

Обзоры

УДК 616.8-009.12

Депрессия и тревога при болезни Паркинсона**З.Д. Тавадян, Г.О. Бакунц***Кафедра ангионеврологии ЕГМУ им. М. Гераци
0015, Ереван, ул. Пароняна, 21*

Ключевые слова: болезнь Паркинсона, депрессия, тревога, качество жизни

Болезнь Паркинсона (БП) является вторым наиболее часто встречаемым нейродегенеративным заболеванием с распространенностью в популяции лиц от 65 до 70 лет приблизительно 9,5/1000 [15]. Кардинальными симптомами БП являются брадикинезия, тремор покоя, мышечная ригидность, а также постуральная неустойчивость на более поздних стадиях заболевания. Эти двигательные симптомы часто сопровождаются немоторными симптомами: эмоциональными, когнитивными и вегетативными нарушениями, расстройствами сна и другими, которые нередко предшествуют развитию заболевания. Возникновение данных симптомов задолго до появления классических двигательных симптомов объясняется каудально-ростральным распространением патологического процесса, сопровождающегося агрегацией альфа-синуклеина в определенных клетках, начиная от обонятельных лукович, продолговатого мозга и покрышки моста и заканчивая неокортексом [6,8].

Одним из патологических признаков БП является селективная потеря дофаминергических нейронов в компактной части черного вещества, что приводит к дисрегуляции нейрональной активности нигро-стриарных путей, участвующих в регуляции двигательной функции [28]. Однако БП ассоциирована также и с гибелью дофаминергических нейронов вентральной тегментальной области среднего мозга и вовлечением берущих от нее начало мезолимбических и мезокортикальных путей [35]. Мезолимбический путь проецируется на nucleus accumbens, амигдалу, обонятельные ядра, обонятельную кору и гиппокамп. Мезокортикальные пути тянутся до префронтальной и поясной коры [27].

Учитывая подобную функциональную связь базальных ядер, неудивительно, что пациенты с БП часто имеют эмоциональные проблемы (депрессию, тревогу, апатию и др.), которые сами по себе могут быть не менее дезабилитирующими, чем двигательные симптомы данного заболевания [5].

Депрессия при БП

По данным многочисленных исследований, депрессия выраженно ассоциирована с БП с установленной распространенностью до 90% [32]. Недавние систематизированные обзоры обнаружили, что распространенность большого депрессивного расстройства в популяции пациентов с БП составляла 17%, малой депрессии – 22%, а дистимии – 13%. Клинически значимые депрессивные симптомы наблюдались у 35% пациентов [32]. Авторы нескольких проспективных исследований предположили, что депрессия является независимым фактором риска развития последующей БП [1]. Кроме того, она может за несколько лет предшествовать двигательным симптомам, что относится к тем немоторным симптомам, которые могут быть предикторами развития БП [17].

Депрессия является ключевым определяющим фактором низкого качества жизни при БП [38]. Она также ассоциирована с нарушениями сна, утомляемостью, сниженными функциональными возможностями и нарушением повседневной активности. Другие ассоциации с депрессией, такие как возраст, пол, возраст начала БП, снижение когнитивных функций, анамнез депрессии, длительность заболевания и выраженность двигательных нарушений, были указаны в некоторых исследованиях, но не подтверждались в других [16].

Причина депрессии при БП (дБП) остается неустановленной. Существуют две основные, однако не единственные гипотезы. Первая предполагает, что дБП представляет собой реактивное состояние, возникающее из восприятия прогрессирующей физической и социальной дезадаптации, связанной с заболеванием. Хотя данную вероятность нельзя не принимать во внимание [14,20], однако связь депрессии с тяжестью заболевания слаба [19].

Вторая теория утверждает, что причиной дБП является БП сама по себе, учитывая возникновение депрессии до появления моторных симптомов или одновременно с ними. В обоих случаях, вызванные нейрохимические нарушения сложны и включают дофаминергические, серотонинергические и норадренергические механизмы [1]. Патанатомические исследования при БП выявили раннее вовлечение в патологический процесс серотонинергических и норадренергических структур – ядра шва (nucleus raphe) и голубоватого пятна (locus coeruleus), которые участвуют в развитии депрессии [7,29]. При БП в цереброспинальной жидкости уровень 5-гидроксииндолацетата – метаболита серотонина, коррелировал с выраженностью депрессии [21]. В патанатомических исследованиях были выявлены нарушенные дофаминергические проекции от вентральных отделов покрышки среднего мозга к срединным височным и орбитофронтальным регионам [43]. Кроме того, результаты визуализационных исследований указывают на дисфункцию лимбических норадренергических/дофами-

нергических путей у пациентов с дБП по сравнению с пациентами без депрессии [33]. Есть данные о наследственной предрасположенности, поскольку родственники пациентов с БП первой степени чаще имеют депрессию или тревогу [3].

Диагноз дБП может быть затруднителен по причине совпадения двигательных симптомов БП и клинических признаков депрессии. Маскообразное лицо, брадифрения, бессонница, утомляемость и снижение веса могут привести к неверному диагнозу депрессии у эутимичного пациента с БП. Связь с другими симптомами депрессии или БП или характеристики определенных симптомов (например, уменьшение амплитуды движений при брадикинезии по сравнению с общей замедленностью при психомоторной заторможенности; паттерн замедления мышления при депрессии по сравнению с когнитивным нарушением; временной паттерн нарушений сна и их связь с уменьшением подвижности пациента с БП в течение ночи) могут быть ключом для определения того, относится ли тот или иной симптом к депрессии или к БП [1]. Интересно, что некоторые симптомы депрессии реже встречаются у пациентов с БП, например чувство вины или пессимизм, а также суицидальные мысли [14,25].

Наиболее часто используемой диагностической классификацией депрессии и тревоги является DSM IV-TR [2]. Для оценки депрессии используется множество шкал. Для скрининговых целей валидными являются шкала оценки депрессии Монтгомери и Асберга (MADRS), шкала депрессии Гамильтона (HAM-D), Beck Depression Inventory (BDI), Hospital Anxiety and Depression Scale и гериатрическая шкала депрессии [1].

Учитывая распространенность и серьезность дБП, необходимо рутинное использование одной из валидизированных шкал оценки депрессии, что должно быть частью каждой клинической оценки пациента с БП [5]. Это тем более важно, так как пациенты с БП рассматривают депрессию как нормальный ответ на наличие болезни и несклонны сами инициировать обсуждение ее с врачом [34].

При ведении пациентов с дБП важно знать, связаны ли депрессивные эпизоды с двигательными флюктуациями (колебаниями состояния больного в результате постепенного укорочения действия препарата леводопы). В таком случае необходимо оптимизировать антипаркинсонические препараты для их устранения. Если депрессивные эпизоды не связаны с двигательными флюктуациями, то необходимо установить выраженность симптомов для определения необходимости лечения.

В случае легкой депрессии, рекомендуется использование нефармакологических методов: просвещение пациентов, психологическая консультация, направление в группы поддержки и когнитивно-поведенческая терапия (КПТ). Недавно опубликованы данные первого контролируемого рандомизированного исследования по КПТ. Данное исследование сравни-

вало КПТ с клиническим мониторингом без КПТ и обнаружило значительное улучшение всех показателей депрессии, оцениваемых как врачом, так и самим пациентом. В группе КПТ также наблюдалось большее улучшение качества жизни, уменьшение тревожных симптомов, а также менее выраженное двигательное ухудшение [9,12].

Несмотря на значимость и влияние дБП, наблюдается недостаток должным образом проведенных крупных, рандомизированных клинических испытаний антидепрессантов при БП. Проведенные исследования ограничены по величине выборки, использованию различных шкал и неоднородных популяций пациентов. В случае оценки открытых исследований антидепрессантов при БП нужно иметь в виду очень выраженный плацебо-ответ [13,24].

Основные группы препаратов, которые были исследованы, – это агонисты дофамина, трициклические антидепрессанты (ТЦА) и селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина (СИОЗС и СИОЗН).

Среди агонистов дофамина наиболее исследованным для дБП препаратом является прамипексол. Предшествующие открытые исследования, а также ретроспективный анализ рандомизированных контролируемых исследований предположили наличие у прамипексола антидепрессантного эффекта. Недавнее рандомизированное двойное-слепое плацебо-контролируемое испытание, оценивающее использование прамипексола для лечения депрессивных симптомов при БП выявило, что прамипексол значительно лучше плацебо уменьшал депрессивные симптомы при БП. Прямой эффект прамипексола на депрессивные симптомы составлял 80% от общего эффекта лечения [4].

Многие из исследований ТЦА при БП были малы по выборке и имели методологические проблемы. Двойное-слепое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование, сравнивающее дезипрамин (ТЦА, преимущественно ингибирующий обратный захват норадреналина) и циталопрам (СИОЗС) у 48 недементных пациентов с БП, страдающих большой депрессией, выявило более выраженный краткосрочный эффект дезипрамина на дБП через 14 дней, однако после 30 дней значительное улучшение было отмечено на обоих антидепрессантах по шкале MADRS. Тем не менее, переносимость циталопрама была в два раза лучше, чем дезипрамина [10]. Более новое рандомизированное контролируемое исследование на 52 пациентах с дБП сравнивало нортриптилин с пароксетином и плацебо. Оно показало, что нортриптилин значительно эффективнее, чем плацебо, улучшал депрессивные симптомы, однако в группе пароксетина не наблюдалось разницы по сравнению с плацебо [22].

В недавнем систематическом обзоре и мета-анализе рандомизированных контролируемых исследований лечения дБП было проанализировано 10 исследований. Анализ переносимости показал хорошую пере-

носимость СИОЗС, однако было сделано заключение о недостаточности доказательных данных их эффективности для лечения дБП. Тем не менее, из-за ограниченного числа исследований и малой величины выборок невозможно исключить ошибку II типа (ложно негативные результаты) [39].

Другими методиками лечения, исследованными только в малых испытаниях и требующими дальнейшей оценки, являются лечение добавками омега-3 жирных кислот, терапия ярким светом, глубокая стимуляция мозга (субталамического ядра), повторная транскраниальная магнитная стимуляция и электроконвульсивная терапия [1].

Тревога при БП

По данным различных исследований, до 40% пациентов с БП имеют различные панические расстройства [11,31,41]. Спектр тревожных расстройств при БП включает панические атаки, генерализованное тревожное расстройство, простые и социальные фобии, фобические расстройства, агорафобию, обсессивно-компульсивное расстройство и недифференцированные тревожные расстройства [42].

Уровень распространенности тревоги при БП превосходит таковой в общей популяции, а также в популяциях пациентов с хроническими соматическими заболеваниями, позволяя думать, что это не просто реакция на БП [5]. Тревожные расстройства, эпизодические и генерализованные тревожные симптомы имеют большую распространенность у пациентов с БП по сравнению с контрольными пациентами, имея распространенность от 5,3-40% [44]. Schiffer et al. сравнил депрессивных пациентов с БП и депрессивных пациентов с рассеянным склерозом, выявив большую распространенность тревоги и панических расстройств у пациентов с дБП [37].

Тревога при БП часто встречается вместе с депрессией. Данные недавних исследований показали, что 14-65% пациентов с БП имеют диагнозы коморбидных депрессии и тревоги [11,23,26,31]. Шестьдесят семь процентов пациентов с дБП имеют диагноз сопутствующего тревожного расстройства, по данным Menza et al. [23]. Starkstein et al. обнаружили значительную ассоциацию между тревогой и печальным настроением при БП, которые не были связаны со стадией заболевания [40]. Некоторыми исследованиями тем не менее была обнаружена корреляция между тревожными симптомами и стадией БП [11]. Неясно, является ли это реакцией на ухудшение двигательных симптомов или оба класса симптомов имеют один и тот же дофаминергический субстрат.

Перспективные когортные исследования выявили, что тревога является фактором риска для БП, даже после исключения случаев БП с постановкой диагноза в течение 2 лет после применения шкалы тревоги [45]. Как и в случае с депрессией, результаты исследований показали, что синдромальные тревожные расстройства могут предшествовать БП и

имеют большую, чем обычно, распространенность среди родственников пациентов с БП [3].

В недавнем исследовании было обнаружено, что текущая и прижизненная распространенность по меньшей мере одного тревожного расстройства в популяции пациентов с БП, находящихся под наблюдением врачей, составляет 43 и 49% соответственно. Наиболее часто ставился диагноз недифференцированного тревожного расстройства с прижизненной распространенностью (30%). Категория недифференцированного тревожного расстройства используется для “расстройства с выраженной тревогой или фобиями, которое не соответствует критериям ни одного тревожного расстройства”. Другими наиболее распространенными тревожными расстройствами в данном исследовании были специфические фобии (19%), панические расстройства (10%) и социальные фобии (9%). По сравнению с лицами без тревожных симптомов, наличие панического расстройства было значительно ассоциировано с более ранним возрастом начала БП, двигательными флюктуациями и утренней дистонией [31]. Было установлено, что тревога, связанная с двигательными флюктуациями, ассоциирована с худшими показателями состояния здоровья у пациентов с БП после учета коморбидной депрессии и других клинических признаков [30].

Причиной тревоги при БП может быть непосредственно дефицит дофамина, либо взаимодействия между дофаминергическим дефицитом и дефицитом в норадренергической и серотонинергической системах. С патофизиологической точки зрения связь тревоги и панических расстройств с голубоватым пятном (*Locus coeruleus*) и норадренергической дисфункцией при БП соответствует теории Браака, утверждающей, что наиболее ранний патологический процесс при БП вовлекает недофаминергические системы ствола [6,8]. Неизвестно, представляют ли пациенты с БП и тревожным расстройством подгруппу с более выраженным вовлечением голубоватого пятна и норадренергической системы. Исследования показали измененный уровень гомованилиновой кислоты, метаболита дофамина, в плазме крови лиц с паническим расстройством [36].

Использование и клиническая валидность критериев тревоги по DSM не подвергались такому систематическому анализу и критике, как дБП, однако безусловно наличие аналогичных концептуальных трудностей и проблем с совпадением симптомов. Так, рекомендовано не ставить диагноз социальной фобии при наличии только смущения из-за симптомов БП в общественном месте. Могут использоваться такие шкалы оценки депрессии, как шкала тревоги Гамильтона (HAM-A), Beck Anxiety Inventory (BAI), Hospital Anxiety and Depression Scale и некоторые другие, однако ни одна из них не имеет особых рекомендаций для БП [1,18].

Нет исследований по лечению тревоги у пациентов с БП. Учитывая, что дофаминергическая терапия сама по себе может являться причиной

широкого спектра тревожных симптомов, от беспокойства и бессонницы до панических расстройств, лучшим методом может быть коррекция дозы или замена препарата. В случае с пациентами, испытывающими тревогу или панические атаки во время периодов выключения, усилия должны быть направлены на уменьшение двигательных флюктуаций путем оптимизации антипаркинсонических препаратов [42].

Препаратами, используемыми для лечения тревоги, являются бензодиазепины, низкие дозы ТЦА, буспирон и СИОЗС. В настоящее время предпочтительными являются СИОЗС по причине наименьшего числа побочных эффектов. Могут также применяться различные психологические манипуляции, например релаксационные техники, поведенческий тренинг, психологическое консультирование и массаж [42].

Таким образом, тревога и депрессия в полном спектре представлены при БП и имеют широкую распространенность, что связано, предположительно, с общими патофизиологическими механизмами, лежащими в основе данного заболевания. Диагностика данных состояний во многих случаях затруднительна по причине совпадения многих симптомов БП с признаками депрессии и тревоги. При выборе медикаментозного лечения пациентов с дБП и тревогой следует остановить выбор на препаратах с лучшей переносимостью, так как на данный момент нет четких рекомендаций по данному вопросу.

Поступила 24.12.12

Դեպրեսիան և տագնապը Պարկինսոնի հիվանդության ժամանակ

Ջ.Դ. Թավադյան, Հ.Հ. Բակունց

Տագնապը և դեպրեսիան ներկայացված են Պարկինսոնի հիվանդության (ՊՀ) ժամանակ իրենց դրսևորման բոլոր տեսակներով և լայն տարածվածությամբ: Ենթադրվում է, որ դա կապված է ՊՀ, դեպրեսիայի և տագնապի հիմքում ընկած ընդհանուր պաթոֆիզիոլոգիական մեխանիզմների հետ: Այս վիճակների դեպքում ախտորոշումը հաճախ դժվար է իրականացնել՝ ՊՀ շատ ախտանիշների դեպրեսիայի և տագնապի նշանների հետ համընկնելու պատճառով: Դեպրեսիվ և/կամ տագնապային խանգարման բուժման դեպքում դեղի ընտրությունը կապված է դեղի տանելիության հետ, քանի որ մինչ օրս չկան հստակ մշակված ապացուցողական խորհուրդներ այս հարցով:

Depression and anxiety in Parkinson's disease

Z.D. Tavadyan, H.H. Bakunts

Depressive and anxiety disorders are represented in their whole spectrum and with high prevalence in Parkinson's disease (PD). Probably, this is due to common underlying pathophysiological mechanisms of PD, depression and anxiety. Diagnosis of these conditions is often difficult because of overlap of many symptoms of PD with signs of depression and anxiety. While choosing appropriate medications for treatment of PD patients with depression and/or anxiety priority should be given to those with better tolerability, because until now there are no evidence-based recommendations on this issue.

Литература

1. *Aarstrand D., Marsh L., Schrag A.* Neuropsychiatric symptoms in Parkinson's disease. *Mov. Disord.*, 2009;24:2175–86.
2. *American Psychiatric A.* Diagnostic and statistical manual of mental disorders (DSM IV). American Psychiatric Association; Washington D.C.: 1994.
3. *Arabia G., Grossardt B.R., Geda Y.E. et al.* Increased risk of depressive and anxiety disorders in relatives of patients with Parkinson disease. *Arch.Gen.Psychiatry*, 2007; 64(12):1385–92.
4. *Barone P., Poewe W., Albrecht S., Debieuvre C., Massey D., Rascol O., et al.* Pramipexole for the treatment of depressive symptoms in patients with Parkinson's disease: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol.*, 2010;9:573–80.
5. *Blonder L., Slevin J.* Emotional dysfunction in Parkinson's disease. *Behav. Neurol.*, 2011 Jan 1; 24(3): 201–217.
6. *Braak H., Del Tredici K., Rueb U. et al.* Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiol. Aging.*, 2003;24:197–211.
7. *Braak H., Ghebremedhin E., Rub U., Bratzke H., Del Tredici K.* Stages in the development of Parkinson's disease-related pathology. *Cell Tissue Res.*, Oct; 2004 318(1):121–34.
8. *Burke R.E., Dauer W.T., Vonsattel J.P.* A Critical Evaluation of the Braak Staging Scheme for Parkinson's Disease. *Annals of Neurology.*, 2008; 64:485–491.
9. *Cole K, Vaughan F.L.* The feasibility of using cognitive behaviour therapy for depression associated with Parkinson's disease: a literature review. *Parkinsonism and Related Disorders*, 2005; 11:269–76.
10. *Devos D., Dujardin K., Poirot I. et al.* Comparison of desipramine and citalopram treatments for depression in Parkinson's disease: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Mov. Disord.*, 2008;23:850–7.
11. *Dissanayaka N.N., Sellbach A., Matheson S., O'Sullivan J.D. et al.* Anxiety Disorders in Parkinson's Disease: Prevalence and Risk Factors. *Movement Disorders*. 2010; 25:838–845.
12. *Dobkin R.D., Menza M., Allen L.A., Gara M.A., Mark M.H., Tiu J. et al.* Cognitive behavioral therapy for depression in Parkinson's disease: a randomized, controlled trial. *Am. J. Psychiatry*, 2011;168:1066–74.
13. *Frisina P.G., Tenenbaum H.R., Borod J.C., Foldi N.S.* The effects of antidepressants in Parkinson's disease: a meta-analysis. *Int. J. Neurosci.*, 2008; 118(5):667–82.
14. *Gotham A.M., Brown R.G., Marsden C.D.* Depression in Parkinson's Disease: A Quantitative and Qualitative Analysis. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 1986; 49:381–389.

15. Hirtz D., Thurman D.J., Gwinn-Hardy K., et al. How common are the "Common" Neurologic Disorders? *Neurology*, 2007; 68:326–337.
16. Holroyd S., Currie L.J., Wooten G.F. Depression is associated with impairment of ADL, non motor function in Parkinson's disease. *Neurology*, 2005;64:2134–5.
17. Ishihara L., Brayne C. A systematic review of depression and mental illness preceding Parkinson's disease. *Acta Neurol. Scand.*, 2006; 113(4):211–20.
18. Leentjens A.F., Dujardin K., Marsh L. et al. Anxiety Rating Scales in Parkinson's Disease: Critique and Recommendations. *Movement Disorders*, 2008; 23:2015–2025.
19. Lieberman A.N., Lyons K.E., Okun, M.S. Depression in Parkinson's Disease. *Mental Dysfunctions in Parkinson's Disease*. In: Korczyn, A.D., editor. Medimond International Proceedings. S. Lazzaro:Bologna, 2004. p. 59-67.
20. Lindgren C.L. Chronic Sorrow in Persons with Parkinson's and Their Spouses. *Scholarly Inquiry for Nursing Practice*. 1996; 10:351–366.
21. Mayeux R. The "serotonin hypothesis" for depression in Parkinson's disease. *Adv. Neurol.*, 1990; 53:163–6.
22. Menza M., Dobkin R.D., Marin H. et al. A controlled trial of antidepressants in patients with Parkinson's disease and depression. *Neurology*, 2009;72:886–92.
23. Menza M.A., Robertson-Hoffman D.E., Bonapace A.S. Parkinson's Disease and Anxiety: Comorbidity with Depression. *Biological Psychiatry*, 1993; 34:465–470.
24. Miyasaki J.M., Martin W., Suchowersky O., Weiner W.J., Lang A.E. Practice parameter: initiation of treatment for Parkinson's disease: an evidence-based review: report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*, 2002; 58(1):11–17.
25. Myslobodsky M. et al. Are patients with Parkinson's disease suicidal? *J.Geriatri.Psychiatry Neurol.*, 2001; 14:120–24.
26. Nuti A., Ceravolo R., Piccinni A., Dell'Agnello G. et al. Psychiatric Comorbidity in a Population of Parkinson's Disease Patients. *European Journal of Neurology*, 2004; 11:315–320.
27. Oades R.D., Halliday G.M. Ventral Tegmental (A10) System: Neurobiology. 1. Anatomy and Connectivity. *Brain Research*, 1987; 434:117–165.
28. Obeso J.A., Rodriguez-Oroz M.C., Rodriguez M. et al. Pathophysiology of the Basal Ganglia in Parkinson's Disease. *Trends in Neuroscience*, 2000; 23:S8–S19.
29. Paulus W., Jellinger K. The neuropathologic basis of different clinical subgroups of Parkinson's disease. *J. Neuropathol. Exp. Neurol.*, Nov 1991; 50(6):743–55.
30. Pontone G.M., Williams J.R., Anderson K.E. et al. Anxiety and self-perceived health status in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat. Disord.*, 2011;17:249–54.
31. Pontone G.M., Williams J.R., Anderson K.E., et al. Prevalence of Anxiety Disorders and Anxiety Subtypes in Patients with Parkinson's Disease. *Movement Disorders*, 2009; 24:1333–1338.
32. Reijnders J.S., Ehrt U., Weber W.E. et al. A systematic review of prevalence studies of depression in Parkinson's disease. *Mov. Disord.*, 2008, 23, p. 183–189.
33. Remy P., Doder M., Lees A., Turjanski N., Brooks D. Depression in Parkinson's disease: loss of dopamine and noradrenaline innervation in the limbic system. *Brain*, Jun., 2005 128(Pt 6):1314–22.
34. Richard I.H., Ladonna K.A., Hartman R., Podgorski C., Kurlan R. The Patients' Perspective: Results of a Survey Assessing Knowledge About and Attitudes toward Depression in Pd. *Neuropsychiatr. Dis. Treat.*, 2007; 3:903–906.
35. Price K., Farley I., Hornykiewicz O. Neurochemistry of Parkinson's Disease: Relation between Striatal and Limbic Dopamine. In: *Advances in Biochemical Psychopharmacology*, New York: Raven Press; 1978, p. 293-300.
36. Roy-Byrne P.P., Uhde T.W., Sack D.A., Linnoila M., Post R.M. Plasma Hva and Anxiety in Patients with Panic Disorder. *Biological Psychiatry*, 1986; 21:849–853.
37. Schiffer R.B., Kurlan R., Rubin A., Boer S. Evidence for Atypical Depression in Parkinson's Disease. *American Journal of Psychiatry*, 1988; 145:1020–1022.

38. *Schrag A.* Quality of life and depression in Parkinson's disease. *J. Neurol. Sci.*, 2006;248:151–7.
39. *Skapinakis P., Bakola E., Salanti G., Lewis G. et al.* Efficacy and acceptability of selective serotonin reuptake inhibitors for the treatment of depression in Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *BMC Neurology*, 2010, 10;49.
40. *Starkstein S.E., Merello M., Jorge R. et al.* A Validation Study of Depressive Syndromes in Parkinson's Disease. *Movement Disorders*, 2008; 23:538–546.
41. *Stein M.B., Heuser I.J., Juncos J.L., Uhde T.W.* Anxiety Disorders in Patients with Parkinson's Disease. *American Journal of Psychiatry*, 1990; 147:217–220.
42. *Tan L.* Mood disorders in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat. Disord.*, 2011;18:S74-S76.
43. *Torack R.M., Morris J.C.* The association of ventral tegmental area histopathology with adult dementia. *Arch. Neurol.*, May; 1988 45(5):497–501.
44. *Walsh K., Bennett G.* Parkinson's disease and anxiety. *Postgrad. Med. J.*, 2001;77:89–93.
45. *Weisskopf M.G., Chen H., Schwarzschild M.A., Kawachi I., Ascherio A.* Prospective study of phobic anxiety and risk of Parkinson's disease. *Mov. Disord.*, 2003;18: 646–51.