

Academiejaar 2007 - 2008

DEPRESSIE BIJ OUDEREN MET DEMENTIE

Geertrui COPPENS

Promotor: Prof. Dr. M. Petrovic

Scriptie voorgedragen in de 2^{de} Proef in het kader van de opleiding tot
ARTS

“De auteur(s) en de promotor geven de toelating deze scriptie voor consultatie beschikbaar te stellen en delen ervan te kopiëren voor persoonlijk gebruik. Elk ander gebruik valt onder de beperkingen van het auteursrecht, in het bijzonder met betrekking tot de verplichting uitdrukkelijk de bron te vermelden bij het aanhalen van resultaten uit deze scriptie.”

Datum

(handtekening student (en))

(handtekening promotor)

(Naam student)

(Naam promotor)

Voorwoord

Graag zou ik een woordje van dank willen plaatsen, waarin mijn promotor Prof. Dr. Mirko Petrovic een ereplaats verdient. Hij creëerde de mogelijkheid om een literatuuronderzoek te voeren naar het onderwerp van deze scriptie. Tevens wil ik hem bedanken voor het nalezen van deze scriptie, zijn waardevolle suggesties en voor de vriendelijkheid waarmee hij me telkens ontving.

Verder wil ik mijn vriend, Simon Galle, bedanken voor zijn interesse in het tot stand komen van deze scriptie en voor het kritisch nalezen ervan.

Ten slotte wil ik iedereen bedanken die, op één of meerdere momenten gedurende het gehele proces waarin deze scriptie tot stand is gekomen, met belangstelling naar mijn scriptie heeft geïnformeerd: mijn familie, medestudenten, scoutsgroep en andere vriend(inn)en.

Geertrui Coppens

Gent, april 2008

Inhoudstafel

Voorwoord

Inhoudstafel

Abstract	1
Inleiding	2
Methodologie	6
Resultaten	7
1 Dementie	7
1.1 Epidemiologie	7
1.2 Symptomatologie	7
1.3 Diagnose en differentiaaldiagnose	7
2 Depressie bij ouderen	8
2.1 Epidemiologie	8
2.2 Symptomatologie	9
2.3 Diagnose en differentiaaldiagnose	9
3 Depressie bij ouderen met dementie	9
3.1 Epidemiologie	9
3.1.1 Algemene prevalentie- en incidentiecijfers.	9
3.1.2 Is er een verschil tussen de prevalentie van depressie bij vasculaire dementie en bij Alzheimer dementie?	10
3.1.3 Is er een verschil tussen de prevalentie van depressie bij ouderen met dementie die thuis wonen en in een instelling verblijven?	11
3.2 Etiologie	12
3.2.1 Kan de depressie toe te schrijven zijn aan het feit dat de oudere beseft dat hij/zij dement wordt?	12
3.2.2 Andere mogelijke oorzaken en risicofactoren.	13
3.2.2.1 Apolipoproteïne E, een gezamenlijke risicofactor?	13
3.2.2.2 Cerebrovasculaire ziekten, een mediator van het verband tussen depressie en dementie?	14
3.2.2.3 Neurotransmitter disfunctie.	19
3.2.2.3.1 Serotonine	20
3.2.2.3.2 Noradrenaline	20
3.2.2.3.3 Acetylcholine	22
3.2.2.3.4 Gamma-aminoboterzuur (GABA)	22
3.2.3 Hebben patiënten die één of meer depressies hebben doorgemaakt meer kans op het ontwikkelen van dementie?	22
3.3 Diagnose en differentiaaldiagnose	25
3.3.1 Diagnose “depressie bij dementie”	25
3.3.2 Differentiaaldiagnose	26
3.3.2.1 Dementie of depressie?	26
3.3.2.2 Pseudodementie	27
3.3.2.3 Delirium	27
3.3.2.4 Apathie of depressie?	28
3.4 Impact	29

3.4.1	Klinisch	29
3.4.2	Sociaal	29
3.4.2.1	Een grotere belasting voor de verzorgenden	29
3.4.2.2	Meer institutionalisatie	30
3.4.3	Economisch	30
3.5	Therapie	31
3.5.1	Niet-farmacologisch	31
3.5.1.1	Psychosociale methodes	31
3.5.1.2	Beweging	32
3.5.1.3	Elektroconvulsietherapie (ECT)	33
3.5.2	Farmacologisch	34
3.5.2.1	Monoamine oxidase inhibitoren (MAOI)	34
3.5.2.1.1	Werking	34
3.5.2.1.2	Effectiviteit	34
3.5.2.1.3	Veiligheid	34
3.5.2.1.4	Geschiktheid	35
3.5.2.2	Tricyclische antidepressiva (TCA)	35
3.5.2.2.1	Werking	35
3.5.2.2.2	Effectiviteit	35
3.5.2.2.3	Veiligheid	36
3.5.2.2.4	Geschiktheid	36
3.5.2.2.5	Prijs	36
3.5.2.3	Selectieve serotonine heropname inhibitoren (SSRI)	37
3.5.2.3.1	Werking	37
3.5.2.3.2	Effectiviteit	37
3.5.2.3.3	Veiligheid	38
3.5.2.3.4	Geschiktheid	39
3.5.2.4	Andere antidepressiva	39
3.5.2.4.1	Mianserine	39
3.5.2.4.2	Mirtazapine	40
	Discussie	41
	Referenties	46

Bijlage 1: Verschillen tussen het “depressief deficitair syndroom” en een organisch psycho-syndroom, c.q. een beginnende dementie.

Bijlage 2: DD depressie, delirium en dementie

Bijlage 3: Psychosociale methoden

Abstract

De laatste jaren is er een toegenomen interesse om onderzoek te verrichten naar depressie bij ouderen met dementie. Deze scriptie zal trachten aan te geven wat reeds geweten is omtrent dit onderwerp. Daarvoor werd via de elektronische databanken Pubmed en Medline de wetenschappelijke literatuur doorzocht.

In Europa lijdt gemiddeld 5 tot 10% van de 65-plussers aan dementie (de prevalentie stijgt, ook binnen deze groep, in functie van de leeftijd). Ongeveer een kwart hiervan maakt een depressie door. Depressie komt vaker voor bij ouderen met vasculaire dementie dan bij ouderen met dementie van het Alzheimerstype. Met de vergrijzing van de bevolking zal het aantal ouderen met dementie nog stijgen, met daarbij ook het aantal ouderen met dementie die een of meerdere episodes van depressie doormaken.

Omtrent de etiologie van depressie bij dementie wordt de toedracht van ziektebesef, apolipoproteïne E genotypes, vasculaire aandoeningen en stoornissen in bepaalde neurotransmittersystemen besproken. Bij sommigen is depressie prodromaal of een vroege manifestatie van dementie eerder dan een risicofactor voor het ontwikkelen van dementie.

Om de diagnose depressie te stellen bij ouderen met dementie kan gebruik gemaakt worden van verschillende meetinstrumenten zoals de Hamilton Depression Rating Scale (HDRS), de Cornell Scale for Depression in Dementia (CSDD), de Montgomery and Åsperg Depression Scale (MADRS) en de Geriatric Depression Scale (GDS). In de differentiaaldiagnose zijn depressie, dementie, pseudodementie, delirium en apathie te weerhouden.

Depressie bij dementie heeft een belangrijke impact op de functionele mogelijkheden van de patiënt, de psychische morbiditeit van de mantelzorger, het tijdstip van institutionalisatie en de directe en indirecte kosten verbonden aan de ziekte.

De behandeling van depressie bij dementie kan niet-farmacologisch of farmacologisch geschieden. Tot de niet-farmacologische behandelingen behoren psychosociale methoden, fysieke activiteit en elektroconvulsietherapie (ECT). Bij de farmacologische behandelingen worden de monoamine oxidase inhibitoren (MAOI), de tricyclische antidepressiva (TCA) en de selectieve serotonine heropname inhibitoren (SSRI) besproken.

Als besluit kan worden gesteld dat het onderzoek naar depressie bij ouderen met dementie in de lift zit. Er zijn al heel wat artikels gepubliceerd, maar er moet nog veel onderzoek gebeuren. Dit wordt ook aangegeven in deze scriptie.

Inleiding

Bevolkingsstatistieken van de voorbije jaren geven een trend aan van vergrijzing. Projecties naar de toekomst voorspellen dat deze vergrijzing zich nog verder zal doorzetten, met in de ontwikkelde landen vooral een evolutie van veroudering binnen de veroudering. Pacolet en collega's baseerden zich voor berekeningen omtrent de bevolkingsvooruitzichten voor 2000-2050 in België op cijfers van het Nationaal Instituut voor de Statistiek (NIS) en het federaal planbureau (FPB). Zij berekenden dat in een halve eeuw tijd het aantal 65-plussers met meer dan 65% zal stijgen en het aantal 80-plussers zal verdrievoudigen. Het aandeel van de oudsten binnen de leeftijdsgroep van de 65-plussers zal dus sterk toenemen. In 2050 zullen 58% van de 65-plussers ouder zijn dan 75 jaar. Het aandeel 80-plussers zal tussen 2000 en 2050 stijgen van 22% naar 40% en het aandeel 85-plussers van 10% naar 25% (Pacolet et al., 2005).

Een gevolg van de veroudering van de bevolking is de toename van de prevalentie van verscheidene chronische aandoeningen, o.a. hart- en vaatziekten, osteoarticulaire aandoeningen en neurodegeneratieve ziekten (Pacolet et al., 2005). Vooral het neurodegeneratieve ziektebeeld dementie, een belangrijke bron van invaliditeit en mortaliteit, krijgt de laatste jaren veel aandacht in de wetenschappelijke literatuur. Dementie kan men omschrijven als een verworven organische mentale stoornis, gekenmerkt door een verlies van cognitieve functies, waardoor men niet meer in staat is de normale dagelijkse bezigheden uit te oefenen. De meest gebruikte definitie voor dementie is die uit de *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders 4th Edition (DSM-IV)* van de American Psychiatric Association (1994). Om van dementie te kunnen spreken moet volgens de DSM-IV voldaan zijn aan volgende criteria:

- A. De ontwikkeling van multiple cognitieve stoornissen worden zichtbaar door beide volgende:
 1. Geheugenstoornissen (verminderd vermogen om nieuwe informatie in zich op te nemen of zich eerder ontvangen informatie te herinneren)
 2. Eén of meer van de volgende cognitieve stoornissen:
 - Afasie (taalstoornis)
 - Apraxie (verminderd vermogen om motorische activiteiten uit te voeren ondanks intacte motorische functies)
 - Agnosie (onvermogen objecten te herkennen of thuis te brengen ondanks intacte sensorische functies)

- Stoornis in uitvoerende functies (d.w.z. plannen maken, organiseren, gevolgtrekkingen maken, abstraheren)
- B. De cognitieve stoornissen in A1 en A2 veroorzaken elk een significante beperking in het sociaal of beroepsmatig functioneren en betekenen een significante beperking t.o.v. het vroegere niveau van functioneren.
- C. Het beloop wordt gekenmerkt door een geleidelijk begin en progressieve cognitieve achteruitgang.
- D. De stoornissen komen niet uitsluitend voor tijdens het beloop van een delirium.
- E. De stoornis is niet eerder toe te schrijven aan een andere As I stoornis (bvb. Depressieve stoornis, Schizofrenie)

In de DSM-IV wordt een onderscheid gemaakt tussen dementie met vroeg begin (vóór de leeftijd van 65 jaar) en dementie met laat begin (na de leeftijd van 65 jaar). In deze scriptie zal enkel ingegaan worden op dementie met laat begin, dus dementie bij ouderen.

Waar vroeger de aandacht vooral ging naar de cognitieve symptomen van dementie, schenkt men in de literatuur de laatste jaren ook veel aandacht aan de gedragsstoornissen en psychologische symptomen bij dementie (*Behavioral and psychological symptoms in dementia, BPSD*). Deze kunnen gedefinieerd worden als tekenen en symptomen van gestoorde perceptie, gedachten, stemming of gedrag die frequent voorkomen bij patiënten met dementie (Finkel et al., 1997). Dit symptomencomplex zorgt voor extra lijden, vroegtijdige institutionalisatie, toename van de kosten van de verzorging en significant verlies van levenskwaliteit van de patiënt en van zijn of haar familie en verzorgers. Deze scriptie zal handelen over een belangrijk element van deze gedragsstoornissen en psychologische symptomen, met name de depressieve stoornissen bij dementie.

Evenals dementie wordt depressie het best gedefinieerd aan de hand van criteria gepubliceerd door de American Psychiatric Association in de *DSM-IV* (1994). Daarbij maakt men een onderscheid tussen verschillende types van depressie, afhankelijk van de duur, de ernst en het recidiveren van de depressieve episodes: de depressieve stoornis (eenmalig of recidiverend), de dysthyme stoornis en de depressieve stoornis, niet anderszins omschreven.

De depressieve stoornis (Major Depressive Disorder) bestaat uit één (eenmalige depressieve stoornis) of meerdere (recidiverende depressieve stoornis) depressieve episodes (Major Depressive Episodes). Van een depressieve episode kan men spreken als voldaan is aan de volgende criteria:

- A. Minstens vijf van de volgende symptomen moeten binnen dezelfde periode van twee weken aanwezig zijn en een verandering betekenen ten opzichte van eerder

functioneren; minstens één van de symptomen is ofwel (1) een depressieve stoornis of somberheid, ofwel (2) een verlies van interesse of plezier.

1. Depressieve stemming of somberheid gedurende het grootste deel van de dag, bijna elke dag, aangegeven door subjectieve mededelingen of geobserveerd door anderen.
 2. Duidelijke vermindering van interesse of plezier in alle of bijna alle activiteiten gedurende het grootste deel van de dag, bijna elke dag (aangegeven door subjectieve mededelingen of geobserveerd door anderen en omschreven als een bijna voortdurende lusteloosheid).
 3. Duidelijk gewichtsverlies of –toename zonder dat een dieet gevolgd wordt (meer dan 5% van het lichaamsgewicht in één maand) of bijna elke dag afgenomen of toegenomen eetlust.
 4. Slapeloosheid of overdreven slaperigheid, bijna elke dag.
 5. Psychomotorische agitatie of remming, bijna elke dag (waarneembaar door anderen, en niet alleen maar een subjectief gevoel van rusteloosheid of vertraagdheid).
 6. Moeheid of verlies van energie, bijna elke dag.
 7. Gevoelens (die waanachtig kunnen zijn) van waardeloosheid of buitensporige of onterechte schuldgevoelens, bijna elke dag.
 8. Verminderd vermogen tot nadenken of concentratie of besluiteloosheid, bijna elke dag (subjectief vermeld of geobserveerd door anderen).
 9. Terugkerende gedachte aan de dood, terugkerende zelfmoordgedachten zonder dat er specifieke plannen zijn gemaakt, een zelfmoordpoging of een specifiek plan om zelfmoord te plegen.
- B. De symptomen voldoen niet aan de criteria voor een gemengde episode (periode waarin zowel de manische als depressieve symptomen tegelijk voorkomen).
- C. De symptomen veroorzaken duidelijk lijden of veranderingen van het functioneren op sociaal, beroepsmatig of ander belangrijk gebied.
- D. De symptomen zijn niet het gevolg van de directe fysiologische effecten van een middel (bvb. drug, geneesmiddel) of een somatische aandoening (bvb. hypothyreoïdie).
- E. De depressieve symptomen zijn niet eerder toe te schrijven aan een rouwproces. Dat wil zeggen, na het verlies van een dierbaar persoon zijn de symptomen langer aanwezig dan twee maanden of worden zij gekarakteriseerd door duidelijke

functionele beperkingen, ziekelijke preoccupatie met gevoelens van waardeloosheid, zelfmoordgedachten, psychotische symptomen of psychomotorische remming.

De dysthyme stoornis karakteriseert zich door een depressieve stemming het grootste deel van de dag, meer dagen wel dan niet, gedurende minstens twee jaar. De symptomen zijn minder ernstig dan die van de majeure depressieve stoornis.

De categorie ‘depressieve stoornissen, niet anderszins omschreven’ omvat stoornissen met depressieve kenmerken die niet voldoen aan de criteria van een majeure depressieve stoornis, dysthyme stoornis of aanpassingsstoornis met depressieve stemming. Een voorbeeld hiervan is de premenstruele dysfore stoornis.

Verder wordt soms de term ‘beperkte depressieve stoornis’ (Minor Depressive Disorder) gebruikt om de symptomen te beschrijven die zich onder de grenswaarde voor de majeure depressieve stoornis bevinden. Deze categorie werd echter niet opgenomen in de DSM-IV.

In deze scriptie zal eerst beknopt de epidemiologie, symptomatologie en diagnosestelling besproken worden van dementie enerzijds en depressie bij ouderen anderzijds.

Vervolgens zal de epidemiologie van depressie bij ouderen met dementie besproken worden. Hierbij wordt nagegaan welke de prevalentie en welke de incidentie is van depressie bij ouderen met dementie, of er een verschil is in het aandeel depressieve patiënten bij de verschillende soorten dementie en of er een verschil in prevalentie is tussen patiënten die thuis of in een RVT wonen.

Verder zal onderzocht worden of de depressie te wijten is aan het feit dat de oudere met dementie beseft dat hij/zij dement wordt. Tevens zal gezocht worden naar andere mogelijke oorzaken en risicofactoren voor depressie bij ouderen met dementie. Aanvullend zal nagegaan worden of patiënten die een of meerdere depressies hebben doorgemaakt meer kans maken op het ontwikkelen van dementie.

Een volgende onderzoeksvraag is hoe men de diagnose depressie bij ouderen met dementie het beste kan stellen. Hierbij zal de symptomatologie van depressie bij dementie besproken worden en zal dieper ingegaan worden op de differentiaaldiagnose.

De klinische, sociale en economische impact van depressie bij ouderen met dementie op de patiënt, zijn of haar familie en de gemeenschap zal tevens nagegaan worden.

Ten slotte zullen de verschillende behandelingsmogelijkheden besproken worden.

In de discussie zullen de resultaten geïnterpreteerd worden en zal getracht worden aan te geven waar nog meer onderzoek naar dient te gebeuren betreffende het thema van deze scriptie.

Methodologie

Via de elektronische databanken Pubmed en Medline werden artikels gezocht d.m.v. combinaties van de volgende zoektermen: *elderly, dementia, Alzheimer's disease, vascular dementia, depression, major depression, depressive symptoms, awareness, epidemiology, prevalence, incidence, diagnosis, etiology, pathophysiology, neuropsychiatry, neurobiology, symptoms* en *treatment*. De zoekactie werd gelimiteerd zodat enkel Engelstalige artikels gepubliceerd tussen 1996 en 2006 in aanmerking kwamen. Op basis van de titels en abstracts van de verkregen literatuur werden relevante originele artikels van verschillende niveaus van wetenschappelijke evidentie (meta-analyses, gerandomiseerde gecontroleerde trials, systematische reviews en opinies van experts) geselecteerd. De referentielijsten van de gevonden artikels werden vervolgens doorzocht naar verdere mogelijk relevante artikels.

Resultaten

1 Dementie

1.1 Epidemiologie

De *prevalentie* van dementie neemt exponentieel toe in functie van de leeftijd. Bij personen jonger dan 60 jaar bedraagt de prevalentie wereldwijd 0,3 tot 0,7 per 100 personen. Bij personen ouder dan 95 jaar bedraagt deze 42,3 tot 68,3 per 100 personen (Fratiglioni et al., 1999). Berr en collega's publiceerden gelijkaardige prevalentiecijfers op Europees niveau en vermelden een gemiddelde prevalentie van 5,9% tot 9,4% bij 65-plussers (Berr et al., 2005).

In de meeste Westerse landen is dementie van het Alzheimerstype de meest voorkomende vorm van dementie met 50% tot 70% van alle gevallen. Op de tweede plaats komt vasculaire dementie (vroeger multi-infarct dementie genoemd) met 20% tot 30% van de totale prevalentie van dementie (Fratiglioni et al., 1999). Andere oorzaken zijn minder prevalent.

Net zoals de prevalentie neemt ook de *incidentie* van dementie toe in functie van de leeftijd. Deze varieert van 0,8 tot 4,0 per 1000 personen in de groep van 60 tot 64 jaar en bereikt cijfers van 49,8 tot 135,7 per 1000 personen ouder dan 95 jaar (Fratiglioni et al., 1999).

1.2 Symptomatologie

Naast geheugenstoornissen komen ook andere cognitieve stoornissen voor, zoals afasie, apraxie, agnosie en stoornissen in uitvoerende functies (*DSM-IV*). Andere symptomen behoren tot de groep 'gedragsstoornissen en psychologische symptomen bij dementie' (*Behavioral and psychological symptoms in dementia, BPSD*). Hierin kunnen volgens Mirakhur et al. (2004) 4 clusters onderscheiden worden: stemmingsstoornissen (depressie/dysforie, angst, prikkelbaarheid/labiliteit en agitatie/agressie), fysische gedragsstoornissen (apathie, afwijkend motorisch gedrag, slaapstoornissen en eetstoornissen), psychotische symptomen (delusies en hallucinaties) en hypomane symptomen (ontremming en opgetogenheid/euforie).

1.3 Diagnose en differentiaaldiagnose

De *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders 4th Edition (DSM-IV)* van de American Psychiatric Association (1994) geeft de diagnostische criteria voor dementie weer.

Om de diagnose dementie te stellen moet dus een zorgvuldige anamnese afgenomen worden, zowel van de patiënt zelf als van een betrouwbare informant, eventueel met behulp van gestandaardiseerde meetinstrumenten. Zo worden cognitieve stoornissen nagevraagd met de 'Informant Questionnaire on Cognitive Decline in the Elderly'. Gedragsstoornissen worden nagevraagd met behulp van de 'Neuropsychiatric Inventory' (NPI) of de 'Behave-AD' en de impact van de cognitieve stoornissen en gedragsstoornissen op het functioneren ten slotte met de 'Blessed Dementia Scale', de 'Functional Activity Questionnaire' of de 'Instrumental Activities of Daily Living Scale' (Ross and Bowen, 2002).

De oudere wordt vervolgens aan een test onderworpen om zijn of haar mentale status na te gaan. De meest gebruikte test is de Mini-Mental State Examination (MMSE). Bijkomend kunnen neurologische beeldvorming en laboratoriumtests aangevraagd worden (Ross and Bowen, 2002).

Dementie wordt het meest verward met depressie, milde cognitieve achteruitgang en delirium (Insel and Badger, 2002).

2 Depressie bij ouderen

2.1 Epidemiologie

Prevalentiecijfers betreffende depressieve stoornissen bij ouderen zijn zeer uiteenlopend en variëren van 2,8% tot 35% (Mecocci, 2004). Deze variatie is te wijten aan methodologische verschillen tussen de studies, bvb. verschillen in diagnostische criteria voor depressie, setting, geografisch gebied of sociodemografische karakteristieken van de bestudeerde steekproef.

Van de ouderen lijdt 13,5% aan een klinisch relevant depressief syndroom, vooral vrouwen. De beperkte depressieve stoornis komt vaker voor dan de majeure depressieve stoornis (9,8% tegenover 1,8%). Depressieve symptomen, ongeacht deze geassocieerd zijn met een depressief syndroom dat voldoet aan gestandaardiseerde criteria, zouden bij 58% van de oudere vrouwen en 34% van de oudere mannen voorkomen (Mecocci, 2004).

Over de prevalentie van depressie in de verschillende leeftijdsintervallen bij de ouderen is er geen eenduidigheid. Sommige auteurs vinden een hogere prevalentie bij ouderen van 65 tot 74 jaar, anderen vinden dat de leeftijdsgroep van 75 tot 80 jaar de hoogste prevalentie kent, en ook over de prevalentie bij ouderen na 95 jaar is er discussie (Mecocci, 2004).

De prevalentie van de depressieve stoornis is afhankelijk van de setting waarin de studie werd uitgevoerd. In de gemeenschap is de prevalentie 3% tot 5%, in de eerstelijnsgezondheidszorg 5% tot 10% en in instellingen 10% tot 14% (Mecocci, 2004).

De *incidentie* van depressie in de oudere bevolking bedraagt 0,15% per jaar. Deze zou na de leeftijd van 70 tot 85 jaar verdubbelen (Alexopoulos, 2005).

2.2 Symptomatologie

Bij ouderen met depressie staan niet zozeer de psychologische symptomen op de voorgrond (zie *DSM-IV* criteria in de inleiding), maar eerder de somatische symptomen. Deze symptomen zijn o.a. asthenie, hoofdpijn, palpitations, duizeligheid, buikpijn, kortademigheid, rugpijn en gastro-intestinale symptomen zoals constipatie. De interpretatie van deze symptomen is dikwijls moeilijk omwille van de comorbiditeit bij oudere personen. Zo worden tot 50% van de gevallen van depressie niet herkend (Mecocci et al., 2004).

2.3 Diagnose en differentiaaldiagnose

Om de diagnose depressie te kunnen stellen, moet de patiënt aan een aantal criteria beantwoorden. De meest gebruikte criteria zijn die van de American Psychiatric Association in de *DSM-IV* (1994). Andere veelgebruikte criteria zijn opgesteld door de wereldgezondheidsorganisatie in de *International Classification of Diseases, 10th edition* (ICD-10, 1992) (Alexopoulos, 2005).

In klinische studies wordt gebruik gemaakt van volgende meetinstrumenten: Hamilton Depression Rating Scale (HDRS), Geriatric Depression Scale (GDS), Cornell Scale for Depression in Dementia (CSDD), Beck Depression Inventory (BDI), General Health Questionnaire (GHQ), Montgomery-Asberg Depression Rating Scale (MADRS) e.a. (Katz, 1998; Purandara et al., 2001)

Depressie bij ouderen kan verward worden met dementie, milde cognitieve achteruitgang en delirium (Insel and Badger, 2002).

3 Depressie bij ouderen met dementie

3.1 Epidemiologie

3.1.1 Algemene prevalentie- en incidentiecijfers.

De *prevalentie* van depressie bij ouderen met dementie varieert sterk in de literatuur. De meeste studies wijzen echter in de richting van 20% (Ballard et al., 1996).

Volgens Ballard en collega's lijdt 25,0% van de ouderen met dementie aan een depressieve stoornis op basis van de Research Diagnostic Criteria (RDC major depression) en 27,4% aan

een beperkte depressieve stoornis (RDC minor depression). In de studie waaruit deze cijfers stammen, werden 124 ouderen beoordeeld met een gemiddelde leeftijd van 79,6 jaar. Zij leden aan milde tot matige dementie volgens de DSM-III-R criteria (Ballard et al., 1996).

De *incidentie* van depressie bij ouderen met dementie is nog niet voldoende bestudeerd. De enige bruikbare studie geeft een jaarlijkse incidentie weer van 6,4% (Payne et al., 2002). Dit cijfer beschrijft de incidentie van depressie (CSDD > 12) bij ouderen met dementie die in een instelling gespecialiseerd in de zorg voor ouderen met dementie verblijven.

3.1.2 Is er een verschil tussen de prevalentie van depressie bij vasculaire dementie en bij Alzheimer dementie?

Patiënten met vasculaire dementie lijden significant meer aan een depressieve stoornis dan patiënten met Alzheimer dementie (45% tegenover 17%). Dit geeft een odds ratio van 3,98 met een 95% betrouwbaarheidsinterval van 1,40 tot 11,25 (Ballard et al., 1996).

Een andere cross-sectionele studie met een grotere steekproef, 621 ouderen uit de populatie, geeft prevalentiecijfers weer van 21,2% voor depressie bij vasculaire dementie en 3,2% voor depressie bij Alzheimer dementie (Newman, 1999). Dit geeft een odds ratio van 8,2 met een 95% betrouwbaarheidsinterval van 1,7 tot 40,2. De lagere prevalentiecijfers kunnen volgens de auteur niet toegeschreven worden aan ontbrekende gegevens of aan het gebruik van andere diagnostische criteria. Dit zou volgens hem de mogelijkheid kunnen steunen dat de prevalentie van depressie bij ouderen met Alzheimer dementie in de algemene bevolking lager is dan wat in vroegere studies in klinische settings geobserveerd werd.

De maandelijkse prevalentie van depressie bij ouderen met vasculaire dementie is significant hoger dan bij ouderen met Alzheimer dementie (Ballard et al., 2000). Voor ouderen met vasculaire dementie bedraagt de maandelijkse prevalentie 19% (DSM-III-R) en 22% (Cornell Depression Scale). Bij Alzheimer dementie bedraagt deze prevalentie 8% (DSM-III-R) en 7% (Cornell Depression Scale). Dit geeft een odds ratio van 2,8 met een 95% betrouwbaarheidsinterval van 1,1 tot 7,0.

Ook de prevalentie van depressie sinds het begin van de dementie is significant hoger bij ouderen met vasculaire dementie (Ballard et al., 2000). Ouderen met vasculaire dementie maakten in 36% van de gevallen een depressieve stoornis (DSM-III-R) door sinds het begin van de dementie. Bij ouderen met Alzheimer dementie was dit slechts 22%. Dit geeft een odds ratio van 2,0 met een 95% betrouwbaarheidsinterval van 1,1 tot 3,9.

Bij ouderen met vasculaire dementie heeft 15% een depressieve episode doorgemaakt die langer dan 6 maanden duurde, bij ouderen met Alzheimer dementie was dit 9%. Dit geeft een

odds ratio van 1,9 met een 95% betrouwbaarheidsinterval van 0,7 tot 4,7 en kan dus niet significant verschillend genoemd worden tussen beide soorten dementie (Ballard et al., 2000).

3.1.3 Is er een verschil tussen de prevalentie van depressie bij ouderen met dementie die thuis wonen en in een instelling verblijven?

Silvestri en collega's vergelijken prevalentiegegevens tussen een groep poliklinische patiënten en een groep ouderen die langdurig opgenomen zijn (bvb. in een RVT). De prevalentie van een cognitieve afwijking ($MMSE \leq 23$) bij de poliklinische patiënten is 50% en bij de opgenomen patiënten 83,9%. Dit verschil is klinisch significant ($p < 0,05$). Ook de prevalentie van depressieve symptomen ($GDS \geq 14$) is significant verschillend tussen beide groepen ($p < 0,05$). In de groep van de poliklinische patiënten heeft 26,9% depressieve symptomen, in de groep van de opgenomen patiënten heeft 51,7% depressieve symptomen. Deze laatste twee cijfers liggen in realiteit waarschijnlijk nog hoger, aangezien personen die reeds antidepressiva namen, werden geëxcludeerd en aangezien de afkapwaarde van de GDS op 14 werd gelegd in plaats van op 11. Ook dient opgemerkt te worden dat 28,5% van de langdurig opgenomen patiënten een cerebrovasculaire aandoening in de voorgeschiedenis had, tegenover 15,4% van de poliklinische patiënten (Silvestri et al., 2001). Bij langdurig opgenomen patiënten is er dus een hogere prevalentie van cognitieve afwijkingen enerzijds en depressieve symptomen anderzijds. Uit deze studie kan echter niets gezegd worden met betrekking tot de prevalentie van depressie bij ouderen met dementie.

Volgens Payne en collega's is de prevalentie van depressie het hoogst bij de opname in een instelling die gespecialiseerd is in de zorg voor ouderen met dementie, namelijk 19,9%. Nadien daalt de prevalentie tot 6,0% na zes maanden en tot 4,5% na twaalf maanden. Daarbij is de jaarlijkse incidentie van depressie in deze studie 6,4% en het aandeel ouderen met dementie die depressief blijven of recidiveren 13,8%. De hoge prevalentie bij opname zou te maken kunnen hebben met het feit dat depressie bij ouderen met dementie een voorname reden is voor institutionalisatie. De daling in de prevalentie van depressie gedurende het jaar na de opname kan verschillende verklaringen hebben. Een eerste is dat ouderen met een depressie een gepaste antidepressieve behandeling genieten in een instelling. Een tweede verklaring ligt in het feit dat de omgeving in een instelling gestructureerd is en waarschijnlijk ook minder gecompliceerd is dan thuis. Ten derde zou de hoge prevalentie bij opname te wijten kunnen zijn aan een aanpassingsreactie aan de nieuwe omgeving die na verloop van tijd neutraliseert (Payne et al., 2002).

3.2 Etiologie

3.2.1 Kan de depressie toe te schrijven zijn aan het feit dat de oudere beseft dat hij/zij dement wordt?

Intuïtief zou men kunnen aannemen dat naarmate de oudere zich meer bewust is van het feit dat hij of zij aan dementie lijdt er een hoger risico bestaat dat hij of zij een depressie doormaakt. Vooraleer echter verder in te gaan op onderzoek dat deze hypothese toetst, wordt een algemeen woordje over ziektebesef bij dementie geplaatst.

Ziektebesef bij dementie heeft geen duidelijke definitie. Het kan zijn dat patiënten zich bewust zijn van één deel van het ziekteproces zoals geheugenstoornissen, maar niet van de andere aspecten zoals de achteruitgang van de activiteiten van het dagelijks leven of de gedragsstoornissen en psychologische stoornissen. In het merendeel van de studies wordt niet verder ingegaan op deze deelaspecten. “Ziektebesef” wordt aldus als algemene noemer aanzien (Aalten et al., 2005).

Degelijk onderzoek naar ziektebesef bij de verschillende soorten dementie ontbreekt. Volgens Mullen en Howard (1996) hebben patiënten met dementie van het Alzheimer type minder besef van hun ziekte dan patiënten met vasculaire dementie. Aalten et al. (2005) weerleggen deze bevindingen echter. In de studies waarop Mullen and Howard zich in hun review baseren wordt om de diagnose vasculaire dementie te stellen gebruik gemaakt van diagnostische criteria waarin een item “bewaarde personaliteit” voorkomt. Dit zou impliceren dat de patiënt nog een intact ziektebesef heeft, en dus sowieso beter scoort voor ziektebesef dan ouderen met dementie van het Alzheimerstype.

Het verband tussen ziektebesef en factoren zoals leeftijd, geslacht, opleiding en duur van de ziekte, blijft eveneens onduidelijk (Aalten et al., 2005; Mullen and Howard, 1996¹). Er bestaat echter wel eensgezindheid over het feit dat het ziektebesef daalt naarmate de ziekte verergert en er achteruitgang is in het dagelijks functioneren.

De belasting van de verzorgers neemt toe naarmate de oudere zich minder bewust is van zijn of haar ziekte toestand (Aalten et al., 2005; Mullen and Howard, 1996). Immers, patiënten die niet beseffen dat ze aan dementie lijden, weigeren dikwijls behandeling omdat ze naar eigen zeggen “niet ziek zijn”. Ook lopen zijzelf en hun omgeving gevaar doordat ze situaties niet juist kunnen inschatten.

¹ Mullen and Howard (1996) vonden tussen ziektebesef en geslacht wel een verband, maar baseerden zich hiervoor op slechts één studie. Aalten et al. (2005) baseerden zich op diezelfde studie plus nog drie andere studies.

Patiënten die wel gebreken in hun functioneren gewaar worden, consulteren dikwijls zelf een dokter. Ze kunnen een verminderde levenskwaliteit hebben en emotioneel reageren. Dit brengt ons terug bij de eerder vernoemde hypothese dat naarmate er meer ziektebesef is bij dementie, er een hoger risico op depressie zou zijn. Deze hypothese werd in een aantal studies bevestigd (Mullen and Howard, 1996), andere studies konden de hypothese niet bevestigen (Padoani et al., 2001) en nog andere studies vonden dat een hogere graad van ziektebesef gecorreleerd is aan milde depressie of aan de dysthyme stoornis maar niet aan majeure depressie (Aalten et al, 2005).² Kashiwa et al. (2005) vonden in een cross-sectionele studie dezelfde bevindingen als Aalten en zijn collega's in hun review.

Volgens Aalten et al. (2005) is het mogelijk dat de tegenstrijdige resultaten in de literatuur te maken hebben met het gebruik van verschillende diagnostische criteria of meetinstrumenten om depressie vast te stellen. Immers, studies die de dysthyme stoornis of depressieve symptomen als uitkomst gebruikten, vonden positieve associaties met ziektebesef, maar studies die majeure depressie volgens DSM-III-R als uitkomst gebruikten, vonden geen associatie. Deze bevinding zou de hypothese kunnen steunen dat de dysthyme stoornis een emotionele reactie is van ouderen die zich bewust zijn van hun (cognitieve) beperkingen. Immers, milde depressie zou eerder geassocieerd zijn met psychologische factoren. Majeure depressie daarentegen zou sterker gerelateerd zijn aan biologische risicofactoren, zoals een verstoring van het stress-regulatiesysteem.

Spitznagel et al. (2006) menen de discrepanties in de literatuur te kunnen verklaren door een verschillende samenstelling wat betreft de mate van cognitieve reserve van de proefpersonen. Depressieve symptomen en ziektebesef waren namelijk positief gecorreleerd bij ouderen met een hoge mate, maar niet bij ouderen met een lage mate van cognitieve reserve. Een mogelijke verklaring hiervoor is dat ouderen met beter bewaarde cognitieve mogelijkheden actiever zijn. Aangezien ze meer uitdagingen aangaan, zullen ze vaker op hun grenzen botsen. Hierdoor raken ze gefrustreerd en beseffen ze des te meer hun beperkingen, wat tot depressieve symptomen kan leiden. Bovendien zullen de ouderen uit deze groep een betere psychologische analyse van zichzelf kunnen maken, wat mee tot de depressie kan leiden.

3.2.2 Andere mogelijke oorzaken en risicofactoren.

3.2.2.1 *Apolipoproteïne E, een gezamenlijke risicofactor?*

² Op te merken is dat de review van Aalten en collega's uit 2005 recenter is en dus op meer studies gebaseerd is dan die van Mullen and Howard uit 1996 en dat het artikel van Padoani et al. (2001) een zeer kleine steekproef (slechts 24 personen) omvat.

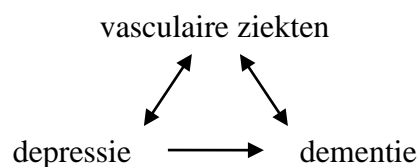
Apolipoproteïne E (ApoE) genotypes beïnvloeden het risico op de ziekte van Alzheimer. Het risico zou stijgen met het aantal ε4 allelen. Over de associatie tussen ApoE genotypes en depressie bestonden er initieel tegenstrijdige resultaten. Later hebben de meeste studies echter geen associatie kunnen aantonen tussen ApoE genotypes en depressie bij ouderen met de ziekte van Alzheimer (Meeks et al., 2006). Ter illustratie worden twee studies besproken.

Forsell et al. (1997) toonden bij personen ouder dan 75 jaar een associatie aan tussen dementie en ApoE genotypes enerzijds (de prevalentie van dementie steeg met het aantal ε4 allelen) en tussen dementie en depressie anderzijds (depressie werd gediagnosticeerd bij 11.4% van de ouderen met dementie versus 3.5% van de ouderen zonder dementie). Er kon echter geen associatie aangetoond worden tussen depressie en ApoE genotypes.

Scarmeas et al. (2002) vonden geen significante associatie tussen het ApoE genotype en de incidentie van depressie bij ouderen met de ziekte van Alzheimer. Deze studie is prospectief en werd voor mogelijke confounders (zoals geslacht en opleiding) gecontroleerd. Er werd echter geen gestandaardiseerd meetinstrument gebruikt om depressie vast te stellen, de resultaten zijn niet generaliseerbaar naar alle patiënten met de ziekte van Alzheimer (enkel voor blanke patiënten die naar een gespecialiseerd centrum werden doorverwezen) en de steekproef van 87 patiënten heeft niet genoeg power om associaties aan te tonen.

3.2.2.2 *Cerebrovasculaire ziekten, een mediator van het verband tussen depressie en dementie?*

Alexopoulos (2003) meent dat er verschillende relaties bestaan tussen vasculaire ziekten, depressie en dementie. Er zou een reciproke relatie bestaan tussen vasculaire ziekten en depressie enerzijds en tussen vasculaire ziekten en dementie anderzijds. Bijkomend zou er een enkele weg van depressie naar dementie bestaan die niet via de vasculaire aandoeningen verloopt.



Depressie → dementie

De mechanismen waardoor depressie het ontstaan van dementie via deze rechtstreekse weg zou bevorderen, zijn nog niet volledig bekend. Observaties suggereren dat de biologische veranderingen die optreden tijdens depressie tot hersendefecten leiden. Er is een reductie vastgesteld in het volume van de subgenuale prefrontale cortex, van regio's van de

orbitofrontale en dorsolaterale cortex en van de hippocampus. Excessieve secretie van glucocorticoiden en andere stressgerelateerde hormonen reduceren neurotrofische factoren, verhinderen neurogenese en zouden de kwetsbaarheid aan vasculaire veranderingen en amyloïdneerslag verhogen, zodat het ontstaan van dementie versneld wordt (Alexopoulos, 2003).

Vasculaire ziekten ↔ depressie

Dat er een verband bestaat tussen vasculaire aandoeningen en depressie is bewezen. Depressie kan aan vaatziekten voorafgaan, kan ze sneller doen ontstaan of kan erop volgen.

Alexopoulos (2003) geeft in zijn review aan dat bij patiënten met hypertensie, aandoeningen van de coronairen, myocardinfarct en vasculaire dementie vaak een hogere prevalentie van depressie bestaat. Zo heeft één op vijf patiënten onmiddellijk na een acuut myocardinfarct of bij een diagnostische hartkatheterisatie een majeure depressie. Nog eens één op vijf heeft bij deze gebeurtenissen een milde depressie. Eén op drie patiënten ontwikkelt een majeure depressie binnen de 12 maanden na een myocardinfarct en ook bij een CVA is depressie een veel voorkomende complicatie. Camus et al. (2004) beschrijven in hun review eveneens de bewezen relatie van depressie volgend op vasculaire aandoeningen.

Ook de omgekeerde relatie, namelijk dat depressie het risico op vasculaire aandoeningen verhoogt, wordt door beide reviews beschreven. Depressie is een onafhankelijke risicofactor voor hartfalen en voor overlijden na een myocardinfarct (Camus et al., 2004). Verschillende studies konden aantonen dat een depressie of depressieve symptomen in iemands voorgeschiedenis sterk gerelateerd zijn met een daaropvolgende ontwikkeling van ischemisch hartlijden en myocardinfarct. Het risico op myocardinfarct blijft significant verhoogd tot 10 jaar na het begin van de eerste episode van depressie. Patiënten met een depressie hebben binnen een periode van 10 jaar ook 2.7 keer meer kans op het doormaken van een ischemische cerebrovasculaire aandoening.

Hypothesen over de mechanismen die het verband tussen vasculaire aandoeningen en depressie kunnen verklaren, zijn legio. Ze kunnen onderverdeeld worden in drie groepen. De eerste groep omvat hypothesen die depressie als een direct gevolg van de vaatziekte, in het bijzonder cerebrale arteriosclerose, aanzien. De tweede groep omvat hypothesen waarbij depressie rechtstreeks het cardiovasculair systeem aantast. De derde groep hypothesen gaat ervan uit dat depressie en cardiovasculaire ziekten een gemeenschappelijk pathofysiologisch proces delen. Een coëxistentie van de mechanismen is ook mogelijk (Camus et al., 2004).

Twee hypothesen die depressie aanzien als een rechtstreeks gevolg van cerebrale arteriosclerose kunnen volgens Camus et al. (2004) omschreven worden als het “structureel model” en het “cytokine-gemedieerd model”.

Het structureel model suggereert dat depressie een rechtstreeks gevolg is van subcorticale hersenletsels, in het bijzonder door middel van de rechtstreekse impact van kleine vasculaire lesies op strategische hersengebieden (Camus et al., 2004; De Groot et al., 2000). De onderbreking van de striato-pallido-thalamo-corticale wegen lijkt de meest plausibele hypothese (Camus et al., 2004; Alexopoulos et al., 1997).

Het cytokine-gemedieerd model stelt dat arteriosclerose het centraal monoaminesysteem stimuleert door verhoogde bloedspiegels van ischemie-geïnduceerde inflammatoire markers. Wanneer dit over een langere periode aanhoudt, kan de stimulatie leiden tot monoamine-gemedieerde neuronale toxiciteit en verminderde monoaminefunctie, leidend tot depressie (Camus et al., 2004).

Om te verklaren **hoe depressie rechtstreeks het cardiovasculair systeem kan aantasten**, bestaan er verschillende hypothesen (Camus et al., 2004).

Ten eerste is het zo dat depressieve patiënten er een *ongezondere levensstijl* op na houden. Ze roken meer, zijn eerder sedentair, hun voeding is meestal niet gevarieerd en ze zijn minder therapietrouw. Al deze factoren dragen bij tot een verhoogd cardiovasculair risicoprofiel.

Een tweede hypothese heeft te maken met de *persoonlijkheidstrekken* van een patiënt met depressie. Personen met een type A gedrag (meestal workaholics, gekenmerkt door competitiviteit en hostiliteit) hebben een verhoogd risico op coronairlijden. Het effect op het cardiovasculair systeem kan echter ook toegeschreven worden aan andere psychosociale factoren of een ongezonde levensstijl (zie hierboven).

Een derde hypothese is dat de *antidepressieve medicatie* betrokken is bij het ontstaan van cardiale events. Tricyclische antidepressiva en in mindere mate selectieve serotonine heropname inhibitoren vertonen immers cardiotoxische neveneffecten. Bovendien modiëren antidepressiva de arteriële endotheliale functie en kunnen ze insulineresistentie induceren, wat patiënten vatbaarder maakt voor vasculaire aandoeningen.

Een vierde belangrijke hypothese heeft te maken met de *hypothalame-hypofysaire-adrenocorticale as*. Hyperactiviteit van deze as is bij patiënten met een depressie in tal van studies geobserveerd. Een verhoogde CRF concentratie in cerebrospinaal vocht, geen onderdrukking van de cortisolsecretie na dexamethasonoediening en een overexpressie van hypothalame CRF neuronen zijn goed gedocumenteerd. Corticosteroiden induceren hypercholesterolemie, hypertriglyceridemie, hypertensie en hebben een effect op vasculaire

endothelcellen. Vasculaire aandoeningen kunnen bijgevolg gemakkelijk ontstaan. Zeer interessant is dat de hypersecretie van glucocorticoiden ook een belangrijke rol speelt in hippocampale celdood. Dit zou de hoge prevalentie van cognitieve gebreken en het verhoogd risico op de ontwikkeling van dementie kunnen verklaren bij ouderen met een depressie.

Een vijfde hypothese heeft te maken met *veranderingen in het evenwicht tussen orthosympathicus en parasympathicus* die geobserveerd werd bij patiënten met een depressie. Dit veranderd evenwicht zou het risico op ritmestoornissen doen toenemen.

Een zesde hypothese ten slotte, suggereert dat *depressie het ischemie-geïnduceerd inflammatoir proces in stand houdt* of zelfs verergert eens het proces gestart is.

De derde en laatste groep hypothesen gaat ervan uit dat **depressie en cardiovasculaire ziekten een gemeenschappelijk pathofysiologisch proces** delen (Camus et al., 2004).

Bij depressie is er een *disfunctie in de neurotransmissie van serotonine*. Serotonine wordt echter ook vrijgesteld door trombocyten, waardoor plaatjesaggregatie en vasoconstrictie kunnen optreden. Serotonine-gemedieerde plaatjesactivatie is aldus een plausibel pathofysiologisch proces dat depressie en vasculaire aandoeningen met elkaar verbindt.

Andere gemeenschappelijke processen zijn nog andere abnormaliteiten in de endotheliale functie, een tekort aan essentiële vetzuren en bepaalde genetische factoren.

Vasculaire ziekten ↔ dementie

Het verband tussen vasculaire ziekten en dementie is eveneens gedocumenteerd. De term vasculaire dementie spreekt eigenlijk al voor zich. Vasculaire dementie includeert verschillende klinische vormen van dementie die veroorzaakt worden door ischemische of hemorragische cerebrovasculaire ziekten of door ischemisch-hypoxische hersenletsels van cardiovasculaire origine (Román, 2002). Er bestaan verschillende subtypes van vasculaire dementie, elk met hun eigen karakteristiek patroon van neuropsychologische stoornissen naargelang de lokalisatie en de uitgebreidheid van de letsels (McPherson and Cummings, 1996; Román, 2002).

Vasculaire aandoeningen staan echter niet alleen in verband met vasculaire dementie. Ze zijn ook een risicofactor voor dementie van het Alzheimerstype. De prevalentie van dementie van het Alzheimerstype stijgt bij de aanwezigheid van enkele cardiovasculaire risicofactoren zoals atherosclerose, roken, diabetes mellitus behandeld met insuline, atriale fibrillatie en verhoogde trombogeniteit. Tussen hoge serum cholesterolspiegels en (twee jaar later gediagnosticeerde) dementie werd geen relatie aangetoond. Een hoge inname van vetten (totaal), verzadigde vetten en cholesterol verhoogt het risico op dementie en de ziekte van

Alzheimer wel. Visconsumptie daarentegen, een belangrijke bron van omega-3 polyonverzadigde vetzuren, doet het risico dalen (Breteler, 2000).

Omtrent de reciproke relatie, namelijk dementie als oorzaak van vasculaire aandoeningen, werden geen artikels gevonden.

Cerebrale witte stofletsels worden toegeschreven aan cerebrovasculaire pathologie en zijn in overvloed aanwezig bij ouderen met dementie. De precieze etiologie van deze letsels moet nog opgehelderd worden, maar microvasculaire pathologie op basis van chronische hypertensie, chronische of acute hypoperfusie of endotheelschade lijkt een belangrijke rol te spelen. Verscheidene risicofactoren en indicatoren voor vasculaire aandoeningen zijn namelijk geassocieerd met de aanwezigheid en de ernst van cerebrale witte stofletsels: niet-invasieve indicatoren voor atherosclerose, een voorgeschiedenis van hersen- of hartinfarct, factor VIIc activiteit, fibrinogeenspiegel, bloeddruk, hypertensie en plasma cholesterol (Breteler, 2000). Meyer et al. (2000) concludeerden uit hun studie naar cardiovasculaire en andere risicofactoren voor de ziekte van Alzheimer en vasculaire dementie gelijkaardige resultaten. TIA's, hypertensie, hyperlipidemie, roken en van het mannelijke geslacht zijn, zouden volgens deze studie namelijk cerebrale degeneratieve veranderingen, cognitieve achteruitgang en dementie versnellen.

Er bestaan heel wat studies die aan de hand van deze cerebrale witte stofletsels onderzoek voeren naar een vasculaire link tussen dementie en depressie, zoals door Alexopoulos (2003) aangegeven.

Letsels periventriculair, in de witte stof en in de basale ganglia komen zowel voor bij ouderen met dementie (van het Alzheimer type, het vasculaire type en het type met Lewy lichaampjes) als bij een controlegroep met ouderen gematched voor leeftijd. De afwijkingen zijn echter ernstiger bij ouderen met dementie. Patiënten met frontale witte stofletsels scoren daarenboven significant hoger op de Montgomery and Asberg Depression Rating Scale. De gemiddelde score is 8.3 bij personen met frontale witte stofletsels en 3.4 bij personen zonder deze letsels ($p < 0.05$) (Barber et al., 1999; O'Brien et al. 2000).

In een review werd aangegeven dat periventriculaire letsels meer voorkomen bij patiënten met de ziekte van Alzheimer en letsels in de diepe witte stof meer bij patiënten met een depressie (vooral als deze voor het eerst optreedt op oudere leeftijd), vergeleken met een controlegroep. Er zouden ook significant meer letsels zijn in de linker basale ganglia bij patiënten met een depressie (O'Brien et al., 1996). Ook witte stofletsels in frontale en subcorticale gebieden zijn geassocieerd met depressie en depressieve symptomen bij dementie. Dit impliceert volgens de

auteurs dat er ongeacht de diagnose een gemeenschappelijke pathofysiologie van depressie is, veroorzaakt door onderbreking van de fronto-striatale banen (O'Brien et al. 2000).

De witte stofletsels waarover hier sprake is, kunnen o.a. door spontane cerebrale embolen worden veroorzaakt. Purandare et al. (2006) toonden een significante correlatie aan ($p = 0.035$) tussen deze embolen en depressieve symptomen bij ouderen met dementie van het Alzheimerstype of van het vasculaire type. Gecontroleerd voor leeftijd, geslacht, diagnose en cognitieve functie (MMSE score) is de odds ratio 3.47 (95% betrouwbaarheidsinterval 1.09 tot 11.07). De relatie bestond onafhankelijk van andere cardiovasculaire risicofactoren. De auteurs geven echter enkele beperkingen van hun studie aan. Het is een cross-sectioneel onderzoek met proefpersonen uit een specialistisch centrum (uit de tweede lijn) waardoor de resultaten niet generaliseerbaar zijn naar bijvoorbeeld de eerste lijn. Bovendien werden geen conventionele criteria gebruikt om depressie vast te stellen (zoals uit de DSM-IV).

De associatie tussen letsels in de witte stof en depressie bij ouderen met dementie kon in tegenstelling tot de eerder vermelde studies niet worden aangetoond door Lind et al. (2006). Deze studie heeft echter enkele belangrijke beperkingen: de etiologie van de dementies werd niet in rekening gebracht, er werd een kleine steekproef gebruikt met vooral jonge ouderen die aan milde dementie leden, er was geen controlegroep, patiënten met majeure depressie werden geëxcludeerd, depressie werd gemeten aan de hand van de Gottfries-Bråne-Steen (GBS) schaal en er werd geen differentiatie gemaakt tussen verschillende hersengebieden.

Studies die aan de hand van PET-onderzoek de hersenen van ouderen met dementie van het Alzheimerstype met en zonder depressie bestudeerden, vonden eveneens verschillen tussen beide groepen. In de groep met depressie werd hypometabolisme beschreven in de anterior cingulate, superior frontale en superior temporale cortex. Het hypometabolisme heeft een voorkeur voor de dominante hemisfeer, maar kan ook bilateraal voorkomen (Hirono et al., 1998; Lopez et al., 2001; Holthoff et al., 2005; Meeks et al., 2006).

3.2.2.3 Neurotransmitter disfunctie.

Depressie bij dementie is in verband gebracht met storingen in de neurotransmittersystemen. Serotonine, noradrenaline, acetylcholine en GABA zijn de voornaamste neurotransmitters die betrokken zouden kunnen zijn. Deze neurotransmitters vormen een ingewikkeld netwerk waarin ze elkaar beïnvloeden. Hier wordt het verband met depressie bij dementie voor elke neurotransmitter apart besproken. Mogelijke verbanden tussen bepaalde neurotransmitters en depressie bij dementie zijn belangrijk voor de medicamenteuze behandeling ervan.

3.2.2.3.1 *Serotonine*

Hendricksen et al. (2004) vonden dat patiënten met de ziekte van Alzheimer significant meer verlies van serotonerge neuronen en een grotere ophoping van neurofibrillaire tangles hadden in de dorsale raphe nuclei dan ouderen met een depressie en dan een controlegroep. Bij het vergelijken van de dorsale raphe nuclei van ouderen met de ziekte van Alzheimer met en zonder depressie werd geen significant verschil gevonden nadat gecontroleerd werd voor leeftijd. In een reeds vroeger uitgevoerde studie naar verbanden tussen de ziekte van Alzheimer, gedragsstoornissen en psychologische stoornissen bij dementie (o.a. depressie) en de dorsale en mediane raphe nuclei werden dezelfde verbanden gevonden als hierboven aangegeven, en dit zowel voor de dorsale als de mediane raphe nuclei (Chen et al., 2000).

Thomas et al. (2006) bestudeerden de dichtheid van de serotonine transporter (SERT) in de prefrontale cortex. Ze vonden een significante vermindering van de specifieke SERT-binding bij ouderen met de ziekte van Alzheimer vergeleken met ouderen met depressie en een controlegroep. Dit zou volgens de auteurs in overeenstemming zijn met de meerderheid van de andere onderzoeken. Er kon geen verschil aangetoond worden wat betreft SERT-binding tussen ouderen met depressie en de controlegroep en tussen ouderen met de ziekte van Alzheimer met en zonder depressie. Dit is in tegenstelling met wat Chen et al. (1996) vroeger publiceerden. Zij vonden een significante reductie in het aantal serotonine transporters in de frontale en temporale cortex bij ouderen met de ziekte van Alzheimer met depressie in vergelijking met deze zonder depressie. Zij gebruikten echter geen gestandaardiseerde diagnostische criteria om depressie vast te stellen en maakten gebruik van [³H]paroxetine als SERT ligand. Thomas et al. (2006) gebruikten wel gestandaardiseerde instrumenten (Cornell Depression Scale, DSM-III-R en DSM-IV) en maakten gebruik van de zeer selectieve SERT ligand [³H]CN-IMI. De keuze om [³H]CN-IMI als ligand te gebruiken funderen ze met referenties naar wetenschappelijke artikels. Ten slotte gebruiken Thomas et al. (2006) autoradiografie, dat een zeer goede anatomische resolutie weergeeft.

Alle bovenstaande zijn post mortem onderzoeken. Er is echter veel interesse naar longitudinaal onderzoek op levende proefpersonen. Dit kan verwezenlijkt worden door middel van functionele beeldvorming met positron emissie tomografie (PET). De mogelijkheden van dit onderzoek worden in extenso behandeld in een review van Meltzer et al. (1998).

3.2.2.3.2 *Noradrenaline*

Hoogendijk et al. (1999a) vonden bij ouderen met de ziekte van Alzheimer minder gepigmenteerde neuroncellen in de locus coeruleus dan bij de controlegroep. Er kon echter geen

extra verlies aan gepigmenteerde neuronen worden aangetoond bij ouderen met de ziekte van Alzheimer die aan een depressie leden. Dit is volgens de auteurs in tegenstrijd met vroegere studies, maar ze hebben hier een verklaring voor. In de vroegere studies zouden de groepen van patiënten met dementie met en zonder depressie niet gematched geweest zijn volgens de klinische en neuropathologische ernst van de dementie. Een licht ernstigere graad van dementie in de groep van patiënten met dementie en depressie kan zo zorgen voor een extra verlies aan gepigmenteerde neuronen en geeft dus vals-positieve resultaten.

Een andere studie uitgevoerd door Hoogendijk en collega's kon eveneens geen verschil in het noradrenerge systeem aantonen tussen ouderen met de ziekte van Alzheimer met en zonder depressie. De desbetreffende studie bekrachtigt bovendien de hypothese dat de resterende locus coeruleusneuronen geactiveerd worden om te compenseren voor de gedaalde noradrenalinespiegels bij ouderen met de ziekte van Alzheimer. Hiervoor werd een significante negatieve correlatie aangetoond tussen het aantal resterende gepigmenteerde locus coeruleusneuronen en de 3-methoxy-4-hydroxyphenylglycol (MHPG)/noradrenaline³ ratio in de locus coeruleus en de frontale cortex bij dezelfde patiënten. Geen enkele correlatie die gevonden werd in deze studie verschilde tussen een groep met en een groep zonder depressie (Hoogendijk et al., 1999b).

Een review, geschreven door Herrmann et al. (2004), komt grotendeels overeen met de resultaten van Hoogendijk en collega's. De degeneratie van noradrenerge neuronen, de gedaalde noradrenalinespiegels en de toename van de metabolieten van noradrenaline bij ouderen met de ziekte van Alzheimer, suggestief voor een verhoogde turnover van noradrenaline, worden vastgesteld in de meerderheid van de neuropathologische studies. Volgens de auteurs steunt de literatuur echter ook de hypothese dat er een associatie zou bestaan tussen het noradrenerge systeem en depressie bij de ziekte van Alzheimer. Daarvoor baseren ze zich op vijf studies. Eén daarvan is het eerder beschreven artikel van Hoogendijk en collega's die deze hypothese niet kan bekrachtigen. De vier andere studies bevestigen de hypothese wel. Deze studies werden echter allemaal vóór 1992 uitgevoerd en werden bijgevolg niet opgenomen in deze scriptie. Het verschil in resultaat tussen de studie uitgevoerd door Hoogendijk en collega's en de andere studies wordt geweten aan methodologische verschillen. Hierboven werd als mogelijke confounder reeds de ernst van de dementie besproken.

³ 3-methoxy-4-hydroxyphenylglycol (MHPG) is de voornaamste metaboliet van noradrenaline. De MHPG/noradrenaline ratio is aldus een indicator voor het noradrenalinemetabolisme.

3.2.2.3.3 *Acetylcholine*

Bij patiënten met de ziekte van Alzheimer is er een cholinerge deficiëntie. Deze is door verschillende studies gerelateerd aan de cognitieve defecten bij deze aandoening. Er bestaat daarenboven bewijs dat het cholinerge systeem ook te maken zou hebben met de gedragsstoornissen en psychologische symptomen bij dementie van het Alzheimerstype.

Een cholinerg-monoaminerg onevenwicht zou te maken hebben met de pathogenese van stemmingsstoornissen. Daarbij zou depressie het resultaat zijn van een cholinerge dominantie en manie van een adrenerge dominantie. Deze theorie wordt gesteund door de volgende vier bevindingen. Ten eerste produceren cholinomimetica depressieve symptomen bij mensen en fenomenen die op depressie lijken bij dieren. Ten tweede hebben cholinomimetica antimanische eigenschappen. Ten derde hebben anticholinergische geneesmiddelen euforige en antidepressieve eigenschappen. Ten vierde vertonen depressieve patiënten hyperactieve antwoorden op cholinomimetische stoffen.

Afgeleid uit deze bevindingen zou depressie minder prevalent zijn bij ouderen met dementie van het Alzheimer type en zou therapie met cholinomimetica een permissief effect hebben op het ontstaan van depressie bij voorbestemde patiënten (Cummings and Kaufer, 1996).

3.2.2.3.4 *Gamma-aminoboterzuur (GABA)*

Bij ouderen met de ziekte van Alzheimer is een daling van de GABA-concentratie vastgesteld in de frontale, temporale en pariëtale cortex. Onderzoek over het verband van deze gedaalde GABA-concentratie met gedragsstoornissen en psychologische stoornissen is schaars (Lanctôt et al., 2004).

Garcia-Alloza et al. (2006) vonden een relatie tussen merkers van het GABA-systeem en depressieve symptomen bij ouderen met dementie van het Alzheimerstype. Zij toonden een patroon aan van gedaalde GABA-vrijzetting uit de neocortex en opregulatie van GABA_A-receptoren in de frontale en temporale cortex van patiënten met de ziekte van Alzheimer die depressief waren. Er was geen significante verandering wat betreft de GABA_B-receptoren.

3.2.3 Hebben patiënten die één of meer depressies hebben doorgemaakt meer kans op het ontwikkelen van dementie?

Depressie komt vaak net vóór of tegelijkertijd met het begin van de ziekte van Alzheimer voor. Depressie kan dus een vroege manifestatie van de ziekte zijn of kan oorzakelijk geassocieerd worden met de daaropvolgende dementie. Deze laatste hypothese zou verklaard kunnen worden doordat depressie neurotoxische effecten heeft zoals cortisol-geïnduceerde

atrofie van de hippocampus of verlaagde spiegels van brain-derived neurotrophic factor (BDNF). Bij patiënten met de ziekte van Alzheimer die een majeure depressie in de voorgeschiedenis hebben, zou er ook meer plaque en tangle pathologie in de hippocampus zijn met daarbij een snellere cognitieve achteruitgang in vergelijking met patiënten met de ziekte van Alzheimer zonder majeure depressie in de voorgeschiedenis (Meeks et al., 2006).

Heun et al. (2002) voerden onderzoek naar de temporele correlatie tussen het begin van depressie en het begin van dementie. Daarbij stelden ze vier hypothesen voorop. De **eerste** luidt dat als depressie en dementie totaal niets met elkaar te maken hebben, er geen temporele relatie is tussen de leeftijd waarop de depressie zich voor het eerst instelt en de leeftijd waarop de dementie begint. De **tweede** hypothese stelt dat als de beide aandoeningen een gemeenschappelijke neurobiologische oorzaak hebben of als depressie een symptoom van de ziekte van Alzheimer is, dat er dan een piekincidentie van depressie moet zijn enkele jaren voor en enkele jaren na de leeftijd waarop de dementie zich instelt. De **derde** hypothese stelt dat als depressie een risicofactor of een vroeg symptoom is van dementie, er een piekincidentie van depressie moet zijn in de jaren voor het begin van de dementie, maar niet in de jaren erna. De **vierde** hypothese stelt dat als depressie een emotionele reactie is op de cognitieve afwijkingen bij de ziekte van Alzheimer, het begin van de depressie na het begin van de dementie moet vallen maar niet ervoor.

Uit de resultaten bleek er geen significante correlatie te bestaan tussen de leeftijd waarop de depressie begon en de leeftijd waarop de dementie begon nadat gecontroleerd werd voor leeftijd, geslacht en MMSE. De meeste depressieve episodes zouden dus niet gerelateerd zijn aan de latere ontwikkeling van dementie. Ondanks deze bevinding werd toch een verhoogde incidentie van depressie vastgesteld vijf jaar voor en vijf jaar na het begin van de dementie in vergelijking met de gemiddelde incidentie van depressie bij ouderen met de ziekte van Alzheimer (in deze studie) en bij de gewone populatie.⁴ Heun en zijn collega's achtten bijgevolg hypothese twee het meest waarschijnlijk, namelijk dat depressie bij dementie gerelateerd is aan de neurobiologische processen die ook de cognitieve afwijkingen induceren. Te vermelden is dat de gegevens retrospectief verkregen werden en de steekproef enkel uit patiënten uit een ziekenhuismilieu bestond.

⁴ Bij 8 van de 57 personen vielen de leeftijd waarop de depressie zich instelde en de leeftijd waarop de dementie begon samen, 9 personen ontwikkelden een depressie in de vijf jaar voordat de dementie aanving en 18 personen ontwikkelden een depressie in de vijf jaar nadat de dementie was begonnen.

Ook volgens het onderzoek van Steffens en collega's zijn depressieve symptomen eerder prodromaal dan risicofactoren voor de ziekte van Alzheimer. De associatie tussen depressie en de ziekte van Alzheimer is significant wanneer de depressie maximum twee jaar aan de dementie voorafgaat (relatief risico 3.81, betrouwbaarheidsinterval 1.22 tot 11.88). Indien de depressie drie jaar of meer aan de dementie voorafgaat bereikt de associatie geen significantie meer (relatief risico 2.70, betrouwbaarheidsinterval 0.95 tot 7.64) (Steffens et al., 1997).

Ten slotte besluiten Chen en collega's eveneens dat depressie eerder een vroege manifestatie is van dementie van het Alzheimerstype (en dementie in het algemeen) dan voorspellend voor daaropvolgende ontwikkeling van dementie (Chen et al., 1999).

Berger et al. (1999) vonden dat in de preklinische fase van de ziekte van Alzheimer vooral de motivatiesymptomen van depressie op de voorgrond treden en niet de stemmingssymptomen (behalve zelfmoordgedachten!). De motivatiesymptomen zouden gecorreleerd zijn met het cognitieve defect en dus een gemeenschappelijke pathologische basis veronderstellen van de dementie en de depressie. De stemmingssymptomen zouden eerder gecorreleerd zijn met het ziektebesef. Dit impliceert dat in de preklinische fase de depressie niet veroorzaakt zou worden door het ziektebesef.

Ouderen met een depressie die hoger opgeleid zijn (meer dan 8 jaar scholing) lopen een hoger risico op cognitieve afwijkingen en de ziekte van Alzheimer. Dit zou niets te maken hebben met ziektebesef, maar wel met de hypothese dat depressie een subklinische expressie of vroeg symptoom is van onderliggende dementie. Dit zou duidelijker zijn in de groep met hoger opgeleiden doordat veelgebruikte mentale tests bij de hoger opgeleiden nog geen verschil kunnen meten in vergelijking met de vorige testafname (Geerlings et al., 2000).

De hierboven vermelde studies besluiten dat depressie geen risicofactor voor dementie is, maar eerder een vroege manifestatie van de ziekte. Er bestaan echter ook studies waarin depressie wel als risicofactor voor dementie naar voren komt.

Kessing and Nilsson (2003) toonden aan dat patiënten met een depressie in vergelijking met patiënten met osteoarthritis of diabetes een significant verhoogd risico hebben op het ontwikkelen van dementie ($p < 0.0001$). De associaties konden niet verklaard worden door verschillen in leeftijd, geslacht of alcohol- en geneesmiddelenmisbruik. Er dient echter opgemerkt te worden dat de studie enkel patiënten includeert die minstens eenmaal gehospitaliseerd werden en dat de uitkomst (de diagnose dementie) enkel kon vastgesteld worden bij patiënten die opnieuw opgenomen werden.

Green et al. (2003) onderzochten eveneens de temporele associatie tussen het voor het eerst optreden van depressieve symptomen en het begin van de ziekte van Alzheimer. De resultaten

werden gecontroleerd voor leeftijd, geslacht, opleidingsniveau, een hoofdtrauma in de voorgeschiedenis en de apolipoproteïne E status. Wanneer de depressieve symptomen voor het eerst optraden binnen het jaar voor het begin van de ziekte van Alzheimer, was de odds ratio 4.57 (95% betrouwbaarheidsinterval 2.87 tot 7.31, significant). Bij deze patiënten is het mogelijk dat de depressieve symptomen een vroege manifestatie zijn van de ziekte van Alzheimer. Wanneer de depressieve symptomen voor het eerst optraden meer dan één jaar voor het begin van de ziekte van Alzheimer, was de odds ratio 1.38 (95% betrouwbaarheidsinterval 1.03 tot 1.85, significant). In deze groep kan men nog steeds niet besluiten dat depressie een risicofactor zou zijn voor de ontwikkeling van dementie. Wanneer de depressieve symptomen voor het eerst optraden meer dan 25 jaar voor het begin van de ziekte van Alzheimer, was de odds ratio 1.71 (95% betrouwbaarheidsinterval 1.03 tot 2.82, significant). Dit suggereert dat depressieve symptomen wel een risicofactor zijn voor het ontwikkelen van de ziekte van Alzheimer. Enkele beperkingen bij deze studie zijn dat er geen gestandaardiseerd meetinstrument werd gebruikt om de depressieve symptomen te objectiveren, dat de patiënten uit de steekproef een gespecialiseerd centrum raadpleegden, dat de data waarop de depressieve symptomen voor het eerst optraden retrospectief verkregen werden en dat er bij de patiënten met de ziekte van Alzheimer meer gerapporteerd werd via verzorgenden dan bij de controlegroep die meer aan zelfrapportage deed.

3.3 Diagnose en differentiaaldiagnose

3.3.1 Diagnose “depressie bij dementie”

Depressieve symptomen komen voor bij ouderen met de ziekte van Alzheimer, ook al hebben deze geen majeure depressie. Dit suggereert dat depressieve symptomen inherent zijn aan de ziekte van Alzheimer. Zo zijn gewichtsverlies, psychomotore retardatie en een verminderd concentratievermogen geen geschikte criteria om de ziekte van Alzheimer en een majeure depressie van elkaar te onderscheiden. De criteria pervasieve somberheid, diurnale stemmingsvariatie, hopeloosheid, waardeloosheid, zelfmoordgedachten, interesse- en energieverlies en slapeloosheid daarentegen zijn wel bruikbaar om depressie bij dementie van het Alzheimerstype vast te stellen (Purandare et al., 2001).

Zowel de Hamilton Depression Rating Scale (HDRS), de Geriatric Depression Scale (GDS) als de Cornell Scale for Depression in Dementia (CSDD) blijken geschikt om depressie bij de ziekte van Alzheimer te diagnosticeren (met een accuraatheid van 88 tot 92%). De HDRS en de CSDD worden gebruikt door een interviewer (bijvoorbeeld de behandelende arts). De GDS

is een vragenlijst voor zelfrapportage (Purandare et al., 2001). De steekproef omvatte echter enkel ouderen met milde tot matige dementie van het Alzheimerstype die de tweedelijnszorg consulteerden en er was geen controlegroep.

Uit een eerdere review bleek reeds dat zowel de HDRS als de CSDD goede instrumenten zijn om depressie bij dementie vast te stellen (Katz, 1998). Een ander instrument, de Montgomery and Åsperg Depression Scale (MADRS), zou eveneens bruikbaar zijn. Ook dit instrument wordt door een interviewer gebruikt. Het heeft een goede interne consistentie en geeft een vergelijkbare prevalentie van depressie bij dementie van het Alzheimerstype in vergelijking met de CSDD (Müller-Thomsen et al., 2005). Deze studie includeerde enkel ambulante patiënten uit een gespecialiseerd centrum en er was geen controlegroep.

De GDS zou volgens de review van Katz slechts valide en betrouwbaar zijn bij patiënten met een MMSE-score van 15 of meer (Katz, 1998). Volgens Rubin en collega's zou de GDS zelfs in een groep met zeer milde tot milde dementie van het Alzheimerstype depressie onderschatten. Daarom moeten zowel de patiënt zelf als een betrouwbare bron (echtgenoot, zoon/dochter) ondervraagd worden (Rubin et al., 2001). Van de GDS bestaan trouwens drie varianten. De eerste GDS die ontwikkeld werd, bevatte 30 items, de tweede 15 en de derde slechts 4. De korte vorm kan gebruikt worden in plaats van de langere versies zonder dat daarbij (veel) informatie verloren gaat. Ze is acceptabeler voor ouderen met cognitieve achteruitgang en een lager scholingsniveau en is gemakkelijker in gebruik voor routine screening van depressie bij ouderen, gericht op vroege detectie en vroege behandeling (Cheng and Chan, 2005).

3.3.2 Differentiaaldiagnose

3.3.2.1 *Dementie of depressie?*

Een oudere kan ofwel aan dementie lijden, ofwel een depressie doormaken, ofwel aan depressie en dementie tegelijkertijd lijden. Door een overlap van symptomen is het moeilijk om deze drie scenario's van elkaar te onderscheiden. Een mooi overzicht van klinische verschillen tussen depressie en dementie werd opgenomen als bijlage (Godderis et al., 1992). Hierboven werd reeds besproken hoe de diagnose depressie bij dementie gesteld wordt. Bij twijfel tussen de diagnose depressie en de diagnose dementie als afzonderlijke entiteiten kunnen eventueel een aantal bijkomende testen gebruikt worden.

Zo kan het meten van de atrofie in de mediale temporale lobus d.m.v. CT helpen om de ziekte van Alzheimer te diagnosticeren. Deze methode heeft een acceptabele sensitiviteit en een

hoge specificiteit en diagnostische accuraatheid in het onderscheiden van milde dementie van het Alzheimer type van o.a. depressie (Denihan et al., 2000). Ook MRI van de temporale lobus is een bruikbare diagnostische hulp in het onderscheiden van dementie van het Alzheimer type van depressie, andere oorzaken van cognitieve achteruitgang en een controlegroep. Vooral atrofie van de parahippocampale gyrus en de entorhinale cortex zijn zeer specifiek voor dementie van het Alzheimer type (O'Brien et al., 1997).

Het testen van de fonemische en semantische vloeiendheid kan eveneens helpen om het onderscheid te maken tussen depressie en milde dementie van het Alzheimer type (Henry en Crawford, 2005).

Verder werden twee pilootstudies gevonden. Een eerste studie stelt dat depressie en dementie van elkaar onderscheiden zouden kunnen worden aan de hand van de Emotional Stroop task (Dudley et al., 2002). Een tweede studie meent dat het onderscheid tussen de ziekte van Alzheimer en depressie gemaakt zou kunnen worden aan de hand van een reuktest (Solomon et al., 1998). Deze studies hebben echter belangrijke beperkingen zodat nieuwe, betere studies nodig zijn.

3.3.2.2 Pseudodementie

De term pseudodementie kan worden omschreven als de cognitieve gebreken die te wijten zijn aan een majeure depressieve episode. Deze cognitieve gebreken beginnen en eindigen hierbij redelijk abrupt, samen met de andere symptomen die karakteristiek zijn voor depressie. Dit is anders dan bij dementie, waar deze cognitieve gebreken zich slechts langzaam instellen en irreversibel zijn. Bij pseudodementie zijn daarenboven, in tegenstelling tot bij dementie, de dagelijkse oriëntatie en de woordenschat niet gestoord en zijn symptomen als afasie, apraxie en agnosie afwezig (Zapotoczky, 1998).

Bij SPECT onderzoek wordt bij patiënten met pseudodementie een patroon van verminderde cerebrale bloeddorstrooming vastgesteld dat meer aansluit bij het beeld van patiënten met dementie van het Alzheimer type dan bij dat van patiënten met depressie (Cho et al., 2002).

3.3.2.3 Delirium

Elke acute verandering in cognitie en/of bewustzijn moet als delirium beschouwd worden tot bewijs van het tegendeel (Insel en Badger, 2002).

De criteria om de diagnose delirium te stellen, zijn volgens de DSM-IV:

A. Bewustzijnsstoornis (dat wil zeggen verminderde helderheid van het besef van de omgeving) met verminderd vermogen om de aandacht te richten, vast te houden of te verplaatsen.

B. Een verandering in de cognitieve functie (zoals geheugenstoornis, desoriëntatie, taalstoornis) of de ontwikkeling van een waarnemingsstoornis die niet eerder is toe te schrijven aan een reeds aanwezige, vastgestelde of zich ontwikkelende dementie.

C. De stoornis ontwikkelt zich in korte tijd (meestal uren tot dagen) en neigt ertoe in het verloop van de dag te fluctueren.

D. Er zijn aanwijzingen vanuit anamnese, lichamelijk onderzoek of laboratoriumuitslagen, dat de stoornis veroorzaakt is door:

- De directe fysiologische consequenties van een somatische aandoening
- Intoxicatie met een middel
- Een onthoudingssyndroom
- Meer dan één oorzaak

De belangrijkste items om delirium van andere aandoeningen die cognitieve achteruitgang veroorzaken te onderscheiden zijn de snelheid waarmee de symptomen zich instellen, het fluctueren van de symptomen, de duur van de symptomen (uren tot dagen) en de omkeerbaarheid (Insel en Badger, 2002). In bijlage zit een tabel met de vergelijking van symptomen tussen depressie, delirium en dementie.

Er bestaan ook instrumenten om een delirium te detecteren, bijvoorbeeld de Confusion Assessment Method (CAM) en de NEECHAM Confusion Scale (Insel en Badger, 2002).

3.3.2.4 Apathie of depressie?

Apathie is een specifiek neuropsychiatrisch syndroom dat te onderscheiden is van depressie (Levy et al., 1998). De overlap tussen depressie en apathie, gerapporteerd in andere studies, heeft mogelijks te maken met het gebruik van instrumenten om depressie te meten die apathiegerelateerde items bevatten, zoals de Hamilton Depression Rating Scale (HDRS) (Levy et al., 1998; Starkstein et al., 2005). In de Neuropsychiatric Inventory (NPI) daarentegen, die gebruikt wordt in de studie van Levy en collega's, includeert de depressie-subschaal geen apathiegerelateerde items en de apathie-subschaal geen depressiegerelateerde items. De Neuropsychiatric Inventory (NPI) meet acht neuropsychiatrische symptomen samen met apathie en depressie. Daarbij is apathie vooral geassocieerd met ontremming en aberrant motorisch gedrag en depressie met angst, agitatie, prikkelbaarheid en hallucinaties (Levy et al,

1998). Een nieuw betrouwbaar en valide instrument voor apathie werd ontwikkeld door Starkstein en collega's: de Structured Interview for Apathy (Starkstein et al., 2005).

Een andere mogelijke verklaring voor de overlap van depressie en apathie, gerapporteerd in andere studies, is dat gelijkaardige circuits betrokken zouden zijn bij beide symptomen. Deze zouden echter verschillen in de manier of de graad waarin ze getroffen zijn (Levy et al, 1998). Apathie, in tegenstelling tot depressie, correleert ten slotte met een slechtere cognitieve functie, gemeten met de MMSE (Levy et al., 1998; Starkstein et al., 2005).

3.4 Impact

3.4.1 Klinisch

In vergelijking met een controlegroep hebben ouderen met dementie meer beperkingen bij activiteiten van het dagelijks leven (ADL). Het vóórkomen van depressie bij dementie lijkt deze beperkingen nog te doen toenemen (Ritchie et al., 1998). Een studie van Espiritu et al. (2001) ondersteunt de hypothese dat depressie bij dementie bijdraagt tot de afname van functionele mogelijkheden van de patiënt. In deze studie werd de depressie gemeten door middel van zelfrapportage met de GDS en werden de functionele mogelijkheden gemeten aan de hand van de instrumentele activiteiten van het dagelijks leven (IADL). Monini et al. (1998) publiceerden eveneens dat de ADL en de IADL gebrekkiger zijn bij ouderen met milde tot matige dementie die depressief zijn dan bij diegenen zonder depressie ($p < 0.01$). Bij ouderen met een ernstige dementie kon geen verschil aangetoond worden tussen patiënten met en zonder een depressie.

3.4.2 Sociaal

3.4.2.1 Een grotere belasting voor de verzorgenden

Mantelzorgers van patiënten met de ziekte van Alzheimer hebben meer te kampen met stress en psychische morbiditeit dan mantelzorgers van patiënten die niet aan de ziekte van Alzheimer lijden. Daarbij komen vooral somatisatie, depressie, hostiliteit en psychosen voor als psychische ziektebeelden bij de mantelzorgers (González-Salvador et al., 1999).

Donaldson en collega's voerden een cross-sectioneel onderzoek naar de impact van de niet-cognitieve syndromen en symptomen op de belasting van mantelzorgers van ouderen met de ziekte van Alzheimer. De twee uitkomsten in de studie waren subjectieve belasting en distress. Met de subjectieve belasting bedoelt men de emotionele reacties die de mantelzorger ervaart als een rechtstreeks gevolg van de eisen van de zorg (bvb. frustratie). Het sluit

emotionele reacties veroorzaakt door andere situaties uit. Distress heeft betrekking op een meer objectieve set van reacties op stress die ontstaan door om het even welke reden (bvb. somatische symptomen, sociale disfunctie). Depressie als syndroom bleek in deze studie de meest consistente voorspeller te zijn voor psychische morbiditeit bij mantelzorgers. Depressiegerelateerde stemmingsstoornissen als symptoom bleken de meest consistente en bovendien de sterkste voorspeller te zijn voor psychische morbiditeit. Een ernstiger niveau van gangstoornissen, depressiegerelateerde gedragsstoornissen en stemmingsstoornissen enerzijds en een lager niveau van depressiegerelateerde fysische tekenen anderzijds bleken geassocieerd te zijn met een grotere subjectieve belasting. Slaapstoornissen, hallucinaties en de stemmingsgerelateerde symptomen van depressie bij de patiënten bleken geassocieerd te zijn met meer distress (Donaldson et al., 1998).

Belangrijk is dat er in de studie van González-Salvador en collega's meer psychische morbiditeit was bij mantelzorgers van patiënten met de ziekte van Alzheimer die niet behandeld werden met antidepressiva ($p = 0.04$). Het toedienen van antidepressiva bij depressieve ouderen met de ziekte van Alzheimer zou dus de kans op psychische morbiditeit bij de mantelzorgers kunnen doen dalen (González-Salvador et al., 1999).

3.4.2.2 Meer institutionalisatie

Majeure depressie is een onafhankelijke risicofactor voor vroege institutionalisatie van ouderen met dementie ($p = 0.039$). Onder vroege institutionalisatie wordt in deze studie verstaan dat de patiënt naar een rust- en verzorgingstehuis wordt verhuisd binnen het jaar nadat de diagnose dementie gesteld werd. Er lijkt een beschermend effect te zijn van antidepressiva, maar dit effect bereikt in deze studie geen significantie (Dorenlot et al., 2005).

3.4.3 Economisch

Een studie, uitgevoerd in Israël, maakte een raming van de kosten verbonden aan de gedragsstoornissen en psychologische symptomen bij patiënten met de ziekte van Alzheimer. Op jaarbasis wordt volgens deze studie ongeveer 30% van de totale kosten met betrekking tot de ziekte van Alzheimer gespendeerd aan de gedragsstoornissen en psychologische symptomen ervan. Daarbij bedragen de directe kosten die gespendeerd worden aan de gedragsstoornissen en psychologische symptomen ongeveer 35% van de totale directe kosten die uitgegeven worden voor een patiënt met de ziekte van Alzheimer en de indirecte kosten voor deze symptomen ongeveer 25% van de totale indirecte kosten (Beeri et al., 2002). Studies die specifiek de kosten bestuderen voor depressie bij dementie werden niet gevonden.

3.5 Therapie

3.5.1 Niet-farmacologisch

3.5.1.1 *Psychosociale methodes*

Omgevingsfactoren (bvb. een verwarrende, luidruchtige omgeving) en interpersoonlijke factoren (bvb. ruzie tussen verzorger en patiënt) zijn vaak uitlokkende factoren voor gedragsproblemen. De verzorger educeren over deze uitlokkende factoren van het ongewenste gedrag, het gedrag zelf en de gevolgen ervan, hem of haar steunen en strategieën aanleren om in te spelen op de gedragsstoornissen kan effectief zijn in het opheffen van gedragsproblemen bij dementie en in de preventie ervan. Bijkomend is er een gunstig effect op de verzorgers doordat zij steun en informatie krijgen en vaardigheden leren. Enkele methoden om uitlokkende factoren en gevolgen van depressief gedrag te veranderen, staan hier beschreven (Teri et al., 2002).

Activiteiten waar de patiënt plezier aan beleeft moeten aangemoedigd worden. Daarvoor is het nodig na te gaan wat de patiënt vroeger leuk vond en deze activiteiten aan te passen aan de huidige graad van functioneren. Voorbeelden van activiteiten zijn eens buiten gaan, naar muziek luisteren, helpen in het huishouden, een ritje maken in de auto, enz.

Patiënten kunnen soms hun depressieve gedachten niet uit hun hoofd krijgen. Men kan hen helpen met afleiding te zoeken en niet-depressieve gedachten te denken door naar fotoboeken van leuke gebeurtenissen te kijken of een vrolijke conversatie te voeren.

Sociale activiteiten die de patiënt alert en betrokken houden, kunnen een depressieve stemming tegengaan. Zo kan er bijvoorbeeld een uitje gepland worden met iemand wiens gezelschap de patiënt erg op prijs stelt.

Patiënten met een depressie worden dikwijls gevraagd om deel te nemen aan activiteiten die zij niet meer kunnen uitoefenen. Door ervoor te zorgen dat patiënten niet voortdurend uitgedaagd worden met frustratie tot gevolg, zal de stemming van de patiënt verbeteren.

Depressieve patiënten hebben dikwijls depressieve verzorgers. Er moet aandacht geschonken worden aan de stemming van de verzorger. Als zijn of haar stemming verbetert, zal dit ook een gunstig effect hebben op de stemming van de patiënt.

Enkele onderzoeksgroepen voerden reeds onderzoek naar het effect van aangepaste zorg bij ouderen met dementie en depressie in instellingen en bij het personeel dat deze zorg toediende. Finnema en collega's onderzochten het effect van geïntegreerde

emotiegeoriënteerde zorg in vergelijking met de gewone zorg (Finnema et al., 2005). Lyne en collega's publiceerden een studie over het effect van een gelijkaardig gepersonaliseerd zorgtraject (Lyne et al., 2006). Beide onderzoeksgroepen gaven aan dat deze aangepaste zorgtrajecten een positief effect hebben op zowel het welbevinden van de patiënt als die van de verzorgers. Bij de geïntegreerde emotiegeoriënteerde zorg, waarover sprake is in het onderzoek van Finnema en collega's, hoort o.a. ook de multisensoriële stimulatie of het snoezelen. Van Weert en collega's publiceerden in hun studie een positief effect van dit snoezelen op het gedrag en de stemming van ouderen met dementie (Van Weert et al., 2005). Verkaik en collega's beschrijven in een systematische review studies die het effect van verschillende psychosociale methoden (zie bijlage) nagaan op depressie, agressie en apathie bij ouderen met dementie. Vooral enkele vormen van gedragstherapie zouden effectief zijn in het reduceren van depressie bij ouderen met dementie die nog thuis wonen en verzorgd worden door een mantelzorger. Dit is echter slechts een bescheiden effect. Verder onderzoek naar deze en de andere psychosociale methodes dient zeker nog te worden uitgevoerd (Verkaik et al., 2005).

Niet enkel mantelzorgers of speciaal opgeleid verpleegkundig personeel kunnen aangepaste zorgen toedienen aan de oudere met dementie en depressie. Speciaal daarvoor opgeleide artsen en psychologen kunnen bepaalde psychotherapeutische behandelmethoden toepassen. Cognitieve gedragstherapie, interpersoonlijke therapie en korte gefocuseerde analytische therapie zijn effectieve behandelingsvormen voor depressie bij ouderen, maar worden niet vaak gebruikt. Psychotherapie is nochtans nuttig bij ouderen die geen geneesmiddelen tolereren, is een belangrijke component in langdurige behandelingen en verlengt de perioden dat de patiënt in goede gezondheid verkeert vrij van recidieven. Psychotherapie kan als enige therapie gebruikt worden of in combinatie met antidepressiva. De combinatietherapie geeft bij ouderen met matige tot ernstige depressie betere resultaten dan elke behandeling apart. Niet alleen de duur maar ook de kwaliteit van het welbevinden zou erdoor verbeteren (Mecocci et al., 2004). Er zijn geen studies gevonden die zich specifiek richten naar ouderen met dementie en depressie.

3.5.1.2 *Beweging*

Fysieke activiteit zou depressieve symptomen reduceren. Zowel aërobe als spierversterkende oefeningen zouden volgens enkele gecontroleerde trials als alternatief kunnen dienen voor een kortdurende behandeling met antidepressiva. Fysieke activiteit zou een effect hebben op de

stemming door in te werken op enkele neurotransmittersystemen. Na kortdurende fysieke activiteit stijgen namelijk de bloedspiegels van adrenaline en noradrenaline. Er zou ook een hogere productie van endorfines kunnen zijn. Er is echter meer onderzoek nodig naar de invloed van fysieke activiteit op de stemming vooraleer dit als alternatief voor antidepressiva en psychotherapie kan gebruikt worden (Meccoci et al., 2004).

3.5.1.3 Elektroconvulsietherapie (ECT)

Behandeling met ECT kan overwogen worden bij patiënten die niet reageren op antidepressiva, bij patiënten die in een ernstige medische toestand verkeren (bvb. ondervoeding, dehydratie) en niet kunnen wachten op het effect van antidepressiva en bij patiënten met cardiovasculaire aandoeningen die een hoog risico lopen op complicaties wanneer ze behandeld zouden worden met antidepressiva (Fridman en Starkstein, 2000).

Het is een effectieve behandeling. Zowel de stemming als de cognitie zouden met ECT verbeteren. In de studie van Rao en Lyketsos was er een significante daling van 12.28 punten op de MADRS ($p < 0.01$) en een significante stijging van 1.62 punten op de MMSE ($p < 0.02$). Meestal zijn wel meerdere ECT-behandelingen nodig (Rao en Lyketsos, 2000).

ECT is een procedure met een laag risico (Fridman en Starkstein, 2000). De frequentste bijwerking is delirium. Andere bijwerkingen zijn verlengde insulpen en cardiovasculaire complicaties. In de studie van Rao en Lyketsos kwam delirium voor bij 49% van de patiënten behandeld met ECT. Na één tot drie dagen was de delirium over (Rao en Lyketsos, 2000). Deze kortdurende en milde verwardheid zou frequenter zijn bij patiënten met depressie en dementie in vergelijking met patiënten die enkel aan depressie lijden. De graad van verwardheid zou bovendien significant gecorreleerd zijn met de graad van dementie (Fridman en Starkstein, 2000). In de studie van Rao en Lyketsos ontwikkelden 6.5% van de patiënten cardiale complicaties en een even groot percentage neurologische complicaties. De significante medische comorbiditeit bij de oudere patiënten in deze studie zou een rol kunnen spelen in de ontwikkeling van deze complicaties. Bij jongere, gezonde patiënten die een ECT-behandeling krijgen, zijn deze complicaties zeldzaam (Rao en Lyketsos, 2000).

Rao en Lyketsos besluiten in hun studie dat ECT de eerste keuzebehandeling is voor depressie bij frêle ouderen met dementie en resistentie aan een behandeling met antidepressieve medicatie (Rao en Lyketsos, 2000).

3.5.2 Farmacologisch

Een behandeling met antidepressiva houdt meer gevaar in bij ouderen. Dit is te wijten aan farmacokinetische en farmacodynamische veranderingen bij het ouder worden, comorbiditeit en polyfarmacie (Solai et al., 2001; Petrovic et al., 2005). Vandaar de nood aan studies die zich toespitsen op de oudere populatie en op specifieke deelgroepen hiervan, zoals ouderen met dementie.

In deze scriptie zullen de volgende groepen antidepressiva besproken worden: monoamine oxidase inhibitoren (MAOI), tricyclische antidepressiva (TCA), selectieve serotonine heropname inhibitoren (SSRI) en andere antidepressiva.

3.5.2.1 Monoamine oxidase inhibitoren (MAOI)

3.5.2.1.1 Werking

Monoamine oxidase (MAO) is een enzym dat verantwoordelijk is voor de intracellulaire afbraak van biogene amines. Er zijn twee types MAO-enzymen: type A kataboliseert noradrenaline en serotonine en type B kataboliseert dopamine (Fridman en Starkstein, 2000). Voor de behandeling van depressie worden bijgevolg inhibitoren van het type A gebruikt.

3.5.2.1.2 Effectiviteit

Onderzoek naar de effectiviteit van de reversibele MAO-A inhibitor moclobemide werd verricht door Roth en collega's. Zij voerden een multicentrische gerandomiseerde dubbelblinde placebogecontroleerde studie uit bij ouderen tussen 60 en 90 jaar die voldeden aan de DSM-III criteria voor majeure depressie en daarbij leden aan dementie of cognitieve achteruitgang. Deze patiënten werden zes weken ambulante of tijdens een opname behandeld met ofwel een vaste dosis van 400 mg moclobemide ofwel placebo. De groep die moclobemide kreeg, vertoonde significant meer verbetering op de Hamilton Depression Rating Scale vergeleken met de placebogroep ($p < 0.001$). Verder werd ook een verbetering van de cognitieve functie opgemerkt bij de ouderen met dementie en depressie die behandeld werden met moclobemide. Daarbij moet men zich de vraag stellen of enkel de cognitieve stoornissen secundair aan de depressie opgeheven zijn of dat moclobemide een effect heeft op cognitieve stoornissen onafhankelijk van de stemmingsstoornis (Roth et al., 1996).

3.5.2.1.3 Veiligheid

Mogelijke bijwerkingen zijn duizeligheid, hoofdpijn, constipatie, een droge mond, insomnia, een wazig zicht, perifere oedemen en myoclonieën (Fridman en Starkstein, 2000).

In het onderzoek van Roth en collega's werd aangetoond dat moclobemide niet veel verschilt van placebo wat betreft de tolerantie en frequentie van bijwerkingen. De bijwerkingen zouden vooral voorkomen in de eerste negen dagen van de behandeling en slechts enkele dagen duren (Roth et al., 1996).

3.5.2.1.4 Geschiktheid

Voeding die tyramine en andere vasoactieve amines bevat, moet vermeden worden. Deze exogene amines kunnen namelijk een hyperadrenerge crisis veroorzaken (o.a. ernstige hypertensie, hyperpyrexie, tachycardie en diaforese) bij patiënten die MAOI innemen doordat ze endogene catecholamines vrijlaten. Sympathicomimetica, opioïden en andere antidepressiva dan MAOI mogen eveneens niet worden ingenomen (Fridman en Starkstein, 2000). Omwille van deze ernstige interacties met voeding en andere geneesmiddelen worden MAOI zoveel mogelijk gemeden!

3.5.2.2 Tricyclische antidepressiva (TCA)

3.5.2.2.1 Werking

De TCA blokkeren de heropname van de neurotransmitters serotonine en noradrenaline in hun respectievelijke zenuwuiteinden (Fridman en Starkstein, 2000).

3.5.2.2.2 Effectiviteit

Uit een review van Petrovic et al. (2005) blijkt dat TCA's effectief zijn in de behandeling van depressie bij ouderen. De auteurs vonden twee studies bij ouderen met depressie en de ziekte van Alzheimer, waarin clomipramine wel maar imipramine niet superieur bleek te zijn aan placebo, gemeten aan de hand van de respons van de depressieve symptomen.

Katona en collega's hebben bij ouderen met dementie en depressie de effectiviteit van imipramine vergeleken met die van de SSRI paroxetine in een acht weken durende, dubbelblinde, parallelgroep studie. Imipramine werd aan een dosis van 50 tot 100 mg per dag gegeven (99 patiënten) en paroxetine aan een dosis van 20 tot 40 mg per dag (99 patiënten). Er was geen controlegroep.

Imipramine en paroxetine deden beide de gemiddelde MADRS-score en de Clinical Global Impression (CGI) severity-of-illness and global improvement scores dalen. Er konden daarbij geen significante verschillen aangetoond worden tussen de beide groepen (MADRS $p \geq 0.368$; CGI $p \geq 0.286$). Er traden in beide groepen ook verbeteringen op in de Gottfries-Bråne-Steen (GBS) Scale, eveneens zonder significante verschillen tussen beide groepen ($p \geq$

0.651). Er kon wel een significant verschil aangetoond worden in het voordeel van paroxetine wat betreft de CSDD op week 4 en week 8 van de behandeling ($p \leq 0.049$, dus maar nipt significant) maar niet op het eindpunt ($p = 0.103$) (Katona et al., 1998).

3.5.2.2.3 *Veiligheid*

In de oudere populatie zijn TCA frequent geassocieerd met bijwerkingen. De gevaarlijkste bijwerking die kan optreden, is een geleidingsvertraging in het hart. Deze kan een volledige hartblok voorafgaan. Eén van de frequentste bijwerkingen is orthostatische hypertensie, te wijten aan een α -adrenerg antagonisme. Anticholinerge effecten van de TCA zijn een droge mond, minder traansecretie, problemen met de accommodatie, constipatie, urineretentie en cognitieve toxiciteit. Deze laatste bijwerking wordt gekenmerkt door verwardheid of een duidelijk diagnosticeerbare delirium en kan vooral problematisch zijn bij ouderen met dementie. Antihistaminerge effecten van de TCA zijn sedatie en gewichtstoename (Fridman en Starkstein, 2000).

In de studie van Katona en collega's meldden 50.5% van de patiënten behandeld met imipramine en 51.5% van de patiënten behandeld met paroxetine bijwerkingen ($p = 0.82$). In beide groepen werden vooral het gastro-intestinaal stelsel en het zenuwstelsel getroffen. De frequentste bijwerkingen in de imipraminegroep waren traumata, droge mond, somnolentie en verwardheid. Ernstige niet-fatale bijwerkingen kwamen meer voor bij patiënten behandeld met imipramine (imipramine 8.1%, paroxetine 4.0%) (Katona et al., 1998).

3.5.2.2.4 *Geschiktheid*

Contra-indicaties voor de behandeling met TCA zijn een myocardinfarct de voorbije zes maanden, eerste- of tweedegraads AV-blok of een levensbedreigende aritmie, prostaathypertrofie, moeilijk te controleren epileptische insulden en glaucoom (Fridman en Starkstein, 2000).

TCA kunnen enkele ernstige geneesmiddeleninteracties hebben. Geneesmiddelen die het hartritme vertragen kunnen interfereren met het metabolisme van de TCA in de lever. Monoamine oxidase inhibitoren (MAOI) en TCA kunnen samen een hypertensieve crisis uitlokken. TCA kunnen interfereren met het werkingsmechanisme van guanidine, clonidine en anticoagulantia (Fridman en Starkstein, 2000).

3.5.2.2.5 *Prijs*

TCA zijn de goedkoopste antidepressiva (bcfi).

3.5.2.3 *Selectieve serotonine heropname inhibitoren (SSRI)*

3.5.2.3.1 *Werking*

De selectieve serotonine heropname inhibitoren (SSRI) blokkeren de heropname van serotonine. Hierdoor blijft serotonine langer en in grotere hoeveelheid in de synaptische spleet en is er meer activatie van de synaptische receptoren (Fridman en starkstein, 2000).

3.5.2.3.2 *Effectiviteit*

In een review van Solai et al. (2001) blijken citalopram, fluoxetine, fluvoxamine, paroxetine en sertraline effectief voor de behandeling van depressie bij ouderen. Over de behandeling van depressie bij ouderen met dementie zijn nog maar weinig studies verschenen. Solai en collega's vermelden in hun review enkel studies met citalopram, fluoxetine en sertraline bij ouderen met dementie en depressie. Deze SSRI's blijken alledrie effectief te zijn.

Hierboven werd reeds een studie besproken waarin paroxetine vergeleken wordt met imipramine (een TCA) (Katona et al., 1998). In 3.5.1.4.1. wordt een studie besproken die citalopram vergelijkt met mianserine (Karlsson et al., 2000). Hier wordt iets uitgebreider ingegaan op onderzoek naar de behandeling met sertraline.

Lyketsos en collega's voerden een gerandomiseerd placebogecontroleerd dubbelblind onderzoek naar de effectiviteit van sertraline voor de behandeling van majeure depressie bij ouderen met de ziekte van Alzheimer. 22 patiënten, die nog thuis woonden, werden 12 weken behandeld met ofwel sertraline (12 patiënten, gemiddelde dosis 81 mg per dag) ofwel placebo (10 patiënten). Het effect van de behandeling werd gemeten aan de hand van de response rate, de CSDD, de HDRS, de ADL-subschaal van de Psychogeriatric Dependency Rating Scales en de MMSE.

Van de patiënten behandeld met sertraline bleken er drie volledige responders te zijn en zes partiële responders, in vergelijking met één volledige en één partiële responder in de groep behandeld met placebo. Dit is een statistisch significant verschil ($p < 0.05$). In de sertralinegroep was er een significant grotere daling van de CSDD-score in vergelijking met de placebogroep. Er was ook een significante daling van de HDRS-score in de sertralinegroep, maar er kon geen significant verschil aangetoond worden met de placebogroep (hoewel daar geen significante daling van de HDRS-score plaatsvond). Op de ADL-subschaal van de Psychogeriatric Dependency Rating Scale was er geen significante verandering merkbaar in de sertralinegroep. In de placebogroep echter was er een significante

verslechtering in de ADL rond 9 en 12 weken. Wat betreft de MMSE-score ten slotte, waren beide groepen steeds vergelijkbaar (Lyketsos et al., 2000).

Een andere RCT, uitgevoerd door Lyketsos en collega's, includeerde een steekproef van 44 patiënten met de ziekte van Alzheimer en een majeure depressie. Aan 24 patiënten werd sertraline gegeven (aan een gemiddelde dosis van 95 mg per dag) en aan 20 patiënten placebo. De behandelduur bedroeg twaalf weken. Het effect van de behandeling werd gemeten aan de hand van de response rate, de CSDD, de HDRS, de ADL-subschaal van de Psychogeriatric Dependency Rating Scales, de MMSE en de NPI om de gedragsstoornissen en distress van de mantelzorgers te kwantificeren.

In de sertralinegroep waren er 9 volledige en 11 partiële responders. In de placebogroep waren er 3 volledige en 4 partiële responders. Dit verschil is statistisch significant ($p = 0.007$). De groep behandeld met sertraline had significant meer verbetering van de scores op de CSDD ($p = 0.002$) en de HDRS ($p = 0.01$) en een trend van minder achteruitgang op de ADL-subschaal van de Psychogeriatric Dependency Rating Scales ($p = 0.07$). Er was geen verschil tussen de groepen wat betreft de MMSE-score ($p = 0.22$) en de bevindingen met de NPI ($p = 0.32$). Bij de vergelijking van de volledige en partiële responders met de non-responders had deze eerste groep significant betere scores op de ADL ($p = 0.04$), de gedragsstoornissen ($p = 0.01$) en de distress bij de mantelzorgers ($p = 0.006$), maar niet op de MMSE-score ($p = 0.76$) (Lyketsos et al., 2003).

Verder kan volgens de auteurs uit deze studie afgeleid worden dat als er na zes weken behandelen nog geen verbetering is opgetreden, het weinig waarschijnlijk is dat er nog verbetering zal optreden. Er moet dan uitgekeken worden naar een andere behandeling. Bij patiënten die na zes weken slechts deels antwoorden op de therapie, kan nog enkele weken afgewacht worden onder behandeling met dezelfde dosis sertraline. Bij deze patiënten kan namelijk nog verdere reductie van de depressie optreden (Lyketsos et al., 2003).

3.5.2.3.3 *Veiligheid*

SSRI worden beter verdragen dan TCA. Mogelijke bijwerkingen zijn agitatie, angst, slaapstoornissen, tremor, seksuele disfunctie en hoofdpijn. Verder komen ook een droge mond, zweten, veranderingen in het lichaamsgewicht en diarree voor als autonome effecten (Fridman en Starkstein, 2000). Aangezien er minder frequent anticholinerge bijwerkingen zijn dan bij de behandeling met TCA's, is er minder risico op een verstoring van de cognitieve functies. De SSRI's hebben bovendien geen sederende eigenschappen zodat ze bruikbaar zijn

voor langdurige behandeling bij oudere patiënten (Karlsson et al., 2000). SSRI's zijn relatief veilig bij overdosering aangezien ze de cardiale geleiding niet verstoren (Solai et al., 2001).

3.5.2.3.4 Geschiktheid

SSRI's interageren met middelen die de werking van het centraal zenuwstelsel onderdrukken (bvb. alcohol), en met anticholinerge en antihistaminerge stoffen (Fridman en Starkstein, 2000). Ze kunnen in meer of mindere mate interageren met het cytochrome P450 systeem, afhankelijk van het product. Zo hebben citalopram en sertraline in therapeutische dosis slechts milde tot verwaarloosbare effecten op het CYP systeem (Solai et al., 2001). Wanneer SSRI genomen worden samen met monoamine oxidase inhibitoren (MAOI) verhoogt het risico op het serotoninesyndroom. MAOI moeten dus vermeden worden (Fridman en Starkstein, 2000).

3.5.2.4 Andere antidepressiva

3.5.2.4.1 Mianserine

Mianserine stimuleert de centrale noradrenerge turnover door het blokkeren van presynaptische noradrenerge receptoren. Het lijkt geen cardiotoxiciteit of anticholinerge effecten te hebben en wordt bij overdosering goed verdragen. Ernstige bijwerkingen zijn zeldzaam en includeren hematologische afwijkingen, hypomanie en hypotonie. Het heeft een sederend effect en kan een delirium veroorzaken (Karlsson et al., 2000).

Karlsson en collega's vergeleken in een gerandomiseerde dubbelblinde studie de effectiviteit en tolerabiliteit van citalopram (20 tot 40 mg) en mianserine (30 tot 60 mg) bij ouderen met depressie met of zonder dementie. De medicatie werd 12 weken toegediend en de MADRS was de voornaamste schaal om de effectiviteit na te gaan. Er was geen statistisch verschil in effect op de MADRS tussen beide behandelgroepen ($p = 0.25$). Patiënten met dementie beantwoordden minder goed aan de therapie dan patiënten zonder dementie ($P < 0.04$). Dit effect verschilde niet voor beide behandelgroepen ($p > 0.7$). De groep behandeld met mianserine scoorde wel beter op de CGI en de WHO Well-being scale voor angst/depressie bij ouderen (Karlsson et al., 2000).

Citalopram en mianserine werden beide goed verdragen in de studie van Karlsson en collega's. De frequentie en de tijd tot het eerste event waren in beide behandelgroepen vergelijkbaar. Citalopram gaf meer insomnia, mianserine meer moeheid en somnolentie. Somnolentie kan leiden tot meer valaccidenten en deterioratie van de cognitieve functie. Sederende eigenschappen zijn bovendien ongewenst wanneer de medicatie een lange tijd

moet ingenomen worden. De frequentie van ernstige bijwerkingen was vergelijkbaar in de twee behandelgroepen (10%) (Karlsson et al., 2000).

3.5.2.4.2 *Mirtazapine*

Mirtazapine stimuleert de noradrenerge en serotonerge neurotransmissie door het blokkeren van 5-HT₂ en 5-HT₃ receptoren en presynaptische α_2 -receptoren.

Drie patiënten met dementie van het Alzheimerstype en depressie gecompliceerd met gewichtsverlies, insomnia en angst werden in een studie van Raji en Brady behandeld met mirtazapine. De patiënten ervaarden een snel en langdurig antwoord op mirtazapine. Er was een complete remissie van de slechte eetlust, het gewichtsverlies, de slaapstoornissen en de angst. Andere depressieve symptomen zoals een trieste stemming, anhedonie en een laag energieniveau verbeterden eveneens substantieel. Verder onderzoek met grote RCT zijn nodig in verband met het nut van de behandeling met mirtazapine bij depressieve ouderen met de ziekte van Alzheimer (Raji en Brady, 2001).

Discussie

De **prevalentie en incidentie** van dementie stijgen in functie van de leeftijd. De vergrijzing van de bevolking impliceert bijgevolg dat het aantal personen met dementie sterk zal toenemen. Behalve aan cognitieve stoornissen kunnen deze patiënten ook lijden aan symptomen uit de algemene noemer ‘gedragsstoornissen en psychologische symptomen bij dementie’ (*Behavioral and psychological symptoms in dementia, BPSD*). Depressie is daar één van. Ongeveer een kwart van de ouderen met dementie lijdt aan een majeure depressie in vergelijking met 1.8% van de ouderen zonder dementie. Men is het erover eens dat ouderen met vasculaire dementie significant meer aan een depressieve stoornis lijden dan ouderen met de ziekte van Alzheimer.

Recente prevalentiestudies die populaties met en zonder dementie vergelijken, ontbreken en ook de incidentie van depressie bij ouderen met dementie is nog onvoldoende bestudeerd. Vergelijkend onderzoek over de prevalentie van ouderen die (nog) thuis wonen en ouderen die in een instelling verblijven, is eveneens nog nodig.

Wat betreft de **etiologie** van depressie bij dementie is er geen evidentie dat een majeure depressie toegeschreven kan worden aan het feit dat de oudere beseft dat hij/zij dement wordt. De dysthyme stoornis zou echter wel gecorreleerd zijn met **ziektebesef**. Deze bevinding steunt de hypothese dat de dysthyme stoornis een emotionele reactie is van ouderen die zich bewust zijn van hun (cognitieve) beperkingen. Immers, milde depressie zou eerder geassocieerd zijn met psychologische factoren, majeure depressie eerder met biologische factoren.

Betere studies omtrent dit item moeten zeker nog uitgevoerd worden. Daarbij zou men grotere steekproeven moeten gebruiken, de deelaspecten van ziektebesef onderzoeken, steeds dezelfde, gestandaardiseerde meetinstrumenten voor ziektebesef en depressie gebruiken in plaats van verschillende niet vergelijkbare meetinstrumenten, en de resultaten interpreteren en publiceren zonder afkappunten voor mineure/majeure depressie maar met de effectieve cijfers (glijdende schaal).

Tussen **apolipoproteïne E genotypes** en depressie bij ouderen met dementie kan eveneens geen associatie getoond worden. Onderzoek naar andere mogelijks betrokken genen is nodig.

Cerebrovasculaire ziekten zouden wel het verband tussen depressie en dementie kunnen mediëren. Enerzijds is er een reciproke relatie tussen vasculaire aandoeningen en depressie. Depressie kan namelijk aan vaatziekten voorafgaan, kan ze sneller doen ontstaan of kan erop

volgen. Hypothesen over de mechanismen die dit kunnen verklaren, zijn legio. Anderzijds is er een reciproke relatie tussen vasculaire aandoeningen en dementie. Deze relatie is in één richting goed gedocumenteerd. Zo spreekt de definitie van vasculaire dementie voor zich en stijgt de prevalentie van dementie van het Alzheimerstype bij de aanwezigheid van bepaalde cardiovasculaire risicofactoren. Omtrent de omgekeerde relatie werden echter geen artikels gevonden. Een eigen hypothese is dat ouderen met dementie een ongezondere levensstijl hebben (bvb. sedentarisme, vergeten eten of net teveel eten, non-compliance) waardoor ze vasculaire aandoeningen ontwikkelen.

Er bestaan heel wat studies die aan de hand van cerebrale witte stofletsels onderzoek voeren naar een vasculaire link tussen dementie en depressie. Verscheidene risicofactoren en indicatoren voor vasculaire aandoeningen zijn geassocieerd met de aanwezigheid en de ernst van cerebrale witte stofletsels. Dementie is vooral geassocieerd met periventriculaire letsels. Depressie is eerder geassocieerd met letsels in de diepe witte stof, de basale ganglia en witte stofletsels in frontale en subcorticale gebieden.

Depressie bij dementie is verder in verband gebracht met storingen in bepaalde ***neurotransmittersystemen***.

In het *serotoninesysteem* konden geen verschillen aangetoond worden tussen ouderen met dementie met en zonder depressie.

Ook in het *noradrenalinesysteem* konden in de gevonden artikels geen verschillen aangetoond worden tussen ouderen met de ziekte van Alzheimer met en zonder depressie. Volgens een recente review echter steunt de literatuur wel de hypothese dat er een associatie zou bestaan tussen depressie bij de ziekte van Alzheimer en het noradrenerge systeem. Behalve het gevonden artikel dat geen associatie kon aantonen, worden in de review vier andere studies besproken die deze hypothese bevestigen. Deze studies werden echter allemaal vóór 1992 uitgevoerd en dus niet opgenomen in deze scriptie. Het verschil in resultaat tussen de gevonden studie en de andere studies wordt geweten aan methodologische verschillen.

Een *cholinerg-monoaminerg onevenwicht* zou wel te maken hebben met de pathogenese van stemmingsstoornissen. Daarbij zou depressie het resultaat zijn van een cholinerge dominantie en manie van een adrenerge dominantie. Bij ouderen met de ziekte van Alzheimer is er echter een deficiëntie van het cholinerge systeem. Bij deze patiënten zou depressie dus minder prevalent moeten zijn en zou therapie met cholinomimetica een permissief effect moeten hebben op het ontstaan van depressie. Een eigen hypothese die de hogere prevalentie van depressie bij dementie zou kunnen verklaren ondanks de deficiëntie van het cholinerg systeem wordt hier weergegeven:

In de serotonerge en adrenerge systemen is er geen verschil vast te stellen tussen dementie met en zonder depressie, maar deze neurotransmittersystemen zijn in de gevonden studies wel deficiënt bij ouderen met dementie. Als de deficiëntie van het monoaminerg systeem de deficiëntie van het cholinerg systeem overtreft, ontstaat er een cholinerge dominantie met depressie tot gevolg. Dan zouden er dus hogere cholinespiegels meetbaar moeten zijn bij ouderen met dementie met depressie dan bij ouderen met dementie zonder depressie. De werking van de antidepressiva zou dan verklaard kunnen worden doordat ze de monoaminerge spiegels boven de cholinespiegels krijgen.

Onderzoek over *gamma-aminoboterzuur (GABA)* is zeer schaars. Eén studie werd gevonden en deze toonde een relatie aan tussen bepaalde merkers van het GABA-systeem en depressieve symptomen bij ouderen met dementie van het Alzheimerstype.

Bijkomend onderzoek over al deze neurotransmitters is nodig. Er valt trouwens op te merken dat al de gevonden neurotransmitterstudies post mortem onderzoeken zijn met kleine steekproeven. Longitudinaal onderzoek op levende proefpersonen zou beter zijn. Dit kan verwezenlijkt worden door middel van functionele beeldvorming met positron emissie tomografie (PET) of door middel van magnetische resonantie spectroscopie (MRS).

Depressie komt vaak net vóór of tegelijkertijd met het begin van de ziekte van Alzheimer voor. Depressie kan dus een vroege manifestatie van de ziekte zijn of kan oorzakelijk geassocieerd worden met de daaropvolgende dementie. Deze laatste hypothese zou verklaard kunnen worden doordat depressie neurotoxische effecten heeft zoals cortisol-geïnduceerde atrofie van de hippocampus of verlaagde spiegels van brain-derived neurotrophic factor (BDNF). Bij patiënten met de ziekte van Alzheimer die een majeure depressie in de voorgeschiedenis hebben, zou er ook meer plaque en tangle pathologie in de hippocampus zijn met daarbij een snellere cognitieve achteruitgang in vergelijking met patiënten met de ziekte van Alzheimer zonder majeure depressie in de voorgeschiedenis. Er werden echter maar twee studies gevonden die suggereren dat een depressie en depressieve symptomen risicofactoren zijn voor het ontwikkelen van dementie en deze twee studies hebben dan nog redelijk wat beperkingen. Volgens drie andere studies is depressie eerder prodromaal of een vroege manifestatie van dementie dan voorspellend voor daaropvolgende ontwikkeling van dementie. Uit de temporele relatie tussen depressie en dementie kan bovendien afgeleid worden dat de depressie bij dementie eerder gerelateerd is aan de neurobiologische processen die ook de cognitieve afwijkingen induceren.

Als ***besluit*** kan gesteld worden dat de etiologie van depressie bij dementie multifactorieel lijkt te zijn.

Om de **diagnose** depressie te stellen bij ouderen met dementie kan gebruik gemaakt worden van verschillende meetinstrumenten. De Hamilton Depression Rating Scale (HDRS), de Cornell Scale for Depression in Dementia (CSDD) en de Montgomery and Åsperg Depression Scale (MADRS) zijn goede schalen. Deze worden door een interviewer gebruikt in tegenstelling tot de Geriatric Depression Scale (GDS) dat een meetinstrument is voor zelfrapportage. Omtrent de bruikbaarheid van de GDS bestaat geen eensgezindheid. Volgens sommige studies is dit een goed instrument, andere studies zeggen dat dit instrument slechts bruikbaar is bij ouderen met een MMSE-score van 15 of meer en volgens nog andere studies zou de GDS zelfs bij ouderen met zeer milde dementie depressie onderschatten. Van de GDS bestaan drie versies, o.a. een korte vorm die gemakkelijker is in gebruik voor routine screening van depressie bij ouderen, gericht op vroege detectie en vroege behandeling.

In de **differentiaaldiagnose** zijn depressie, dementie, pseudodementie, delirium en apathie te weerhouden.

Depressie bij dementie heeft een belangrijke **impact** op de functionele mogelijkheden van de patiënt, de psychische morbiditeit van de mantelzorger, het tijdstip van institutionalisatie en de directe en indirecte kosten verbonden aan de ziekte. De meeste studies die gevonden werden, bestuderen de impact van de gedragsstoornissen en psychologische stoornissen bij dementie in zijn geheel. Studies die specifiek de impact van depressie bij dementie omschrijven ontbreken.

Wat betreft de **behandeling** van depressie zouden onder de *psychosociale methoden* vooral enkele vormen van gedragstherapie minimaal effectief zijn bij ouderen met dementie die nog thuis wonen en verzorgd worden door een mantelzorger. In instellingen hebben geïntegreerde emotiegeoriënteerde zorg (o.a. multisensoriële stimulatie of snoezelen) en een gelijkaardig gepersonaliseerd zorgtraject eveneens een positief effect. Zowel het welbevinden van de patiënt als die van de verzorgers verbetert door bovenstaande methodes. Verder onderzoek naar deze en andere psychosociale methodes dient zeker nog te worden uitgevoerd.

Cognitieve gedragstherapie, interpersoonlijke therapie en korte gefocuseerde analytische therapie zijn effectieve behandelingsvormen voor depressie bij ouderen. Psychotherapie verlengt de perioden dat de patiënt in goede gezondheid verkeert vrij van recidieven. Ook de kwaliteit van het welbevinden zou erdoor verbeteren. Psychotherapie kan gebruikt worden in combinatie met antidepressiva. De combinatietherapie geeft bij ouderen met matige tot

ernstige depressie betere resultaten dan elke behandeling apart. Er zijn geen studies gevonden die zich specifiek richten naar de subgroep van ouderen met dementie.

Fysieke activiteit zou depressieve symptomen reduceren door in te werken op enkele neurotransmittersystemen. Er is echter meer onderzoek nodig naar de invloed van fysieke activiteit op de stemming vooraleer dit als alternatief voor antidepressiva en psychotherapie kan gebruikt worden.

Elektroconvulsietherapie (ECT) is een effectieve behandeling waarmee zowel de stemming als de cognitie zouden verbeteren. Het is een procedure met een laag risico. De frequentste bijwerking is delirium. Andere bijwerkingen zijn verlengde insulden en cardiovasculaire complicaties.

Monoamine oxidase inhibitoren (MAOI) zijn effectief, maar de geschiktheid laat te wensen over. Voeding die tyramine en andere vasoactieve amines bevat, moet vermeden worden alsook sympathicomimetica, opioïden en andere antidepressiva dan MAOI. Omwille van deze ernstige interacties worden MAOI bijna niet meer gebruikt.

Wat betreft de **tricyclische antidepressiva (TCA)** is clomipramine effectief in de behandeling van depressie bij ouderen met de ziekte van Alzheimer. Imipramine bleek niet superieur te zijn aan placebo. In een vergelijkende studie met paroxetine deed imipramine het wel even goed, maar ook paroxetine werd nooit vergeleken met placebo. De bijwerkingen van de TCA zijn niet mild, o.a. een geleidingsvertraging in het hart, sedatie en cognitieve toxiciteit, wat vooral problematisch kan zijn bij ouderen met dementie. Bovendien zijn er enkele contra-indicaties die vaak voorkomen en bestaan er potentieel ernstige geneesmiddeleninteracties.

De **selectieve serotonine heropname inhibitoren (SSRI)** citalopram, fluoxetine en sertraline zijn effectief in de behandeling van depressie bij ouderen met dementie. SSRI worden beter verdragen dan TCA. Er is o.a. minder risico op een verstoring van de cognitieve functies, ze hebben geen sederende eigenschappen zodat ze bruikbaar zijn voor langdurige behandeling bij oudere patiënten en ze zijn relatief veilig bij overdosering aangezien ze de cardiale geleiding niet verstoren. Ze hebben net zoals de TCA wel belangrijke geneesmiddeleninteracties. SSRI verdienen omwille van hun gunstiger bijwerkingsprofiel de voorkeur boven de andere klassen antidepressiva.

Er bestaan maar weinig studies die het effect van antidepressiva bestuderen bij een subgroep van ouderen met dementie. Opvallend is dat er weinig placebogecontroleerd onderzoek gevonden werd, maar meer studies die twee soorten antidepressiva vergelijken. Onderzoek naar nieuwere klassen antidepressiva wordt bijna niet gevonden.

Referenties

AALTEN P., VAN VALEN E., CLARE L., KENNY G., VERHEY F.: Awareness in dementia: A review of clinical correlates. *Aging & Mental Health*, 2005, 9(5), 414-422.

ALEXOPOULOS G. S., MEYERS B. S., YOUNG R. C., KAKUMA T., SILBERSWEIG D., CHARLSON M.: Clinically Defined Vascular Depression. *Am J Psychiatry*, 1997, 154, 562-565.

ALEXOPOULOS G. S.: Vascular Disease, Depression, and Dementia. *J Am Geriatr Soc*, 2003, 51, 1178-1180.

ALEXOPOULOS G. S.: Depression in the elderly. *Lancet*, 2005, 365, 1961-1970.

BALLARD C., BANNISTER C., SOLIS M., OYEBODE F., WILCOCK G.: The prevalence, associations and symptoms of depression amongst dementia sufferers. *Journal of Affective Disorders*, 1996, 36, 135-144.

BALLARD C., NEILL D., O'BRIEN J., MCKEITH I. G., INCE P., PERRY R.: Anxiety, depression and psychosis in vascular dementia: prevalence and associations. *Journal of Affective Disorders*, 2000, 59, 97-106.

BARBER R., SCHELTENS P., GHOLKAR A., BALLARD C., MCKEITH I., INCE P., PERRY R., O'BRIEN J.: White matter lesions on magnetic resonance imaging in dementia with Lewy bodies, Alzheimer's disease, vascular dementia, and normal aging. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, 1999, 67, 66-72.

BEERI M. S., WERNER P., DAVIDSON M., NOY S.: The cost of behavioral and psychological symptoms of dementia (BPSD) in community dwelling Alzheimer's disease patients. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 2002, 17, 403-408.

Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie (B.C.F.I. vzw). Opgehaald op 15 maart 2008 van <http://www.bcfi.be>.

BERGER A.-K., FRATIGLIONI L., FORSELL Y., WINBLAD B., BÄCKMAN L.: The occurrence of depressive symptoms in the preclinical phase of AD: A population-based study. *Neurology*, 1999, 53, 1998-2002.

BERR C., WANCATA J., RITCHIE K.: Prevalence of dementia in the elderly in Europe. *European Neuropsychopharmacology*, 2005, 15, 463-471.

BRETELIER M.: Vascular Involvement in Cognitive Decline and Dementia. Epidemiologic Evidence from the Rotterdam Study and the Rotterdam Scan Study. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 2000, 903, 457-465.

CAMUS V., KRAEHENBÜHL H., PREISIG M., BÜLA C. J., WAEBER G.: Geriatric depression and vascular diseases: what are the links? *Journal of Affective Disorders*, 2004, 81, 1-16.

CHEN C. P. L.-H., ALDER J. T., BOWEN D. M., ESIRI M. M., MCDONALD B., HOPE T., JOBST K. A., FRANCIS P.T.: Presynaptic Serotonergic Markers in Community-Acquired Cases of Alzheimer's Disease: Correlations with Depression and Neuroleptic Medication. *Journal of Neurochemistry*, 1996, 66, 1592-1598.

CHEN P., GANGULI M., MULSANT B. H., DEKOSKY S. T. : The Temporal Relationship Between Depressive Symptoms and Dementia: A Community-Based Prospective Study. *Arch Gen Psychiatry*, 1999, 56, 261-266.

CHEN C. P., EASTWOOD S. L., HOPE T., MCDONALD B., FRANCIS P. T., ESIRI M. M.: Immunocytochemical study of the dorsal and median raphe nuclei in patients with Alzheimer's disease prospectively assessed for behavioural changes. *Neuropathol Appl Neurobiol*, 2000, 26, 347-355.

CHENG S.-T., CHAN A. C. M.: Comparative performance of long and short forms of the Geriatric Depression Scale in mildly demented Chinese. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 2005, 20, 1131-1137.

CHO M. J., LYOO I. K., LEE, D. W., KWON J. S., LEE J. S., LEE D. S., JUNG J. K., LEE M. C.: Brain single photon emission computed tomography findings in depressive pseudodementia patients. *Journal of Affective Disorders*, 2002, 69, 159-166.

CUMMINGS J. L., KAUFER D.: Neuropsychiatric aspects of Alzheimer's disease: the cholinergic hypothesis revisited. *Neurology*, 1996, 47, 876-883.

DE GROOT J. C., DE LEEUW F.-E., OUDKERK M., HOFMAN A., JOLLES J., BRETELER M. M. B.: Cerebral White Matter Lesions and Depressive Symptoms in Elderly Adults. *Arch Gen Psychiatry*, 2000, 57, 1071-1076.

DENIHAN A., WILSON G., CUNNINGHAM C., COAKLEY D., LAWLOR B. A.: CT measurement of medial temporal lobe atrophy in Alzheimer's disease, vascular dementia, depression and paraphrenia. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 2000, 15, 306-312.

DONALDSON C., TARRIER N., BURNS A.: Determinants of carer stress in Alzheimer's disease. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 1998, 13, 248-256.

DORENLOT P., HARBOUN M., VINCENT B., HENRARD J.-C., ANKRI J.: Major depression as a risk factor for early institutionalization of dementia patients living in the community. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 2005, 20, 471-478.

DUDLEY R., O'BRIEN J., BARNETT N., MCGUCKIN L., BRITTON P.: Distinguishing depression from dementia in later life: a pilot study employing the Emotional Stroop task. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 2002, 17, 48-53.

ESPIRITU D. A. V., RASHID H., MAST B. T., FITZGERALD J., STEINBERG J., LICHTENBERG P. A.: Depression, cognitive impairment and function in Alzheimer's disease. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 2001, 16, 1098-1103.

- FINKEL S., COSTA E SILVA J., COHEN G., MILLER S., SARTORIUS N.: Behavioral and psychological signs and symptoms of dementia: a consensus statement on current knowledge and implications for research and treatment. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 1997, 12, 1060-1061.
- FINNEMA E., DRÖES R.-M., ETTEMA T., OOMS M., ADÈR H., RIBBE M., VAN TILBURG W.: The effect of integrated emotion-oriented care versus usual care on elderly persons with dementia in the nursing home and on nursing assistants: a randomized clinical trial. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 2005, 20, 330-343.
- FORSELL Y., CORDER E. H., BASUN H., LANNFELT L., VIITANEN M., WINBLAD B.: Depression and Dementia in Relation to Apolipoprotein E Polymorphism in a Population Sample Age 75+. *Society of Biological Psychiatry*, 1997, 42, 898-903.
- FRATIGLIONI L., DE RONCHI D., AGÜERO-TORRES H.: Worldwide Prevalence and Incidence of Dementia. *Drugs & Aging*, 1999, 15(5), 365-375.
- FRIDMAN E. A., STARKSTEIN S. E.: Treatment of Depression in Patients with Dementia: Epidemiology, Pathophysiology and Treatment. *CNS Drugs*, 2000, 14(3): 191-201.
- GARCIA-ALLOZA M., TSANG S. W., GIL-BEA F. J., FRANCIS P. T., LAI M. K., MARCOS B., CHEN C. P., RAMIREZ M. J.: Involvement of the GABAergic system in depressive symptoms of Alzheimer's disease. *Neurobiology of Aging*, 2006, 27, 1110-1117.
- GEERLINGS M. I., SCHOEVERS R. A., BEEKMAN A. T. F., JONKER C., DEEG D. J. H., SCHMAND B., ADÈR H. J., BOUTER L. M., VAN TILBURG W.: Depression and risk of cognitive decline and Alzheimer's disease. Results of two prospective community-based studies in The Netherlands. *British Journal of Psychiatry*, 2000, 176, 568-575.
- GODDERIS J., VAN DE VEN L., WILS V.: *Handboek Geriatrische Psychiatrie*. Garant, Leuven/Apeldoorn, 1992.
- GONZÁLEZ-SALVADOR M. T., ARANGO C., LYKETSOS C. G., BARBA A. C.: The stress and psychological morbidity of the Alzheimer patient caregiver. *Int J Geriatr Psychiatry*, 1999, 14(9), 701-710.
- GREEN R. C., CUPPLES L. A., KURZ A., AUERBACH S., GO R., SADOVNICK D., DUARA R., KUKULL W. A., CHUI H., EDEKI T., GRIFFITH P. A., FRIEDLAND R. P., BACHMAN D., FARRER L.: Depression as a risk factor for Alzheimer disease: the MIRAGE Study. *Arch Neurol*, 2003, 60, 804-815.
- HENDRICKSEN M., THOMAS A. J., FERRIER I. N., INCE P., O'BRIEN J. T.: Neuropathological Study of the Dorsal Raphe Nuclei in Late-Life Depression and Alzheimer's Disease With and Without Depression. *Am J Psychiatry*, 2004, 161, 1096-1102.
- HENRY J. D., CRAWFORD J. R.: A Meta-Analytic Review of Verbal Fluency Deficits in Depression. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 2005, 27, 78-101.

HERRMANN N., LANCTÔT K. L., KHAN L. R.: The Role of Norepinephrine in the Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia. *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*, 2004, 16, 261-276.

HEUN R., KOCKLER M., PTOK U.: Depression in Alzheimer's disease: is there a temporal relationship between the onset of depression and the onset of dementia? *Eur Psychiatry*, 2002, 17, 254-258.

HIRONO N., MORI E., ISHII K., IKEJIRI Y., IMAMURA T., SHIMOMURA T., HASHIMOTO M., YAMASHITA H., SASAKI M.: Frontal lobe hypometabolism and depression in Alzheimer's disease. *Neurology*, 1998, 50, 380-383.

HOLTHOFF V. A., BEUTHIEN-BAUMANN B., KALBE E., LÜDECKE S., LENZ O., ZÜNDORF G., SPIRLING S., SCHIERZ K., WINIECKI P., SORBI S., HERHOLZ K.: Regional cerebral metabolism in early Alzheimer's disease with clinically significant apathy or depression. *Biol Psychiatry*, 2005, 57, 412-421.

HOOGENDIJK W. J. G., SOMMER I. E. C., POOL C. W., KAMPHORST W., HOFMAN M. A., EIKELNBOOM P., SWAAB D. F.: Lack of Association Between Depression and Loss of Neurons in the Locus Coeruleus in Alzheimer's Disease. *Arch Gen Psychiatry*, 1999a, 56, 45-51.

HOOGENDIJK W. J. G., FEENSTRA M. G. P., BOTTERBLOM M. H. A., GILHUIS J., SOMMER I. E. C., KAMPHORST W., EIKELNBOOM P., SWAAB D. F.: Increased Activity of Surviving Locus Coeruleus Neurons in Alzheimer's Disease. *Ann Neurol*, 1999b, 45, 82-91.

INSEL K. C., BADGER T. A.: Deciphering the 4 D's: cognitive decline, delirium, depression and dementia - a review. *Journal of Advanced Nursing*, 2002, 38(4), 360-368.

KARLSSON I., GODDERIS J., DE MENDONÇA LIMA C. A., NYGAARD H., SIMÁNYI M., TAAL M., EGLIN M.: A randomised, double-blind comparison of the efficacy and safety of citalopram compared to mianserin in elderly, depressed patients with or without mild to moderate dementia. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 2000, 15, 295-305.

KASHIWA Y., KITABAYASHI Y., NARUMOTO J., NAKAMURA K., UEDA H., FUKUI K.: Anosognosia in Alzheimer's disease: Association with patient characteristics, psychiatric symptoms and cognitive deficits. *Psychiatry and Clinical Neurosciences*, 2005, 59, 697-704.

KATONA C. L. E., HUNTER B. N., BRAY J.: A double-blind comparison of the efficacy and safety of paroxetine and imipramine in the treatment of depression with dementia. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 1998, 13, 100-108.

KATZ I. R.: Diagnosis and Treatment of Depression in Patients With Alzheimer's Disease and Other Dementias. *J Clin Psychiatry*, 1998, 59(S9), 38-44.

KESSING L. V., NILSSON F. M.: Increased risk of developing dementia in patients with major affective disorders compared to patients with other medical illnesses. *Journal of Affective Disorders*, 2003, 73, 261-269.

- LANCTÔT K. L., HERRMANN N., MAZZOTTA P., KHAN L. R., INGBER N.: GABAergic Function in Alzheimer's Disease: Evidence for Dysfunction and Potential as a Therapeutic Target for the Treatment of Behavioural and Psychological Symptoms of Dementia. *Can J Psychiatry*, 2004, 49, 439-453.
- LEVY M. L., CUMMINGS J. L., FAIRBANKS L. A., MASTERMAN D., MILLER B. L., CRAIG A. H., PAULSEN J. S., LITVAN I.: Apathy is not depression. *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*, 1998, 10, 314-319.
- LIND K., JONSSON M., KARLSSON I., SJÖGREN M., WALLIN A., EDMAN A.: Depressive symptoms and white matter changes in patients with dementia. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 2006, 21, 119-125.
- LOPEZ O. L., ZIVKOVIC S., SMITH G., BECKER J. T., MELTZER C. C., DEKOSKY S. T.: Psychiatric symptoms associated with cortical-subcortical dysfunction in Alzheimer's disease. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*, 2001, 13, 56-60.
- LYKETSOS C. G., SHEPPARD J.-M. E., STEELE C. D., KOPUNEK S., STEINBERG M., BAKER A. S.: Randomized, Placebo-Controlled, Double-Blind Clinical Trial of Sertraline in the Treatment of Depression Complicating Alzheimer's Disease: Initial Results From the Depression in Alzheimer's Disease Study. *Am J Psychiatry*, 2000, 157, 1686-1689.
- LYKETSOS C. G., DELCAMPO L., STEINBERG M., MILES Q., STEELE C. D., MUNRO C., BAKER A. S., SHEPPARD J.-M. E., FRANGAKIS C., BRANDT J., RABINS P. V.: Treating Depression in Alzheimer's Disease: Efficacy and Safety of Sertraline Therapy, and the Benefits of Depression Reduction: The DIADS. *Arch Gen Psychiatry*, 2003, 60, 737-746.
- LYNE K. J., MOXON S., SINCLAIR I., YOUNG P., KIRK C., ELLISON S.: Analysis of a care planning intervention for reducing depression in older people in residential care. *Aging & Mental Health*, 2006, 10(4): 394-403.
- MCPHERSON S. E., CUMMINGS J. L.: Neuropsychological Aspects of Vascular Dementia. *Brain and Cognition*, 1996, 31, 269-282.
- MECOCCI P., CHERUBINI A., MARIANI E., RUGGIERO C., SENIN U.: Depression in the elderly: new concepts and therapeutic approaches. *Aging Clinical and Experimental Research*, 2004, 16, 176-189.
- MEEKS T. W., ROPACKI S. A., JESTE D. V.: The neurobiology of neuropsychiatric syndromes in dementia. *Curr Opin Psychiatry*, 2006, 19, 581-586.
- MELTZER C. C., SMITH G., DEKOSKY S. T., POLLOCK B. G., MATHIS C. A., MOORE R. Y., KUPFER D. J., REYNOLDS C. F.: Serotonin in Aging, Late-Life Depression, and Alzheimer's Disease: The Emerging Role of Functional Imaging. *Neuropsychopharmacology*, 1998, 18, 407-430.
- MEYER J. S., RAUCH G. M., RAUCH R. A., HAQUE A., CRAWFORD K.: Cardiovascular and Other Risk Factors for Alzheimer's Disease and Vascular Dementia. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 2000, 903, 411-423.

MIRAKHUR A., CRAIG D., HART D. J., MCILROY S. P., PASSMORE A. P.: Behavioural and psychological syndromes in Alzheimer's disease. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 2004, 19, 1035-1039.

MONINI P., TOGNETTI A., SERGIO G., BARTORELLI L.: Depressive disorder in Alzheimer's disease patients. Different aspects in the early and late stages. *Arch. Gerontol. Geriatr.*, 1998, S6, 343-346.

MULLEN R., HOWARD R.: Insight in Alzheimer's disease. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 1996, 11, 645-651.

MÜLLER-THOMSEN T., ARLT S., MANN U., MASS R., GANZER S.: Detecting depression in Alzheimer's disease: evaluation of four different scales. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 2005, 20, 271-276.

NEWMAN S. C.: The prevalence of depression in Alzheimer's disease and vascular dementia in a population sample. *Journal of Affective Disorders*, 1999, 52, 169-176.

O'BRIEN J., DESMOND P., AMES D., SCHWEITZER I., HARRIGAN S., TRESS B.: A Magnetic Resonance Imaging Study of White Matter Lesions in Depression and Alzheimer's Disease. *British Journal of Psychiatry*, 1996, 168, 477-485.

O'BRIEN J. T., DESMOND P., AMES D., SCHWEITZER I., CHIU E., TRESS B.: Temporal lobe magnetic resonance imaging can differentiate Alzheimer's disease from normal ageing, depression, vascular dementia and other causes of cognitive impairment. *Psychological Medicine*, 1997, 27, 1267-1275.

O'BRIEN J., PERRY R., BARBER R., GHOLKAR A., THOMAS A.: The Association between White Matter Lesions on Magnetic Resonance Imaging and Noncognitive Symptoms. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 2000, 903, 482-489.

PACOLET J., DELIEGE D., ARTOISENET C., CATTART G., COUDRON V., LEROY X., PEETERMANS A., SWINE C.: Vergrijzing, gezondheidszorg en ouderenzorg in België. Rapport voor de FOD Sociale Zekerheid Directie-Generaal Sociaal Beleid, 2004.

PADOANI W., MARINI M., DE LEO D. : Cognitive impairment, insight, depression and suicidal ideation. *Arch. Gerontol. Geriatr.*, 2001, S7, 295-298.

PAYNE J. L., SHEPPARD J.-M. E., STEINBERG M., WARREN A., BAKER A., STEELE C., BRANDT J., LYKETSOS C. G.: Incidence, prevalence, and outcomes of depression in residents of a long-term care facility with dementia. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 2002, 17, 247-253.

PETROVIC M., DE PAEPE P., VAN BORTEL L.: Pharmacotherapy of depression in old age. *Acta Clinica Belgica*, 2005, 60, 150-156.

PURANDARE N., BURNS A., CRAIG S., FARAGHER B., SCOTT K.: Depressive symptoms in patients with Alzheimer's disease. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 2001, 16, 960-964.

PURANDARE N, OUDE VOSHAAR R. C., HARDICRE J., BYRNE J., MCCOLLUM C., BURNS A.: Cerebral emboli and depressive symptoms in dementia. *British Journal of Psychiatry*, 2006, 189, 260-263.

RAJI M. A., BRADY S. R.: Mirtazapine for Treatment of Depression and Comorbidities in Alzheimer's Disease. *Ann Pharmacother*, 2001, 35, 1024-1027.

RAO V., LYKETSOS C. G.: The benefits and risks of ECT for patients with primary dementia who also suffer from depression. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 2000, 15, 729-735.

RITCHIE K., TOUCHON J., LEDÉSERB B.: Mixed cognitive and affective disorders in the elderly: a longitudinal study of related disability. *Arch. Gerontol. Geriatr.*, 1998, S6, 443-450.

ROMÁN G. C.: Vascular dementia revisited: Diagnosis, pathogenesis, treatment, and prevention. *Med Clin N Am*, 2002, 86, 477-499.

ROSS G. W., BOWEN J. D.: The diagnosis and differential diagnosis of dementia. *Med Clin N Am*, 2002, 86, 455-476.

ROTH M., MOUNTJOY C. Q., AMREIN R., THE INTERNATIONAL COLLABORATIVE STUDY GROUP: Moclobemide in Elderly Patients with Cognitive Decline and Depression. *British Journal of Psychiatry*, 1996, 168, 149-157.

RUBIN E. H., VEIEL L. L., KINSCHERF D. A., MORRIS J. C., STORANDT M.: Clinically significant depressive symptoms and very mild to mild dementia of the Alzheimer type. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 2001, 16, 694-701.

SCARMEAS N., BRANDT J., ALBERT M., DEVANAND D. P., MARDER K., BELL K. , CIAPPA A., TYCKO B., STERN Y.: Association between the APOE genotype and psychopathologic symptoms in Alzheimer's disease. *Neurology*, 2002, 58, 1182-1188.

SILVESTRI A., VISCONTI G., FINI M., PAGANO S., CISTERNINO D., MOCHI M., CAVAZINNI C., LANDONI F., LAURO R.: Prevalence of depression and cognitive deficit in a geriatric population. *Arch. Gerontol. Geriatr.*, 2001, S7, 351-355.

SOLAI L. K., MULSANT B. H., POLLOCK B. G.: Selective Serotonin Reuptake Inhibitors for Late-Life Depression: A Comparative Review. *Drugs & Aging*, 2001, 18(5), 355-368.

SOLOMON G. S., PETRIE W. M., HART J. R., BRACKIN H. B.: Olfactory Dysfunction Discriminates Alzheimer's Dementia From Major Depression. *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*, 1998, 10, 64-67.

SPITZNAGEL M. B., TREMONT G., BROWN L. B., GUNSTAD J.: Cognitive Reserve and the Relationship Between Depressive Symptoms and Awareness of Deficits in Dementia. *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*, 2006, 18, 186-190.

STARKSTEIN S. E., INGRAM L., GARAU M. L., MIZRAHI R.: On the overlap between apathy and depression in dementia. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, 2005, 76, 1070-1074.

STEFFENS D. C., PLASSMAN B. L., HELMS M. J., WELSH-BOHMER K. A., SAUNDERS A. M., BREITNER J. C. S.: A Twin Study of Late-Onset Depression and Apolipoprotein E epsilon4 as Risk Factors for Alzheimer's Disease. *Biol Psychiatry*, 1997, 41, 851-856.

TERI L., LOGSDON R. G., MCCURRY S. M.: Nonpharmacologic treatment of behavioral disturbance in dementia. *Med Clin N Am*, 2002, 86, 641-656.

THOMAS A. J., HENDRIKSEN M., PIGGOTT M., FERRIER I. N., PERRY E., INCE P., O'BRIEN J. T.: A study of the serotonin transporter in the prefrontal cortex in late-life depression and Alzheimer's disease with and without depression. *Neuropathology and Applied Neurobiology*, 2006, 32, 296-303.

VAN WEERT J. C. M., VAN DULMEN A. M., SPREEUWENBERG P. M. M., RIBBE M. W., BENSING J. M.: Behavioral and Mood Effects of Snoezelen Integrated into 24-Hour Dementia Care. *J Am Geriatr Soc*, 2005, 53, 24-33.

VERKAIK R., VAN WEERT J. C. M., FRANCKE A. L.: The effects of psychosocial methods on depressed, aggressive and apathetic behaviors of people with dementia: a systematic review. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 2005, 20, 301-314.

ZAPOTOCZKY H. G.: Problems of differential diagnosis between depressive pseudodementia and Alzheimer's disease. *J Neural Transm*, 1998, 53, 91-95.

Bijlage 1: Verschillen tussen het “depressief deficitair syndroom” en een organisch psycho-syndroom, c.q. een beginnende dementie.

	Depressief deficitair syndroom	Organisch psychosyndroom of dementie
Heteroanamnese		
Voorafgaande depressies	Frequent	Zeldzaam
Begin van de symptomen	Subacuut (weken)	Insidieus (maanden)
Duur van de symptomen	Maanden	Jaren
Verlies van sociale vaardigheden	Vroegtijdig, uitgesproken	Laattijdig, beperkt
Symptomen van depressie en/of apathie	Gaan aan de symptomen van apparent cognitief disfunctioneren vooraf	Volgen op de symptomen van cognitief disfunctioneren
Diurne variatie	Minder goed ‘s morgens	Rustelozer ‘s avonds
Inspanning om de situatie het hoofd te bieden	Meestal zwak	Soms groot en vaak gepaard aan een sterke ontkenning van te kort schieten op bepaalde niveaus van functioneren
Klinisch onderzoek		
Zelfzorg	Sterk verminderd, interesseverlies	Ondeskundige omgang met kleding, bvb. aantrekken van nieuwe kleding over andere kledingsstukken
Stemming en affect	Continu gedrukt en in fase met de innerlijke preoccupatie	Labiel; snelle afwisseling tussen euforie en “droefheid”
Gedachte-inhoud	Inproductief, beperkt	Soms productief
Gedachtestroom	Vertraagd, monosyllabisch	Soms versneld, wijdloperigheid
Psychiatrisch interview en neuropsychologisch onderzoek		

Coöperatie	Zwak		Vaak goed, alhoewel meer dan eens ook catastrofereacties worden gezien
Aandacht (gemeten aan de hand van attentiviteitstesten)	Vaak verminderd		Soms goed bewaard
Reactie op de testsituatie	Overaccentuering van geheugenhandicap		Tevreden met behaald resultaat, hoewel catastrofereacties ook af en toe voorkomen
Oriëntatie	Beter dan verwacht		Gestoord
Geheugen	Recent en ver geheugen even sterk gestoord		Recent geheugen meer gestoord dan verwacht
Invloed van tijdsdruk	Variabiliteit in performantie		Gelijkmatig slecht presteren

Bron: Godderis et al., 1992

Bijlage 2: DD depressie, delirium en dementie

Kenmerken	Depressie	Delirium	Dementie
Begin	Weken tot maanden (snel)	Uren tot dagen (acuut)	Maanden tot jaren (traag, ongedefinieerd)
Duur	Kort	Variabel	Lang/levenslang
Stemming	Consistent	Labiël	Fluctuerend
Gebreken	Herkent gebreken	Nieuwe gebreken verschijnen (acuut)	Kan gebreken verbergen
Antwoorden	“Ik weet het niet”	Kunnen incoherent zijn (acuut)	Geeft antwoord maar niet het correcte. Antwoord kan echter dicht bij het correcte aanleunen.
MMSE	Performantie fluctueert	Acute fluctuaties	Redelijk stabiel met dalende trend in de tijd
Progressie	Verdwijnt door behandeling	Verdwijnt door behandeling	Progressief

Bron: Insel en Badger, 2002.

Bijlage 3: Psychosociale methoden

Gedrag	Emotie	Cognitie	Stimulatie
Gedragstherapie.	Supportieve psychotherapie.	Oriëntatie in de realiteit.	Activiteits/recreationele therapie.
	Validatie/Geïntegreerde emotiegeoriënteerde zorg.	Vaardigheidstraining.	Kunsttherapie.
	Multisensoriële stimulatie/Snoezelen.		Psychomotore therapie.
	Gesimuleerde aanwezigheidstherapie.		
	Reminiscentie.		
	Huiselijkheid.		
	Passiviteiten van het Dagelijks Leven (PDL).		

Bron: Verkaik et al., 2005.