

# P-aktuell.

Informationen zu Morbus Parkinson und extrapyramidalen Bewegungsstörungen

## Newsletter der Österreichischen Parkinson Gesellschaft

### Editorial

**Psychosen sind als wesentlicher Risikofaktor für kognitiven Abbau bzw. die Entwicklung einer Demenz bei der Parkinson-Krankheit etabliert. Sie haben darüber hinaus einen erheblichen Einfluss auf die Lebensqualität von Betroffenen und Angehörigen und sind der häufigste Grund für eine Pflegeheim-Einweisung von Parkinson-Patienten. Ihr Management ist immer noch eine der größten Herausforderungen in der Parkinson-Therapie, wenngleich sich international ein evidenz-basierter Algorithmus durchgesetzt hat.**

Dieser sieht stufenartig die Kontrolle akuter Auslöser, die Vereinfachung der Parkinson-Medikation inklusive Meiden Psychose-auslösender Medikamente und schließlich den Einsatz eines atypischen Neuroleptikums vor. Nach wie vor gilt Clozapin als einzige Substanz mit erwiesener Wirksamkeit in der

Therapie der Parkinson-Psychose, leider ist die alltägliche Anwendung aber wegen der erforderlichen Blutbildkontrollen nicht immer praktikabel. In diesen Fällen können psychotische Parkinson-Patienten trotz fehlender Level-I-Studienlage nicht selten erfolgreich mit Quetiapin behandelt werden. Re-

zente Daten sprechen bei Parkinson-Demenz-Patienten für eine begleitende Therapie mit Cholinesterasemern. Wir freuen uns, dass wir Professor Pirker gewinnen konnten, für diese Ausgabe von P-aktuell den State of the Art zur Parkinson-Psychose kritisch zusammenzufassen. Wir wünschen Ihnen ein Gutes Neues Jahr und vorausblickend können wir Ihnen schon jetzt interessante Themen für 2009 zusichern. Wir freuen uns über Ihre Rückmeldungen.

*Univ.-Prof. Dr. G. Wenning  
Priv.-Doz. Dr. R. Katzenschlager*

## Klinik und Therapie der Parkinson-Psychose State of the Art-Review

*Ao. Univ.-Prof. Dr. Walter PIRKER (Universitätsklinik für Neurologie, Wien),  
Priv.-Doz. Dr. Regina KATZENSCHLAGER (SMZ-Ost, Wien),  
Univ.-Prof. Dr. Gregor WENNING (Universitätsklinik für Neurologie Innsbruck),  
O. Univ.-Prof. Dr. Werner POEWE (Universitätsklinik für Neurologie Innsbruck)*

Die Einführung der L-Dopa-Therapie in den 70er Jahren führte zu einer deutlichen Besserung der Lebenserwartung von Parkinson-Patienten. Gleichzeitig brachte sie aber motorische Langzeitkomplikationen (on-off Fluktuationen und Dyskinesien) und nicht-motorische Komplikationen mit sich. Unter letzteren stellen psychotische Symptome eine der größten therapeutischen Herausforderungen dar. Sie limitieren den Einsatz von Parkinson-Medikamenten und führen damit indirekt häufig zu einer Verschlechterung der motorischen Parkinson-Symptomatik. Früh auftretende Halluzinationen stellen bei Patienten mit Parkinson-Syndrom einen wesentlichen Risikofaktor für einen kognitiven Abbau bzw. die Entwicklung einer Demenz dar. Psychotische Symptome haben einen erheblichen Einfluss auf die Lebensqualität von Betroffenen und Angehörigen und sind der häufigste Grund für eine Pflegeheim-Einweisung von Parkinson-Patienten.

### Prävalenz

Psychotische Symptome traten bei Parkinson-Patienten in der Vor-Dopa-Ära selten auf, meist im Zusammenhang mit einer Demenzentwicklung, schweren Depressionen oder sekundär im Rahmen von Exsikkose oder Infektionen. Nach Einführung von L-Dopa stieg die Prävalenz psychotischer Symptome als Nebenwirkung der dopaminergen Therapie und aufgrund der gesteigerten Lebenserwartung auf bis zu 40% an.

In einem großen ambulanten Kollektiv von Parkinson-Patienten mit einer mittleren Krankheitsdauer von neun Jahren fand sich für Halluzinationen eine Prävalenz von 40% innerhalb der letzten drei Monate und eine Lebenszeitprävalenz von 46% (1). Bei 25% der Patienten bestanden milde hallucinatorische Phänomene im Sinne von presence-Halluzinationen (Gefühl, dass eine Person im Raum anwesend ist),

passage-Halluzinationen (flüchtige visuelle Wahrnehmungen »vorbeihuschender« Personen, Tiere oder Gegenstände) oder illusionären Verkennungen. Nur 3% der Patienten berichteten spontan über diese milden Halluzinationen. Bei 22% der Patienten traten geformte visuelle Halluzinationen auf. Auch über diese berichteten nur 12% der Patienten spontan. Bei 10% der Patienten bestanden akustische Halluzinationen (1). Eine Populationsbasierte Studie aus Norwegen, in der psychotische Symptome allerdings nicht vergleichbar detailliert erfasst wurden, fand eine geringere Inzidenz von Halluzinationen und Psychose (2). Während die Prävalenz für psychotische Symptome in der Gesamtpopulation der Parkinson-Patienten 16% betrug, war sie für Patienten im Pflegeheim 42% (2).

### Klinik

Das Spektrum psychotischer Störungen beim M. Parkinson reicht von milden Halluzinationen bzw. illusionären Verkennungen mit völlig erhaltener Einsicht bis zu schwersten paranoiden Psy-

chosen, die wegen der dabei häufig erforderlichen starken Reduktion der Parkinson-Medikation zu einer bedrohlichen Verschlechterung der motorischen Parkinson-Symptomatik führen können (3). Visuelle Halluzinationen stellen die häufigste psychotische Störung bei Parkinson-Patienten dar. Geformte visuelle Halluzinationen bestehen in einfachen oder detailreichen, häufig farbintensiven Bildern von Menschen oder Tieren, seltener von Objekten. Bei vielen Patienten treten visuelle Halluzinationen bevorzugt in den Abend- und Nachtstunden bzw. bei reduzierter Beleuchtung auf. Die Dauer der einzelnen halluzinatorischen Episoden liegt meist zwischen wenigen Sekunden und einer halben Stunde. Neben visuellen Halluzinationen können akustische, taktile, olfaktorische und gustatorische Wahrnehmungen auftreten. Parkinson-Patienten mit akustischen Halluzinationen leiden meist auch an visuellen Halluzinationen. Akustische Halluzinationen treten zeitlich aber häufiger getrennt von visuellen Halluzinationen als gemeinsam mit ihnen auf (1, 4). Es handelt sich dabei um Stimmen, Musik oder verschiedene Geräusche. Die Stimmen sind bei der überwiegenden Zahl der Patienten neutral und verschieden vom Hören kommentierender oder befehlender Stimmen bei der Schizophrenie.

Visuelle und akustische Halluzinationen werden von Parkinson-Patienten ohne Demenz sehr häufig als solche interpretiert und vielfach als nicht bedrohlich wahrgenommen (Halluzinationen mit erhaltener Einsicht). Der Verlust der Einsicht in den irrealen Charakter von Halluzinationen erscheint bei vielen Patienten als gradueller Prozess. Patienten können die Einsicht verlieren und wiedererlangen oder teilweise einsichtig in den irrealen Charakter von Halluzinationen sein. Patienten mit schwerer Parkinson-Psychose leiden meist gleichzeitig unter einem Wahn und Halluzinationen, entweder bei klarem Bewusstsein oder in Zusammenhang mit Verwirrtheit und Agitation. Seltener tritt ein Wahn auf, ohne dass der Patient gleichzeitig unter vi-

suellen Halluzinationen leidet (5). Typisch sind ein schwerer Verfolgungswahn, in dem sich der Patient tödlich bedroht fühlt oder bestohlen wähnt, bzw. ein Eifersuchtswahn, der meist sexuelle Untreue des Partners zum zentralen Thema hat. Schizophrenie-typische Negativsymptome bzw. Schizophrenie-typische Denk- und Sprachstörungen treten dabei üblicherweise nicht auf. Ein Phänomen, das bei der Demenz mit Lewy Körperchen häufiger auftreten dürfte als beim Morbus Alzheimer und unlängst bei der Parkinson-Demenz beschrieben wurde, sind wahnhaft Missidentifizierungen von Personen, Orten oder Objekten. Diese Störungen dürften wie andere psychotische Symptome auf Therapie mit atypischen Neuroleptika ansprechen (6).

Von praktisch-klinischer Bedeutung ist die Unterscheidung von Parkinson-Psychose mit erhaltener Bewusstseinsklarheit und Verwirrheitszustand bzw. Delir. Schwere Verwirrheitszustände treten bei Parkinson-Patienten oft akut auf, sind häufiger durch äußere Einflüsse wie z.B. eine Exsikkose oder die zusätzliche Gabe einer anticholinerg wirkenden Medikation ausgelöst, und bedürfen daher einer anderen Therapie als die Psychose. Intermittierende leichte Verwirrheitszustände sind häufig Ausdruck von Aufmerksamkeits- und Vigilanzschwankungen, die bereits im Frühstadium einer Parkinson-Demenz auftreten können. Chronische Verwirrheitszustände treten in der Regel bei Patienten mit manifester Parkinson-Demenz auf.

## Verlauf

Psychotische Symptome treten beim M. Parkinson typischer Weise zehn oder mehr Jahre nach Krankheitsbeginn auf (3). Früh auftretende Halluzinationen sind ein Prädiktor für die Entwicklung einer Parkinson-Demenz oder können auf eine alternative Diagnose wie z.B. einen Morbus Alzheimer hinweisen. In anderen Fällen kann eine vorbestehende psychiatrische Erkrankung Grund für früh auftretende psychotische Symptome sein (3). Halluzinationen bleiben bei M. Parkinson,

wenn unbehandelt, meist ein chronisches Problem mit geringer spontaner Remissionsneigung. Patienten mit milden Halluzinationen entwickeln in der Zukunft in der Regel Halluzinationen mit Verlust der Einsicht oder einen Wahn. Das Absetzen neuroleptischer Therapie führt häufig zum Wiederauftreten von Halluzinationen oder der Psychose (7).

## Risikofaktoren

Wichtigster endogener Risikofaktor für das Auftreten einer Psychose ist das Vorliegen einer Parkinson-Demenz, die eng mit der Ausbreitung der Lewy-Körperchen-Pathologie vom Hirnstamm in das limbische System und den Cortex und der Degeneration cholinerg Projektionssysteme verknüpft ist. Halluzinationen können jedoch auch bei nicht-dementen Patienten auftreten. Als weitere unabhängige Risikofaktoren gelten das Patientenalter, die Dauer und die Schwere der Parkinson-Erkrankung und Depression (3). Schlaf-Wach-Rhythmusstörungen, nachlassende Sehschärfe und neuropsychiatrische Vorerkrankungen stellen weitere Risikofaktoren dar.

Als wichtigster äußerer Auslöser der Parkinson-Psychose gilt die medikamentöse Parkinson-Therapie. Auslösend kann prinzipiell jedes Parkinson-Medikament sein. Das Risiko für das Auftreten einer Psychose unter dopaminergischer Therapie ist dosisabhängig, wenngleich diese Dosis-Wirkungs-Beziehung komplex ist und nicht in allen Studien nachgewiesen werden konnte. Dopamin-Agonisten haben ein höheres Potential, psychotische Symptome auszulösen, als L-Dopa. Anticholinergika haben unter den Parkinson-Medikamenten das höchste Psychose-auslösende Potential, was die Bedeutung der cholinergen Degeneration für die Entwicklung psychotischer Symptome unterstreicht. Andere ZNS-wirksame Substanzen wie Antidepressiva können ebenfalls Psychosen auslösen. Dabei ist besonders an die anticholinerge Wirkkomponente tri- und tetrazyklischer Antidepressiva als möglicher Trigger zu denken. Ebenfalls psychotogen sind

zentral anticholinerg wirksame Blasenmedikamente, die gegen die beim fortgeschrittenen M. Parkinson häufige Detrusorhyperaktivität eingesetzt werden (z.B. Oxybutinin).

Weitere äußere Trigger einer Parkinson-Psychose sind interkurrente Infektionen wie Aspirationspneumonie oder Harnwegsinfekt, Exsikkose, metabolische oder endokrine Störungen, ein akutes Schädel-Hirn-Trauma, zerebrale Hypoxie oder akute zerebrovaskuläre Ereignisse. Dabei können insbesondere endokrine Auslöser wie eine Hyperthyreose oder ein Hyperparathyreoidismus leicht übersehen werden, wenn sie nicht mit typischen internistischen Symptomen einhergehen.

## Therapie der Parkinson-Psychose

Nicht jedes psychotische Symptom beim M. Parkinson bedarf einer spezifischen Therapiemaßnahme. Milde, intermittierend auftretende, für einen M. Parkinson typische Halluzinationen mit erhaltener Einsicht sind für den Patienten häufig nicht belastend, gelegentlich sogar bereichernd. Eine Therapie ist nicht zwingend erforderlich, die betroffenen Patienten sollten aber engmaschiger beobachtet werden, um frühzeitig eine Verstärkung der Halluzinose oder auch eine Demenzentwicklung zu erkennen. Die Therapie der floriden Halluzinose mit Verlust der Einsicht bzw. der paranoiden Psychose und akuter Verwirrheitszustände fußt auf der Erfassung äußerer Trigger, der Reduktion der Parkinson-Medikation, beginnend mit dem Absetzen adjuvanter Medikation, und dem Einsatz atypischer Neuroleptika (5) (Tabelle 1). Bei akutem Auftreten der Psychose sollte intensiv nach möglichen Auslösern (siehe oben) gesucht werden. Die Abklärung erfasst dabei eine Laboruntersuchung und bei begründetem Verdacht auf eine läsionelle Ursache eine Kontrolle der zerebralen Bildgebung. Identifizierbare Auslöser der Psychose sollten behandelt bzw. beseitigt werden. Generell ist auf adäquate Flüssigkeits- und Elektrolytzufuhr und eine Regu-

lierung des Schlaf-Wach-Rhythmus zu achten.

Anticholinerg wirksame Substanzen (Parkinson-Medikamente wie Biperiden, tri- und tetrazyklische Antidepressiva und zentral anticholinerg wirksame Urologika) sollten so weit wie möglich abgesetzt werden. Gegen die Detrusorhyperaktivität kann als Alternative das nur peripher wirksame Tropiciumchlorid eingesetzt werden. Auch neuere Antidepressiva können gelegentlich eine Psychose auslösen. Bei Patienten mit psychotischer Depression können Antidepressiva offenen Beobachtungen nach dagegen zu einem Abklingen psychotischer Symptome führen (8). Das Absetzen von oder eine Einstellung auf Antidepressiva bleibt daher eine schwierige Einzelfallentscheidung. Substanzen ohne anticholinerge Wirkkomponente und mit geringem Interaktionspotential wie Citalopram bzw. Escitalopram oder Sertralin sind in dieser Situation Antidepressiva der ersten Wahl.

Nach den anticholinerg wirksamen Substanzen sollten Selegilin und schließlich Amantadin reduziert bzw. abgesetzt werden. Wenn dies zu keinem Abklingen der Psychose führt, wird eine Reduktion bzw. ein Absetzen der Dopamin-Agonisten und schließlich von

COMT-Hemmern und ev. auch eine Reduktion der L-Dopa-Dosis erforderlich sein. Im Fall einer erheblichen Verschlechterung der motorischen Parkinson-Symptomatik nach Absetzen der adjuvanter Parkinson-Medikation ist eine leichte Erhöhung der L-Dopa-Dosis oder eine Kombinationstherapie aus L-Dopa und COMT-Hemmern der zusätzlichen Gabe von anderen Parkinson-Medikamenten vorzuziehen, d.h. das Therapieschema sollte so einfach wie möglich gestaltet werden (5, 9).

In einer rezenten offenen Studie klangen psychotische Symptome bei 60% der Parkinson-Patienten nach Behandlung akuter Auslöser und Adaptierung der Parkinson-Therapie ohne relevante Verschlechterung der Motorik zumindest vorübergehend ab. Auch nach 1 1/2 Jahren benötigten 30% der ursprünglichen Patienten noch keine Therapie mit atypischen Neuroleptika (10). Dies untermauert den erheblichen klinischen Nutzen einer sorgfältigen Abklärung und Therapieadaptierung bei neu aufgetretener Psychose. Dem gegenüber stehen neue Daten, die bei frühzeitigem Einsatz atypischer Neuroleptika eine seltenere Progredienz von milden zu schwereren Psychoseformen als bei unbehandelten Patienten zeigen (11).

**Tabelle 1**  
**Therapeutische Prinzipien bei der Parkinson-Psychose**

- Erfassung und Behandlung von allgemeinen medizinischen Auslösern (Exsikkose, Infekt, metabolische und endokrine Störungen, etc.)
- Absetzen nicht-erforderlicher ZNS-wirksamer Substanzen (z.B. trizyklische Antidepressiva)
- Reduktion/Absetzen adjuvanter Parkinsontherapie in der Reihenfolge
  - 1) Anticholinergika
  - 2) Selegilin
  - 3) Amantadin
  - 4) Dopamin-Agonisten
  - 5) Ev. COMT-Hemmer
- Ev. Reduktion der L-Dopa-Dosis
- Einstellung auf atypische Neuroleptika (Clozapin, Quetiapin)
- Einstellung auf Cholinesterase-Hemmer

**Atypische Neuroleptika**

Klingt die Psychose nicht ab, ist eine spezifische antipsychotische Therapie mit atypischen Neuroleptika indiziert. Bei schweren Psychosen wird man mit der neuroleptischen Therapie bereits parallel zur Reduktion der Parkinson-Medikation beginnen, vor allem, wenn die Symptomatik mit einer schweren Schlaf-Wach-Rhythmusstörung oder Verhaltensstörungen einhergeht. In dieser Situation wird häufig die zusätzliche Gabe eines Benzodiazepins bzw., bei schlechtem Ansprechen auf Benzodiazepine, von Meprobamat zur Sedierung bzw. als Hypnotikum erforderlich sein. Unter atypischen Neuroleptika versteht man eine Gruppe von Substanzen mit antipsychotischer Wirksamkeit, die in üblicher Dosis mit einer niedrigen Rate extrapyramidaler Nebenwir-

kungen behaftet sind. Dabei ist zu bedenken, dass Parkinson-Patienten aufgrund der mit der Erkrankung einhergehenden dopaminergen Degeneration ein vielfach höheres Risiko für eine Verschlechterung des Parkinson-Syndroms unter neuroleptischer Therapie haben als z.B. Patienten mit Schizophrenie für die Entwicklung eines Parkinsonoids.

Zur Therapie der Parkinson-Psychose mit atypischen Neuroleptika liegen nur wenige geblindete, randomisierte, Placebo-kontrollierte Studien vor (Überblick in Tabelle 2). Diese sind durch relativ niedrige Fallzahlen und relativ kurze Behandlungsdauer gekennzeichnet. Zudem werden schwerst psychotischen Patienten in der Regel nicht in solche Studien eingeschlossen, da eine Placebo-Behandlung medizinisch un-

möglich bzw. ethisch unververtretbar ist. Als Grundlage für Therapieempfehlungen bei der Parkinson-Psychose müssen neben Daten aus randomisierten, kontrollierten Studien auch die Ergebnisse offener Studien mit allen ihren Limitationen und die klinische Erfahrung herangezogen werden.

Eine Reihe von sogenannten atypischen Neuroleptika, die bei schizophrenen Patienten selten Parkinsonoide auslösen, wie z.B. Risperidon oder Olanzapin, führen bei Parkinson-Patienten häufig zu einer Verschlechterung der motorischen Parkinson-Symptomatik (13, 14, 20, 21). Psychotische Parkinson-Patienten sollten daher nicht mit Risperidon oder Olanzapin behandelt werden. Eine Verschlechterung der motorischen Parkinson-Symptomatik wurde unlängst auch unter geringen

**Tabelle 2**  
**Randomisierte, kontrollierte Antipsychotika-Studien bei M. Parkinson**

Studie	Referenz	Pat.-Zahl	Tagesdosis (Durchschnitt)	abgeschlossene Patienten	Antipsychotische Wirksamkeit
<b><i>Clozapin vs. Placebo</i></b>					
PSG 1999	12	30/30	25 mg	27/27	+
FCPSG 1999	7	32/28	36 mg	27/19	+
<b><i>Olanzapin vs. Placebo</i></b>					
Breier 2002 (EU)	13	49/28	4 mg	37/24	-
Breier 2002 (US)	13	41/42	4 mg	25/35	-
Ondo 2002	14	18/12	5 mg	16/11	-
<b><i>Clozapin vs. Quetiapin (nur halbverblindet)</i></b>					
Morgante 2004	15	23/22	26/91 mg	20/20	+/+
Merims 2006	16	14/13	13/91 mg	7/9	+/+
<b><i>Quetiapin vs. Placebo</i></b>					
Ondo 2005	17	21/10	169 mg	17/8	-
Rabey 2007	18	30/28	119 mg	15/17	-
(Kurlan 2007)	19	20/20	120 mg	17/13	-

Abgebrochene Studien:

- Goetz 2000                    20 (*Olanzapin vs. Clozapin*)
- Ellis 2000                    21 (*Risperidon vs. Clozapin*)

Dosen Aripiprazol, einem atypischen Neuroleptikum mit partiell Dopamin-agonistischer Wirkung, und bei einzelnen Parkinson-Patienten unter Ziprasidon beobachtet (22, 23). Ein Einsatz neuer Neuroleptika, für die beim M. Parkinson keine publizierten Daten oder nur beschränkte Erfahrungen vorliegen, sollte daher nur mit großer Zurückhaltung, am besten im Rahmen von Studien erfolgen. Dosen eines atypischen Neuroleptikums, die bei schizophrener Patienten in der Regel kein Parkinsonoid auslösen, wie z.B. 400 mg Clozapin, führen bei Parkinson-Patienten mit großer Wahrscheinlichkeit zu einer Verschlechterung der motorischen Parkinson-Symptomatik. Streng genommen erfüllen für Parkinson-Patienten nach bisherigen Erfahrungen nur Clozapin und Quetiapin in niedriger Dosierung die Kriterien eines atypischen Neuroleptikums (5, 9).

### Clozapin

Die Effektivität von Clozapin in der Therapie der Parkinson-Psychose ist durch eine Reihe von offenen Studien und zwei 4-wöchige doppelblinde, randomisierte, kontrollierte Studien belegt (7, 12). Clozapin führt bei 85% der Patienten in sehr niedriger Dosierung (6,25-50 mg/d) zu einer wesentlichen Besserung der Psychose, ohne die motorische Parkinson-Symptomatik und die kognitive Leistungsfähigkeit zu verschlechtern. Die Besserung der Psychose ist bereits nach einer Therapiewoche evident, der antipsychotische Effekt wird mit zunehmender Therapiedauer stärker (7). In einer randomisierten und mehreren offenen Studien wurde eine Verbesserung des Parkinson-Tremors unter Clozapin beobachtet (12). In anderen Studien wurde eine günstige Wirkung von Clozapin auf Angst, Depression, Hypersexualität und Schlaffragmentation beim M. Parkinson beschrieben. Clozapin unterdrückt darüber hinaus L-Dopa-induzierte Dyskinesien.

Als initiale Clozapindosis sollten 6,25 oder 12,5 mg abends verabreicht werden. Es wird empfohlen, die Clozapin-

Dosis nicht schneller als alle 4-7 Tage zu steigern, sofern Wirkung und Nebenwirkungen nicht täglich überprüft werden können (9). Als maximale Dosis sollten in der Regel 25 bis 50 mg, bevorzugt als abendliche Einmalgabe verabreicht werden. Bei schwerer Psychose wird (unter stationären Bedingungen) mitunter eine rasche Aufdosierung auf bis zu etwa 100 mg täglich, eventuell in zwei Tagesdosen erforderlich sein. Die Dosis sollte in diesem Fall nach Stabilisierung auf übliche Maximaldosen reduziert werden.

Wichtigster limitierender Faktor für den Einsatz von Clozapin ist das bekannte Agranulozytose-Risiko von etwa 0,4% - 2% (24). In den ersten 18 Wochen einer Clozapin-Therapie sind daher wöchentliche Kontrollen der Leukozytenzahl zwingend vorgeschrieben. Danach muss die Leukozytenzahl in 4-wöchigem Abstand kontrolliert werden. Relativ häufige, weniger gefährliche, aber zum Teil belastende Nebenwirkungen sind Sedierung, vermehrter Speichelfluss, orthostatische Hypotension und Schwindel. Eine sehr seltene, potentiell bedrohliche Nebenwirkung ist die Myokarditis.

### Quetiapin

Das pharmakologische Profil von Quetiapin ähnelt jenem von Clozapin. Der entscheidende Vorteil von Quetiapin ist jedoch das fehlende Agranulozytose-Risiko. Im Gegensatz zu Clozapin hat Quetiapin keine nennenswerte anticholinerge Wirkkomponente (25). Zur Wirksamkeit von Quetiapin in der Behandlung der Parkinson-Psychose liegen viel versprechende Daten aus offenen Studien vor (Übersicht in 26). Unter mittleren Tagesdosen von 50 bis 70 mg sprachen etwa 80% der Patienten auf die Quetiapin-Therapie an. Eine Verschlechterung der Parkinson-Symptomatik im Laufe der Quetiapin-Therapie wurde bei bis zu einem Drittel der Patienten beobachtet. Diese war jedoch in der Regel zu gering, um ein Absetzen von Quetiapin zu rechtfertigen. Demente Patienten scheinen ein deutlich höheres Risiko für eine Ver-

schlechterung der motorischen Symptomatik unter Quetiapin zu haben als nicht-demente Parkinson-Patienten (27). In offenen Studien bei Demenz mit Lewy-Körperchen sprachen jedoch mehr als die Hälfte der Patienten gut auf Quetiapin an (28, 29).

Während eine rasche Umstellung von Clozapin auf Quetiapin in einer Studie zu Unruhe, Verwirrtheit und zum Wiederauftreten von Halluzinationen führte, wurde in einer anderen Studie sowohl eine rasche Therapieumstellung von Clozapin auf Quetiapin als auch von Quetiapin auf Clozapin gut toleriert (30). Als Dosisäquivalent zwischen Clozapin und Quetiapin wurde ein Verhältnis von 1:3 bis 1:4 angegeben (30). Ein direkter Vergleich von Clozapin (mittlere Tagesdosis 26 mg) und Quetiapin (91 mg) in einer offenen, aber randomisierten und für die Untersucher geblindeten Studie ergab eine vergleichbare Wirkung und Verträglichkeit in der Therapie der Parkinson-Psychose (15). In einer vergleichbaren, etwas kleineren Studie waren beide Substanzen wirksam, Clozapin führte im Vergleich zu Quetiapin jedoch zu einer signifikant stärkeren Reduktion von Halluzinationen und Wahn (16). Zwei rezenter doppelblinde, randomisierte, kontrollierte 12-Wochen-Studien zum Einsatz von Quetiapin in der Behandlung der Parkinson-Psychose ergaben keine signifikante Besserung unter Quetiapin im Vergleich zu Placebo (17, 18). Diese Studien schlossen einerseits Patienten mit milden Halluzinationen (17), andererseits Patienten mit stark fortgeschrittenem M. Parkinson, zum großen Teil mit Wahnsymptomen ein (18). Unter mittleren Tagesdosen von 170 bzw. 120 mg Quetiapin wurde keine Verschlechterung der motorischen Parkinson-Symptomatik beobachtet (17, 18). Auch eine weitere doppelblinde Quetiapin-Studie, die ein gemischtes Kollektiv von psychotischen Patienten mit Parkinson-Demenz, Demenz mit Lewy-Körperchen und M. Alzheimer mit extrapyramidalen Symptomen einschloss, verlief negativ (19). Als möglicher Grund für die negativen Studien-

ergebnisse wird diskutiert, dass die verwendeten Quetiapin-Dosen eventuell zu niedrig waren.

Insgesamt besteht damit keine klare Evidenz für eine Wirksamkeit von Quetiapin in der Therapie der Parkinson-Psychose. In Anbetracht der zum Teil guten Erfahrungen im klinischen Alltag und der Ergebnisse früherer offener Studien wären aber weitere randomisierte, kontrollierte Studien wünschenswert. Möglicherweise basiert der in Einzelfällen und offenen Studien beobachtete antipsychotische Effekt z.T. auf der guten hypnotischen Wirkung von Quetiapin (31). Aufgrund der vorliegenden Daten kann Quetiapin bei schwerer Parkinson-Psychose nicht als Therapie der ersten Wahl empfohlen werden. Bei störenden Halluzinationen ohne Wahn ist ein primärer Therapieversuch mit Quetiapin gerechtfertigt. Als initiale Quetiapin-Dosis sollten 12,5 bis 25 mg abends verabreicht werden. Es wird empfohlen, die Dosis nicht schneller als um 12,5 bis 25 mg alle 4-7 Tage zu steigern, sofern Wirkung und Nebenwirkungen nicht täglich überprüft werden können (9). Basierend auf den oben angeführten Schätzungen zum Dosisäquivalent zu Clozapin sollte eine Tagesdosis von 150-200mg Quetiapin nur in Ausnahmefällen überschritten werden. Aufgrund der stark sedierenden Wirkung ist eine abendliche Einmalgabe zu empfehlen. Mögliche Nebenwirkungen sind neben einer eventuellen Verschlechterung der Parkinson-Symptomatik Sedierung, orthostatische Hypotension, Schwindel, Tachykardie und Gewichtszunahme (25).

#### Cholinesterase-Hemmer

Die Rationale für den Einsatz von Cholinesterase-Hemmern in der Therapie der Parkinson-Psychose beruht auf der Bedeutung des cholinergen Defizits für die Entwicklung der Parkinson-Demenz und -Psychose. Die Wirksamkeit des Cholinesterase-Hemmers Rivastigmin bei der Parkinson-Demenz und der Demenz mit Lewy-Körperchen ist durch große, doppelblinde, randomisierte, kontrollierte

Studien belegt (32, 33). Rivastigmin führte in diesen Studien nicht nur zu einer kognitiven Verbesserung, sondern hatte auch einen signifikanten Effekt auf Wahn und Halluzinationen. Demenke Parkinson-Patienten mit visuellen Halluzinationen zeigten einen rascheren kognitiven Abbau, aber auch ein besseres Ansprechen auf Rivastigmin als nicht-halluzinierende Patienten (34). Günstige Daten bei der Parkinson-Demenz liegen auch aus kleinen doppelblinden Studien mit Donepezil vor (35). Cholinesterase-Hemmer stellen bei Versagen der neuroleptischen Therapie damit eine neue Option in der Behandlung psychotischer Störungen beim M. Parkinson dar.

### Zusammenfassung

Psychotische Symptome gehören zu den schwersten Langzeitkomplikationen des M. Parkinson. Ihre Therapie fußt auf der Erfassung und Behandlung akuter Auslöser, der Reduktion und Vereinfachung der Parkinson-Medikation und dem Absetzen anderer potentiell Psychose-auslösender Medikamente. Führen diese Maßnahmen nicht zum Abklingen der Psychose, sollte eine Behandlung mit atypischen Neuroleptika begonnen werden.

Clozapin ist die einzige Substanz mit erwiesener Wirksamkeit in der Therapie der Parkinson-Psychose. Niedrige Dosen von Clozapin führen beim Großteil der Patienten zu einer wesentlichen Besserung der Psychose, ohne die motorische Parkinson-Symptomatik zu verschlechtern. Wegen des bekannten Agranulozytose-Risikos sind für die gesamte Dauer der Clozapin-Therapie regelmäßige Blutbildkontrollen zwingend vorgeschrieben.

Randomisierte, kontrollierte Studien erbrachten keine Evidenz für eine Wirksamkeit von Quetiapin in der Therapie der Parkinson-Psychose. In Anbetracht der z.T. guten Erfahrungen im klinischen Alltag und der Ergebnisse früherer offener Studien ist bei störenden Halluzinationen ohne Wahn ein primärer Therapieversuch mit Quetiapin gerechtfertigt. In der Therapie schwerer Psychosen sollte Quetiapin

nur eingesetzt werden, wenn schwerwiegende Gründe gegen eine Clozapin-Therapie sprechen. Grundprinzip der Therapie mit Clozapin bzw. Quetiapin bei Parkinson-Psychose sollte »go low and slow« sein. Der Einsatz anderer neuerer Antipsychotika ist aufgrund des Potenzials, die Motorik erheblich zu verschlechtern, nur in seltenen Ausnahmefällen unter engmaschiger klinischer Kontrolle gerechtfertigt.

Bei psychotischen Patienten mit manifester Parkinson-Demenz sollte neben der antipsychotischen Therapie mit Quetiapin bzw. Clozapin ein Cholinesterase-Hemmer eingesetzt werden. Bei schlechter Verträglichkeit für Clozapin bzw. Quetiapin erscheint ein Therapieversuch der Psychose mit einem Cholinesterase-Hemmer im Einzelfall auch bei einem nicht-dementen Parkinson-Patienten gerechtfertigt.

#### Referenzen:

1. Fénelon G, Mahieux F, Huon R, Ziegler M. Hallucinations in Parkinson's disease. Prevalence, phenomenology and risk factors. *Brain* 2000;123:733-745.
2. Aarsland D, Larsen JP, Cummings JL, Laake K. Prevalence and clinical correlates of psychotic symptoms in Parkinson's disease: a community-based study. *Arch Neurol* 1999; 56: 595-601.
3. Ravina B, Marder K, Fernandez HH, et al. Diagnostic Criteria for psychosis in Parkinson's disease: Report of an NINDS, NIMH work group. *Mov Disord* 2007;22: 1061-1068.
4. Inzelberg R, Kipervasser S, Korczyn AD. Auditory hallucinations in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998; 64: 533-535.
5. Poewe W. Psychosis in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2003;18(Suppl 6): 80-87.
6. Pagonabarraga J, Llebaria G, Garcia-Sanchez C, Pascual-Sedano B, Gironell A, Kulisevsky J. A prospective study of delusional misidentification syndromes in Parkinson's disease with dementia. *Mov Disord* 2008;23:443-448.
7. Pollak P, Tison F, Rascol O, Destee A, Pere JJ, Senard JM, Durif F, Bourdeix I, French Clozapin Parkinson Study Group. Clozapine in drug-induced psychosis in Parkinson's disease: A randomised, placebo controlled study with open follow up. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004;75:689-695.
8. Voon V, Fox S, Butler TR, Lang AE. Antidepressants and psychosis in Parkinson's disease: a case series. *Int J Geriatr Psychiatry* 2007;22:601-604.

9. Friedman JH, Factor SA. Atypical anti-psychotics in the treatment of drug-induced psychosis in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2000;15:201-211.

10. Thomsen TR, Panisset M, Suchowersky O, Goodridge A, Mendis T, Lang AE. Impact of standard care for psychosis in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2008;79:1413-1415.

11. Goetz CG, Wenqing F, Leurgans S. Antipsychotic medication treatment for mild hallucinations in Parkinson's disease: positive impact on long-term worsening. *Mov Disord* 2008;23:1541-1545.

12. The Parkinson Study Group. Low-dose clozapine for the treatment of drug-induced psychosis in Parkinson's disease. *N Engl J Med* 1999;340:757-763.

13. Breier A, Sutton VK, Feldman PD, Kadam DL, Ferchland I, Wright P, Friedman JH. Olanzapine in the treatment of dopaminergic-induced psychosis in patients with Parkinson's disease. *Biol Psychiatry* 2002;52:438-445.

14. Ondo WG, Levy JK, Vuong KD, Hunter C, Jankovic J. Olanzapine treatment for dopaminergic-induced hallucinations. *Mov Disord* 2002;17:1031-1035.

15. Morgante L, Epifanio A, Spina E, et al. Quetiapine and clozapine in Parkinsonian patients with dopaminergic psychosis. *Clin Neuropharmacol* 2004;27:153-153.

16. Merims D, Balas M, Peretz C, Shabtai H, Giladi. Rater-blinded, prospective comparison: Quetiapine versus clozapine for Parkinson's disease psychosis. *Clin Neuropharmacol* 2006;26:331-337.

17. Ondo WG, Tintner R, Vuong KD, Lai D, Ringholz G. Double-blind, placebo-controlled, unforced titration parallel trial of quetiapine for dopaminergic-induced hallucinations in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2005;20:958-963.

18. Rabey JM, Prokhorov T, Miniovitz A, Dobronevsky E, Klein C. Effect of quetiapine in psychotic Parkinson's disease patients: A double-blind labeled study of 3 months' duration. *Mov Disord* 2007;22: 313-318.

19. Kurlan R, Cummings J, Raman R, et al. Quetiapine for agitation or psychosis in patients with dementia and parkinsonism. *Neurology* 2007;68:1356-1363.

20. Goetz CG, Blasucci LM, Leurgans S, Pappert EJ. Olanzapine and clozapine: comparative effects on motor function in hallucinating PD patients. *Neurology* 2000; 55: 789-794.

21. Ellis T, Cudkovic ME, Sexton PM, Growdon JH. Clozapine and risperidone treatment of psychosis in Parkinson's disease. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2000; 12: 364-369.

22. Friedman JH, Berman RM, Goetz CG, et al. Open-label flexible-dose pilot study to evaluate the safety and tolerability of aripiprazole in patients with psychosis asso-

ciated with Parkinson's disease. *Mov Disord* 2006;21:2078-2081.

23. Gomez-Esteban JC, Zarranz JJ, et al. Use of ziprasidone in parkinsonian patients with psychosis. *Clin Neuropharmacol* 2005;28:111-4.

24. Honigfeld G, Arellano F, Sethi J, Bianchini A, Schein J. Reducing clozapine-related morbidity and mortality: 5 years of experience with the Clozaril National Registry. *J Clin Psychiatry* 1998; 59(Suppl 3): 3-7.

25. Matheson AJ, Lamb HM. Quetiapine. A review of its clinical potential in the management of psychotic symptoms in Parkinson's disease. *CNS Drugs* 2000; 14: 157-172.

26. Grossmann J, Pirker W. Klinik und Therapie der Parkinson-Psychose [Review]. *Journal für Neurologie, Neurochirurgie und Psychiatrie* 2004;5(2):42-48. Online: [www.kup.at/neurologie](http://www.kup.at/neurologie)

27. Reddy S, Factor SA, Molho ES, Feustel PJ. The effect of quetiapine on psychosis and motor function in parkinsonian patients with and without dementia. *Mov Disord* 2002; 17: 676-681.

28. Fernandez HH, Trieschmann ME, Burke MA, Friedmann JH. Quetiapine for psychosis in Parkinson's disease versus dementia with Lewy bodies. *J Clin Psychiatry* 2002; 63: 513-515.

29. Takahashi H, Yoshida K, Sugita T, Higuchi H, Shimizu T. Quetiapine treatment of psychotic symptoms and aggressive behavior in patients with dementia with Lewy bodies: a case series. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2003; 27: 549-553.

30. Brandstätter D, Oertel WH. Treatment of drug-induced psychosis with quetiapine and clozapine in Parkinson's disease. *Neurology* 2002;58:160-161.

31. Juri C, Chana P, Tapia J, Kunstmann C, et al. Quetiapine for insomnia in Parkinson disease. Results from an open-label trial. *Clin Neuropharmacol* 2005;28:185-187.

32. McKeith I, Del Ser T, Spano P, et al. Efficacy of rivastigmine in dementia with Lewy bodies: a randomised, double-blind, placebo-controlled international study. *Lancet* 2000;356:2031-2036.

33. Emre M, Aarsland D, Albanese A, et al. Rivastigmine for dementia associated with Parkinson's disease. *N Engl J Med* 2004;351:2509-2518.

34. Burn D, Emre M, McKeith I, De Deyn PP, Aarsland D, Hsu C, Lane R. Effects of rivastigmine in patients with and without visual hallucinations in dementia associated with Parkinson's disease. *Mov Disord* 2006; 21:1899-1907.

35. Aarsland D, Laake K, Larsen JB, Janvin C. Donepezil for cognitive impairment in Parkinson's disease: a randomized controlled study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002; 72:708-712.

## Kongresskalender 09

4. – 7. März 2009

### 6. Deutscher Parkinson Kongress Marburg, Deutschland

Neurologische Univ.-Klinik

Rudolf-Bultmann-Str. 8

35033 Marburg

Information:

T: +49-06421-2866279

[oertelw@med.uni-marburg.de](mailto:oertelw@med.uni-marburg.de)

11. – 15. März 2009

### 9th International Conference on Alzheimer's and Parkinson's Disease, Prag

Information:

Maya Ronen, Kenes International

T: +41-22-908-0488-574

[mronen@kenes.com](mailto:mronen@kenes.com)

25. – 28. März 2009

### 7. Jahrestagung der Österreichischen Gesellschaft für Neurologie Villach

Information:

ÖGN-Sekretariat, Tanja Weinhart

Garnisongasse 7/22, 1090 Wien

[oegn@admicos.com](mailto:oegn@admicos.com)

Diese Ausgabe konnte erstellt werden mit freundlicher Unterstützung von Drucklegung und Versand durch:

#### Novartis Austria

Brunner Straße 59 • A-1235 Wien

T: +43 (1) 866 57 0

F: +43 (1) 866 57 713

Web: [www.novartis.at](http://www.novartis.at)

Impressum:  
Herausgeber: Österreichische Parkinson Gesellschaft, Universitätsklinik für Neurologie, Anichstr. 35, 6020 Innsbruck, Tel: +43/512/504/23850, Fax: +43/512/504-23852 • Für den Inhalt verantwortlich: O. Univ.-Prof. Dr. W. Poewe, Univ.-Prof. Dr. G.K. Wenning, Doz. Dr. R. Katzenschlager • Editor: A.Univ.-Prof. Dr. G.K. Wenning, Univ.-Klinik für Neurologie, Anichstr. 35, A-6020 Innsbruck, Tel: + 43/512/504/81811, Fax: +43/512/504-23852, e-mail: [gregor.wenning@i-med.ac.at](mailto:gregor.wenning@i-med.ac.at); Co-Editor: Priv.-Doz. Dr. R. Katzenschlager, Neurolog, Abteilung SMZ-Ost/Donauspital Wien, e-mail: [regina.katzenschlager@chello.at](mailto:regina.katzenschlager@chello.at) • Konzeption: Helmut Haid, Bettelwurfstraße 2, A-6020 Innsbruck • Druck: Tiroler Repro, A-6020 Innsbruck • Jänner 2009



bewegend. belebend.

## Mehr Kontinuität – weniger Pulsatilität für Ihre Parkinson-Patienten

- optimierte Levodopa-Therapie mit erhöhter Bioverfügbarkeit\*
- 85% längere Halbwertszeit als pulsatile Levodopa
- mehr als 10 Stunden gleichbleibende „On“-Zeit

**GRÜNE BOX!** KASSENFREI  
VERSCHREIBBAR

**Stalevo**<sup>®</sup>  
(Levodopa, Carbidopa, Entacapon) Filmtabletten

Die optimierte Levodopa-Therapie

### FACHKURZINFORMATION:

**Bezeichnung des Arzneimittels:** Stalevo 50 mg/12,5 mg/200 mg Filmtabletten; Stalevo 100 mg/25 mg/200 mg Filmtabletten; Stalevo 150 mg/37,5 mg/200 mg Filmtabletten; Stalevo 200 mg/50 mg/200 mg Filmtabletten;  
**Qualitative und quantitative Zusammensetzung:** Eine Tablette enthält 50 mg Levodopa, 12,5 mg Carbidopa und 200 mg Entacapon. Sonstiger Bestandteil: Eine Tablette enthält 1,2 mg Sacrose. Eine Tablette enthält 100 mg Levodopa, 25 mg Carbidopa und 200 mg Entacapon. Sonstiger Bestandteil: Eine Tablette enthält 1,6 mg Sacrose. Eine Tablette enthält 150 mg Levodopa, 37,5 mg Carbidopa und 200 mg Entacapon. Sonstiger Bestandteil: Eine Tablette enthält 1,9 mg Sacrose. Eine Tablette enthält 200 mg Levodopa, 50 mg Carbidopa und 200 mg Entacapon. Sonstiger Bestandteil: Eine Tablette enthält 2,3 mg Sacrose. **Liste der sonstigen Bestandteile:** Tablettenkern: Croscarmellose-Natrium, Magnesiumstearat (Ph. Eur.), Maisstärke, Mannitol (Ph. Eur.) (E421), Povidon (E1201); Film-Überzug: Glycerol 85 % (E 422), Hypromellose, Magnesiumstearat (Ph. Eur.), Polysorbat 80, Eisen(II)-oxid (E172), Sacrose, Titandioxid (E171), Eisenoxidhydrat x H<sub>2</sub>O (E172) – außer Stalevo 200 mg/50 mg/200 mg Filmtabletten; **Anwendungsgebiete:** Stalevo wird bei erwachsenen Patienten mit Morbus Parkinson eingesetzt, bei denen „end-of-dose“-Fluktuationen im Krankheitsbild auftreten, die durch eine Behandlung mit Levodopa und einem Dopadecarboxylase-Hemmer (DDC-Hemmer) nicht ausreichend stabilisiert sind. **Gegenanzeigen:** - Überempfindlichkeit gegenüber den Wirkstoffen oder einem der sonstigen Bestandteile. - Schwere Leberinsuffizienz. - Engwinkel-glaukom. - Phäochromozytom. - Gleichzeitige Anwendung von Stalevo mit nichtselektiven Monoaminoxidase- (MAO-A- und MAO-B-) Hemmern (z. B. Phenelzin, Tranylcypromin). - Gleichzeitige Anwendung eines selektiven MAO-A- und eines selektiven MAO-B-Hemmers (siehe Abschnitt 4.5 in der Fachinformation). - Malignes neuroleptisches Syndrom (MNS) und/oder atraumatische Rhabdomyolyse in der Anamnese. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Dopa und Dopa-Derivate **ATC-Code:** N04BA03; **Inhaber der Zulassung:** Orion Corporation Orionintie 1, FI-02200 Espoo, Finnland; **Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht:** Rezept- und apothekenpflichtig; **Informationen betreffend Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkung mit anderen Mitteln, Nebenwirkungen und Gewöhnungseffekte sind den veröffentlichten Fachinformationen zu entnehmen.**