

Antidepressiva-Therapie bei Morbus Parkinson

Gerd Laux, Soyen/Waldkraiburg/München

Bis zu 40 % der Patienten mit Parkinson-Krankheit (PD) entwickeln eine klinisch relevante Depression, welche die Lebensqualität massiv beeinträchtigt und mit kognitiven, motorischen und funktionellen Einschränkungen einhergeht. Die Pathophysiologie der Depression bei Parkinson (DPD) ist bislang unklar, es werden Dysfunktionen in den subkortikalen Nuclei und im präfrontalen Cortex, in limbischen Regelkreisen, zu Monoamin- und Indolamin-Systemen (Dopamin, Serotonin, Noradrenalin) vermutet. Typische Symptome sind traurige Verstimmung, Interessensverlust, Erschöpfbarkeit, Hilflosigkeit, Antriebsminderung, Dysphorie, Irritierbarkeit und Pessimismus. Die Diagnose wird durch die Überlappung mit PD-Symptomen erschwert; es sollten psychometrische Depressionsskalen zum Einsatz kommen. DPD ist unterdiagnostiziert und im klinischen Alltag unterbehandelt. Die



Antidepressant therapy in Parkinson's disease

Depression in Parkinson's disorder (DPD) has been estimated to appear in up to 40% of people with PD. It negatively impacts quality of life and is accompanied by motor and cognitive deficits and functional disability. Knowledge of the pathophysiology of DPD is unclear, DPD may be related to dysfunction in subcortical nuclei and the prefrontal cortex, striatal-thalamic-prefrontal and basotemporal limbic circuits, brainstem monoamine and indolamine (i. e. dopamine, serotonin and norepinephrine) systems. DPD is characterized by sadness, loss of interest, increased exhaustibility, feeling of helplessness, reduced drive, dysphoria, irritability and pessimism about future. The diagnosis is complicated by overlap with PD symptoms. Detection of depression in PD should be made by psychometric depression scales. DPD is underrecognized and undertreated in clinical practice. Treatment mainly includes antidepressive medications and behavioral interventions as psychotherapy. Dopamine agonists showed some antidepressant effects, but there are no sufficient numbers of randomized clinical trials (RCTs). Important RCTs are summarized. Selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) and serotonin noradrenalin reuptake inhibitors (SNRIs) have a satisfying efficacy in DPD. Tricyclic antidepressants (TCAs) are also good for improving depression. Side effects of different antidepressants (e. g. TCAs, SSRIs, SNRIs, bupropion, monoamine oxidase inhibitors [MAOIs]) and potential interactions should be considered. In existing guidelines so far no statements, algorithms and recommendations are given for diagnosis and treatment of DPD. Methodologically adequate designed RCTs and comparative studies (non-interventional studies [NIS]) which offer evidence-based results are urgently needed having the impact of DPD in mind.

Key words: Parkinson's disease, depression, antidepressants

Therapie beinhaltet antidepressive Medikation und Verhaltensinterventionen. Dopaminagonisten zeigen gewisse antidepressive Effekte, bislang liegen aber fast keine fundierten randomisierten klinischen Studien (RCTs) vor. Wichtige RCTs zur medikamentösen antidepressiven Therapie von DPD werden zusammengefasst dargestellt. Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI) und Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer (SNRI) haben zufriedenstellende Effektivität. Trizyklische Antidepressiva zeigen gute Effekte zur Verbesserung der Depression, die unerwünschten Arzneimittelwirkungen und potenziellen Interaktionen sind allerdings zu berücksichtigen. In den vorliegenden Leitlinien werden bislang keine Statements, Algorithmen und Empfehlungen hinsichtlich Diagnose und Therapie der DPD gegeben. Methodisch adäquate RCTs und Vergleichsstudien sind dringend indiziert.

Schlüsselwörter: Parkinson-Krankheit, Depression, Antidepressiva

Psychopharmakotherapie 2022;29:49–55.

Einführung – Epidemiologie

Die Parkinson-Krankheit (PD) ist nach der Alzheimer-Krankheit die zweithäufigste neurodegenerative Erkrankung mit multiplen Krankheitsvarianten [7, 20]. Für Morbus Parkinson ist das Alter der größte Risikofaktor, angesichts der soziodemographischen Entwicklung besteht eine wachsende Inzidenzrate. Der Morbus Parkinson galt lange Zeit als motorische Erkrankung, nichtmotorische Störungen fanden aber in den letzten Jahren immer größere Beachtung. Heute wissen wir, dass nichtmotorische Symptome den motorischen Parkinson-Symptomen vorausgehen und während des Verlaufs jederzeit auftreten und im Spätstadium sogar führend und prognostisch entscheidend sein können [29]. Zu den neuropsychiatrischen Störungen zählen Depression, Angst, Schlafstörungen, Psychosen, kognitive und Verhaltensstörungen [1]. Diese sind für Patienten

Prof. Dr. med. Dipl.-Psych. Gerd Laux, Institut für Psychologische Medizin (IPM), MVZ Waldkraiburg der Kliniken Mühldorf, Zentrum für Neuropsychiatrie, Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Ludwig-Maximilians-Universität (LMU), Nußbaumstraße 7–9, 83564 Soyen, E-Mail: ipm@ipm-laux.de

und Angehörige häufig problematischer und belastender als die motorischen Aspekte der Parkinson-Krankheit [26].

Die geschätzte Prävalenz von Depression als Symptom der PD variiert zwischen 7 und 76 %, bedingt durch inkonsistente Erhebungsmethoden und Definitionskriterien. Es ist von einer Häufigkeit von bis zu 40 % auszugehen, der Beginn kann prä-morbid und in jedem Krankheitsstadium sein [2, 36]. Eine ältere Übersicht fand signifikante depressive Symptome in 35 % der Fälle [45], eine nationale deutsche Studie von 1449 ambulanten Parkinson-Patienten gab anhand der Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale (MADRS) eine Depressionsprävalenz von 25 % an [49]. Depressive Störungen sind bei Parkinson-Patienten üblich und beeinflussen zahlreiche andere klinische Aspekte der Krankheit. Neben emotionalem Distress beeinflussen depressive Störungen die Lebensqualität, motorische und kognitive Defizite beeinträchtigen die Funktionalität und gehen mit psychischen Komorbiditäten einher [34]. Depression und Angst sind die stärksten Prädiktoren hinsichtlich der Lebensqualität von PD-Patienten [10]. Das Auftreten depressiver Symptome vor Beginn der motorischen Symptome ist relativ häufig [28]. DPD ist unterdiagnostiziert und im klinischen Alltag unterbehandelt [67].

Pathophysiologie – Neurobiochemie – Neuropathologie

Die Parkinson-Krankheit ist eine heterogene, komplexe Multisystemerkrankung, genetische und Umweltfaktoren konvergieren zu einer Pathologie von Zelltod, mitochondrialer Dysfunktion, oxidativem Stress, Proteinaggregation, beeinträchtigter Autophagie und Neuroinflammation, die zahlreiche fundamentale Zellprozesse beeinflussen [30, 56]. Offenbar gibt es zwei Subtypen der Erkrankung mit unterschiedlicher Pathogenese – ein Subtyp entsteht im Darm und breitet sich über neuronale Verbindungen in das Gehirn aus, der zweite Subtyp entsteht im Gehirn und schädigt im Verlauf unter anderem Herz und Darm. Dies erklärt die unterschiedlichen nicht-motorischen Begleitsymptome und Verlaufstypen der Parkinson-Krankheit. Die pathologischen Hauptcharakteristika sind Zelltod in den Basalganglien (bis zu 70 % der Dopamin-Neurone in der Substantia nigra pars compacta). Zumeist besteht eine Alpha-Synucleinopathie, begleitet von Astrozyten-Untergang und Neuroinflammation [56]. Epidemiologische Studien zeigen eine Assoziation von peripheren Störungen der Inflammation (z. B. Typ-2-Diabetes) und erhöhtem Parkinson- und Depressionsrisiko [51].

Die Pathophysiologie der DPD ist unklar, offenbar besteht eine Dysfunktion in den subkortikalen Nuclei und dem präfrontalen Cortex, den striatal-thalamisch-präfrontal und basotemporalen limbischen Netzwerken, dem Monoamin- und Indolamin- (Dopamin, Serotonin, Noradrenalin) System [48]. Neben der Degeneration im Neurotransmittersystem spielen

in vielen Fällen psychosoziale Faktoren eine Rolle [66, 69]. Frühe neurobiologische Untersuchungen sprachen dafür, dass bei DPD eine Dysfunktion im mesokortikal/präfrontalen Belohnungs- sowie dopaminergen und noradrenergen Stressresponse-System im Vergleich zu nichtdepressiven Patienten vorliegt [17]. In präklinischen, prä- und frühmotorischen Phasen wird eine Dysfunktion neuronaler Regelkreise im limbischen Loop der Basalganglien und der lateralen Habenula als Hauptfaktor für Depression vermutet [14]. Es wird auch vermutet, dass der mesolimbische dopaminerge Pfad und das komplexe Netzwerk von serotonergen, noradrenergen und opioiden Systemen eine Rolle spielen. Eine Reduktion der Vernetzung kortikal-subkortikal limbisch und eine gesteigerte Vernetzung zwischen spezifischen limbischen Arealen (Amygdala, limbischer Thalamus, temporaler Cortex) wurden identifiziert. Die Imbalance und Veränderungen von Dopamin, Serotonin (5-HT) und Noradrenalin werden als eine primäre Ursache von DPD angesehen. Post-mortem-Bindungsstudien und In-vivo-Bildgebungsstudien haben die Relevanz des 5-HT-Systems belegt [27]. SPECT- und PET-Studien mit Tracern für das Dopaminsystem zeigten Degeneration der mesokortikolimbischen dopaminergen Projektionen zum ventralen Striatum, orbitofrontalen Cortex, anterioren Cingulum und Thalamus. Dopamin-Transporter-Imaging (DaTSCAN) wurde als biologischer Marker vorgeschlagen [24]. Neben neurobiologischen Faktoren sind auch psychologische, psychodynamische und Persönlichkeitsfaktoren in der Ätiopathogenese der DPD von Relevanz, laborierte Studien liegen hierzu bislang aber nicht vor.

Klinik, Diagnose

Majore Depression (MDD) ist eine häufige psychiatrische Erkrankung, charakterisiert durch depressive Stimmung, Verluste von Interessen und Antrieb, kombiniert mit vegetativen und psychologischen Symptomen wie Schlaf- und Appetitstörungen, Verlust von Motivation, Gefühle von Schuld und Verzweiflung und Suizidalität. MDD macht 5 bis 20 % der DPD-Fälle aus [66]. DPD ist charakterisiert durch traurige Verstimmung, Interessensverlust, verstärkte Erschöpfbarkeit, Hoffnungs- und Hilflosigkeit, Verminderung von Energie und Antrieb, Dysphorie, Irritierbarkeit und Zukunfts-Pessimismus. Insuffizienzgefühle, Schuldgefühle, Selbstvorwürfe sind selten [26]. Zu beachten ist, dass keine Beziehung zum Stadium oder dem Schweregrad der PD besteht. Off-Dose-Depressionen sind charakterisiert durch Dysphorie, Gereiztheit, Irritierbarkeit und Pessimismus. Die vegetativen und kognitiven Depressionssymptome überlappen sich mit Parkinson-Symptomen, hierdurch wird die DPD-Diagnose erschwert – beide Störungen beinhalten Fatigue, Energieverlust, psychomotorische Verlangsamung, Hypomimie, Konzentrationsstörungen, Appetitverlust und Schlafstörung. Vor allem durch die kognitiven Störungen wird die klinische Beeinträchtigung verstärkt. In einer italienischen

Tab. 1. Parkinson-Krankheit (PD) versus Depression bei Parkinson (DPD) – überlappende Symptome

	PD	DPD
Motorik	Hypo-/Bradykinese, Gesichtsstarre/Hypomimie, Tremor, Rigor, posturale Instabilität	Psychomotorische Retardierung oder Agitiertheit, Hypomimie, Energieverlust, Apathie
Andere somatische Beschwerden	Dysästhesie, Schmerzen, Hyposmie, Obstipation, orthostatische Hypotonie, Muskelverspannung, gastrointestinale Symptome, sexuelle Dysfunktion	Kopf- und Brustdruck, gastrointestinale Symptome, sexuelle Dysfunktion
Vegetative Symptome	Fatigue, Schlaf- und Appetitstörungen	Fatigue, Schlaf- und Appetitstörungen
Kognition	Konzentrations- und Gedächtnisstörungen, Problemlösen beeinträchtigt (Exekutivfunktionen)	Konzentrations- und Gedächtnisstörungen, Problemlösen beeinträchtigt (Exekutivfunktionen)

Studie mit 1072 Parkinson-Patienten berichteten 98,6 % nicht-motorische Symptome, zumeist Erschöpftheit, Angst, Insomnie und Konzentrationsstörungen [10]. Fatigue/Erschöpftheit und Apathie sind die häufigsten und meist beeinträchtigenden nicht-motorischen Symptome der PD, sie können eine Depression vortäuschen [58]. Tabelle 1 zeigt die überlappenden klinischen Symptome von PD und DPD.

In einigen Studien wird berichtet, dass Selbstvorwürfe, Wahnideen und Suizidalität bei DPD-Patienten seltener seien. Obwohl Suizide als selten berichtet wurden, sind suizidale Gedanken bei Parkinson-Patienten häufiger als in der Allgemeinbevölkerung. Suizidversuche sind aber seltener als bei depressiven Patienten ohne Parkinson-Krankheit. In einer Studie hatten 28 % der 116 Patienten aktuell Todesphantasien, 11 % Suizidgedanken und 4 % Suizidversuche in der Vorgeschichte [41]. Des Weiteren ist die Erfassung der klinischen Psychopathologie durch Effekte der Parkinson-Medikation auf Motorik und Stimmung erschwert. Hinsichtlich der klinischen Klassifikation kann eine Einteilung als organisch-affektive Störung, als majore Depression, als Dysthymie, als minore oder subsyndromale Depression oder als Anpassungsstörung (Demoralisation infolge Parkinson-Diagnose) differenziert werden.

DPD ist häufig assoziiert mit anderen psychopathologischen Symptomen wie Alexithymie, Apathie und Anhedonie. Apathie im Sinne von Initiative- und Interessensverlust, emotionale Indifferenz und verminderte Energie finden sich bei 17 bis 70 % der Parkinson-Patienten. Anhedonie wird als Schlüsselsymptom von Depression und Apathie bei PD-Patienten angesehen. Angst hat bei Parkinson-Patienten eine Prävalenz von etwa 30 bis 60 %, sie tritt häufig während Off-Perioden auf. PD-Patienten leiden unter Panikattacken häufiger als die Allgemeinbevölkerung, Angst und Depression sind mit verminderter Lebensqualität assoziiert. Manische Symptome sind zumeist Resultat dopaminerger Medikation oder neurochirurgischer Behandlung. Einige Patienten zeigen hypomane Züge im On-Zustand mit erhöhter Irritierbarkeit und Aktivität. Abgesehen von Stimmungsflektuationen sind Manie und Hypomanie ähnlich wie bei Nicht-PD-Patienten, neben Stimmungs- und Selbstwertsteigerung treten Hyperaktivität und psychotische Symptome auf.

Psychometrie

Zur Operationalisierung nichtmotorischer Symptome wurden Fragebögen und metrische Skalen wie der NMSQuest (Non-motor symptoms questionnaire) und die NMSS (Non-motor symptoms scale) entwickelt, Letztere jüngst als MDS-NMS aktualisiert und validiert [16, 35]. Die Detektion einer Depression bei PD sollte mittels psychometrischen Depressionsskalen erfolgen, als Selbstbeurteilungsskalen können WHO-5, der Gesundheitsfragebogen Brief Patient Health Questionnaire (PHQ-D), das Beck-Depressions-Inventar (BDI-II), die Geriatrische Depressionsskala (GDS) und das Inventar Depressiver Symptome (IDS-SR) eingesetzt werden. Fremdbeurteilungsskalen sind die Hamilton-Depressionsskala (HAM-D-17) und die Montgomery-Asberg Depression Rating Scale (MADRS). Die Autoren einer Vergleichsstudie fanden valides Screening, wenn PD-spezifische Cut-off-Scores verwendet wurden, und favorisierten aufgrund der Praktikabilität die GDS [68].

Therapie

Psychoedukation, supportive psychosoziale Interventionen, Entspannungsverfahren und Übungen gehören zur Basis der Depressionsbehandlung, es liegen allerdings nur wenige Studien zu psychosozialen Behandlungen bei DPD-Patienten vor [65, 71]. Derzeit steht die Behandlung mit Antidepressiva im Vordergrund. Verhaltenstherapeutische Techniken werden als Psychotherapie eingesetzt. Selten kommen Elektrokrampfbehandlung (EKT), repetitive transkraniale Magnetstimulation und tief Hirnstimulation zum Einsatz.

Pharmakotherapie

Als Antidepressiva werden Trizyklika (TZA), selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI), Serotonin- und Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer (SNRI), Monoaminoxidasehemmer (MAOI) und Dopaminagonisten (DA) eingesetzt.

Dopaminagonisten

Explorative Studien zeigten eine gewisse antidepressive Wirksamkeit von Dopaminagonisten, eine suffiziente Zahl von RCTs liegt aber nicht vor. DA können als Nebenwirkungen Schwindel, Verwirrheitszustände und auch Halluzinationen

hervorrufen [44]. Ein systematischer Review von zehn Studien (keine RCT) konstatierte insuffiziente Evidenz [31]. In einer prospektiven randomisierten multizentrischen Studie über acht Monate wurden die Effekte von Pramipexol als Add-on zu Levodopa bei 41 Patienten mit leichter bis moderater Depression und fortgeschrittenem Morbus Parkinson untersucht. Es zeigte sich eine signifikante Abnahme der MADRS-Scores, die Levodopa-Tagesdosis sank ebenfalls signifikant [46]. In der ACCORDO-Studie wurden die Effekte von Rasagilin bei DPD-Patienten untersucht. Bei 123 Patienten zeigte sich über zwölf Wochen keine Wirksamkeit anhand BDI und kognitiver Tests, Post-hoc-Analysen sprachen aber für eine gewisse Verbesserung im Patientenoutcome [12].

Antidepressiva

Lange Zeit lagen nur wenige Studien zu Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit von Antidepressiva bei PD-Patienten vor. Ein Cochrane-Review, basierend auf drei RCTs mit 106 Patienten, konstatierte 2003 die Insuffizienz der Datenlage [55]. Häufig zitiert ist eine Placebo-kontrollierte positive Studie mit Nortriptylin [4], diese umfasste allerdings nur 19 Patienten. Kleine Studien wurden mit Reboxetin (n=16) [32] und Bupropion durchgeführt. Letzteres wurde aufgrund seiner noradrenergen und dopaminergen Wirkung ohne Serotonin-Nebenwirkungen propagiert [44], eine kleine Studie mit 20 Patienten fand allerdings nur bei fünf von zwölf DPD-Patienten eine antidepressive Wirkung [22]. Dopamin-induzierte Psychosen limitieren den Einsatz dieser Substanz. MAO-B-Hemmer (Safinamid, Selegilin, Rasagalin) können die Erschöpfung bei Parkinson-Patienten reduzieren. Der reversible MAO-A-Hemmer Moclobemid (600 mg/Tag) verbesserte Depression bei zehn Patienten, verstärkt bei Kombination mit Selegilin [59]. Letztere Kombination ist aber kontraindiziert.

Aus heutiger Sicht werden alle Antidepressiva bei DPD gut toleriert. Im Vergleich zu Placebo wurde Wirksamkeit für Nortriptylin, Venlafaxin, Desipramin, Citalopram und Paroxetin belegt. Studien zu dem neueren multimodalen Antidepressivum Vortioxetin liegen nicht vor. Die meisten Studien dauerten acht bis zwölf Wochen. Ein Review von neun Placebo-kontrollierten RCTs kam zu dem Ergebnis, dass Antidepressiva moderat, aber nicht signifikant wirksam sind [64]. Im Einzelnen waren Trizyklika stärker wirksam als Citalopram, Sertralin, Paroxetin und Venlafaxin. Kognitive Verhaltenstherapie zeigte in einer Studie signifikante Effekte. Die Autoren kamen zu dem Ergebnis, dass aufgrund der spärlichen Datenlage keine klaren Empfehlungen zur pharmakologischen oder nichtpharmakologischen Behandlung von Depression und Angst bei PD-Patienten möglich ist [64]. In einer Netzwerk-Metaanalyse mit Vergleich von TZA, SSRI, SNRI und Pramipexol vs. Placebo wurde nur für TZA ausreichende antidepressive Effektivität konstatiert, SSRI zeigten die schwächste Wirkung [33]. In einem anderen Review fand sich für keine Antidepressiva-

klasse eine statistisch signifikante Überlegenheit gegenüber Placebo, kleine Fallzahlen und methodologische Schwächen erlaubten aber keine definitiven Aussagen [52]. In einer Metaanalyse von 20 Studien wurde die beträchtliche Heterogenität der Depressions-Definition sowie die Angabe von Tolerabilität und Nebenwirkung bei nur fünf Studien beklagt [38]. In einer japanischen offenen Studie mit 52 Patienten waren SSRI und Duloxetine gleich wirksam, die Drop-out-Raten infolge Nebenwirkungen betragen 25 %, 36 % der Patienten zeigten Nebenwirkungen (Nausea bzw. Tremor) [61]. In praxi ist zu beachten, dass zum Beispiel Citalopram und Escitalopram QTc-Zeit-Verlängerungen bewirken können.

Da Depression häufig vor Beginn der Parkinson-Symptomatik auftritt, sind frühe Studien und Präventionsstudien erforderlich. Eine Metaanalyse der Daten von 2064 Patienten mit früher Parkinson-Krankheit ergab, dass trizyklische Antidepressiva den erforderlichen Einsatz von dopaminergem Medikation verzögerten [42].

Klinische Studien

Wichtige randomisierte klinische Studien sind in **Tabelle 2** zusammengefasst.

Neuropsychiatrische Komplikationen führen häufig zu Pflegebedürftigkeit. Eine Querschnittsstudie von 1449 ambulanten Parkinson-Patienten ergab einen Pflegebedarf bei 18,3 %, 18,8 % hatten eine Depression. Regressionsanalysen zeigten die deutlichsten Effekte für den Parkinson-Schweregrad bei Patienten mit Depression. Eine antidepressive Behandlung war assoziiert mit niedrigeren Raten von Pflegebedürftigkeit [50].

Fazit zur Pharmakotherapie der DPD

SSRI werden mit zufriedenstellender Effektivität als First-Line-Behandlung der DPD empfohlen, SNRI sind ebenfalls gut wirksam, die Besserung der motorischen Symptome ist hier allerdings gering. TZA bessern die Depression gut. MAOI können als therapeutische Alternative erwogen werden, da sie, wie auch Dopaminagonisten, gute Effekte auf die motorischen Symptome zeigen [26]. Das Update der Parkinson-Disease Non-Motor Symptoms Study Group im Auftrag der Movement Disorders Society Evidence-Based Medicine Committee [54] konstatiert: TZA „insufficient evidence“; Venlafaxin „clinically useful“; Paroxetin, Citalopram, Sertralin und Fluoxetine „insufficient evidence“, aber „possibly useful“. SSRI können den Parkinson-Tremor bei bis zu 5 % der Patienten verschlechtern, gelegentlich auch den Parkinsonismus. Aktuelle Übersichten kommen zu dem Ergebnis, dass Antidepressiva und einige Dopaminagonisten sicher sind und gut vertragen werden, Daten zu Wirksamkeit werden aber als ungewiss angesehen oder zeigen nur partielle Wirksamkeit. Die unerwünschten Arzneimittelwirkungen der verschiedenen Antidepressiva sowie potenzielle Interaktionen sollten

Tab. 2. Übersicht wichtiger und randomisierter kontrollierter Studien (RCTs) zur antidepressiven Therapie bei Parkinson-Krankheit

Studie	Patienten [n] Dauer	Studienarme, Vergleichs- substanzen, Placebo	Resultate	Drop-out- bzw. Abbruch-Raten	Relevante Neben- wirkungen (UAW)
Tesei et al. 2000 [62]	n = 65/52 4 Monate	Paroxetin (P) 10–20 mg/d	HAMD 21,7 → 13,8	20 % nach 10 Tagen (Angst, Nausea, Tremor) n = 13 wegen UAW	2x Tremor, ↑ Off-time
Antonini et al. 2006 [5] RCT	n = 31 12 Wochen	n = 16 Sertralin 50 mg/d (S), n = 15 Amitriptylin 25 mg/d (A)	Response-Rate: S 83,3 % A 72,7 %	S 25 % A 27 %	
Menza et al. 2009 [37] RCT	n = 52 8 Wochen	Nortriptylin (N) Ø 64 mg Paroxetin (P) Ø 32 mg PI	N > P, PI Response-Rate: N 53 % P 11 % PI 24 %	N 29 % P 39 % PI 35 %	P > PI N = PI
Barone et al. 2006 [9] RCT 7 italienische Zentren	n = 67 12 Wochen	Pramipexol (1,5–4,5 mg/d) vs. Sertralin (S) 50 mg/d	Response-Rate: P 60,6 % S 27,3 %	S 14,7 %	
Dobkin et al. 2011 [18] RCT	n = 80 10–14 Wochen	KVT vs. TAU	KVT > TAU		KVT > TAU
Barone et al. 2010 [11] RCT 76 Zentren	n = 287 12 Wochen	n = 139 Pramipexol (P) n = 148 PI	P > PI BDI ↓ : P 5,9; PI 4,0		P = PI
Skapinakis et al. 2010 [57] RCT Metaanalyse 10 Studien	n = 430 4–12 Wochen	n = 192 SSRI (3 Studien Sertralin, 2 Citalopram, 3 Fluoxetin, 1 Paroxetin, 1 Fluvoxamin) vs. n = 238 PI und TZA	Response-Rate: SSRI 36 %, vs. PI 34 % SSRI: 41 % vs. TZA 57 %	SSRI: 19,3 % PI 13,5 %	
Richard et al. 2012 [47] RCT 20 Zentren	n = 115 12 Wochen	n = 42 Paroxetin (P) Ø 24 mg/d n = 34 Venlafaxin (V) Ø 121 mg/d n = 39 PI	Response-Rate: P 68 %, V 53 % PI 44 % Remissions-Rate: P 44 % V 37 % PI 32 %		Gut verträglich, mo- torische Funktionen nicht beeinträchtigt
Zhuo et al. 2017 [72] Netzwerk-Metaanalyse 45 Studien	n = 8890	SSRI, SNRI, MAOI, TZA, DA vs. PI			DA, SSRI > PI (Apathie)
Mills et al. 2018 [38] Netzwerk-Metaanalyse 20 Studien	n = 1893		MAOI > SSRI, TZA > PI		

> signifikant effektiver oder besser als (UAW: > mehr als, = gleich); BDI: Beck-Depressions-Inventar; DA: Dopaminagonist; HAMD: Hamilton-Depressionsskala; PI: Placebo; KVT: kognitive Verhaltenstherapie; TAU: Treatment as usual; MAOI: Monoaminoxidasehemmer

berücksichtigt werden, es bestehe dringend Bedarf für bessere Studien [8, 43, 53].

Schließlich gilt es zu berücksichtigen, dass Adhärenz-Raten bei depressiven Patienten generell niedrig sind, hauptsächlich bedingt durch kognitive Dysfunktion, Motivations- und Antriebshemmung. Die Nebenwirkungen Gewichtszunahme,

sexuelle Dysfunktion, Nausea, Kopfschmerz und Schlafstörungen sind relativ häufig und von Relevanz für die Adhärenz. Psychoedukation ist deshalb für die Compliance der Pharmakotherapie von besonderer Wichtigkeit.

Repetitive transkranielle Magnetstimulation (rTMS)

In frühen Studien war rTMS bei DPD-Patienten ebenso wirksam wie Fluoxetin [21]. Eine Metaanalyse von acht RCTs mit Einschluss von 312 Patienten mit Vergleich von rTMS vs. Scheinintervention vs. SSRI fand ähnliche Effekte von rTMS und den SSRI; rTMS zeigte eine Verbesserung in der Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) und den Alltagsfunktionen (ADL [Activities of daily living]). Die Autoren berichteten zusätzliche Vorteile hinsichtlich der motorischen Funktion [70]. Im erwähnten Update der Studiengruppe wird deshalb rTMS als „possibly useful“ eingeordnet [54].

Psychotherapie

Ein Review von 15 empirischen Studien zur kognitiven Verhaltenstherapie (KVT) bei DPD fand sehr variable Ergebnisse, KVT-Behandlungen wurden als „encouraging“ bewertet [6]. Eine 10-Sitzungen-KVT teilweise mit Patienten unter antidepressiver Medikation führte zu einer Symptomverbesserung bei 56 % vs. 8 % in der Kontrollgruppe. Im oben erwähnten Update wurde die KVT als „likely efficacious“ eingeordnet, die Praxiseinschätzung als „possibly useful“ [54].

Ausblick

Ein Delphi-Survey von 37 Experten aus Psychiatrie, Neurologie und Geriatrie kam kürzlich zu dem Ergebnis, dass das Screening für Depression bei Parkinson-Patienten systematisch erfolgen sollte, wobei Apathie und Anhedonie zu berücksichtigen seien. Klinische Beurteilungsskalen wie die GDS könnten für die Diagnosefindung hilfreich sein. Wirksame und gut tolerierte pharmakologische Optionen seien SSRI (Sertralin), SNRI (Venlafaxin, Duloxetine), Bupropion, Tianeptin, Mirtazapin, Vortioxetin und Dopaminagonisten (Pramipexol, Rotigotin). Zu vermeiden seien Trizyklika und die Kombination von MAO-B-Hemmern mit serotonergen Substanzen, in schweren Fällen könne EKT zur Anwendung kommen, KVT in einem Teil der Fälle. Dieser Bericht wurde als Management Guidance charakterisiert [3].

In vorliegenden Leitlinien finden sich bislang keine Statements, Algorithmen oder Empfehlungen hinsichtlich Diagnose und Therapie von DPD. Methodisch adäquate RCTs und Vergleichsstudien (nichtinterventionelle Studien [NIS]) sind für evidenzbasierte Ergebnisse dringend erforderlich. Die Diagnose der Depression sollte in Anbetracht der Symptomüberlappung mittels Ratingskalen operationalisiert und depressive Kernsymptome sollten eruiert werden. Psychiater sollten erwägen, die Depression als organische affektive Störung, als Major-Depression, als Dysthymie, als minore oder subsyndromale Depression oder als Anpassungsstörung (Reaktion auf die Diagnose Parkinson) nach ICD-10 oder ICD-11 einzuordnen. Hieraus ergeben sich therapeutische Implikationen. Eine Plasmaspiegelbestimmung der Antidepressiva (the-

rapeutisches Drug-Monitoring) sollte erfolgen und Interaktionen mit Parkinson-Medikamenten sollten beachtet werden. Klinische Studien sollten drei bis sechs Monate umfassen mit longitudinalem Monitoring und Therapieanpassungen. Diese sollten bis zur kompletten Remission der Depression erfolgen. Abschließend sei nochmals darauf hingewiesen, dass der Beginn einer Depression häufig vor der neurologischen Parkinson-Krankheit erfolgt, es sollten deshalb präventive und frühe Studien durchgeführt werden.

Interessenkonflikterklärung

Es bestehen keine Interessenkonflikte.

Literatur

1. Aarsland D, Marsh L, Schrag A. Neuropsychiatric symptoms in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2009;24:2175–86.
2. Aarsland D, Pahlhagen S, Ballard CG, et al. Depression in Parkinson disease – epidemiology, mechanisms, and management. *Nat Rev Neurol* 2011;8:35–47.
3. Agüera-Ortiz L, García-Ramos R, Grandas Pérez FJ, et al. Focus on depression in Parkinson's disease: a Delphi consensus of experts in psychiatry, neurology, and geriatrics. *Parkinsons Dis* 2021;2021:6621991; doi: 10.1155/2021/6621991.
4. Andersen J, Aabro E, Gulmann N, et al. Anti-depressive treatment in Parkinson's disease: a controlled trial of the effect of nortriptyline in patients with Parkinson's disease treated with L-DOPA. *Acta Neurol Scand* 1980;62:210–9.
5. Antonini A, Tesei S, Zecchinelli A, et al. Randomized study of sertraline and low-dose amitriptyline in patients with Parkinson's disease and depression: effect on quality of life. *Mov Disord* 2006;21:1119–22.
6. Armento M, Stanley M, Marsh L, et al. Cognitive behavioral therapy (CBT) for depression and anxiety in Parkinson's disease: a clinical review. *J Park Dis* 2012;2:135–51.
7. Armstrong MJ, Okun MS. Diagnosis and treatment of Parkinson disease: a review. *JAMA* 2020;323:548–60.
8. Assogna F, Pellicano C, Savini C, et al. Drug choices and advancements for managing depression in Parkinson's disease. *Curr Neuropharmacol* 2020;18:277–87.
9. Barone P, Scarzella L, Marconi R, et al. Pramipexole versus sertraline in the treatment of depression in Parkinson's disease: a national multicenter parallel-group randomized study. *J Neurol* 2006;253:601–7.
10. Barone P, Antonini A, Colosimo C, et al. The PRIAMO study: a multicenter assessment of nonmotor symptoms and their impact on quality of life in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2009;24:1641–9.
11. Barone P, Poewe W, Albrecht S, et al. Pramipexole for the treatment of depressive symptoms in patients with Parkinson's disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol* 2010;9:573–80.
12. Barone P, Santangelo G, Morgante L, Onofri M, et al. A randomized clinical trial to evaluate the effects of rasagiline on depressive symptoms in non-demented Parkinson's disease patients. *Eur J Neurol* 2015;22:1184–91.
13. Börnke Ch, Schulte T, Przutnek H, Müller Th. Clinical effects of repetitive transcranial magnetic stimulation versus acute levodopa challenge in Parkinson's disease. *J Neural Transm Suppl* 2004;68:61–7.
14. Borgonovo J, Allende-Castro C, Laliena A, et al. Changes in neural circuitry associated with depression at pre-clinical, pre-motor and early motor phases of Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2017;35:17–24.
15. Brock P, Fisher JM, Hand A, Walker RW. Highlighting the goals for Parkinson's care: commentary on NICE guidelines for Parkinson's in adults (NG71). *Age Ageing* 2019;48:323–6.
16. Chaudhuri KR, Martinez-Martin P, Brown RG, et al. The metric properties of a novel non-motor symptoms scale for Parkinson's disease: results from an international pilot study. *Mov Disord* 2007;22:1901–11.
17. Cummings JL. Depression and Parkinson's disease: a review. *Am J Psychiatry* 1992;149:443–54.
18. Dobkin RD, Menza M, Allen LA, et al. Cognitive-behavioral therapy for depression in Parkinson's disease: a randomized, controlled trial. *Am J Psychiatry* 2011;168:1066–74.
19. Dobkin RD, Menza M, Bienfait KL, et al. Depression in Parkinson's disease: symptom improvement and residual symptoms after acute pharmacologic management. *Am J Geriatr Psychiatr* 2011;19:222–9.

20. Feigin VL, Nichols E, Alam T, et al. Global, regional, and national burden of neurological disorders, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Neurol* 2019;18:459–80.
21. Fregni F, Santos CM, Myczkowski ML, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation is as effective as fluoxetine in the treatment of depression in patients with Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004;75:1171–4.
22. Goetz CG, Tanner CM, Klawans HL. Bupropion in Parkinson's disease. *Neurology* 1984;34:1092–4.
23. Goodarzi Z, Mele B, Guo S, et al. Guidelines for dementia or Parkinson's disease with depression or anxiety: a systematic review. *BMC Neurol* 2016;16:244.
24. Grachev ID. Dopamine transporter imaging with [123I]FP-CIT (DaTSCAN) in Parkinson's disease with depressive symptoms: a biological marker for causal relationships? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2014;85:130–1.
25. Grimes D, Fitzpatrick M, Gordon J, et al. Canadian guideline for Parkinson disease. *CMAJ* 2019;191:E989–1004.
26. Han JW, Ahn YD, Kim WS, Shin CM, et al. Psychiatric manifestation in patients with Parkinson's disease. *J Korean Med Science* 2018;33:e300.
27. Huot P, Fox SH. The serotonergic system in motor and non-motor manifestations of Parkinson's disease. *Exp Brain Res* 2013;230:463–76.
28. Ishihara L, Brayne C. A systematic review of depression and mental illness preceding Parkinson's disease. *Acta Neurol Scand* 2006;113:211–20.
29. Jost WH. Nichtmotorische Symptome beim Morbus Parkinson. *Nervenarzt* 2017;88:874–87.
30. Kalia LV, Lang AE. Parkinson's disease. *Lancet* 2015;386:896–912.
31. Leentjens AF. The role of dopamine agonists in the treatment of depression in patients with Parkinson's disease: a systematic review. *Drugs* 2011;71:273–86.
32. Lemke MR. Effect of reboxetine on depression in Parkinson's disease patients. *J Clin Psychiatry* 2002;63:300–4.
33. Liu J, Dong J, Wang L, Su Y, et al. Comparative efficacy and acceptability of antidepressants in Parkinson's disease: a network meta-analysis. *PLoS One* 2013;8:e76651.
34. Marsh L. Depression and Parkinson's disease: current knowledge. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2013;13:409.
35. Martinez-Martin P, Schrag A, Weintraub D, et al. Pilot study of the International Parkinson and Movement Disorder Society-sponsored Non-motor Rating Scale (MDS-NMS). *Mov Disord Clin Pract* 2019;6:227–34.
36. McDonald WM, Richard ICH, DeLong MR. Prevalence, etiology, and treatment of depression in Parkinson's disease. *Biol Psychiatry* 2003;54:363–75.
37. Menza RM, Dobkin RD, Marin H, et al. A controlled trial of antidepressants in patients with Parkinson disease and depression. *Neurology* 2009;72:886–92.
38. Mills KA, Greene MC, Dezube R, Goodson C, et al. Efficacy and tolerability of antidepressants in Parkinson's disease: a systematic review and network meta-analysis. *Int J Geriatr Psychiatry* 2018;33:642–51.
39. Müller Th, TANIMOS study investigators. Tolcapone addition improves Parkinson's disease associated nonmotor symptoms. *Ther Adv Neurol Disord* 2014;7:77–82.
40. Müller Th. Experimental dopamine reuptake inhibitors in Parkinson's disease: a review of the evidence. *J Exp Pharmacol* 2021;13:397–408.
41. Nazem S, Siderowf AD, Duda JE, et al. Suicidal and death ideation in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2008;23:1573–9.
42. Paumier KL, Siderowf AD, Auinger P, et al. Tricyclic antidepressants delay the need for dopaminergic therapy in early Parkinson's disease. *Mov Disord* 2012;27:880–7.
43. Peña E, Mata M, López-Manzanares L, Kurtis M, et al. Antidepressants in Parkinson's disease. Recommendations by the movement disorder study group of the Neurological Association of Madrid. *Neurologia (Engl Ed)* 2016;19:S0213–4853(16)00055–4.
44. Raskin S, Durst R. Bupropion as the treatment of choice in depression associated with Parkinson's disease and its various treatments. *Med Hypotheses* 2010;75:544–6.
45. Reijnders JS, Ehrh U, Weber WE, et al. A systematic review of prevalence studies of depression in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2008;23:183–9.
46. Rektorová I, Rektor I, Bares M, et al. Pramipexole and pergolide in the treatment of depression in Parkinson's disease: a national multicentre prospective randomized study. *Eur J Neurol* 2003;10:399–406.
47. Richard IH, McDermott MP, Kurlan R, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of antidepressants in Parkinson disease. *Neurology* 2012;78:1229–36.
48. Richelson E. The clinical relevance of antidepressant interaction with neurotransmitter transporters and receptors. *Psychopharmacol Bull* 2002;36:133–50.
49. Riedel O, Klotsche J, Spottke A, et al. Frequency of dementia, depression, and other neuropsychiatric symptoms in 1,449 outpatients with Parkinson's disease. *J Neurol* 2010;257:1073–82.
50. Riedel O, Dodel R, Deuschl G, et al. Depression and care-dependency in Parkinson's disease: results from a nationwide study of 1449 outpatients. *Parkinsonian Rel Disord* 2012;18:598–601.
51. Riederer P, Bartl J, Laux G, Grünblatt E. Diabetes type II: a risk factor for depression – Parkinson – Alzheimer? *Neurotox Res* 2011;19:253–65.
52. Rocha FL, Murad MG, Stumpf BP, Hara C, et al. Antidepressants for depression in Parkinson's disease: systematic review and meta-analysis. *J Psychopharmacol* 2013;27:417–23.
53. Ryan M, Eatmon CV, Slevin JT. Drug treatment strategies for depression in Parkinson disease. *Expert Opin Pharmacother* 2019;20:1351–63.
54. Seppi K, Chaudhuri KR, Coelho M, Fox SH, et al. Update on treatments for the non-motor symptoms of Parkinson's disease – an evidence-based medicine review. *Mov Disord* 2019;34:180–98.
55. Shabnam GN, Th C, Kho D, et al. Therapies for depression in Parkinson's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;(3):CD003465.
56. Simon DK, Tanner CM, Brundin P. Parkinson disease epidemiology, pathology, genetics, and pathophysiology. *Clin Geriatr Med* 2020;36:1–12.
57. Skapinakis P, Bakola E, Salanti 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 Neurol* 2010;10:49.
58. Skorvanek M, Gdovinova Z, Rosenberger J, Saeedian RG, et al. The associations between fatigue, apathy, and depression in Parkinson's disease. *Acta Neurol Scand* 2015;131:80–7.
59. Steur EN, Ballering LA. Moclobemide and selegiline in the treatment of depression in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1997;63:547.
60. Storch A, Schneider CB, Wolz M, Stürwald Y, et al. Nonmotor fluctuations in Parkinson disease: severity and correlation with motor complications. *Neurology* 2013;80:800–9.
61. Takahashi M, Tabu H, Ozaki A, Hamano T, et al.; REBORN study group. Antidepressants for depression, apathy, and gait instability in Parkinson's disease: a multicenter randomized study. *Intern Med* 2019;58:361–8.
62. Tesse S, Antonini A, Canesi M, et al. Tolerability of paroxetine in Parkinson's disease: a prospective study. *Mov Disord* 2000;15:986–9.
63. Topp CW, Ostergaard SD, Sondergaard S, Bech P. The WHO-5-well-being index: a systematic review of the literature. *Psychother Psychosom* 2015;84:167–76.
64. Troeung L, Egan SJ, Gasson N. A meta-analysis of randomised placebo-controlled treatment trials for depression and anxiety in Parkinson's disease. *PLoS One* 2013;8:e79510.
65. Tursi MF, Baes Cv, Camacho FR, Tofoli SM, et al. Effectiveness of psychoeducation for depression: a systematic review. *Aust N Z J Psychiatry* 2013;47:1019–31.
66. Weintraub D, Mamikonyan E. The neuropsychiatry of Parkinson disease: a perfect storm. *Am J Geriatr Psychiatry* 2019;27:998–1018.
67. Weintraub D, Moberg PJ, Duda JE, et al. Recognition and treatment of depression in Parkinson's disease. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 2003;16:178–83.
68. Williams JR, Hirsch ES, Anderson K, Bush AL, et al. A comparison of nine scales to detect depression in Parkinson disease: which scale to use? *Neurology* 2012;78:998–1006.
69. Wolters ECh, Braak H. Parkinson's disease: premotor clinico-pathological correlations. *J Neural Transm Suppl* 2006;70:309–19.
70. Xie CL, Chen J, Wang XD, Pan JL, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) for the treatment of depression in Parkinson disease: a meta-analysis of randomized controlled clinical trials. *Neuro Sci* 2015;36:1751–61.
71. Yang S, Sajatovic M, Walter BL. Psychosocial interventions for depression and anxiety in Parkinson's disease. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 2012;25:113–21.
72. Zhuo C, Xue R, Luo L, et al. Efficacy of antidepressive medication for depression in Parkinson disease: a network meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2017;96:e6698.