

Therapie der Depression beim idiopathischen Parkinson-Syndrom

Vjera A. Holthoff und Birgit Herting, Dresden

Das häufigste neuropsychiatrische Krankheitsbild beim idiopathischen Parkinson-Syndrom ist die Depression. Sie kann zu einer nachweisbaren Reduktion der kognitiven Leistungsfähigkeit, einer Beeinträchtigung der Aktivitäten des täglichen Lebens und Minderung der Lebensqualität führen und sollte daher frühzeitig und effektiv behandelt werden. Die gegenwärtige Datenlage zur Wirksamkeit und Sicherheit antidepressiver Pharmakotherapie bei idiopathischem Parkinson-Syndrom auf der Grundlage von randomisierten und kontrollierten Studien ist noch unzureichend. Lediglich für Nortriptylin wird eine Evidenz-basierte Wirksamkeit nahegelegt, während die Erkenntnisse zur Wirksamkeit und Sicherheit von weiteren trizyklischen Antidepressiva sowie den selektiven Serotonin-Rückaufnahmehemmern (SSRI) noch begrenzt sind. Die klinische Erfahrung zeigt, dass moderne Antidepressiva bei Patienten mit idiopathischem Parkinson-Syndrom erfolgreich eingesetzt werden können, so dass die Leitlinien der American Psychiatric Association (APA) und der American Academy of Neurology (AAN) zur Behandlung des idiopathischen Parkinson-Syndroms mit Depression die Serotonin-Wiederaufnahmehemmer als Mittel der ersten Wahl empfehlen.

Schlüsselwörter: Idiopathisches Parkinson-Syndrom, Depression, Antidepressiva

Psychopharmakotherapie 2005;12:26–9.

Dem idiopathischen Parkinson-Syndrom liegt die Neurodegeneration mehrerer Transmittersysteme zugrunde. Sie schließt neben dem nigrostriatalen, mesolimbischen und mesokortikalen dopaminergen auch Teile des serotonergen, noradrenergen und cholinergen Neurotransmittersystems ein [1]. In der Folge zeigt sich auf klinischer Ebene beim idiopathischen Parkinson-Syndrom neben motorischen Symptomen eine erhöhte Vulnerabilität für neuropsychiatrische Erkrankung. Es kommt im Krankheitsverlauf bei 61 % der Patienten zu psychopathologischen Veränderungen wie Depression, Psychose oder Demenz [2]. Die Depression stellt davon mit einer Prävalenz von bis zu 7,7 % das häufigste Syndrom dar [3, 4]. Etwa die Hälfte der Patienten weisen eine Major Depression auf, während die anderen die Kriterien einer minor Depression erfüllen [5, 6]. Das klinische Spektrum an Symptomen schließt Niedergeschlagenheit, Hoffnungslosigkeit,

Interessenverlust, Reizbarkeit, Angst oder Suizidideen [7–9] sowie erhebliche Schlafstörungen und Appetitverlust ein [9, 10]. Bei der Diagnose einer Depression bei IPS-Patienten sollte zusätzlich besonderes Augenmerk auf die häufig im Vordergrund stehende erhöhte Erschöpfbarkeit gerichtet werden [11]. Da die Depression und das idiopathische Parkinson-Syndrom überlappende Symptomprofile aufweisen können und kein spezifischer depressiver Symptomkomplex für das idiopathische Parkinson-Syndrom zu existieren scheint [9], ist die Differenzierung im klinischen Alltag eine diagnostische Herausforderung. Neueren Untersuchungen zufolge ist die Depression bei idiopathischem Parkinson-Syndrom daher auch unterdiagnostiziert [12]. Es ist inzwischen für den klinischen Alltag eine gute Validität für die Hamilton-Depressionsskala (17-Item-HAMD [13], Cut-off-Scores bei 16/17), die Montgomery-Asberg-Depressionsskala (MADRS [4,

14–16], Cut-off-Scores 17/18) sowie für das Neuropsychiatrische Inventar (NPI, [17]) nachgewiesen worden.

Eine antidepressive Pharmakotherapie ist indiziert, weil die Depression bei idiopathischem Parkinson-Syndrom zu einer nachweisbaren Reduktion der kognitiven Leistungsfähigkeit, einer Beeinträchtigung der Aktivitäten des täglichen Lebens und Minderung der Lebensqualität führen kann [18, 19].

Randomisierte und kontrollierte Studien zum Einsatz einer antidepressiven Pharmakotherapie beim idiopathischen Parkinson-Syndrom sind nur begrenzt verfügbar, während eine Vielzahl von

Priv.-Doz. Dr. Vjera A. Holthoff, Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Universitätsklinikum Carl Gustav Carus, Technische Universität Dresden, Fetscherstr. 74, 01307 Dresden

Dr. Birgit Herting, Klinik und Poliklinik für Neurologie, Universitätsklinikum Carl Gustav Carus, Technische Universität Dresden, Fetscherstr. 74, 01307 Dresden

offenen Studien vorliegt [20, 21]. Bislang wurden Studien mit doppelblindem, Plazebo-kontrolliertem Design lediglich zu dem trizyklischen Antidepressivum *Nortriptylin* (Nortrilen®) [22] und zu den selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmern *Citalopram* (z. B. Cipramil®) und *Sertralin* (Gladem®, Zolof®) durchgeführt [23, 24].

Nortriptylin

Nortriptylin ist ein selektiver Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer mit geringem Einfluss auf das serotonerge und fehlendem Effekt auf das dopaminerge System. Nortriptylin blockiert muscarinerge sowie alpha-adrenerge Rezeptoren. In einer doppelblinden, Plazebo-kontrollierten Studie bei depressiven Patienten mit idiopathischem Parkinson-Syndrom wurden je nach klinischer Notwendigkeit über einen Zeitraum von acht Wochen täglich 25 bis 150 mg Nortriptylin oral verabreicht und mit einer Plazebo-Gruppe im Hinblick auf motorische und psychopathologische Symptomveränderung verglichen [22]. Es kam zu einer signifikanten Verbesserung affektiver Symptome in der Verum-Gruppe, während die motorischen Parkinson-Symptome sich in beiden Gruppen nicht von der Erstuntersuchung vor Behandlungsbeginn unterschieden. In der Verum-Gruppe wurde als signifikante unerwünschte Wirkung eine *orthostatische Dysregulation* beschrieben. Die Daten erlauben keine abschließende Beurteilung zur Sicherheit von Nortriptylin bei Patienten mit idiopathischem Parkinson-Syndrom und Depression [20, 21].

Citalopram und Sertralin

In den beiden Studien zur Wirksamkeit von Citalopram (10 bis 20 mg täglich) und Sertralin (50 bis 100 mg täglich) bei depressiven Patienten mit idiopathischem Parkinson-Syndrom zeigte sich ein vergleichbarer und hoher Plazebo-Effekt, so dass keine signifikante Überlegenheit des jeweiligen Serotonin-Wiederaufnahmehemmers nachgewiesen werden konnte [23, 24].

Dieser *hohe Plazebo-Effekt* wird im Zusammenhang mit einer funktionellen Störung des dopaminergen *Reward-Systems* bei Patienten mit idiopathischem Parkinson-Syndrom gesehen, das an die Integrität mesolimbischer und mesokortikaler Bahnen gebunden sein könnte [25]. Es wird angenommen, dass bereits die Erwartung einer antidepressiven Medikation bei Patienten mit idiopathischem Parkinson-Syndrom dieses System aktivieren und zu einer klinischen Besserung führen könnte. Entscheidend wird diese Hypothese durch Untersuchungen unterstützt, die auch einen Plazebo-Effekt auf motorische Symptome bei idiopathischem Parkinson-Syndrom beschreiben [26, 27]. Interessant sind in diesem Zusammenhang auch neuere Untersuchungen zur antidepressiven Wirksamkeit von dopaminergen Substanzen. Während der *On-Off-Fluktuationen* können depressive Verstimmungen und ängstliche Anspannung symptomatisch auftreten und sich unter einer effizienten Parkinson-Therapie wieder zurückbilden [28, 29].

Dopamin-Agonisten

Dopaminagonisten wie *Bromocriptin* (z. B. Pravidel®) [30] oder *Pramipexol* (Sifrol®) [31] sollen eine antidepressive Begleitwirkung aufweisen, die jedoch auf Grund der Studienlage noch nicht als erwiesen angesehen werden kann.

Elektrokrampftherapie

Moellentine et al. konnte retrospektiv in der umfangreichsten Untersuchung zur Wirksamkeit der *Elektroheilkampfbehandlung* (EKT) bei 25 depressiven Patienten mit idiopathischem Parkinson-Syndrom im Vergleich zu 25 depressiven Patienten ohne idiopathisches Parkinson-Syndrom für beide Gruppen eine signifikante Wirksamkeit der Elektrokrampftherapie nach durchschnittlich sechs Behandlungen (uni- oder bilateral) demonstrieren [32].

Bei den Patienten mit idiopathischem Parkinson-Syndrom kam es signifikant häufiger zu einem reversiblen hirnorganischen Psychosyndrom (56 % vs.

12 %). Bei 56 % der Patienten mit idiopathischem Parkinson-Syndrom konnte auch eine vorübergehende subjektive Besserung der motorischen Symptome beobachtet werden. Die Studienlage zur EKT muss noch als unzureichend gewertet werden, sie sollte jedoch bei schwerer oder therapieresistenter Depression unbedingt erwogen werden [33].

Therapieempfehlungen

Zusammenfassend legt die Evidenzbasierte Datenlage zur Wirksamkeit und Sicherheit antidepressiver Pharmakotherapie bei idiopathischem Parkinson-Syndrom gegenwärtig lediglich für *Nortriptylin* eine Wirksamkeit nahe, während nur unzureichende Erkenntnisse zur Wirksamkeit und Sicherheit von weiteren trizyklischen Antidepressiva sowie Serotonin-Wiederaufnahmehemmern verfügbar sind [20, 21]. Zudem sprechen die vorliegenden Studien dafür, dass zukünftig der Nachweis einer klinischen Überlegenheit spezifischer antidepressiver Pharmakotherapie aufgrund des hohen Plazebo-Effekts ausschließlich in einem kontrollierten Design mit hohen Patientenzahlen möglich sein wird.

Dennoch hat eine Vielzahl von offenen Studien eine Wirksamkeit von Antidepressiva im klinischen Alltag belegen können und dazu geführt, dass sowohl die American Psychiatric Association (APA [34]) als auch die American Academy of Neurology (AAN [35]) in ihren Leitlinien den Einsatz von *Serotonin-Wiederaufnahmehemmern* als Mittel der ersten Wahl bei der Behandlung depressiver Patienten mit idiopathischem Parkinson-Syndrom aufführen. Die Dosis entspricht der empfohlenen antidepressiven Medikation bei Depressionen ohne idiopathisches Parkinson-Syndrom. Die Gruppe der Serotonin-Wiederaufnahmehemmer wird gegenwärtig am häufigsten in der antidepressiven Therapie bei idiopathischem Parkinson-Syndrom eingesetzt [33, 36, 37]. Studien zeigten eine antidepressive Wirksamkeit bei guter Verträglichkeit für *Sertralin*, *Citalopram*, *Fluoxetin*, *Paroxetin* und *Fluvox-*

amin [24, 36, 38–41]. Obwohl bekannt ist, dass Serotonin die dopaminerge Freisetzung im Striatum inhibieren kann [42], erbringen die vorliegenden Studien keinen Hinweis auf eine Verschlechterung der motorischen Symptome unter Therapie mit Serotonin-Wiederaufnahmehemmern [43–45].

Die kombinierte serotonerge Wirkkomponente von Antidepressiva und des Monoaminoxidase-(MAO)-B-Hemmers *Selegilin* führte in einer umfangreichen Studie in 0,24 % der Patienten mit idiopathischem Parkinson-Syndrom zu einem zentralen Serotonin-Syndrom, der Anteil mit einer als ernst einzustufenden Symptomatik wurde mit 0,04 % der Patienten angegeben [46], so dass eine kombinierte Gabe nur nach besonderer Abwägung erfolgen sollte.

Der Einsatz *trizyklischer Antidepressiva* bei Patienten mit idiopathischem Parkinson-Syndrom birgt die Gefahr anticholinergischer Nebenwirkungen, die zu deliranten Syndromen und zu einer veränderten gastrointestinalen Resorption von Levodopa führen können [47]. Daher werden diese Substanzen in den Leitlinien der APA und AAN als Mittel zweiter Wahl bei therapierefraktären Erkrankten empfohlen [34, 35].

Gegenwärtig liegen Einzelfallbeschreibungen oder offene Studien mit begrenzter Patientenzahl für *Mirtazapin* (Remergil®) und den selektiven Norendalin-Wiederaufnahmehemmer *Reboxetin* (Edronax®, Solvex®) vor und weisen auf einen Therapieerfolg hin [48–50]. Studien, die einen Einsatz reversibler MAO-A-Hemmer zur Behandlung der Depression bei idiopathischem Parkinson-Syndrom rechtfertigen, liegen nicht vor [51].

Die Leitlinien der APA empfehlen neben dem Einsatz der Serotonin-Wiederaufnahmehemmer bei depressiven Patienten mit idiopathischem Parkinson-Syndrom den Dopamin-Wiederaufnahmehemmer *Bupropion* (Zyban®) als mögliches Mittel der ersten Wahl. Vor dem Hintergrund der funktionellen Störung im dopaminergen Reward-System wäre eine Wirksamkeit gut zu erklären und ist bereits in einer offenen Studie und einer Einzelfallbeschreibung de-

monstriert worden [52, 53]. Andererseits ist auch bekannt, dass *Bupropion* bei idiopathischem Parkinson-Syndrom Psychosen auslösen kann [54], so dass eine engmaschige Begleitung des Patienten erforderlich ist. In Deutschland ist *Bupropion* zur Behandlung von Patienten mit idiopathischem Parkinson-Syndrom nicht zugelassen.

Die Suche nach der pathophysiologischen Ursache für die Depression beim idiopathischen Parkinson-Syndrom wirft Fragen auf, die neben der serotonergen Hypothese und dem Behandlungsansatz mit Serotonin-Wiederaufnahmehemmern auch Hinweise für eine Rolle des dopaminergen Systems erbracht hat und möglicherweise neue Behandlungsansätze erforderlich machen wird.

Antidepressant therapy in idiopathic Parkinson's disease

The co-occurrence of depression and Parkinson's disease (PD) is common. Antidepressant treatment is necessary as depression has been shown to have a negative influence on activities of daily living, cognitive performance and quality of life in PD patients. The limited number of double-blind, placebo-controlled studies offers insufficient evidence for the efficacy and safety of selective serotonin reuptake inhibitors (SSRI) and tricyclic antidepressants (TCA) in the treatment of depression in PD with the exception of a possible efficacy of nortriptyline. In the absence of evidence based trials, trial-treatment is recommended by the American Psychiatric Association (APA) and the American Academy of Neurology (AAN). Guidelines favor a first-choice treatment with SSRIs over the treatment with TCAs because of the risk of a potential negative influence on cognition and perception due to the anticholinergic properties of TCAs.

Keywords: Parkinson's disease, depression

Literatur

- Jellinger K. Overview of morphological changes in Parkinson's disease. *Adv Neurol* 1987;45:1–18.
- Aarsland D, Larsen JP, Lim NG, Janvin C, et al. Range of neuropsychiatric disturbances in patients with Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999;67:492–6.
- McDonald WM, Richard IH, DeLong MR. Prevalence, etiology, and treatment of depression in Parkinson's disease. *Biol Psychiatry* 2003;54:363–75.
- Leentjens AF. Depression in Parkinson's disease: conceptual issues and clinical challenges. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 2004;17:120–6.
- Cummings JL. Depression and Parkinson's disease: a review. *Am J Psychiatry* 1992;149:443–54.

- Poewe W, Luginger E. Depression in Parkinson's disease: impediments to recognition and treatment options. *Neurology* 1999;52(Suppl 3):S2–6.
- Brown RG, MacCarthy B, Gotham AM, Der GJ, et al. Depression and disability in Parkinson's disease: a follow-up of 132 cases. *Psychol Med* 1988;18:49–55.
- Burn DJ. Beyond the iron mask: towards better recognition and treatment of depression associated with Parkinson's disease. *Mov Disord* 2002;17:445–54.
- Leentjens AF, Marinus J, Van Hilten JJ, Lousberg R, et al. The contribution of somatic symptoms to the diagnosis of depressive disorder in Parkinson's disease: a discriminant analytic approach. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2003;15:74–7.
- Larsen JP, Tandberg E. Sleep disorders in patients with Parkinson's disease: epidemiology and management. *CNS Drugs* 2001;15:267–75.
- Okun MS, Watts RL. Depression associated with Parkinson's disease: clinical features and treatment. *Neurology* 2002;58(Suppl 1):S63–70.
- Weintraub D, Moberg PJ, Duda JE, Katz IR, et al. Recognition and treatment of depression in Parkinson's disease. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 2003;16:178–83.
- Hamilton M. A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1967;23:56–62.
- Montgomery SA, Asberg M. A new depression scale designed to be sensitive to change. *Br J Psychiatry* 1979;134:382–9.
- Leentjens AF, Verhey FR, Lousberg R, Spitsbergen H, et al. The validity of the Hamilton and Montgomery-Asberg depression rating scales as screening and diagnostic tools for depression in Parkinson's disease. *Int J Geriatr Psychiatry* 2000;15:644–9.
- Naarding P, Leentjens AF, van Kooten F, Verhey FR. Disease-specific properties of the rating scale for depression in patients with stroke, Alzheimer's dementia, and Parkinson's disease. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2002;14:329–34.
- Cummings JL. The neuropsychiatric inventory: assessing psychopathology in dementia patients. *Neurology* 1997;48(Suppl 6):S10–6.
- Weintraub D, Moberg PJ, Duda JE, Katz IR, et al. Effect of psychiatric and other nonmotor symptoms on disability in Parkinson's disease. *J Am Geriatr Soc* 2004;52:784–8.
- Cubo E, Rojo A, Ramos S, Quintana S, et al. The importance of educational and psychological factors in Parkinson's disease quality of life. *Eur J Neurol* 2002;9:589–93.
- Force MDST. Treatment of depression in idiopathic Parkinson's disease. *Mov Disord* 2002;17(Suppl 4):S112–9.
- Ghazi-Noori S, Chung TH, Deane KHO. Therapies for depression in Parkinson's disease. Vol. 1. Wiley, Chichester, UK: The Cochrane Library, 2004.
- Andersen J, Aabro E, Gulmann N, Hjelmsted A, et al. 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;62:210–9.
23. Wermuth L, Sorensen PS, Timm S. Depression in idiopathic Parkinson's disease with citalopram. *Nord J Psychiatry* 1998;52:163–9.
 24. Leentjens AF, Vreeling FW, Luijckx GJ, Verhey FR. SSRIs in the treatment of depression in Parkinson's disease. *Int J Geriatr Psychiatry* 2003;18:552–4.
 25. Javoy-Agid F, Agid Y. Is the mesocortical dopaminergic system involved in Parkinson disease? *Neurology* 1980;30:1326–30.
 26. De la Fuente-Fernandez R, Ruth TJ, Sossi V, Schulzer M, et al. Expectation and dopamine release: mechanism of the placebo effect in Parkinson's disease. *Science* 2001;293:1164–6.
 27. Goetz CG, Leurgans S, Raman R, Stebbins GT. Objective changes in motor function during placebo treatment in PD. *Neurology* 2000;54:710–4.
 28. Nissenbaum H, Quinn NP, Brown RG, Toone B, et al. Mood swings associated with the 'on-off' phenomenon in Parkinson's disease. *Psychol Med* 1987;17:899–904.
 29. Maricle RA, Nutt JG, Valentine RJ, Carter JH. Dose-response relationship of levodopa with mood and anxiety in fluctuating Parkinson's disease: a double-blind, placebo-controlled study. *Neurology* 1995;45:1757–60.
 30. Jouvent R, Abensour P, Bonnet AM, Widlocher D, et al. Antiparkinsonian and antidepressant effects of high doses of bromocriptine. An independent comparison. *J Affect Disord* 1983;5:141–5.
 31. Rektorova I, Rektor I, Bares M, Dostal V, et al. Pramipexole and pergolide in the treatment of depression in Parkinson's disease: a national multicentre prospective randomized study. *Eur J Neurol* 2003;10:399–406.
 32. Moellentine C, Rummans T, Ahlskog JE, Harmsen WS, et al. Effectiveness of ECT in patients with parkinsonism. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1998;10:187–93.
 33. Olanow CW, Watts RL, Koller WC. An algorithm (decision tree) for the management of Parkinson's disease (2001): treatment guidelines. *Neurology* 2001;56(Suppl 5):S1–88.
 34. Treatment of depression in idiopathic Parkinson's disease. *Mov Disord* 2002;17(Suppl 4):S112–9.
 35. Olanow CW, Koller WC. An algorithm (decision tree) for the management of Parkinson's disease: treatment guidelines. *American Academy of Neurology. Neurology* 1998;50(Suppl 3):S1–57.
 36. Meara J, Hobson P. Sertraline for the treatment of depression in Parkinson's disease. *Mov Disord* 1998;13:622.
 37. Burn DJ. Depression in Parkinson's disease. *Eur J Neurol* 2002;9(Suppl 3):44–54.
 38. Dell'Agnello G, Ceravolo R, Nuti A, Bellini G, et al. SSRIs do not worsen Parkinson's disease: evidence from an open-label, prospective study. *Clin Neuropharmacol* 2001;24:221–7.
 39. Hauser RA, Zesiewicz TA. Sertraline for the treatment of depression in Parkinson's disease. *Mov Disord* 1997;12:756–9.
 40. Tesei S, Antonini A, Canesi M, Zecchinelli A, et al. Tolerability of paroxetine in Parkinson's disease: a prospective study. *Mov Disord* 2000;15:986–9.
 41. Ceravolo R, Nuti A, Piccinni A, Dell'Agnello G, et al. Paroxetine in Parkinson's disease: effects on motor and depressive symptoms. *Neurology* 2000;55:1216–8.
 42. Lane RM. SSRI-induced extrapyramidal side-effects and akathisia: implications for treatment. *J Psychopharmacol* 1998;12:192–214.
 43. Migliorelli R, Starkstein SE, Teson A, de Quiros G, et al. SPECT findings in patients with primary mania. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1993;5:379–83.
 44. Montastruc JL, Fabre N, Blin O, Senard JM, et al. Does fluoxetine aggravate Parkinson's disease? A pilot prospective study. *Mov Disord* 1995;10:355–7.
 45. Gony M, Lapeyre-Mestre M, Montastruc JL. Risk of serious extrapyramidal symptoms in patients with Parkinson's disease receiving antidepressant drugs: a pharmacoepidemiologic study comparing serotonin reuptake inhibitors and other antidepressant drugs. *Clin Neuropharmacol* 2003;26:142–5.
 46. Richard IH, Kurlan R, Tanner C, Factor S, et al. Serotonin syndrome and the combined use of deprenyl and an antidepressant in Parkinson's disease. *Parkinson Study Group. Neurology* 1997;48:1070–7.
 47. Cummings JL, Masterman DL. Depression in patients with Parkinson's disease. *Int J Geriatr Psychiatry* 1999;14:711–8.
 48. Allain H, Schuck S, Mauduit N. Depression in Parkinson's disease. *BMJ* 2000;320:1287–8.
 49. Lemke MR. Reboxetine treatment of depression in Parkinson's disease. *J Clin Psychiatry* 2000;61:872.
 50. Lemke MR. Effect of reboxetine on depression in Parkinson's disease patients. *J Clin Psychiatry* 2002;63:300–4.
 51. Normann C, Hesslinger B, Frauenknecht S, Berger M, et al. Psychosis during chronic levodopa therapy triggered by the new antidepressive drug mirtazapine. *Pharmacopsychiatry* 1997;30:263–5.
 52. Steur EN, Ballering LA. Moclobemide and selegiline in the treatment of depression in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1997;63:547.
 53. Goetz CG, Tanner CM, Klawans HL. Bupropion in Parkinson's disease. *Neurology* 1984;34:1092–4.
 54. Leentjens AF, Verhey FR, Vreeling FW. [Successful treatment of depression in a Parkinson disease patient with bupropion]. *Ned Tijdschr Geneeskde* 2000;144:2157–9.
 55. Howard WT, Warnock JK. Bupropion-induced psychosis. *Am J Psychiatry* 1999;156:2017–8.