

Journal für
**Neurologie, Neurochirurgie
und Psychiatrie**

Zeitschrift für Erkrankungen des Nervensystems

**Demenz und Depression bei
Patienten mit idiopathischem
Parkinson-Syndrom**

Herting B, Holthoff VA

Reichmann H

Journal für Neurologie

Neurochirurgie und Psychiatrie

2007; 8 (1), 6-12

Homepage:

www.kup.at/

JNeuroNeurochirPsychiatr

**Online-Datenbank mit
Autoren- und Stichwortsuche**

Member of the



www.kup.at/JNeuroNeurochirPsychiatr

Indexed in EMBASE/Excerpta Medica/Elsevier BIOBASE

Krause & Pacherneegg GmbH · VERLAG für MEDIZIN und WIRTSCHAFT · A-3003 Gablitz

P. b. b. 022031117M, Verlagspostamt: 3002 Purkersdorf, Erscheinungsort: 3003 Gablitz; Preis: EUR 10,-



ÖGN 2018

15. JAHRESTAGUNG
DER ÖSTERREICHISCHEN
GESELLSCHAFT
FÜR NEUROLOGIE

DESIGN CENTER LINZ

21.-23. MÄRZ 2018

www.oegn2018.at

Demenz und Depression bei Patienten mit idiopathischem Parkinson-Syndrom

B. Herting¹, V. A. Holthoff², H. Reichmann³

Das idiopathische Parkinson-Syndrom (IPS) ist eine progressive neurodegenerative Erkrankung mit motorischen und nicht-motorischen Symptomen. Bei Patienten mit IPS sind kognitive Defizite und Demenzen mit einer Prävalenz von 20–40 % nachgewiesen worden. Risikofaktoren für das Auftreten einer Parkinson-Demenz (PDe) sind hohes Alter bei Krankheitsbeginn, schwere und/oder beidseitige motorische Symptomatik, Verwirrheitszustände unter Levodopa-Medikation, aber auch Demenzerkrankungen in der Familie und niedriges Bildungsniveau. Patienten mit PDe weisen eine erhöhte Morbidität und Mortalität im Vergleich zu Patienten mit IPS ohne Demenz und der altersgleichen Normalbevölkerung auf, die unabhängig von der Schwere der motorischen Einbußen zweifach erhöht ist.

Die Depression ist das häufigste psychiatrische Symptom beim IPS (die Angaben zur Prävalenz schwanken zwischen 4 % und 70 %) und beeinflusst neben den Aktivitäten des täglichen Lebens wesentlich die Lebensqualität der Betroffenen. Darin liegt auch die Herausforderung, kognitive und affektive Symptome effizient zu behandeln.

Schlüsselwörter: Idiopathisches Parkinson-Syndrom, Demenz, Depression

Dementia and Depression in Idiopathic Parkinson's Disease. Cognitive impairment and dementia in Parkinson's disease (PD) are common with an estimated prevalence of 20–40 %. Dementia in PD is associated with older age and more severe motor symptoms. Dementia in PD is an independent risk factor for morbidity and mortality. Cholinesterase inhibitors may help preserve function in early and moderate stages of disease.

Depression is the most common psychiatric symptom in PD. Assessment and treatment of depression are important to improve the activities of daily living and quality of life of patients. This article provides a comprehensive overview on dementia and depression in PD. *J Neurol Neurochir Psychiatr* 2007; 8 (1): 6–12.

Key words: Parkinson's disease, dementia, depression

Das idiopathische Parkinson-Syndrom (IPS) ist eine progressive neurodegenerative Erkrankung, die bereits frühzeitig im Krankheitsverlauf durch motorische und nicht-motorische Symptome charakterisiert ist. Im Unterschied zu den motorischen Symptomen ist weit weniger über die neuropsychiatrischen Auffälligkeiten beim IPS bekannt, obwohl sie bei bis zu 61 % der Patienten vorliegen können [1]. Neben den motorischen Kardinalsymptomen Bradykinese, Rigor, Ruhetremor und posturale Instabilität, die typischerweise gut auf eine dopaminerge Therapie ansprechen [2], umfassen die nicht-motorischen Symptome Störungen beispielsweise in der Kognition, im Affekt (Depression), in der Wahrnehmung und im Denken (Psychose), im autonomen Nervensystem und im Schlafverhalten [3] (Tab. 1). Kognitive Störungen und Demenzen treten mit einer Prävalenz von 20–40 % im Rahmen des IPS auf [5–7]. Unter den psychiatrischen Symptomen werden affektive Störungen am häufigsten diagnostiziert und bei bis zu 43 % der Patienten mit IPS beschrieben [8–10]. Die Angaben zur Prävalenz von Demenz und Depression beim IPS unterscheiden sich zwischen den Studien erheblich, was der Schwierigkeit in der Diagnostik, den Unterschieden im Studiendesign und insbesondere den unterschiedlichen Patientenkollektiven in den verschiedenen Institutionen zugeschrieben wird. Das Erkennen von kognitiven Einbußen und affektiven Störungen bedarf einer sorgfältigen klinischen Beurteilung, die Anwendung psychometrischer Standardverfahren und Skalen muß bei der Erkrankungsgruppe als eingeschränkt gelten.

Demenz bei IPS

In seiner Monographie von 1817 ist James Parkinson davon ausgegangen, daß kognitive Einbußen bei Patienten

mit der später nach ihm benannten Erkrankung ausbleiben: „the senses and intellect are uninjured“ [8]. Seit der Untersuchung von Martin et al [11] ist jedoch bekannt, daß kognitive Dysfunktionen als Teil der Erkrankung gewertet werden müssen. Subtile kognitive Funktionsstörungen lassen sich bei nahezu allen IPS-Patienten bereits in Frühstadien der Erkrankung in Form von testpsychologisch nachweisbaren Störungen von frontal-exekutiven Funktionen (Problemlöseverhalten, Störungen von Planung und Organisation zielgerichteten Verhaltens, Wechsel von mentalen Konzepten), von Störungen des Lernens und Gedächtnisses sowie visuell-räumlichen Defiziten nachweisen [4]. Das Auftreten einer Parkinson-Demenz (PDe) hängt von dem Alter des Patienten [7, 12] und der

Tabelle 1: Klinisches Spektrum nicht-motorischer Symptome bei Patienten mit idiopathischem Parkinson-Syndrom (Auswahl). Nachdruck mit Genehmigung aus [4].

Störungen von Affektivität und Stimmung

- Anhedonie
- Apathie
- Angst und Panikattacken
- Depression

Kognitive Dysfunktion

- Kognitive Verlangsamung („Bradyphrenie“)
- Frontal-dysexekutives Syndrom
- Demenz
- Psychose

Störungen der Schlaf-Wach-Regulation

- Einschlafstörung
- Schlaffragmentierung
- REM-Schlaf-Verhaltensstörung
- Pathologische Tagesmüdigkeit

Dysautonomie

- Orthostatische Hypotonie
- Neurogene Blasenentleerungsstörung
- Störungen der Sexualfunktion
- Obstipation

Schmerz

Störungen der Sensorik

- Riechstörungen (Schwelle, Diskrimination, Identifikation)
- Visuelle Dysfunktion (Farbwahrnehmung, Kontrastsensitivität)

Aus der ¹Neurologischen Klinik, Diakonie-Klinikum Schwäbisch Hall, der ²Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie und der ³Klinik und Poliklinik für Neurologie, Universitätsklinikum Carl Gustav Carus, Technische Universität Dresden

Korrespondenzadresse: Dr. med. Birgit Herting, Neurologische Klinik, Diakonie-Klinikum Schwäbisch Hall gGmbH, D-74523 Schwäbisch Hall, Diakoniestraße 10; E-Mail: birgit.herting@diaksha.de

Schwere der motorischen Symptome ab, und es wird vermutet, daß beide Faktoren gemeinsam zu einer erhöhten Inzidenz führen [6, 13]. Mehrfach wurde ein signifikanter Zusammenhang zwischen Bradykinese und Demenz beim IPS nachgewiesen [6, 12, 14–16]. Diese Patienten waren gegenüber Patienten, bei denen insbesondere ein Tremor im Vordergrund der Symptomatik stand, signifikant gefährdeter, an einer Demenz zu erkranken [17]. Darüber hinaus gibt es Hinweise dafür, daß das Auftreten von Halluzinationen vor der Erstdiagnose des IPS einen Risikofaktor für die Entwicklung der PDe darstellen könnte [9]. Eine andere Studie konnte zeigen, daß IPS-Patienten, die unter der Behandlung mit Levodopa Verwirrheitszustände oder psychotische Symptome entwickeln, und solche Patienten, die früh im Krankheitsverlauf über depressive Symptome klagen, eine höhere Inzidenz für eine demenzielle Entwicklung aufweisen [18]. Patienten mit PDe haben eine erhöhte Morbidität (z. B. für Knochenbrüche [19]) und Mortalität im Vergleich zu Patienten mit IPS ohne Demenz und der altersgleichen Normalbevölkerung [20–23], die unabhängig von der Schwere der motorischen Einbußen zweifach erhöht ist [24].

Aus Post-mortem-Untersuchungen ist bekannt, daß dem IPS die Degeneration von mehr als 50 % der dopaminergen Neurone in der *Substantia nigra pars compacta* und der Verlust von etwa 80 % des striatalen (*Nucleus caudatus* und Putamen) Dopamins zugrunde liegen [25]. Kognitive Defizite des IPS sind mit einer ausgeprägten Pathologie in medialen Anteilen der *Substantia nigra* [26], im ventralen Tegmentum und *Locus coeruleus* [27] sowie im basalen Frontalhirn und *Nucleus basalis Meynert* [26, 28] assoziiert worden. Die pathologischen Veränderungen, die bei Patienten mit PDe nachgewiesen worden sind, umfassen ein weites Spektrum an Veränderungen [29, 30] und bewegen sich entlang eines Kontinuums von (1) ausgeprägter Parkinsonpathologie mit Lewy-Körperchen-Ablagerungen in der medialen *Substantia nigra* [26–29] über (2) intra- und extrazellulär gelegene pathologische Proteinablagerungen (Plaques und Tangles) der Alzheimerpathologie [31–36] bis hin zu (3) Überlappungen mit den neuropathologischen Befunden der Lewy-Körperchen-Demenz (DLBD) [37, 38]. Die neuroanatomische Lokalisation pathologischer Ablagerung bei der DLBD im Vergleich zum IPS mit Demenz trägt zum Verständnis der klinischen Symptomatologie bei. Im Unterschied zur PDe werden die kortikalen Amyloidablagerungen und Lewy-Körperchen bei der DLBD für die prominenten und früh auftretenden kognitiven Einbußen (spätestens ein Jahr nach der Parkinsonsymptomatik) verantwortlich gemacht. Die ausgedehnten temporalen Lewy-Körperchen-Ablagerungen werden mit den klinischen Symptomen Halluzinationen und Wahn bei der DLBD in Zusammenhang gebracht. Im Gegensatz zu den post mortem erhobenen Daten [39] zeigen jedoch Studien zur Sensitivität und Spezifität der klinischen Diagnose *in vivo*, wie schwierig die Abgrenzung zwischen PDe und DLBD [40] und der DAT [41–45] ist.

Bei der differentialdiagnostischen Differenzierung zwischen PDe und DLBD im klinischen Alltag ist es daher erforderlich, das Syndrom aus motorischen, psychiatrischen und kognitiven Symptomen genau zu definieren und dabei die Chronologie des Auftretens der Symptome zu erfassen (Tab. 2).

Eine Demenz liegt nach den Kriterien der DSM-IV dann vor, wenn neben Gedächtnisstörungen mindestens ein weiterer kognitiver Teilbereich gestört ist, die Aktivitäten

Tabelle 2: Klinische Charakteristika der Parkinson-Demenz (nach [4]).

| |
|---|
| • Störungen der Exekutivfunktionen* |
| • Aufmerksamkeitsstörungen* (geteilte Aufmerksamkeit) |
| • Beeinträchtigung der räumlich-visuellen Funktionen |
| • Gedächtnisstörungen** (freier „Recall“, „Recognition“) |
| • Verhaltensstörungen |
| • Visuelle Halluzinationen (geformt: z. B. Menschen, Tiere) |
| • Depression |

* charakteristisch für frühe Stadien der Erkrankung; ** stehen in späteren Phasen im Vordergrund

Tabelle 3: Profil depressiver Symptome bei IPS-Patienten im Vergleich zu Depressionen im Rahmen affektiver Störungen (nach [52]).

| Häufiger | Seltener |
|----------------|---|
| Dysphorie | Schuldgefühle |
| Gereiztheit | Selbstbeschuldigung |
| Irritabilität | Versagensgefühle |
| Traurigkeit | Bestrafungsgefühle |
| Pessimismus | Inhaltliche Denkstörungen (Wahn) |
| Suizidgedanken | Wahrnehmungsstörungen (Halluzinationen) |
| | Suizidhandlungen |

des Alltags erschwert sind, die Symptome seit mindestens 6 Monaten vorliegen und ein Delir ausgeschlossen ist. Die Demenz entwickelt sich bei der DLBD innerhalb eines Jahres nach Auftreten der motorischen Symptome, während bei der PDe die Demenz typischerweise mit einer Latenz von 5–10 Jahren nach der Parkinsonsymptomatik erwartet wird [46]. Im Vergleich zu Patienten mit Demenz vom Alzheimer-Typ (DAT) weisen Patienten mit PDe zu Erkrankungsbeginn weniger Gedächtnisstörungen im Sinne der Enkodierung und der Konsolidierung von Gedächtnisinhalten auf als vielmehr Abrufdefizite [14, 47, 48]. Das zeigt sich beispielsweise in neuropsychologischen Testverfahren, bei denen Patienten mit PDe unter Darbietung von Erinnerungshilfen („cues“) der verzögerte Abruf von Gedächtnisinhalten gelingt, während es bei DAT-Patienten zu keiner Leistungsverbesserung kommt. Die Defizite im Abruf von Gedächtnisinhalten bei PDe werden als Zeichen der Beeinträchtigung exekutiver Funktionen (z. B. Planen, Initiieren, Set-Shifting) gewertet und auf einen Verlust an systematischer Vorgehensweise im Gedächtnisabruf zurückgeführt, während Leistungen des Erkennens und Benennens weniger Veränderungen aufweisen als bei Patienten mit DAT [49]. Darüber hinaus sind Aufgaben der Aufmerksamkeit [50], psychomotorischen Geschwindigkeit und Problemlösefähigkeit sowie der visuell-räumlichen Wahrnehmung bei PDe beeinträchtigt [46]. Das zusätzliche Auftreten von Apathie bei Patienten mit PDe führt zu einer weiteren Verschlechterung kognitiver Leistungsfähigkeit und korrelierte interessanterweise häufiger mit kognitiven Defiziten als mit depressiven Symptomen [51, 52] (Tab. 2, 3).

Bis dato liegen drei longitudinale Studien vor, die der Frage nachgegangen sind, welche kognitiven Auffälligkeiten zu Erkrankungsbeginn einen Hinweis auf die Entwicklung einer PDe geben könnten [21, 48, 53]. Neben Abweichungen von der Altersnorm in Exekutivfunktionen waren es besonders schlechtere Leistungen im verbalen Gedächtnis und verzögerter Abruf, die mit dem späteren Auftreten einer PDe assoziiert waren.

Der klinische Alltag zeigt, wie komplex die Pharmakotherapie bei Patienten mit PDe sein kann. Es gilt, ein

Gleichgewicht zwischen optimaler Einstellung der motorischen Defizite und Minimierung kognitiver und anderer psychiatrischer Symptome zu halten. So kann es notwendig werden, dopaminerge Substanzen und Amantadin möglichst niedrig zu dosieren und anticholinerg wirksame Substanzen, wie auch bei Patienten mit DAT, zu meiden.

Tiraboshi et al [54] konnten cholinerge Defizite (Minderung der Acetylcholintransferase-Aktivität) in einer Post-mortem-Untersuchung bei Patienten mit IPS, DLBD und DAT nachweisen, die sich bei den Lewy-Körperchen-assoziierten Erkrankungen insbesondere frontal und bei den Patienten mit DAT mit hippokampaler Betonung zeigten. In einer aktuellen prospektiven, placebokontrollierten Studie bei IPS-Patienten mit Demenz, bei denen der Acetylcholinesterase-Hemmer Rivastigmin Anwendung fand [54], konnte demonstriert werden, daß bei IPS-Patienten mit leichter bis mittelgradiger Demenz nach 6 Monaten eine leichte Besserung der kognitiven Funktionen in der Verumgruppe gegenüber der Placebogruppe und deutlich vorteilhaftere Effekte von Rivastigmin auf die Aktivitäten des täglichen Lebens und die psychiatrischen Symptome erzielt werden. Unter der Therapie mit Rivastigmin berichteten die Autoren von einer höheren Inzidenz von Nebenwirkungen wie Übelkeit und Erbrechen verglichen mit der Placebogruppe [55]. Auch placebokontrollierte Untersuchungen mit Donepezil [56] konnten nach 20 Wochen einen signifikanten Effekt der Verumgabe auf kognitive Symptome nachweisen, die in einer anderen Studie allerdings von mehr Nebenwirkungen in der Verumgruppe begleitet waren [57]. In einer offenen Studie mit Galantamin ergaben sich Hinweise auf einen positiven Effekt auf die Kognition [58]. Untersuchungen mit Piracetam, Olanzapin und Phosphatidylserin [59–61] konnten dagegen keinen Effekt auf dementielle Symptome demonstrieren und auch die Kombinationstherapie von Deprenyl und Vitamin E blieb ohne signifikanten Effekt auf die Entwicklung einer Demenz [62] (Tab. 4).

Depression bei IPS

Depressive Störungen treten bei Patienten mit IPS häufiger auf als in der gesunden Bevölkerung [63, 64]. Sie werden nach neueren Untersuchungen jedoch bei weniger als der Hälfte der Erkrankten vom behandelnden Arzt erkannt [65]. Neben den motorischen Beeinträchtigungen schränken aber insbesondere depressive und kognitive Symptome die Aktivitäten des täglichen Lebens ein [66] und bestimmen die Lebensqualität [67].

Die Angaben zur Prävalenz reichen von 4 % bis 70 % [68–71] mit einem Durchschnitt von 40 % [72] oder 46 % [68, 73, 74]. Die unterschiedlichen Prävalenzraten sind nicht zuletzt auf die fehlende Validierung und Standardisierung von Depressionsskalen bei IPS sowie auf differierende Patientenpopulationen, die leichte bis schwere depressive Krankheitsbilder berücksichtigten, zurückzuführen [72]. Die Erfassung depressiver Symptome mittels Depressionsskalen birgt die Schwierigkeit in sich, somatische Symptome im Rahmen der Depression von Symptomen der zugrundeliegenden Parkinsonerkrankung zu unterscheiden. Neuere Untersuchungen haben inzwischen eine gute Validität für die Hamilton-Depressions-Skala (HAMD, [75]), die Montgomery-Asberg-Depression-Rating-Skala (MADRS, [76–79]) sowie für das Neuropsychiatrische Inventar (NPI, [80]) für die Diagnose depressiver Störungen beim IPS nachweisen können. Die Empfehlungen für die

Tabelle 4: Behandlung der Depression bei idiopathischem Parkinson-Syndrom (mod. nach [4]; Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie, 2003 – www.dgn.org).

| Therapieform | Evidenzniveau aus klinischen Studien* |
|---|---------------------------------------|
| A. Pharmakotherapie | |
| • Levodopa | 3* |
| • Dopaminagonisten | |
| – Bromocriptin | 3 |
| – Pergolid | 3 |
| – Pramipexol | 3** |
| • Antidepressiva | |
| – Trizyklische Antidepressiva | 3*** |
| <i>Amitriptylin</i> (75 bis max. 150 mg/d) | |
| <i>Doxepin</i> (75 bis max. 150 mg/d) | |
| <i>Desipramin</i> (bis 100 mg/d) | |
| <i>Nortriptylin</i> (bis 150 mg/d) | |
| <i>Cave:</i> Trizyklische Antidepressiva können wegen anticholinergischer Nebenwirkungen mit Psychoseerisiko schlecht verträglich sein. | |
| – SSRI | 3 |
| <i>Paroxetin</i> (bis 40 mg/d) | |
| <i>Sertralin</i> (bis 50 mg/d) | |
| <i>Anmerkung:</i> SSRI besitzen keine anticholinergen Nebenwirkungen. | |
| <i>Cave:</i> SSRI dürfen nicht zusammen mit MAO-B-Hemmern gegeben werden. | |
| – MAO-A-Hemmer | 1 |
| <i>Moclobemid</i> (600 mg/d) | |
| <i>Cave:</i> Moclobemid (600 mg/d) darf nicht zusammen mit MAO-B-Hemmern gegeben werden. | |
| – Neuere Antidepressiva | 3 |
| <i>Mirtazapin</i> (15–30 mg/d, in niedrigerer Dosierung schlafanstoßende Wirkung) | |
| <i>Venlafaxin</i> (bis 150 mg/d) | |
| <i>Reboxetin</i> (bis 12 mg/d) | |
| B. Nicht-medikamentöse Therapie | |
| • Psychotherapie, Verhaltenstherapie | 3 |
| • Elektrokonvulsionstherapie | 3 |
| • Repetitive transkranielle Magnetstimulation | |
| – wirksam | 3 |
| – unwirksam | 1 |

* Evidenzniveau entsprechend der Datenlage aus klinischen Studien: 1 = randomisierte, kontrollierte Studie, 2 = nicht-randomisierte, kontrollierte Studie, 3 = unkontrollierte Studie

* Stimmungsaufhellende und angstlösende Effekte auch in einer kleinen doppelblinden placebokontrollierten Einzeldosisstudie nachgewiesen

** Positive Effekte auch in placebokontrollierter randomisierter Studie bei Depression ohne IPS

*** Eine einzelne placebokontrollierte Studie mit Nortriptylin positiv

Anwendung dieser Skalen sehen Cut-Off-Scores für den HAMD (17-item) bei 16/17 und für den MADRS bei 17/18 [77] vor.

Im Unterschied zu affektiven Störungen ohne Komorbidität treten Depressionen beim IPS bei Frauen nicht sicher häufiger auf als bei Männern [68, 70]. Bei der Suche nach möglichen prädisponierenden Faktoren für eine Depression beim IPS sind widersprüchliche Ergebnisse berichtet worden [81]. Neben dem akinetisch-rigiden Symptomkomplex [82], der Demenz [74] und Fluktuationen motorischer Funktionen unter der Pharmakotherapie (ON-OFF-Phänomene, [83]) wurden besonders eine positive Familienanamnese für depressive Erkrankungen oder die eigene Vorgeschichte einer Depression sowie eine rechtsseitige Betonung der Symptomatik bei Krankheitsbeginn diskutiert [71, 72, 84]. Kontrovers bleibt die Diskussion darüber, ob Depressionen bevorzugt bei jüngeren [85, 86] oder älteren [87] Patienten mit IPS auftreten. Offenbar kann nicht von einem linearen Zusammenhang zwischen Erkrankungsdauer und depressiver Symptomatik ausgegan-

gen werden [88]. Bei interindividuell unterschiedlichen Progressionsraten im Krankheitsverlauf treten depressive Symptome einmal besonders im Frühstadium (Hoehn & Yahr-Stadium 1,5) und dann wieder im fortgeschrittenen Stadium (Hoehn & Yahr 3–5) auf [89]. Depression und Angstsymptome werden in retrospektiven Untersuchungen auch als mögliche Prodromalsymptome der motorischen Kardinalsymptome diskutiert [85, 90]. Darauf beruht die Empfehlung, bei Patienten mit Major Depression besonderes Augenmerk auf die Motorik zu richten.

Das Spektrum affektiver Symptome bei Patienten mit IPS ist mit den Symptomen der Major Depression vergleichbar [91]. Im Vordergrund der Symptomatik stehen Niedergeschlagenheit, Hoffnungslosigkeit, negative Zukunftsideen, Reizbarkeit, Angst und Suizidideen, gefolgt von Schuldgefühlen, Selbstvorwürfen und Suizidhandlungen [81, 92] (Tab. 3). Diese ängstliche, dysphorisch-gereizte Erscheinungsform der Depression wurde von Van Praag (1994) beschrieben und mit Veränderungen serotonerger Mechanismen in Verbindung gebracht. Die Beeinträchtigung motivationaler und Antriebsfunktionen läßt an die Beteiligung dopaminerger und noradrenerger Transmitter denken [52] (Abb. 1). Patienten können jedoch auch als vorrangiges Symptom eine erhöhte Erschöpfbarkeit beklagen [93]. Etwa die Hälfte aller depressiven Patienten mit IPS leiden an einer Major Depression, die anderen erfüllen die Kriterien einer Minor Depression [74, 94]. Depressive Symptome können zu erheblichen Schlafstörungen bei Patienten mit IPS führen [95]. Kliniker empfehlen jedoch, die Diagnose der Depression bei IPS nicht erst durch den Nachweis einer spezifischen Anzahl von Symptomen zu stellen, so wie es für die Major Depression ohne Komorbidität von den Klassifikationssystemen gefordert wird, sondern auch den Veränderungen psychophysischer Belastbarkeit und der emotionalen Erlebnisfähigkeit ausreichend Beachtung zu schenken [93].

In seltenen Fällen treten depressive Episoden bei Patienten mit IPS im Rahmen einer bipolaren Störung auf [96–98].

Das Gespräch mit dem Patienten sollte neben der Erfassung depressiver Symptome und der Planung einer antidepressiven Pharmakotherapie auch der Einschätzung seiner aktuellen Lebenssituation und möglicher Belastungsfaktoren („life events“) dienen, um eine ganzheitliche Beratung zu ermöglichen [93].

Das häufige Vorkommen einer Schilddrüsenunterfunktion bei Patienten mit IPS erfordert bei der Diagnose depressiver Symptome die Kontrolle der Schilddrüsenfunktion im Serum (TSH und freies T4; [93]), um eine sekundäre Depression auszuschließen.

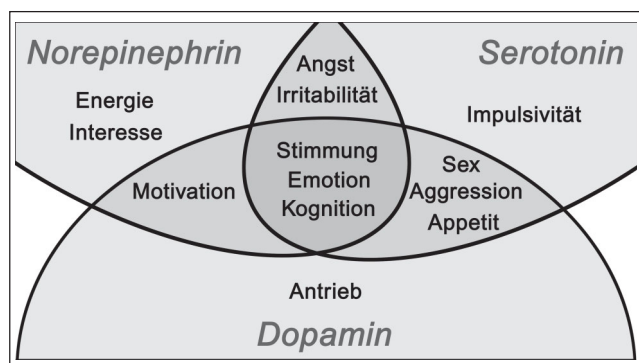


Abbildung 1: Transmitter und Psychopathologie (mod. nach [52])

Depression und Angst können symptomatisch während ON-OFF-Fluktuationen auftreten und sich unter einer effizienten Anti-Parkinsontherapie wieder zurückbilden [83, 99]. Solche affektiven Fluktuationen unterstreichen die mögliche Rolle eines dopaminerger Defizits in mesolimbischen Dopaminprojektionen als neurobiologische Basis der Parkinson-Depression. Dopaminagonisten wie Bromocriptin [100] und insbesondere Pramipexol haben eine antidepressive Begleitwirkung [101–103] und zeigen eine deutliche Wirksamkeit auch gegenüber der Anhedonie [102] (Tab. 4).

Als pathophysiologische Grundlagen affektiver Symptome beim IPS werden Funktionsstörungen durch die Degeneration dopaminerger Zellen im ventralen Tegmentum und die Störung mesolimbischer und limbischer Projektionen in das Frontalhirn diskutiert [104–106]. Darauf weisen auch In-vivo-Untersuchungen mittels Positronen-Emissionstomographie (PET) hin, die regionale Funktionsminderungen im Bereich des frontalen Kortex bei depressiven Patienten mit IPS nachweisen konnten [107, 108]. Post-mortem-Daten, PET-Untersuchungen sowie genetische Untersuchungen (Serotonintransport) konnten darüber hinaus Beeinträchtigungen in noradrenergen und serotonergen Transmittersystemen nachweisen, die ebenfalls bei der Ätiopathogenese affektiver Symptome beteiligt sein könnten [109–111].

Die Pharmakotherapie der Depression bei IPS und die Erfahrungen zur Wirksamkeit in der klinischen Routine beruhen auf den Ergebnissen offener Studien, während die vorliegenden randomisierten und kontrollierten Studien zur Anwendung von Antidepressiva bei IPS für Nortriptylin gegen Placebo [112] oder Sertralin [113] die Wirksamkeit noch nicht ausreichend belegen konnten [78, 106, 114–117]. Es wird ein deutlicher Placeboeffekt in dieser Patientengruppe diskutiert und eine mögliche Ursache in der funktionellen Störung des dopaminergeren Reward-Systems gesehen [112].

Im klinischen Alltag sollte über den Einsatz einzelner Substanzklassen in Abhängigkeit von der Sicherheit der Antidepressiva bei IPS, vom Nebenwirkungsprofil motorischer Verschlechterungen und von der Interaktionen mit Parkinsonmedikamenten entscheiden werden [118] (Tab. 4).

Der antidepressiven Wirksamkeit von trizyklischen Antidepressiva bei Patienten mit IPS [112, 119, 120] stehen die anticholinergen Nebenwirkungen gegenüber, die zu deliranten Syndromen und zu einer veränderten gastrointestinalen Resorption von Levodopa führen können [121].

Die Gruppe der selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI) wird gegenwärtig am häufigsten in der antidepressiven Therapie bei IPS eingesetzt [122–124]. Studien konnten eine antidepressive Wirksamkeit bei guter Verträglichkeit für Sertralin, Citalopram, Fluoxetin, Paroxetin und Fluvoxamin [113, 123, 125–128] nachweisen. Obwohl auf neurochemischer Ebene Serotonin die dopaminerge Freisetzung inhibieren kann [129], ergeben die vorliegenden Studien keinen Hinweis auf eine Verschlechterung der motorischen Symptome unter Therapie mit SSRI [130–132]. Die kombinierte serotonerge Wirkkomponente von Antidepressiva und eines Monoaminoxidase- (MAO-) B-Hemmers (Selegilin) führte in einer umfangreichen Studie bei 0,24 % der Patienten mit IPS zu einem zentralen Serotoninsyndrom, der Anteil mit einer als ernst einzustufenden Symptomatik wurde mit 0,04 % der Patienten angegeben [133].

Zu den antidepressiven Substanzen Mirtazapin und Reboxetin liegen gegenwärtig Einzelfallbeschreibungen oder offene Studien mit begrenzter Patientenzahl vor [134–136]. Studien, die einen Einsatz reversibler MAO-A-Hemmer zur Behandlung der Depression bei IPS rechtfertigen, liegen nicht vor [137].

In der umfangreichsten Untersuchung zur Wirksamkeit der Elektrokonvulsionstherapie (EKT) bei depressiven Patienten mit IPS konnte eine retrospektive Studie bei 25 Patienten im Vergleich zu 25 depressiven Patienten ohne IPS eine ebenso signifikante Wirksamkeit in beiden Gruppen nach durchschnittlich 6 Behandlungen (uni- oder bilateral) demonstrieren [138]. Bei den Patienten mit IPS kam es signifikant häufiger (56 % vs. 12 %) zu einem reversiblen hirnorganischen Psychosyndrom und zu einer vorübergehenden subjektiven Besserung der motorischen Symptome. Trotz der gegenwärtig noch unzureichenden Studienlage sollte die EKT bei schwerer oder therapierefraktärer Depression erwogen werden [122].

Zu dem möglichen Effekt einer psychotherapeutischen Behandlung der Depression liegen für Patienten mit IPS gegenwärtig keine aussagekräftigen Untersuchungsergebnisse vor.

Literatur:

- Aarsland D, Larsen JP, Lim NG, Janvin C, Karlsen K, Tandberg E, Cummings JL. Range of neuropsychiatric disturbances in patients with Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999; 67: 492–6.
- Calne DB, Snow BJ, Lee C. Criteria for diagnosing Parkinson's disease. *Ann Neurol* 1992; 32 (Suppl): S125–S127.
- Adler CH. Nonmotor complications in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2005; 20 (Suppl 11): S23–S29.
- Poewe W. Nicht motorische Störungen beim Morbus Parkinson. Wie ein Streifzug quer durch die Psychiatrie. *INFO Neurologie & Psychiatrie* 2005; 7: 44–8.
- Tison F, Dartigues JF, Auriacombe S, Letenneur L, Boller F, Alperovitch A. Dementia in Parkinson's disease: a population-based study in ambulatory and institutionalized individuals. *Neurology* 1995; 45: 705–8.
- 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.
- 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: 492–7.
- Parkinson J. An essay on the shaking palsy. In: Wilkins R, Brody I (eds). *Neurological Classics*. American Association of Neurological Surgeons, Park Ridge, USA, 1997.
- Aarsland D, Andersen K, Larsen JP, Lolk A, Kragh-Sorensen P. Prevalence and characteristics of dementia in Parkinson disease: an 8-year prospective study. *Arch Neurol* 2003; 60: 387–92.
- McDonald WM, Richard IH, DeLong MR. Prevalence, etiology, and treatment of depression in Parkinson's disease. *Biol Psychiatry* 2003; 54: 363–75.
- Martin WE, Loewenson RB, Resch JA, Baker AB. Parkinson's disease. Clinical analysis of 100 patients. *Neurology* 1973; 23: 783–90.
- Aarsland D, Andersen K, Larsen JP, Lolk A, Nielsen H, Kragh-Sorensen P. Risk of dementia in Parkinson's disease: a community-based, prospective study. *Neurology* 2001; 56: 730–6.
- Levy G, Schupf N, Tang MX, Cote LJ, Louis ED, Mejia H, Stern Y, Marder K. Combined effect of age and severity on the risk of dementia in Parkinson's disease. *Ann Neurol* 2002; 51: 722–9.
- Biggins CA, Boyd JL, Harrop FM, Madeley P, Mindham RH, Randall JJ, Spokes EG. A controlled, longitudinal study of dementia in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1992; 55: 566–71.
- Hughes TA, Ross HF, Musa S, Bhattacharjee S, Nathan RN, Mindham RH, Spokes EG. A 10-year study of the incidence of and factors predicting dementia in Parkinson's disease. *Neurology* 2000; 54: 1596–602.
- Ebmeier KP, Calder SA, Crawford JR, Stewart L, Besson JA, Mutch WJ. Clinical features predicting dementia in idiopathic Parkinson's disease: a follow-up study. *Neurology* 1990; 40: 1222–4.
- Mindham RH. The place of dementia in Parkinson's disease: a methodological saga. *Adv Neurol* 1999; 80: 403–8.
- Stern Y, Marder K, Tang MX, Mayeux R. Antecedent clinical features associated with dementia in Parkinson's disease. *Neurology* 1993; 43: 1690–2.
- Pressley JC, Louis ED, Tang MX, Cote L, Cohen PD, Glied S, Mayeux R. The impact of comorbid disease and injuries on resource use and expenditures in parkinsonism. *Neurology* 2003; 60: 87–93.
- Aarsland D, Larsen JP, Tandberg E, Laake K. Predictors of nursing home placement in Parkinson's disease: a population-based, prospective study. *J Am Geriatr Soc* 2000; 48: 938–42.
- Levy G, Jacobs DM, Tang MX, Cote LJ, Louis ED, Alfaro B, Mejia H, Stern Y, Marder K. Memory and executive function impairment predict dementia in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2002; 17: 1221–6.
- Louis ED, Marder K, Cote L, Tang M, Mayeux R. Mortality from Parkinson disease. *Arch Neurol* 1997; 54: 260–4.
- Brown RG, Marsden CD. How common is dementia in Parkinson's disease? *Lancet* 1984; 2: 1262–5.
- Levy G, Tang MX, Louis ED, Cote LJ, Alfaro B, Mejia H, Stern Y, Marder K. The association of incident dementia with mortality in PD. *Neurology* 2002; 59: 1708–13.
- Fearnley JM, Lees AJ. Ageing and Parkinson's disease: substantia nigra regional selectivity. *Brain* 1991; 114: 2283–301.
- Gaspar P, Gray F. Dementia in idiopathic Parkinson's disease. A neuropathological study of 32 cases. *Acta Neuropathol (Berl)* 1984; 64: 43–52.
- Zweig RM, Cardillo JE, Cohen M, Giere S, Hedreen JC. The locus ceruleus and dementia in Parkinson's disease. *Neurology* 1993; 43: 986–91.
- Whitehouse PJ, Hedreen JC, White CL 3rd, Price DL. Basal forebrain neurons in the dementia of Parkinson disease. *Ann Neurol* 1983; 13: 243–8.
- Rinne JO, Rummukainen J, Paljarvi L, Rinne UK. Dementia in Parkinson's disease is related to neuronal loss in the medial substantia nigra. *Ann Neurol* 1989; 26: 47–50.
- Harding AJ, Halliday GM. Cortical Lewy body pathology in the diagnosis of dementia. *Acta Neuropathol (Berl)* 2001; 102: 355–63.
- Hughes AJ, Daniel SE, Blankson S, Lees AJ. A clinicopathologic study of 100 cases of Parkinson's disease. *Arch Neurol* 1993; 50: 140–8.
- Jellinger KA. Morphological substrates of dementia in parkinsonism. A critical update. *J Neural Transm* 1997 (Suppl); 51: 57–82.
- Renkawek K, Bosman GJ, de Jong WW. Expression of small heat-shock protein hsp 27 in reactive gliosis in Alzheimer disease and other types of dementia. *Acta Neuropathol (Berl)* 1994; 87: 511–9.
- Renkawek K, Bosman GJ, Gaestel M. Increased expression of heat-shock protein 27 kDa in Alzheimer disease: a preliminary study. *Neuroreport* 1993; 5: 14–6.
- Renkawek K, Stege GJ, Bosman GJ. Dementia, gliosis and expression of the small heat shock proteins hsp27 and alpha B-crystallin in Parkinson's disease. *Neuroreport* 1999; 10: 2273–6.
- Renkawek K, Voorter CE, Bosman GJ, van Workum FP, de Jong WW. Expression of alpha B-crystallin in Alzheimer's disease. *Acta Neuropathol (Berl)* 1994; 87: 155–60.
- McKeith IG, Galasko D, Kosaka K, Perry EK, Dickson DW, Hansen LA, Salmon DP, Lowe J, Mirra SS, Byrne EJ, Lennox G, Quinn NP, Edwardson JA, Ince PG, Bergeron C, Burns A, Miller BL, Lovestone S, Collerton D, Jansen EN, Ballard C, de Vos RA, Wilcock GK, Jellinger KA, Perry RH. Consensus guidelines for the clinical and pathologic diagnosis of dementia with Lewy bodies (DLB): report of the consortium on DLB international workshop. *Neurology* 1996; 47: 1113–24.
- Apaydin H, Ahlskog JE, Parisi JE, Boeve BF, Dickson DW. Parkinson disease neuropathology: later-developing dementia and loss of the levodopa response. *Arch Neurol* 2002; 59: 102–12.
- Kosunen O, Soyninen H, Paljarvi L, Heinonen O, Talasniemi S, Riekkinen PJ Sr. Diagnostic accuracy of Alzheimer's disease: a neuropathological study. *Acta Neuropathol (Berl)* 1996; 91: 185–93.
- Aarsland D, Ballard CG, Halliday G. Are Parkinson's disease with dementia and dementia with Lewy bodies the same entity? *J Geriatr Psychiatry Neurol* 2004; 17: 137–45.
- Luis CA, Barker WW, Gajjaraj K, Harwood D, Petersen R, Kashuba A, Waters C, Jimison P, Pearl G, Petito C, Dickson D, Duara R. Sensitivity and specificity of three clinical criteria for dementia with Lewy bodies in an autopsy-verified sample. *Int J Geriatr Psychiatry* 1999; 14: 526–33.
- Heyman A, Fillenbaum GG, Gearing M, Mirra SS, Welsh-Bohmer KA, Peterson B, Pieper C. Comparison of Lewy body variant of Alzheimer's disease with pure Alzheimer's disease: Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease, Part XIX. *Neurology* 1999; 52: 1839–44.

43. Cercy SP, Bylsma FW. Lewy bodies and progressive dementia: a critical review and meta-analysis. *J Int Neuropsychol Soc* 1997; 3: 179–94.
44. Lopez OL, Litvan I, Catt KE, Stowe R, Klunk W, Kaufer DI, Becker JT, DeKosky ST. Accuracy of four clinical diagnostic criteria for the diagnosis of neurodegenerative dementias. *Neurology* 1999; 53: 1292–9.
45. Verghese J, Crystal HA, Dickson DW, Lipton RB. Validity of clinical criteria for the diagnosis of dementia with Lewy bodies. *Neurology* 1999; 53: 1974–82.
46. Aarsland D, Cummings JL. Psychiatric aspects of Parkinson's disease, Parkinson's disease with dementia, and dementia with Lewy bodies. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 2004; 17: 111.
47. Pillon B, Dubois B, Ploska A, Agid Y. Severity and specificity of cognitive impairment in Alzheimer's, Huntington's, and Parkinson's diseases and progressive supranuclear palsy. *Neurology* 1991; 41: 634–43.
48. Jacobs DM, Marder K, Cote LJ, Sano M, Stern Y, Mayeux R. Neuropsychological characteristics of preclinical dementia in Parkinson's disease. *Neurology* 1995; 45: 1691–6.
49. Helkala EL, Laulumaa V, Soininen H, Riekinen PJ. Recall and recognition memory in patients with Alzheimer's and Parkinson's diseases. *Ann Neurol* 1988; 24: 214–7.
50. Ballard CG, Aarsland D, McKeith I, O'Brien J, Gray A, Cormack F, Burn D, Cassidy T, Starfeldt R, Larsen JP, Brown R, Tovee M. Fluctuations in attention: PD dementia vs DLB with parkinsonism. *Neurology* 2002; 59: 1714–20.
51. Pluck GC, Brown RG. Apathy in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002; 73: 636–42.
52. Lemke M. Depression und Morbus Parkinson – Klinik, Diagnose, Therapie. UNI-MED Verlag AG, Bremen, London, Boston, 2002.
53. Mahieux F, Fenelon G, Flahault A, Manificier MJ, Michelet D, Boller F. Neuropsychological prediction of dementia in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998; 64: 178–83.
54. Tiraboschi P, Hansen LA, Alford M, Sabbagh MN, Schoos B, Masliah E, Thal LJ, Corey-Bloom J. Cholinergic dysfunction in diseases with Lewy bodies. *Neurology* 2000; 54: 407–11.
55. Emre M, Aarsland D, Albanese A, Byrne EJ, Deuschl G, De Deyn PP, Durif F, Kulisevsky J, van Laar T, Lees A, Poewe W, Robillard A, Rosa MM, Wolters E, Quarg P, Tekin S, Lane R. Rivastigmine for dementia associated with Parkinson's disease. *N Engl J Med* 2004; 351: 2509–18.
56. Aarsland D, Laake K, Larsen JP, Janvin C. Donepezil for cognitive impairment in Parkinson's disease: a randomised controlled study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002; 72: 708–12.
57. Leroi I, Brandt J, Reich SG, Lyketsos CG, Grill S, Thompson R, Marsh L. Randomized placebo-controlled trial of donepezil in cognitive impairment in Parkinson's disease. *Int J Geriatr Psychiatry* 2004; 19: 1–8.
58. Aarsland D, Hutchinson M, Larsen JP. Cognitive, psychiatric and motor response to galantamine in Parkinson's disease with dementia. *Int J Geriatr Psychiatry* 2003; 18: 937–41.
59. Sano M, Stern Y, Marder K, Mayeux R. A controlled trial of piracetam in intellectually impaired patients with Parkinson's disease. *Mov Disord* 1990; 5: 230–4.
60. Marsh L, Lyketsos C, Reich SG. Olanzapine for the treatment of psychosis in patients with Parkinson's disease and dementia. *Psychosomatics* 2001; 42: 477–81.
61. Funfgeld EW, Baggen M, Nedwiedk P, Richstein B, Mistlberger G. Double-blind study with phosphatidylserine (PS) in parkinsonian patients with senile dementia of Alzheimer's type (SDAT). *Prog Clin Biol Res* 1989; 317: 1235–46.
62. Kiebertz K, McDermott M, Como P, Growdon J, Brady J, Carter J, Huber S, Kanigan B, Landow E, Rudolph A. The effect of deprenyl and tocopherol on cognitive performance in early untreated Parkinson's disease. Parkinson Study Group. *Neurology* 1994; 44: 1756–9.
63. Ehmann TS, Beninger RJ, Gawel MJ, Riopelle RJ. Depressive symptoms in Parkinson's disease: a comparison with disabled control subjects. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 1990; 3: 3–9.
64. Nilsson FM, Kessing LV, Sorensen TM, Andersen PK, Bolwig TG. Major depressive disorder in Parkinson's disease: a register-based study. *Acta Psychiatr Scand* 2002; 106: 202–11.
65. 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: 193–7.
66. Weintraub D, Moberg RJ, Duda JE, Katz IR, Stern MB. Effect of psychiatric and other nonmotor symptoms on disability in Parkinson's disease. *J Am Geriatr Soc* 2004; 52: 784–8.
67. Cubo E, Rojo A, Ramos S, Quintana S, Gonzalez M, Kompoliti K, Aguilar M. The importance of educational and psychological factors in Parkinson's disease quality of life. *Eur J Neurol* 2002; 9: 589–93.
68. Tandberg E, Larsen JP, Aarsland D, Cummings JL. The occurrence of depression in Parkinson's disease. A community-based study. *Arch Neurol* 1996; 53: 175–9.
69. Schrag A, Jahanshahi M, Quinn N. How does Parkinson's disease affect quality of life? A comparison with quality of life in the general population. *Mov Disord* 2000; 15: 1112–8.
70. Kuopio AM, Marttila RJ, Helenius H, Toivonen M, Rinne UK. The quality of life in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2000; 15: 216–23.
71. Anderson KE, Weiner WJ. Psychiatric symptoms in Parkinson's disease. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2002; 2: 303–9.
72. Leentjens AF, Lousberg R, Verhey FR. Markers for depression in Parkinson's disease. *Acta Psychiatr Scand* 2002; 106: 196–201.
73. Gotham AM, Brown RG, Marsden CD. Depression in Parkinson's disease: a quantitative and qualitative analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1986; 49: 381–9.
74. Cummings JL. Depression and Parkinson's disease: a review. *Am J Psychiatry* 1992; 149: 443–54.
75. Hamilton M. A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1967; 23: 56–62.
76. Montgomery SA, Asberg M. A new depression scale designed to be sensitive to change. *Br J Psychiatry* 1979; 134: 382–9.
77. Leentjens AF, Verhey FR, Lousberg R, Spitsbergen H, Wilmkink FW. The validity of the Hamilton and Montgomery-Asberg depression rating scales as screening and diagnostic tools for depression in Parkinson's disease. *Int J Geriatr Psychiatry* 2000; 15: 644–9.
78. Leentjens AF. Depression in Parkinson's disease: conceptual issues and clinical challenges. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 2004; 17: 120–6.
79. Naarding P, Leentjens AF, van Kooten F, Verhey FR. 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: 329–34.
80. Cummings JL. The Neuropsychiatric Inventory: assessing psychopathology in dementia patients. *Neurology* 1997; 48 (Suppl 6): S10–S16.
81. Burn DJ. Beyond the iron mask: towards better recognition and treatment of depression associated with Parkinson's disease. *Mov Disord* 2002; 17: 445–54.
82. Starkstein SE, Petracca G, Chmerinski E, Teson A, Sabe L, Merello M, Leiguarda R. Depression in classic versus akinetic-rigid Parkinson's disease. *Mov Disord* 1998; 13: 29–33.
83. Maricle RA, Nutt JG, Valentine RJ, Carter JH. Dose-response relationship of levodopa with mood and anxiety in fluctuating Parkinson's disease: a double-blind, placebo-controlled study. *Neurology* 1995; 45: 1757–60.
84. Leentjens AF, Van den Akker M, Metsemakers JF, Lousberg R, Verhey FR. Higher incidence of depression preceding the onset of Parkinson's disease: a register study. *Mov Disord* 2003; 18: 414–8.
85. Santamaria J, Tolosa E, Valles A. Parkinson's disease with depression: a possible subgroup of idiopathic parkinsonism. *Neurology* 1986; 36: 1130–3.
86. Starkstein SE, Berthier ML, Bolduc PL, Preziosi TJ, Robinson RG. Depression in patients with early versus late onset of Parkinson's disease. *Neurology* 1989; 39: 1441–5.
87. Tandberg E, Larsen JP, Aarsland D, Laake K, Cummings JL. Risk factors for depression in Parkinson disease. *Arch Neurol* 1997; 54: 625–30.
88. Brown R, Jahanshahi M. Depression in Parkinson's disease: a psychosocial viewpoint. *Adv Neurol* 1995; 65: 61–84.
89. Schrag A, Jahanshahi M, Quinn NP. What contributes to depression in Parkinson's disease? *Psychol Med* 2001; 31: 65–73.
90. 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: 669–77.
91. Leentjens AF, Marinus J, Van Hilten JJ, Lousberg R, Verhey FR. The contribution of somatic symptoms to the diagnosis of depressive disorder in Parkinson's disease: a discriminant analytic approach. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2003; 15: 74–7.
92. 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.
93. Okun MS, Watts RL. Depression associated with Parkinson's disease: clinical features and treatment. *Neurology* 2002; 58 (Suppl 1): S63–S70.
94. Poewe W, Lusinger E. Depression in Parkinson's disease: impediments to recognition and treatment options. *Neurology* 1999; 52 (Suppl 3): S2–S6.
95. Larsen JP, Tandberg E. Sleep disorders in patients with Parkinson's disease: epidemiology and management. *CNS Drugs* 2001; 15: 267–75.

96. Cannas A, Spissu A, Floris GL, Congia S, Saddi MV, Melis M, Mascia MM, Pinna F, Tuveri A, Solla P, Milia A, Giagheddu M, Tacconi P. Bipolar affective disorder and Parkinson's disease: a rare, insidious and often unrecognized association. *Neurol Sci* 2002; 23 (Suppl 2): S67–S68.
97. MacDonald AW 3rd, Cohen JD, Stenger VA, Carter CS. Dissociating the role of the dorsolateral prefrontal and anterior cingulate cortex in cognitive control. *Science* 2000; 288: 1835–8.
98. Kim E, Zvil AS, McAllister TW, Glosser DS, Stern M, Hurtig H. Treatment of organic bipolar mood disorders in Parkinson's disease. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1994; 6: 181–4.
99. Nissenbaum H, Quinn NP, Brown RG, Toone B, Gotham AM, Marsden CD. Mood swings associated with the "on-off" phenomenon in Parkinson's disease. *Psychol Med* 1987; 17: 899–904.
100. Jouvent R, Abensour P, Bonnet AM, Widlocher D, Agid Y, Lhermitte F. Antiparkinsonian and antidepressant effects of high doses of bromocriptine. An independent comparison. *J Affect Disord* 1983; 5: 141–5.
101. Rektorova I, Rektor I, Bares M, Dostal V, Ehler E, Fanfrdlova Z, Fiedler J, Klajblova H, Kulist'ak P, Ressler P, Svatova J, Urbanek K, Veliskova J. 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.
102. Reichmann H, Brecht MH, Koster J, Kraus PH, Lemke MR. Pramipexole in routine clinical practice: a prospective observational trial in Parkinson's disease. *CNS Drugs* 2003; 17: 965–73.
103. Lemke MR, Brecht HM, Koester J, Kraus PH, Reichmann H. Anhedonia, depression, and motor functioning in Parkinson's disease during treatment with pramipexole. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2005; 17: 214–20.
104. Charlton CG. Depletion of nigrostriatal and forebrain tyrosine hydroxylase by S-adenosylmethionine: a model that may explain the occurrence of depression in Parkinson's disease. *Life Sci* 1997; 61: 495–502.
105. Torack RM, Morris JC. The association of ventral tegmental area histopathology with adult dementia. *Arch Neurol* 1988; 45: 497–501.
106. Samii A, Nutt JG, Ransom BR. Parkinson's disease. *Lancet* 2004; 363: 1783–93.
107. Mayberg HS, Starkstein SE, Sadzot B, Preziosi T, Andrezejewski PL, Dannals RF, Wagner HN Jr, Robinson RG. Selective hypometabolism in the inferior frontal lobe in depressed patients with Parkinson's disease. *Ann Neurol* 1990; 28: 57–64.
108. Ring HA, Bench CJ, Trimble MR, Brooks DJ, Frackowiak RS, Dolan RJ. Depression in Parkinson's disease. A positron emission study. *Br J Psychiatry* 1994; 165: 333–9.
109. Jellinger K. Overview of morphological changes in Parkinson's disease. *Adv Neurol* 1987; 45: 1–18.
110. Menza MA, Palermo B, DiPaola R, Sage JJ, Ricketts MH. Depression and anxiety in Parkinson's disease: possible effect of genetic variation in the serotonin transporter. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 1999; 12: 49–52.
111. Doder M, Rabiner EA, Turjanski N, Lees AJ, Brooks DJ. Tremor in Parkinson's disease and serotonergic dysfunction: an 11C-WAY 100635 PET study. *Neurology* 2003; 60: 601–5.
112. Andersen J, Aabro E, Gulmann N, Hjelmsted A, Pedersen HE. Antidepressive 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.
113. Leentjens AF, Vreeling FW, Luijckx GJ, Verhey FR. SSRIs in the treatment of depression in Parkinson's disease. *Int J Geriatr Psychiatry* 2003; 18: 552–4.
114. Klaassen T, Verhey FR, Sneijders GH, Rozendaal N, de Vet HC, van Praag HM. Treatment of depression in Parkinson's disease: a meta-analysis. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1995; 7: 281–6.
115. Ghazi-Noori S, Chung TH, Deane K, Rickards H, Clarke CE. Therapies for depression in Parkinson's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; (3): CD003465.
116. Chung TH, Deane KH, Ghazi-Noori S, Rickards H, Clarke CE. Systematic review of antidepressant therapies in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2003; 10: 59–65.
117. Brandstadter D, Oertel WH. Depression in Parkinson's disease. *Adv Neurol* 2003; 91: 371–81.
118. Allain H, Schuck S, Mauduit N. Depression in Parkinson's disease. *Br Med J* 2000; 320: 1287–8.
119. Strang RR. Imipramine in treatment of Parkinsonism: a double-blind placebo study. *Br Med J* 1965; 2: 33–4.
120. Laitinen L. Desipramine in treatment of Parkinson's disease. A placebo-controlled study. *Acta Neurol Scand* 1969; 45: 109–13.
121. Cummings JL, Masterman DL. Depression in patients with Parkinson's disease. *Int J Geriatr Psychiatry* 1999; 14: 711–8.
122. Olanow CW, Watts RL, Koller WC. An algorithm (decision tree) for the management of Parkinson's disease (2001): treatment guidelines. *Neurology* 2001; 56 (Suppl 5): S1–S88.
123. Meara J, Hobson P. Sertraline for the treatment of depression in Parkinson's disease. *Mov Disord* 1998; 13: 622.
124. Burn DJ. Depression in Parkinson's disease. *Eur J Neurol* 2002; 9 (Suppl 3): 44–54.
125. Dell'Agnello G, Ceravolo R, Nuti A, Bellini G, Piccinni A, D'Avino C, Dell'Osso L, Bonuccelli U. SSRIs do not worsen Parkinson's disease: evidence from an open-label, prospective study. *Clin Neuropharmacol* 2001; 24: 221–7.
126. Hauser RA, Zesiewicz TA. Sertraline for the treatment of depression in Parkinson's disease. *Mov Disord* 1997; 12: 756–9.
127. Tesi 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: 986–9.
128. Ceravolo R, Nuti A, Piccinni A, Dell'Agnello G, Bellini G, Gambaccini G, Dell'Osso L, Murri L, Bonuccelli U. Paroxetine in Parkinson's disease: effects on motor and depressive symptoms. *Neurology* 2000; 55: 1216–8.
129. Lane RM. SSRI-induced extrapyramidal side-effects and akathisia: implications for treatment. *J Psychopharmacol* 1998; 12: 192–214.
130. Migliorelli R, Starkstein SE, Teson A, de Quiros G, Vazquez S, Leiguarda R, Robinson RG. SPECT findings in patients with primary mania. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1993; 5: 379–83.
131. Montastruc JL, Fabre N, Blin O, Senard JM, Rascol O, Rascol A. Does fluoxetine aggravate Parkinson's disease? A pilot prospective study. *Mov Disord* 1995; 10: 355–7.
132. Gony M, Lapeyre-Mestre M, Montastruc JL. Risk of serious extrapyramidal symptoms in patients with Parkinson's disease receiving antidepressant drugs: a pharmacoepidemiologic study comparing serotonin reuptake inhibitors and other antidepressant drugs. *Clin Neuropharmacol* 2003; 26: 142–5.
133. Richard IH, Kurlan R, Tanner C, Factor S, Hubble J, Suchowersky O, Waters C. Serotonin syndrome and the combined use of deprenyl and an antidepressant in Parkinson's disease. *Parkinson Study Group. Neurology* 1997; 48: 1070–7.
134. Lemke MR. Reboxetine treatment of depression in Parkinson's disease. *J Clin Psychiatry* 2000; 61: 872.
135. Lemke MR. Effect of reboxetine on depression in Parkinson's disease patients. *J Clin Psychiatry* 2002; 63: 300–4.
136. Normann C, Hesslinger B, Frauenknecht S, Berger M, Walden J. Psychosis during chronic levodopa therapy triggered by the new antidepressive drug mirtazapine. *Pharmacopsychiatry* 1997; 30: 263–5.
137. Steur EN, Ballering LA. Moclobemide and selegiline in the treatment of depression in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1997; 63: 547.
138. Moellentine C, Rummans T, Ahlskog JE, Harmsen WS, Suman VJ, O'Connor MK, Black JL, Pileggi T. Effectiveness of ECT in patients with parkinsonism. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1998; 10: 187–93.



Dr. med. Birgit Herting

1984–1992 Studium der Humanmedizin an der Medizinischen Universität Würzburg und Beginn der neurologischen Facharztausbildung am dortigen Universitätsklinikum; 1995 Wechsel an die Neurologische Universitätsklinik Dresden (Direktor: Prof. Dr. med. H. Reichmann), dort ab 2000 als Oberärztin, zuletzt als Leiterin der Neurologischen Poliklinik und des Koordinierungszentrums Ostdeutschland im Kompetenznetz Parkinson e. V. tätig; seit 08/2006 Chefärztin der Neurologischen Klinik am Diakonie-Klinikum Schwäbisch Hall gGmbH.

Schwerpunkte der klinischen und wissenschaftlichen Tätigkeit sind neurologische Bewegungsstörungen, insbesondere die Früh- und Differentialdiagnose von Parkinsonsyndromen und die Behandlung mit Botulinumtoxin.

Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere zeitschriftenübergreifende Datenbank

[Bilddatenbank](#)

[Artikeldatenbank](#)

[Fallberichte](#)

e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

[Bestellung e-Journal-Abo](#)

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

[Impressum](#)

[Disclaimers & Copyright](#)

[Datenschutzerklärung](#)