

NeuroGeriatric 2008; 5 (4): 146–153

Depressive Störungen bei der Parkinson-Erkrankung

Definition – Diagnose – Behandlung

G. Ebersbach

Neurologisches Fachkrankenhaus für Bewegungsstörungen/Parkinson, Beelitz-Heilstätten

Zusammenfassung

Depressive Syndrome gehören mit einer Prävalenz von ungefähr 40% zu den häufigsten nicht-motorischen Beschwerden beim idiopathischen Parkinson-Syndrom (IPS). Die Depression bei IPS unterscheidet sich sowohl pathophysiologisch als auch klinisch von der primären Depression. Systematische Erhebungen zeigen, dass die Depression bei IPS oft übersehen wird und weniger als die Hälfte der Patienten mit Antidepressiva behandelt wird. Der Verlauf depressiver Syndrome bei IPS ist heterogen. Insbesondere bei schweren Depressionen sind chronische Verläufe häufig. Bezogen auf die Verlaufsprognose der IPS stellen Depressionen einen ungünstigen Faktor dar, der mit Demenz, anderen neuropsychiatrischen Störungen und Behinderung assoziiert ist. Zur Pharmakotherapie der Depression bei IPS gibt es nur wenige kontrollierte Studien, so dass keine abschließenden evidenzbasierten Therapieempfehlungen möglich sind. Grundsätzlich sollte vor einer Behandlung mit Antidepressiva zunächst eine Optimierung der Dopaminersatz-Medikation erfolgen. Derzeit werden als Antidepressiva vor allem selektive Serotonin- und/oder Noradrenalin-Reuptake-Inhibitoren eingesetzt. Die pharmakologische Therapie sollte durch psychoedukative und ggfs. auch psychotherapeutische Maßnahmen ergänzt werden.

Schlüsselwörter: idiopathisches Parkinson-Syndrom, Depression, Demenz, Antidepressiva, Psychoedukation

Depression in Parkinson's disease – definition, diagnosis, therapy

G. Ebersbach

Abstract

Depression is a frequent non-motor problem in patients with Parkinson's disease (PD). Prevalence of depression in PD is estimated to be around 40%. Mechanisms and clinical features of depression in PD are different from primary depressive syndromes. In clinical settings, depression in PD is often underdiagnosed and less than 50% of patients with PD and depression are treated with antidepressive medication. Depression in PD is associated with dementia, other neuropsychiatric symptoms and higher motor impairment. There are only few controlled trials evaluating antidepressive medication in PD. Optimized dopamine-replacement therapy should always be the first step in the medical management of depression in PD. Selective reuptake inhibitors of serotonin and/or noradrenaline are frequently used empirically for antidepressant therapy in PD. In addition to pharmacotherapy, educative and psychological interventions are recommendable.

Key words: Parkinson's disease, depression, dementia, antidepressive medication, psychoeducation

© Hippocampus Verlag 2008

Einleitung

Neuropsychiatrische Störungen beim idiopathischen Parkinson-Syndrom (IPS) treten nicht selten auch bei jüngeren Patienten und in frühen Krankheitsstadien auf und können ausschlaggebend für Lebensqualität und Behinderung sein. Die meisten mit der Parkinson-Erkrankung assoziierten

neuropsychiatrischen Störungen (Tab. 1) nehmen mit zunehmender Krankheitsdauer und Lebensalter an Häufigkeit und Schwere zu und bestimmen wesentlich die Langzeitprognose [22]. Besonders die hohe Prävalenz von affektiven und kognitiven Störungen sowie das Risiko pharmakogen induzierter Psychosen sind auch für die Therapieplanung bei Parkinson-Patienten bedeutsam.

Depressive Syndrome gehören zu den häufigsten nicht-motorischen Beschwerden bei IPS. Die Depression bei IPS unterscheidet sich sowohl pathophysiologisch als auch klinisch von der primären Depression [32], ist aber aufgrund der Überlappung motorischer und depressiver Symptome und unscharfer Definitionskriterien oft schwer zu diagnostizieren. Pathogenetisch wird die Depression bei der Parkinson'schen Erkrankung auf die komplexen neurodegenerativen Veränderungen des serotonergen, noradrenergen und dopaminergen Systems zurückgeführt. Obwohl diese neurobiologischen Zusammenhänge Rückschlüsse auf pharmakologische Interventionsmöglichkeiten nahelegen, gibt es bisher nur unzureichende Daten zur evidenzbasierten Behandlung depressiver Störungen bei IPS.

Häufigkeit und klinische Bedeutung der Depression bei IPS

Vorwiegend aufgrund der Überlappung der depressiven Symptomatik mit den motorischen und kognitiven Symptomen und der unzureichenden Definition der Depression bei IPS schwanken Angaben zur Prävalenz besonders in der älteren Literatur zwischen 7% und 72% [68]. Eine Punktprävalenz von ca. 40% gilt derzeit als realistische Annahme [58]. In einer aktuellen epidemiologischen Studie zur Häufigkeit depressiver Symptome beim Morbus Parkinson bei 1.023 Patienten aus acht europäischen Ländern [3] gaben 27,7% der Patienten an, in ihrer Vorgeschichte schon einmal an depressiven Symptomen gelitten hatten. 9,9% der Studienteilnehmer erfüllten die Kriterien einer »Major Depression« nach den Kriterien der DSM-IV-TR und bei 44% wurden in der Unified Parkinson's Disease Rating Scale (Teil 1) depressive Symptome angegeben. Die Assoziation der Depression bei IPS mit steigendem Lebensalter und zunehmendem Krankheitsstadium ist weniger eng, als dies bei den Parkinson-assoziierten kognitiven und psychotischen Störungen der Fall ist [5,9]. In einer Arbeit von Starkstein und Merello [64] entwickelten IPS-Patienten mit einer Erstmanifestation vor dem 55. Lebensjahr mit höherer Wahrscheinlichkeit eine Major Depression als Patienten mit spätem Beginn (>55 Jahre).

Starkstein et al. [62] verglichen außerdem die Prävalenzraten in den verschiedenen Stadien der PD. Im Stadium I nach Hoehn&Yahr litten 40%, im Stadium II 19%, im Stadium III 36%, im Stadium IV 65% und im Stadium V 50% an einer Depression.

Die Bedeutung der depressiven Symptomatik beim IPS wird durch zahlreiche Untersuchungen belegt: Depressive Symptome beeinträchtigen die Lebensqualität und wirken sich negativ auf die motorische Behinderung aus [27, 69]. Darüber hinaus sind Depressionen bei IPS ein ungünstiger Prädiktor im Hinblick auf kognitive Beeinträchtigungen [63].

Klinische Charakteristika der Depression bei IPS

Depressive Symptome manifestieren sich bei vielen Parkinson-Patienten bereits mehrere Jahre vor den ersten motorischen Symptomen [59]. Zumindest retrospektiv können Depressionen daher auch als Prodromalsymptom der Parkinson-Erkrankung eingeordnet werden [57, 59].

Bereits initial fällt es allerdings schwer, die motorischen Beschwerden des IPS von typischen depressiven Symptomen zu trennen. Müdigkeit, bedrückte Grundstimmung, Verlangsamung und Erschöpfung treten häufig bei beginnendem IPS auf und sind Beschwerden, die auch dem klinischen Bild einer Depression zugeordnet werden können.

Brown und Jahanshani [6] berichten, dass Niedergeschlagenheit, Gereiztheit, Pessimismus, Traurigkeit, Irritabilität und Suizidgedanken die depressive Symptomatik bei Parkinson bestimmen. Lemke [32, 33] führt in seiner Untersuchung zum Symptomprofil depressiver Parkinson-Patienten an, dass bei 50% der Patienten die Kernsymptome Gefühl der inneren Leere, Hoffnungslosigkeit und insbesondere Anhedonie vorliegen. Schuldgefühle, Bestrafungsgefühle, Versagensgefühle, Wahn, Halluzinationen und Suizidhandlungen würden demgegenüber seltener auftreten als bei einer primären Depression. Auch eine aktuelle skandinavische Studie [13] beschreibt ein spezifisches Symptomprofil depressiver Parkinson-Patienten

Psychiatrische Symptome	Psychiatrische (affektive) Fluktuationen	Schlafstörungen
- Depressive Symptome	- Depression im OFF	- RLS und Periodic Limb Movements
- Apathie	- Angst im OFF	- REM-Schlafverhaltensstörung (RBD)
- Angst	- Akathisie im OFF	- Non-REM-Schlafverhaltensstörung
- Panikstörung	- Panikstörung im OFF	- Tagesmüdigkeit
- Dementielles Syndrom	- Euphorie im ON	- Alpträume
- Halluzinose/Psychose (meist Medikamenten-induziert)	- Schmerz und andere sensorische Störungen	- Insomnie
- Zwangsstörungen (meist Medikamenten-induziert)		
- Konfusion-Delir (meist Medikamenten-induziert)		
- Suchtverhalten (meist Medikamenten-induziert)		
- Repetitives Verhalten (Punding)		
- Fatigue		
- Schmerz		

Tab. 1: Klinisches Spektrum neuropsychiatrischer Symptome beim IPS

gegenüber primär Depressiven. In klinischen Interviews hatten depressive Parkinson-Patienten weniger Traurigkeit, Anhedonie, Energieverlust, Schuldgefühle sowie tendenziell weniger Anspannung und Appetitstörungen, berichteten aber mehr über Konzentrationsprobleme. Eine prägnante Abgrenzung der Depression bei IPS von primären Depressionen ist allerdings nicht in allen Studien nachgewiesen worden. *Merschedorf et al.* [44] fanden lediglich im Ausmaß einer Affektverflachung, Wahnvorstellungen und Suizidversuchen, die bei primären Depressionen stärker ausgeprägt waren, einen Unterschied zwischen primären Depressionen und Depression bei IPS. Kontaminiert wird das klinische Bild zudem durch, die bei IPS häufigen, kognitive Defizite, die positiv mit Depressionen korreliert sind und die Diagnose einer Depression erschweren. [11, 18, 29, 39, 42]. Weiter von der IPS-assoziierten Depression abzugrenzen sind depressive Symptome im Rahmen einer Anpassungsstörung oder eingeschränkter Krankheitsbewältigung. Natürlich kann auch eine primäre Depression mit einem IPS koinzidieren und eine weitgehend unabhängige Komorbidität darstellen.

Trotz der unzureichenden und teilweise widersprüchlichen Studienlage wird zunehmend eine spezifische Form von Depressivität oder Depression bei IPS anerkannt [48]. Bei der Einordnung der depressiven Symptome bei IPS sollten verschiedene Subtypen berücksichtigt werden. Bei einer Vielzahl von Parkinson-Patienten findet sich eine leichte oder partielle depressive Symptomatik, die sich weder als »major depression«, »minor depression« oder Dysthymie klassifizieren lässt und als subsyndromale oder »sub-threshold« Depression bezeichnet wird [41] (s. Tab. 2 zur Verteilung der verschiedenen Depressionstypen).

Besonders wichtig für die Therapie ist die Abgrenzung von affektiven Schwankungen, die im Zusammenhang von Wirkfluktuationen im Rahmen der Dopaminersatz-Therapie auftreten. Wirkfluktuationen äußern sich in der Regel in einer Zunahme (»Off-Phase«) oder Abnahme (»On-Phase«) der motorischen Symptome. Nicht-motorische Symptome der Off-Phase treten bei der Mehrzahl der Patienten mit Wirkfluktuationen auf und umfassen ein breites Spektrum von sensorischen, vegetativen, kognitiven, mentalen und affektiven Phänomenen. Etwa 75 % der Parkinson-Patienten mit motorischen Fluktuationen erleben auch affek-

tive Fluktuationen [40, 56]. Diese Patienten beschreiben typischerweise Depressionen und Angst in der Off-Phase. Depressive Zustände, die ausschließlich an vorübergehende Off-Phasen gebunden sind, werden in der Regel nicht mit Antidepressiva, sondern durch Anpassung der Antiparkinson-Therapie behandelt (s. u.).

Verlauf der Depression bei IPS

Starkstein et al. [62] fanden in einer prospektiven 1-Jahres-Studie, dass bei mehr als der Hälfte der Parkinson-Patienten mit einer Major Depression diese auch noch nach einem Jahr bestand. Bei 30 % war noch eine Minor Depression vorhanden, und nur etwa 11 % waren remittiert. Im Gegensatz hierzu remittierten von den PD-Patienten mit einer Minor-Depression 63 %, 26 % blieben unverändert und etwa 11 % entwickelten eine Major Depression. Bei den IPS-Patienten ohne Depression blieben 82 % psychisch gesund und knapp 1/5 entwickelte eine Minor Depression. *Huber et al.* [24] berichten, dass bei Depressionen in frühen Stadien Symptome niedergeschlagener Stimmung und Selbstvorwürfe imponieren, während in späteren Stadien die somatischen Merkmale zunehmen, sich im weiteren Verlauf verschlimmern und vegetative Symptome erst im Endstadium dominieren.

Probleme bei der Diagnostik der Depression beim Morbus Parkinson

Trotz der Häufigkeit depressiver Störungen bei Parkinson-Erkrankungen werden diese bei mehr als der Hälfte der Betroffenen nicht erkannt [61, 69]. Ein wesentliches Problem ist die fehlende Standardisierung in der Diagnostik der Parkinson-Depression. Kritisch für die Definition von Diagnosekriterien ist die Tatsache, dass zahlreiche nicht-motorische Symptome des IPS wie Schlafstörungen, Apathie, Antriebslosigkeit, psychomotorische und kognitive Verlangsamung, Konzentrationsstörungen, Interessenverlust, Gewichtsverlust, Appetitverlust und sexuelle Funktionsstörungen [23, 32] eine Überlappung mit den Symptomen einer Depression zeigen. Zumindest für Studienzwecke erscheint dabei die »Inklusiv-Strategie« am geeignetsten, bei der alle Symptome als »depressiv« gewertet werden, unabhängig davon, ob eine Überlappung mit Parkinson-Symptomen vorliegt. Unter Berücksichtigung der Inklusiv-Strategie hat die NINDS/NIMH Work Group 2006 eine Operationalisierung für die Parkinson-Depression auf Basis des DSM-IV-TR versucht [41], die allerdings eher für klinische Studien geeignet erscheint. Im klinischen Alltag führt die Anwendung der Inklusiv-Strategie mangels Spezifität der Kriterien zu einer Überdiagnose depressiver Syndrome.

In der klinischen Routine stehen zur Diagnose und Erfassung der Schwere depressiver Symptome eine Reihe von Skalen und Scores zur Verfügung. Für ein schnelles Depressions-Screening ist – trotz einer bisher fehlenden Validierung bei der Parkinson'schen Erkrankung – der WHO-5-Fragebo-

Subtypen der Depression beim IPS

■ Major Depression	(ca. 50 % der Parkinson-Depression)
■ Minor Depression/Dysthymie	(ca. 50 % der Parkinson-Depression)
■ Subsyndromale Depression oder »subthreshold« Depression	(bei bis zu 75 % aller Parkinson-Patienten)
■ Affektive Fluktuationen	(tritt nur während off-Phasen auf, der subsyndromalen Depression zuzuordnen)
■ Angst	(bei bis zu 40 % aller Parkinson-Patienten)
■ Apathie	(bei bis zu 40 – 45 % aller Parkinson-Patienten)

Tab. 2: Subtypen der Depression beim IPS (nach Marsh et al., 2006)

Die folgenden Aussagen betreffen Ihr Wohlbefinden in den letzten zwei Wochen.

Bitte markieren Sie bei jeder Aussage die Rubrik, die Ihrer Meinung nach am besten beschreibt, wie Sie sich in den letzten zwei Wochen gefühlt haben.

In den letzten zwei Wochen	die ganze Zeit	meistens	über die Hälfte der Zeit	weniger als die Hälfte der Zeit	ab und zu	zu keinem Zeitpunkt
1. ... war ich froh und guter Laune	5	4	3	2	1	0
2. ... habe ich mich ruhig und entspannt gefühlt	5	4	3	2	1	0
3. ... habe ich mich aktiv und voller Energie gefühlt	5	4	3	2	1	0
4. ... habe ich mich beim Aufwachen frisch und ausgeruht gefühlt	5	4	3	2	1	0
5. ... war mein Alltag voller Dinge, die mich interessieren	5	4	3	2	1	0

Abb. 1: WHO-5-Fragebogen zum Wohlbefinden zum Screening auf eine depressive Störung (nach *Hautzinger & Meyer*, 2002). Zur Punktberechnung wird zunächst der Rohwert durch einfaches Addieren der Antworten errechnet. Der Rohwert erstreckt sich von 0 bis 25, wobei 0 das geringste Wohlbefinden/niedrigste Lebensqualität und 25 größtes Wohlbefinden/höchste Lebensqualität bezeichnen. Einen Prozentwert von 0–100 erhält man durch Multiplikation mit 4. Der Prozentwert 0 bezeichnet das schlechteste, 100 das beste Befinden.

gen zum Wohlbefinden ein praktikables Instrument ([50], Abb.1). Dieser Screening-Fragebogen hat sich als hoch sensitiv für das Erkennen einer depressiven Störung (Sensitivität: 93%) bei gleichzeitig akzeptabler Spezifität (64%) erwiesen [50]. Werden die Screening-Kriterien erfüllt – ein Scorewert unter 13 oder die Beantwortung mindestens einer Frage mit einem Punktwert von 0 oder 1 – sollte sich eine weitere operationalisierte Diagnostik anschließen [21]. Das am häufigsten verwendete für Parkinson validierte Screening ist das Beck Depressions Inventar (BDI). Ein Cut-off-Wert im BDI von 8/9 kann bei einer sehr geringen Spezifität als grobes Screening und erst bei 16/17 als Hinweis zur Diagnosestellung genutzt werden [31]. Für die Beurteilung der Schwere und den Verlauf der depressiven Symptomatik werden in der Regel der BDI-1, der HRSD (Hamilton Rating Scale for Depression) oder MADR (Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale) verwendet. HRSD und MADR sind geeignete Maße, um sekundäre depressive Syndrome zu erfassen [30], erfordern jedoch einen erkrankungsspezifischen Cut-off-Score [45]. So ist z.B. der HRSD-Cut-off-Score bei maximaler Diskriminationsfähigkeit bei PD-Patienten mit 12/13 deutlich höher als bei Schlaganfallpatienten mit 5/6. Dies liegt an der beschriebenen Symptomüberlappung der Primär- und Sekundär-Erkrankung und zeigt, dass die üblichen Skalen nicht ungeprüft zur Diagnosestellung genutzt werden sollten. Die Verwendung der Geriatric Depression Scale (GDS) scheint nach Ergebnis einer Studie von *Meara et al.* [43] für das IPS wenig geeignet.

Aufgrund der engen Wechselbeziehungen motorischer, kognitiver und affektiver Störungen bei Parkinson sollte parallel zur Anwendung von Depressionsskalen immer auch die Schwere der motorischen und insbesondere der dementiellen Symptomatik evaluiert werden.

Therapie der Depression bei IPS

Für die Behandlung depressiver Symptome stehen eine Vielzahl verschiedener Methoden und antidepressiver Medikamente zur Verfügung, für die eine Wirksamkeit in klinischen Studien nachgewiesen wurde. Die meisten dieser Therapieansätze kommen auch in der Behandlung der Depression bei IPS zum Einsatz, wobei es für die antidepressive Therapie in dieser speziellen Patientengruppe nur wenige kontrollierte Studien gibt.

Neben den bereits diskutierten Problemen der Definition und Diagnose könnte der Mangel an aussagekräftigen Studien ein Grund dafür sein, dass über die Hälfte der Patienten mit IPS und Depression keine antidepressive Therapie erhalten [69].

Dopaminerge Medikation

Grundsätzlich sollte vor der Behandlung einer im Rahmen eines IPS auftretenden Depression immer zunächst die dopaminerge Therapie optimiert werden. Erst wenn die depressive Symptomatik auch unter bestmöglicher Antiparkinson-Medikation persistiert, sollte in einem zweiten Schritt eine antidepressive Therapie zum Einsatz kommen. Keine Indikation zu einer antidepressiven Pharmakotherapie besteht in der Regel dann, wenn die depressiven Symptome bei Patienten mit Wirkfluktuationen ausschließlich an die »off«-Phasen gebunden sind. In diesen Fällen ist die Eskalation der zur Behandlung von Wirkfluktuationen verfügbaren Behandlungsmethoden bis hin zur Anwendung von Medikamentenpumpen oder tiefer Hirnstimulation vorrangig (s. Beiträge zum Thema in diesem Heft).

Auch bei affektiven Störungen, die durch ein anhaltendes depressives Beschwerdebild gekennzeichnet sind, stellt die Korrektur des dopaminergen Defizits die erste und wichtigste Behandlungsmaßnahme dar. Neben einem wahr-

scheinlich für alle dopaminergen Medikamente anzunehmendem Klasseneffekt gibt es möglicherweise hinsichtlich der antidepressiven Wirkung auch substanzspezifische Unterschiede zwischen verschiedenen Präparaten [8, 26]. Remy et al. [54] zeigten anhand von PET-Untersuchungen, dass Depression bei Parkinson mit dem Verlust der dopaminergen und noradrenergen Innervation im limbischen System assoziiert ist. Es wird angenommen, dass D3-Rezeptoren im mesolimbischen dopaminergen System Stimmung und Verhalten beeinflussen. Daher könnte die D3-Rezeptorstimulation die antidepressiven und antianhedonischen Eigenschaften von Dopaminagonisten erklären. Antidepressive Effekte konnten besonders für den Dopaminagonisten Pramipexol gezeigt werden, der eine hohe Affinität zu den D3-Rezeptoren aufweist. Sowohl bei Patienten mit primären Depressionen [7, 71] als auch bei Patienten mit depressiven Syndromen im Rahmen des IPS [2, 51, 53] wurde eine Wirksamkeit von Pramipexol in kontrollierten Studien gefunden. Hinsichtlich der Wirksamkeit von Pramipexol auf depressive Störungen bei IPS ist allerdings einschränkend festzustellen, dass sich die Vergleichssubstanzen auf Pergolid [53] und SSRI [2] beschränken. Aufgrund der hohen Placebo-Responsivität depressiver Symptome und der umstrittenen Wirksamkeit der SSRI können endgültige Aussagen erst bei Vorliegen placebo-kontrollierter Studien getroffen werden. Aktuell wird eine doppelblinde, placebokontrollierte Studie (Pramipexole 248.596) mit Pramipexol bei Parkinson-Patienten mit stabiler motorischer Funktion und depressiver Symptomatik durchgeführt. Das primäre Studienziel ist die klinische Response nach einer zwölfwöchigen Behandlung gemessen anhand der Veränderung des BDI-Gesamtscores gegenüber dem Ausgangswert. Die Ergebnisse dieser placebokontrollierten Studie werden Ende 2008 vorliegen.

Antidepressiva

Trizyklische Antidepressiva inhibieren die Wiederaufnahme von Serotonin und Norephedrin und führen in der Langzeittherapie zu einer Sensitivierung dieser beiden Rezeptoren [67]. Eine gute Wirksamkeit bei Patienten mit IPS und Depression wurde in älteren Doppelblind-Studien für die Trizyklika Nortriptylin, Desipramin und Imipramin gezeigt [1, 28, 66]. Da diese Studien allerdings über 25 Jahre zurückliegen, können die angewendeten Messverfahren und Diagnosekriterien nicht unkritisch auf die heutige Situation übertragen werden. Auch in einer neueren Studie [12] wurde die Wirkung der Trizyklika bei der Depression bei IPS bestätigt.

Die Gruppe der selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRIs) wird laut einer Untersuchung der Parkinson Study Group am häufigsten in der antidepressiven Therapie bei Patienten mit IPS verwendet [9]. SSRI hemmen die Wiederaufnahme des Neurotransmitters Serotonin (5-HT) in die Präsynapse und erhöhen so dessen Konzentration im synaptischen Spalt. Im Gegensatz zu den trizyklischen Antidepressiva weisen sie eine geringere Inzidenz anticholi-

nerger und kardialer Nebenwirkungen auf. Häufige Nebenwirkungen der SSRIs sind gastrointestinale Störungen, Aktivierung/Ruhelosigkeit und sexuelle Dysfunktion [4]. Im Gegensatz zu den sedierend wirkenden Trizyklischen Antidepressiva wirken SSRI stimulierend, was ein durchaus gewünschter Effekt bei Patienten mit Apathie, Energielosigkeit und Zurückgezogenheit sein kann [68].

Zu den SSRIs Sertralin, Fluvoxetin, Paroxetin und Fluvoxamin existieren Studiendaten zur Depressionsbehandlung bei Patienten mit IPS. Es handelt sich hierbei jedoch nur um offene Studien [60, 67] oder kasuistische Erfahrungen (Übersicht bei Reiff et al. [52]). Zudem wurde in einigen Untersuchungen über eine Verschlechterung der motorischen Symptomatik unter SSRIs berichtet [25, 36, 65]. In der einen randomisierten, doppelblinden placebokontrollierten Studie mit Citalopram konnte kein signifikanter Unterschied zu Placebo bei Patienten mit IPS und Depression nachgewiesen werden [70]. Kontraindiziert ist der Einsatz von SSRIs mit MAO-B-Hemmern wie dem Antiparkinsonmedikament Selegilin, da ein erhöhtes Risiko für ein Serotoninsyndrom besteht [55]. Analoge Kontraindikationen bestehen auch für Venlafaxin und unselektive bzw. MAO-A-Inhibitoren.

In einer kürzlich publizierten doppelblinden Studie wurde die Wirkung des SSRI Citalopram mit dem Trizyklikum Desipramin und Placebo verglichen [12]. Beide Antidepressiva zeigten dabei eine höhere Wirksamkeit als Placebo. Im Vergleich zu dem SSRI war das Trizyklikum wirksamer, aber mit einer höheren Rate (überwiegend milder) Nebenwirkungen verbunden.

Unter den jüngeren Antidepressiva findet sich nur noch für das noradrenerg und spezifisch serotonerg wirkende Antidepressivum (SNSRI) Mirtazapin ein kasuistischer Erfahrungsbericht [47] sowie für den selektiven Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer Reboxetin eine offene Studie an 15 Patienten mit IPS zur antidepressiven Therapie [33]. Reboxetin, das die Verfügbarkeit von Noradrenalin im ZNS erhöht, zeigte in dieser Untersuchung eine antidepressive Wirksamkeit. Bei zwei Patienten wurde jedoch eine Zunahme des Hand-Tremors beobachtet.

Der Noradrenalin-Dopamin-Wiederaufnahmehemmer Bupropion wird in den USA am häufigsten zur Behandlung von Depressionen eingesetzt. In einer doppelblinden Studie, an der 20 Patienten mit IPS und Depression teilnahmen, konnte zwar eine partielle Besserung der motorischen Funktionen gezeigt werden, jedoch zeigte sich auch eine schlechte Verträglichkeit [19].

Nicht-medikamentöse Therapieverfahren

Zu den nicht-medikamentösen Therapieverfahren, die in der antidepressiven Therapie bei Patienten mit IPS eingesetzt werden, gehören Psychotherapie, Verhaltenstherapie, Psychoedukation, Schlafentzug, Lichttherapie, Elektrokrampftherapie und Transkranielle Magnetstimulation. Zur Elektrokrampftherapie bei der Depression im Rahmen des IPS liegen mehrere Fallberichte und kleinere kontrollierte

Studien vor, in denen eine positive Wirkung sowohl auf motorische als auch affektive Symptome beschrieben wird [17]. In Einzelfällen mit pharmakorefraktärer Symptomatik kann dieses Verfahren in Betracht gezogen werden [46]. Schlafentzug [10], Transkranielle Magnetstimulation [16] und Lichttherapie [49] sind kasuistisch oder in kleineren Studien zur Therapie der Depression bei Parkinson angewendet worden, können aber in dieser Indikation derzeit, ebenso wie die Elektrokrampftherapie, nur als experimentelle Verfahren betrachtet werden. Psychoedukation und Psychotherapie sind wichtige Bestandteile des Therapiemanagements einer Depression [4]. Eine Aufklärung über das Krankheitsbild ist hilfreich für die funktionale Krankheitsbewältigung. Dies gilt auch bei Patienten mit IPS, die im Verlauf ihrer Erkrankung neben den motorischen Symptomen einer gravierenden emotionalen und sozialen Belastung ausgesetzt sind. Dies konnten *Macht* und Mitarbeiter [38] in einer Befragung von Parkinson-Patienten dokumentieren. Da psychischer Stress zu einer Verstärkung motorischer Symptome bei IPS führt, soll mit psychotherapeutischen Interventionsstrategien wie Gruppentherapie, Psychoedukation und individueller Beratung die Stressbewältigung verbessert werden [15, 35]. Fundierte Informationen über die Erkrankung und verhaltenstherapeutische Trainingsprogramme können dazu beitragen, einer Depression entgegenzuwirken und die körperlichen, emotionalen und sozialen Belastungen durch das IPS abzumildern [14, 37].

Pragmatisches Vorgehen bei der Behandlung der Depression bei IPS

Erster Schritt der antidepressiven Therapie bei IPS sollte immer die Abgrenzung von Off-assozierten Stimmungsschwankungen und die Optimierung der dopaminergen Medikation sein. Möglicherweise sind Dopaminagonisten mit starker Dopamin-D3-Affinität wie Pramipexol bei Parkinson-Patienten mit depressiven Störungen besonders wirksam auf die affektive Symptomatik.

Da die vorliegenden Daten noch keine abschließende evidenzbasierte Empfehlung zum Einsatz von Antidepressiva bei IPS ermöglichen, muss die Anwendung dieser Substanzen vorerst überwiegend empirisch erfolgen. Die Entscheidung sollte auf der Abwägung individueller Symptom- und Risikoprofile sowie den Erfahrungen des Behandlers beruhen. Hinsichtlich der Symptomprofile können zum Beispiel Schlafstörungen (z. B. Mirtazapin), Restless Legs (z. B. Bupropion) oder Antriebsstörungen (z. B. SSRI) eine Differentialindikation begründen. Halluzinationen, Wahn und dementielle Syndrome sprechen gegen die Anwendung von Trizyklika. Für SSRI, MAO-Hemmer und Venlafaxin ergibt sich aufgrund möglicher Interaktionen eine Anwendungseinschränkung, wenn im Rahmen der Antiparkinsontherapie MAO-B-Hemmer eingesetzt werden. Hinsichtlich der Verträglichkeit zeigen die jüngeren Antidepressiva wie z. B. Selektive Serotonin Wiederaufnahmehemmer (SSRI), Selektive Noradrenalin Wiederaufnahmehemmer

(SNRI) und Selektive Serotonin und Noradrenalin Wiederaufnahmehemmer (SNSRI) weniger Nebenwirkungen als Trizyklische Antidepressiva. Letztere können aufgrund ihrer anticholinergen Effekte zu kognitiven Störungen, deliranten Zuständen, orthostatischer Hypotension oder Blasenstörungen führen. Eine Anwendung von Trizyklika bei Patienten mit IPS in höherem Lebensalter und/oder kognitiven Defiziten kann daher nicht empfohlen werden. Bei jüngeren Patienten ohne kognitive Defizite können Trizyklika nach der vorliegenden Studienlage auch weiterhin eine Behandlungsoption darstellen und sich gelegentlich auch positiv auf andere Symptome wie Sialorrhoe, Pollakisurie oder Tremor auswirken.

Die pharmakologische Therapie sollte nach Möglichkeit durch psychoedukative und eventuell auch psychotherapeutische Maßnahmen flankiert sein. Ausreichende Aufklärung von Patient und Familie über das Krankheitsbild, stützende Gespräche und Motivation zu körperlichen und sozialen Aktivitäten sind dabei als »psychoedukatives Minimalprogramm« anzusehen.

Literatur

- Andersen J, Aabro E, Gulmann N, Hjelmsted A, Pedersen HE: Antidepressive treatment in parkinson's disease. *Acta Neurol Scand* 1980; 62:210-219
- Barone P, Scarzella L, Marconi R, Antonini A, Morgante L, Bracco F, Zappia M, Musch B; Depression/Parkinson Italian Study Group: Pramipexole versus sertraline in the treatment of depression in Parkinson's disease: a national multicenter parallel-group randomized study. *J Neurol* 2006; 253:601-607
- Barone P, Groot AA de, Goetz CG, Houben JJ, Koester J, Leentjens AF, Poewe W, Rascol O, Reichmann H, Shapira A, Tolosa E: Depression and antidepressant use in Parkinson's disease: results from the PRODEST-PD study. 11th Cong of the European Federation of Neurological Societies (EFNS), Brussels, 25-28 Aug 2007 (Poster) 2007
- Bauer M, Bschor T, Pfennig A, Whybrow PC, Angst J, Versiani M, Möller HJ & WFSBP: World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP). Guidelines for Biological Treatment of Unipolar Depressive Disorders in Primary Care World J Biol Psychiatry 2007; 8(2): 67-104
- Brown RG, MacCarthy B, Gotham AM, Der GJ, Marsden CD: Depression and disability in Parkinson's disease: a follow up of 132 cases. *Psychol Med* 1988; 18: 49-55
- Brown R, Jahanshahi M: Depression in Parkinson's disease: a psychosocial viewpoint. *Adv Neurol* 1995; 65:61-84
- Corrigan MH, Denahan AQ, Wright CE et al.: Comparison of pramipexole, fluoxetine, and placebo in patients with major depression. *Depress Anxiety* 2000; 11: 58-65
- Cummings JL: Depression and parkinsons disease: a review. *Am J Psychiatry* 1992; 149:443-454
- Cummings JL, Masterman DL: Depression in patients with Parkinson's disease. *Int J Geriatr Psychiatry* 1999; 14: 711-718
- DeMet EM, Chic-DeMET A, Fallon JH, Sokolski HN: Sleep deprivation therapy in depressive illness and parkinson's disease. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 1999; 23:753-784
- Derix MMA, Gilhuis HJ, Hoogendijk W: Depressive syndrome in Parkinson's disease: diagnostic pitfalls. In: Wolters EC, Scheltens P, editors: Mental dysfunction in Parkinson's disease. Amsterdam: Krijek Universiteit Amsterdam; 1993; 335-333
- Devos D, Dujardin K, Poirot I, Moreau C, Cottencin O, Thomas P, Deste'e A, Bordet R, Defebvre L: Comparison of Desipramine and Citalopram Treatments for Depression in Parkinson's Disease: A Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Study *Mov Disord*; 2008; 23: 850-857
- Ehrt U, Bronnick K, Leentjens A, Larsen J, Aarsland D: Depressive symptom profile in Parkinson's disease: A comparison with depression in elderly patients without Parkinson's disease. *International Journal of Geriatric Psychiatry* 2006, 21, 252-258

14. Ellgring H, Seiler S, Nagel U, Perleth B, Gasser T, Oertel WH: Psychosocial Problems of Parkinson Patients: Approaches to Assessment and Treatment. *Adv Neurol* 1990; 53:349-353
15. Ellgring H, Seiler S, Perleth B, Frings W, Gasser T, Oertel W: Psychosocial aspects of Parkinson's disease. *Neurology* 1993; 43:S41-S44
16. Epstein CM, Evatt ML, Funk A, Girard-Siqueira L, Lupei N, Slaughter L, Athar S, Green J, McDonald W, DeLong MR: An open study of repetitive transcranial magnetic stimulation in treatment-resistant depression with parkinson's disease. *Clin Neurophysiol* 2007; 118: 2189-2194
17. Faber R, Trimble MR: Electroconvulsive therapy in parkinson's disease and other movement disorders. *Mov Disord* 1991; 6: 293-303
18. Giladi N, Treves TA, Paleacu D, Shabtai H, Orlov Y, Kandinov B, Simon ES, Korczyn AD: Risk factors for dementia, depression and psychosis in long-standing Parkinson's disease. *J Neural Transm* 2000; 107:59-71
19. Goetz CG, Tanner CM, Klawans HL: Buprion in Parkinson's disease. *Neurology* 1984; 34: 1092-1094
20. Hautzinger M, Bailer M, Worall H, Keller, Beck F: *Depressionsinventar (BDI)*. Huber, Bern; 1994
21. Hautzinger M, Meyer TD (Hrsg): *Diagnostik affektiver Störungen. Compendium psychologischer Diagnostik. Bd 3 Hofgrete, Göttingen 2002*
22. Hely MA, Morris JG, Reid WG, Trafficante R: Sydney Multicenter Study of Parkinson's disease: non-L-dopa-responsive problems dominate at 15 years. *Mov Disord*. 2005; 20: 190-199
23. Hoogendijk WJ, Sommer IE, Tissingh G, Deeg DJ, Wolters EC: Depression in Parkinson's disease. The impact of symptom overlap on prevalence. *Psychosomatics* 1998; 39: 416-421
24. Huber S, Shuttleworth E, Freidenberg D: Neuropsychological differences between the dementias of alzheimer's and Parkinson's diseases. *Arch Neurology* 1989; 46: 1287-1291
25. Jimenez-Jimenez FJ, Tejero J, Martinez-Junquera G, Cabrera-Valdivia F et al.: Parkinsonism exacerbated by paroxetine. *Neurology* 1994; 44: 2406
26. Jouvent R, Abensour P, Bonnet AM, Wildlocher D, Agid Y, Lhermitte F: Antiparkinsonian and antidepressant effects of high doses of bromocriptine. An independent comparison. *J Affect Disord* 1989; 17: 899-904
27. Kuhn W, Heye N, Müller TH et al.: The motor performance test series in Parkinson's disease is influenced by depression. *J Neural Transm* 1996; 103: 349-354
28. Laitinen L: Desipramine in the treatment of Parkinson's disease: a placebo-controlled study. *Acta Neurol Scand* 1969; 45: 109-113
29. Leentjens AF: Depression in Parkinson's disease: conceptual issues and clinical challenges. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 2004; 17: 120-126
30. Leentjens A, Verhey F, Lousberg R, Spitsbergen H, Wilms F: The validity of the Hamilton and Montgomery-Asberg depression rating scales as screening and diagnostic tools for depression in Parkinson's disease. *Int Journal Ger Psychiatry* 2000; 15: 644-649
31. Leentjens A, Verhey F, Luijckx G, Troost J: The validity of the Beck depression inventory as a screening and diagnostic instrument for depression in patients with Parkinson's disease. *Movement Disorders* 2000; 15: 1221-1224
32. Lemke MR, Ceballos-Baumann A: Depression bei Parkinson-Patienten. *Dtsch Arztebl* 2002; 99: A 2625-2631
33. Lemke MR: *Depression und Morbus Parkinson – Klinik, Diagnose, Therapie*. UNI-MED Verlag AG, Bremen, London, Boston 2002
34. Lemke MR: Effect of reboxetine on depression in parkinson's disease patients. *J Clin Psychiatry* 2002; 15:1225-1229
35. Leplow, B: *Parkinson. Reihe Fortschritte der Psychotherapie*. Hogrefe, Göttingen 2006
36. Linazasoro G: Worsening of Parkinson's disease by citalopram. *Parkinsonism Related Disord* 2000; 6: 111-113
37. Macht M, Ellgring H: *Psychologische Intervention bei der Parkinson-Erkrankung. Ein Behandlungsmanual*. Kohlhammer, Stuttgart 2003
38. Macht M, Schwarz R, Ellring H: Patterns of psychological problems in Parkinson's disease. *Acta Neurol Scand* 2005; 111: 95-101
39. Marder K, Tang MX, Cote L, Stern Y, Mayeux R: The frequency and associated risk factors for dementia in patients with Parkinson's disease. *Arch Neurol* 1995; 52: 695-701
40. Maricle RA, Valentine RJ, Carter J, Nutt JG: Mood response to levodopa infusion in early Parkinson's disease. *Neurology* 1998; 50: 1890-1892
41. Marsh L, McDonald WM, Cummings J, Ravina B and the NINDS/NIMH Work Group on Depression and Parkinson's Disease: Provisional Diagnostic Criteria for Depression in Parkinson's Disease: Report of an NINDS/NIMH Work Group. *Mov Disord* 2006; 21: 148-158
42. Mayeux R, Denaro J, Hemenegildo N, Marder K, Tang MX, Cote LJ, Stern Y: A population-based investigation of Parkinson's disease with and without dementia. Relationship to age and gender. *Arch Neurol* 1992; 49:492-497
43. Meara J, Mitchelmore E, Hobson P: Use of the GDS-15 geriatric depression scale as a screening instrument for depressive symptomatology in patients with Parkinson's disease and their carers in the community. *Age and Ageing* 1999; 28: 35-38
44. Merschedorf U, Berg D, Csoti I, Fornadi F, Merz B, Naumann M, Becker G, Suppran T: Psychopathological symptoms of depression in Parkinson's disease compared to major depression. *Psychopathology* 2003; 36: 221-225
45. Naarding P, Leentjens A, Kooten F, van, Verhey F: Disease-specific properties of the rating scale for depression in patients with stroke, Alzheimer's dementia, and Parkinson's disease. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2002; 14: 329-334
46. Olanow CW, Watts RL, Koller WC: An algorithm for the management of Parkinson's disease. *Neurology* 2001; 56: (Suppl 5): S1-S88
47. Pact V, Giduz T: Mirtazapine treats resting tremor, essential tremor, and levodopa-induced dyskinesias. *Neurology* 1999; 53: 1154
48. Paelecke-Habermann Y, Ebersbach G, Leplow B: *Parkinson und Depression Z. Neuropsychol* 2007; 18: 207-232
49. Paus S, Schmitz-Hubsch T, Wullner U, Vogel A, Klockgether T, Abele M: Bright light therapy in Parkinson's disease: a pilot study. *Mov Disord* 2007; 22: 1495-8
50. Primack BA: The WHO-5 Wellbeing Index performed the best screening for depression in primary care. *ACP J Club*, 2003; 139(2): 48
51. Reichmann H, Brecht MH, Kraus PH, Lemke MR: Pramipexol bei der Parkinson-Krankheit. *Ergebnisse einer Anwendungsbeobachtung*. *Nervenarzt* 2002; 73: 745-750
52. Reiff J, Witt K, Deuschl G: *Medikamentöse Therapie depressiver Störungen beim Morbus Parkinson*. *Aktuelle Neurologie* 2005; 32: 77-85
53. Rektorova I, Rektor I, Bares M, Dostal V, Ehler E, Fanfrdvolvá, Fiedler J, Klajblová, P Kulistak, Ressler P, Svatová, Urbánek K, Veliskova J: Pramipexole and pergolide in the treatment of depression in Parkinson's disease: a national multicentre prospective randomized study. *European J Neurol* 2003; 10: 399-406
54. 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* 2005; 128: 1314-1322
55. Richard IH, Kurlan R, Tanner C, Factor S, Hubble J, Suchowersky O, Walters C: Serotonin Syndrome and the combined use of deprenyl and an antidepressant in Parkinson's disease. *Parkinson Study Group. Neurology* 1997; 48:1070-1077
56. Richard IH, Justus AW, Kurlan R: Relationship between mood and motor fluctuations in Parkinson's disease. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2001; 13: 35-41
57. Santamaria J, Tolosa E, Valles A: Parkinson's disease with depression: a possible subgroup of idiopathic parkinsonism. *Neurology* 1986; 36: 1130-1133
58. Schrag A, Jahanshahi M, Quinn N: What contributes to quality of life in patients with Parkinson's disease? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000; 69: 308-312
59. Shiba M, Bower JH, Maraganore DM, McDonnell SK, Peterson BJ, Ahlskog JE, Schaid DJ, Rocca WA: Anxiety disorders and depressive disorders preceding Parkinson's disease: a case-control study. *Mov Disord* 2000; 15: 669-677
60. Shulman LM, Singer C, Liefert R: Therapeutic effects of sertraline in patients with Parkinson's disease. *Mov Disord* 1996; 1:12
61. Shulman LM, Taback RL, Rabinstein AA, Weiner WJ: Non-recognition of depression and other non-motor symptoms in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2002; 8: 193-197
62. Starkstein S, Bolduc P, Mayberg, H, Preziosi T, Robinson R: Cognitive impairments and depression in Parkinson's disease: A follow-up study. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry* 1990; 53: 597-602
63. Starkstein S, Mayberg H, Leiguarda R, Preziosi T, Robinson R: A prospective longitudinal study of depression, cognitive decline, and physical impairments in patients with Parkinson's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry* 1992; 55: 377-382
64. Starkstein S, Merello M: *Psychiatric and cognitive disorders in Parkinson's disease*. Cambridge: Cambridge University Press 2002
65. Steur EN. Increase of Parkinson disability after fluoxetine medication. *Neurology* 1993; 43: 211-213

66. Strang RR: Imipramine in treatment of Parkinsonism. *British Medical Journal* 1965; 2: 33-34
67. Tesei S, Antonini A, Canesi M, Zecchinelli A, Mariani CB, Pezzoli G: Tolerability of paroxetine in Parkinson's disease: a prospective study. *Mov Disord* 2000; 15: 986-989
68. Veazey C, Aki SOE, Cook KF, Lai EC, Kunik ME: Prevalence and Treatment of Depression in Parkinson's Disease. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2005; 17: 310-323
69. Weintraub D, Moberg PJ, Duda JE, Katz IR, Stern MB: Recognition and treatment of depression in Parkinson's disease. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 2003; 16: 178-183
70. Wermuth L, Bech P: Depression in Parkinson's disease – a review. *Acta Neurol Scand* 2006; 114: 360
71. Zarate CA Jr, Payne JL, Singh J, Quiroz JA, Luckenbaugh DA, Denicoff KD, Charney DS, Manji HK: Pramipexole for bipolar II depression: a placebo-controlled proof of concept study. *Biol Psychiatry* 2004; 56: 54-60

Interessenvermerk:

Herr Priv.-Doz. Dr. Ebersbach erhielt Honorare für Vorträge und Beratungstätigkeit sowie Studienunterstützung von den Firmen Axxonis, Cephalon, Desitin, Boehringer Ingelheim, GlaxoSmithKline, Valeant, Novartis, Solvay und Schwarz Pharma (UCB).

Korrespondenzadresse:

PD Dr. med. Georg Ebersbach
Neurologisches Fachkrankenhaus
für Bewegungsstörungen/Parkinson
Paracelsusring 6A
14547 Beelitz-Heilstätten
E-Mail: ebersbach@parkinson-beelitz.de