

Psychotische depressie bij ouderen: een overzicht

Auteurs: Tom Vermeulen, Linda van Diermen, Yamina Madani, Bernard C.G Sabbe, Roos C. van der Mast

Samenvatting

Psychotische depressie is een veelvoorkomende, ernstige psychiatrische aandoening bij gehospitaliseerde depressieve ouderen van 60 jaar en ouder. Ouderen met een psychotische depressie vertonen specifieke symptomen die verschillen van die bij jongere volwassenen met een psychotische depressie. Daarenboven zijn de symptomen ook anders dan deze die voorkomen bij ouderen met een depressieve stoornis zonder psychotische kenmerken. Als behandeling wordt een tricyclisch antidepressivum, al dan niet in combinatie met een antipsychoticum, of electroconvulsietherapie voorgesteld. Deze behandelingen kunnen echter belangrijke bijwerkingen met zich meebrengen waardoor intensieve begeleiding vereist is. In dit artikel geven we een overzicht van klinische aandachtspunten bij de diagnostiek en behandeling van psychotische depressie bij ouderen.

Psychotic depression in older adults: an overview

Abstract

Psychotic depression is a frequent, severe psychiatric condition in older depressive inpatients aged 60 years and older. Older adults with a psychotic depression exhibit specific symptoms that are different from those in younger adults with psychotic depression. Moreover, the symptoms are also different from those in older adults with a major depression without psychotic features. The recommended treatment consists of a tricyclic antidepressant, with or without addition of an antipsychotic, or electroconvulsive therapy. These treatments may however produce significant side effects that require intensive monitoring. In this article we present an overview of clinical topics regarding the diagnosis and treatment of older people with a psychotic depression.

Kernwoorden: depressie, hallucinaties, ouderen, wanen

Keywords: Delusions, Depression, Hallucinations, Older adults

Inleiding

Psychotische depressie bij ouderen is een invaliderende psychiatrische aandoening die vaak onvoldoende herkend en daardoor ook onderbehandeld wordt. Meer dan een kwart (27%) van de patiënten met een psychotische depressie die zich aanmelden die zich aanmelden voor diagnostiek wordt niet als dusdanig gediagnosticeerd¹. Deze stemmingsstoornis kenmerkt zich door een ernstige depressieve symptomatologie met gelijktijdig voorkomen van wanen en/of hallucinaties². De waaninhoud betreft vooral thema's als ondergang, ziekte en financiële schulden en is meestal stemmingscongruent³. Wanneer hallucinaties, hoewel zelden, voorkomen hebben deze in het algemeen een relatie met de waandenkbeelden^{4,5,6}. Er is weinig onderzoek gedaan naar de prevalentie van psychotische depressie bij ouderen, maar uit de beschikbare gegevens blijkt dat deze regelmatig voorkomt in intramuraal settings. Lifetime-prevalentiecijfers variëren van 0,4% in de algemene populatie tot 0,43-3% bij ouderen^{2,6,7}. Ouderen blijken een hoger risico te hebben op een psychotische depressie^{2,8}. Een kwart tot de helft van alle ouderen die worden opgenomen met een ernstig depressief beeld, vertoont ook psychotische kenmerken^{3,4,6}.

In dit artikel geven we een overzicht van de psychotische depressie bij ouderen en schetsen we de verschillen met een depressie zonder psychotische kenmerken. We besteden verder aandacht aan de stand van zaken wat betreft de acute en vervolgbehandeling van psychotische depressie op oudere leeftijd waarbij we tevens een overzicht geven van klinische aandachtspunten.

Is psychotische depressie (bij ouderen) een aparte entiteit?

In de DSM-5⁹ wordt de psychotische depressie geclassificeerd als een depressieve stoornis met psychotische kenmerken. Deze specificatie 'met psychotische kenmerken', die ongeacht de ernst van de depressieve episode moet worden aangegeven, is een wijziging ten opzichte van de DSM-IV¹⁰. Uit onderzoek is namelijk gebleken dat de ernst van de depressie slechts beperkt is gecorreleerd met de aanwezigheid van psychotische symptomen⁴. Er hoeft dus niet altijd sprake te zijn van ernstige depressieve symptomatologie om te kunnen spreken van een psychotische depressie.

Er gaan echter ook stemmen op om psychotische depressie te beschouwen als aparte entiteit¹¹, omdat deze in een aantal opzichten wezenlijk verschilt van een depressie zonder psychotische kenmerken. Behalve de aanwezigheid van psychotische kenmerken blijken er verdere verschillen in symptomatologie, in mogelijke onderliggende biologische mechanismen en in beloop en prognose te bestaan². Fenomenologisch vertonen ouderen met een psychotische depressie vaak ernstigere psychomotorische symptomen zoals remming of agitatie, minder dagschommelingen in ernst van symptomen^{12,13} en meer klachten van slaperigheid en besluiteloosheid². Bij ouderen met een psychotische depressie is er bovendien vaak sprake van een latere beginleeftijd van de ziekte vergeleken met ouderen met een niet-psychotische depressie³. Wat onderliggende factoren betreft, laat onderzoek zien dat er bij depressie met psychotische kenmerken, in vergelijking met niet-psychotische depressie, een ernstigere ontregeling van de HPA-as²⁵ en een verminderde activiteit van dopamine- β -hydroxylase (het enzym dat dopamine in noradrenaline omzet) bestaat^{5,15}. Bij hersenbeeldvorming werden tevens afwijkingen gevonden als grotere ventrikels (6) en een kleiner volume van zowel amygdala¹⁶ als prefrontale cortex⁵. Patiënten met een psychotische depressie vertoonden tevens meer vasculaire risicofactoren en diepe witte stofafwijkingen in de hersenen³⁵.

Naast de bovengenoemde verschillen in symptomatologie tussen psychotische en niet-psychotische depressie bij ouderen, bestaan er ook verschillen in symptomen tussen jongere en oudere volwassenen met een psychotische depressie. Zo vertonen ouderen meer somatische wanen en ondergangswanen dan jongere volwassenen^{3,14}. Deze verschillen tussen oudere en jongere volwassenen met een psychotische depressie kunnen grotendeels toegeschreven worden aan de fysiologische (bij voorbeeld verminderde homeostase, vasculaire degeneratie) en psychosociale veranderingen (bij voorbeeld verlies van partner en afname van dagelijks functioneren) waarmee veroudering gepaard gaat³.

De kans op terugval bij oudere patiënten met een psychotische depressie is hoog. De weinige onderzoeken hierover rapporteren een terugval bij meer dan de helft van de patiënten¹⁷. Het risico op een chronisch ziekteverloop, vroegtijdig overlijden en hoge maatschappelijke kosten maken een goede opvolging en nabehandeling noodzakelijk¹⁸. Studies bij ouderen met een psychotische depressie wijzen verder op een mogelijk verband met dementie¹⁹, en vooral bij ouderen van 75 jaar en ouder is het optreden van een ernstige psychotische depressie mogelijk een risicofactor voor (vasculaire) dementie^{20,21}. Deze bevindingen zijn echter niet consistent omdat uit onderzoek ook is gebleken dat het optreden van een

psychotische depressie een beschermend effect heeft op cognitieve achteruitgang^{22 23}.

Diagnostiek van psychotische depressie bij ouderen

De diagnose psychotische depressie wordt gesteld op basis van de aanwezigheid van zowel de kernsymptomen van een depressie als van psychotische symptomen (zie tabel 1)⁹. Het is belangrijk te beseffen dat somberheid bij ouderen vaak afwezig is als kernsymptoom, maar dat ze wel kunnen aangeven minder of niet meer te kunnen genieten²⁴. Ouderen met een psychotische depressie beschrijven frequent 'biologische' kenmerken zoals gewichtsverlies, niet meer eten of drinken, een verstoord slaappatroon, uitgesproken inactiviteit (tot katatone symptomen toe) of uitgesproken agitatie. Psychotische symptomen betreffen, zoals eerder aangehaald, vaak ondergangswanen ('ik ga dood', 'de wereld vergaat'), ziektewanen ('mijn darmen zijn rot') en/of (financiële) schuldwanen ('ik ben de grootste zondaar ter wereld', 'ik heb niets meer', 'ik kan dit niet betalen')^{1 210 11}. Patiënten met uitgesproken nihilistische wanen ontwikkelen soms het syndroom van Cotard, waarbij de patiënt zijn eigen bestaan volledig ontkent in die zin hij denkt dat hij dood is²⁵.

Overgenomen en geadapteerd uit: APA. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. Washington DC:APA, 2013

Image not found or type unknown

Overgenomen en geadapteerd uit: APA. Diagnostic and statistical manual of mental disorders.

Washington DC:APA, 2013

Naast klinische diagnostiek, kan ter ondersteuning gebruik worden gemaakt van een meetschaal voor diagnostiek en voor het bepalen van de ernst van de psychotische depressie. Recent is hiervoor een, de Psychotic Depression Assessment Scale (PDAS) ontwikkeld. De PDAS is gebaseerd op een combinatie van items van de Hamilton Depression Rating Scale (HAM-D) en de Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS), en bestaat uit een depressieve subschaal (de HAM-D₆), met de zes items: lichamelijke symptomen, werk en activiteiten, depressieve stemming, psychische angstklachten, schuldgevoelens en psychomotore vertraging en een psychotische subschaal, de BPRS₅, met de vijf items: emotionele teruggetrokkenheid, achterdocht,

hallucinaties, ongewone denkinhouden en affectvlakheid²⁶²⁷. Inmiddels is de Nederlandstalige PDAS gevalideerd in een Vlaamse ouderenpopulatie (n=62) van 60 jaar en ouder die was opgenomen met een unipolaire psychotische depressie. De PDAS bleek klinisch valide, unidimensioneel en responsief voor verandering. Ook was de PDAS een gebruiksvriendelijke meetschaal die door opgeleide psychiatrisch verpleegkundigen afgenomen kan worden²⁸. De afname ervan duurt ongeveer 20 minuten, afhankelijk van de ernst van de psychotische depressie. De PDAS is beschikbaar via <https://psychoticdepressionassessmentscale.com/dutch-pdas-2/>.

Acute behandeling van psychotische depressie bij ouderen

Onderzoek naar de behandeling van psychotische depressie specifiek bij ouderen is schaars. Voor jongere volwassenen is gebleken dat electroconvulsietherapie (ECT) en/of een combinatietherapie van antidepressiva en antipsychotica de beste resultaten oplevert⁶²⁹. Recent onderzoek heeft aangetoond dat ECT bij ouderen met een psychotische depressie sneller werkt dan medicamenteuze behandeling³⁰. Ongeacht de cognitieve bijwerkingen als voorbijgaande anterograde amnesie en soms wat langer persisterende retrograde en autobiografische amnesie, is ECT een effectieve en veilige behandelingsoptie, ook bij ouderen. Elf procent van de depressieve ouderen die ECT als behandeling krijgen vertonen retrograde amnesie. Veertig procent van hen laat globaal cognitief disfunctioneren zien³¹³². Wanneer er sprake is van urgentie, zoals in geval van ernstige suicidaliteit, niet meer eten en/of drinken en uitgesproken katatonie, is het aangewezen ECT zo snel mogelijk te starten²³³.

Over de farmacotherapie van psychotische depressie bij ouderen bestaat meer discussie. In het addendum voor ouderen bij de Nederlandse multidisciplinaire richtlijn voor de behandeling van depressie wordt voor de behandeling van psychotische depressie aangeraden te beginnen met een antidepressivum als monotherapie. Eventueel kan na 4 à 6 weken overgeschakeld worden op een combinatietherapie waarbij een antipsychoticum aan het antidepressivum wordt toegevoegd³⁴. Er is echter discussie of niet als eerste stap in de medicamenteuze behandeling begonnen moet worden met de combinatie van een antidepressivum en een antipsychoticum, omdat onderzoek aantoonde dat dit tot de beste resultaten leidt³⁵. Bij ouderen wordt de combinatie van een tricyclisch antidepressivum (nortryptiline) en een atypisch antipsychoticum geadviseerd². De grootste RCT (128 ouderen boven de 60 jaar) die de farmacologische behandeling van psychotische depressie onderzocht toont ook de meerwaarde van een combinatie van een atypisch antipsychoticum (olanzapine) met een SSRI (sertraline) ten opzichte van olanzapine monotherapie aan³⁵. Eerdere gecontroleerde onderzoeken bij ouderen combineerden een tricyclisch antidepressivum (nortryptiline) met een klassiek antipsychoticum (perphenazine³⁶ en amisulpride³⁷); beide combinaties bleken effectiever dan nortryptiline als monotherapie. Een Nederlands onderzoek dat nortryptiline en venlafaxine combineerde vond geen meerwaarde van deze combinatie van twee antidepressiva³⁸. Bij farmacotherapie liggen de remissiecijfers voor ouderen met een psychotische depressie rond de 41,5 – 41,9%⁶³⁵, bij ECT liggen deze cijfers tussen de 73 en 90 procent³⁹. Door toevoeging van een antipsychoticum bij de start van de behandeling verdwijnen de psychotische symptomen doorgaans na enkele weken behandeling⁶³⁷. De combinatiebehandeling heeft ook een superieur effect op de depressieve symptomatologie vergeleken met monotherapie met antidepressiva²⁴⁰. Additie van lithium verhoogt de respons bij ouderen die geen of onvoldoende respons vertonen op de initiële mono- of combinatietherapie³⁸⁴⁰. Medicamenteuze therapie bij ouderen wordt over het algemeen goed verdragen³⁵³⁸. Anticholinerge bijwerkingen (droge mond, wazig zicht, mictiestoornissen, verhoogde hartslag, constipatie) die kunnen voorkomen bij gebruik van tricyclische antidepressiva en antipsychotica vereisen vooral bij ouderen intensieve monitoring, omwille van verminderde homeostase en gewijzigde farmacokinetiek³⁸. Algemeen kan gesteld worden dat meer (gecontroleerd) onderzoek noodzakelijk is voordat duidelijkere richtlijnen voor de behandeling van ouderen met een psychotische depressie gegeven kunnen worden.

Vervolg – en onderhoudsbehandeling van psychotische depressie bij ouderen

Voortgezette behandeling na de acute fase van een psychotische depressie blijkt noodzakelijk omdat twee derde van de patiënten terugvalt¹⁷⁴¹. Over de aard van deze nabehandeling bestaat echter discussie. In de Nederlandse richtlijn wordt ECT slechts in uitzonderlijke gevallen aangeraden als onderhoudsbehandeling en dit bij onvoldoende resultaat van farmacotherapie³⁴. Na een succesvolle behandeling met ECT lijkt onderhoudsbehandeling met ECT (in een lagere frequentie), in combinatie met farmacotherapie terugval het meest te beperken⁴¹. Als voortgezette behandeling met ECT niet mogelijk is, is onderhoudsbehandeling met een combinatie van een (tricyclisch) antidepressivum en antipsychoticum, eventueel

aangevuld met lithium het meest effectief¹⁷. De Nederlandse richtlijn adviseert echter monotherapie met een tricyclisch antidepressivum, al dan niet in combinatie met lithium³⁴. Er is echter nauwelijks onderzoek gedaan naar de vervolgbehandeling bij ouderen. Algemeen wordt aangeraden de onderhoudsbehandeling na een eerste depressieve episode gedurende ten minste een jaar te continueren, na een tweede depressieve episode twee jaar en na een derde of volgende depressieve episodes 3 jaar⁴². Toekomstige RCT's zouden meer duidelijkheid kunnen brengen over welke (combinatie)therapie de beste resultaten geeft bij een oudere populatie met een psychotische depressie.

Specifieke klinische aandachtspunten

(Zie ook Tabel 2)

Naast de bovengenoemde fysiologische en farmacologische aspecten, is het bij ouderen met een psychotische depressie ook zeer belangrijk oog te hebben voor de psychosociale aspecten zoals risico op suïcide, slaapproblemen en de rol van cognitief gedragsmatige psychotherapie.

Patiënten met een psychotische depressie vertonen een lagere suïcidale ideatie, maar ondernemen meer suïcidepogingen, vergeleken met ouderen met een depressieve stoornis zonder psychotische kenmerken³⁴³. Het opvolgen en dagelijks inschatten van het risico op suïcide is niet enkel de taak van de psychiater maar ook een verpleegkundig aandachtspunt.

Oudere patiënten met een psychotische depressie hebben vaak al veel gewicht verloren en de vochtinname is niet zelden ontoereikend⁴⁴. Tevens leiden de bijwerkingen van tricyclische antidepressiva (zoals nortryptiline) tot constipatie, een droge mond en urineretentie⁴⁵, wat de inname van vocht en voeding nog extra bemoeilijkt. Ook SSRI's kunnen vocht- en voedinginname bemoeilijken door misselijkheid, braken, diarree óf constipatie⁴⁶. Specifiek met betrekking tot atypische antipsychotica, en dan vooral olanzapine en clozapine, moeten ook gewicht en bloedglucose gecontroleerd worden ter vermindering van een metabool syndroom⁴⁷. Een consult bij een diëtiste is dan ook wenselijk. Anticholinerge bijwerkingen van medicatie kunnen ook leiden tot cardiovasculaire incidenten, waardoor cardiale antecedenten in kaart moeten worden gebracht en bloeddruk- en hartritmecontrole noodzakelijk is⁴⁸. Deze laatste worden ook voor valpreventie best dagelijks gecontroleerd, omdat orthostatische hypotensie vaak tot valincidenten leidt⁴⁸⁴⁹. Psycho-educatie en eventuele medicatieaanpassing moeten dan overwogen worden. Ook het slaappatroon van deze patiënten is vaak verstoord⁵⁰. Het monitoren van het slaappatroon, slaap-hygiënische maatregelen (tips over belang van vast tijdstip voor slapen en ontwaken, geen koffie en cola voor slapen gaan, niet blijven liggen als men 's nachts wakker ligt maar opstaan etc.) kan het verstoorde patroon herstellen. Indien echt nodig kan kortdurend medicamenteus ondersteund worden met kortwerkende benzodiazepines⁵¹.

Patiënten met een psychotische depressie kunnen heel gepreoccupeerd zijn met lichamelijke gewaarwordingen en symptomen, waardoor piekeren en rumineren frequent voorkomen³. Het opbouwen van een therapeutische relatie en realiteitsoriëntatie zijn belangrijke interventies. Het doorbreken van het piekeren door het aanbieden van afleidende, toegankelijke activiteiten kan hierbij de openheid op termijn verbeteren⁵². In een later stadium kan een therapeutische ingang gezocht worden door de psychotische kwetsbaarheid van patiënten bespreekbaar te maken en deze cognitief-gedragsmatig⁵³ te benaderen. Methoden en technieken gebaseerd op mindfulness based cognitive therapy (MBCT) kunnen eveneens aangewend worden⁵².

Tabel 2 Verpleegkundige aandachtspunten rond psychotische depressie bij ouderen*

Thema	Verpleegkundige aandachtspunten
Algemeen	Bouw een therapeutische vertrouwensband op; Verzamel informatie van familie en vrienden; Betrek patiënt als actieve partner.
Suïcidaliteit	Schat suïcidale situatie in; Verzamel informatie over eerdere suïcidepogingen; Schat de kans op geweld in.

Somatiek	Volg vitale parameters op; Volg voeding- en vochtinname op; Regel noodzakelijke consulten; Volg slaappatroon op; Schat risico op decubitus in.
Psychose	Neem PDAS af; Let op non-verbale cues die op wanen of hallucinaties duiden; Wees waakzaam dat lichamelijke symptomen waanachtig kunnen zijn.
Depressie	Neem PDAS af; Gedragsactivatie.
Medicatie	Wees alert op bijwerkingen van medicatie; Let op (cumulatieve) anticholinerge bijwerkingen; Volg vitale parameters op; Screen voor dyskinesieën ; Screen voor metabool syndroom; Volg gewicht op.

* Overgenomen uit Shindul-Rothschild J. Nursing care. In: Rothschild AJ (ed): Clinical Manual for the Diagnosis and Treatment of Psychotic Depression. Washington: American Psychiatric Press, 2009

Conclusie

Psychotische depressie bij ouderen is een vaak miskende en weinig onderzochte psychiatrische aandoening, hoewel ze vaak voorkomt. Door een adequate behandeling en intensieve begeleiding en monitoring kan de aandoening goed behandeld worden. Bij ouderen is echter nog onvoldoende duidelijk welke behandeling het meest effectief is op de korte en de langere termijn. Wel is het duidelijk dat een intensieve begeleiding en een goede opvolging van symptomen en eventuele bijwerkingen van de farmacologische behandeling en ECT voor deze oudere patiëntengroep absoluut noodzakelijk is.

Verder kan onderzoek naar cognitief functioneren in de verschillende cognitieve domeinen mogelijk meer licht werpen op de relatie tussen het optreden van een psychotische depressie bij ouderen en het ontstaan van cognitieve achteruitgang en dementie.

Auteurs

Tom Vermeulen

Universiteit Antwerpen, Faculteit Geneeskunde en Gezondheidswetenschappen (CAPRI), Antwerpen, Belgium
 Universiteit Antwerpen, faculteit Geneeskunde en Gezondheidswetenschappen

tom.vermeulen@uantwerpen.be

Linda van Diermen

Universitair Psychiatrisch Ziekenhuis Duffel, Belgium
 Universitair Psychiatrisch Ziekenhuis Duffel

Scientific Initiative for Neuropsychiatric And Psychopharmacological Studies (SINAPS), Duffel/Antwerpen

Collaborative Antwerp Psychiatric Research Institute, University of Antwerp (CAPRI), Antwerpen

Yamina Madani

Universitair Psychiatrisch Ziekenhuis Duffel, Belgium
 Universitair Psychiatrisch Ziekenhuis Duffel, Duffel

Bernard Sabbe

Universitair Psychiatrisch Ziekenhuis Duffel, Belgium
 Universitair Psychiatrisch Ziekenhuis Duffel

Scientific Initiative for Neuropsychiatric And Psychopharmacological Studies (SINAPS), Duffel/Antwerpen

Collaborative Antwerp Psychiatric Research Institute, University of Antwerp (CAPRI), Antwerpen

Roos C. van der Mast

Afdeling Psychiatrie, Leiden University Medical Center, Leiden, Netherlands

Afdeling Psychiatrie, Leids Universitair Medisch Centrum, Leiden

Collaborative Antwerp Psychiatric Research Institute,

University of Antwerp (CAPRI), Antwerpen

Literatuurlijst

1. Rothschild AJ, Winer J, Flint AJ, Mulsant BH, Whyte EM, Heo M, et al. Missed diagnosis of psychotic depression at 4 academic medical centers. *The Journal Of Clinical Psychiatry*. 2008;69(8):1293-6.
2. Rothschild AJ. *Clinical manual for diagnosis and treatment of psychotic depression*: American Psychiatric Pub; 2009.
3. Gournellis R, Oulis P, Howard R. Psychotic major depression in older people: a systematic review. *International Journal Of Geriatric Psychiatry*. 2014;29(8):789-96.
4. Østergaard SD, Bille J, Søtoft-Jensen H, Lauge N, Bech P. The validity of the severity–psychosis hypothesis in depression. *Journal of affective disorders*. 2012;140(1):48-56.
5. Nelson EB. Psychotic depression—beyond the antidepressant/antipsychotic combination. *Current psychiatry reports*. 2012;14(6):619-23.
6. Rothschild AJ. Challenges in the treatment of major depressive disorder with psychotic features. *Schizophrenia bulletin*. 2013;39(4):787-96.
7. Perälä J, Suvisaari J, Saarni SI, Kuoppasalmi K, Isometsä E, Pirkola S, et al. Lifetime prevalence of psychotic and bipolar I disorders in a general population. *Archives of general psychiatry*. 2007;64(1):19-28.
8. Jääskeläinen E, Juola T, Korpela H, Lehtiniemi H, Nietola M, Korkeila J, et al. Epidemiology of psychotic depression – systematic review and meta-analysis. *Psychological Medicine*. 2018;48(6):905-18.
9. Association AP. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders (DSM-5®)*: American Psychiatric Pub; 2013.
10. Association AP. *DSM-IV-TR: Diagnostic and statistical manual of mental disorders, text revision*. Washington, DC: American Psychiatric Association. 2000;75:78-85.
11. Schatzberg AF, Rothschild AJ. Psychotic (delusional) major depression: should it be included as a distinct syndrome in DSM-IV? *The American journal of psychiatry*. 1992;149(6):733.
12. Parker G, Hadzi-Pavlovic D, Hickie I, Mitchell P, Wilhelm K, Brodaty H, et al. Psychotic depression: a review and clinical experience. *The Australian And New Zealand Journal Of Psychiatry*. 1991;25(2):169-80.
13. Parker G, Hadzi-Pavlovic D, Brodaty H, Austin M-P, Mitchell P, Wilhelm K, et al. Sub-typing depression, II. Clinical distinction of psychotic depression and non-psychotic melancholia. *Psychological Medicine*. 1995;25(4):825-32.
14. Østergaard SD, Leadholm AKK, Rothschild AJ. Persistent delusional theme over 13 episodes of psychotic depression. *Acta neuropsychiatrica*. 2013;25(6):370-3.
15. Cubells JF, Price LH, Meyers BS, Anderson GM, Zabetian CP, Alexopoulos GS, et al. Genotype-controlled analysis of plasma dopamine beta-hydroxylase activity in psychotic unipolar major depression. *Biological Psychiatry*. 2002;51(5):358-64.
16. Keller J, Shen L, Gomez RG, Garrett A, Solvason HB, Reiss A, et al. Hippocampal and amygdalar volumes in psychotic and nonpsychotic unipolar depression. *The American Journal Of Psychiatry*. 2008;165(7):872-80.
17. Flint AJ, Rifat SL. Two-year outcome of psychotic depression in late life. *American Journal of Psychiatry*. 1998;155(2):178-83.
18. Gournellis R, Lykouras L. Psychotic (delusional) major depression in the elderly: a review. *Current Psychiatry Reviews*. 2006;2(2):235-44.
19. Alexopoulos GS, Meyers BS, Young RC, Mattis S, Kakuma T. The course of geriatric depression with “reversible dementia”: a controlled study. *The American journal of psychiatry*. 1993;150(11):1693.

20. Victoria LW, Whyte EM, Butters MA, Meyers BS, Alexopoulos GS, Mulsant BH, et al. Improvement in Depression is Associated with Improvement in Cognition in Late-Life Psychotic Depression. *The American Journal of Geriatric Psychiatry*. 2017;25(6):672-9.
21. Diniz BS, Butters MA, Albert SM, Dew MA, Reynolds CF. Late-life depression and risk of vascular dementia and Alzheimer's disease: systematic review and meta-analysis of community-based cohort studies. *The British Journal of Psychiatry*. 2013;202(5):329-35.
22. Oudega ML, Dols A, Adelerhof I, Rozing M, Wattjes MP, Comijs HC, et al. Contribution of white matter hyperintensities, medial temporal lobe atrophy and cortical atrophy on outcome, seven to twelve years after ECT in severely depressed geriatric patients. *Journal of affective disorders*. 2015;185:144-8.
23. Østergaard SD, Petrides G, Dinesen PT, Skadhede S, Bech P, Munk-Jørgensen P, et al. The association between physical morbidity and subtypes of severe depression. *Psychotherapy and psychosomatics*. 2013;82(1):45-52.
24. Kok R, Stek M, Van der Mast R, Heeren T, Vandenbulcke M, Verhey F. *Depressie. Handboek ouderenpsychiatrie*. Utrecht: De Tijdstroom, 2010.
25. Madani Y, Sabbe BG. [Cotard's syndrome. Different treatment strategies according to subclassification]. *Tijdschrift voor psychiatrie*. 2007;49(1):49-53.
26. Østergaard SD, Meyers BS, Flint AJ, Mulsant BH, Whyte EM, Ulbricht CM, et al. Measuring treatment response in psychotic depression: the Psychotic Depression Assessment Scale (PDAS) takes both depressive and psychotic symptoms into account. *Journal of affective disorders*. 2014;160:68-73.
27. Østergaard SD, Rothschild AJ, Flint AJ, Mulsant BH, Whyte EM, Leadholm AK, et al. Rating scales measuring the severity of psychotic depression. *Acta Psychiatrica Scandinavica*. 2015;132(5):335-44.
28. Vermeulen T, Lemey L, Van Diermen L, Schrijvers D, Madani Y, Sabbe B, et al. Clinical validation of the Psychotic Depression Assessment Scale (PDAS) against independent global severity ratings in older adults. *Acta Neuropsychiatrica*. 2018:1-6.
29. Wijkstra J, Lijmer J, Burger H, Cipriani A, Geddes J, Nolen WA. *Pharmacological treatment for psychotic depression*. The Cochrane Library. 2015.
30. Spaans H-P, Sienaert P, Bouckaert F, van den Berg JF, Verwijk E, Kho KH, et al. Speed of remission in elderly patients with depression: electroconvulsive therapy v. medication. *The British Journal of Psychiatry*. 2015;206(1):67-71.
31. Dybedal GS, Tanum L, Sundet K, Gaarden TL, Bjølseth TM. Cognitive Side-effects of Electroconvulsive Therapy in Elderly Depressed Patients. *The Clinical neuropsychologist*. 2014;28(7):1071-90.
32. Geduldig ET, Kellner CH. *Electroconvulsive Therapy in the Elderly: New Findings in Geriatric Depression*. *Current Psychiatry Reports*. 2016;18(4):40.
33. Østergaard SD, Rothschild AJ, Flint AJ, Mulsant BH, Whyte EM, Vermeulen T, et al. Establishing the cut-off score for remission and severity-ranges on the Psychotic Depression Assessment Scale (PDAS). *J Affect Disord*. 2016;190:111-4.
34. Kok R. *Multidisciplinaire richtlijn depressie, addendum ouderen*. Utrecht: CBO/Trimbosinstituut, 2008.
35. Meyers BS, Flint AJ, Rothschild AJ, Mulsant BH, Whyte EM, Peasley-Miklus C, et al. A double-blind randomized controlled trial of olanzapine plus sertraline vs olanzapine plus placebo for psychotic depression: the study of pharmacotherapy of psychotic depression (STOP-PD). *Archives of general psychiatry*. 2009;66(8):838-47.
36. Mulsant BH, Sweet RA, Rosen J, Pollock BG, Zubenko GS, Flynn T, et al. A double-blind randomized comparison of nortriptyline plus perphenazine versus nortriptyline plus placebo in the treatment of psychotic depression in late life. *The Journal of Clinical Psychiatry*. 2001;62(8):597-604.
37. Politis AM, Papadimitriou GN, Theleritis CG, Psarros C, Soldatos CR. Combination therapy with amisulpride and antidepressants: clinical observations in case series of elderly patients with psychotic depression. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*. 2008;32(5):1227-30.
38. Kok RM, Nolen WA, Heeren TJ. Venlafaxine versus nortriptyline in the treatment of elderly depressed inpatients: a randomised, double blind, controlled trial. *International Journal of Geriatric Psychiatry*. 2007;22(12):1247-54.
39. Spaans H-P, Sienaert P, Bouckaert F, van den Berg JF, Verwijk E, Kho KH, et al. Speed of remission in elderly patients with depression: Electroconvulsive therapy v. medication. *British Journal of Psychiatry*. 2015;206(1):67-71.

40. Flint AJ, Rifat SL. The treatment of psychotic depression in later life: a comparison of pharmacotherapy and ECT. *International journal of geriatric psychiatry*. 1998;13(1):23-8.
41. Navarro V, Gastó C, Torres X, Masana G, Penadés R, Guarch J, et al. Continuation/maintenance treatment with nortriptyline versus combined nortriptyline and ECT in late-life psychotic depression: a two-year randomized study. *The American Journal of Geriatric Psychiatry*. 2008;16(6):498-505.
42. Kok RM, Reynolds CF. Management of depression in older adults: A review. *JAMA*. 2017;317(20):2114-22. doi:10.1001/jama.2017.5706
43. Leadholm AKK, Rothschild AJ, Nielsen J, Bech P, Østergaard SD. Risk factors for suicide among 34,671 patients with psychotic and non-psychotic severe depression. *Journal of Affective Disorders*. 2014;156:119-25. doi:10.1016/j.jad.2013.12.003
44. Lohman M, Dumenci L, Mezuk B. Depression and Frailty in Late Life: Evidence for a Common Vulnerability. *The Journals Of Gerontology Series B, Psychological Sciences And Social Sciences*. 2016;71(4):630-40. doi:10.1093/geronb/gbu180
45. Kok RM, Aartsen M, Nolen WA, Heeren TJ. The course of adverse effects of nortriptyline and venlafaxine in elderly patients with major depression. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2009;57(11):2112-7.
46. Draper B, Berman K. Tolerability of selective serotonin reuptake inhibitors: issues relevant to the elderly. *Drugs & Aging*. 2008;25(6):501-19.
47. Pramyothin P, Khaodhiar L. Metabolic syndrome with the atypical antipsychotics. *Current Opinion in Endocrinology, Diabetes and Obesity*. 2010;17(5):460-6.
48. Chatterjee S, Bali V, Carnahan RM, Chen H, Johnson ML, Aparasu RR. Anticholinergic Medication Use and Risk of Fracture in Elderly Adults with Depression. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2016;64(7):1492-7.
49. Swartz CM, Shorter E. *Psychotic depression*: Cambridge University Press; 2007.
50. Peters van Neijenhof RJG, van Duijn E, Comijs HC, van den Berg JF, de Waal MWM, Oude Voshaar RC, et al. Correlates of sleep disturbances in depressed older persons: the Netherlands study of depression in older persons (NESDO) [article]2018.
51. Hagg M, Houston B, Elmstahl S, Ekstrom H, Wann-Hansson C. Sleep quality, use of hypnotics and sleeping habits in different age-groups among older people. *Scandinavian journal of caring sciences*. 2014;28(4):842-51.
52. Gaudiano BA, Nowlan K, Brown LA, Epstein-Lubow G, Miller IW. An open trial of a new acceptance-based behavioral treatment for major depression with psychotic features. *Behavior modification*. 2013;37(3):324-55.
53. Hofmann SG, Asnaani A, Vonk IJJ, Sawyer AT, Fang A. The Efficacy of Cognitive Behavioral Therapy: A Review of Meta-analyses. *Cognitive Therapy and Research*. 2012;36(5):427-40.