

Deprese u Parkinsonovy nemoci

Doc. MUDr. Irena Rektorová, Ph.D.

1. Neurologická klinika LF MU

FN u sv. Anny, Brno

MKN 10 klasifikace deprese

ZÁKLADNÍ PŘÍZNAKY DEPRESE

- 1) depresivní nálada
- 2) ztráta zájmů a radosti
- 3) snížená energie a aktivita, únavnost

PŘÍDATNÉ PŘÍZNAKY DEPRESE

- 4) ztráta sebedůvěry, sebepodceňování
- 5) pocity provinění a sebeobviňování
- 6) suicidální úvahy a chování
- 7) neschopnost rozhodování, soustředění a zpomalené myšlení
- 8) psychomotorická retardace nebo agitovanost
- 9) poruchy spánku
- 10) snížená či zvýšená chuť k jídlu

Research Review

Provisional Diagnostic Criteria for Depression in Parkinson's Disease: Report of an NINDS/NIMH Work Group

Laura Marsh, MD,^{1*} William M. McDonald, MD,² Jeffrey Cummings, MD,³ Bernard Ravina, MD,⁴ and the NINDS/NIMH Work Group on Depression and Parkinson's Disease

¹*Departments of Psychiatry and Neurology, Johns Hopkins University School of Medicine, Baltimore, Maryland, USA*

²*Department of Psychiatry and Behavioral Sciences, Emory University School of Medicine, Atlanta, Georgia, USA*

³*Departments of Neurology and Psychiatry, David Geffen School of Medicine at UCLA, Los Angeles, California, USA*

⁴*Department of Neurology, University of Rochester School of Medicine and Dentistry, Rochester, New York, USA*

**Deprese v rámci hybných fluktuací
= subsyndromální deprese**

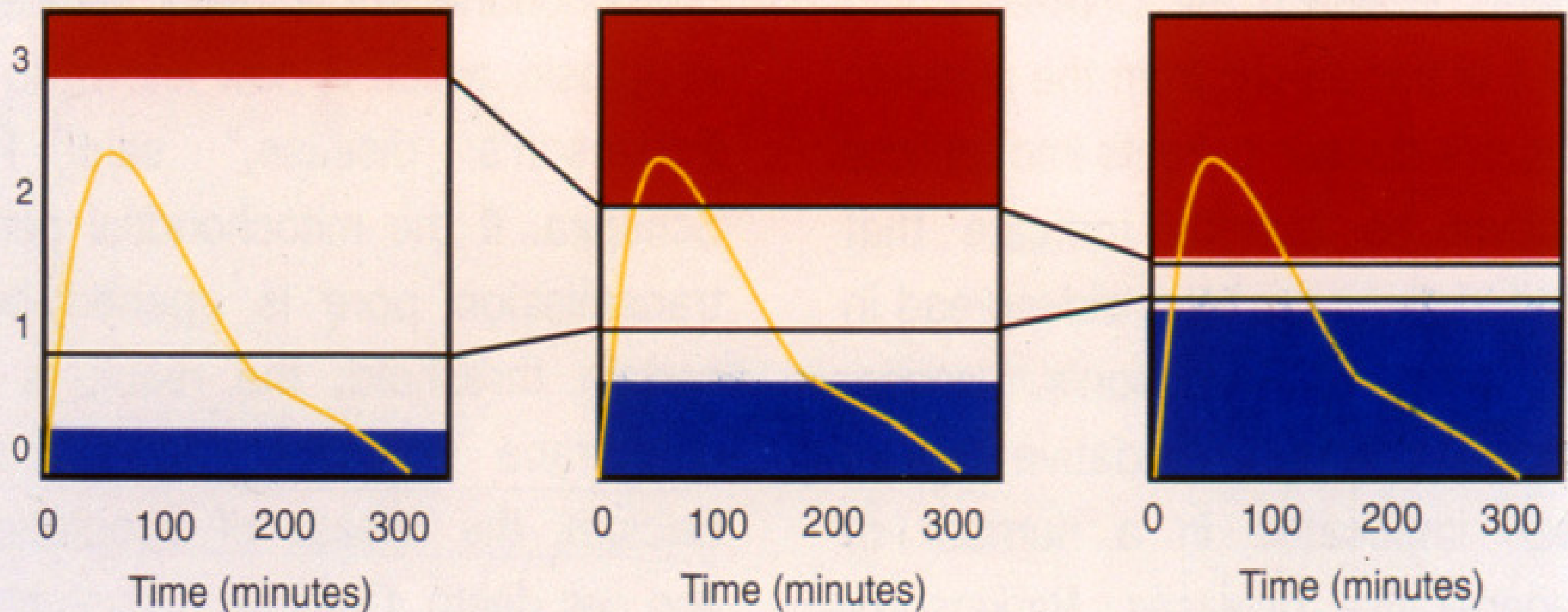
Effect of Disease Progression on Levodopa Therapeutic Window

Levodopa
($\mu\text{g/mL}$)

Early

Transitional

Late

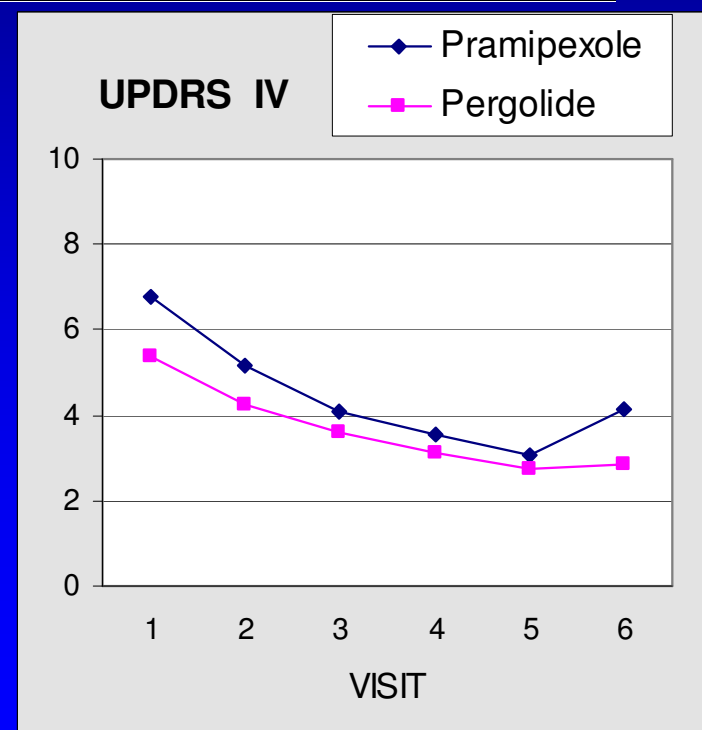
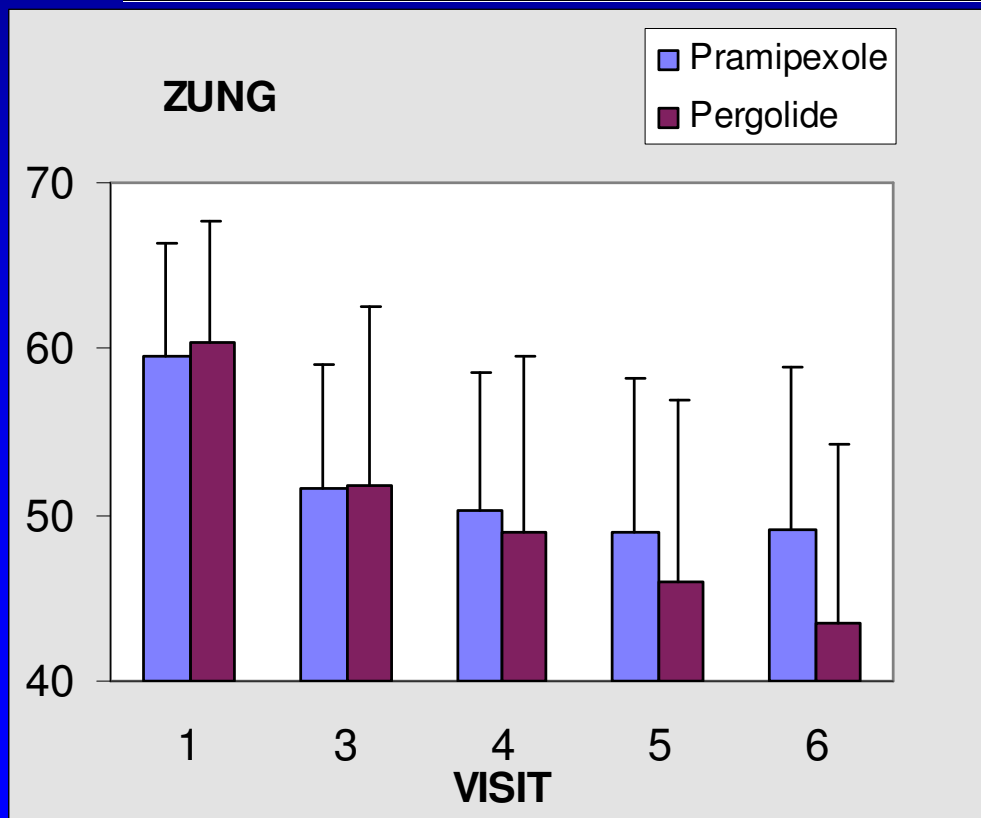


Wearing off (WO)

- **Zkracování efektu jednotlivých dávek (L-dopa)**
- Wearing-off se objevuje až u 50% pacientů léčených levodopou po dobu 2 let (Stacy, 2006)
- Posuzování stavu dle deníku hybného stavu, dle dotazníků
- **CAVE** fluktuace motorické, ale i nemotorické projevy fluktuací (psychické, senzitivní, autonomní)!

Pramipexol a pergolid v léčbě deprese u PN: ZUNG

Visit	I	SD	VI	SD
Pramipexole	59,6	6,7	49,5	9,8
Pergolide	60,4	7,3	43,4	10,8



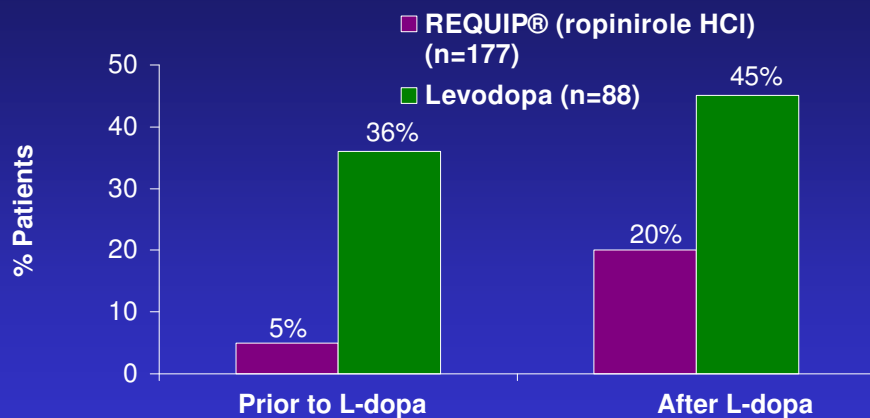
Rektorová et al., Eur J Neurol 2003

Teoretické výhody DA agonistů v léčbě PN

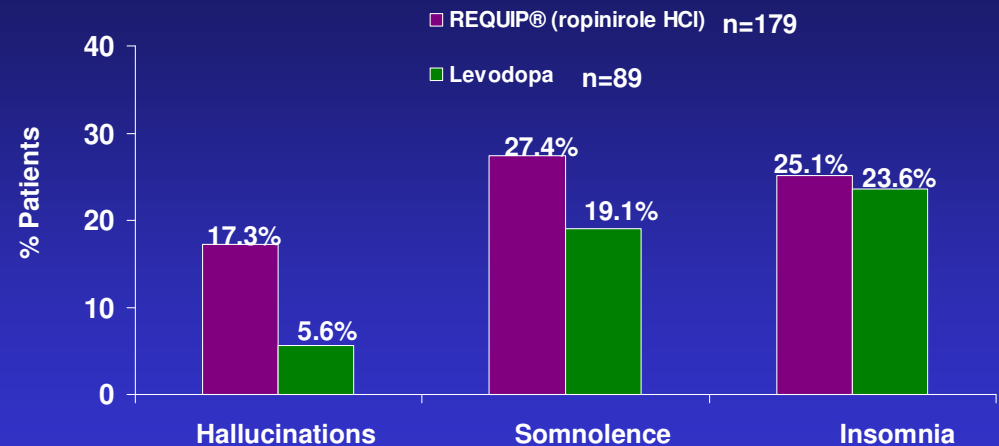
- Nedochází ke kompetici s AK v potravě (monoterapie)
- Většina agonistů má **delší poločas** účinku nežli L-dopa, nedosahují účinku L-dopa!!
- **Prevence rozvoje časných motorických komplikací**
- Různé možnosti aplikace – **nové lékové formy!**

Ropinirol: 5ti letá studie kontrolovaná placebem

Incidence of dyskinesias



Neuropsychiatric side effects



05/05/03-exp.

05/05/03-exp.

Rascol O et al. *N Engl J Med.* 2000;342:1489.

DA agonisté – dlouhodobé sledování

- **Pramipexol vs. L-dopa:** 4-letá studie, PPX méně fluktuací a dyskinezi, více zárazů, somnolence, otoků a nižší symptomatický efekt ve srovnání s L-dopa (*Holloway, 2004*)
- **Pramipexol vs. L-dopa:** 6-ti leté sledování ADL, celkový skóre v UPDRS: není rozdíl mezi oběma skupinami léčiv. PPX: méně hybných komplikací, zvýšená denní spavost ve srovnání s L-dopa (*Parkinson Study Group CALM Cohort Investigators, Arch Neurol 2009*)

Vedlejší účinky DA agonistů

- **Běžné** : nausea, vomitus, OH, **psychiatrické komplikace**, zácpa, únava, **zvýšená denní spavost, otoky DKK**
- *Vzácné* : *retroperitoneální a pleurální fibrosa, kardiální valvulopatie (primární regurgitace)*
- **ICD: porucha kontroly impulsů**

Inhibitory COMT

- Inhibice 3-*O*-methyldopa (3-OMD)
- Zvyšují biologickou dostupnost L-dopa
- Prodlužují efekt L-dopa
- Indikován u pacientů s “wearing off”

Kurth et al. *Neurology*. 1997;48:81-87.

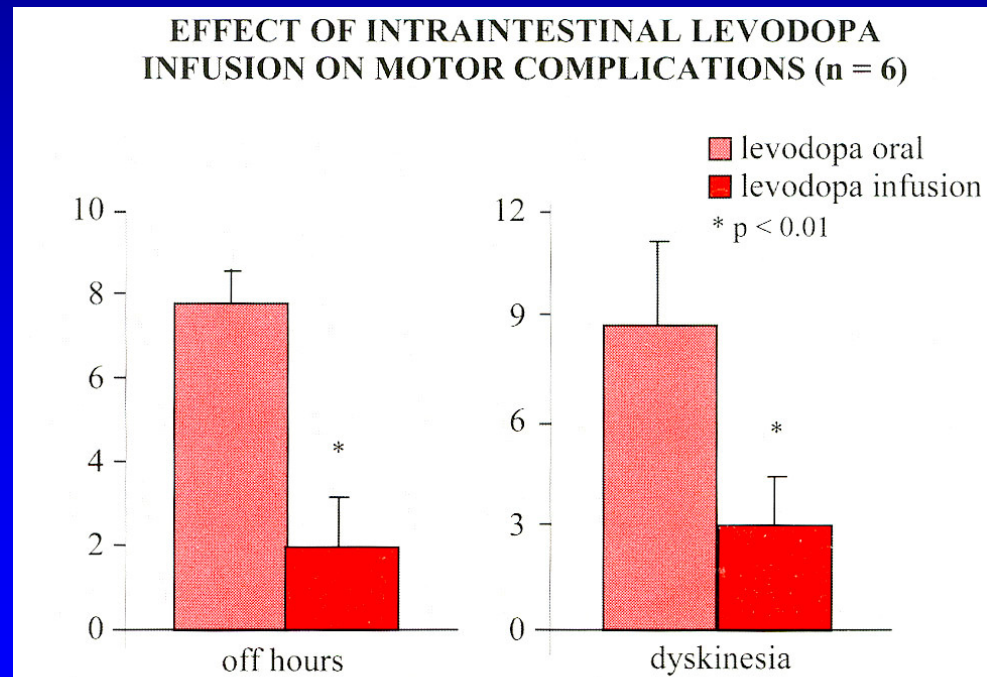
Nutt. *Adv Neurol*. 1996;69:493-496.

Rajput et al. *Neurology*. 1997;49:1066-1071.

Rinne et al. *Neurology*. 1998;51:1309-1314.

L-dopa infuze

- PEG: kontinuálně intrajejunálně (Duodopa)



Dyskinesia scores are based on questions 32–34 on the Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS).

Source: Stocchi F, et al. Arch Neurol 2005;62:905–910.

L-dopa - motorické komplikace: chirurgie PN, ale POZOR deprese!!

Chronická stimulace ncl. subthalamicus (DBS)

- PN s pozdními motorickými komplikacemi resistantními na dostupnou medikaci (s výjimkou komplikací, které neodpovídají na dopaminergní terapii)
- Dobrá **responsibilita na L-DOPA** (pozitivní L-DOPA test – pokles UPDRS motorického skóre o 33 %)
- **Nepřítomnost afektivní, psychotické a/nebo kognitivní poruchy**
- **Věk do 70 let**
- **Normální nálezn na MR mozku**

Deprese u PN

- Prevalence **40%** (Cummings and Masterman, 1999)
- Lehká – středně těžká deprese
- Ztráta iniciativy a sebevědomí, dysfórie, iritabilita, smutek, suicidální myšlenky x pocit viny, sebeobviňování
- Anxieta, panické ataky

Deprese a kvalita života u PN

Movement Disorders
Vol. 17, No. 1, 2002, pp. 60–67
© 2001 Movement Disorder Society
Published by Wiley-Liss, Inc.
DOI 10.1002/mds.10010

Factors Impacting on Quality of Life in Parkinson's Disease: Results From an International Survey

The Global Parkinson's Disease Survey (GPDS) Steering Committee*

Abstract: Current management guidelines for the treatment of patients with Parkinson's disease (PD) are limited due to the lack of knowledge of factors that influence health-related quality of life (HRQL). To assess the HRQL of people with PD, and to systematically identify and evaluate those factors (other than disease severity and medication, which could have an impact), we undertook a cross-sectional, randomized selection, multicenter international survey of patients with PD, caregivers, and clinicians. Face-to-face interviews were conducted with subjects in six countries. Disease severity, medication, and other factors hypothesized to influence HRQL were assessed using a combination of specially developed questionnaires and validated instruments including the Parkinson's Disease Questionnaire-39 (HRQL), Hoehn and Yahr Stage (disease severity), and Beck's Depression Inventory (BDI; depression). Multiple linear regression models were used to demonstrate whether the factors investigated contribute significantly to HRQL. The results obtained indicated that Hoehn and Yahr

stage and medication explained only 17.3% of the variability in HRQL of patients with PD, although both were significant ($R^2 = 0.173$, $P < 0.05$). Other factors increased the explanatory power to adjusted $R^2 = 0.597$, with **BDI being the most significant predictor of variability in HRQL** (adjusted $R^2 = 0.582$; $P < 0.001$), followed by **"Satisfaction with the explanation of the condition at diagnosis" and "Current feelings of optimism"** (both $P < 0.05$). These factors, in addition to disease severity and medication, **explain 59.7% of the variability in HRQL across the population**. In conclusion, depression (as measured by the BDI) in PD, "satisfaction with the explanation of the condition at diagnosis" and "current feelings of optimism" have a significant impact on HRQL. The completion of this initial analysis is the first step towards developing management guidelines that truly influence the HRQL of patients with PD. © 2001 Movement Disorder Society.

Key words: Parkinson's disease; quality of life; Beck's Depression Inventory

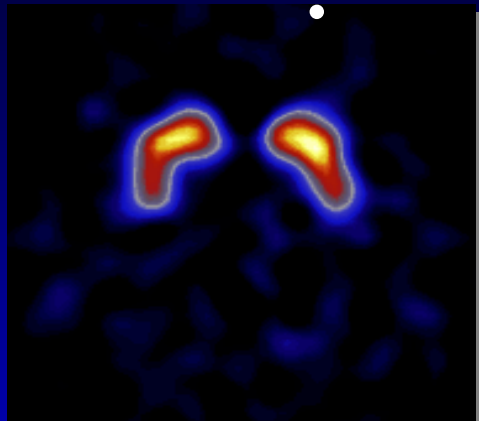
Schrag et al, 2000: **Deprese**, posturální instabilita, kognitivní deficit, tíže hybného postižení

Deprese u PN

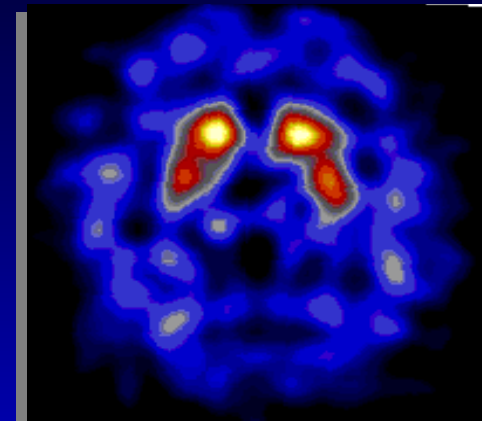
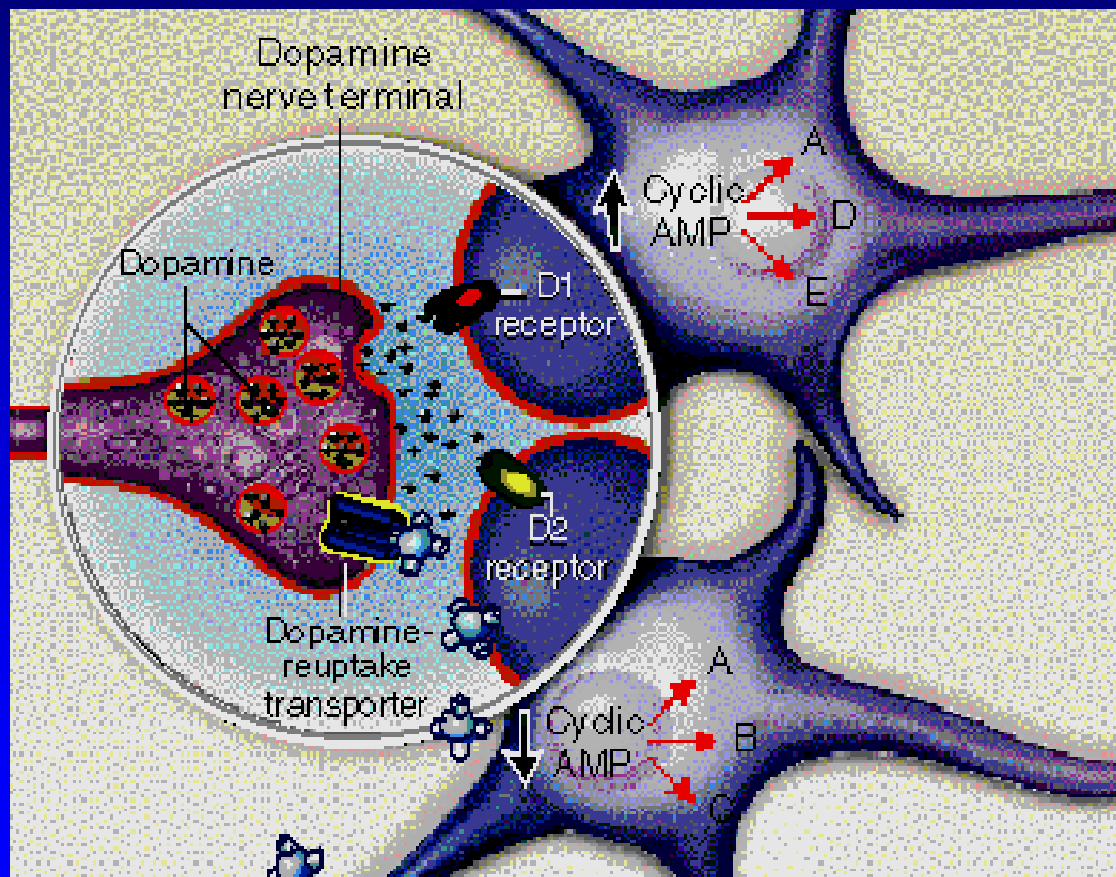
- Depresivní symptomy **předcházejí** rozvoji motorických symptomů PN ve 12-37% (Taylor et al., 1986; Shiba et al., 2000; Chaudhuri et al., 2005)
- **Nejasná korelace** mezi incidencí deprese a tíží motorického postižení PN/ délkou PN (Richard, 2000; Chaudhuri, 2006)

Parkinsonova nemoc

Dopaminergní synapse



**Pre-synaptický
dopaminový
transportní
ligand**



**Post-synaptický
D2 dopaminový
receptorový
ligand**

DaTSCAN

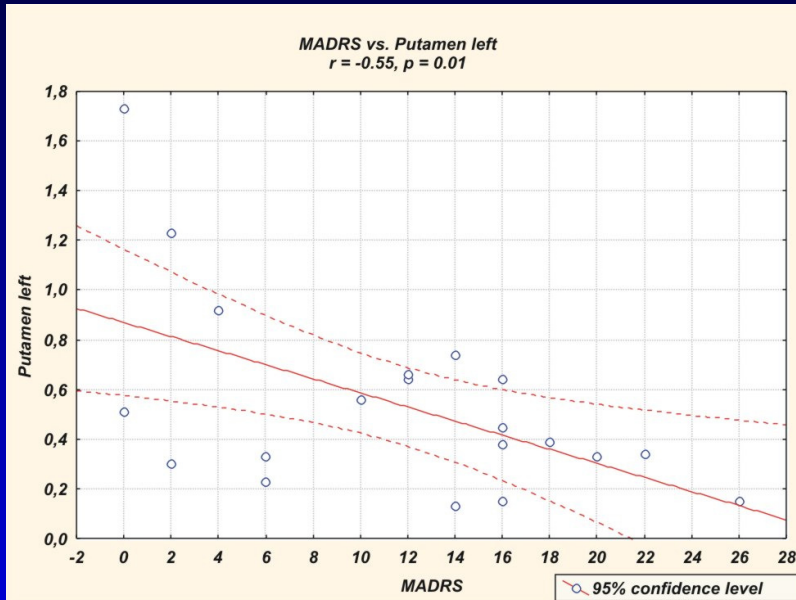
Zdravý dobrovolník



Pacient s PN



Vychytávání radiofarmaka DATSCAN koreluje s tíží depresivní symptomatiky!



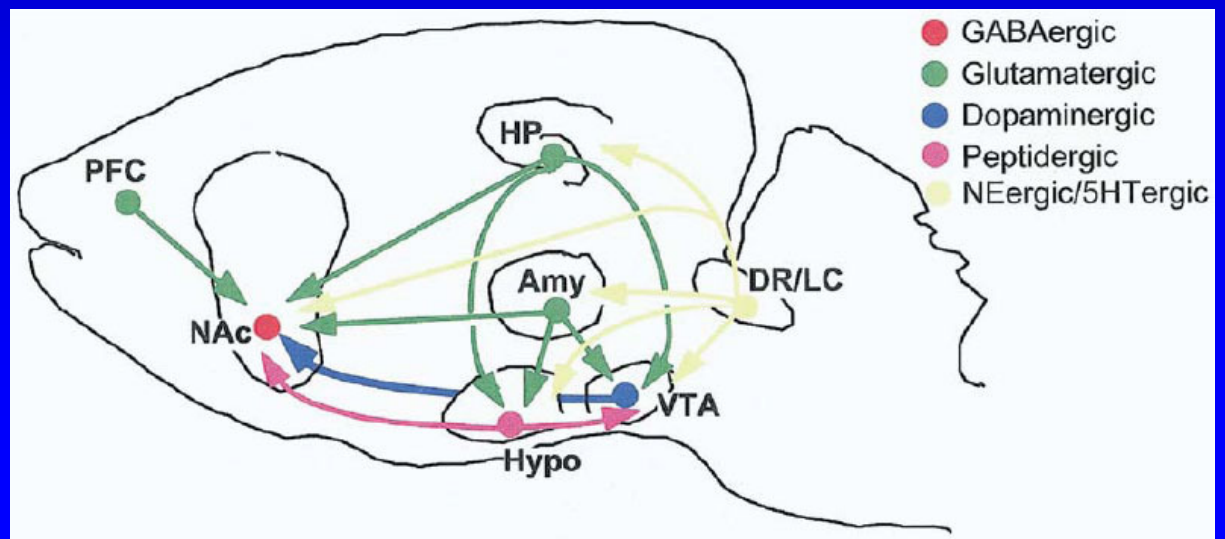
MADRS: závislá proměnná

	p-value			
Striatum_right	0.0113	–	–	–
Striatum_left	–	0.0053	–	–
Putamen_right	–	–	0.0151	–
Putamen_left	–	–	–	0.0026
LN_Disease duration	0.7425	0.4216	0.7360	0.3419
Age	0.4772	0.6886	0.5279	0.8841

Rektorová et al, Mov Disord 2008

Dopamin a depresivní symptomy u PN

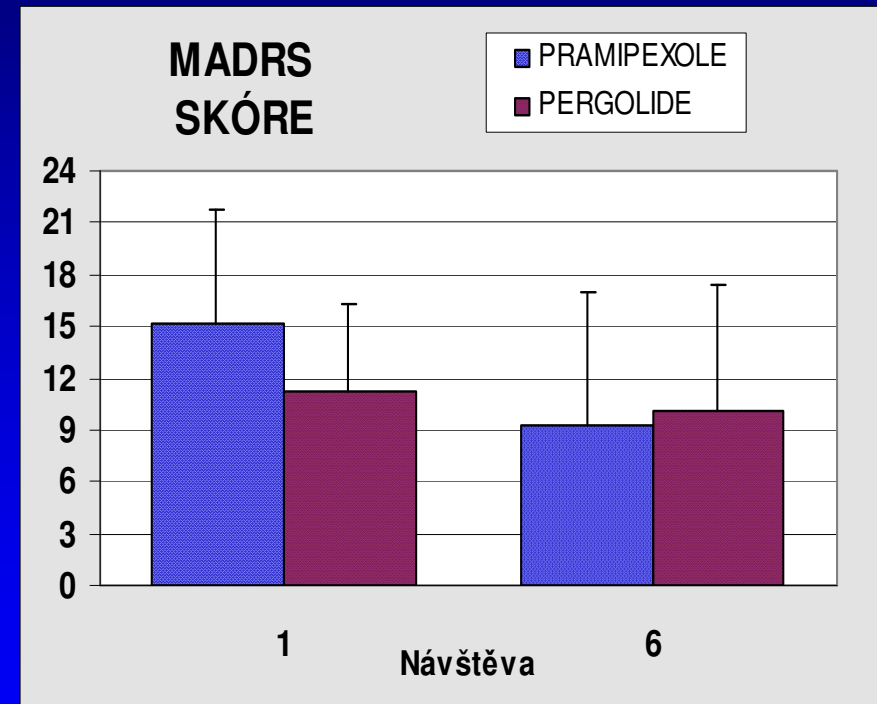
- **Fronto-subkortikální okruhy** (*Mayberg, 1994; Weintraub, 2005; Koerts, 2007*)
- **Mesokortikolimbický dopaminergní systém - “odměňování“ (D3 receptory)** (*Nestler and Carlezon, 2006*)



Pramipexol a Pergolid: osmiměsíční randomizovaná srovnávací studie u pacientů s pokročilou PN a mírnou nebo středně těžkou depresivní poruchou

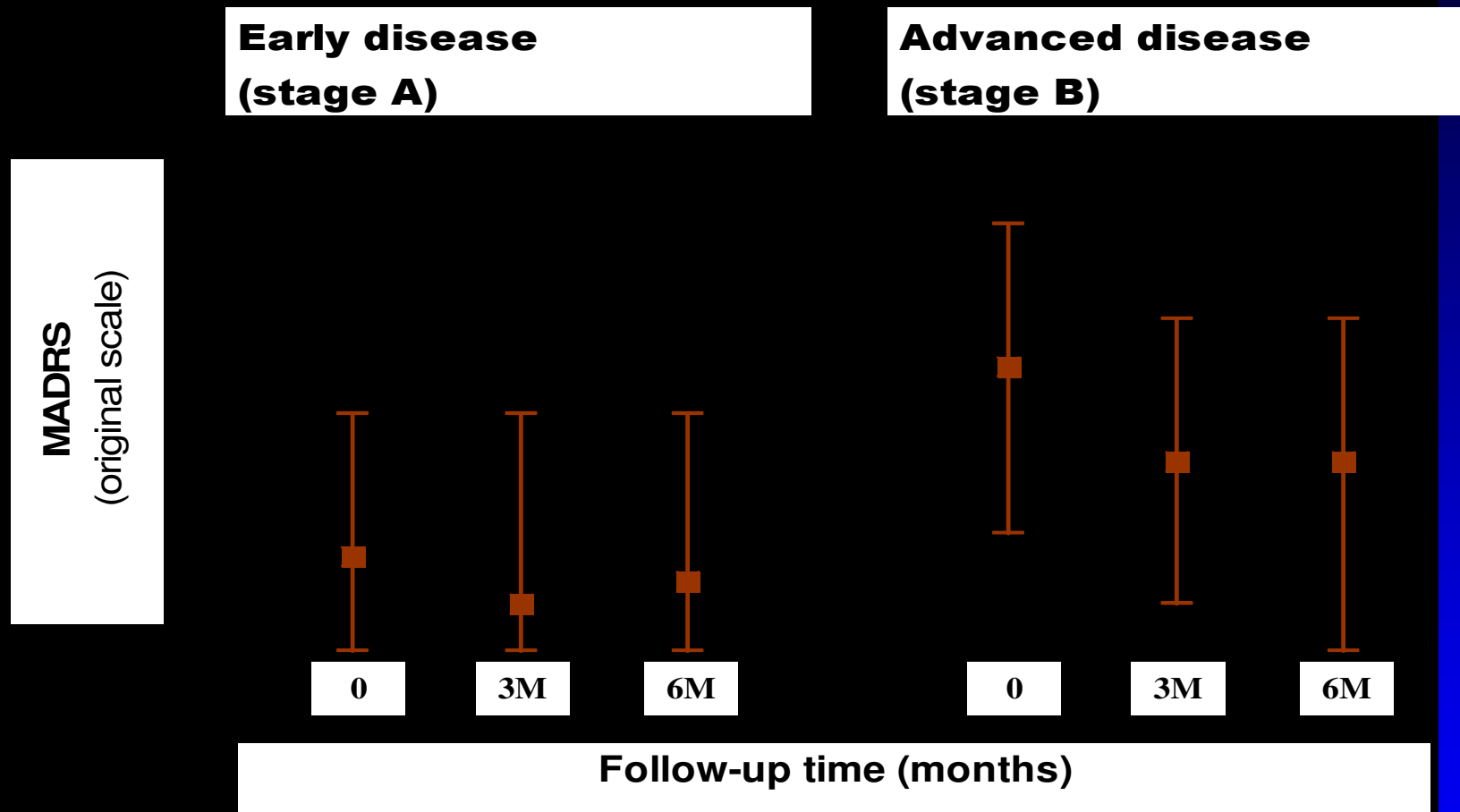
Návštěva	1	SD	6	SD
Pramipexol	15,11	6,62	9,28	7,68
Pergolid	11,25	5,01	10,06	7,28

Celkový průměrný pokles v MADRS skóre byl signifikantní pouze ve skupině užívající PRAMIPEXOL



Rektorová et al. Eur. J. Neurol. 2003, 10:399-406

Ropinirol – efekt na depresivní symptomy PN



0 x 3M: $p = 0.278$
0 x 6M: $p = 0.913$
3M x 6M: $p = 0.199$

0 x 3M: $p = 0.004$
0 x 6M: $p = 0.007$
3M x 6M: $p = 0.359$

Spearman's rank correlation of changes in values of scales

<i>N</i> = 44	RQ dosage	UPDRS III	HAMA	MADRS	PDSS	ESS
RQ dosage	1.00					
UPDRS III	0.368	1.00				
HAMA	0.141	0.143	1.00			
MADRS	0.131	0.226	0.442	1.00		
PDSS	-0.178	-0.179	-0.340	-0.362	1.00	
ESS	-0.005	0.129	-0.021	0.087	-0.141	1.00

P < 0.05

Pramipexole for the treatment of depressive symptoms in patients with Parkinson's disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial



Paolo Barone, Werner Poewe, Stefan Albrecht, Catherine Debieuvre, Dan Massey, Olivier Rascol, Eduardo Tolosa, Daniel Weintraub

Summary

Background Depression is common in patients with Parkinson's disease, but evidence on the efficacy of antidepressants in this population is lacking. Because depression in patients with Parkinson's disease might be related to dopaminergic dysfunction, we aimed to assess the efficacy of the dopamine agonist pramipexole for treatment of depressive symptoms in patients with Parkinson's disease.

Lancet Neurol 2010; 9: 573-80

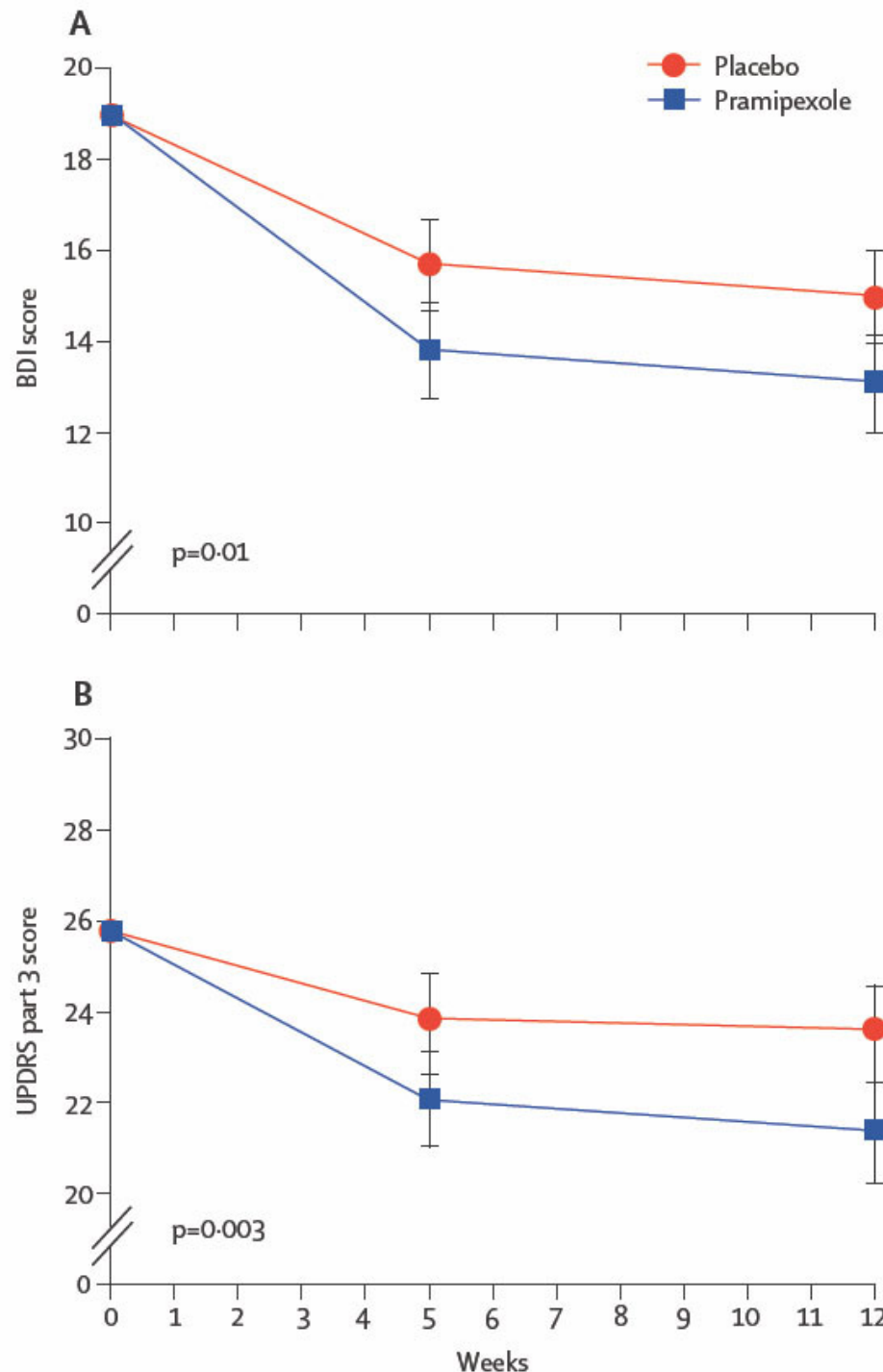
Published Online

May 10, 2010

DOI:10.1016/S1474-

4422(10)70106-X

- 12 týdnů, dvojitě slepá placebem kontrolovaná studie, 76 center, 287 pacientů bez motorických fluktuací, GDS ≥ 5 a UPDRS I ≥ 2
- **BDI, UPDRS III**

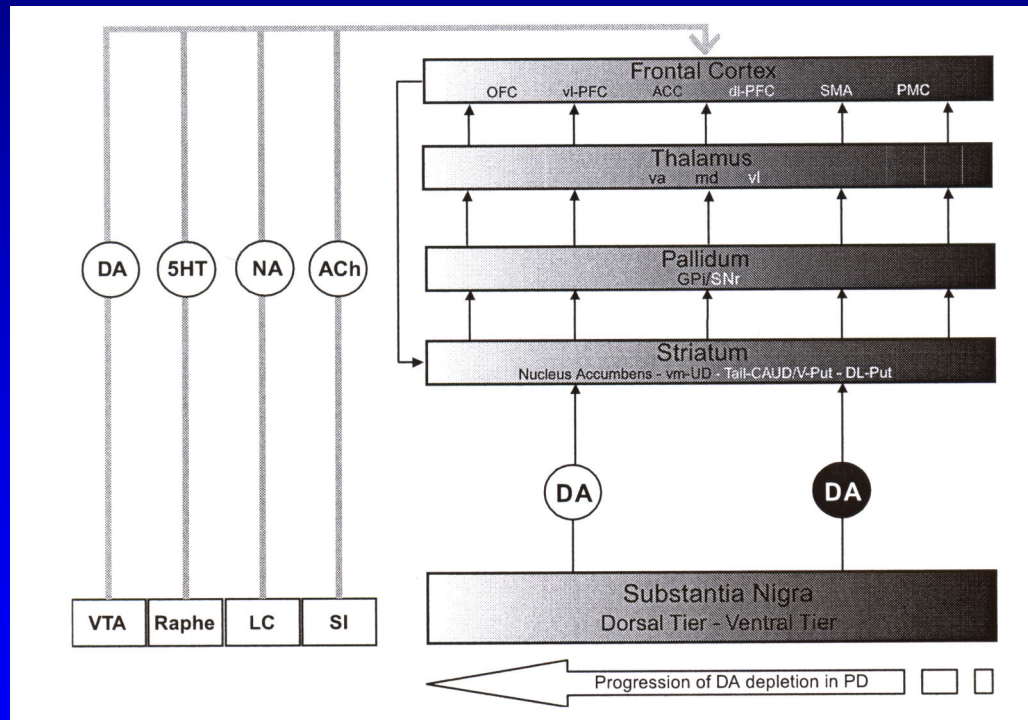


- Regresní analýza prokázala, že **80%** antidepresivního efektu pramipexolu způsobeno **přímým efektem na depresivní symptomy**

DA agonisté v léčbě depresivních symptomů u PN

- DA agonisté mají efekt na depresivní symptomy PN (pramipexol, ropinirol)
- První dvojité slepá studie s pramipexolem!!!

Parkinsonova nemoc: deficity v neurotransmitterových systémech



- Deprese u PN:
- **DA, 5HT, NA deficit**
(Burn, 2002; Remy et al., 2005)

Cools, 2006

Deprese - farmakoterapie

- **SSRI**
- TCA (nortriptylin: Nortrilen ®)
- Inhibitory MAO - A (moclobemid: Aurorix ®, Apo-Moclob ®)
- **Agonisté dopaminových receptorů !! (D2/D3)**
- Jiná (nová) antidepressiva (bupropion, reboxetine, nefazodon, venlafaxin, mirtazapin..)
- *Atypická antipsychotika*
- *ECT? rTMS?*

Přípravky SSRI - I

- **Citalopram:**

Apo-Cital ®, Apo-Citalopram ®, Cerotor ®, Cita ®, Citalec ®, Citalopram ®, Dalsan ®, Seropram ®, Pram ®, Zyloram ®

- **Fluoxetin:**

Apo-Fluoxetine ®, Deprex ®, Floxet ®, Fluoxin ®, Magrilan ®, Portal ®, Prozac ®

- **Paroxetin:**

Apo-Parox ®, Arketis ®, Parolex ®, Paroxetin ®, Remood ®, Seroxat ®

Přípravky SSRI - II

- **Sertralin:**

Adjuvin ®, Apo-Sertral ®, Asentra ®, Serlift ®, Setralin ®, Stimuloton ®, Zoloft ®

- **Fluvoxamin:**

Fevarin ®

- **Escitalopram:**

Cipralextm ®

Antidepressiva u PN: metaanalýzy SSRI

Results of included trials							
Trials	Active treatment	Baseline (L-Dopa)	Co-intervention (except L-Dopa)	Measurement tools	Results	Dropout (%)	Adverse effects (number of patients) of active treatment groups
Anderson et al. [12] (N = 22)	Nortriptyline (n = 22)	2.5–3.6 g	Anticholinergics	(1) Anderson scale ^a (2) Neurological signs	(1) Significant improvement at the end (p < 0.001) (2) A small improvement in nortriptyline group in the first arm (p value unknown) (3) No significant difference in clinical signs ^b	3 (14)	(1) Orthostatic hypotension (3) (2) Significantly lower mean systolic blood pressure
Rabey et al. [13] (N = 47)	Fluvoxamine vs. Amitriptyline (n : 20 vs. 27)	0.5 g	Not stated	HAM-D ^c	60% vs. 55% patients had 50% HAM-D reduction (p value unknown)	20 (43)	Confusion and visual hallucination (7 vs. 10) Tremor (1 vs. 0) Dry mouth and somnolence (0 vs. 1)
Wermuth et al. [14] (N = 37)	Citalopram (n = 18)	Not stated	Dopamine agonists Benzodiazepines	HAM-D, MES ^c UPDRS ^d	(1) No significant difference in depression scores (2) UPDRS: no significant difference	27 (73)	Dry mouth (1), palpitation (1), increased sweating (4), nausea and vomiting (3), diminished sexual desire (2), diarrhoea (1) ^e

^a N, total number of patients recruited to the trial. n, number of patients for whom data was provided by the authors.
^b Anderson Scale: a unique 0–3 points 31-item rating scale measuring depressive signs and symptoms, median scores was used.
^c Items included posture, gait, general motility, finer movements, rigidity, akinesia and tremor.
^d HAM-D = Hamilton Depression Rating score; MES = Melancholia Scale.
^e Unified Parkinson's disease Rating scale.
^f UKU Scale side effect scale used in acute phase, the listed side effects were more common than placebo.

- Nedostatek kontrolovaných studií

- Není signifikantní efekt oproti placebu

- PN – nižší efekt SSRI ve srovnání s pacienty s depresí bez PN??
Vyšší placebo efekt??

(Chung et al., 2003)

(Weintraub et al., 2005)

Biologické faktory deprese - noradrenalin

- Korelace mezi tíží deprese a vychytáváním C-RTI 32 v LC, mediál. thalamu, levém VS, pravé amygdale (Remy, 2003)
- **Nortriptylin, paroxetin**
versus placebo (Menza et al., 2008)

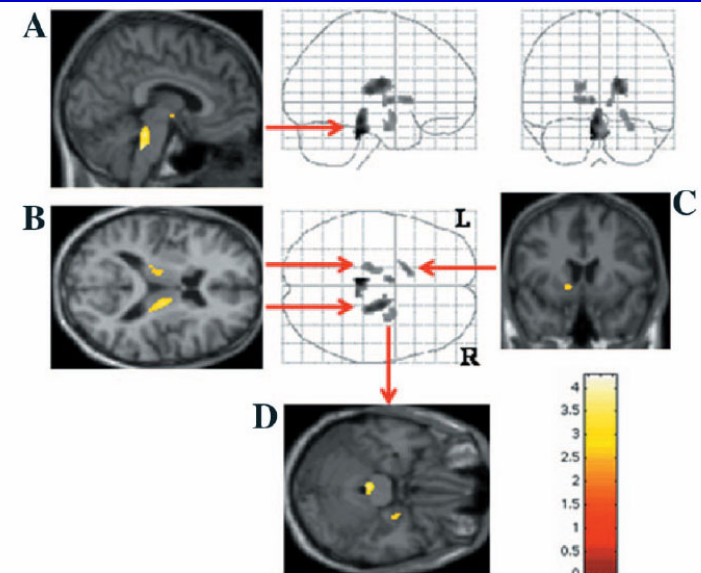
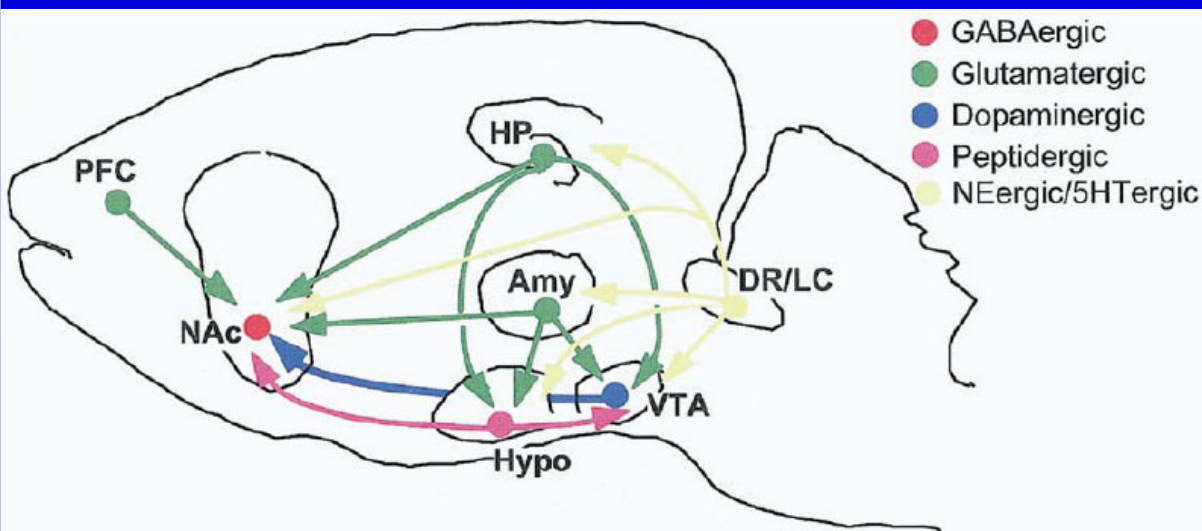


Fig. 2 Regions where there is a significant reduction ($P < 0.01$) of $[^{11}\text{C}]\text{RTI-32}$ binding in the depressed compared to non-depressed PD patients. The regions seen in the glass view are shown overlaid on a MRI: (A) locus ceruleus; (B) medial thalamus; (C) left ventral striatum; (D) right amygdala.

Deprese - farmakoterapie

- SSRI
- TCA (**nortriptylin: Nortrilen ®**)
- Inhibitory MAO - A (moclobemid: Aurorix ®, Apo-Moclob ®)
- **Agonisté dopaminových receptorů !! (D2/D3)**
- Jiná (nová) antidepressiva (bupropion, reboxetine, nefazodon, venlafaxin, mirtazapin..)
- *Atypická antipsychotika*
- *ECT? rTMS?*

Kombinované přípravky

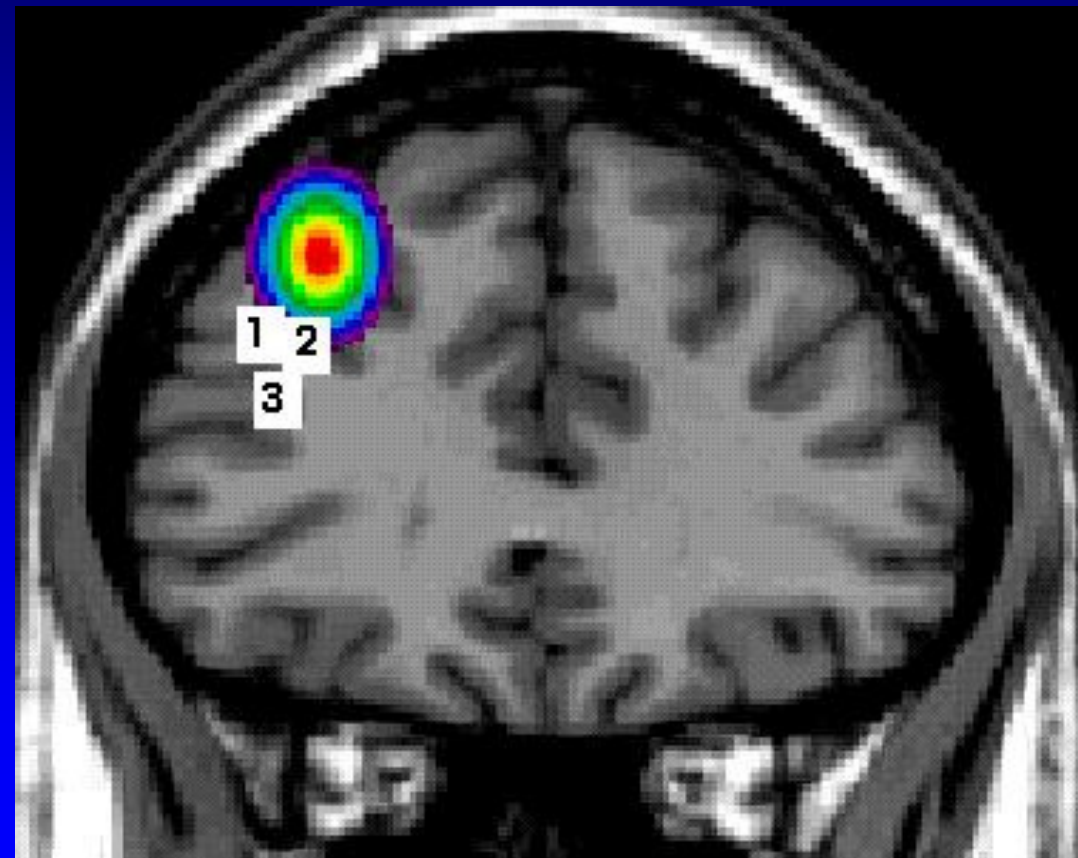
- **Mirtazapine:**

Esprital®, Mirtazapin ®, Calixta ®, Remeron
®, Mirzaten ®

- **Venlafaxine:**

Argofan ®, Efectin ®, Elify ®, Lafaxon ®,
Mollome, ® Olwexya ®, Velaxin ®, Venlafaxin
®

Magstim Super Rapid Stimulátor



Závěr

Deprese u PN:

- Významně ovlivňuje **kvalitu života**
- Má **vliv na prognózu onemocnění**
- Je **nedostatečně diagnostikována**
- **Včasná diagnostika a příslušná léčba významně ovlivní kvalitu života lidí s PN**