

Depressive Symptome und das Idiopathische Parkinson Syndrom (IPS): Ein Review

Giancarlo Giupponi¹, Roger Pycha², Andreas Erfurth³,
Armand Hausmann⁴ und Andreas Conca⁵

¹ Psychiatrische Dienste Bozen, Italien

² Psychiatrische Dienste Bruneck, Italien

³ Univ.-Klinik für Psychiatrie, Medizinische Universität Wien

⁴ Univ.-Klinik für Allgemeine Psychiatrie und Sozialpsychiatrie,
Medizinische Universität Innsbruck

⁵ Abteilung für Psychiatrie, Landeskrankenhaus Rankweil

Schlüsselwörter:

Idiopathisches Parkinsonsyndrom – organische Depression – Diagnose – Therapie

Keywords:

idiopathic parkinson's syndrome – organic depression – diagnosis – therapy

Depressive Symptome und das Idiopathische Parkinson Syndrom (IPS): Ein Review

Das IPS ist mit einer Prävalenz von 2% die zweithäufigste neurodegenerative Erkrankung. Neben den psychotischen, kognitiven und Verhaltensstörungen, welche dieses Syndrom begleiten, fokussieren die Autoren auf die Pathogenese, Klinik und Therapie depressiver Symptome im Rahmen des IPS. Metaanalytische Daten sprechen von einer durchschnittlichen Prävalenz depressiver Symptome von 31%. Bei der Depression im Rahmen einer Parkinsonerkrankung liegt eine komplexe Verflechtung psychologischer und biologischer Faktoren vor, welche klinisch schwierig zu fassen ist da die Symptome sich von typischen depressiven Bildern unterschei-

den. Dopamin-Agonisten der neuen Generation und Antidepressiva sind die Basis der medikamentösen Behandlung. Ein auf theoretischen Überlegungen basierender therapeutischer Algorithmus wird tabellarisch vorgestellt.

Depressive symptoms and the Idiopathic Parkinson's Syndrome (IPS): A review

The prevalence of the Idiopathic Parkinson's Syndrome sums up to 2% and ranks second in the list of neurodegenerative diseases. Beside psychotic, cognitive and behavioral symptoms that go along with the IPS, the authors focus on epidemiology, pathogenesis as well as diagnosis and therapy of depressive symptoms seen in the context of IPS. Metaanalytic data on the prevalence of depressive symptoms sum up to 31%. As depression in IPS relies on a complex interaction of psychological and biological causes the clinical picture is difficult to assess because symptomatology differs from classical depression. Dopamine agonists as well as antidepressants present the mainstay in biological therapeutic interventions. A therapeutic algorithm based on theoretical considerations is presented.

Einleitung

Das Idiopathische Parkinson Syndrom (IPS-Morbus Parkinson-) ist mit einer altersabhängigen Prävalenz von 2% eine der häufigsten neurologischen Störungen. Meist liegt der Erkrankungsbeginn dieser nach dem Morbus Alzheimer zweithäufigsten neurodegenerativen Erkrankung zwischen dem 55. und 65. Lebensjahr. [1,2] Die Störung war seit jeher aufgrund ihrer typischen motorischen Symptome wie Tremor, Rigor, Hypokinese und Haltungsinstabilität als rein neurologisch definiert, obwohl in den Erstbeschreibungen von Parkinson 1871 und von Charcot und Vulpian 1861-62 auch markante psychiatrische Symptome zu finden sind und die Erkrankung in den letzten Jahren zunehmend routinemäßig auch die Psychiatrie beschäftigt.

Diese späte Aufmerksamkeit erklärt sich einerseits aus der diagnostischen Vorliebe der Ärzte für das sichtbare und leicht prüfbare motorische Bild und andererseits aus der defensiven Haltung einiger psychiatrischer Schulrichtungen gegenüber den als „organisch“ definierten Krankheiten und ihren psychischen Aspekten. Man überließ oft den Neurologen das Feld, und diese fokussierten auf andere Symptome.

Moderne Behandlungsmöglichkeiten der motorischen Krankheitskomponente hatten verbesserte Lebensqualität und verlängerte Lebenserwartung zur Folge, und die stürmische Entwicklung der Neuropsychiatrie machte therapeutische Eingriffe zur Besserung der psychischen Symptomatik systematisch möglich, sodass das Augenmerk der behandelnden Ärzte zunehmend auch auf psychiatrische Aspekte fallen konnte. Die Lebensqualität von Parkinsonpatienten wird jenseits der motorischen Einschränkungen auch durch, kognitive und affektive Defizite beschnitten. [3] Die Stimmung beeinflusst offenbar unabhängig vom motorischen Bild die Schmerzsymptomatik [4], die Compliance, die kognitive Leistung, die organische Symptomatik [5], die Lebensqualität der Patienten und belastet die Beziehung zu Angehörigen und Helfern – weshalb es angezeigt ist, sich mit ihr auseinanderzusetzen. [6,7,8].

Klassifikation der psychiatrischen Aspekte

Das psychiatrische Spektrum des IPS ist 4 großen Segmenten zuordenbar:

1. Die kognitiven Störungen: Betroffen sind zu Beginn der Erkrankung vorwiegend die frontalen exekutiven Funktionen. [9] Sie können Ausdruck eines neurodegenerativen Prozesses sein, der allmählich zu einer Demenz, aber auch zu fokalen kognitiven Defiziten führt; Abzugrenzen sind sie von medikamentös induzierten Verwirrheitszuständen und von kognitiven Störungen im Rahmen einer Depression, die allerdings überzufällig häufig bei Parkinsonpatienten Vorläufer einer dementiellen Entwicklung sind. [10]
2. Die affektiven Störungen: Entsprechend der Diagnosekriterien nach ICD 10 können sie als depressive Episode, Dysthymie, Anpassungsstörung und Angststörung klassifiziert werden.

3. Die psychotischen Störungen: Dabei kann man ein hirnganisch begründbares paranoid halluzinatorisches Syndrom (wie z.B. Delirium, Halluzinose und Verwirrheitszustand mit und ohne medikamentöse Einflüsse) von depressiven Episoden ev. mit psychotischen Symptomen abgrenzen. [11]
4. Die Verhaltensstörungen: Sie hängen mit der Akzentuierung der Persönlichkeitsmerkmale zusammen und sind vielen psychoorganischen Störungen gemein.

Epidemiologie depressiver Symptome

Die depressiven Symptome Energie- und Antriebsarmut, motorische Verlangsamung, Insomnie, geringer oder übermäßiger Appetit, Konzentrations- und Entscheidungsfindungsstörungen entsprechen den Symptomen des IPS. Dieser Umstand limitiert eine eindeutige epidemiologische Beurteilung der Komorbidität. So ist es auch nicht verwunderlich, dass in Abhängigkeit von Methodik und Diagnosekriterien die Prävalenz der Depression bei Parkinsonpatienten von 4 bis 75% variiert. [12] Eine profunde Metaanalyse mit 45 Studien und 5911 Parkinsonpatienten ergibt eine durchschnittliche Prävalenz von 31% mit einer Varianz von 20-40%. Diese leitet sich aus 42,4% unter Anwendung präziser nosologischer Kriterien, aus 37,5% bei Verwendung von Beurteilungsskalen und aus 23,7% bei klinischer Diagnosestellung ohne Hilfsmittel ab. Die durchschnittliche Prävalenz der Analyse ist immerhin doppelt so hoch wie die 16% Prävalenz in der Allgemeinbevölkerung. [13,14, 15, 16] Eine weltweite Studie der WHO mittels des BDI (Beck Depression Inventory) ergab eine Prävalenz depressiver Symptome bei 50% der Patienten. Dabei waren sich nur 2% der Patienten der Depression bewusst und nur 1% der Helfer nahm sie wahr. [17]

Nicht immer ist eine typische depressive Episode diagnostizierbar. Diese Schwierigkeit besteht üblicherweise bei der Beurteilung älterer Patienten, bei denen depressive Symptome insgesamt zu selten diagnostiziert werden. Depressive Symptome, die nicht ausreichend sind, um eine Depression zu diagnostizieren, sind bei 20% der über 65jährigen zu beobachten und werden häufig als Nebenwirkungen von Pharmakotherapien fehlgedeutet.

Einige Autoren [18] beschreiben eine seltene Komorbidität zwischen IPS und Major Depression (7,7% der Fälle), während leichte depressive Syndrome oder einzelne depressive Symptome sehr häufig seien (45,5%). Am häufigsten bestehen einzelne depressive Symptome (bei mehr als 50% der Patienten) [1], die zur Diagnose einer Anpassungsstörung führen und eine wenngleich geringfügige funktionelle Beeinträchtigung nach sich ziehen.

Risikofaktoren für eine Depression bei Parkinsonpatienten sind weibliches Geschlecht [18], Depression in der Vorgeschichte [19], früher Beginn der Parkinsonerkrankung (vor dem 55. LJ) [20], Rechtslastigkeit der motorischen Symptome (19) oder atypisches IPS (rigordominante, akinetische oder vaskuläre Formen). [21]

Nicht unerwähnt sollte auch die Tatsache bleiben, dass die Parkinsonkrankheit per se schwierig zu diagnostizieren ist. Selbst wenn von Experten nach standardisierten Kriterien durchgeführt, zeigen post mortem Untersuchungen (der Gold-Standard) eine Fehlerrate von bis zu 25%. [22]

Pathogenese

Grundsätzlich liegen zwei Erklärungsmodelle affektiver Störungen, nämlich ein reaktives und ein biologisches, vor.

Die reaktive Hypothese sieht eine psychische Reaktion auf die zunehmenden körperlichen Beeinträchtigungen im Vordergrund. Diese Reaktion ist allen chronischen und invalidisierenden Krankheiten gemeinsam, tritt aber bei IPS häufiger auf und scheint nicht linear mit dem Schweregrad der Erkrankung zu korrelieren. [23] Autoren wie Liebermann bezweifeln diese Häufigkeit grundsätzlich und führen als Argument dafür das Fehlen von Scham-, Schuld- und Traurigkeitsgefühlen an; die vorhandene oder nicht vorhandene Dysfunktionalität des dopaminerg dominierten mesokortikalen Regelkreises, der den orbitofrontalen Kortex (OFC) mit einschließt, könnte dabei von entscheidender Relevanz sein.

Die biologische Hypothese bezieht sich auf die neurochemische Basisstörung, nämlich den Dopaminmangel. Die Symptome Apathie und Anhedonie lassen sich dem subkortikalen Regelkreis Ncl. Accumbens, Ventrales Striatum, über den Ventralen Globus Pallidus zum Thalamus und dem vorderen Gyrus Cinguli und wiederum zurück zum Ncl. Accumbens zuschreiben; dieser Regelkreis liegt in unmittelbarer anatomisch-funktioneller Nachbarschaft zum motorischen nigrostriatalen System, welches von der Substantia Nigra zum Dorsalen Striatum, vom Dorsalen Globus Pallidus zum Thalamus, weiter zum supplementarischen motorischen Kortex und zurück ins Dorsale Striatum zieht. [24] Weitere Symptome der Depression lassen sich auch zwei anderen subkortikalen- kortikalen Regelkreisen 1. vom OFC übers Caudatum zum Globus Pallidus, Thalamus und zurück zum OFC und 2. dem dorsolateralen Präfrontalen Kortex (DLPFC) übers Caudatum zum Globus Pallidus, weiter zum Thalamus und zurück zum DLPFC zuordnen. [25]

Neben diesem Dopaminmangel im Putamen, im lateralen Hypothalamus, im Nucleus Accumbens und im Nucleus Caudatus konnte auch eine herabgesetzte serotonerge Aktivi-

tät im temporalen Pol des Nucleus Caudatus und im frontalen Pol des Hippocampus sowie in den dorsalen Raphe Kernen und im Liquor nachgewiesen werden; da allerdings Serotonin die dopaminerge Ausschüttung im Striatum hemmt, könnte diese Reduktion auch als ein adaptativer Prozeß verstanden werden. So könnte auch erklärt werden, weshalb die Depression häufig dem IPS vorausgeht und weshalb eine Behandlung mit SSRI einen Parkinson erst demaskiert. [26, 27, 28] Andererseits konnten Scholtissen und Mitarbeiter 2006 in funktionellen Testversuchen nachweisen, dass die nicht-spezifische serotonerge Aktivität und die selektive HT-5 1 A Rezeptor-Modulation selbst im frühen Stadium des IPS weder die kognitive Leistung noch die Stimmung direkt beeinflussen, sehr wohl aber die Bradykinase. [29] Auch in den noradrenergen und cholinergen Systemen sind Dysfunktionalitäten bei Parkinsonpatienten mit depressiven Störungen nachgewiesen worden. [30,31,32] Diese Ergebnisse sind durch PET- und MRI-Befunde belegt [33, 34, 35, 36, 37] und erneuern die Hypothesen des Gleichgewichtes zwischen diesen beiden Neurotransmittern und ihrer Bedeutung für die Modulation der Stimmung, des Antriebs, der Psychomotorik, des Affekt-Gedächtnisses, der Aufmerksamkeit und der Konzentration. Allerdings wäre es verfehlt, einzelne Neurotransmitter oder „Transmitter-Paare“ für die Erklärung eines dynamischen komplexen Prozesses, wie ihn die depressive Störung an sich, und umso mehr die Komorbidität mit dem IPS, darstellt, heranzuziehen. Die Vielfalt und Variabilität der funktionellen Störung der Neurotransmitter und ihrer verschiedenen Rezeptoren in diversen Hirnregionen sind für die Heterogenität der psychischen Symptome und für den Schweregrad der Depression verantwortlich. [38] Einblicke in die Pathophysiologie der affektiven Störungen gibt uns auch die tiefe Hirnstimulation. Die Stimulation des Ncl Subthalamicus, aber

auch angrenzender Regionen kann unabhängig von der motorischen Besserung mit depressiven, manischen, panischen, aber auch rasch wechselnden Stimmungszuständen einhergehen, sogar eine erhöhte Inzidenz an Suizidalität wurde beschrieben. [39, 40] Andererseits wurden auch deutliche positive und andauernde Effekte auf die Stimmung und Neurokognition beobachtet. [41]

Die Anatomie mit der unmittelbaren Nachbarschaft zum Ventralen Tegmentum, dem dopaminergen Ursprung der mesolimbischen und mesokortikalen Bahnen und die direkt und indirekt mit dem Ncl. Subthalamicus in Verbindung stehenden catecholaminergen und serotonergen Pfade erklären dessen eigenständigen Beteiligung an der Entsehung affektiver Prozesse. Bei einem Volumen des Ncl subthalamicus von 10 mm Breite, 6 mm Tiefe und 8 mm Länge mit ca 540.000 Neuronen, die in 3 funktionelle (motorische, assoziative und limbische) Gruppen mit entsprechenden subkortikalen-kortikalen Verbindungen unterteilt sind, kann es leicht geschehen, dass innerhalb der Struktur oder in angrenzenden Regionen nicht selektiv mitstimuliert wird, was auch die zum Teil widersprüchlichen Beschreibungen der Psychopathologie erklären würde. [42,43]

Klinisch-diagnostische Aspekte

Die psychopathologische Aussagekraft der affektiven Symptome wird durch die motorischen Defizite eingeschränkt. Diese verändern die üblichen Grenzen der Dauer, Flüssigkeit, Modulierbarkeit und Intensität des motorischen Ausdrucks, die im Verlauf des psychiatrischen Gesprächs eine Unterscheidung zwischen physiologischen und pathologischen Schwankungen der Affekte ermöglichen.

Das Gespräch, die Haltung, die Gestik, die Mimik des Gesichts, die

unwillkürliche Körpersprache (die vom autonomen System gesteuert wird), der motorische Antrieb und die Schlafstörung dürfen die Diagnose nur partiell beeinflussen. Beinahe alle Beurteilungsskalen der Depression, die richtigerweise bei reinen Depressionen auch deren motorische Komponente berücksichtigen, ergeben bei Parkinsonpatienten fälschlicherweise erhöhte Depressionswerte. Deshalb sollten bei IPS am ehesten jene Instrumente Verwendung finden, die motorische und somatische Aspekte der Depression kaum berücksichtigen. Um diese Schwierigkeiten zu vermeiden, empfehlen einige Autoren, auf die subjektiven Depressionsempfindungen der Patienten, wie Leeregefühl, Verzweiflung, Affektarmut und Anhedonie zu fokussieren. Eine Ausnahme liegt vor, wenn die depressiven Symptome der Parkinsonerkrankung vorausgehen. Das Risiko depressiver Patienten, ein IPS zu entwickeln wird mit 3.13 angegeben. [44] In diesen Fällen, die Früherkrankungen mit mäßigem Schweregrad und positiver Familienanamnese darstellen (ca. 25 % aller Fälle) [45,23] folgen die motorischen Symptome dem depressiven Bild und erschweren die Diagnose nicht. Offen bleibt, ob die affektiven Symptome Frühzeichen des IPS sind oder eben ein erhöhtes Risiko darstellen; dabei wäre auch zu klären, ob depressive Symptome nicht überhaupt ein „allostatic load“ für neurodegenerative Störungen bedeuten (siehe Zusammenhang Depression-IPS; Depression-Alzheimer; Depression-cerebrovaskuläre Störungen). [46] In diesem Fall erübrigt sich die Diskussion um den Begriff der „reaktiven Depression“, da ein Patient nicht auf eine schwere chronische Erkrankung depressiv reagieren kann, an der er noch nicht leidet. Darüber hinaus stützen bedeutsame Befunde die Hypothese einer biologischen Genese der Depression, auch wenn die Unterscheidung zwischen „endogen“ und „reaktiv“ ein komplexes Phänomen bleibt. [47]

Die klinische Ausprägung der depressiven Störung ist auch von anderen Faktoren wie der medikamentösen Behandlung und allfälligen Nebenwirkungen, dem fortgeschrittenen Alter mit seinen psychosozialen Implikationen, der psychischen Reaktion auf motorische Einschränkung und Behinderung, der eventuellen Beteiligung anderer höherer Hirnfunktionen und der Komorbidität mit anderen Krankheiten abhängig. [48]

So liegt bei der Depression im Rahmen einer Parkinsonerkrankung eine komplexe Verflechtung psychologischer und biologischer Faktoren vor. Grundsätzlich werden drei Varianten beschrieben: Die depressive Episode (die ca. bei 50% der Fälle vorliegt), die Anpassungsstörung (die ca. die zweite Hälfte der Fälle ausmacht) und ein depressives Bild kombiniert mit Angst-Paniksymptomatik (das eine kleine Minderheit der Fälle ausmacht) (49). Die Persönlichkeit des Patienten und die Schwierigkeiten, das Auftreten oder die Verschlechterung der Erkrankung zu akzeptieren, nehmen Einfluss auf den Krankheitsverlauf der depressiven Störung und des IPS. [50]

Der Zusammenhang zwischen Schweregrad der Beeinträchtigung, besonderen motorischen Symptomen (wie rechter Hemiparkinson, im Vordergrund stehende Bradykinesie oder Rigor), kognitiven Störungen, Erkrankungsalter und Depression ist trotz der Ergebnisse einiger Studien Gegenstand offener Diskussionen. Die Persönlichkeit des Patienten ist ein bedeutsames Element aller psychiatrischen Störungen und beeinflusst auch bei Parkinsonpatienten den Ausdruck affektiver Symptome. Die Persönlichkeitsmerkmale können die Symptome im Sinn einer Glättung oder Verstärkung modulieren. Vor allem bei älteren Patienten treten maskierte oder somatisierte Depressionen sehr häufig auf.

Einige Autoren haben eine prämorbid Persönlichkeit zu definieren versucht, die von rigiden, introvertierten, ängstlichen und zu Abhän-

gigkeit neigenden Verhaltensweisen bestimmt wäre. Allerdings bleibt unklar, ob dieses Bild nicht einem unauffälligen Krankheitsbeginn mit noch wenig evidenten Symptomen entspricht. [13]

Um dennoch einen praktikablen und flexiblen Umgang mit den gängigen Diagnosesystemen zu gewährleisten und in der Diagnostik kategorial (=syndrom-orientiert) vorzugehen, sind die Symptom- und Zeit-Kriterien der Affektiven Störung und der Depressiven Episode nach DSM IV in Tabelle 1 und 2 angeführt. Präzisere Angaben sind den Handbüchern des DSM IV oder des ICD 10 zu entnehmen [51,52]. Wie oben beschrieben sind die von den Patienten angegebenen Symptome oft nicht zureichend, um die Diagnose einer Major Depression zu stellen, sondern erfüllen die Kriterien einer leichten depressiven Störung oder einer Dysthymie (Tabelle 2). [19]

Die Symptome der Depression bei IPS scheinen sich von typischen depressiven Bildern abzuheben. Einige Autoren [53,54,55] haben in diesem Fall das Fehlen bestimmter Symptome wie negative Selbsteinschätzung, Schuld- oder Versagensgefühle, Selbstanklage, Selbsthass oder Selbstbestrafung bemerkt. Andere Autoren unterstrichen eine starke Dysphorie, Ängstlichkeit und pessimistische Zukunftssicht, sowie eine Reizbarkeit und gedankliche Auseinandersetzung mit dem Suizid bei geringer Tendenz zur Verwirklichung. Halluzinationen träten bei entsprechenden depressiven Episoden selten auf. Die Untersuchung der psychopathologischen Unterschiede hat die Hypothese genährt, IPS-Patienten entwickelten auch auf der Basis biologischer Besonderheiten andere Depressionsformen als Patienten mit typischen affektiven Störungen. [56] Van Praag hat eine ängstlich/dysphorisch/irritable Form, die mit Serotoninmangel korreliert sein soll, von einer Form mit Einschränkungen der Motivation und des Antriebs, die

Diagnostische Kriterien im DSM IV für die Affektive Störung Aufgrund von (in diesem Fall einem Morbus Parkinson) (293.83). Im ICD 10 wird diese Störung organische depressive Störung (F06.32) genannt.

- A Eine bedeutsame und dauerhafte Störung der Stimmung beherrscht das klinische Bild und ist von einem (oder beiden) der folgenden Symptome gekennzeichnet:
 1. gedrückte Stimmung oder markanter Verlust von Interesse oder Freude an (beinahe) allen Aktivitäten
 2. gehobene, expansive oder gereizte Stimmung
- B Aus Anamnese, körperlicher Untersuchung oder Laborbefunden geht hervor, dass die Störung die direkte körperliche Folge eines medizinischen Krankheitsfaktors ist.
- C Das affektive Störungsbild kann nicht besser durch eine andere psychische Störung erklärt werden (z. Bsp. Anpassungsstörung mit depressiver Stimmung), die sich als psychische Reaktion auf die psychosoziale Belastung, an einer körperlichen Krankheit zu leiden, entwickelt.
- D Die Störung tritt nicht ausschließlich im Verlauf eines Delirs auf.
- E Die Symptome führen zu klinisch bedeutsamen Leiden oder Beeinträchtigungen in sozialen, beruflichen oder anderen wichtigen Funktionsbereichen

Diagnostische Kriterien für die Major Depression (296.2x). Im ICD 10 heißt diese Störung depressive Episode (F32.xx)

- A Vorliegen einer Episode einer Major Depression (siehe unten).
- B Die Episode ist nicht eher als Schizoaffective Störung einordenbar und ist nicht einer Schizophrenie, einer Schizopreniformen Störung, Wahnhaften Störung oder einer Anderen Psychotischen Störung superponiert.
- C Eine Manische, Hypomanische oder Gemischte Episode war nie vorhanden.

Kriterien des DSM IV für eine Episode einer Major Depression

- A Fünf (oder mehrere) der folgenden Symptome sind gleichzeitig während zweier Wochen vorhanden und bedingen eine Veränderung gegenüber dem vorbestehenden Funktionszustand, mindestens eines der Symptome ist
 1. gedrückte Stimmung oder
 2. Verlust von Interessen und Freude (subjektiv beschrieben oder objektiv beobachtet)
 3. Gedrückte Stimmung fast den ganzen Tag über und beinahe jeden Tag, die vom Betroffenen beschrieben (er fühlt sich z. B. traurig und leer) oder von anderen beobachtet wird (erscheint z. B. klagsam)
 4. Markante Interesse- oder Freudlosigkeit beinahe den ganzen Tag über und fast jeden Tag
 5. Signifikanter Gewichtsverlust ohne Diät oder Gewichtszunahme (z.B. um mehr als 5% des Körpergewichts in 1 Monat) oder Verlust oder Steigerung des Appetits beinahe jeden Tag
 6. Insomnie oder Hypersomnie fast jeden Tag
 7. Agitiertheit oder psychomotorische Verlangsamung fast täglich (von anderen beobachtet, nicht allein subjektiv empfunden)
 8. Müdigkeit und Energieverlust fast täglich
 9. Übertriebene und inadäquate Minderwertigkeits- und Schuldgefühle (die wahnhaft sein können) beinahe täglich (sie gehen über die einfachen Selbstvorwürfe oder Schuldgefühle wegen der Erkrankung hinaus)
 10. Fast täglich reduzierte Denk-, Konzentrations- oder Entscheidungsfähigkeit (subjektiver Eindruck oder beobachtbares Phänomen)
 11. Wiederkehrende Todesgedanken (nicht bloße Angst vor dem Tod), wiederkehrende Suizidideen ohne oder mit konkretem Suizidplan, Suizidversuche
- B Es liegt keine Gemischte Episode vor.
- C Die Symptome verursachen klinisch bedeutsamen Leidensdruck oder Einschränkungen in sozialen, beruflichen oder anderen wichtigen Funktionsbereichen.
- D die Symptome sind nicht auf die direkte körperliche Wirkung oder Nebenwirkung einer Substanz (Droge, Medikament) und nicht auf einen medizinischen Krankheitsfaktor (z. B Hypothyreose) zurückführen lassen.
- E Die Symptome sind nicht leichter durch Trauer erklärbar: Sie persistieren nach dem Verlust einer geliebten Person länger als 2 Monate oder sind von deutlicher funktioneller Beeinträchtigung, pathologischen Minderwertigkeitsgefühlen, Suizidgedanken, psychotischen Symptomen oder psychomotorischer Verlangsamung begleitet.

Tabelle 1: Kategoriale Kriterien für depressive Störungen nach DSM IV

Diagnostische Kriterien des DSM IV für die Dysthymie (300.4, entspricht im ICD 10 F34.1)

- A Depressive Stimmung den größten Teil des Tages über, beinahe täglich, laut Angabe des Betroffenen und Beobachtung anderer, für mindestens 2 Jahre
- B Vorhandensein von zwei oder mehreren der folgenden Symptome während der depressiven Verstimmung:
1. geringer oder übermäßiger Appetit
 2. Insomnie oder Hypersomnie
 3. wenig Energie oder Asthenie
 4. geringes Selbstvertrauen
 5. Konzentrations- und Entscheidungsfindungsstörungen
 6. Verzweiflung
- C Während der 2 Krankheitsjahre war der Betroffene nie für länger als ununterbrochene 2 Monate frei von den unter A oder B aufgezählten Symptomen
- D Während der ersten 2 Krankheitsjahre war keine Episode einer Major Depression präsent, d.h., die Störung kann nicht eher als chronische Major Depression oder als Major Depression in Teilremission beschrieben werden.
- E Es war nie eine manische, gemischte oder hypomanische Episode vorhanden, auch die Kriterien für eine zylothyme Störung sind nie erfüllt gewesen.
- F Die Erkrankung manifestiert sich nicht ausschließlich während einer chronischen psychotischen Störung, wie Schizophrenie oder wahnhafte Störung.
- G Die Symptome sind nicht unmittelbar von einer Substanz oder einem medizinischen Krankheitsfaktor verursacht.
- H Die Symptome verursachen klinisch relevante Leidenszustände oder Beeinträchtigungen des sozialen, beruflichen oder anderer wichtiger Bereiche.

Tabelle 2: Kategoriale Kriterien für depressive Störungen nach DSM IV

durch Noradrenalin- und Dopaminmangel erklärbar ist, abgegrenzt. [57] Alexopoulos hat eine bevorzugt die Exekutivfunktionen einschränkende Form beschrieben, die vor allem ältere Patienten mit psychomotorischer Verlangsamung und Apathie betrafte. Diese Form könnte durch Defizite in den frontostriatalen Bahnen und an den D3-Rezeptoren erklärt werden und geringes Ansprechen auf Antidepressiva und Chronifizierungsneigung zur Folge haben. [58] Kirsch et al. konnten hingegen zeigen, dass gerade die Apathie ein typisches Symptom des IPS ist und nicht der Depression. [59] Teilweise werden diese verschiedenen Befunde von Ehrt et al. [60] bestätigt; was heißt, dass geriatrische depressive Patienten

ohne IPS im Vergleich zu denen mit IPS deutlich weniger Konzentrationsstörungen hatten, aber ausgeprägtere depressive Stimmungslagen und Schuldgefühle, allerdings auch eine bedeutendere Antriebslosigkeit. Eigens zu erwähnen und mit therapeutischen Konsequenzen verbunden ist die mit 60% hohe Inzidenz der isolierten Schlafstörung beim IPS. Sie geht häufig mit einem hohen depressiven Score einher und kann deshalb im Rahmen eines Syndroms missverstanden werden. [61]

Therapie

Jede medikamentöse antidepressive Therapie muss Teil eines ganzheitlichen Therapieplans sein, der psychologische und soziale Maßnahmen einschließt. Der Patient soll eingehend über die Krankheit aufgeklärt und mit einem übersichtlichen Therapiekonzept vertraut gemacht werden, um seine Motivation und Beteiligung an der Behandlung möglichst groß zu halten. Auch über den Ablauf einer antidepressiven Therapie und ihre Wirkungsweise sind Patient und Angehörige eingehend und wiederholt aufzuklären. Die erwünschte Wirkung von Antidepressiva tritt nach 2-4 Wochen ein, manchmal sind sogar 6 Wochen Wirklatenz zu erwarten. [62]

In aller Regel treten Nebenwirkungen deutlich früher auf als der antidepressive Effekt. Über diesen Umstand müssen Patienten und ihre Angehörigen genau informiert werden, damit die Therapie nicht noch vor dem Wirkungseintritt abgebrochen wird. Mit- und Zusammenarbeit (compliance und adherence) sind die Schrittmacher jeder Therapie!

Zwei große Substanzklassen (Dopamin-Agonisten der neuen Generation und Antidepressiva) sind die Basis der medikamentösen Behandlung.

1. Die Dopamin-Agonisten der neuen Generation

Die zur Behandlung der motorischen Symptome verwendeten Substanzen besitzen aufgrund ihrer dopaminergen Wirkung auch einen antidepressiven Effekt. Stimmungsschwankungen

sind während Levodopa-Therapien, vor allem während der on/off-Phasen, beschrieben worden. Pramipexol und Ropinerol, Dopaminagonisten auf D2- und D3-Rezeptoren, sind sogar mit Erfolg zur Augmentation bei therapieresistenten Depressionen eingesetzt worden. [63] Die antidepressive Wirkung scheint mit der D3-Rezeptoraffinität zu korrelieren [64]

Der D3 Rezeptor ist in mesolimbischen Regelkreisen vom ventralen Mesencephalon, über den Ncl. Accumbens und den Amygdalae weitläufig exprimiert. [65] Eine eindeutige antidepressive Wirksamkeit von Pramipexol bei geringer Nebenwirkungsrate ist in zwei offenen Studien (n=724) nachgewiesen worden. [66,67,68] Denselben Effekt von Pramipexol ergab auch eine placebokontrollierte Studie. [69]

2. Antidepressiva

Zur medikamentösen Therapie der Depression bei IPS gibt es viele offene Studien und Fallberichte, aber wenige placebokontrollierte Doppelblindstudien. [70] Die wenigen vorhandenen Studien beschränken sich vorwiegend auf die Verwendung von Trizyklika, entsprechen selten den üblichen Standards und sind zudem in ihrem Design heterogen, was einen Vergleich schwierig macht. [71]

In der Vergangenheit hat die Verwendung der üblichen Beurteilungsskalen (die für diese Störung nicht korrekt validiert sind) eine präzise Erfassung des affektiven Zustandes von Parkinsonpatienten erschwert. [72,73] Der Database Cochrane (2003) [74] spricht von mangelndem Wirksamkeitsnachweis der Elektrokonzulsionstherapie, der Verhaltens-

Antidepressiva mit vorwiegender oder selektiver Hemmung der Serotoninwiederaufnahme

Trizyklika wie Clomipramin mit vorwiegender Serotonin-Wiederaufnahmehemmung

Citalopram, Sertralin, Paroxetin, Fluoxetin und Fluvoxamin als selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer

Venlafaxin als selektiver Serotonin-, und in höheren Dosen auch als selektiver Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer

Nefazodon als vorwiegender Serotonin-Wiederaufnahmehemmer und Antagonist am 5HT₂-Rezeptor

Antidepressiva mit vorwiegender oder selektiver Hemmung der Noradrenalin-Wiederaufnahme

Trizyklika wie Nortriptylin oder Desipramin mit vorwiegender Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmung

Reboxetin als vorwiegender Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer

Tetrazyklika wie Maprotilin mit vorwiegender Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmung

Mianserin als vorwiegender Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer und Antagonist der Histamin-, 5HT₂-, Alpha-1-, und Alpha-2-Rezeptoren.

Antidepressiva mit Serotonin- und Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmung

Trizyklika wie Apitriptylin, Imipramin, Doxepin, Venlafaxin, Duloxetin, Milnacipran

Antidepressiva mit bevorzugter oder selektiver Dopamin-Wiederaufnahmehemmung

Bupropion

Monoaminoxidase-Hemmer

Moclobemid als selektiver reversibler MAO-A-Hemmer

Tranylcipromin als irreversibler nicht selektiver MAO-Hemmer

Andere Wirkmechanismen

Phytopharmaka: Hypericum soll ein schwacher Serotonin-, Noradrenalin- und Dopaminwiederaufnahmehemmer sein

Mirtazapin ist ein Alpha-2- (und ein schwächerer Alpha-1)Rezeptorblocker, antagonisiert aber auch die Histamin-, 5HT₂- und 5HT₃-Rezeptoren und verstärkt auf indirekte Weise die noradrenerge und serotonerge Transmission

Trazodon ist ein schwacher Serotonin-Wiederaufnahmehemmer und ein 5HT₂-, und Alpha-1-Rezeptorantagonist

Tabelle 3: Einteilung der Antidepressiva nach ihrer primären Wirkung im ZNS

therapie und der Antidepressiva. Eine Metaanalyse aus dem Jahr 2005, die ca. dreißig Publikationen zum Thema berücksichtigt und 11 davon in die Metaanalyse inkludiert, ergibt einen unspezifischen positiven Effekt der antidepressiven Behandlung trotz mangelnder signifikanter Unterschiede zu Placebo. Die Patienten schienen die Antidepressiva gut zu tolerieren und keine Verschlechterung des IPS zu erleiden. [75]

Die antidepressiven Substanzen werden gemeinhin nach ihrer chemischen Beschaffenheit oder nach ihrer Hauptwirkung im ZNS eingeteilt (Tabelle 3)

Serotonin, Noradrenalin und teilweise auch Dopamin scheinen eine bedeutende Rolle bei der Pathophysiologie der Depression zu spielen. Fast alle auf dem Markt befindlichen Antidepressiva wirken über eine Hemmung der Wiederaufnahme oder eine Blockade des abbauenden Enzyms auf einen oder mehrere der genannten Transmitter. Neben den SSRI's ist Bupropion hervorzuheben. Es wirkt als selektiver Dopamin- und Noradrenalin- Wiederaufnahme-Hemmer. Wegen dieses Wirkmechanismus bietet es sich zur Depressions- und Parkinson-Behandlung von Patienten mit IPS geradezu an. Aber es fehlen die kontrollierten Studien; in Fallberichten zumindest werden positive Effekte auf die Symptome des IPS beschrieben: Während die psychoaktive Wirksamkeit bescheiden ist, kann die Tagesmüdigkeit positiv beeinflusst werden. [76,77]

Nur wenige Antidepressiva, wie zum Beispiel Mirtazapin, Trazodon, Trimipramin oder die Phytopharmaka weisen alternative Wirkmechanismen auf. Jenseits ihrer Hauptwirkung beeinflussen Antidepressiva zentral auch das Azetylcholin-, das Histamin- und weitere Systeme. Daraus abgeleitete Effekte bedingen das spezifische Profil des Antidepressivums mit und sind oft für Nebenwirkungen verantwortlich (Tabelle 4 und 5).

Blockade der muskarinartigen Azetylcholinrezeptoren

1. Akkomodationsstörungen
2. Mundtrockenheit
3. Obstipation
4. Sinustachykardie
5. Miktionsstörungen, Harnverhalten
6. Zentrales anticholinerges Syndrom mit Kurzzeitgedächtnisstörungen, Verwirrtheit, Delir

Blockade der Histaminrezeptoren

1. Müdigkeit
2. Sedierung
3. Gewichtszunahme
4. Desorientiertheit, Verwirrtheit

Blockade der 5HT-2-Rezeptoren

1. Gewichtszunahmen
2. Angstlösende Wirkung
3. Sedierung

Blockade der Dopaminrezeptoren

1. Prolaktinerhöhung
2. Libidoreduktion
3. Extrapyramidal-motorische Bewegungsstörungen

Blockade der adrenergen Alpha-1-Rezeptoren

1. Orthostatische Hypotonie
2. Vertigo
3. Müdigkeit
4. reflektorische Tachykardie

Tabelle 4: Durch postsynaptische Rezeptorblockade verursachte Nebenwirkungen

Bei Therapiebeginn (erste 2 – 4 Wochen): Angst, Agitation, sexuelle Funktionsstörungen, Inappetenz und Gewichtsverlust, Reizbarkeit, Nausea, Erbrechen, Kopfschmerzen, Schweißausbrüche

5HT_{2A}-Rezeptoren

1. Angst
2. Agitation
3. Störungen der Sexualfunktion (persistieren)

5HT_{2C}-Rezeptoren

1. Inappetenz, Gewichtsverlust
2. Reizbarkeit

5HT₃-Rezeptoren

1. Nausea
2. Erbrechen
3. Kopfschmerzen

Durch Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmung verursachte Nebenwirkungen

1. Tremor
2. Tachykardie
3. Agitation
4. Kopfschmerz
5. Miktionsstörungen
6. Schweißausbrüche
7. Mundtrockenheit

Tabelle 5: Nebenwirkungen der Serotonin-Wiederaufnahmehemmung

Therapiephase	Procedere	Dauer
Beginn	Berücksichtigung nicht-pharmakologischer Faktoren wie Infekte und Dehydrierung Absetzen/Reduktion nicht notwendiger Medikamente und Beginn der Antiparkinsontherapie; Psychoedukation, Soziotherapie, Physiotherapie und Sport, kognitive VT	
Optimierung der Antiparkinson-Therapie	Gabe von Dopaminagonisten der neuen Generation wie Pramipexol als Mono- oder Kombinationstherapie; ev. Absetzen von MAO-B-Hemmern (z.B. Selegilin)	mindestens 4-6 Wochen
Antidepressive Therapie 1. Wahl	SSRI: z.B. Sertralin (Einstiegsdosis 50 mg/d , steigern bis 150 mg/d) Citalopram (Einstieg 20 mg/d, steigern bis 40 mg/d), Paroxetin (Einstieg 20 mg/d, steigern bis 40 mg/d: cave Interaktion CYP 2D6!)	mindestens 4-6 Wochen
antidepressive Therapie 2. Wahl	SNRI: z.B. Reboxetin (Einstieg 4 mg/d, steigern bis 8 mg/d) SDNRI: z.B. Bupropion (Einstieg 150 mg/d, steigern 300 mg/d) wenn auch nicht zugelassen manchmal 450 mg/d Cave Epileptische Anfälle besonders bei Essgestörten	mindestens 4-6 Wochen
antidepressive Therapie 3. Wahl	Kombination von SSRI und SNRI oder Gabe von SSNRI , z.B. Venlafaxin (Einstiegsdosis 150 mg/d, steigern bis 225 mg/d) oder Duloxetin (60 mg/d)	mindestens 4-6 Wochen
antidepressive Therapie 4. Wahl	Gabe von Trizyklika: z.B. Clomipramin (Einstiegsdosis 150 mg/d, steigern bis 250 mg/d) Amitriptylin (Einstieg 150 mg/d, steigern bis 225 mg/d),	mindestens 4-6 Wochen
antidepressive Therapie 5. Wahl	Kombination Antidepressiva und Schlafentzug oder Lithium (cave Kreatinin, CI und Kognitive Störungen)	mindestens 4-6 Wochen
	Absetzen der antidepressiven Therapie. Diagnostische Neubeurteilung (Ausschluss von Demenz oder anderen progressiven organischen Erkrankungen); eventuell Wiederholung der gesamten Diagnostik.	1 bis 4 Wochen
antidepressive Therapie 6. Wahl	Gabe von MAO-Hemmern, z.B. Moclobemid (Einstieg 300 mg/d, steigern bis 600 mg/d) Erfahrungsgemäss reichen 600 mg nicht aus. 1200 mg sind oft notwendig (wenn auch nicht zugelassen Tranylcipromin (Einstieg 10 mg/d, steigern bis 30mg/d)	
antidepressive Therapie 7. Wahl	ECT	
antidepressive Therapie 8. Wahl	TMS und VNS	

Tabelle 6: Algorithmus der ambulanten Depressionsbehandlung beim IPS

Bei der Behandlung von (vor allem älteren) Parkinsonpatienten ist die Beurteilung des körperlichen Zustandes von besonderer Wichtigkeit, um Interaktionen mit anderen Krankheitsbildern oder pharmakologischen Therapien zu vermeiden. Beim älteren Patienten tritt die Wirkung von Pharmaka grundsätzlich später ein, auch soll die Therapie mit besonders niedrigen Einstiegsdosen begonnen werden, um das Intoxikationsrisiko zu senken. Einem Patienten mit ausgeprägten kognitiven Störungen, der unter Sedierung und Harnretention leidet, ist von der Verwendung eines Trizyklikums abzuraten, weil anticholinerge und antihistaminische Nebenwirkungen die Compliance eher verschlechtern und das Erreichen eines suffizienten Wirkspiegels wahrscheinlich verunmöglichen würden. Hingegen könnte ein jüngerer Patient von der anticholinergen Wirkung auf seine motorische Störung und vom sedierenden antihistaminischen Effekt profitieren.

Auch wenn die höchste Evidenzstufe für die Wirksamkeit medikamentöser antidepressiver Behandlungen bei dieser Indikation fehlt, ist es aufgrund zahlreicher empirischer Befunde unter Einbezug der Nebenwirkungs- und Sicherheitsprofile der einzelnen Substanzen möglich, im Sinne einer individuellen Nutzen/Risiko Abwägung konsensuelle Therapie-Empfehlungen abzugeben.

Grundsätzlich wird eine Monotherapie mit einer niedrigen Einstiegsdosis empfohlen, wobei die Substanz zu bevorzugen ist, die bereits in der Vergangenheit gute Wirkung gezeigt hat und ein möglichst günstiges Nebenwirkungsprofil aufweist. Falls auch nach geeigneter Dosiserhöhung kein therapeutisches Ansprechen erfolgt, kann zu einer antidepressiven Kombinationsbehandlung übergegangen werden.

Auch eine symptomatische Begleittherapie (z. B. bei starker Angstkomponente mit einem Benzodiazepin) kann die Compliance durch sofortigen

Wirkungseintritt verbessern und den Effekt der Antidepressiva steigern. Die häufigste flankierende Behandlung nach den Benzodiazepinen stellen atypische Antipsychotika und Hormone dar. Weitere hilfreiche Behandlungsversuche können der Schlafentzug, die Lichttherapie und die TMS sein; für die Elektrokonvulsionstherapie liegen positive Ergebnisse aus Fallserien vor [78].

Es fehlen also evidenzbasierte Daten nach denen man fundierte Therapie-Empfehlungen und -Schritte geben könnte. So fußt der von den Autoren zusammengestellte Behandlungs-Algorithmus (Tabelle 6) nur auf den wenigen kontrollierten Studien zu den SSRI's, überwiegend aber auf Studien zu Fallserien, einzelnen Kasuistiken und fundierter aber theoretischer Wirkmodelle.

Literatur

- [1] McDonald W.M., Richard I.H., DeLong M.R.: Prevalence, Etiology, and Treatment of Depression in Parkinson's Disease. *Biol Psychiatry* 54(3): 363-375 (2003).
- [2] Leentjens A.F.: Depression in Parkinson's disease: Conceptual issues and clinical challenges. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 7: 120 – 126 (2004).
- [3] Hobson P., Golden A., Meara J.: Measuring the impact of Parkinson's disease with the Parkinson's Disease Quality of life questionnaire. *Age Ageing* 28: 341-346 (1999).
- [4] Friedman J.H., Fernandez H.H.: The non-motor problems of Parkinson's disease. *Neurologist* 6: 18-27 (2000).
- [5] Torta R., Borio R.: Depressione e demenza: manifestazioni sindromiche e differenziazione categoriale. *Quaderni Italiani di Psichiatria XVIII* (2): 5-15 (1999).
- [6] Caap-Ahlgren M., Dehlin O.: Insomnia and depressive Symptoms in patients with Parkinson's disease. Relationship to health-related quality of the life. An interview study of patients living at home. *Arch Gerontol Geriatr* 32: 23-33 (2001).
- [7] Kuopio A.M., Marttila R.J., Helenius H., Toivonen M., Rinne U.K.: The life quality in Parkinson's disease. *Mov Disord* 15: 216-223 (2000).
- [8] Global Parkinson's Disease Survey Steering Committee. Factors impacting on life quality in Parkinson's disease: Results from an international survey. *Mov Disord* 17: 60-67 (2002).
- [9] Silberman C.D., Laks J., Capitão C.F., Rodrigues C.S., Moreira I., Vasconcellos L.F., Engelhardt E.: Frontal functions in depressed and nondepressed Parkinson's disease patients: impact of severity stages. *Psychiatry Res* 149: 285-289 (2007).
- [10] Lieberman A.: Are dementia and depression in Parkinson's disease related? *J Neurol Sci* 248: 138-142 (2006)
- [11] Weintraub D., Morales K.H., Duda J.E., Moberg P.J., Stern M.B.: Frequency and correlates of co-morbid psychosis and depression in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 12(7): 427-431 (2006).
- [12] Allain H., Schuck S., Mauduit N.: Depression in Parkinson's disease. *Br Med J* 320(7245): 1287-1288 (2000).
- [13] Slaughter J.R., Slaughter K.A., Nichols D.: Prevalence, Clinical Manifestations, Etiology and Treatment of Depression in Parkinson's Disease. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 13: 187-196 (2001).
- [14] Lieberman A.: Depression in Parkinson's disease- a review. *Acta Neurol Scand* 113: 1-8 (2006).
- [15] Brooks D.J., Doder M.: Depression in Parkinson's disease. *Curr Opin Neurol* 14: 465- 470 (2001).
- [16] Kessler R.C., Berglund P., Demler O.: National Comorbidity Survey Replication. The epidemiology of major depressive disorder: results from the National Comorbidity Survey Replication (NCS-R). *JAMA* 289: 3095-3105 (2003).
- [17] Yamamoto M.: Depression in Parkinson's disease: its prevalence, diagnosis, and neurochemical background. *J Neurol* 248 (Suppl 3): III: 5-11 (2001).
- [18] Tandberg E., Larsen J.P., Aarsland D.: The occurrence of depression in Parkinson's disease. *Arch Neurol* 53: 175-179 (1996).
- [19] Starkstein S.E., Preziosi T.J., Buldoc P.L., Robinson R.G.: Depression in Parkinson's disease. *J Nerv Ment Dis* 178: 27-31 (1990)
- [20] Cole S.A., Woodard J.L., Juncos J.L., Kogos J.L., Youngstrom E.A., Watts R.L.: Depression and disability in Parkinson's disease. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 8: 20-25 (1996).
- [21] Tandberg E., Larsen J.P., Aarsland D., Laake K., Cummings J.L.: Risk factors for depression in Parkinson disease. *Arch Neurol* 54: 625-630 (1997).
- [22] Hughes A.J., Daniel S.E., Kilford L.: Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: clinico-pathological study of 100 cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 55:181-185 (1992).

- [23] Tom T., Cummings J.L.: Depression in Parkinson's disease. Pharmacological characteristics and treatment. *Drugs Aging* 12: 55-74 (1998).
- [24] Cummings J.L.: Frontal-subcortical circuits and human behavior. *Arch Neurol* 50: 873-880 (1993).
- [25] Alexander G.E., DeLong M.R., Strick P.L.: Parallel organization of functionally segregated circuits linking basal ganglia and cortex. *Annual Rev Neurosci* 9: 357-381 (1986).
- [26] Van Praag H.M., De Haen S.: Central serotonergic metabolism and frequency of depression. *Psychiatr Res* 1: 219-224 (1979).
- [27] Leo R. J.: Movement disorders associated with the serotonin selective reuptake inhibitors. *J Clin Psychiatry* 57; 449-454 (1996).
- [28] Gerber P.E., Lynd L.D.: Selective serotonin reuptake inhibitor-induced movement disorder. *Ann Pharmacother* 32: 692-698 (1998).
- [29] Scholtissen B., Verhey F.R., Adam J.J., Weber W., Leentjens A.F.: Challenging the serotonergic system in Parkinson disease patients: effects on cognition, mood, and motor performance. *Clin Neuropharmacol* 29: 276-85 (2006).
- [30] Hornykiewicz O., Kish S.J.: Biochemical pathophysiology of Parkinson's disease. *Adv Neurol* 45: 19-34 (1986).
- [31] 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* 128: 1314-1322 (2005).
- [32] Bohnen N.I., Kaufer D.I., Hendrickson R., Constantine G.M., Mathis C.A., Moore R.Y.: Cortical cholinergic denervation is associated with depressive symptoms in Parkinson's disease and parkinsonian dementia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 78: 641-643 (2007).
- [33] Mayberg H.S., Solomon D.H.: Depression in Parkinson's disease: a biochemical and organic viewpoint. *Adv Neurol* 65: 49-60 (1995).
- [34] Becker T., Becker G., Seufert J., Hoffmann E., Lange K.W., Naumann M., Lindner A., Reichmann H., Riederer P., Beckmann H., Reiners K.: Parkinson's disease and depression: evidence for an alteration of the basal limbic system detected by transcranial sonography. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 63: 590-596 (1997).
- [35] Piccini P.: Neurodegenerative movement disorders: the contribution of functional imaging. *Curr Opin Neurol* 17(4): 459-66 (2004).
- [36] Sossi V., de la Fuente-Fernandez R., Holden J.E., Schulzer M., Ruth T.J., Stoessl J.: Changes of dopamine turnover in the progression of Parkinson's disease as measured by positron emission tomography: their relation to disease-compensatory mechanisms. *J Cereb Blood Flow Metab* 24(8): 869-76 (2004).
- [37] Kerényi L., Ricaurte G.A., Schretlen D.J., McCann U., Varga J., Mathews W.B., Ravert H.T., Dannals R.F., Hilton J., Wong D.F., Szabo Z.: Positron emission tomography of striatal serotonin transporters in Parkinson disease. *Arch Neurol* 60(9): 1223-1239 (2003).
- [38] Torta R.: *Depressione, Parkinson ed Epilessia*. Mediserve, Milano, (1995)
- [39] Anderson V.C., Burchiel K.J., Hogarth P., Favre J., Hammerstad J.P.: Pallidal vs subthalamic nucleus deep brain stimulation in Parkinson disease. *Arch Neurol* 62: 554-560 (2005).
- [40] Perriol M.P., Krystkowiak P., Defebvre L., Blond S., Destée A., Dujardin K.: Stimulation of the subthalamic nucleus in Parkinson's disease: cognitive and affective changes are not linked to the motor outcome. *Parkinsonism Relat Disord* 12: 205-210 (2006).
- [41] Kalteis K., Standhardt H., Kryspin-Exner I., Brücke T., Volc D., Alesch F.: Influence of bilateral Stn-stimulation on psychiatric symptoms and psychosocial functioning in patients with Parkinson's disease. *J Neural Transm* 113: 1191-206 (2006).
- [42] Kopell B.H., Greenberg B., Rezai A.R.: Deep brain stimulation for psychiatric disorders. *J Clin Neurophysiol* 21: 51-67 (2004).
- [43] Temel Y., Blokland A., Steinbusch H.W., Visser-Vandewalle V.: The functional role of the subthalamic nucleus in cognitive and limbic circuits. *Prog Neurobiol* 76: 393-341 (2005).
- [44] Leentjens A.F., Van den Akker M., Metsemakers J.F.: Higher incidence of depression preceding the onset of Parkinson's disease: a register study. *Mov Disord* 18: 414-418 (2003).
- [45] Santamaria J., Tolosa E., Valles A.: Parkinson's disease with depression: a possible subgroup of idiopathic parkinsonism. *Neurology* 36: 1130-1133 (1986).
- [46] McEwen B.S.: Protective and damaging effects of stress mediators: central role of the brain. *Dialogues Clin Neurosci* 8: 367-81 (2006).
- [47] Menza M.A., Colbe L.I., Cody R.A., Forman N.E.: Dopamine-related personality traits in Parkinson's disease. *Neurology* 45: 505-508 (1993).
- [48] Papapetropoulos S., Ellul J., Argyriou A.A., Chroni E., Lekka N.P.: The effect of depression on motor function and disease severity of Parkinson's disease. *Clin Neurol Neurosurg* 108: 465-469 (2006).
- [49] Schiffer R.B., Kurlan R., Rubin A., Boer S.: Evidence for atypical depression in Parkinson's disease. *Am J Psychiatry* 145(8): 1020-1022 (1988).
- [50] Costa A., Peppe A., Carlesimo G.A., Pascualletti P., Caltagirone C.: Major and minor depression in Parkinson's disease: a neuropsychological investigation. *Eur J Neurol* 13: 972-80 (2006).
- [51] American Psychiatric Association. *DSM-IV-TR Manuale diagnostico e statistico dei disturbi mentali Text Revision* Masson (2001)
- [52] WHO. *ICD-10 Classificazione delle sindromi e dei disturbi psichici e comportamentali*. Guida tascabile; Masson (1996)
- [53] Brown R.G., MacCarthy B., Gotham A.M. et al. Depression and disability in Parkinson's disease: a follow-up study of 132 cases. *Psychol Med* 18: 49-55 (1988).
- [54] Meco G.: I disturbi psichiatrici nei disordini del movimento. "tb today" vol 18, (suppl 3) (1994).
- [55] Gasparini M., Fabrizio E., Alessandrini A., Meco G. Morbo di Parkinson e Depressione, Studio Descrittivo. *Atti XXII Riunione LIMPE, Trieste* 457-464 (1995).
- [56] Mayberg H.S., Solomon D.H.: Depression in Parkinson's disease: a biochemical and organic viewpoint. *Adv Neurol* 65: 49-60 (1995).
- [57] van Praag H.M.: 5-HT-related, anxiety-and/or aggression-driven depression. *Int Clin Psychopharmacol* 9 (Suppl 1): 5-6 (1994).
- [58] Alexopoulos G.S.: The depression-executive dysfunction syndrome of late life: a specific target for D3 agonists? *Am J Geriatr Psychiatry* 9: 22-29 (2001).
- [59] Kirsch-Darrow L., Fernandez H.H., Marsiske M., Okun M.S., Bowers D.: Dissociating apathy and depression in Parkinson disease. *Neurology* 11, 67: 33-38 (2006).
- [60] Ehrt U., Brønneck K., Leentjens A.F., Larsen J.P., Aarsland D.: Depressive symptom profile in Parkinson's disease: a comparison with depression in elderly patients without Parkinson's disease. *Int J Geriatr Psychiatry* 21(3): 252-258 (2006).
- [61] Gjerstad M.D., Wentzel-Larsen T., Aarsland D., Larsen J.P.: Insomnia in Parkinson's disease: frequency and progression over time. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 78(5): 476-479 (2007).
- [62] Gelenberg A.J., Chesen C.L.: How fast are antidepressants? *J Clin Psychiatry* 61(10):712-21 (2000).
- [63] Corrigan M.H., Denahan A.Q., Wright C.E., Ragual R.J., Evans D.L.: Comparison of pramipexole, fluoxetine, and placebo in patients with major depression. *Depress Anxiety* 12: 58-65 (2000).
- [64] Maj J., Rogoz Z., Skuza G., Kolodziejczyk K.: Antidepressant effects of pramipexole, a novel dopamine receptor agonist. *J Neural Transm* 104: 525-533 (1997).

- [65] Cummings J.L.: D-3 receptor agonists: combined action neurologic and neuropsychiatric agents. *J Neurol Sci* 163: 2-3 (1999).
- [66] Barone P., Scarzella L., Marconi R., Antonini A., Morgante L., Bracco F., Zappia M., Musch B.: Pramipexole versus sertraline in the treatment of depression in Parkinson's disease. *J Neurol* 253: 601-607 (2006).
- [67] Lemke M.R., Brecht H.M., Koester J., Reichmann H.: Effects of the dopamine agonist pramipexole on depression, anhedonia and motor functioning in Parkinson's disease. *J Neurol Sci* 248: 266-70 (2006).
- [68] Pahwa R., Stacy M.A., Factor S.A., Lyons K.E., Stocchi F., Hersh B.P., Elmer L.W., Truong D.D., Earl N.L., EASE-PD Adjunct Study Investigators: Ropinirole 24-hour prolonged release: randomized, controlled study in advanced Parkinson disease. *Neurology* 68: 1108-15 (2007).
- [69] Corrigan M.H., Denahan A.Q., Wright C.E.: Comparison of pramipexole, fluoxetine, and placebo in patients with major depression. *Depress Anxiety* 11: 58 - 65 (2000).
- [70] Lemke M.R., Reiff J.: Therapie der Depression bei Parkinson- Patienten. *Arzneimitteltherapie* 19: 324-330 (2001).
- [71] Poewe W., Seppi K.: Treatment options for depression and psychosis in Parkinson's disease. *J Neurol* 248 (Suppl 3: III) 12-21 (2001).
- [72] Weintraub D., Oehlberg K.A., Katz I.R., Stern M.B.: Test Characteristics of the 15-Item Geriatric Depression Scale and Hamilton Depression Rating Scale in Parkinson Disease. *Am J Geriatr Psychiatry* 14: 169-175 (2006).
- [73] Visser M., Leentjens A.F., Marinus J., Stiggelbaut A.M., van Hilten J.J.: Reliability and Validity of the Beck Depression Inventory in Patients with Parkinson's disease. *Mov Disord* 21(5): 668-672 (2006).
- [74] Shabnam G.N., Th C., Kho D., H R., Ce C. Therapies for depression in Parkinson's disease. *Cochrane Database Syst Rev*(3): CD003465 (2003).
- [75] Weintraub D., Morales K.H., Moberg P.J., Bilker W.B., Balderston C., Duda J.E., Katz J.R., Stern M.B.: Antidepressant Studies in Parkinson's Disease: A Review and Meta- Analysis. *Mov Disord* Vol 20 N. 9: 1161-1169 (2005)
- [76] Goetz C.G., Tanner C.M., Klawans H.L.: Bupropion in Parkinson's disease. *Neurology* 34: 1092-1094 (1984).
- [77] Rye D.B.: Excessive daytime sleepiness and unintended sleep in Parkinson's disease. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 6(2): 169-176 (2006).
- [78] Veazey C., Aki S.O., Cook K.F., Lai E.C., Kunik M.E.: Prevalence and treatment of depression in Parkinson's disease. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 17: 310-323 (2005).

Giancarlo Giupponi
 Psychiatrische Dienste Bozen
 giancarlo.giupponi@asbz.it