

P - a k t u e l l .

Informationen zu Morbus Parkinson und extrapyramidalen Bewegungsstörungen

Newsletter der Österreichischen Parkinson Gesellschaft

Konsensus-Statement

Parkinson-Demenz

Abdruck mit freundlicher Genehmigung der Medizin Medien Austria

Editorial

O. Univ.-Prof. Dr. Werner POEWE, Vorstand der Universitätsklinik für Neurologie, Anichstrasse 35, Innsbruck, Präsident der Österreichischen Parkinson Gesellschaft

Europäische und nordamerikanische epidemiologische Studien haben eine Prävalenz der Parkinson-Krankheit von 160 pro 100.000 gefunden. In Österreich dürften demnach bis zu 20.000 Menschen an Morbus Parkinson erkrankt sein. Dank verbesserter therapeutischer Möglichkeiten ist die Lebenserwartung von Parkinson-Patienten während der letzten Jahre deutlich gestiegen. Mit dem höheren Alter steigt jedoch das Risiko, zusätzlich an einer Demenz zu erkranken. In der klinischen Praxis wirft die Parkinson-Demenz eine Reihe von Fragen auf und stellt hohe Anforderungen an die behandelnden Spezialisten. In vielen Fällen ist ein umfassendes interdisziplinäres Management erforderlich, um sowohl Grunderkrankung als auch Demenzsyndrom optimal zu behandeln.

Im Gegensatz zur Pharmakotherapie der motorischen Symptome der Parkinson-Krankheit fehlten bisher Daten zu Wirksamkeit und Sicherheit medikamentöser Behandlungsversuche der Parkinson-Demenz. Erst in jüngster Zeit ist eine erste große multizentrische, randomisierte, kontrollierte Therapiestudie zur Parkinson-Demenz veröffentlicht worden, die eine Verbesserung von kognitiver Leistung, Verhaltensstörung, Halluzinose und psychotischen

Symptomen unter Therapie mit dem Cholinesterasehemmer Rivastigmin zeigte.

Vor diesem Hintergrund haben österreichische Experten – unter Patronanz der österreichischen Parkinson-Gesellschaft – den aktuellen Wissensstand zu Prävalenz, Klinik, Neuropathologie und Therapie der Parkinson-Demenz kritisch diskutiert und im vorliegenden Konsensus-Statement in kondensierter Form zusammengefasst.

Konsensus-Meeting am 13. Jänner 2005

unter der Patronanz der Österreichischen Parkinson Gesellschaft

Vorsitz: O. Univ.-Prof.

Dr. Werner Poewe

Univ.-Prof. DDr. Susanne
Asenbaum-Hanke

Univ.-Prof. Dr. Eduard Auff

Prim. Univ.-Prof. Dr. Thomas Brücke

Univ.-Prof. Dr. Peter Dal-Bianco

Univ.-Prof. DDr. Peter Fischer

Univ.-Prof. Dr. Willibald Gerschlagler

Prim. Dr. Josef Grossmann

OA Dr. Günter Hochschorner

Univ.-Prof. Dr. Kurt A. Jellinger

Dr. Regina Katzenschlager

Prim. Dr. Stefan Kopp

Prim. Univ.-Prof. Dr. Gunther Ladurner

Univ.-Prof. Dr. Josef Marksteiner

Univ.-Prof. Dr. Erwin Ott

Prim. Univ.-Doz. Dr. Michaela Pinter

Univ.-Prof. Dr. Walter Pirker

Prim. Univ.-Prof. Dr. Gerhard Ransmayr

OA Dr. Franz Schautzer

Prim. Univ.-Doz. Dr. Manfred
Schmidbauer

Univ.-Prof. Dr. Reinhold Schmidt

Prim. Univ.-Prof. Dr. Peter Schneider

Prim. Dr. Wolfgang Soukop

Prim. Dr. Dieter Volc

Univ.-Prof. Dr. Gregor Wenning

1. Prävalenz, klinisches Profil, Diagnostik und Risikofaktoren

Epidemiologische Untersuchungen zeigen, dass durchschnittlich 40 Prozent der von M. Parkinson betroffenen Patienten im Verlauf der Erkrankung eine Demenz entwickeln, wobei die Prävalenz stark altersabhängig ist. Die Parkinson-Prävalenz in der Population der

über 40-Jährigen beträgt 347/100.000, bei über 50-Jährigen 587/100.000 und in der Gruppe der über 65-Jährigen 1.500/100.000. Hochgerechnet auf die Bevölkerung in Österreich bedeutet dies, dass es zwischen 14.000 und 20.000 Parkinson-Patienten geben dürfte, wobei etwa 6.500 bis 8.000 davon an einer Demenz leiden. Das Durchschnittsalter von Patienten mit Parkinson-Demenz liegt etwa bei

72 Jahren, ganz ähnlich wie bei Patienten mit einer Demenz mit Lewy-Körperchen (74 Jahre). Insgesamt ist bei Parkinson-Patienten im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung das Risiko einer Demenz um den Faktor drei bis sechs erhöht. Demenz erhöht wiederum das Mortalitätsrisiko unter Patienten mit M. Parkinson. Über den Schweregrad der Demenz bei Parkinson-Patienten liefern →

epidemiologische Untersuchungen bislang allerdings nur wenige Angaben.

Diagnostik

Eine Schlüsselfrage in der Demenzdiagnostik lautet, ob durch Beeinträchtigung kognitiver Funktionen eine Behinderung des Patienten in Routinehandlungen eingetreten ist. Doch gerade bei Parkinson-Patienten ist diese Frage nicht einfach zu beantworten, da sich motorische und kognitive Behinderungen nicht leicht differenzieren lassen. So können längere Antwortlatenzen oder das »Tip of the tongue Phänomenon« eine Demenz vortäuschen. Auch eine depressive Pseudodemenz, delirante Zustände oder Vigilanzprobleme erschweren die Diagnose. Weiters sind Medikamenteneffekte, Komorbiditäten sowie kognitive Fluktuationen zu berücksichtigen. Die genannten diagnostischen Probleme können dazu führen, dass es unter Umständen geraume Zeit in Anspruch nimmt, bis die Diagnose einer Demenz eindeutig gestellt bzw. mit Sicherheit ausgeschlossen werden kann.

Schwierigkeiten in der Diagnostik der Parkinson-Demenz:

- Differenzierung motorischer und kognitiver Behinderung (Routinehandlungen)
- Pseudodemenz bei Bradyphrenie, Dysarthrie, Depression, Vigilanzproblemen und Delir
- Kognitive Fluktuationen
- Komorbiditäten
- Medikamenteneffekte (Parkinson-Med. etc.)

Im klinischen Profil ist eine Parkinson-Demenz durch frontal-exekutive Funk-

tionsstörungen, visuospatiale Funktionsstörungen sowie Gedächtnisstörungen und Bradyphrenie (Verlangsamung kognitiver Prozesse) gekennzeichnet. Die Patienten zeigen zudem häufig funktionell relevante Verhaltensstörungen und psychiatrische Symptome. Unter den Verhaltensstörungen stellt neben einer Antriebsminderung vor allem das so genannte dopaminerge Dysregulationssyndrom eine besondere Herausforderung dar.

Diagnostische Untersuchungen:

- Ausführliche Anamnese (Eigen- und Fremdanamnese, auch bezüglich Alltagsaktivitäten, tageszeitlicher Schwankungen, nächtlicher Symptomatik und Betreuungsaufwand, sowie Familienanamnese)
- Klinisch-neurologische Untersuchung sowie orientierende Untersuchung der höheren Hirnleistungen
- Demenzkriterien nach ICD 10 oder DSM IV
- Minimal State
- Laboruntersuchungen: Blutbild, Elyte, Leber- und Nierenfunktion, Schilddrüse, evt. inklusive Antikörper gegen Thyreoglobulin und Mikrosomen, Vitamin B12, Folat, ggf. TPHA, HIV, Blutgase
- CT oder MRI des Gehirns

Vergleiche zwischen Patienten mit Parkinson-Demenz und an M. Alzheimer Erkrankten zeigen, dass Erstere vor allem bei Tests der Wortflüssigkeit und konstruktiven Praxis schlechter abschneiden. Bei Alzheimer-Patienten ist dagegen die verbale Gedächtnisstörung deutlicher ausgeprägt.

Ergänzende Untersuchungen bei entsprechendem Verdacht bzw. diagnostischer Unklarheit sind:

- EEG
- Uhrentest
- CERAD (Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease), ADAS-cog
- Depressionsskalen (Beck-Depressionsinventar, Geriatrische Depressionsskala oder Montgomery-Asberg-Depressionsskala)
- Neuropsychiatrisches Inventar
- Alltagsaktivitätsskalen (z.B. Schwab-England-Skala, ADCS-ADL u.a.)

Differenzialdiagnostisch sind neben einer Demenz vom Alzheimer-Typ auch metabolische und medikamentöse Ursachen zu berücksichtigen. Weiters müssen hirngorganische Veränderungen wie eine subkortikale vaskuläre Enzephalopathie, frontotemporale Atrophie oder Hydrocephalus sowie andere neurodegenerative Erkrankungen klinisch und durch bildgebende Verfahren (MRI) ausgeschlossen werden (siehe Tabelle Seite 3).

Risikofaktoren

Als stärkste Risikofaktoren für die Entwicklung einer Parkinson-Demenz erweisen sich neben dem höheren Lebensalter das Alter zu Beginn der Erkrankung und die Krankheitsdauer. Ältere Parkinson-Patienten haben ein höheres Risiko, im Verlauf von fünf Jahren zusätzlich an Demenz zu erkranken: Während bei unter 70-Jährigen der Prozentsatz der dementen Patienten um acht Prozent zunimmt (von neun auf 17 Prozent), steigt er bei über 70-Jährigen im Verlauf von fünf Jah-

ren bereits um 25 Prozent (von 37 auf 62 Prozent).

Als Indikatoren für die Entwicklung einer Parkinson-Demenz können Akinese und Rigor gewertet werden; Tremor erweist sich dagegen als prognostisch günstig. Weitere Indikatoren, die auf ein höheres Demenz-Risiko bei der Parkinson'schen Erkrankung hinweisen, sind eine symmetrische, axial betonte Symptomatik, Amimie, Dysarthrie und reduzierte Wortflüssigkeit. Auch ein geringer L-Dopa-Effekt könnte auf ein erhöhtes Demenz-Risiko hindeuten.

Verschiedenen Studien zufolge sind darüber hinaus Halluzinationen, ein pharmakogenes Delir und Depression als Risikofaktoren zu werten; Ähnliches gilt für die motorische Behinderung und Komorbiditäten.

2. Neuropathologie

Neuropathologisch gehen kognitive Störungen bei M. Parkinson mit einer Dysfunktion subkortikal-kortikaler Neuronensysteme einher. Bei 95 bis 100 Prozent der Parkinson-Patienten sowie bei 100 Prozent der Patienten mit Demenz vom Lewy-Körper-Typ lassen sich kortikale Lewy-Körperchen nachweisen. Daneben bestehen meist limbische und kortikale neuritische Alzheimer-Pathologien mit Synapsenverlust. Die zentrale Frage in der Erforschung der Parkinson-Demenz ist jene nach den neuropathologischen Veränderungen: Bewirken Lewy-Körperchen, Alzheimer-Läsionen oder beides gemeinsam die kognitiven Veränderungen? Mit Hilfe der klinischen Diagnose alleine können heute 75 bis 85 Prozent aller Parkinson-Syndrome korrekt zugeordnet werden. Eine Untersuchung an 100 konsekutiv erfassten Patienten mit Parkinson und mittelschwerer bis schwerer Demenz (Minimalmental unter

20) zeigt, dass lediglich bei drei Prozent ein reines Lewy-Körper-Syndrom vom Hirnstammtyp vorlag.

Bei allen anderen wurden zusätzliche Pathologien gefunden. Auffällig ist, dass 45 Prozent der Patienten morphologisch einer Lewy-Körper-Demenz (DLK) zugeordnet werden mussten, bei einem weiteren Drittel bestehen zusätzlich schwere Alzheimer-Läsionen. Auch andere Untersuchungen bestätigen, dass bei Parkinson-Patienten mit schwerer Demenz häufig Alzheimer-Läsionen nachzuweisen sind. Vaskuläre Läsionen sind dagegen selten.

Parkinson und Alzheimer-Pathologie

Komorbidität zwischen schwerer Parkinson-Demenz und Alzheimer-Pathologien sind häufig. Für Patienten mit Alzheimer-Demenz wie auch für jene mit Parkinson-Demenz ist der Befall des cholinergen Systems typisch. Es kommt zu einem Abfall der Nerven-

zellzahlen im Ncl. basalis Meynert sowie zum Abfall cholinergischer Enzymaktivitäten in der Rinde bei Zunahme muskarinischer Rezeptoren. Diese Befunde könnten die Wirksamkeit cholinergischer Therapien bei Parkinson-Demenz erklären.

Bei Parkinson-Demenz scheint der Ausfall des cholinergen Systems noch deutlicher zu sein als bei M. Alzheimer. Das Ausmaß des Zellverlustes im cholinergen Ncl. basalis Meynert korreliert mit dem Schweregrad der Demenz sowie mit dem Ausmaß der motorischen Störungen.

Retrospektive Untersuchungen bestätigen, dass die mittlere Überlebensdauer von Parkinson-Patienten mit zusätzlichen schweren Alzheimer-Läsionen signifikant geringer ist als von Patienten ohne einen solchen neuropathologischen Befund (4,8 versus 11 Jahre). Die Hälfte aller Patienten mit Parkinson-Demenz hat gemäß neuropathologischen Kriterien eine DLK, →

Table:

Differenzialdiagnosen der Demenz bei Parkinson und der DLK

- Pharmakogene Psychose bei Parkinson-Krankheit
- Medikamentös induziertes Parkinsonoid (Neuroleptika, Metoclopramid, Ca-Antagonisten, Valproat, u.a.)
i. R. einer anderen demenziellen Erkrankung
- Alzheimer-Krankheit
- (Subkortikale) vaskuläre Enzephalopathie
(mit subkortikaler Gangstörung und Demenz)
- Gemischte (vaskuläre und degenerative) Demenz
- Frontotemporale Demenz mit Parkinson-Syndrom
- Metabolische und parainfektiose Enzephalopathie
(Elektrolytentgleisung, Vitamin-B12-Mangel, Hypothyreose, Leber- und Niereninsuffizienz u.a., Infekte)
- Hydrozephalus communicans (Normaldruckhydrozephalus)
- Progressive supranukleäre Parese
- Corticobasale Degeneration
- Hashimoto-Enzephalopathie
- Creutzfeldt-Jakob-Erkrankung

häufig kombiniert mit Alzheimer-Läsionen (Alpha-Synuclein, tau-Pathologie und A-beta-42). Morphologisch besteht weit gehende Ähnlichkeit zwischen Parkinson-Demenz und DLK.

Neuropathologie:

- Die Pathogenese der Parkinson-Demenz ist multifaktoriell.
- Kognitive Störungen bei M. Parkinson sind mit neuropathologisch unterschiedlichen Läsionen verbunden.

Die wichtigsten Schlüsselemente sind kortikale Lewy-Körper und Alzheimer-Pathologie. Die pathologischen Befunde stimmen weit gehend mit dem klinisch beobachteten Schweregrad der Demenz überein.

- Dysfunktionen monoaminerger subcorticaler-corticaler Projektionen sind an der Entstehung einer Parkinson-Demenz beteiligt.
- Eine noch in Gang befindliche wissenschaftliche Debatte setzt sich derzeit intensiv mit der gegenseitigen Beeinflussung von Alpha-Synuclein-Pathologie und Alzheimer-Pathologie und mit den pathogenetischen Beziehungen zwischen M. Parkinson, DLK und M. Alzheimer auseinander.

3. Parkinson-Demenz versus DLK: eine oder zwei Erkrankungen?

Die Demenz mit Lewy-Körperchen (DLK) ist neuropathologisch durch die 1923 von Lewy beschriebenen eosinophilen Einschlüsse charakterisiert. Die Lewy-Körperchen lassen sich mittels Alpha-Synuclein nachweisen, haben im Cortex allerdings eine andere Morpho-

logie als in der Substantia nigra. Sowohl bei der DLK als auch bei der Parkinson-Demenz ist das Kernsyndrom eine progressive Demenz mit ausgeprägter Aufmerksamkeitsstörung und visuospatialen Defiziten.

Zu den Leitsymptomen gehören eine fluktuierende Aufmerksamkeit und Schwankungen kognitiver Funktionen, rezidivierende visuelle Halluzinationen sowie das Parkinson-Syndrom.

Von Parkinson-Demenz wird dann gesprochen, wenn die Kriterien einer DLK erfüllt sind, das Parkinson-Syndrom jedoch ein Jahr oder länger vor Demenz-Beginn aufgetreten ist.

Vergleichsstudien liefern Hinweise auf ähnliche dopaminerge und cholinerge Defizite bei DLK und Parkinson-Demenz. Auch die frontotemporalen Atrophiemuster sowie die kortikale Lewy-Körper-Pathologie sind vergleichbar. Neurochemisch lassen sich bei beiden Erkrankungen ähnliche dopaminerge und cholinerge Defizite nachweisen. Ein Unterschied besteht jedoch in einer relativen Hochregulation striataler D2-Rezeptoren, die nur bei Parkinson-Demenz, nicht aber bei DLK besteht.

Genetik

Parkinson-Demenz und DLK treten im Rahmen familiärer Parkinson-Syndrome auf. Weiters ist Apolipoprotein epsilon4 bei beiden Syndromen gehäuft anzutreffen. Insgesamt sind die bisher vorliegenden Untersuchungsergebnisse aber nicht ausreichend, um eine gemeinsame genetische Basis von Parkinson-Demenz und DLK als gesichert ansehen zu können.

Klinisches Profil

Das klinische Spektrum beider Er-

krankungen ist überlappend. So gibt es hinsichtlich Fluktuationen der Aufmerksamkeit keine Unterschiede zwischen den beiden Krankheitsbildern. Weit gehende Übereinstimmungen finden sich auch bei motorischen Symptomen, wobei oft ein schlechteres L-Dopa-Ansprechen vorliegt als bei M. Parkinson ohne Demenz. Befunde zur orthostatischen Hypotonie liefern ebenfalls vergleichbare Ergebnisse bei Parkinson-Demenz und DLK.

Neuroimaging

Mittels bildgebender Verfahren wie CCT oder MRI lassen sich bei beiden Syndromen in ähnlichem Ausmaß okzipitale und frontotemporale Atrophien nachweisen.

Nuklearmedizinische Untersuchungen mittels SPECT und Dopamin-Transporter-Laganden (β-CIT, Dat-Scan) zeigen bei Parkinson-Demenz und DLK gleichartige Reduktionen der striatalen Bindung. Auch Perfusions-SPECT-Untersuchungen (z.B. mit Neurolite) zeigen bei beiden Syndromen ähnliche Befunde einer okzipitalen Hypoperfusion.

Parkinson-Demenz versus DLK:

- Komplettes Überlappen des klinischen Spektrums
- Unterscheidung durch zeitliches Auftreten der Demenz relativ zum Parkinson-Syndrom (>1 Jahr)
- Kein Unterschied in Dichte und Verteilung von Lewy-Körperchen bei Parkinson-Patienten mit früher versus später Demenz

Eine klinische Unterscheidung zwischen dem Bild der DLK und der Parkinson-Demenz ist nicht möglich. Die

Neuropathologie der beiden Krankheitsbilder ist weitgehend ident, sodass angenommen wird, dass es sich um eine zeitlich unterschiedliche Manifestation eines Spektrums von Proteinopathien oder Lewy-Körper-Erkrankungen handelt.

4. Moderne Behandlungskonzepte

Die pathophysiologische Basis der Parkinson-Demenz ist multifaktoriell. Neuronaler Zellverlust im Ncl. basalis Meynert mit nachfolgender kortikaler cholinerg Denervierung spielt eine zentrale Rolle. Klinikopathologische Studien haben eine gute Korrelation zwischen Ausmaß der cholinergen kortikalen Denervierung und des Schweregrades der Demenz etabliert. Zusätzlich zum kortikalen cholinergen Defizit spielt auch eine neuronale kortikale Lewy-Körper-Degeneration eine wichtige pathogenetische Rolle bei der Parkinson-Demenz. Außerdem finden sich bei der Mehrzahl der dementen Parkinson-Patienten neuropathologisch variable Ausprägungen einer begleitenden Alzheimer-Pathologie. Basierend auf Postmortem-Befunden von kortikaler cholinerg Denervierung bei relativ erhaltenen muscarinischen Rezeptoren haben eine Reihe von Studien die Wirkung einer Behandlung mit Cholinesterasehemmern sowohl auf die kognitive Leistung als auch auf Verhaltensstörungen von Patienten mit Parkinson-Demenz und DLK untersucht. Die erste multizentrische, plazebokontrollierte, randomisierte, prospektive Studie wurde mit Rivastigmin an Patienten mit DLK durchgeführt und zeigte bei einer durchschnittlichen Tagesdosis von 9 mg eine signifikant größere Verbesserung des Scores in einem neuropsychiatrischen Inventar im Vergleich zu Plazebo (McKeith et al. 2000).

Symptome wie Apathie, Angst, Verwirrtheit, Halluzinose und motorische Unruhe besserten sich in der Verumgruppe signifikant. Auch die kognitive Geschwindigkeit in einer computerisierten Testbatterie lag signifikant über Plazebo; im MMSE konnte eine nicht-signifikante Verbesserung festgestellt werden.

Express-Studie

In dieser bislang umfangreichsten Studie zum Einsatz von Cholinesterasehemmern bei Parkinson-assoziiert Demenz wurden 541 Patienten mit klinisch streng definierter Parkinson-Demenz über 24 Wochen randomisiert und doppelblind mit Rivastigmin (3 bis 12 mg pro Tag) oder Plazebo (2:1) behandelt. Hauptzielkriterien der Wirksamkeit waren Veränderungen im Score der ADAS-cog-Skala zwischen Studienbeginn und Woche 24 sowie die globale klinische Einschätzung von Veränderungen in kognitiver Leistung und Verhalten anhand des CGIC-Scores (Clinical Global Impression of Change) und der ADAS (Alzheimer Disease Assessment Scale).

Nach 24 Wochen zeigte sich ein statistisch hoch signifikanter Unterschied in den Score-Werten der kognitiven Subskala ADAS-cog zwischen den beiden Behandlungsarmen: In der ITT-Analyse zeigten die mit Rivastigmin behandelten Patienten eine Verbesserung von im Mittel 2,1 Punkten gegenüber einer Verschlechterung von im Mittel 0,7 Punkten in der Plazebogruppe ($p < 0,001$ – siehe Abbildung auf Seite 6). In der Analyse der globalen klinischen Veränderung nach ADASCGIC zeigte sich nach 24-wöchiger Behandlung ebenfalls ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Therapiegruppen hinsichtlich des prozentuellen Anteils der gebessert oder verschlechtert eingestuft

Patienten zugunsten von Rivastigmin ($p < 0,001$).

Auch in den sekundären Wirksamkeitskriterien dieser Studie zeigten sich durchwegs statistisch signifikante Vorteile in der Rivastigmin-Gruppe: Veränderungen im Score-Wert der Subskala für Alltagsaktivitäten ADCS-ADL, Verbesserungen der Scores im Neuropsychiatric Inventory (NPI-10), Verbesserungen im Sprachflüssigkeitstest und MMSE. Die mittlere Tagesdosis in dieser Studie betrug 8,7 mg Rivastigmin.

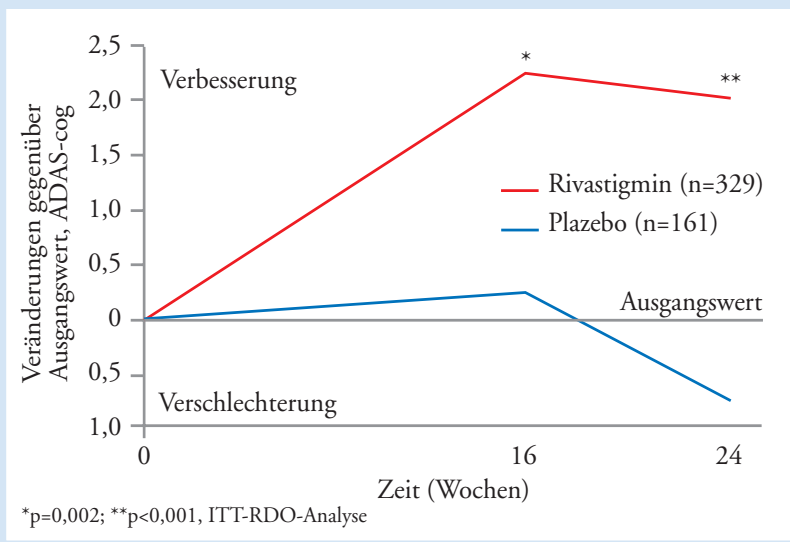
Gemessen an der Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS Teil III) kam es unter Rivastigmin zu keiner Verschlechterung der Parkinson-Symptome, allerdings berichteten signifikant mehr Patienten in der Rivastigmin-Gruppe als in der Plazebogruppe über Tremor als Nebenwirkung (9,9 versus 3,9 Prozent). Nebenwirkungsbedingte Studienabbrüche waren in der Rivastigmin-Gruppe mit 17 Prozent häufiger als in der Plazebogruppe mit 7,8 Prozent.

Die häufigsten Nebenwirkungen waren gastrointestinal mit Übelkeit (29 versus 11,2 Prozent) und Erbrechen (16,6 versus 1,7 Prozent).

Die Ergebnisse der EXPRESS-Studie belegen einen signifikanten Therapienutzen von Rivastigmin bei Parkinson-Demenz. Rivastigmin wird im Allgemeinen von Patienten mit Parkinson-assoziiert Demenz gut vertragen.

Hauptnebenwirkungen sind Übelkeit und Erbrechen, es kommt zu keiner Verschlechterung des Parkinson-Syndroms, aber Tremor kann als Nebenwirkung auftreten. Die Effektgröße auf kognitive Scores entspricht jener aus Therapiestudien bei M. Alzheimer. →

Abbildung:
Rivastigmin versus Placebo



Insgesamt sprechen die bislang vorliegenden Studienergebnisse für einen klinisch nützlichen Effekt von Cholinesterasehemmern bei milder bis mäßig ausgeprägter Parkinson-Demenz (MMSE nicht unter zehn). Klinische Verbesserungen umfassen globale kognitive Leistung, Reduktion von Halluzinationen, Psychose, Verwirrheitszuständen sowie motorischer Unruhe und Aggressivität. Letzteres kann mit einer deutlichen Entlastung von Angehörigen und Betreuern oder Pflegepersonal einhergehen. Aufgrund des Wirksamkeitsnachweises in zwei randomisierten plazebokontrollierten Studien kann für die praktische Therapie Rivastigmin (Exelon®) als Mittel erster Wahl für die Therapie der Parkinson-Demenz empfohlen werden. Die erforderlichen Tagesdosen liegen zwischen 3 und 6 mg zweimal täglich. Die Aufdosierung sollte in 3-mg-Schritten in vierwöchigem Abstand erfolgen. Donepezil ist bisher nur in einer kleinen plazebokontrollierten Cross-over-Studie über wenige Wochen Therapiedauer untersucht worden, wobei signifi-

fikante Verbesserungen im MMSE beobachtet werden.

Eine größere Phase-III-Studie ist noch nicht abgeschlossen. Die initiale Dosierung sollte bei 5 mg pro Tag liegen und bei Bedarf auf 10 mg gesteigert werden. Die bisherigen Studiendaten mit Galantamin sind bei der Parkinson-Demenz zu spärlich für praktische Therapieempfehlungen, und Daten zur Wirkung von Memantine auf die Parkinson-Demenz fehlen derzeit noch.

5. Halluzinose und Psychose beim M. Parkinson

Prävalenz und Risikofaktoren

Psychotische Erscheinungen wie Halluzinationen, illusionäre Verkennungen, Wahn oder Verwirrtheit haben in der Praxis große Auswirkungen auf Patienten und Angehörige. In Querschnittsberechnungen wurden bei bis zu 40 Prozent ambulanter Parkinson-Patienten psychotische Episoden in der Anamnese gefunden. Eine gleichzeitig bestehende Demenz ist nicht unbedingt Voraussetzung, erhöht jedoch das

Risiko für psychotische Symptome, wobei bei etwa 70 Prozent der Patienten mit Parkinson-Demenz zusätzlich psychotische Probleme auftreten. Psychotische Symptome können bereits früh im Krankheitsverlauf auftreten. Rezente Studien, die Dopaminagonisten und L-Dopa als Initialtherapie verglichen, zeigten psychotische Symptome bei bis zu 17 Prozent der Denovo-Parkinson-Patienten. Neben einem kognitiven Defizit und Depression werden auch Krankheitsdauer und höheres Alter – v. a. ein hohes Alter zu Krankheitsbeginn – als Risikofaktoren angesehen. Auch Schlafstörungen und ein akinetischrigider Typ korrelieren mit dem Auftreten psychotischer Symptome. Die Halluzinationen bei M. Parkinson sind meist visueller Natur und werden nicht in jedem Fall als bedrohlich erlebt. Die Einsicht in die Ursache bestimmt Verarbeitung und Coping. Das Auftreten psychotischer Symptome gilt als wichtiger Risikofaktor für eine Einweisung in stationäre Betreuung («Caregiver Distress») und geht mit erhöhter Mortalität einher.

Therapie der Psychose

Folgender Stufenplan wird empfohlen:

- Auslösende Faktoren beseitigen: Infektionen, Dehydratation, primäre Schlafstörungen
- Medikamentöse Faktoren berücksichtigen: Sedativa, Anxiolytika, anticholinerg wirksame Medikamente (Antidepressiva, Blase)
- Absetzen von Antiparkinsonmitteln mit hohem psychotogenem Risiko in folgender Reihenfolge:

- Anticholinergika
- Amantadin
- Selegilin
- Dopaminagonisten
- L-Dopa (+/- COMT-Hemmer)

Reichen die genannten Maßnahmen nicht aus, um die Symptome zu beherrschen, ist eine spezifisch gegen die Psychose gerichtete Therapie einzuleiten.

Klassische Neuroleptika (z.B. Haloperidol) sind bei M. Parkinson kontraindiziert!

Erfahrungen mit atypischen Neuroleptika aus der Schizophrenie-Therapie deuten darauf hin, dass sie nur in geringem Ausmaß extrapyramidale Nebenwirkungen auslösen.

Zum Einsatz von atypischen Neuroleptika bei Parkinson-Patienten mit psychotischen Symptomen gibt es bislang aber nur wenige Daten aus randomisierten Studien.

Clozapin führt zu einer signifikanten Verbesserung der Psychoseparameter; im UPDRS sind keine Verschlechterungen messbar. Aufgrund des Risikos einer Knochenmarksuppression (in ca. einem Prozent der Fälle) sind die empfohlenen Blutbildkontrollen unbedingt einzuhalten.

An weiteren Nebenwirkungen wurden Müdigkeit, Verwirrtheit, orthostatische Hypotension und Hypersalivation beobachtet.

Quetiapin führt in Verlaufsbeobachtungen bei bis zu 80 Prozent der Patienten zumindest teilweise zu Verbesserungen der psychotischen Symptome. Die Angaben über die Auswirkungen auf die Motorik sind unterschiedlich (keine bis zur Verschlechterung bei 32 Prozent der Patienten).

Eine Vergleichsstudie von Quetiapin

und Clozapin belegt eine signifikante Besserung in der BPRS (Brief Psychiatric Rating Scale) und der CGIC in beiden Armen ohne signifikanten Unterschied zwischen den Armen. Im UPDRS wurden keine signifikanten Änderungen beobachtet; unter Clozapin kam es allerdings zu einer leichten Besserung und unter höherer Quetiapin-Dosis zu einer leichten Zunahme der motorischen Symptome. Die Verträglichkeit dieser Substanzen ist vergleichbar.

Risperidon wurde bislang nur an geringen Fallzahlen untersucht, führt jedoch zu einer klinisch relevanten Verschlechterung des Parkinsonismus.

Olanzapin ist bei M.-Parkinson-assoziierten psychotischen Symptomen gut untersucht: Hinsichtlich einer Besserung im BPRS war in einer Studie kein Unterschied zwischen Placebo und Olanzapin messbar, es kam jedoch zu einer signifikanten und klinisch relevanten Verschlechterung der Parkinson-Symptome, die zum vorzeitigen Abbruch einer Studie führte.

So weit derzeit beurteilbar, ist das Risiko einer motorischen Verschlechterung am geringsten bei Clozapin, gefolgt von Quetiapin. Risperidon und Olanzapin gelten wegen der möglichen Induktion ausgeprägter motorischer Verschlechterung als kontraindiziert.

Rivastigmin führte in einer multizentrischen, randomisierten, placebokontrollierten Studie bei Patienten mit DLK zu einer signifikanten Besserung im NPI (Neuropsychiatric Inventory), vor allem bei den Parametern Apathie, Angst, Wahn, Halluzinationen und motorische Unruhe. Im UPDRS waren keine Veränderungen messbar. Mehrere offene Studien bei M. Parkin-

son belegen, dass mit Rivastigmin eine signifikante Besserung des »Caregiver Distress« erreicht wird, auch im NPI sind Verbesserungen feststellbar. Ein Ergebnis der großen, randomisiert-kontrollierten EXPRESS-Studie zeigte bei Halluzinationen eine signifikante Besserung im NPI auf Rivastigmin versus keine Änderung auf Placebo. Signifikant mehr Patienten zeigen zumindest eine Besserung um 30 Prozent im NPI auf Rivastigmin. Bei Patienten mit Halluzinationen fiel im Vergleich zu Patienten ohne Halluzinationen die Verbesserung im ADAS-cog deutlicher aus. Mit **Donepezil** liegen bisher erst zwei kleine randomisiertkontrollierte Studien vor, die eine signifikante Besserung kognitiver Funktionen, aber keine signifikante Änderung psychotischer Symptome zeigten. Motorische Verschlechterung trat nicht auf. Eine multizentrische randomisiertkontrollierte Studie untersucht derzeit diese Substanz bei der Parkinson-Demenz.

Eine Therapie mit Cholinesterasehemmern bei Patienten mit Parkinson-Demenz wirkt sich auch günstig auf die Beherrschung psychotischer Symptome aus und kann bei erhaltener Einsicht und fehlenden Verhaltensstörungen eine Behandlung mit Neuroleptika ersparen. Bei floriden psychotischen Symptomen und fehlender Krankheitseinsicht ist eine stationäre Behandlung und der Einsatz von atypischen Neuroleptika erforderlich (verzögerter Wirkeinsatz von Cholinesterasehemmern!), wobei sowohl Clozapin (Cave Agranulozytose-Risiko!) wie Quetiapin als Therapeutika erster Wahl gelten.

Das interdisziplinäre Management muss unter Anleitung erfahrener Parkinson-Spezialisten erfolgen!

Kongresskalender 2005

Mai 29-Juni 2, 2005

International Society of Posture and Gait Research 2005 – ISPGR XVIIth Conference. Marseille, France.

Contact:

Dr. Christine Assaiante,
INPC-CNRS, Marseille, France
TEL: +33 4 9116 4342
FAX: +33 4 9177 5084
E-mail: assaiant@dpm.cnrs-mrs.fr
or ispgr2005@atout-org.com
Web site: www.ispgr2005-org.com

Juni 5-9, 2005

16th International Congress on Parkinson's Disease and Allied Disorders. Berlin, Germany.

Contact:

CPO HANSER SERVICE GmbH,
Paulsborner Strasse 44,
D-14193 Berlin, Germany
TEL: +49-30-300-66 90;
FAX: +49-30-305-73 91;
E-mail: berlin@cpo-hanser.de;
Web site: www.parkinson-berlin.de

Juni 18-22, 2005-04-27

15th Meeting of the European Neurological Society

Contact:

ENS 2005, c/o AKM Congress Service,
P.O. Box Clarastrasse 57,
CH-4005 Basel, Switzerland
TEL:+41-61-686-77 11
FAX:+41-61-686-77 88
E-mail: info@akm.ch
Web site: www.ensinfo.com

September 9, 2005

Symposium über Gleichgewichts-, Bewegungs- und Gangstörungen

Contact:

Fr. Grillenberger, Neurologische Abteilung der OÖ Landes-Nervenklinik Wagner-Jauregg Linz, Austria
TEL:+43-732-6921-25701
FAX:+43-732-6921-25704
E-mail:
NeurologieSekr.wj@gespag.at
Web site: www.wagner-jauregg.at

September 17-21, 2005

9th European Federation of Neurological Societies Congress. Athens, Greece.

Contact:

EFNS, Neurological Hospital
Rosenhugel, Riedelgass 5, A-1130,
Vienna, Austria;
TEL: 43-1-880-00-270
FAX: 43-1-88-92-581
E-mail: headoffice@efns.org

September 25-28, 2005

130th Annual Meeting of the American Neurological Association. San Diego, CA, USA.

Contact:

American Neurological Association,
5841 Cedar Lake Road, Suite 204,
Minneapolis
TEL: +1-952-545-6284
FAX: +1-952-545-6073
E-mail: lorijanderson@msn.com
Web site: www.aneuroa.org

Oktober 13-15, 2005

Alpine Basal Ganglia Club, Graz, Austria.

Contact:

Evelyn Muik, Abteilung für Neurologie, Medizinische Universität Graz, Auenbruggerplatz 22, 8036 Graz, Austria.
TEL: +43-316-385-3136
FAX: +43316-325520
E-mail: evelyn.muik@meduni-graz.at
Web site: www.meduni-graz.at/neurologie/ABGC.htm

November 5-11, 2005

18th World Congress of Neurology. Sydney, Australia.

Web site: www.wcn2005.com

Das Konsensus-Meeting sowie der P-Aktuell Newsletter wurden durch NOVARTIS Pharma GmbH, Wien, unterstützt.

Impressum:

Herausgeber: Österreichische Parkinson Gesellschaft, Universitätsklinik für Neurologie, Anichstr. 35, 6020 Innsbruck, Fon: +43/512/504/3850, Fax: +43/512/504-3852 • Für den Inhalt verantwortlich: O.Univ.-Prof. Dr. W. Poewe, A.Univ.-Prof. Dr. G.K. Wenning, OÄ Dr. R. Katzenschlager • Editor: A.Univ.-Prof. Dr. G.K. Wenning, Univ.-Klinik für Neurologie, Anichstr. 35, A-6020 Innsbruck, Fon: + 43/512/504/3850, Fax: +43/512/504-3852, e-mail: gregor.wenning@uibk.ac.at; Co-Editor: R. Katzenschlager, Neurolog. Abteilung SMZ-Ost/Donauspital Wien, e-mail: regina.katzenschlager@chello.at • Konzeption: Helmut Haid, Bettelwurfstraße 2, A-6020 Innsbruck • Druck: Tiroler Repro, A-6020 Innsbruck • Mai 2005