakta<sup>(14)</sup>, dopaminle ilişkili kişilik özellikleri (yeniliğe isteksizlik, katılık, ciddiyet, tutumluluk gibi) ortaya çıkmaktadır<sup>(43)</sup>. Bununla birlikte, deprese ve deprese olmayan parkinson hastalarının BOS'larında MHPG ve HVA düzeylerinin farklı olmadığı ve parkinson hastalığındaki depresyonun dopa-

min agonistleriyle iyileşmediği bildirilmiştir<sup>(14)</sup>. Buna karşın bazı çalışmalar dopamin agonistlerinin, parkinson hastalığının semptomlarıyla birlikte depresyonda da önemli iyileşmeler sağladığını göstermektedir<sup>(3)</sup>. Ayrıca, parkinsonlularda, limbik ve paralimbik alanları (nukleus akumbens, amigdala, hippokampus, frontal korteks) innerve eden dopaminerjik hücre gövdelerini barındıran ventral tegmental alanda nöron azlığı bulunmaktadır ve bu patolojik değişiklik aynı zamanda depresyondan da sorumlu olabilir<sup>(44)</sup>. Anksiyete durumlarının özellikle de panik atakların ortaya çıkmasında da seruleal ya da nigroseruleal dopaminerjik yolların dejenerasyonunun rol oynadığı düşünülmektedir (25).

Parkinson hastalığında tutulan transmitter sistemler, motivasyonel mekanizmaları ve stres cevaplarını düzenlerler. Deneysel olarak oluşturulan stres, dopamin kullanımını belirgin şekilde artırdığından, parkinson hastalığındaki dopamin eksikliği, strese karşı uyumu bozmakta ve depresyona katkıda bulunmaktadır<sup>(10)</sup>. Depresyonun, dopamin eksikliğinin belirgin olduğu "off" periyotlarında daha sık görülmesi<sup>(39-41)</sup> de dopamin kuramını desteklemektedir.

Parkinson hastalığındaki depresyondan serotonin eksikliği de sorumlu tutulmuştur. Deprese parkinsonlularda, hem normallere hem de deprese olmayan parkinsonlulura göre daha düşük BOS 5-hidroksiindolasetikasit (5-HIAA) konsantrasyonları gösterilmiştir<sup>(12,14)</sup>. BOS 5-HIAA düzeyi düşüklüğünün psikomotor retardasyon ve özgüven kaybıyla ilişkili olduğu, bu nedenle serotonin azalmasının depresyon riskini artırdığı bildirilmiştir<sup>(12)</sup>. Ayrıca, putamen'de yüksek afiniteli 3 H-imipramin ve 3 H-paroksetin bağlanma yerlerinin yoğunluğunun azalmış bulunması, parkinson has-

taalarında görülen depresyonda, serotoninerjik transmisyon kaybının rolü olduğu görüşüyle uyumludur<sup>(45)</sup>. Güçlü ve selektif bir serotonin geriemiim inhibitörü olan fluvoksaminin, deprese parkinsonlularda iyi bir antidepresan etki göstermesi<sup>(46)</sup> de bu görüşü desteklemektedir. Öte yandan, yine serotonin geriemiim inhibitörü olan fluoksetin ile tedavi edilen deprese parkinsonlularda motor yetiyitimi artışı, daha çok fluoksetinin dopamin antagonisti etkisine bağlanmıştır<sup>(47)</sup>.

Parkinson hastalığındaki depresyonun patogenezinde birden fazla nörotransmitterin rol oynuyor olması olasıdır<sup>(10)</sup>. Yapısal tutulumun şiddeti, transmitter kaybının düzeyi, sinir sisteminin fonksiyonel rezervi ve esnekliği, etkili başa çıkma stratejilerinin geliştirilmiş olması, sosyal desteklerin varlığı ve hastanın premorbid kişiliği, hastalar arasındaki bireysel farklılıkları açıklayabilir<sup>(10)</sup>.

### PARKINSON HASTALIĞINDAKİ DEPRESYONUN TEDAVİSİ

Parkinson hastalığındaki depresyon, major depresyon gibi tedavi edilebilmektedir. Trisiklik antidepresanların<sup>(48)</sup> ve indirek dopaminerjik etkili bir antidepresan olan bupropionun<sup>(3)</sup> hem depresyon hem de parkinson hastalığı üzerinde iyileştirici etkileri gösterilmiştir. Yeni kuşak antidepresanlarla çalışmalar azdır<sup>(46,47)</sup>. Bir olguda nonselektif bir MAO inhibitörü olan fenelzinin, L-dopa ve karbidopa kombinasyonu ile birlikte kullanıldığında depresyon ve parkinson hastalığında belirgin düzelme gösterdiği bildirilmiştir<sup>(6)</sup>.

EKT hem affektif hem de motor semptomlar üzerinde etkili olmakta, motor

semptomlardaki düzelme genellikle affektif semptomlardaki düzelmeden daha önce ortaya çıkmaktadır<sup>(20,21)</sup>. Motor belirtilerdeki iyileşme genellikle kısa ömürlüdür (birkaç gün, birkaç hafta) ama bazen daha uzun sürebilir<sup>(21)</sup>.

Parkinson hastalığında depresyonun nedeni yaygın olduğu ve bu tür depresyonda antidepresan tedavilerin etkinliği gösterildiği halde, depresyonlu parkinson hastalarının ancak küçük bir kısmına antidepresan tedavi uygulanmaktadır<sup>(12,14,27,36)</sup>.

### SONUÇ

Parkinson hastalığında oldukça yaygın görülen depresyonla ilgili olarak; 1. Parkinson hastalığında kullanılan ilaçlara ikincil olabileceği, 2. Parkinson hastalığının motor semptomlarına reaksiyon olarak ortaya çıkabileceği ve 3. Parkinson hastalığı ile aynı patofizyolojiye bağlı olduğu düşünülebilir. Bu olasılıkların hiçbirini tümüyle dışlanamamakla birlikte, depresyon ve parkinson hastalığının ortak bir patofizyolojiye sahip oldukları görüşü ağırlık kazanmaktadır.

Bulgular parkinson hastalığının iki alt tipi olabileceğini, birinde depresyon, erken başlangıç, rijidite ve bradikinezinin, diğerrinde ise geç başlangıç ve tremorun daha belirgin olduğunu düşündürmektedir.

Parkinson hastalığındaki depresyonun biyokimyasal yönü hâlâ tartışmalıdır ve hem dopamin hem de serotoninin rol oynadığına ilişkin ipuçları bildirilmektedir.

Parkinson hastalığındaki depresyon, konvansiyonel antidepresan tedavilere oldukça iyi yanıt vermektedir ve farkedildiği zaman tedavi edilmelidir.

**Geliş Tarihi:** 17.03.1994

**Yayına Kabul Tarihi:** 06.06.1994

#### KAYNAKLAR

1. Skuster DZ, Digre KB, Corbett JJ. Neurologic conditions presenting as psychiatric disorder's. *Psychiatr Clin North Am* 1992; 15: 311-333.
2. Rasmussen K, Abrams R. Treatment of Parkinson's disease with electroconvulsive therapy. *Psychiatr Clin North Am* 1991; 14: 925-933.
3. Goetz CG, Tanner CM, Klawans HL. Bupropion in Parkinson's disease. *Neurology* 1984; 34: 1092-1094.
4. Saint-Cyr JA, Taylor AE, Lang AE. Neuropsychological and psychiatric side effects in the treatment of Parkinson's disease. *Neurology* 1993; 43 (suppl 6): 47-52.
5. Lera G, Vaamonde J, Rodriguez M, et al. Cabergoline in Parkinson's disease: long-term follow-up. *Neurology* 1993; 43: 2587-2590.
6. Hargrave R, Ashford JW. Phenelzine treatment of depression in Parkinson's disease (letter). *Am J Psychiatry* 1992; 149: 1751-1752.
7. The Parkinson Study Group. Effect of deprenyl on the progression of disability in early Parkinson's disease. *N Eng J Med* 1989; 321: 1346-1371.
8. Lindvall O, Rehnström S, Brundin P, et al. Human fetal dopamine neurons grafted into the striatum in two patients with severe Parkinson's disease. *Arch Neurol* 1989; 46: 615-631.
9. Goetz CG, Tanner CM, Penn RD, et al. Adrenal medullary transplant to the striatum of patients with advanced Parkinson's disease: 1-year motor and psychomotor data. *Neurology* 1990; 40: 273-276.
10. Cummings JL. Depression and Parkinson's disease: a review. *Am J Psychiatry* 1992; 149: 443-454.
11. Guze BH, Barrio JC. The etiology of depression in Parkinson's disease patients. *Psychosomatics* 1991; 32: 390-395.
12. Mayeux R, Stern Y, Williams JBW, et al. Clinical and biochemical features of depression in Parkinson's disease. *Am J Psychiatry* 1986; 143: 756-759.
13. Lesser RP, Fahn S, Snider SR, et al. Analysis of the clinical problems in parkinsonism and the complications of long-term levodopa therapy. *Neurology* 1979; 29: 1253-1260.
14. Mayeux R, Stern Y, Cote L, et al. Altered serotonin metabolism in depressed patients with Parkinson's disease. *Neurology (Cleveland)* 1984; 34: 642-646.
15. Mayeux R, Stern Y, Rosen J, et al. Depression, intellectual impairment, and Parkinson disease. *Neurology (Ny)* 1981; 31: 645-650.
16. Goetz CG, Tanner CM, Klawans HL. Pharmacology of hallucinations induced by long-term drug therapy. *Am J Psychiatry* 1982; 139: 494-497.
17. Stein MB, Hauser LJ, Juncos JL, et al. Anxiety disorders in patients with Parkinson's disease. *Am J Psychiatry* 1990; 147: 217-220.
18. Janovic J, McDermott M, Carter J, et al. Variable expression of Parkinson's disease: a base-line analysis of the DATATOP cohort. *Neurology* 1990; 40: 1529-1534.
19. Huber SJ, Paulson GW, Suhttleworth EC. Relationship of motor symptoms, intellectual impairment, and depression in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1988; 51: 855-858.

20. Asnis G. Parkinson's disease, depression, and ECT: a review and case study. *Am J Psychiatry* 1977; 134: 191-195.
21. Douyon R, Serby M, Klutchko B, et al. ECT and Parkinson's disease revisited: a "naturalistic" study. *Am J Psychiatry* 1989; 146: 1451-1455.
22. Lauterbach EC, Moore NC. Parkinsonism-dystonia syndrome and ECT (letter). *Am J Psychiatry* 1990; 147: 1249-1250.
23. Schiffer RB, Kurlan R, Rubin A, et al. Evidence for atypical depression in Parkinson's disease. *Am J Psychiatry* 1988; 145: 1020-1022.
24. Iruela LM, Ibanez-Rojo V, Palanca I, et al. Anxiety disorders and Parkinson's disease (letter). *Am J Psychiatry* 1992; 149: 719-720.
25. Lauterbach EC. The locus ceruleus and anxiety disorders in demented and nondemented familial parkinsonism (letter). *Am J Psychiatry* 1993; 150: 994.
26. American Psychiatric Association (APA). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. 3.Ed.revised. (DSM-III-R) Washington DC: APA, 1987; 235-253.
27. Levin BE, Llabre MM, Weiner WJ. Parkinson's disease and depression: psychometric properties of the Beck Depression Inventory. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1988; 51: 1401-1404.
28. Starkstein SE, Preziosi TJ, Forrester AW, et al. Specificity of affective and autonomic symptoms of depression in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1990; 53: 869-873.
29. Gibb WRG, Lees AJ. A comparison of clinical and pathological features of young-and old-onset Parkinson's disease. *Neurology* 1988; 38: 1402-1406.
30. Dubois B, Pillon B, Sternic N, et al. Age-induced cognitive disturbances in Parkinson's disease. *Neurology* 1990; 40: 38-41.
31. Santamaria J, Tolosa E, Valles A. Parkinson's disease with depression: a possible subgroup of idiopathic parkinsonism. *Neurology* 1986; 36: 1130-1133.
32. Starkstein SE, Berthier ML, Bolduc PL, et al. Depression in patients with early versus late onset of Parkinson's disease. *Neurology* 1989; 39: 1441-1445.
33. Friedman J, Friedman H. Fatigue in Parkinson's disease. *Neurology* 1993; 43: 2016-2018.
34. Van Hilten JJ, Hoogland G, van der Velde EA, et al. Diurnal effects of motor activity and fatigue in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1993; 56: 874-877.
35. Starkstein SE, Bolduc PL, Mayberg HS, et al. Cognitive impairments and depression in Parkinson's disease: a follow up study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1990; 53: 597-601.
36. Starkstein SE, Preziosi TJ, Bolduc PL, et al. Depression in Parkinson's disease. *J Nerv Ment Dis* 1990; 178: 27-31.
37. Direnfeld LK, Albert ML, Volicer L, et al. Parkinson's disease: the possible relationship of laterality to dementia and neurochemical findings. *Arc Neurol* 1984; 41: 935-941.
38. Spicer KB, Robert RJ, Le Witt PA. Neuropsychological performance in lateralized parkinsonism. *Arch Neurol* 1988; 45: 429-432.
39. Girotti F, Carella F, Pia Grassi M, et al. Motor and cognitive performances of parkinsonian patients in the on and off phases of the disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1986; 49: 657-660.

40. Brown RG, Marsden CD, Quinn N, et al. Alterations in cognitive performance and affect-arousal during fluctuations in motor function in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1984; 47: 454-465.
41. Cantello 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.
42. Mc Namara ME. Psychological factors affecting neurological conditions: depression and stroke, multiple sclerosis, Parkinson's disease, and epilepsy. *Psychosomatics* 1991; 32: 255-267.
43. Menza MA, Golbe LI, Cody RA, et al. Dopamine-related personality traits in Parkinson's disease. *Neurology* 1993; 43: 505-508.
44. Javoy-Agid F, Agid Y. Is the mesocortical dopaminergic system involved in Parkinson's disease? *Neurology* 1980; 30: 1326-1330.
45. Raisman R, Cash R, Agid Y. Parkinson's disease: decreased density of 3H-imipramine and 3H-paroxetine binding sites in putamen. *Neurology* 1986; 36: 556-560.
46. McCance-Katz EF, Marek KL, Price LH. Serotonergic dysfunction in depression associated with Parkinson's disease. *Neurology* 1992; 42: 1813-1814.
47. Steur ENHJ. Increase of Parkinson disability after fluoxetine medication. *Neurology* 1993; 43: 211-213.
48. Strang RR. Imipramine in treatment of parkinsonism: a double-blind placebo study. *Br. Med J* 1965; 2: 33-34.