



Österreichische Parkinson Gesellschaft  
**Leitlinien zur Behandlung  
der Parkinson-Krankheit**

Teil 2: Nichtmotorische Symptome



**Leitliniengruppe der Österreichischen Parkinson Gesellschaft:**

E. Auff, S. Boesch, D. Haubenberger, R. Katzenschlager, W. Pirker, W. Poewe, G. Ransmayr, C. Scherfler, P. Schnider, P. Schwingenschuh, K. Seppi, T. Sycha, G. Wenning, K. Wenzel, E. Wolf

# Inhalt

## 3 Einleitung

### Depression

- 5 Prinzipien der Behandlung, Studienlage
- 5 Dopaminerge Substanzen
- 5 Antidepressiva
- 6 Andere somatische Verfahren (transkranielle Magnetstimulation und Elektrokrampftherapie)
- 6 Psychotherapie
- 6 Pragmatische Behandlung der Depression bei Morbus Parkinson
- 6 Evidenzbasierte Schlussfolgerung

### Demenz

- 7 Prinzipien der Behandlung, Studienlage
- 7 Cholinesterasehemmer
- 7 Memantin
- 7 Pragmatische Behandlung der Demenz bei Morbus Parkinson
- 8 Evidenzbasierte Schlussfolgerungen

### Psychose

- 8 Prinzipien der Behandlung, Studienlage
- 8 Antipsychotika
- 8 Cholinesterasehemmer
- 8 Pragmatische Behandlung der Psychose bei Morbus Parkinson
- 9 Evidenzbasierte Schlussfolgerungen

### Medikamentös induzierte Verhaltensstörungen

(Impulskontrollstörungen, abnorm repetitives Verhalten, dopaminerges Dysregulationssyndrom)

- 9 Prinzipien der Behandlung, Studienlage
- 10 Pragmatische Behandlung der medikamentös induzierten Verhaltensstörungen bei Morbus Parkinson

### Autonome Dysfunktion (Studienlage und pragmatische Behandlung)

- 10 Orthostatische Hypotension
- 10 Blasenstörung
- 11 Erektile Dysfunktion
- 11 Obstipation
- 12 Sialorrhö

### Erkrankungen des Schlaf- und Wachzustands (Studienlage und pragmatische Behandlung)

- 13 REM-Schlaf-Verhaltensstörung
- 13 Schlafragmentation und Insomnie
- 14 Tagesmüdigkeit und Einschlafattacken

### Anhang: Tabellen A–E

- 15 Tabellarische Zusammenfassung der verfügbaren randomisierten kontrollierten Studien zur Behandlung nichtmotorischer Symptome bei Morbus Parkinson

### Leitliniengruppe der Österreichischen Parkinson Gesellschaft:

Univ.-Prof. Dr. Eduard Auff, Wien, Univ.-Prof. Dr. Sylvia Boesch, Innsbruck, Ass.-Prof. Univ.-Doz. Dietrich Haubenberger, Wien, Priv.-Doz. Dr. Regina Katzenschlager, Wien, Univ.-Prof. Dr. Walter Pirker, Wien, Univ.-Prof. Dr. Werner Poewe, Innsbruck, Prim. Univ.-Prof. Dr. Gerhard Ransmayr, Linz, Univ.-Prof. Dr. Christoph Scherfler, Innsbruck, Prim. Univ.-Prof. Dr. Peter Schneider, Wiener Neustadt, Univ.-Prof. Dr. Petra Schwingenschuh, Graz, Univ.-Prof. Dr. Klaus Seppi, Innsbruck, Univ.-Prof. Dr. Thomas Sycha, Wien, Univ.-Prof. Dr. Gregor Wenning, Innsbruck, Dr. Karoline Wenzel, Graz, Dr. Elisabeth Wolf, Innsbruck

# Leitlinien der Österreichischen Parkinson-Gesellschaft zur Behandlung der Parkinson-Krankheit

## Teil 2: Nichtmotorische Symptome

### AutorInnen im Rahmen der Leitliniengruppe der ÖPG:

Univ.-Prof. Dr. Klaus Seppi, Dr. Eva Hametner, Univ.-Prof. Dr. Werner Poewe, Univ.-Prof. Dr. Sylvia Boesch

### Einleitung

Die von der Österreichischen Parkinson-Gesellschaft herausgegebenen Therapieleitlinien beruhen auf einer evidenzbasierten Beurteilung der Wirksamkeit und Verträglichkeit der für die medikamentöse Therapie des Morbus Parkinson (MP) zur Verfügung stehenden Medikamente und nichtmedikamentösen Therapieverfahren (transkranielle Magnetstimulation, Psychotherapie). Während sich der erste Teil der Leitlinien mit der Behandlung der motorischen Symptome befasst,

wird hier die Therapie der nichtmotorischen Symptome behandelt. Es werden veröffentlichte Studien mit hohem Evidenzlevel beurteilt (Evidenz aus randomisierten kontrollierten Studien [RCT,

englisch: randomized controlled trial]) und am Schluss jedes Kapitels zusammengefasst (evidenzbasierte Schlussfolgerungen). Daher beschränken sich diese Therapieleitlinien auf jene nichtmoto-

Tab. 1: Evidenzniveau wissenschaftlicher Studien

Niveau der Evidenz	Definition
Level-I-Studien	randomisiert, kontrolliert
Level-II-Studien	kontrollierte klinische Studien oder Beobachtungsstudien, wie Kohorten- oder Fall-Kontroll-Studien
Level-III-Studien	nichtkontrollierte Studien wie Fallserien

Tab. 2: Evidenzbasierte Wirksamkeitsbeurteilung

Wirksamkeit	Definition	Kriterien	Bezeichnung
Wirksam	Evidenz belegt einen positiven Effekt der Therapie auf untersuchte Outcomes.	gestützt auf Daten aus mind. 1 qualitativ hochwertigen, randomisierten, kontrollierten Level-I-Studie ohne widersprechende Resultate anderer Level-I-Studien	A
Wahrscheinlich wirksam	Evidenz spricht für einen positiven Effekt der Therapie, ist aber nicht ausreichend, um dies definitiv zu belegen.	gestützt auf Daten aus jedweder Level-I-Studie ohne widersprechende Daten anderer Level-I-Studien	B
Wirksamkeit unwahrscheinlich	Evidenz enthält Hinweise, dass die Therapie keinen positiven Effekt auf untersuchte Outcomes hat.	gestützt auf Daten aus jedweder Level-I-Studie ohne widersprechende Resultate aus anderen Level-I-Studien	C
Nicht wirksam	Evidenz belegt, dass die Therapie keinen positiven Effekt auf untersuchte Outcomes hat.	gestützt auf Daten aus mind. 1 qualitativ hochwertigen, randomisierten, kontrollierten Therapiestudie ohne widersprechende Daten anderer Level-I-Studien	D
Unzureichende Evidenz	ungenügende Evidenz für oder gegen Wirksamkeit der Intervention auf untersuchte Outcomes	Datenlagen, die nicht in den obigen Definitionen/Kriterien erfasst sind	U

**Tab. 3: Sicherheitsbeurteilung**

Definition	Bezeichnung
Akzeptables Risiko ohne spezielles Monitoring	A
Akzeptables Risiko mit speziellem Monitoring	B
Inakzeptables Risiko	C
Unzureichende Evidenz, um Schlüsse zu ziehen	U

**Tab. 4: Implikationen für die klinische Praxis**

	Definition des klinischen Nutzens	Bezeichnung
Klinisch nützlich	Evidenz belegt, dass Therapie klinischen Nutzen hat.	A
Möglicherweise nützlich	Evidenz spricht für klinischen Nutzen, reicht aber nicht aus, diesen zu belegen.	B
Nutzen unwahrscheinlich	Evidenz spricht gegen klinischen Nutzen, ist aber nicht bewiesen für fehlenden Nutzen.	C
Nicht nützlich	Evidenz belegt, dass Therapie keinen klinischen Nutzen bringt.	D
Nutzen ist offen	Evidenz nicht ausreichend, weitere Studien erforderlich	U

- Depression
- Demenz
- Psychose
- medikamentös induzierte Verhaltensstörungen (Impulskontrollstörungen, abnorm repetitives Verhalten, dopaminerges Dysregulationssyndrom)
- autonome Dysfunktion
  - orthostatische Hypotension
  - Blasenstörung
  - erektile Dysfunktion
  - Obstipation
  - Sialorrhö
- Erkrankungen des Schlaf- und Wachrhythmus
  - REM-Schlaf-Verhaltensstörung
  - Schlafragmentation und Insomnie
  - Tagesmüdigkeit und Einschlafattacken

rischen Symptome, für welche auch Daten aus RCT vorliegen. Die RCT, die zu den nichtmotorischen Symptomen durchgeführt worden sind, liegen zusammengefasst in den **Tabellen A-E** (ab Seite 15) vor. Es fließen jedoch auch, wenngleich in geringerem Umfang, Erkenntnisse aus nicht-randomisierten oder kleinen Studien und Einzelfallbeschreibungen ein, vor allem im Hinblick auf Sicherheit und Verträglichkeit.

Da wissenschaftliche Empfehlungen und Erkenntnisse ständigen Entwicklungen unterworfen sind, insbesondere was Behandlung und medikamentöse Therapie anbelangt, ist der Benutzer/die Benutzerin dieses Artikels aufgefordert, aktuell gültige Vorgaben anhand der Literatur und Herstellerinformationen (z. B. Beipackzettel, Fachinformation) zu verifizieren. Höchste Sorgfalt haben die AutorInnen hinsichtlich der Angaben zur Dosierung oder der Applikation von Therapieverfahren aufgewendet, insbesondere dahin gehend, dass diese Angaben dem Wissensstand bei Fertigstellung des Werkes entsprechen. Die AutorInnen übernehmen keine Gewähr oder Haftung, die aus der Benutzung der in diesem Artikel enthaltenen Informationen oder Teilen davon entsteht, insbesondere da (Druck-)Fehler bei der Angabe von Therapieempfehlungen und Medikamentendosierungen nicht ganz auszu-

schließen sind. Jede Dosierung oder Applikation erfolgt auf eigene Gefahr des Benutzers/der Benutzerin. Jeder Benutzer/jede Benutzerin ist daher angehalten, durch sorgfältige Prüfung der Herstellerinformationen der verwendeten Medikamente und gegebenenfalls nach Konsultation eines Spezialisten/einer Spezialistin festzustellen, ob die dort gegebene Empfehlung für Dosierungen oder die Beachtung von Kontraindikationen gegenüber der Angabe in diesem Artikel abweicht und ob allfällige Interaktionen mit anderen Wirkstoffen in einer bei Parkinson-Therapie häufig vorkommenden Polypharmazie bestehen. Eine solche Prüfung ist besonders wichtig bei selten verwendeten Präparaten oder bei solchen, die neu auf den Markt gebracht worden sind, die in einem polypharmazeutischen Medikamentenregime verwendet werden oder die bei geriatrischen oder multimorbiden PatientInnen zum Einsatz kommen.

Obwohl die Parkinsonerkrankung durch ihre motorischen Kardinalsymptome als paradigmatische Bewegungsstörung gilt, sind eine Reihe nichtmotorischer Symptome integraler Bestandteil der Erkrankung. So können folgende, in dieser Leitlinie behandelte nichtmotorische Symptome bereits am Beginn der Erkrankung auftreten oder dieser vorausgehen.

In ihrer Gesamtheit werden nichtmotorische Symptome mit fortschreitender Erkrankungsdauer häufiger und ausgeprägter und stellen einen wesentlichen Faktor für fortschreitende Behinderung, verminderte Lebensqualität und Pflegeheimeinweisungen dar. Nichtmotorische Symptome der Parkinson-Erkrankung sind vielfältig und zahlreich und stellen so eine der größten therapeutischen Herausforderungen im Management des MP dar. Durch die Zusammenfassung und Beurteilung der aktuellen Datenlage aus klinischen Studien sollen diese Leitlinien den Entscheidungsprozess von klinisch tätigen Ärzten und Ärztinnen bei der Behandlung nichtmotorischer Symptome der Parkinson-Erkrankung unterstützen. In der Bewertung der vorhandenen Evidenz aus klinischen Studien orientiert sich die ÖPG an dem von der internationalen Movement Disorder Society veröffentlichten evidenzbasierten Review über das Management des MP<sup>1-3</sup>, wobei nur jene Therapieverfahren eingeschlossen werden, die auch in Österreich verfügbar sind. Die darin verwendeten Kriterien für den Grad der wissenschaftlichen Evidenz (Level I-III), der Bewertung der Wirksamkeit einer Therapie, ihrer Sicherheit und des klinischen Empfehlungsgrades kommen zur Anwendung – wie in den **Tabellen 1-4** angeführt – und sind am Ende der Kapitel tabellarisch zusammengefasst.



## Depression

### Prinzipien der Behandlung

Die Therapie der depressiven Symptome bei der Parkinson-Erkrankung ist vielfältig. Es gibt verschiedene Ansatzpunkte zur Behandlung der Depression bei MP, die sich auch miteinander kombinieren lassen: dazu zählen psychosoziale Unterstützung, Beratung und diverse Formen der Psychotherapie, die alle eine Rolle in der Behandlung depressiver Symptome bei MP haben, insbesondere bei Auftreten zum Zeitpunkt der Diagnose der Erkrankung oder danach – im Sinne einer reaktiven depressiven Episode. Der Hauptansatzpunkt der Behandlung der Parkinson-Depression liegt jedoch in der pharmakologischen Therapie. In der Literatur kommen auch andere somatische Verfahren wie Elektrokrampftherapie (EKT) und repetitive Magnetstimulation (TMS) zur Anwendung.

### Studienlage

Insgesamt liegen wenige kontrollierte Studien<sup>4-22</sup> zur Behandlung der Depression bei MP vor, welche in **Tabelle A** (Seite 16) zusammengefasst sind. In den meisten der vorhandenen Studien hat sich ein deutlicher Placeboeffekt gezeigt<sup>23</sup>.

### Dopaminerge Substanzen

Es besteht eine pathophysiologische Rolle des Dopaminmangels bei der Depression von MP, was sich durch das häufige gleichzeitige Auftreten von depressiven Symptomen in Off-Phasen bei fluktuierenden Parkinson-PatientInnen zeigt<sup>24</sup>. Tatsächlich haben Maricle und MitarbeiterInnen<sup>25</sup> einen antianxiolytischen und einen kurzzeitigen, stimmungsaufhellenden Effekt von L-Dopa-Infusionen in einer doppelblinden, placebokontrollierten Single-Dose-Studie von 8 PatientInnen mit fluktuierender Parkinson-Erkrankung gezeigt. Erst in den letzten Jahren konnte in zwei randomisierten offenen Studien gezeigt werden, dass der nichtergoline Dopaminagonist Pramipexol gegenüber dem ergolinen Dopaminagonisten Pergolid<sup>14</sup> sowie dem selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI) Sertralin<sup>15</sup> in der antidepressiven Wirksamkeit überlegen war. Diese beiden Studien hatten jedoch keinen Pla-

ceboarm. Tatsächlich konnte in einer rezenten placebokontrollierten, doppelblinden, randomisierten Studie bei 287 analysierten PatientInnen (randomisierte PatientInnen: n = 296) ein antidepressiver Effekt von Pramipexol gegenüber Placebo anhand des Beck Depression Inventory (BDI) gezeigt werden. Um einen indirekten antidepressiven Effekt von Pramipexol über eine Verbesserung der motorischen Symptome auszuschließen, wurde außerdem eine so genannte Path-Analyse mit diversen Regressionsmodellen durchgeführt, um eine zwischen Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) III und BDI etwaige bestehende Assoziation zu erfassen. Diese zeigte auf, dass ein direkter antidepressiver Effekt von Pramipexol für 80 %, eine Besserung der motorischen Symptome durch Pramipexol für 20 % des Effekts von Pramipexol auf den Haupt-Outcome-Parameter (Änderung des BDI) in der Studie verantwortlich war<sup>16</sup>. Tatsächlich wirkt Pramipexol auch bei der nicht auf Parkinson bezogenen Depression antidepressiv<sup>26, 27</sup>.

Außerdem haben zwei ältere randomisierte Studien den antidepressiven Effekt von MAO-Hemmern bei MP untersucht<sup>28, 29</sup>, wobei die Ergebnisse nicht konsistent waren, ein Placeboarm nicht inkludiert war und die Ergebnisse durch den motorischen Effekt der MAO-Hemmer kontaminiert waren.

### Antidepressiva

Insgesamt liegen nur wenige randomisierte placebokontrollierte Studien zur Wirksamkeit von Antidepressiva bei der Depression bei MP vor.

**Trizyklische Antidepressiva (TCA):** Eine ältere, placebokontrollierte Studie<sup>4</sup> konnte unter Nortriptylin gegenüber Placebo einen antidepressiven Effekt zeigen. Außerdem hatte Nortriptylin in einer doppelblinden, randomisierten, placebokontrollierten Vergleichsstudie gegenüber Paroxetin einen signifikanten antidepressiven Effekt gegenüber Placebo und Paroxetin<sup>9</sup>. In einer weiteren doppelblinden, randomisierten, placebokontrollierten Vergleichsstudie eines trizyklischen Antidepressivums (TCA; Desipramin) und SSRI (Citalopram) wiesen sowohl Desipramin als auch Citalopram gegenüber Placebo einen signifikanten antidepres-

siven Effekt auf<sup>10</sup>, wobei unter Desipramin eine doppelt so hohe Nebenwirkungsrate gegenüber den anderen beiden Gruppen zu verzeichnen war (insbesondere Mundtrockenheit und Obstipation). Amitriptylin wies gegenüber Fluoxetin einen signifikanten antidepressiven Effekt auf<sup>7</sup>, weshalb Amitriptylin eine Level-C-Empfehlung zur Behandlung der Depression bei MP entsprechend der AAN-Practice-Parameter erhalten hat<sup>30</sup>. Zudem konnte in einer etwas neueren randomisierten, kontrollierten Studie ohne Placeboarm gezeigt werden, dass niedrig dosiertes Amitriptylin und Sertralin einen ähnlichen signifikanten antidepressiven Effekt aufweisen<sup>11</sup>.

### Selektive Serotonin-Reuptake-Inhibitoren (SSRI):

Zahlreiche offene Anwendungsstudien mit unterschiedlichen SSRI (Fluoxetin, Sertralin, Paroxetin) haben einen positiven Effekt auf depressive Symptome bei PatientInnen mit MP nahegelegt<sup>23, 31</sup>. In kleinen placebokontrollierten Studien zeigten Citalopram<sup>5, 6, 10</sup> und Sertralin<sup>6, 11, 15</sup> einen antidepressiven Effekt vergleichbar mit Placebo. Interessanterweise war Paroxetin in einem RCT Placebo in der antidepressiven Wirkung nicht überlegen<sup>9</sup>, während es in einem anderen RCT einen signifikant besseren antidepressiven Effekt aufwies als Placebo<sup>13</sup>. Vergleichsstudien zwischen TCA und SSRI belegten ähnliche bzw. teils geringere Wirksamkeit von SSRI gegenüber TCA, wobei SSRI ein besseres Nebenwirkungsprofil als TCA demonstrierten<sup>7, 9-11</sup>.

**Neuere Antidepressiva:** Die Datenlage bezüglich neuerer Antidepressiva ist dünn. Es liegt eine randomisierte, offene Studie vor, bei welcher Nefazodon (ein Serotonin-2-Antagonist- und -Reuptake-Inhibitor, SARI) gegenüber Fluoxetin untersucht wurde, wobei beide Substanzen eine ähnliche antidepressive Wirksamkeit aufwiesen. Diese Studie war bzgl. des antidepressiven Endpunktes nicht verblindet und beinhaltete keinen Placeboarm<sup>8</sup>. Eine rezentere randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Studie zeigte, dass Atomoxetin (ein selektiver Noradrenalin-Reuptake-Inhibitor, SNRI) in der antidepressiven Wirksamkeit der Placebogabe nicht überlegen war<sup>12</sup>. Ähnliche antidepressive Effekte von Paroxetin und Venlafaxin konnten

in einer anderen Studie nachgewiesen werden, wobei beide Substanzen signifikant wirksamer waren als Placebo<sup>13</sup>.

### Andere somatische Verfahren (transkranielle Magnetstimulation und Elektrokrampftherapie)

Aufgrund des Fehlens kontrollierter Studien kam eine evidenzbasierte Zusammenfassung über die antidepressiven Effekte der elektrokonvulsiven Therapie (EKT) zu dem Schluss, dass die Datenlage zur Zeit insuffizient ist, um Schlussfolgerungen über die Wirksamkeit und Sicherheit der EKT zur Behandlung der Depression bei MP zuzulassen<sup>31</sup>. Eine sham-kontrollierte doppelblinde Studie zur repetitiven transkraniellen Magnetstimulation (rTMS) hat eine Besserung der Endpunkte zur Erfassung der Depression bei Patienten mit MP und Depression gezeigt, obschon Unterschiede zwischen „sham“ und tatsächlicher Stimulation in der entsprechenden Studie nicht untersucht wurden<sup>17</sup>. Eine weitere kontrollierte, doppelblinde Studie hat einen ähnlichen antidepressiven Effekt von rTMS und Fluoxetin gezeigt, wobei diese Studie jedoch keinen Placeboarm beinhaltet hat<sup>18</sup>. Zudem sind Schlafentzug und Lichttherapie in kleineren Studien zur Therapie der Depression bei Parkinson angewendet worden, weshalb deren Anwendungen allenfalls als individuelle Heilversuche betrachtet werden können<sup>32</sup>.

### Psychotherapie

Wenige Daten liegen zum Einsatz von Psychotherapie bei der Behandlung der Depression bei MP vor. In einer randomisierten kontrollierten Studie über 10 Wochen konnten Dopkin et al. einen signifikanten antidepressiven Effekt unter kognitiver Verhaltenstherapie gegenüber regelmäßigen klinischen Kontrollvisiten zeigen, wobei die pharmakologische Therapie während der Studie nicht verändert wurde<sup>22</sup>. Ebenso konnte in einer weiteren kontrollierten Studie<sup>21</sup> eine Besserung sowohl depressiver Symptome als auch von Angstsymptomen unter Psychotherapie (Psychodrama) dokumentiert werden, wobei bei dieser Studie nicht alle PatientInnen zum Einschlusszeitpunkt eine Depression aufwiesen und die Endpunkte nichtgeblindet erfasst wurden. Wie bei vielen Therapiestudien zur Verhaltenstherapie<sup>33</sup> haben auch die vorliegenden Studien keine Nebenwirkungen wie Suizid, Suizidversuche oder stationäre psychiatrische Behandlung erfasst, weshalb eine Sicher-

**Tab. 5: Evidenzbasierte Schlussfolgerungen zu Wirksamkeit, Sicherheit und klinischem Nutzen in der Behandlung der Depression bei Morbus Parkinson**

Substanzklasse	Wirkstoff	Wirksamkeit	Implikationen für die klinische Praxis	Sicherheitsbeurteilung
Dopaminagonisten	Pramipexol	A	A	A
Trizyklische Antidepressiva (TCA)	Desipramin	B	B	A
	Amitriptylin	U	B <sup>2</sup>	A
Serotonin-Reuptake-Inhibitoren (SSRI)	Citalopram	U	B <sup>1</sup>	A
	Sertralin	U	B <sup>1</sup>	A
	Paroxetin	U	B <sup>1</sup>	A
	Fluoxetin	U	B <sup>2</sup>	A
Neuere Antidepressiva	Atomoxetin <sup>3</sup>	U	U	A
	Venlafaxin	B	A	A
Andere somatische Verfahren	rTMS	U	U	U
Psychotherapie (Verhaltenstherapie)		A	B	U

Die Tabelle enthält ausschließlich Wirkstoffe, welche in Österreich zugelassen sind.  
 1 Obwohl RCT zur Depression bei MP widersprüchliche Effizienzdaten zeigten, wird aufgrund der gezeigten Effekte bei nicht an Parkinson erkrankten PatientInnen ein „möglicherweise nützlich“ für die klinische Praxis nahegelegt.  
 2 Obwohl RCT keinen Placeboarm enthielten, wird aufgrund der gezeigten Effekte bei nicht an Parkinson erkrankten PatientInnen ein „wahrscheinlich nützlich“ für die klinische Praxis nahegelegt.  
 3 zur Behandlung der Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätsstörung (ADHS) zugelassener Wirkstoff

heitsbeurteilung der Verhaltenstherapie bei MP nicht möglich ist.

### Pragmatische Behandlung der Depression bei Morbus Parkinson

Im medikamentösen Management ist insbesondere auf einen suffizienten Dopaminersatz zu achten. Erst bei optimaler Dopaminersatz-Therapie, welche auch die Behandlung von motorischen Wirkungsfluktuationen betrifft, und trotzdem weiter bestehenden depressiven Symptomen soll eine weiterführende pharmakologische Therapie angestrebt werden. Sollten PatientInnen noch keinen Dopaminagonisten haben, soll Pramipexol im ersten Schritt addiert werden, wobei in weiterer Folge das Auftreten von Impulskontrollstörungen als etwaige Nebenwirkung der additiven Dopaminagonisten-Therapie beachtet werden muss. Bestehen nach diesem Schritt weiterhin depressive Symptome, ist eine Therapie mit einem Antidepressivum angezeigt. Die antidepressive Wirksamkeit ist am besten für die TCA belegt, wobei jene das größte Nebenwirkungsrisiko (anticholinerge Nebenwirkungen mit Psychoserisiko) aufweisen. Bei begleitender Anhedonie und Apathie ist eine Therapie mit einem SSRI angezeigt, wobei auch neuere Antidepressiva wie noradrenerg-sero-

tonerge Substanzen (selektive Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer [SNRI]: Venlafaxin, Duloxetine) oder dopaminerg-noradrenerge Substanzen (Bupropion, ein selektiver Dopamin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer, NDRI) versucht werden können, wobei für diese Substanzen bis auf Venlafaxin keine Evidenz aus RCT für die Behandlung der Depression bei MP vorliegt. SSRI können auch bei begleitender Angststörung bzw. Panikattacken zum Einsatz kommen. Handelt es sich eher um agitierte Symptome einer Depression bzw. Schlafstörung, finden TCA, Trazodon (ein dual-serotonerges Antidepressivum [DAS]: SSRI und Antagonist der 5-HT<sub>2</sub>-Rezeptoren) bzw. Mirtazapin (tetrazyklisches Antidepressivum: ein noradrenerg und spezifisch serotonerg wirkendes Antidepressivum, NaSSA) eine Anwendung. Daneben sind Psychoedukation und Psychotherapie als nicht zu vernachlässigende Bestandteile des Therapiemanagements einer Depression bei MP zu betrachten<sup>32, 34</sup>.

### Evidenzbasierte Schlussfolgerung

Die evidenzbasierten Schlussfolgerungen hinsichtlich Wirksamkeit, Sicherheit und klinischem Nutzen zur Behandlung der Depression bei MP sind in **Tabelle 5** zusammengefasst.

## **Demenz**

### **Prinzipien der Behandlung**

Zur Behandlung der kognitiven Funktion und Verhaltensstörung von PatientInnen mit Demenz bei Morbus Parkinson (PDD: Parkinson's disease dementia) ist in erster Linie die Kontrolle von potenziellen Auslösern derselben erforderlich (z. B. Behandlung eines Infektes, Absetzen von anticholinergen Substanzen und Amantadin, Ausschleichen oder Absetzen von Sedativa), wobei für die meisten der PatientInnen ein Behandlungsversuch mit einem Cholinesterasehemmer sinnvoll ist. Die Datenlage für Memantin ist divergent. Rasagilin konnte in einer explorativen Studie bei PatientInnen mit MP ohne Demenz, aber mit kognitiver Beeinträchtigung einige neuropsychologische Tests zur Aufmerksamkeit und exekutiven Funktion gegenüber Placebo verbessern<sup>35</sup>. **Tabelle B** (Seite 18) fasst die verfügbaren randomisierten placebokontrollierten Studien zusammen<sup>35-44</sup>.

### **Studienlage**

Die pathophysiologische Grundlage für die Gabe von Cholinesterasehemmern bei PatientInnen mit PDD begründet sich auf die wesentliche Rolle einer kortikalen cholinergen Denervierung bei MP.

### **Cholinesterasehemmer**

**Donepezil:** Drei kleine placebokontrollierte Studien zur Wirksamkeit von Donepezil bei PDD zeigten eine kontroverse Datenlage<sup>36-38</sup>; während Aarsland et al. einen positiven Effekt auf die primären Endpunkte demonstrieren konnten, zeigten die beiden anderen Studien keinen positiven Einfluss auf die demenzielle Symptomatik bei MP<sup>37, 38</sup>. Die Dauer der Studien und die Anzahl der inkludierten PatientInnen waren sicherlich als zu gering zu betrachten. In einer rezenten multizentrischen randomisierten placebokontrollierten Studie mit 550 PatientInnen konnte allerdings keine signifikant günstige Wirkung für Donepezil (2-Tages-Dosierungen: 5 mg und 10 mg) im koprimären Endpunkt gefunden werden. Obschon eine signifikante Verbesserung der CIBIC-Plus-Werte (Clinician's Interview Based Impression of Change plus Caregiver Input; ein primärer Endpunkt) unter Donepezil 10 mg im Vergleich zu Placebo zu beobachten war, konnte keine signifikante Verbesserung des anderen primären Endpunktes (ADAS-Cog, Alzheimer's Disease Assessment Scale Cognitive Subscale) im vordefinierten statistischen Modell nachgewiesen

werden<sup>44</sup>, wobei sich interessanterweise in einem alternativen statistischen Modell (ohne „treatment-by-country interaction term“) eine signifikante Besserung – auch der ADAS-Cog-Werte – unter Donepezil zeigte.

**Rivastigmin:** Eine randomisierte, placebokontrollierte Studie hat bei 541 ausgewerteten PatientInnen gezeigt, dass orales Rivastigmin eine signifikante Verbesserung der primären Endpunkte bezüglich der kognitiven Symptome bei der PDD aufgewiesen hat<sup>39</sup>. Zudem hat sich eine Verbesserung in den meisten der sekundären Endpunkte inklusive neuropsychiatrischer und psychotischer Symptome mittels NPI gezeigt. Tatsächlich ließ eine Subanalyse der Studie darauf schließen, dass PatientInnen mit visuellen Halluzinationen besser auf die Prüfsubstanz Rivastigmin angesprochen haben als jene ohne visuelle Halluzinationen<sup>45</sup>. Die häufigste Nebenwirkung war Übelkeit, welche bei bis zu 29 % der PatientInnen auftrat.

**Galantamin:** In einer offenen kontrollierten Studie wurde Galantamin geprüft, wobei die Kontrollgruppe kein Galantamin erhalten hat. Unter Galantamin haben sich beinahe alle Endpunkte der Studie gebessert. Die Studie war allerdings nicht placebokontrolliert<sup>40</sup>.

### **Memantin**

Bis jetzt liegen drei doppelblinde, placebokontrollierte Studien zur Anwendung des NMDA-Rezeptor-Antagonisten Memantin bei der PDD vor, wobei zwei dieser Studien sowohl PatientInnen mit PDD als auch PatientInnen mit Demenz mit Lewy-Körperchen inkludierten. Insgesamt ist die Datenlage in diesen Studien durchwachsen und nicht konklusiv: Während in einer Studie eine Verbesserung des primären Endpunktes (Clinical Global Impression of Change, CGIC) nach 24 Wochen Behandlung mit der Prüfsubstanz bei 72 PatientInnen mit PDD oder DLB beschrieben wurde<sup>42</sup>, konnte in einer weiteren Studie kein signifikanter Effekt auf die kognitiven Endpunkte bei den mit Memantin behandelten PatientInnen mit PDD und PatientInnen mit Lewy-Körperchen-Demenz gegenüber Placebo nach 24 Wochen bei 200 eingeschlossenen PatientInnen gezeigt werden<sup>43</sup>. Subgruppenanalysen zeigten, dass bei der ersten der beiden Studien die PatientInnen mit PDD im primären Endpunkt angesprochen haben<sup>42</sup>, während in der zweiten

Studie bei den PatientInnen mit Demenz mit Lewy-Körperchen eine Besserung in mehreren kognitiven Endpunkten unter Memantin aufgetreten ist<sup>43</sup>. Warum die Ergebnisse dieser beiden Studien divergieren, ist unklar, könnte aber auf Unterschiede in den Studienpopulationen zurückzuführen sein, also die Verbesserung in der einen Studie<sup>42</sup> auf die erlaubte Komedikation mit Cholinesterasehemmern. Zudem nahm in der anderen Studie etwa ein Drittel der PatientInnen mit PDD Dopaminagonisten ein, während dies nur bei einem der von Memantin profitierenden PatientInnen der Fall war<sup>43</sup>. In einer weiteren kleinen placebokontrollierten Studie bei 20 PatientInnen mit PDD konnte keine signifikante Verbesserung unter Memantin gegenüber Placebo bei PatientInnen mit PDD nach 16 Wochen Behandlung mit der Prüfsubstanz nachgewiesen werden, wobei sich nach Absetzen (6 Wochen später) die PatientInnen mit Memantin gegenüber Placebo in den kognitiven Funktionen mehr verschlechterten<sup>41</sup>.

### **Pragmatische Behandlung der Demenz bei Morbus Parkinson**

Bei einer Verschlechterung der Gedächtnisleistung bei PatientInnen mit MP sollten potenziell auslösende Faktoren ausgeschlossen und angegangen werden – wie die Behandlung eines Infektes oder die Vereinfachung der Polypharmazie, wobei insbesondere anticholinerge Substanzen oder Amantadin sowie sedierende Medikamente ausgeschlossen bzw. abgesetzt werden sollten. Zudem kann eine orthostatische Hypotension die Ursache für eine Fluktuation von Gedächtnis und Aufmerksamkeit sein<sup>46</sup>, welche daher behandelt werden sollte. Orales Rivastigmin ist die einzige Substanz, für welche eine Wirksamkeit auf kognitive Funktionen bei der PDD nachgewiesen wurde, weshalb generell bei PatientInnen mit PDD mit einem MMSE-Score von weniger als 24 eine Therapie mit Rivastigmin begonnen werden sollte. Die Datenlage für Donepezil und Memantin ist divergent. Unter der Behandlung mit Rivastigmin sollten sich Gedächtnisleistungen, Aufmerksamkeit, Konzentration sowie Verhaltensauffälligkeiten und Halluzinationen verbessern. Die unter der oralen Gabe von Rivastigmin beschriebenen Nebenwirkungen wie Übelkeit und Erbrechen sollten bei Gabe der transdermalen Applikationsform von Rivastigmin vermindert sein, wobei Wirksamkeitsdaten zur transdermalen Applikationsform noch nicht publiziert wurden.

**Tab. 6: Evidenzbasierte Schlussfolgerungen zu Wirksamkeit, Sicherheit und klinischem Nutzen in der Behandlung der Demenz bei Morbus Parkinson**

Substanzklasse	Wirkstoff	Wirksamkeit	Implikationen für die klinische Praxis	Sicherheitsbeurteilung
Acetylcholinesterase-Hemmer	Donepezil	U	B <sup>1</sup>	A
	Rivastigmin	A	A	A
	Galantamin	U	B <sup>2</sup>	A
NMDA-Rezeptor-Antagonisten	Memantin	U	B <sup>1</sup>	A

Die Tabelle enthält ausschließlich Wirkstoffe, welche in Österreich zugelassen sind.

1 Obwohl RCT zur PDD widersprüchliche Effizienzdaten zeigten, wird aufgrund der gezeigten Effekte bei Alzheimer-PatientInnen ein „möglicherweise nützlich“ für die klinische Praxis nahegelegt.  
2 Trotz unzureichender Evidenz für Galantamin zur Behandlung von PDD zeigte Galantamin in einer offenen RCT von niedriger Qualität im Vergleich zu Placebo signifikant bessere Wirksamkeit auf die kognitive Dysfunktion. Zudem zeigte Galantamin in der Behandlung von Alzheimer-PatientInnen Effekte, sodass ein „möglicherweise nützlich“ für die klinische Praxis nahegelegt wird.

### Evidenzbasierte Schlussfolgerungen

Die evidenzbasierten Schlussfolgerungen hinsichtlich Wirksamkeit, Sicherheit und klinischem Nutzen zur Behandlung der kognitiven Dysfunktion und PDD sind in **Tabelle 6** zusammengefasst.

### Psychose

#### Prinzipien der Behandlung

Die Behandlung der Psychose bei MP basiert auf der sorgfältigen Erfassung von auslösenden Faktoren wie Infekte oder Dehydratation sowie einer akribischen Vereinfachung der Polypharmazie inklusive der laufenden Anti-Parkinson-Therapie. Häufig ist die Gabe von Antipsychotika unerlässlich.

#### Studienlage

Die verfügbaren randomisierten placebokontrollierten Studien<sup>31, 47-58</sup> sind in **Tabelle C** (Seite 20) zusammengefasst.

#### Antipsychotika

**Clozapin:** Die antipsychotische Wirksamkeit von Clozapin ist durch zwei placebokontrollierte, doppelblinde, randomisierte Studien belegt<sup>47, 48</sup> bei welchen die Wirksamkeit von Clozapin in einer Dosierung von bis zu 50 mg täglich auf mehrere Psychoseendpunkte über einen Zeitraum von 4 Wochen belegt wurde, wobei die Wirksamkeit von Clozapin auch in den offenen Verlängerungsstudien gezeigt wurde<sup>59, 60</sup> und bei einer der beiden Studien nach Absetzen von Clozapin ein Psychosereizidiv innerhalb eines Monats nach Absetzen bei 19 von 25 PatientInnen aufgetreten ist<sup>59</sup>. In zwei weiteren kontrollierten, randomisierten Studien konnte gezeigt

werden, dass Clozapin und Quetiapin eine ähnliche antipsychotische Wirksamkeit aufweisen, wobei beide Studien keinen Placeboarm beinhalteten<sup>52, 53</sup>.

**Quetiapin:** Auch wenn zwei randomisierte kontrollierte Studien zeigten, dass die antipsychotische Wirksamkeit von Quetiapin der von Clozapin nicht unterlegen war<sup>52, 53</sup>, konnte in drei randomisierten placebokontrollierten Studien<sup>49, 50, 56</sup> eine Überlegenheit von Quetiapin gegenüber Placebo nicht belegt werden. In einer kleineren doppelblinden RCT, bei welcher die Wirkung von Quetiapin auf die REM-Schlaf-Architektur bei PatientInnen mit MP und Psychose gegenüber Placebo untersucht wurde, fand sich in einigen Endpunkten eine signifikante antipsychotische Wirkung von Quetiapin gegenüber Placebo<sup>51</sup>. In einer offenen Studie fand sich eine motorische Verschlechterung bei einem Drittel der mit Quetiapin behandelten PatientInnen<sup>61</sup>, obwohl ein derartiger Effekt in den kontrollierten Studien nicht reproduziert werden konnte. Eine weitere offene Studie zeigte, dass bei Parkinson-PatientInnen mit Demenz häufiger eine Verschlechterung von motorischen Symptomen aufgetreten ist als bei Parkinson-PatientInnen ohne Demenz<sup>62</sup>.

**Olanzapin:** Eine antipsychotische Wirksamkeit von Olanzapin konnte in mehreren randomisierten, kontrollierten Studien<sup>31, 54, 58</sup> nicht nachgewiesen werden, wobei Olanzapin mit signifikanten motorischen Verschlechterungen in diesen Studien assoziiert war.

**Andere Antipsychotika:** Mehrere offene sowie eine kleine doppelblinde Studie wurden mit Risperidon durchgeführt<sup>31, 55</sup>, wobei Risperidon

mit einer motorischen Verschlechterung in den meisten der Studien assoziiert war<sup>31</sup>. Sowohl Ziprasidon<sup>63, 64</sup> als auch Aripiprazol<sup>65, 66</sup> wurden in kleinen offenen Studien untersucht, welche weniger als 15 PatientInnen eingeschlossen haben. Hierbei zeigte sich eine antipsychotische Wirkung in den meisten der Fälle, wobei eine motorische Verschlechterung jedoch bei bis zu einem Drittel der Fälle beschrieben wurde<sup>67</sup>.

### Cholinesterasehemmer

Mehrere offene Studien haben eine antipsychotische Wirksamkeit von Rivastigmin<sup>68, 69</sup>, Donepezil<sup>70, 71</sup> oder Galantamin<sup>72</sup> sowohl bei dementen als auch nicht dementen PatientInnen mit MP gezeigt. Außerdem hat eine Post-hoc-Analyse einer großen placebokontrollierten Studie von Rivastigmin bei PatientInnen mit MP und Demenz eine Verbesserung von Halluzinationen unter Rivastigmin gezeigt<sup>45</sup>.

### Pragmatische Behandlung der Psychose bei Morbus Parkinson

Therapeutisch sind drei wichtige Strategien zu verfolgen:

#### 1. Allgemeine Maßnahmen

Auslösende Faktoren wie Infekte und Dehydratation, vor allem bei älteren PatientInnen, sind zu korrigieren, wobei in vielen Fällen eine stationäre Aufnahme zur parenteralen Flüssigkeitssubstitution unumgänglich ist.

#### 2. Vereinfachung der Polypharmazie und Dosisreduktion der laufenden Anti-Parkinson-Medikation

Eine Polypharmazie aus mehreren zentral wirksamen Mitteln wie in der Parkinson-Therapie ist hinsichtlich des Auftretens psychotischer Symptome als wesentlicher Risikofaktor anzusehen. Hierbei ist darauf zu achten, dass im Falle einer Kombinationstherapie zur Behandlung der Parkinson-Symptome die am schwächsten wirksamen Medikamente mit gleichzeitig psychotoxischer Potenz als erstes ausgeschlichen werden. Falls die PatientInnen Sedativa, Amantadin und Anticholinergika (inkl. TCA) erhalten, ist als erster Schritt ein Absetzen dieser Medikamente durchzuführen. Anschließend sollten MAO-B-Hemmer, COMT-Hemmer und Dopaminagonisten ausgeschlichen werden und erst zuletzt sollte die Gesamttagesdosis von L-Dopa umverteilt bzw. reduziert werden, wobei eine untragbare Verschlechterung der Parkinson-Symptome



durch Dosisreduktion der verschiedenen Anti-Parkinson-Mittel zu vermeiden ist. Bei der Vereinfachung der Polypharmazie ist allerdings zu beachten, dass die abrupte Beendigung der oben angeführten Medikationen (insbesondere Anticholinergika, Amantadin oder trizyklische Antidepressiva mit einer anticholinergen Komponente) in Einzelfällen zu einem Entzugssyndrom und zur Verschlechterung der Verwirrtheit führen kann<sup>73</sup>. Außerdem kann das plötzliche Absetzen dopaminergischer Medikamente zu einer starken Verschlechterung der motorischen Symptome führen, wobei im Extremfall ein malignes L-Dopa-Entzugssyndrom mit zusätzlicher Hyperthermie, Tachykardie und Bewusstseinsstrübung (fakultativ: CK-Erhöhung, Transaminasenanstieg, Leukozytose) auftreten kann<sup>73</sup>. Bei Absetzen von Dopaminagonisten ist das Auftreten eines Dopaminagonisten-Entzugssyndroms (ein anderen Substanzenzügen ähnelndes Entzugssyndrom, welches mit Angst, Panikattacken, Agoraphobie, Depression, Schwitzen, Müdigkeit, Schmerzen und orthostatischen Symptomen einhergeht) zu berücksichtigen, welches bei mindestens einem Fünftel aller PatientInnen auftreten kann, wenn Dopaminagonisten nicht vorsichtig und langsam reduziert werden, wobei das Risiko bei den PatientInnen erhöht ist, die schon Auffälligkeiten der Impulskontrolle aufweisen<sup>32</sup>.

3. *Zusätzliche Gabe von Antipsychotika, um eine untragbare Verschlechterung der Parkinson-Symptome durch Dosisreduktion der Anti-Parkinson-Mittel zu vermeiden*

Clozapin bleibt die einzige Substanz, deren Effektivität ohne Verschlechterung von Parkinson-Symptomen in randomisierten, placebokontrollierten Studien belegt wurde. Die initiale Dosis sollte 6,25 mg zur Nacht betragen und bedarfsweise gesteigert werden. Nur selten sind höhere Tagesdosen als 50–100 mg zur Kontrolle einer Psychose bei Parkinson-PatientInnen erforderlich. Das Agranulozytoserisiko beträgt bei Einhaltung der strengen Blutbildüberwachung (wöchentlich während der ersten 18 Wochen, danach 4-wöchentlich) weniger als 0,5 %. Wegen der Restriktionen beim Einsatz von Clozapin (vor allem Agranulozytoserisiko) kann Quetiapin als Alternative eingesetzt werden, wobei zur Wirksamkeit und Verträglichkeit von Quetiapin (25 bis

**Tab. 7: Evidenzbasierte Schlussfolgerungen zu Wirksamkeit, Sicherheit und klinischem Nutzen in der Behandlung der Psychose bei Morbus Parkinson**

Wirkstoff	Wirksamkeit	Implikationen für die klinische Praxis	Sicherheitsbeurteilung
Clozapin	A	A	B
Quetiapin	U	U	A
Olanzapin	C	D	C

Die Tabelle enthält ausschließlich Wirkstoffe, die in Österreich zugelassen sind.

50 mg Quetiapin zur Nacht, in der Folge bis zu einer max. Tagesdosis von 200 mg) bei der Parkinson-Psychose divergente Daten aus kontrollierten Studien existieren. Olanzapin und Risperidon sollten wegen des hohen Risikos einer Verschlechterung der motorischen Symptome vermieden werden. Für PatientInnen mit einer begleitenden Demenz stellt Rivastigmin eine Alternative dar.

**Evidenzbasierte Schlussfolgerungen**

Die evidenzbasierten Schlussfolgerungen hinsichtlich Wirksamkeit, Sicherheit und klinischem Nutzen zur Behandlung der Psychose bei MP sind in **Tabelle 7** zusammengefasst.

**Medikamentös induzierte Verhaltensstörungen**

(Impulskontrollstörungen, abnorm repetitives Verhalten, dopaminerges Dysregulationssyndrom)

**Prinzipien der Behandlung**

Da Impulskontrollstörungen (zu welchen unter anderem die pathologische Spielsucht, das pathologische Kaufen, das pathologische Essverhalten und die Hypersexualität zählen), das abnorm repetitive Verhalten (Punding, welches häufig mit einem dopaminergen Dysregulationssyndrom assoziiert sein kann) und das dopaminerge Dysregulationssyndrom (das suchthafte Einnehmen dopaminergischer Medikation) Komplikationen der dopaminergen Therapie mit zum Teil schwerwiegenden Folgen für die persönlichen, sozialen und beruflichen Verhältnisse der Betroffenen darstellen<sup>73</sup>, stellt die Adaptation der dopaminergen Therapie den ersten Schritt der Behandlung dar. Da Impulskontrollstörungen von den PatientInnen selten spontan berichtet werden, sollten neben PatientInnen auch Angehörige vor Initiierung einer Dopaminagonisten-Therapie über diese Nebenwirkungen aufgeklärt werden. Zudem sollte insbesondere bei PatientInnen mit entsprechender Risikokonstellation unter Dopaminago-

nisten-Therapie gezielt nachgefragt werden. Neben der Behandlung mit einem Dopaminagonisten und der dopaminergen Gesamtdosis zählen zu den bekannten Risikofaktoren von Impulskontrollstörungen männliches Geschlecht, junges Alter, lediger Familienstatus, fortgeschrittenes Krankheitsstadium, begleitende Depression sowie Spielsucht oder Drogenabusus in der Familienanamnese<sup>73</sup>. Andererseits ist das dopaminerge Dysregulationssyndrom stärker mit der Einnahme von L-Dopa als mit Dopaminagonisten assoziiert.

**Studienlage**

Es liegt nur eine kleine placebokontrollierte randomisierte Cross-over-Studie zur Behandlung von Impulskontrollstörungen bei MP vor, wobei die Autoren dieser Studie 17 PatientInnen mit MP und Spielsucht (in allen Fällen exzessiver Gebrauch von Rubbellosen) eingeschlossen hatten<sup>74</sup>. Die Gabe von 200 mg Amantadin war in dieser Studie signifikant wirksamer als Placebo. Bis dato wurden diese Ergebnisse nicht repliziert. Andererseits wies eine große Fall-Kontroll-Studie mit 3.085 PatientInnen mit MP eher auf einen, das Auftreten von Impulskontrollstörungen begünstigenden Effekt von Amantadin hin, da das Auftreten von Impulskontrollstörungen in der entsprechenden Studie mit der Einnahme von Amantadin positiv assoziiert war<sup>75</sup>. Demnach ist die Rolle von Amantadin nicht vollends geklärt.

**Pragmatische Behandlung der medikamentös induzierten Verhaltensstörungen bei Morbus Parkinson**

Bis auf die oben angeführte kleine kontrollierte Studie zur Behandlung der Spielsucht mit Amantadin liegen keine weiteren kontrollierten Studien zur Behandlung medikamentös induzierter Verhaltensstörungen vor. Daher beruht deren Behandlung auf pragmatischen empirischen Empfehlungen.

Bei Vorliegen von Impulskontrollstörungen sollte in einem ersten Schritt die Dopaminagonisten-

Dosis reduziert oder ausgeschlichen werden, wobei eine Dosisanpassung von L-Dopa erforderlich sein kann<sup>32, 67, 77</sup>. Manchmal kann auch unter engmaschigen Kontrollen der Impulskontrollstörung ein Wechsel des Dopaminagonisten versucht werden. Bei abruptem Abdosieren oder Absetzen von Dopaminagonisten ist das Auftreten eines Dopaminagonisten-Entzugssyndroms zu berücksichtigen.

Bei PatientInnen mit einem dopaminergen Dysregulationssyndrom und Punding sollte die dopaminerge Tagesdosis reduziert und die Einnahmezeitpunkte und Dosierungen kontrolliert werden, wobei die niedrigste Dosierung zur Behandlung der motorischen Behinderung eingenommen werden sollte<sup>77</sup>. Da die angestrebte Dosisreduktion der dopaminergen Therapie seitens der PatientInnen meist nicht erwünscht ist und in der Folge auch nicht durchgeführt wird, gestaltet sich die Therapie des dopaminergen Dysregulationssyndroms und Pundings fast immer schwierig<sup>73</sup>. Sollte die Adaptierung der dopaminergen Therapie zu keiner Besserung der Verhaltensauffälligkeiten führen, stellen die Gabe eines SSRI oder die Addition von niedrig dosiertem Quetiapin oder Clozapin sowie verhaltenstherapeutische Interventionen entsprechend der Behandlung von nicht mit Parkinson assoziierten Impulskontrollstörungen eine Behandlungsoption dar<sup>78, 79</sup>. Gegebenenfalls ist die Bestellung eines Betreuers für finanzielle Angelegenheiten angezeigt.

Einige Autoren untersuchten die funktionelle Neurochirurgie mittels subthalamischer Gehirnstimulation („deep brain stimulation“, DBS) als Behandlungsoption medikamentös induzierter Verhaltensstörungen in Fallberichten und kleineren Fallserien, da als Nebeneffekt der subthalamischen Gehirnstimulation eine Reduktion der dopaminergen Gesamtdosis erreicht werden kann. Die Ergebnisse waren allerdings widersprüchlich und lassen keine abschließende Empfehlung zu. Sollte bei ausgewählten Parkinson-PatientInnen mit medikamentös induzierten Verhaltensstörungen, welche refraktär auf die oben genannten therapeutischen Ansätze sind, eine subthalamische Gehirnstimulation in Betracht gezogen werden, ist zu beachten, dass bei PatientInnen mit MP und Impulskontrollstörungen ein erhöhtes Risiko für postoperativen Suizid sowie für eine intermittierende Verschlechterung der Impulskontrollstörungen besteht, weshalb diese Therapieoption nur erfahrenen Zentren vorbehalten ist<sup>78, 80–83</sup>. Insgesamt sollte vor Ein-

leiten einer Dopaminersatz-Therapie mit Dopaminagonisten das Risiko von medikamentös induzierten Verhaltensstörungen, insbesondere von Impulskontrollstörungen, durch Abschätzen des Risikoprofils individuell gut abgewogen werden und sowohl PatientIn als auch Angehörige über diese Nebenwirkungen aufgeklärt werden.

### **Autonome Dysfunktion**

Die häufigsten autonomen Probleme bei MP sind die orthostatische Hypotonie sowie Dysfunktionsstörungen der Blase und des Mastdarms. Die orthostatische Hypotonie ist definiert als ein Abfall des systolischen Blutdrucks in stehender Position um mindestens 20 mmHg und/oder des diastolischen um mindestens 10 mmHg innerhalb von 3 Minuten, unabhängig davon, ob orthostatische Symptome auftreten<sup>84</sup>. Während Symptome einer orthostatischen Hypotonie bereits zu Beginn des MP bestehen können, sind Funktionsstörungen der Blase und des Mastdarms ein häufiges Symptom späterer Erkrankungsphasen. Die Therapie autonomer Symptome bei MP basiert weitestgehend auf pragmatischen Empfehlungen. Große kontrollierte Studien mit stabiler Evidenz einer Wirksamkeit fehlen<sup>31, 85</sup>. Die verfügbaren randomisierten placebokontrollierten Studien<sup>86–97</sup> sind in **Tabelle D** (Seite 22) zusammengefasst.

### **Orthostatische Hypotension**

#### **Studienlage**

Kontrollierte Studien zur Behandlung der orthostatischen Hypotonie (OH) stammen zumeist aus gemischten PatientInnenpopulationen mit neurogener OH. Getestet wurden unter anderem Midodrin, Fludrokortison, Dihydroergotamin, Etilefrinhydrochlorid, Indomethazin, Yohimbin und L-threo-Dihydroxyphenylserin. Lediglich eine Studie<sup>86</sup>, welche die Wirksamkeit und Sicherheit von Fludrokortison und Domperidon zur Behandlung der OH untersuchte, erfüllt entsprechende methodische Voraussetzungen und ist in **Tabelle D** (Seite 22) zusammengefasst.

Zwei randomisierte placebokontrollierte Studien wurden mit Midodrin – einer Vorläufersubstanz des post-synaptischen  $\alpha$ 1-adrenerg wirksamen Metaboliten Desglymidodrin – an gemischten PatientInnenpopulationen mit neurogener OH (inkl. auch Parkinson-PatientInnen mit OH) durchgeführt<sup>98, 99</sup>, wobei beide Studien eine Verbesse-

rung der OH zeigten. Die empfohlene Tagesdosis liegt bei 2,5–10 mg/d (max. 30 mg/d).

Mehrere kleine offene Studien zur Behandlung der OH bei der Parkinson-Krankheit wurden mit Etilefrinhydrochlorid, Dihydroergotamin und Fludrokortison durchgeführt und zeigten positive Effekte<sup>100</sup>. Die empfohlene Tagesdosis von Fludrokortison liegt bei 0,1–0,4 mg/d, die von Etilefrin bei 7,5–15 mg/d.

Eine multizentrische, placebokontrollierte Studie mit L-threo-Dihydroxyphenylserin (L-DOPS) bei PatientInnen mit MP oder Multisystematrophie (MSA) konnte nur einen marginalen Effekt auf die Blutdruckregulation während einer Orthostase zeigen und hatte keinen Einfluss auf orthostatische Symptome<sup>100</sup>.

### **Pragmatisches Management der orthostatischen Hypotonie bei Morbus Parkinson**

Symptome einer OH sind mittels Schellong-Test oder Kipptischuntersuchung zu objektivieren. Das bisherige Behandlungsregime sollte auf blutdrucksenkende Substanzen durchforstet werden. Vor Beginn einer additiven medikamentösen Therapie der OH sollten nichtpharmakologische Maßnahmen als Therapieoption in Betracht gezogen werden (Schlaf mit erhöhter Kopf-/Oberkörperposition, Fragmentierung von Mahlzeiten, physikalische Gegenmanöver, Vermeidung kohlenhydratreicher Nahrung, flüssigkeits- [2–2,5 l/d] und salzreiche [ $> 8$  g oder 150 mmol/d] Kost, Stützstrümpfe, Abdominalbandagen).

Fludrokortison und Midodrin sind die am meisten verwendeten Substanzen zur Behandlung der OH bei MP. Ein zufriedenstellender Effekt von Fludrokortison setzt salz- und flüssigkeitsreiche Nahrungsaufnahme voraus. Die Entwicklung einer Hypertonie in liegender Position abends kann die Behandlung mit Fludrokortison und Midodrin komplizieren. Regelmäßige Blutdruckmessungen sind daher zu empfehlen.

### **Blasenstörung**

#### **Studienlage**

Es stehen keine randomisierten Studien zur Behandlung der Blasenstörung bei MP zur Verfügung.

Apomorphin und L-Dopa scheinen die Detrusoraktivität bei PatientInnen mit MP zumindest im Frühstadium bessern zu können<sup>101</sup>, während in Studien bei Parkinson-PatientInnen mit einem

L-Dopa-Langzeitsyndrom die Ergebnisse diesbezüglich widersprüchlich waren<sup>102</sup>. Ebenso wurde in kleinen Fallserien ein positiver Effekt der subthalamischen Gehirnstimulation auf die Blasenfunktion mit einer Verbesserung der Blasenkapazität und der Zunahme des Volumens bis zum ersten Harndrang berichtet<sup>103, 104</sup>. In einer kleinen offenen Studie konnte darüber hinaus gezeigt werden, dass Desmopressin intranasal den nächtlichen Harndrang in fünf von acht PatientInnen mit MP und Nykturie verbesserte<sup>105</sup>. Neuere Therapieansätze zur Beherrschung einer neurogenen Detrusorüberaktivität mit ersten vielversprechenden Ergebnissen bei nicht an Parkinson erkrankten Kohorten sind die intravesikale Installation von Anticholinergika, Vanilloiden und Botulinumtoxin<sup>106</sup>. Letzteres hatte eine klinische Besserung in einer kleinen Fallserie von Parkinson-PatientInnen mit hyperaktiver Blase gezeigt<sup>107</sup>.

### **Pragmatisches Management der Blasenfunktionsstörung bei Morbus Parkinson**

Eine ausführliche Krankheits- und Medikamentenanamnese sind unverzichtbare Bausteine für die Planung einer Therapie der Blasenfunktionsstörung bei MP. Die prinzipielle klinische Vorgangsweise bei MP entspricht der bei älteren, nicht an Parkinson erkrankten PatientInnen. Komorbiditäten wie Infektionen oder Diabetes sollten ebenso ausgeschlossen werden wie geschlechtsspezifische Ursachen einer Blasenfunktionsstörung wie Prostatahyperplasie oder gynäkologische Ursachen.

Eine ausreichende Dopaminersatz-Therapie ist Grundlage der Therapie. Bei Nykturie können Flüssigkeitsreduktion und Koffeinkarenz in den Abendstunden hilfreich sein. Eine Dranginkontinenz, die auf nichtpharmakologische Maßnahmen nicht anspricht, kann den Einsatz von Desmopressin intranasal am Abend unter regelmäßiger Kontrolle der Elektrolyte in Blut und Harn rechtfertigen.

Anticholinergika können zur Beherrschung der Detrusorhyperaktivität herangezogen werden. Da Trosipiumchlorid weniger als Oxybutynin und Tolterodin die Blut-Hirn-Schranke passiert, können die beiden Letzteren eher eine kognitive Einschränkung oder Demenz herbeiführen oder verschlechtern als Trosipiumchlorid<sup>108</sup>. Zudem werden in den Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie zur Behandlung der Detrusorhyperaktivität neben Trosipiumchlorid (2–3 mal

10–20 mg/d oder 1-mal 60 mg retard), die M3-spezifischen Anticholinergika (Solifenacin 1–2 mal 5 mg/d und Darifenacin 1–2-mal 7,5 mg/d) angeführt<sup>73</sup>. Auf regelmäßige Restharnkontrollen ist zu achten. Eine Versorgung mit einem Dauerkatheter oder einem suprapubischen Katheter kann bei Parkinson-PatientInnen mit Harnretention notwendig werden.

## **Erektile Dysfunktion**

### **Studienlage**

Zur Behandlung der erektilen Dysfunktion (ED) liegt eine randomisierte placebokontrollierte Cross-over-Studie mit Sildenafil vor.

Sildenafil erwies sich in offenen Studien zur ED bei Parkinson-Patienten als wirksam<sup>109, 110</sup>. In einer kleinen randomisierten placebokontrollierten Cross-over-Studie an 12 Patienten mit MP und ED konnte bei einer mittleren Dosis von etwa 100 mg Sildenafil (25–100 mg) vor dem geplanten Geschlechtsakt über 10 Wochen eine signifikante Verbesserung mit Erreichen einer Erektion und in der Unterhaltung einer solchen nachgewiesen werden<sup>87</sup>.

Für den Gebrauch anderer Phosphodiesterase-Hemmer (PDE-5-Inhibitoren) gibt es bei der Parkinson-Krankheit keine Daten. Das Wirkungsprofil dieser Substanzen bei nicht an Parkinson erkrankten Patienten mit ED scheint dem von Sildenafil sehr ähnlich zu sein<sup>111</sup>. Vorsicht in der Therapie mit von PDE-5-Inhibitoren ist bei Parkinson-Patienten mit OH geboten. Kontraindiziert ist die gleichzeitige Verwendung von PDE-5-Inhibitoren und Nitratpräparaten (z. B. bei Herzinsuffizienz).

Offene Studien berichteten außerdem über einen Effekt von Dopaminagonisten (Pergolid und s. c. Apomorphin) für die ED bei Patienten mit MP<sup>112, 113</sup>.

### **Pragmatisches Management der erektilen Dysfunktion bei Morbus Parkinson**

Alternative zugrunde liegende Ursachen einer ED wie Vorliegen einer Depression, einer Prostataerkrankung oder Diabetes sowie Nebenwirkungen von Medikamenten sollten zunächst ausgeschlossen werden. SSRI oder andere Antidepressiva können bei beiden Geschlechtern negativ mit der Sexualfunktion interferieren<sup>114</sup>. Reboxetin, Bupropion und Trazodon scheinen diesbezüglich ein günstigeres Profil als andere Antidepressiva zu haben<sup>114</sup>. Besteht eine Indikation zu

einer Behandlung der ED, sollten orale Phosphodiesterase-Hemmer (PDE-5-Inhibitoren) wie Sildenafil (50 mg eine Stunde vor dem Geschlechtsverkehr), Tadalafil (10 mg eine halbe Stunde bis 12 Stunden vor dem Geschlechtsverkehr) oder Vardenafil (10 mg eine halbe bis 1 Stunde vor dem Geschlechtsverkehr) als Therapeutika in Betracht gezogen werden<sup>73, 111</sup>. Therapieoptionen der 2. Wahl stellen Vakuumgeräte, intraurethrale und intracavernöse Administration vasoaktiver Medikamente alleine oder deren Kombination mit PDE-5-Inhibitoren dar<sup>67</sup>. Prinzipiell ist bei ED bei MP von der am wenigsten invasiven zur meist invasiven Therapie vorzugehen; dies immer unter Einbeziehung des Patienten und der Partnerin<sup>115</sup>.

## **Obstipation**

### **Studienlage**

Die Einnahme von Psyllium (Plantago ovata, deren Samen unter dem Namen indische Flohsamen oder Flohsamenschalen zu Heilzwecken vertrieben werden) verbesserte in einer kleinen Fallserie die Obstipation bei PatientInnen mit MP<sup>116</sup>. Prokinetische Medikamente wie Tegaserod und Cisaprid wurden als hilfreich bei Obstipation bei MP berichtet<sup>117–119</sup>, welche allerdings aufgrund lebensbedrohlicher kardialer Arrhythmien in mehreren Staaten vom Markt genommen wurden. Eine rezente Studie mit Lubiproston, welches selektiv die Chloridkanäle aktiviert und damit zu einer Sekretion von Chlorid und Flüssigkeit in das Darmlumen führt, berichtete über eine Besserung der Obstipation bei PatientInnen mit MP<sup>90</sup>. Im Gegensatz zur Schweiz (zugelassen zur Behandlung der chronisch-idiopathischen Obstipation) ist Lubiproston in Österreich noch nicht zugelassen. Osmotische Substanzen wie Macrogol führten ebenfalls zu einer Abnahme der Obstipation<sup>88</sup>. Injektionen mit Botulinumtoxin Typ A in den Musculus puborectalis waren bei Obstipation durch Outlet-Obstruktionen hilfreich<sup>120, 121</sup>.

Macrogol ist eine isoosmotische Elektrolytlösung. In einer doppelblinden, randomisierten, placebokontrollierten Studie an 57 PatientInnen mit MP verbesserte Macrogol deutlich die Obstipation gegenüber Placebo<sup>88</sup>.

### **Pragmatisches Management der Obstipation bei Morbus Parkinson**

Da anticholinerg wirksame Medikamente die Häufigkeit und Intensität der Obstipation verstärken, sollte das Behandlungsregime auf Medika-

mente mit anticholinerger Wirkung durchforstet werden. Ausreichende Flüssigkeitszufuhr und die Verwendung von Abföhrhilfen (z. B. Kleie, Psyllium, ballaststoffreiche Lebensmittel u. a.) können bei Obstipation im Rahmen einer Parkinson-Krankheit hilfreich sein<sup>121, 122</sup>. Die Behandlung der Obstipation sollte, wenn möglich, auch eine vermehrte körperliche Aktivität miteinbeziehen. Im Allgemeinen ist eine gute Kontrolle der motorischen Beeinträchtigungen durch die Parkinson-Krankheit durch eine suffiziente L-Dopa-Therapie wönschenswert, da Defäkationsprobleme in Off-Zuständen zunehmen<sup>24</sup>. Eine Behandlung der Konstipation sollte mit Laktulose und Laxanzien wie Macrogol und Ähnlichem beginnen.

Bei einer Obstipation durch so genannte Outlet-Obstruktionen können Injektionen von Botulinumtoxin in den Musculus puborectalis angedacht werden.

## Sialorrhö

### Prinzipien der Behandlung

Klinische Therapiestudien zu vermehrtem Speichelfluss bei Parkinson-PatientInnen beinhalten sowohl systemische wie auch lokale Behandlungsansätze. Obwohl die absolute Speichelproduktion bei MP normal bleibt oder sogar zurückgeht, kann es bei PatientInnen – vermutlich durch eine Dysphagie oder auch ungünstige Kopfpositionen (flektierte Haltung) – zu Sialorrhö kommen<sup>123</sup>.

### Studienlage

Randomisierte Studien zur Behandlung der Sialorrhö bei MP mit systemischem Ansatz wurden für Ipratropium<sup>91</sup> und Glykopyrrolat<sup>92</sup> durchgeführt. Zudem liegen einige randomisierte Studien zum Effekt der lokalen Injektionsbehandlung mit Botulinumtoxinen vor<sup>93-95, 124, 125</sup>.

Anticholinergika (Muskarin-Rezeptor-Antagonisten): In einer doppelblinden, randomisierten, Cross-over-Studie wurden Wirksamkeit und Sicherheit eines sublingual applizierten Ipratropiumbromid-Sprays getestet<sup>91</sup>, wobei keine Effekte von Ipratropiumbromid auf die Speichelproduktion beobachtet wurden. In einer 4-wöchigen randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Cross-over-Studie wurde Glykopyrrolat erfolgreich an 23 Parkinson-PatientInnen mit Sialorrhö getestet<sup>92</sup>. Sublingual appliziertes Atropin hatte in einer kleinen Fallserie günstige Effekte

**Tab. 8: Evidenzbasierte Schlussfolgerungen zu Wirksamkeit, Sicherheit und klinischem Nutzen in der Behandlung autonomer Dysfunktion bei Morbus Parkinson**

Substanzklasse	Wirkstoff	Wirksamkeit	Implikationen für die klinische Praxis	Sicherheitsbeurteilung
Orthostatische Hypotension	Fludrokortison	U	U	U
	Domperidon	U	U	U
	Midodrin	U	U	U
	Motilium	U	U	U
	Etilefrinhydrochlorid	U	U	U
Blasenstörung	Oxybutynin	U	U	U
	Trospiumchlorid	U	U	U
	Tolterodin	U	U	U
	Desmopressin	U	U	U
Erektile Dysfunktion	Sildenafil	U	B <sup>1</sup>	U
Obstipation	Macrogol	B	B	U
Sialorrhö	Ipratropiumbromid-Spray	U	U	U
	Glykopyrrolat	U	U	U
	Botulinumtoxin B	A	A	B
	Botulinumtoxin A	A	A	B

Die Tabelle enthält ausschließlich Wirkstoffe, welche in Österreich zugelassen sind.

<sup>1</sup> Trotz unzureichender Evidenz für Sildenafil für die Behandlung der erektilen Dysfunktion bei Patienten mit MP zeigte Sildenafil im Vergleich zu Placebo signifikante Verbesserungen der erektilen Dysfunktion bei Patienten mit Parkinsonismus aufgrund von MP und MSA. Darüber hinaus zeigte Sildenafil Effekte in der Behandlung der erektilen Dysfunktion bei nicht an Parkinson erkrankten Patienten, sodass ein „möglicherweise nützlich“ für die klinische Praxis nahegelegt wird.

auf die Sialorrhö, wobei allerdings beinahe die Hälfte der PatientInnen psychiatrische Nebenwirkungen aufwiesen<sup>126</sup>.

Botulinumtoxin Typ A, Botulinumtoxin Typ B: Mehrere randomisierte kontrollierte Studien zur Wirksamkeit von Botulinumtoxin Typ A<sup>93, 94, 124, 125</sup> und Typ B<sup>95</sup> konnten eine signifikante Reduktion der Sialorrhö auf eine lokale Injektionsbehandlung der Glandulae parotis alleine oder in Kombination mit den Glandulae submandibulares nachweisen. Eine gleichzeitig zur Sialorrhö bestehende Dysphagie war in den meisten Studien ein Ausschlussgrund für eine Behandlung. Eine Dysphagie als Nebenwirkung der Behandlung wurde in keiner der Studien beschrieben. Es wurden keine systemischen Nebenwirkungen beobachtet.

### Pragmatisches Management der Sialorrhö bei Morbus Parkinson

Eine ausreichende Dopaminersatz-Therapie ist Grundlage der Therapie. Sollten trotz Optimierung der dopaminergen Therapie die Beschwerden persistieren, können entweder lokale Injek-

tionen von Botulinumtoxin in die Speicheldrüsen (off-label use) oder der Einsatz anticholinerger wirksamer Medikamente wie Anticholinergika oder peripher wirksame antimuskarinische Anticholinergika wie Atropinderivate (Scopolamin-Pflaster; wenn keine Kontraindikationen vorliegen) angedacht werden. Vor Einsatz anticholinerger Substanzen ist eine sorgfältige Risiko-Nutzen-Abwägung angezeigt.

### Evidenzbasierte Schlussfolgerungen

Die evidenzbasierten Schlussfolgerungen hinsichtlich Wirksamkeit, Sicherheit und klinischem Nutzen zur Behandlung der autonomen Dysfunktion bei MP sind in **Tabelle 8** zusammengefasst.

### Erkrankungen des Schlaf- und Wachzustands

Schlafstörungen gehören zu den häufigsten nichtmotorischen Problemen bei MP<sup>127</sup>. Schlafprobleme im Rahmen der Parkinson-Krankheit haben multiple Ursachen. Ihnen können eine



primäre Dysfunktion der Regulation des Schlaf-Wach-Rhythmus oder eine REM-Schlaf-assoziierte Verhaltensstörung („REM-sleep behaviour disorder“, RBD) zugrunde liegen. Sekundäre Auswirkungen auf das Ein- und Durchschlafen können auch motorische und nichtmotorische Parkinson-Symptome haben. Neben Ein- und Durchschlafstörungen und damit verminderter Schlafeffektivität ist eine exzessive Tagesmüdigkeit bei Parkinson-PatientInnen häufig. Sekundäre Schlafstörungen können sowohl durch die Parkinson-Medikation selbst wie auch durch Komorbiditäten (z. B. Restless-Legs-Syndrom, periodische Beinbewegungen im Schlaf) ausgelöst werden und eine Störung des Schlaf-Wach-Zustands beim MP unterhalten<sup>128</sup>. Die verfügbaren randomisierten placebokontrollierten Studien<sup>129-140</sup> sind in **Tabelle E** (Seite 24) zusammengefasst.

## REM-Schlaf-Verhaltensstörung

Eine REM-Schlaf-Verhaltensstörung (RBD) ist eine Parasomnie, die durch ein Ausagieren von Träumen und einen Verlust der im physiologischen REM-Schlaf vorliegenden Muskeltonie gekennzeichnet ist.

### Studienlage

Bis auf eine kleine randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Cross-over-Studie mit der transdermalen Applikationsform von Rivastigmin, welche mit den vom Partner/von der Partnerin beobachteten RBD-Episoden einen nichtvaliden primären Endpunkt beinhaltete, liegen keine kontrollierten randomisierten Studien zum RBD beim MP vor. In der genannten Studie konnte eine signifikante Reduktion der mittleren Häufigkeit von vom Partner/von der Partnerin beobachteten RBD-Episoden unter Rivastigmin im Vergleich zu Placebo gezeigt werden<sup>140</sup>.

Clonazepam konnte in zahlreichen offenen Studien das Ausagieren von Traumgehalten unterdrücken. Die Responderrate lag bei etwa 90 %<sup>141-143</sup>. Pramipexol, ein Dopaminagonist, wurde in 2 kleinen Studien als hilfreich beschrieben<sup>144, 145</sup>, in einer weiteren Studie konnte dies nicht gefunden werden<sup>146</sup>.

In drei offenen Studien mit einer Dauer von bis zu 2 Jahren konnte bei Parkinson-Syndromen (MP, diffuse Lewy-Körperchen-Krankheit, Multisystematrophie) ein Effekt mit Melatonin allein oder in Kombination mit Clonazepam gezeigt werden<sup>147-149</sup>.

## Pragmatisches Management der REM-Schlaf-Verhaltensstörung bei Morbus Parkinson

Vor Beginn einer Pharmakotherapie eines RBD sollten Medikamente, die ein RBD verschlechtern können (zumeist SSRI, trizyklische Antidepressiva) – wenn möglich – abgesetzt werden. Clonazepam soll in einer Einzeldosis von 0,25 bis 1,0 mg (selten bis zu 2 mg) etwa zwei Stunden vor dem Schlafengehen eingenommen werden. Komorbiditäten wie die schlafbezogenen Atmungsstörungen sollten zuvor durch eine entsprechende Anamnese<sup>150</sup>, einen Schlafapnoe-Test oder eine Polysomnografie ausgeschlossen werden.

Melatonin in einer Dosis zwischen 3 und 12 mg pro Nacht kann ebenfalls hilfreich sein und daher als Therapieoption der 2. Wahl angesehen werden. Im Einzelfall ist auch ein Versuch der Behandlung der RBD mit atypischen Neuroleptika gerechtfertigt<sup>151</sup>. Erst dann sollte ein Therapieversuch mit L-Dopa oder Non-Ergot-Dopaminagonisten unternommen werden.

Ein Hauptpfeiler der Behandlung der RBD besteht in der ausführlichen Beratung des Patienten/der Patientin hinsichtlich Bettsicherungsmaßnahmen, wobei auf das Bett und dessen unmittelbare Umgebung zu achten ist (bodennahes Schlafen, gepolsterte Betthäupter sowie die Entfernung von Gegenständen wie scharfkantige Nachtkästchen, an denen sich PatientInnen verletzen können)<sup>151</sup>.

## Schlaffragmentation und Insomnie

Unter Studien zu Insomnie wurden sowohl Studien zu Einschlafstörungen herangezogen wie auch Studien, die auf eine Verbesserung nächtlicher (Durch-)Schlafstörungen bei PatientInnen mit MP abzielen.

### Studienlage

Zur Behandlung der Schlaffragmentation und Insomnie wurden bei Parkinson-PatientInnen mehrere randomisierte kontrollierte Studien mit dopaminergen Substanzen wie Sinemet retard<sup>152</sup>, Pergolid<sup>131</sup>, Pramipexol oder Rotigotin<sup>135, 153</sup> und mit Melatonin<sup>133, 134</sup> durchgeführt, welche in **Tabelle E** (Seite 24) zusammengefasst sind. Eine doppelblinde Double-Dummy-Studie mit Rotigotin in transdermaler Anwendung und oralem Pramipexol bei Parkinson-PatientInnen mit Wirkungsfluktuationen konnte in einer Post-hoc-Analyse eine Verbesserung der Schlafqualität

durch die Verbesserung der motorischen Fähigkeiten in der Nacht bei beiden Dopaminagonisten zeigen<sup>135, 153</sup>, wobei Schlafstörungen nicht in den Einschlusskriterien der Studie beinhaltet waren. Zudem zeigte die RECOVER-Studie<sup>130</sup> bei 287 Parkinson-PatientInnen, dass die Gabe von Rotigotin eine gegenüber Placebo signifikante Besserung der frühmorgendlichen motorischen Symptome und auch einen signifikanten Nutzen von Rotigotin gegenüber Placebo auf den Schlaf bewirkte, wobei nicht alle PatientInnen Schlafstörungen aufweisen mussten. Gegenüber Placebo verbesserten sich vor allem Einschlafschwierigkeiten, morgendliche Müdigkeit und nächtliche Parkinson-Symptome mit Rotigotin.

Melatonin wurde in 2 RCT untersucht<sup>133, 134</sup>, wobei eine dieser Studien in einem Cross-over-Design durchgeführt wurde<sup>133</sup>. Die Ergebnisse sind nicht konklusiv. In der Cross-over-Studie<sup>133</sup> wurden 2 unterschiedliche Melatonin-Dosen (5 mg, 50 mg) gegen Placebo verglichen. Bei den aktigrafischen Messungen verbesserte nur Melatonin 50 mg die Schlafdauer signifikant (Verlängerung der Schlafdauer um ca. 10 Minuten). Andererseits verbesserte nur Melatonin 5 mg die subjektive Schlafqualität. Melatonin hatte keinen Effekt auf die Tagesmüdigkeit. In der Parallelgruppenstudie wurden die Effekte von 3 mg Melatonin gegen Placebo auf die Schlafqualität als primärer Endpunkt getestet<sup>134</sup>, subjektiv mit dem Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI) und objektiv mit polysomnografischen Parametern. Obschon Melatonin im PSQI die Schlafqualität signifikant verbesserte, war kein Effekt auf die polysomnografischen Parameter nachzuweisen.

## Pragmatisches Management der Schlaffragmentation und der Insomnie bei Morbus Parkinson

Schlaffragmentation und Insomnie bei der Parkinson-Krankheit haben unterschiedlichste Gründe. Zuerst sollte eine gründliche Medikamentenanamnese zur Identifikation einer medikamentös induzierten Schlafstörung erfolgen. Allenfalls kann auch eine Erhöhung der dopaminergen Parkinson-Medikation mit einer Verbesserung der motorischen Fähigkeiten während der Nacht hilfreich sein, wobei retardierte L-Dopa-Präparate, transkutanes Rotigotin oder retardierte Dopaminagonisten (Pramipexol, Ropinirol) eingesetzt werden können<sup>73, 154</sup>. In Ausnahmefällen mit prolongierten und schweren nächtlichen Off-Phasen kann eine invasive kontinuierliche dopaminerge

**Tab. 9: Evidenzbasierte Schlussfolgerungen zu Wirksamkeit, Sicherheit und klinischem Nutzen in der Behandlung von Störungen des Schlaf-Wach-Zyklus bei Morbus Parkinson**

Substanzklasse	Wirkstoff	Wirksamkeit	Implikationen für die klinische Praxis	Sicherheitsbeurteilung
Insomnie	retardierte Levodopa/Carbidopa-Formulierungen	U	U	A
	Melatonin	U	B <sup>1</sup>	A
Tagesmüdigkeit	Modafinil	U	U	U

Die Tabelle enthält ausschließlich Wirkstoffe, welche in Österreich zugelassen sind.

<sup>1</sup> Trotz unzureichender Evidenz für Melatonin (3–5 mg) für die Behandlung der Insomnie bei PatientInnen mit MP zeigte Melatonin im Vergleich zu Placebo signifikante Verbesserungen bei PatientInnen mit MP und Insomnie. Darüber hinaus ist Melatonin in Europa nur für PatientInnen  $\geq$  55 Jahre, welche unter primärer Insomnie leiden, zugelassen, während es in den USA seit 1990 freiverkäuflich ist, sodass ein „möglicherweise nützlich“ für die klinische Praxis nahegelegt wird.

Stimulation mittels Pumpe (L-Dopa jejunal, Apomorphin s. c.) notwendig werden.

Ein- oder Durchschlafstörungen, die im Zuge eines RLS oder PLMS auftreten, können mit Ropinirol (2–4 mg), Pramipexol (0,125–0,5 mg) oder Rotigotin (1–3 mg) behandelt werden. Auch die transdermale Applikation von Rotigotin (2–6 mg) etwa 2 Stunden vor dem Schlafengehen kann zu einer Besserung sekundärer Schlaffragmentation und Insomnie führen.

Atypische Neuroleptika oder Cholinesterasehemmer können bei nächtlichen Verwirrtheitsphasen oder Halluzinationen hilfreich sein. Eine Schlaffragmentation bei Urge-Inkontinenz oder Blasenstörung sollte die entsprechende Behandlung derselben nach sich ziehen. Clonazepam (0,5 mg vor dem Schlafen) ist die Therapie der Wahl bei RBD-induzierter Schlaffragmentation. Der Verdacht auf eine durch eine Atmungsstörung induzierte Schlafstörung sollte durch einen Apnoe-Test oder eine Polysomnografie abgeklärt und entsprechend behandelt werden. Manchmal können bei Insomnie auch schlafanstoßende Antidepressiva wie Mirtazapin oder Trazodon hilfreich sein<sup>73</sup>.

## Tagesmüdigkeit und Einschlafattacken

### Prinzipien der Behandlung

Exzessive Tagesmüdigkeit (EDS) wurde bei bis zu 50 % aller nichtdementen, gut behandelten Parkinson-PatientInnen gefunden, wobei Einschlafattacken („sudden onset sleep“, SOS) von 4–30 % aller PatientInnen beschrieben wurden<sup>155</sup>. Dopaminerge Medikamente, insbesondere Dopaminagonisten, können Tagesschläfrigkeit verstärken oder auslösen, wobei noch zahlreiche

andere Risikofaktoren für Tagesmüdigkeit bei MP beschrieben wurden wie Vorliegen einer Depression, einer kognitiven Störung, einer orthostatischen Hypotonie oder höheres Lebensalter und Dauer des MP. Außerdem geht eine gleichzeitig bestehende Schlafstörung häufig mit einer erhöhten Tagesmüdigkeit einher<sup>67</sup>. Zudem stellt die Erkrankung selbst eine Ursache der Müdigkeit dar.

Da EDS mit oder ohne SOS mit konsekutiver potenzieller Beeinträchtigung der Verkehrssicherheit bei bis zu 30 % der mit Dopaminagonisten behandelten PatientInnen auftreten kann, sind alle PatientInnen unter einer Therapie mit einem Dopaminagonisten (v. a. bei Therapiebeginn und bei Dosissteigerung) über eine mögliche Einschränkung der Fahrtüchtigkeit im Rahmen der Teilnahme im aktiven Straßenverkehr aufzuklären<sup>154, 156, 157</sup>.

### Studienlage

Zur EDS bei Parkinson-PatientInnen wurden 4 randomisierte kontrollierte Studien durchgeführt, während zu SOS keine entsprechenden Daten verfügbar sind. Die Studien sind in **Tabelle E** (Seite 24) zusammengefasst.

Zur Behandlung der EDS wurde Modafinil in drei randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Studien überprüft, wobei zwei der Studien in einem Cross-over-Design<sup>136, 137</sup> und die neueste der Studien in einem Parallelgruppendesign durchgeführt wurden<sup>138</sup>. Während die beiden Cross-over-Studien eine Besserung der Tagesmüdigkeit gemessen mit der Epworth Sleepiness Scale (ESS) berichteten, konnte in der Parallelgruppenstudie dieser Effekt nicht bestätigt werden.

Außerdem liegt eine RCT zur Behandlung der EDS mit Koffein gegenüber Placebo vor, welche

in der primären Intention-to-treat-Analyse keine signifikanten Unterschiede bezogen auf die EDS gemessen mittels ESS zwischen Koffein und Placebo zeigte, während die Per-Protocol-Analyse eine signifikante Reduktion des ESS zugunsten von Koffein ergab<sup>139</sup>.

Positive Erfahrungen zur Reduktion der Tagesmüdigkeit bei MP wurden zudem in einer Fallserie mit Sodiumoxybat berichtet<sup>158</sup>.

### Pragmatisches Management der Tagesmüdigkeit und der Einschlafattacken bei Morbus Parkinson

Die Suche nach möglichen ursächlichen Faktoren steht auch bei EDS und SOS im Vordergrund.

EDS oder SOS, die in zeitlichem Zusammenhang mit einer Änderung der dopaminergen Therapie beim MP auftreten, sollten als möglicherweise medikamentös induziert eingestuft werden und eine Therapiemodifikation nach sich ziehen. So kann bei Auftreten von EDS nach Beginn eines Dopaminagonisten der Wechsel auf einen anderen Dopaminagonisten oder der Wechsel auf L-Dopa, bei Auftreten von EDS nach Dosissteigerung eines Dopaminagonisten die Abdosierung auf die vorausgegangene Dosis erwogen werden, wobei eine Dosisanpassung von L-Dopa erforderlich sein kann. Manchmal kann auch unter engmaschigen Kontrollen der EDS ein Wechsel des Dopaminagonisten versucht werden<sup>67</sup>. Falls eine Therapiemodifikation nicht möglich sein sollte, kann eine additive Therapie mit Modafinil (off-label) erwogen werden. Sollte die Ursache der EDS in einer Schlafstörung liegen, sind Komorbiditäten wie ein RLS, ein Schlafapnoe-Syndrom oder auch eine Depression als Ursachen für die exzessive Tagesmüdigkeit denkbar und sollten entsprechend behandelt werden.

PatientInnen, die über neu aufgetretene Müdigkeit mit oder ohne SOS berichten, müssen angewiesen werden, kein Kraftfahrzeug zu führen, wobei diese Maßnahme bis zum Sistieren dieser Nebenwirkung gilt<sup>156</sup>.

### Evidenzbasierte Schlussfolgerungen

Die evidenzbasierten Schlussfolgerungen hinsichtlich Wirksamkeit, Sicherheit und klinischem Nutzen zur Behandlung von Störungen des Schlaf-Wach-Zyklus sind in **Tabelle 9** zusammengefasst. ■

## *Anhang: Tabellen A–E*

*Tabellarische Zusammenfassung der verfügbaren randomisierten kontrollierten Studien zur Behandlung nichtmotorischer Symptome bei Morbus Parkinson.*

Tab. A: Behandlung von Depression bei Morbus Parkinson: randomisierte, kontrollierte Studien

	Studie	Intervention	Tagesdosis	Design
<b>Antidepressiva</b>	Andersen et al. (1980)	Nortriptylin vs. Placebo	25–150 mg	randomisiert, doppelblind, Cross-over
	Wermuth, Sorensen, Timm (1998)	Citalopram vs. Placebo	10–40 mg	randomisiert, doppelblind, Parallelgruppe
	Serrano-Duenas (2002)	Amitriptylin vs. Fluoxetin	Amitriptylin: 25–75 mg; Fluoxetin: 20–40 mg	randomisiert, Parallelgruppe
	Leentjens et al. (2003)	Sertralin vs. Placebo	25–100 mg	randomisiert, doppelblind, Parallelgruppe
	Avila et al. (2003)	Nefazodon vs. Fluoxetin	Nefazodon: 100–300 mg Fluoxetin: 20–40 mg	randomisiert, einfach verblindet (psychiatrisches Outcome offen), Parallelgruppe
	Antonini et al. (2006)	Sertralin vs. Amitriptylin	Sertralin: 50 mg Amitriptylin: 25 mg	randomisiert, einfach verblindet
	Devos et al. (2008)	Despiramin vs. Citalopram vs. Placebo	Despiramin: 75 mg Citalopram: 20 mg	randomisiert, doppelblind, placebokontrolliert
	Menza et al. (2009)	Nortriptylin vs. Paroxetin CR vs. Placebo	Nortriptylin: 48,5 mg Paroxetin CR: 28,4 mg	randomisiert, doppelblind, placebokontrolliert
	Weintraub et al. (2010)	Atomoxetin	80 mg	randomisiert, placebokontrolliert
	Richard et al. (2012)	Paroxetin vs. Venlafaxin XR vs. Placebo	Paroxetin: 10–40 mg; Venlafaxin XR: 37,5–225 mg	randomisiert, doppelblind, placebokontrolliert
<b>Dopaminerge Medikamente</b>	Rektorová et al. (2003)	Pramipexol vs. Pergolid	Pramipexol: 2,7 mg Pergolid: 3 mg	randomisiert, Parallelgruppe, „open label“
	Barone et al. (2006)	Pramipexol vs. Sertralin	Pramipexol: 3 mg Sertralin: 48 mg	randomisiert, Parallelgruppe, „open label“
	Barone et al. (2010)	Pramipexol vs. Placebo	0,357–3 mg (2,18 mg)	randomisiert, doppelblind, placebokontrolliert
<b>Repetitive transkranielle Magnetstimulation (rTMS)</b>	Okabe et al. (2003)	rTMS des motorischen Kortex, okzipital und Schein	0,2 Hz	randomisiert, doppelblind, Parallelgruppe
	Fregni et al. (2004)	aktive rTMS und Placebo vs. Schein-rTMS und Fluoxetin	15 Hz rTMS über 10 Tage; Fluoxetin: 20 mg	randomisiert, doppelblind, Parallelgruppe
	Pal et al. (2010)	rTMS vs. Schein-rTMS	5 Hz über 10 Tage	randomisiert, doppelblind, placebokontrolliert
<b>Alternative Therapien</b>	Da Silva et al. (2008)	Omega-3-Fettsäuren	180 mg Eicosapentaensäure 120 mg Docosahexaensäure	randomisiert, doppelblind, placebokontrolliert
<b>Psychotherapie</b>	Sproesser et al. (2010)	Psychodrama vs. kein Psychodrama	alle 15 Tage psychotherapeutische Sitzung à 90 min mit insgesamt 12 Gruppensitzungen	randomisiert, kontrolliert
	Dobkin et al. (2011)	kognitive Verhaltenstherapie (CBT) vs. keine CBT	Sitzung alle 7 Tage à 60–75 min über 10 Wochen	randomisiert, kontrolliert

BDI = Beck Depression Inventory; HAM-D/HAMD-17 = Hamilton Rating Scale for Depression; MADRS = Montgomery-Asberg Depression Rating Scale; GDS 15 = Geriatric Depression Scale; MMSE = Mini Mental State Examination; CGI = Clinical Global Impression; UPDRS = Unified Parkinson's Disease Rating Scale; STAI = State Anxiety Inventory



Dauer	n	Ergebnisse
16 Wochen mit 8 Wochen Cross-over-Phase	22	signifikant stärkere Verbesserung der Depression in der Nortriptylin-Gruppe gegenüber der Placebogruppe
6 Wochen Akutphase, zusätzlich 46 Wochen Fortsetzungsphase	37	signifikante Abnahme der HAM-D-Punktzahl innerhalb beider Behandlungsgruppen nach 6 Wochen; kein Unterschied zwischen den Gruppen nach 6 und 52 Wochen; Abbruchrate von 19 % in der Akutphase und 73 % in der Fortsetzungsphase
12 Monate	77	signifikante Verbesserung der HAM-D-Punktzahl in der Amitriptylin-Gruppe, keine signifikante Verbesserung in der Fluoxetin-Gruppe
10 Wochen	12	signifikante Abnahme der MADRS-Punktzahl innerhalb beider Behandlungsgruppen nach 10 Wochen; kein Unterschied zwischen den Gruppen
90 Tage	16	signifikante Abnahme der BDI-Punktzahl innerhalb beider Behandlungsgruppen ohne Unterschied zwischen den Gruppen; signifikante Verbesserung auf der UPDRS I und II in der Nefazodon-Gruppe, keine Veränderung auf der UPDRS in der Fluoxetin-Gruppe
12 Wochen	31	signifikante Abnahme der HAMD-17-Werte in beiden Gruppen; signifikante Verbesserung der Lebensqualität laut PDQ-39 unter Sertralin, aber nicht unter Amitriptylin; in beiden Gruppen keine Veränderung in der UPDRS III und MMSE
30 Tage	48	signifikante Verbesserung der MADRS-Punktzahl unter Despiramin und Citalopram im Vergleich zu Placebo (primärer Endpunkt); keine signifikante Verschlechterung der kognitiven und motorischen Symptome, jedoch doppelt so hohe Nebenwirkungsrate unter Despiramin gegenüber den anderen beiden Gruppen
8 Wochen	52	besserer Effekt von Nortriptylin auf HAMD-17-Werte im Vergleich zu Placebo; kein signifikanter Unterschied zwischen Paroxetin und Placebo; höhere Ansprechraten unter Nortriptylin gegenüber Paroxetin und Placebo; Vorteil von Nortriptylin gegenüber Paroxetin und Placebo in der Beeinflussung von Schlaf, Ängstlichkeit und sozialen Funktionen
8 Wochen	55	kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen in den primären Zielkriterien (> 50%ige Reduktion des IDS-C und eine CGI-I-[Investigator]-Bewertung von 1 oder 2); mit Berücksichtigung einer > 40%igen Reduktion der IDS-C zeigte Atomoxetin ein tendenziell besseres Ansprechen; signifikant stärkere Verbesserung der globalen Kognition und der Tagesmüdigkeit sowie tendenziell stärkere Reduktion der Ängstlichkeit unter Atomoxetin; kein Gruppenunterschied bezüglich UPDRS III
12 Wochen	115	signifikante Abnahme der HAM-D-Punktzahl unter Paroxetin und Venlafaxin im Vergleich zu Placebo; kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden aktiven Behandlungsgruppen
6–12 Monate	41	PatientInnen in beiden Behandlungsarmen zeigten signifikante Verbesserungen der Punktzahl im Vergleich zur Baseline, wohingegen nur PatientInnen der Pramipexol-Gruppe auch eine signifikante Verbesserung auf der MADRS zeigten.
12 Wochen	67	signifikante Abnahme der HAM-D-Werte innerhalb beider Behandlungsgruppen nach 12 Wochen; kein Unterschied zwischen den Gruppen; 61 % der PatientInnen unter Pramipexol und 27 % der PatientInnen unter Sertralin zeigten HAM-D-Punktezahlen $\leq 7$ nach 12 Wochen.
12 Wochen	287	signifikante Abnahme der BDI-Punktzahl unter Pramipexol im Vergleich zu Placebo (primärer Endpunkt); signifikanter Vorteil von Pramipexol gegenüber Placebo in den folgenden sekundären Endpunkten: CGI-I, GDS-15, EuroQuol und UPDRS II und III
8 Wochen	85	signifikante Abnahme der HAM-D- und UPDRS-Punktzahl in der Motorkortex- und in der Scheingruppe; kein Unterschied zwischen den Gruppen; bestehende Depression kein Einschlusskriterium
8 Wochen	42	signifikante Abnahme der HAM-D- und BDI-Punktezahlen innerhalb beider Gruppen ohne Unterschied zwischen den Gruppen nach 2 Wochen; kein Unterschied nach 8 Wochen in beiden Gruppen; kein Effekt auf die UPDRS III
40 Tage	22	signifikante Verbesserungen in den Depressions-Rating-Skalen an den Tagen 1 und 30 in der Gruppe der rTMS im Vergleich zur Schein-rTMS (BDI und MADRS)
	31	signifikante Reduktion der Depressionswerte in der MADRS und CGI mit Omega-3-Fettsäuren; kein signifikanter Unterschied der BDI-Wertung; Ansprechraten von 42 % unter Omega-3-Fettsäuren im Vergleich zu 6 % unter Placebo
6 Monate	16	signifikante Verbesserung von Depression (BDI), Ängstlichkeit (STAI) und Lebensqualität (PDQL) in der Psychotherapiegruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe
10 Wochen Behandlung mit 4 Wochen Nachbeobachtung	80	signifikante Abnahme der HAMD-17-Werte in der CBT-Gruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe nach Woche 10; gleichbleibende Ergebnisse nach Woche 14

IDS-C = Inventory of Depressive Symptomatology – Clinician-rated; PDQL = Parkinson's disease and Quality of Life; CBT = Cognitive Behavioral Therapy; EuroQuol = standardisierter Fragebogen der EuroQuol-Gruppe zur Erfassung der Lebensqualität

**Tab. B: Behandlung von Demenz bei Morbus Parkinson: randomisierte, kontrollierte Studien**

Studie	Intervention	Tagesdosis (Mittelwert oder Spannweite)	Design	Dauer
Aarsland et al. (2002)	Donepezil vs. Placebo	10 mg	randomisiert, doppelblind, cross-over	20 Wochen, nach 10 Wochen Cross-over-Punkt
Leroi et al. (2004)	Donepezil vs. Placebo	10 mg	randomisiert, doppelblind, Parallelgruppe	18 Wochen
Ravina et al. (2005)	Donepezil vs. Placebo	5–10 mg	randomisiert, doppelblind, cross-over	Behandlungszeiträume von je 10 Wochen, dazwischen 6 Wochen Auswaschphase
Dubois et al. (2012)	Donepezil vs. Placebo	5 und 10 mg	randomisiert, doppelblind, placebokontrolliert, 2 Dosierungen	24 Wochen
Emre (2004)	Rivastigmin vs. Placebo	8,7 mg (3–12 mg)	randomisiert, doppelblind, Parallelgruppe 2:1-Randomisierungsverhältnis	6 Monate
Litvinenko et al. (2008)	Galantamin vs. kein Galantamin	16 mg	„open label“, randomisiert	24 Wochen
Leroi et al. (2009)	Memantin vs. Placebo	20 mg	randomisiert, doppelblind, placebo-kontrolliert, Parallelgruppe	16 Wochen plus 6 Wochen Nachbeobachtung
Aarsland et al. (2009)	Memantin vs. Placebo		randomisiert, doppelblind, placebokontrolliert, Parallelgruppe	24 Wochen
Emre et al. (2010)	Memantin vs. Placebo	20 mg	randomisiert, doppelblind, placebokontrolliert, Parallelgruppe	24 Wochen
Hanagasi et al. (2011)	Rasagilin vs. Placebo	1 mg/d	randomisiert, doppelblind, placebokontrolliert	12 Wochen

MMSE = Mini-Mental State Examination; NPI = Neuro-Psychiatric Inventory; MDRS = Mattis Dementia Rating Scale; CGI = Clinical Global Impression of Change; CIBIC-Plus = Clinician's Interview Based Impression of Change plus Caregiver Input; ADAS-Cog = Alzheimer's Disease Assessment Scale Cognitive Subscale; ADCS-CGIC = Alzheimer's Disease Cooperative Study – Clinician's Global Impression of Change; AQT = A Quick Test of Cognitive Speed; DAD = Disability Assessment for Dementia; UPDRS = Unified Parkinson's Disease Rating Scale; PDD = Demenz bei Morbus Parkinson (englisch: Parkinson's Disease Dementia); DLK = Demenz mit Lewy-Körperchen; FAB = Frontal Assessment Battery; DRS = Dementia Rating Scale

n	Ergebnisse
14	signifikanter Effekt von Donepezil gegenüber Placebo auf MMSE (2,1 vs. 0,3) und CIBIC-Plus (42 % Verbesserung unter Donepezil gegenüber 17 % Verbesserung unter Placebo); keine motorische Verschlechterung
16	kein signifikanter Unterschied innerhalb und zwischen den Gruppen auf MMSE und MDRS (primärer Endpunkt); signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen auf der „MDRS memory subscale“ zugunsten von Donepezil; keine motorische Verschlechterung
22	tendenziell bessere Punktzahlen auf der ADAS-Cog (primärer Endpunkt) unter Donepezil im Vergleich zu Placebo; signifikanter Effekt von Donepezil auf MMSE und CGI gegenüber Placebo
550	keine signifikanten Änderungen der ADAS-Cog-Werte im vordefinierten statistischen Modell (primärer Endpunkt); in einem alternativen statistischen Modell (ohne „treatment-by-country interaction term“) allerdings signifikante Besserung der ADAS-Cog-Werte unter Donepezil; signifikante Verbesserung der CIBIC-Plus-Werte (primärer Endpunkt) unter Donepezil 10 mg im Vergleich zu Placebo, aber nicht unter Donepezil 5 mg; signifikante Verbesserung der MMSE-Werte für beide Dosierungen von Donepezil im Vergleich zu Placebo
541	signifikante Verbesserung der primären (ADAS-Cog und ADCS-CGIC) und sekundären Endpunkte inklusive NPI bei PatientInnen unter der Therapie mit Rivastigmin gegenüber PatientInnen, die Placebo erhielten; Verbesserung von 2,1 Punkten auf der ADAS-Cog unter Rivastigmin gegenüber Placebo; klinisch signifikante Verbesserung der ADCS-CGIC-Punktzahl bei 19,8 % der PatientInnen in der Rivastigmin-Gruppe und 14,5 % in der Placebogruppe; kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen auf der UPDRS III, obwohl Rivastigmin mit höheren Tremorraten assoziiert war (10,2 % vs. 3,9 %)
41	signifikante Überlegenheit von Galantamin in allen Bewertungen des Schweregrades der Gedächtnisbeeinträchtigung (MMSE, ADAS-Cog, FAB, „clock drawing test“, DAD); kein signifikanter Effekt auf die motorischen Funktionen in der UPDRS III
25	kein signifikanter Vorteil von Memantin gegenüber Placebo bezüglich DRS, MMSE, NPI und NPI-Subscores; tendenzielle Verbesserung des allgemeinen Funktionsniveaus in mittleren CIBIC-Plus-Werten in der Memantin-Gruppe im Vergleich zu Placebo; 6 Wochen nach Absetzen der Medikation eine signifikante Verschlechterung der CIBIC-Plus in der Memantin-Gruppe im Vergleich zur Placebogruppe; keine signifikanten Gruppenunterschiede in den anderen Variablen; kein signifikanter Effekt auf UPDRS III
72 (PDD- und DLK-PatientInnen)	bessere CGIC-Werte im Memantin-Arm im Vergleich zum Placeboarm; Ansprechen der PDD-PatientInnen im primären Endpunkt; mäßige bis deutliche Verbesserung in 27 % der PatientInnen unter Memantin gegenüber keiner unter Placebo; moderate Verschlechterung in 17 % unter Memantin und 18 % unter Placebo; abgesehen von einer Verbesserung der Geschwindigkeit bei Aufmerksamkeitsaufgaben im AQT zeigte sich kein signifikanter Gruppenunterschied in den sekundären Endpunkten (MMSE, AQT, NPI, DAD, UPDRS).
199 (PDD- und DLK-PatientInnen)	in Woche 12 signifikante Verbesserung des mittleren ADCS-CGIC-Werts unter Memantin im Vergleich zu Placebo, in Woche 24 kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen mit Ausnahme der DLK-PatientInnen unter Memantin; NPI-Werte zeigten signifikant stärkere Verbesserungen in PatientInnen mit DLK unter Memantin im Vergleich zu Placebo, nicht jedoch in PDD-PatientInnen und der gesamten PatientInnenpopulation; kein signifikanter Unterschied in den kognitiven Tests und in der UPDRS III zwischen den Gruppen
randomisiert: 54 completed: 48 (RAS: n = 23; PL: n = 25)	In 12 Wochen signifikante Verbesserung in „digit span backward“ (p = 0,04), „verbal fluency total score“ (p = 0,038) und „composite attentional Z-scores“ (p < 0,005) unter Rasagilin im Vergleich zu Placebo; zudem Verbesserungstrend zugunsten von Rasagilin vs. Placebo in „digit span total“, „digit-ordering test“, „semantic fluency test“ und „Stroop spontaneous corrections“; es wurden keine dementen PatientInnen eingeschlossen, stattdessen PatientInnen mit kognitiver Störung.

**Tab. C: Behandlung von Psychose bei Morbus Parkinson: randomisierte, kontrollierte Studien**

Studie	Intervention	Dosierung (Mittelwert oder Spannbreite)	Design	Dauer
FCPSG (1999)	Clozapin vs. Placebo	35,8 mg (12,5–50 mg)	randomisiert, doppelblind, Parallelgruppe	4 Wochen
PSG (1999)	Clozapin vs. Placebo	24,7 mg (6,25–50 mg)	randomisiert, doppelblind, Parallelgruppe	4 Wochen
Ellis et al. (2000)	Risperidon vs. Clozapin	Risperidon: 12 mg (1–1,4 mg) Clozapin: 62,5 mg (25–100 mg)	randomisiert, doppelblind, Parallelgruppe	3 Monate
Goetz et al. (2002)	Olanzapin vs. Clozapin	Olanzapin: 11,4 mg (2,5–15 mg); Clozapin: 25,8 mg (6,25–50 mg)	randomisiert, prüferverblindet, Parallelgruppe	9 Wochen
Breier et al. (2002)*	Olanzapin vs. Placebo	4,2 mg (2,5–15)	randomisiert, doppelblind, Parallelgruppe	4 Wochen
Ondo et al. (2002)	Olanzapin vs. Placebo	4,6 mg (2,5–10 mg)	randomisiert, doppelblind, placebokontrolliert, Parallelgruppen, 2:1-Randomisierung	9 Wochen
Morgante et al. (2004)	Quetiapin vs. Clozapin	Quetiapin: 91 mg (25–200 mg) Clozapin: 26 mg (12,5–50 mg)	randomisiert, prüferverblindet, Parallelgruppe	12 Wochen
Ondo et al. (2005)	Quetiapin vs. Placebo	169,1 mg (75–200 mg)	randomisiert, doppelblind, Parallelgruppe	12 Wochen
Merims et al. (2006)	Quetiapin vs. Clozapin	Quetiapin: 91 mg (25–150 mg) Clozapin: 13 mg (6,25–50 mg)	randomisiert, prüferverblindet, Parallelgruppe	22 Wochen
Rabey et al (2007)	Quetiapin vs. Placebo	123,3 mg	randomisiert, doppelblind, Parallelgruppe	12 Wochen
Fernandez et al. (2009)	Quetiapin vs. Placebo	58,3 mg (25–100 mg)	randomisiert, doppelblind, Parallelgruppe	4 Wochen
Shotbolt et al. (2009)	Quetiapin vs. Placebo	72,7 ± 26,1 mg	randomisiert, doppelblind, placebokontrolliert	12 Wochen
Meltzer et al. (2010)	Pimavanserin vs. Placebo	44,8 mg	randomisiert, doppelblind, placebokontrolliert, multizentrisch	28 Tage

\* Einzelne Publikation, welche zwei verschiedene Studien mit identischem Design, durchgeführt in den USA und in Europa, umfasst. Hier werden die zusammengefassten Ergebnisse gezeigt.

CGI = Clinical Global Impression Scale; BPRS = Brief Psychiatric Rating Scale; NPI = Neuro-Psychiatric Inventory; SAPS = Schedule for Assessment of Positive Symptoms; PANSS = Positive and Negative Syndrome Scale; UPDRS = Unified Parkinson's Disease Rating Scale; BPRS-M = modified BPRS



n	Ergebnisse
60	signifikante Verbesserung in den Psychose-Bewertungsskalen (CGI und PANSS Positive Subscore) in der Clozapin-Gruppe gegenüber der Placebogruppe; keine Evidenz einer motorischen Verschlechterung im UPDRS
60	signifikante Verbesserung in der Clozapin-Gruppe gegenüber der Placebogruppe in allen Psychose-Bewertungsskalen (CGI, primärer Endpunkt; SAPS, BPRS-M); keine Evidenz einer motorischen Verschlechterung im UPDRS; signifikante Besserung der Tremorbewertung laut UPDRS
10	signifikante Verbesserung in der BPRS nur in der Risperidon-Gruppe ohne Unterschied zwischen den Gruppen; keine signifikante Veränderung in der UPDRS innerhalb und zwischen den Gruppen, obwohl es bei einem Patienten in der Clozapin-Gruppe und bei drei PatientInnen in der Risperidon-Gruppe zu einer Verschlechterung der motorischen Bewertung in der UPDRS gekommen ist.
15	Ursprünglich war der Einschluss von 28 PatientInnen geplant, allerdings wurde die Studie aufgrund inakzeptabler Verschlechterungen der Parkinson-Symptome in der Olanzapin-Gruppe nach 15 PatientInnen vorzeitig beendet.
158	signifikante Verbesserung innerhalb beider Gruppen in den meisten Psychose-Endpunkten (BPSR, CGI, NPI) ohne Unterschied zwischen den Gruppen; signifikante Verschlechterung der motorischen Funktionen unter Olanzapin (UPDRS)
30	keine signifikanten Verbesserungen in Psychose-Bewertungsskalen (UPDRS Punkt 2, Interview) unter Olanzapin im Vergleich zu Placebo; signifikante Verschlechterung der motorischen Funktionen unter Olanzapin (UPDRS)
40	kein signifikanter Unterschied zwischen mit Clozapin und Quetiapin behandelten PatientInnen in den psychosebeurteilenden Messungen (CGI und BPRS); signifikante Verbesserung in der CGI und BPRS innerhalb beider Behandlungsgruppen; keine Verschlechterung der Parkinson-Symptome in beiden Gruppen
31	kein signifikanter Unterschied in den Psychose-Bewertungsskalen (BPRS und Baylor PD Hallucination Questionnaire) zwischen Quetiapin und Placebo nach 12 Wochen; keine Evidenz einer motorischen Verschlechterung in der UPDRS
27	kein signifikanter Unterschied zwischen Clozapin und Quetiapin in den psychosebeurteilenden Messungen (CGI, Häufigkeit und Schweregrad der Halluzinationen sowie Schweregrad der Verknüpfungen laut NPI); signifikante Reduktion der Häufigkeit von illusionären Verknüpfungen zugunsten von Clozapin gemessen durch den NPI; signifikante Verbesserung in den meisten Psychose-Skalen in beiden Behandlungsgruppen; keine Verschlechterung der motorischen Symptome in beiden Gruppen
58	kein signifikanter Unterschied in den Psychose-Bewertungsskalen (BPRS und CGI) innerhalb und zwischen den Gruppen; keine Evidenz einer motorischen Verschlechterung in der UPDRS; Abbruchrate von 45 % aufgrund der Dosierungsrichtlinien des Protokolls
16	kein signifikanter Unterschied im primären Endpunkt (Veränderung der REM-Schlaf-Architektur in der Polysomnografie); signifikante Verbesserung einiger Psychose-Endpunkte (CGI; Halluzinationen-Item des BPRS) unter Quetiapin vs. Placebo; kein Effekt auf BPRS
24	Die Zeit bis zum Abbruch aufgrund fehlender Wirksamkeit (primärer Endpunkt) zeigt keinen signifikanten Unterschied zwischen Quetiapin und Placebo; keine signifikanten Unterschiede in den sekundäre Endpunkten (Baylor PD Hallucination Scale, UPDRS, NPI und BPRS) in Woche 6.
60	tendenzielle Verbesserung in der gesamten SAPS (primärer Endpunkt) unter Pimavanserin im Vergleich zu Placebo; signifikante Verbesserung in der Gesamtwertung für Halluzinationen und Verknüpfungen der SAPS und im UPDRS I (Denkstörungen)

**Tab. D: Behandlung von autonomer Dysfunktion bei Morbus Parkinson: randomisierte, kontrollierte Studien**

	<b>Studie</b>	<b>Intervention</b>	<b>Tagesdosis (Mittelwert oder Spannweite)</b>	<b>Design</b>
<b>Orthostatische Hypotension</b>	Schoffer et al. (2007)	Fludrokortison vs. Domperidon	Fludrokortison 0,1 mg, Domperidon 30 mg	randomisiert, doppelblind, Cross-over-Phase
<b>Erektile Dysfunktion</b>	Hussain et al. (2001)	Sildenafil vs. Placebo	100 mg (25–100 mg)	randomisiert, doppelblind, placebokontrolliert, Cross-over-Phase
<b>Gastrointestinale Dysfunktion</b>	Zangaglia et al. (2007)	Macrogol vs. Placebo	7,3 g in 250 ml Wasser	randomisiert, doppelblind, placebokontrolliert, Parallelgruppen
	Sullivan et al. (2006)	Tegaserod vs. Placebo	12 mg	randomisiert, doppelblind, placebokontrolliert
	Ondo et al. (2012)	Lubiproston vs. Placebo	48 µg	randomisiert, doppelblind, placebokontrolliert, Parallelgruppe, multizentrisch
<b>Sialorrhö</b>	Mancini et al. (2003)	Botulinumtoxin A vs. Placebo	450 UE (gesamt) in Parotis und Gl. submandibularis (einmalig)	randomisiert, doppelblind, placebokontrolliert
	Ondo et al. (2004)	Botulinumtoxin B vs. Placebo	1.000 UE je Parotis und 250 UE je Gl. submandibularis (ges. 2.500 UE; 1-mal)	randomisiert, doppelblind, placebokontrolliert, Parallelgruppen
	Lagalla et al. (2006)	Botulinumtoxin A vs. Placebo	50 UE je Parotis (einmalig)	randomisiert, doppelblind, placebokontrolliert, Parallelgruppen
	Thomsen et al. (2007)	Ipatropiumbromid vs. Placebo	21–42 µg (max. 168 µg/Wo.) subl. Applikation	randomisiert, doppelblind, Cross-over-Phase
	Lagalla et al. (2009)	Botulinumtoxin B vs. Placebo	4.000 UE je Parotis (einmalig)	randomisiert, doppelblind, placebokontrolliert, Parallelgruppen
	Arbouw et al. (2010)	Glykopyrrolat vs. Placebo	2 mg (2-mal 1 mg)	randomisiert, doppelblind, placebokontrolliert, Cross-over-Phase
	Chinnapongse et al. (2012)	Botulinumtoxin B vs. Placebo	1.500, 2.500 und 3.500 UE (einmalig)	randomisiert, doppelblind, multizentrisch, 3:1-Randomisierung

COMPASS-OD = Composite Autonomic Symptom Scale; CGI = Clinical Global Impression Scale; DRS = Drooling Rating Scale; DSFS = Drooling Severity and Frequency Scale; BoNT-B = Botulinumtoxin Typ B; CGI = Clinical Global Impression; VAS = Visual Analogue Scale; UPDRS = Unified Parkinson's Disease Rating Scale; IIEF = International Index of Erectile Function

Dauer	n	Ergebnisse
je 3 Wo., dazwischen 1 Wo. Auswaschphase	13	zweiphasige Studie, wobei in einer 1. offenen Phase nichtpharmakologische Maßnahmen zur Beherrschung einer OH angewandt und in einer 2. Studienphase Fludrokortison und Domperidon in einem doppelblinden randomisierten Cross-over-Regime verglichen wurden. Beide Behandlungsarme verbesserten in der 2. Phase signifikant den CGI und den COMPASS-OD, wobei keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsarmen nachgewiesen wurden.
20 Wochen, nach 10 Wochen Cross-over-Punkt	12	signifikante Verbesserung mit Erreichen und Erhalten einer Erektion unter Sildenafil im Vergleich zu Placebo; gemessen anhand des IIEF und Fragebögen zur Erfassung der Qualität des Sexuallebens
8 Wochen	57	signifikante Verbesserungen bzgl. Stuhlfrequenz, Anstrengung beim Stuhlgang, Stuhlkonsistenz und Notwendigkeit des Gebrauchs von Laxanzien als „Rescue“-Therapie unter Macrogol im Vergleich zu Placebo
4 Wochen	15	nichtsignifikanter Trend einer Reduktion der Neigung zu Konstipation unter Tegaserod im Vergleich zu Placebo
4 Wochen	61	signifikante Zunahme der Stuhlfrequenz pro Tag unter Lubiproston im Vergleich zu Placebo (evaluiert anhand von Tagebüchern); signifikante Verbesserung in den VAS-Werten unter Lubiproston im Vergleich zu Placebo; keine Veränderungen in den UPDRS-Werten
3 Monate	20 (14 MP, 6 MSA)	signifikante Verbesserung der mittleren Speichelsekretion, gemessen an der DSFS, nach Injektion von Botulinumtoxin im Vergleich zu Placebo bereits nach 1 Woche; gleichbleibender Effekt nach 3 Monaten
4 Wochen	16	signifikante Verbesserungen in Sialorrhö-Scores (DRS, DSFS, VAS) nach Botulinumtoxin-Injektion im Vergleich zu Placebo
4 Wochen	32	signifikante Verbesserungen in den VAS-Werten bzgl. familiärer und sozialer Belastung sowie Speichelsekretion nach Botulinumtoxin-Injektion im Vergleich zu Placebo;
Je 2 Wochen, dazwischen 1 Woche Auswaschphase	17	keine signifikanten Unterschiede bzgl. Menge der Speichelproduktion in beiden Gruppen
4 Wochen	36	signifikante Reduktion in den Werten der Sialorrhö-Rating-Skalen (DSFS, VAS) in der aktiven Behandlungsgruppe im Vergleich zu Placebo
4 Wochen	23	signifikante Verbesserung des mittleren Sialorrhö-Scores unter Glykopyrrolat im Vergleich zu Placebo
20 Wochen	54	signifikante Verbesserung in DSFS-Werten bis Woche 8 in allen drei Dosierungsarmen im Vergleich zu Placebo; signifikante Abnahme der Speichelflussraten unter Therapie mit 1.500 und 2.500 Einheiten BoNT-B in den Wochen 1, 2, 4, 8 und 12 als auch unter der Therapie mit 3.500 Einheiten BoNT-B in den Wochen 2 und 4 im Vergleich zu Placebo; signifikante Verbesserung der CGI-Werte in allen drei Dosierungsarmen in den Wochen 1, 2, 4, 8 und 12 im Vergleich zu Placebo; häufigere gastrointestinale NW in den drei aktiven Behandlungsarmen im Vergleich zu Placebo (Mundtrockenheit)

Tab. E: Behandlung von Störungen des Schlaf- und Wachzustandes bei Morbus Parkinson: randomisierte, kontrollierte Studien

	Studie	Intervention	Tagesdosis (Mittelwert oder Spannbreite)	Design	Dauer
<b>Insomnie</b>	Stocchi et al. (1998)	L-Dopa/Carbidopa CR vs. Placebo	200/50 mg CR	randomisiert, doppelblind, placebokontrolliert, Cross-over-Phase	je 2 Wochen, dazwischen 10 Tage Auswaschphase
	Comella et al. (2005)	Pergolid vs. Placebo	1 mg	randomisiert, doppelblind, placebokontrolliert, Parallelgruppen	6 Wochen, davor Auftitrierungsphase
	Dowling et al. (2005)	Melatonin vs. Placebo	5 und 50 mg	randomisiert, doppelblind, placebokontrolliert, Cross-over-Phase, 1:1:1-Randomisierung	10 Wochen (2 Wochen Screening, 3-mal 2 Wochen Behandlung, dazwischen je 1 Woche Auswaschphase)
	Medeiros et al. (2007)	Melatonin vs. Placebo	3 mg	randomisiert, doppelblind, placebokontrolliert, Parallelgruppen	4 Wochen
	Poewe et al. (2007)*	Pramipexol vs. Rotigotin TTS vs. Placebo	Pramipexol: 3,1 mg (0,375–4,5 mg) Rotigotin TTS: 12,95 mg/24 h (4–16 mg/24 h)	randomisiert, doppelblind, placebokontrolliert, Doppel-Dummy-Studie, multizentrisch, 2:1-Randomisierung	6 Monate
	Menza et al. (2010)	Eszopiclon vs. Placebo	2–3 mg	randomisiert, doppelblind, placebokontrolliert, Parallelgruppen	6 Wochen
	Trenkwalder et al. (2011)	Rotigotin vs. Placebo	2–16 mg/24 h	2:1-Randomisierung	4 Wochen, davor 1–8 Wochen Auftitrierungsphase
<b>Exzessive Tagesschläfrigkeit</b>	Högl et al. (2002)	Modafinil vs. Placebo	100 mg (1. Woche) 200 mg (2. Woche)	randomisiert, doppelblind, placebokontrolliert, Cross-over-Phase	6 Wochen (je 2 Wochen Behandlung, dazwischen 2 Wochen Auswaschphase)
	Adler et al. (2003)	Modafinil vs. Placebo	200 mg	randomisiert, doppelblind, placebokontrolliert, Cross-over-Phase	7 Wochen (je 3 Wochen Behandlung, dazwischen 1 Woche Auswaschphase)
	Ondo et al. (2005)	Modafinil vs. Placebo	200–400 mg	randomisiert, doppelblind, placebokontrolliert, Parallelgruppen	4 Wochen
	Postuma et al. (2012)	Koffein vs. Placebo	100 mg 2-mal täglich für 3 Wochen, anschließend 200 mg 2-mal täglich für weitere 3 Wochen	randomisiert, doppelblind, placebokontrolliert	6 Wochen
<b>REM-Schlaf-Verhaltensstörung</b>	Di Giacopo et al. (2012)	Rivastigmin TTS vs. Placebo	4,6 mg/24 h	randomisiert, doppelblind, placebokontrolliert, cross-over	Behandlungszeitraum von je 3 Wochen, dazwischen 1 Woche Auswaschphase

\* publiziert in Chaudhuri KR, Schapira AH, Lancet Neurol 2009; 8(5):464–74

TTS = Transdermales Therapeutisches System; RBD = REM-sleep Behavior Disorder; CGI = Clinical Global Impression Scale; PSQI = Pittsburgh Sleep Quality Index; ESS = Epworth Sleepiness Scale; MWT = Maintenance of Wakefulness Test

n	Ergebnisse
40	signifikante Verbesserung der nächtlichen Akinese unter L-Dopa/Carbidopa CR im Vergleich zu Placebo, nichtsignifikanter Trend für verlängerte Gesamtschlafzeit unter L-Dopa/Carbidopa CR im Vergleich zu Placebo; keine Verbesserung bei Schlaflatenz, nächtlichem Erwachen und Schlafrating
30	signifikante Verschlechterung der Schlafqualität unter Pergolid im Vergleich zu Placebo
43	signifikante Verlängerung der Schlafdauer (10 Minuten) unter Melatonin 50 mg im Vergleich zu Placebo – allerdings nicht unter Melatonin 5 mg; signifikante Verbesserung der Schlafqualität unter Melatonin 5 mg im Vergleich zu Placebo allerdings nicht unter Melatonin 5 mg; keine positive Auswirkung auf die exzessive Tagesmüdigkeit
18	signifikante Verbesserung der Schlafqualität gemessen anhand des PSQI (primärer Endpunkt) unter Melatonin im Vergleich zu Placebo; keine Verbesserungen in den objektiven Beurteilungsmethoden (primärer Endpunkt)
506	signifikante Verbesserung der Schlafqualität durch Verbesserung der motorischen Fähigkeiten in der Nacht bei Pramipexol und Rotigotin TTS im Vergleich zu Placebo; kein Unterschied in den aktiven Behandlungsarmen; Post-hoc-Analyse: Nicht alle PatientInnen mussten Schlafstörungen aufweisen.
30	nichtsignifikante Verlängerung der Gesamtschlafzeit unter Eszopiclon im Vergleich zu Placebo; signifikante Verbesserungen unter Eszopiclon in sekundären Endpunkten wie nächtlichem Erwachen, Schlafqualität und CGI bzgl. des Schlafes
287	signifikante Verbesserung in UPDRS Teil III und PDSS-2-Gesamtscore im Vergleich zu Placebo; nicht alle PatientInnen mussten Schlafstörungen aufweisen.
15	signifikante Verbesserung der ESS-Werte unter Modafinil im Vergleich zu Placebo; keine Änderung in der Schlaflatenz in beiden Gruppen, gemessen mit dem Maintenance of Wakefulness Test (MWT)
21	signifikante Verbesserung der ESS-Werte gegenüber Baseline unter Modafinil im Vergleich zu Placebo
40	keine signifikanten Unterschiede in den ESS-Werten zwischen Verum- und Placebogruppe; keine Unterschiede in sekundären subjektiven Endpunkten zwischen Modafinil und Placebo
61 (n = 31 Placebo, n = 30 Koffein)	In der primären Intention-to-treat-Analyse zeigten sich keine signifikanten Unterschiede im primären Endpunkt (ESS: 1,71 Punkte; 95%-KI: 3,57–0,13). In der Per-Protocol-Analyse konnte jedoch eine signifikante Reduktion des ESS zugunsten von Koffein (4,69 Punkte; 7,7–1,6) gezeigt werden.
12	signifikante Reduktion der mittleren Häufigkeit von vom Partner beobachteten RBD-Episoden unter Rivastigmin TTS im Vergleich zu Placebo



## Referenzen

- 1 Seppi K et al., The Movement Disorder Society Evidence-Based Medicine Review Update: Treatments for the non-motor symptoms of Parkinson's disease. *Mov Disord* 2011; 26(Suppl 3):S42–80
- 2 Goetz CG et al., Evidence-based medical review update: pharmacological and surgical treatments of Parkinson's disease: 2001 to 2004. *Mov Disord* 2005; 20(5):523–39
- 3 Sampaio C, Ferreira JJ, Costa J, Evidence-based medicine (EBM) applied to Parkinson's disease treatment. *Parkinsonism Relat Disord* 2002; 9(1):7–13
- 4 Andersen J et al., Anti-depressive 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
- 5 Wermuth L et al., Depression in idiopathic Parkinson's disease treated with citalopram: a placebo-controlled trial. *Nord J Psychiatry* 1998; 52:163–9
- 6 Leentjens A et al., SSRIs in the treatment of depression in Parkinson's disease. *Int J Geriatr Psychiatry* 2003; 18(6):552–4
- 7 Serrano-Dueñas M, A comparison between low doses of amitriptyline and low doses of fluoxetine used in the control of depression in patients suffering from Parkinson's disease. *Rev Neurol* 2002; 35(11):1010–4
- 8 Avila A et al., Does nefazodone improve both depression and Parkinson disease? A pilot randomized trial. *J Clin Psychopharmacol* 2003; 23(5):509–13
- 9 Menza M et al., A controlled trial of antidepressants in patients with Parkinson disease and depression. *Neurology* 2009; 72(10):886–92
- 10 Devos D et al., Comparison of desipramine and citalopram treatments for depression in Parkinson's disease: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Mov Disord* 2008; 23(6):850–7
- 11 Antonini A et al., Randomized study of sertraline and low-dose amitriptyline in patients with Parkinson's disease and depression: effect on quality of life. *Mov Disord* 2006; 21(8):1119–22
- 12 Weintraub D et al., Atomoxetine for depression and other neuropsychiatric symptoms in Parkinson disease. *Neurology* 2010; 75(5):448–55
- 13 Richard IH et al., A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of antidepressants in Parkinson disease. *Neurology* 2012; 78(16):1229–36
- 14 Rektorová I et al., Pramipexole and pergolide in the treatment of depression in Parkinson's disease: a national multicentre prospective randomized study. *Eur J Neurol* 2003; 10(4):399–406
- 15 Barone P et al., Pramipexole versus sertraline in the treatment of depression in Parkinson's disease: a national multicenter parallel-group randomized study. *J Neurol* 2006; 253(5):601–7
- 16 Barone P et al., Pramipexole for the treatment of depressive symptoms in patients with Parkinson's disease: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol* 2010; 9(6):573–80
- 17 Okabe S, Ugawa Y, Kanazawa I, Effectiveness of rTMS on Parkinson's Disease Study Group, 0.2-Hz repetitive transcranial magnetic stimulation has no add-on effects as compared to a realistic sham stimulation in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2003; 18(4):382–8
- 18 Fregni F et al., Repetitive transcranial magnetic stimulation is as effective as fluoxetine in the treatment of depression in patients with Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004; 75(8):1171–4
- 19 Pal E et al., The impact of left prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation on depression in Parkinson's disease: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Mov Disord* 2010; 25(14):2311–7
- 20 da Silva T et al., Depression in Parkinson's disease: a double-blind, randomized, placebo-controlled pilot study of omega-3 fatty-acid supplementation. *J Affect Disord* 2008; 111(2–3):351–9
- 21 Sproesser E et al., The effect of psychotherapy in patients with PD: a controlled study. *Parkinsonism Relat Disord* 2010; 16(4):298–300
- 22 Dobkin RD et al., Cognitive-behavioral therapy for depression in Parkinson's disease: a randomized, controlled trial. *Am J Psychiatry* 2011; 168(10):1066–74
- 23 Weintraub D et al., Antidepressant studies in Parkinson's disease: a review and meta-analysis. *Mov Disord* 2005; 20(9):1161–9
- 24 Witjas T et al., Nonmotor fluctuations in Parkinson's disease: frequent and disabling. *Neurology* 2002; 59(3):408–13
- 25 Maricle R et al., Dose-response relationship of levodopa with mood and anxiety in fluctuating Parkinson's disease: a double-blind, placebo-controlled study. *Neurology* 1995; 45(9):1757–60
- 26 Zarate CJ et al., Pramipexole for bipolar II depression: a placebo-controlled proof of concept study. *Biol Psychiatry* 2004; 56(1):54–60
- 27 Corrigan M et al., Comparison of pramipexole, fluoxetine, and placebo in patients with major depression. *Depress Anxiety* 2000; 11(2):58–65
- 28 Lees A, Shaw K, Kohout L et al., Deprenyl in Parkinson's disease. *Lancet* 1977; 2(8042):791–795
- 29 Mann J et al., A controlled study of the antidepressant efficacy and side effects of (–)-deprenyl. A selective monoamine oxidase inhibitor. *Arch Gen Psychiatry* 1989; 46(1):45–50
- 30 Miyasaki J et al., Practice Parameter: evaluation and treatment of depression, psychosis, and dementia in Parkinson disease (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2006; 66(7):996–1002
- 31 Goetz C, Koller W, Poewe W, Management of Parkinson's disease: an evidence-based review. *Mov Disord* 2002; 17(Suppl 4):1–166
- 32 Ceballos-Baumann A, Ebersbach G, Neuropsychiatrische Störungen bei der Parkinson-Erkrankung. In: *Nervenheilkunde* 2012; 12:915–21
- 33 Peterson AL et al., The need for expanded monitoring of adverse events in behavioral health clinical trials. *Contemp Clin Trials* 2013; 34(1):152–4
- 34 Poewe W, Seppi K, Treatment options for depression and psychosis in Parkinson's disease. *J Neurol* 2001; 248(Suppl 3):III12–21
- 35 Hanagasi HA et al., The effects of rasagiline on cognitive deficits in Parkinson's disease patients without dementia: a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter study. *Mov Disord* 2011; 26(10):1851–8
- 36 Aarsland D et al., Donepezil for cognitive impairment in Parkinson's disease: a randomized controlled study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002; 72(6):708–12
- 37 Leroi I et al., Randomized placebo-controlled trial of donepezil in cognitive impairment in Parkinson's disease. *Int J Geriatr Psychiatry* 2004; 19(1):1–8
- 38 Ravina B et al., Donepezil for dementia in Parkinson's disease: a randomized, double blind, placebo controlled, crossover study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005; 76(7):934–9
- 39 Emre M et al., Rivastigmine for dementia associated with Parkinson's disease. *N Engl J Med* 2004; 351(24):2509–18
- 40 Litvinenko I et al., Efficacy and safety of galantamine (reminyl) for dementia in patients with Parkinson's disease (an open controlled trial). *Neurosci Behav Physiol* 2008; 38(9):937–45
- 41 Leroi I et al., Randomized controlled trial of memantine in dementia associated with Parkinson's disease. *Mov Disord* 2009; 24(8):1217–21
- 42 Aarsland D et al., Memantine in patients with Parkinson's disease dementia or dementia with Lewy bodies: a double-blind, placebo-controlled, multicenter trial. *Lancet Neurol* 2009; 8(7):613–8
- 43 Emre M et al., Memantine for patients with Parkinson's disease dementia or dementia with Lewy bodies: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol* 2010; 9(10):969–77
- 44 Dubois B et al., Donepezil in Parkinson's disease dementia: a randomized, double-blind efficacy and safety study. *Mov Disord* 2012; 27(10):1230–8
- 45 Burn D et al., Effects of rivastigmine in patients with and without visual hallucinations in dementia associated with Parkinson's disease. *Mov Disord* 2006; 21(11):1899–907
- 46 Peralta C et al., Orthostatic hypotension and attention in Parkinson's disease with and without dementia. *J Neural Transm* 2007; 114(5):585–8
- 47 Clozapine in drug-induced psychosis in Parkinson's disease. The French Clozapine Parkinson Study Group. *Lancet* 1999; 353(9169):2041–2
- 48 Low-dose clozapine for the treatment of drug-induced psychosis in Parkinson's disease. The Parkinson Study Group. *N Engl J Med* 1999; 340(10):757–63
- 49 Ondo W et al., Double-blind, placebo-controlled, unforced titration parallel trial of quetiapine for dopaminergic-induced hallucinations in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2005; 20(8):958–63
- 50 Rabey J et al., Effect of quetiapine in psychotic Parkinson's disease patients: a double-blind labeled study of 3 months' duration. *Mov Disord* 2007; 22(3):313–8
- 51 Fernandez HH et al., Quetiapine improves visual hallucinations in Parkinson disease but not through normalization of sleep architecture: results from a double-blind clinical-polysomnography study. *Int J Neurosci* 2009; 119(12):2196–205
- 52 Morgante L et al., Quetiapine and clozapine in parkinsonian patients with dopaminergic psychosis. *Clin Neuropharmacol* 2004; 27(4):153–6
- 53 Merims D et al., Rater-blinded, prospective comparison: quetiapine versus clozapine for Parkinson's disease psychosis. *Clin Neuropharmacol* 2006; 29(6):331–7
- 54 Breier A et al., Olanzapine in the treatment of dopaminergic-induced psychosis in patients with Parkinson's disease. *Biol Psychiatry* 2002; 52(5):438–45
- 55 Ellis T et al., Clozapine and risperidone treatment of psychosis in Parkinson's disease. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2000; 12(3):364–9
- 56 Sholtz P et al., A randomized controlled trial of quetiapine for psychosis in Parkinson's disease. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2009; 5:327–32
- 57 Meltzer H et al., Pimavanserin, a serotonin(2A) receptor inverse agonist, for the treatment of parkinson's disease psychosis. *Neuropsychopharmacology* 2010; 35(4):881–92
- 58 Ondo W et al., Olanzapine treatment for dopaminergic-induced hallucinations. *Mov Disord* 2002; 17(5):1031–5
- 59 Pollak P et al., Clozapine in drug induced psychosis in Parkinson's disease: a randomised, placebo controlled study with open follow up. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004; 75(5):689–95
- 60 Factor S et al., Clozapine for the treatment of drug-induced psychosis in Parkinson's disease: results of the 12 week open label extension in the PSYCLOPS trial. *Mov Disord* 2001; 16(1):135–9
- 61 Fernandez H et al., Long-term outcome of quetiapine use for psychosis among Parkinsonian patients. *Mov Disord* 2003; 18(5):510–4
- 62 Reddy S et al., The effect of quetiapine on psychosis and motor function in parkinsonian patients with and without dementia. *Mov Disord* 2002; 17(4):676–81
- 63 Gómez-Esteban J et al., Use of ziprasidone in parkinsonian patients with psychosis. *Clin Neuropharmacol* 2005; 28(3):111–4
- 64 Connemann B, Schönfeldt-Lecuona C, Ziprasidone in Parkinson's disease psychosis. *Can J Psychiatry* 2004; 49(1):73
- 65 Wickremarath M, Morris H, Ali I, Aripiprazole associated with severe exacerbation of Parkinson's disease. *Mov Disord* 2006; 21(9):1538–9
- 66 Friedman J et al., Open-label flexible-dose pilot study to evaluate the safety and tolerability of aripiprazole in patients with psychosis associated with Parkinson's disease. *Mov Disord* 2006; 21(12):2078–81
- 67 Poewe W, Seppi K, Managing the non-motor symptoms of Parkinson's disease. In: *Therapeutics of Parkinson's Disease and other Movement Disorders*. 2008; 91–120
- 68 Reading P, Luce A, McKeith I, Rivastigmine in the treatment of parkinsonian psychosis and cognitive impairment: preliminary findings from an open trial. *Mov Disord* 2001; 16(6):1171–4
- 69 Bullock R, Cameron A, Rivastigmine for the treatment of dementia and visual hallucinations associated with Parkinson's disease: a case series. *Curr Med Res Opin* 2002; 18(5):258–64
- 70 Bergman J, Lerner V, Successful use of donepezil for the treatment of psychotic symptoms in patients with Parkinson's disease. *Clin Neuropharmacol* 2002; 25(2):107–10
- 71 Fabbrini G et al., Donepezil in the treatment of hallucinations and delusions in Parkinson's disease. *Neurol Sci* 2002; 23(1):41–3
- 72 Aarsland D, Hutchinson M, Larsen J, Cognitive, psychiatric and motor response to galantamine in Parkinson's disease with dementia. *Int J Geriatr Psychiatry* 2003; 18(10):937–41
- 73 Diener H, Weimar C, Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. Thieme, Stuttgart, 19. 9. 2012
- 74 Thomas A et al., Pathological gambling in Parkinson disease is reduced by amantadine. *Ann Neurol* 2010; 68(3):400–4
- 75 Weintraub D et al., Amantadine use associated with impulse control disorders in Parkinson disease in cross-sectional study. *Ann Neurol* 2010; 68(6):963–8
- 76 Todd K, Chronic pain and aberrant drug-related behavior in the emergency department. *J Law Med Ethics* 2005; 33(4):761–9
- 77 Potenza M, Voon V, Weintraub D, Drug Insight: impulse control disorders and dopamine therapies in Parkinson's disease. *Nat Clin Pract Neurol* 2007; 3(12):664–72
- 78 Voon V, Fox S, Medication-related impulse control and repetitive behaviors in Parkinson disease. *Arch Neurol* 2007; 64(8):1089–96
- 79 Kessel B, A case of hedonistic homeostatic dysregulation. *Age Ageing* 2006; 35(5):540–1
- 80 Ardouin C et al., Pathological gambling in Parkinson's disease improves on chronic subthalamic nucleus

- stimulation. *Mov Disord* 2006; 21(11):1941–6
- 81 Smeding H et al., Pathological gambling after bilateral subthalamic nucleus stimulation in Parkinson disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007; 78(5):517–9
- 82 Witjas T et al., Addiction in Parkinson's disease: impact of subthalamic nucleus deep brain stimulation. *Mov Disord* 2005; 20(8):1052–5
- 83 Mowm SJ et al., Effects of STN and GPI deep brain stimulation on impulse control disorders and dopamine dysregulation syndrome. *PLoS One* 2012; 7(1):e29768
- 84 Lahrmann H et al., EFNS guidelines on the diagnosis and management of orthostatic hypotension. *Eur J Neurol* 2006; 13(9):930–6
- 85 Horstink M et al., Review of the therapeutic management of Parkinson's disease. Report of a joint task force of the European Federation of Neurological Societies (EFNS) and the Movement Disorder Society-European Section (MDS-ES). Part II: late (complicated) Parkinson's disease. *Eur J Neurol* 2006; 13(11):1186–202
- 86 Schoffer KL et al., Nonpharmacological treatment, fludrocortisone, and domperidone for orthostatic hypotension in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2007; 22(11):1543–9
- 87 Hussain I et al., Treatment of erectile dysfunction with sildenafil citrate (Viagra) in parkinsonism due to Parkinson's disease or multiple system atrophy with observations on orthostatic hypotension. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001; 71(3):371–4
- 88 Zangaglia R et al., Macrogol for the treatment of constipation in Parkinson's disease. A randomized placebo-controlled study. *Mov Disord* 2007; 22(9):1239–44
- 89 Sullivan K et al., Tegaserod (Zelnorm) for the treatment of constipation in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2006; 21(1):115–6
- 90 Ondo WG et al., Placebo-controlled trial of lubiprostone for constipation associated with Parkinson disease. *Neurology* 2012; 78(21):1650–4
- 91 Thomsen T et al., Ipratropium bromide spray as treatment for sialorrhea in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2007; 22(15):2268–73
- 92 Arbouw M et al., Glycopyrrolate for sialorrhea in Parkinson disease: a randomized, double-blind, crossover trial. *Neurology* 2010; 74(15):1203–7
- 93 Mancini F et al., Double-blind, placebo-controlled study to evaluate the efficacy and safety of botulinum toxin type A in the treatment of drooling in parkinsonism. *Mov Disord* 2003; 18(6):685–8
- 94 Lagalla G et al., Botulinum toxin type A for drooling in Parkinson's disease: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Mov Disord* 2006; 21(5):704–7
- 95 Ondo W, Hunter C, Moore W, A double-blind placebo-controlled trial of botulinum toxin B for sialorrhea in Parkinson's disease. *Neurology* 2010; 74(15):1203–7
- 96 Lagalla G et al., Long-lasting benefits of botulinum toxin type B in Parkinson's disease-related drooling. *J Neurol* 2009; 256(4):563–7
- 97 Chinnapongse R et al., Safety and efficacy of botulinum toxin type B for treatment of sialorrhea in Parkinson's disease: a prospective double-blind trial. *Mov Disord* 2012; 27(2):219–26
- 98 Low PA et al., Efficacy of midodrine vs placebo in neurogenic orthostatic hypotension. A randomized, double-blind multicenter study. *Midodrine Study Group. JAMA* 1997; 277(13):1046–51
- 99 Jankovic J et al., Neurogenic orthostatic hypotension: a double-blind, placebo-controlled study with midodrine. *Am J Med* 1993; 95(1):38–48
- 100 Pathak A, Senard JM, Blood pressure disorders during Parkinson's disease: epidemiology, pathophysiology and management. *Expert Rev Neurother* 2006; 6(8):1173–80
- 101 Aranda B, Cramer P, Effects of apomorphine and L-dopa on the parkinsonian bladder. *Neurol Urodyn* 1993; 12(3):203–9
- 102 Fitzmaurice H et al., Micturition disturbance in Parkinson's disease. *Br J Urol* 1985; 57(6):652–6
- 103 Winge K et al., Lower urinary tract symptoms and bladder control in advanced Parkinson's disease: effects of deep brain stimulation in the subthalamic nucleus. *Mov Disord* 2007; 22(2):220–5
- 104 Herzog J et al., Subthalamic stimulation modulates cortical control of urinary bladder in Parkinson's disease. *Brain* 2006; 129(Pt 12):3366–75
- 105 Suchowersky O, Furtado S, Rohs G, Beneficial effect of intranasal desmopressin for nocturnal polyuria in Parkinson's disease. *Mov Disord* 1995; 10(3):337–40
- 106 Sahai A et al., The overactive bladder: review of current pharmacotherapy in adults. Part 2: treatment options in cases refractory to anticholinergics. *Expert Opin Pharmacother* 2006; 7(5):529–38
- 107 Giannantoni A et al., Botulinum toxin A for overactive bladder and detrusor muscle overactivity in patients with Parkinson's disease and multiple system atrophy. *J Urol* 2009; 182(4):1453–7
- 108 Fowler CJ, O'Malley KJ, Investigation and management of neurogenic bladder dysfunction. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003; 74(Suppl 4):iv27–iv31
- 109 Raffaele R et al., Efficacy and safety of fixed-dose oral sildenafil in the treatment of sexual dysfunction in depressed patients with idiopathic Parkinson's disease. *Eur Urol* 2002; 41(4):382–6
- 110 Zesiewicz T, Helal M, Hauser R, Sildenafil citrate (Viagra) for the treatment of erectile dysfunction in men with Parkinson's disease. *Mov Disord* 2000; 15(2):305–8
- 111 Briganti A et al., Clinical update on phosphodiesterase type-5 inhibitors for erectile dysfunction. *World J Urol* 2005; 23(6):374–84
- 112 Pohanka M et al., The long-lasting improvement of sexual dysfunction in patients with advanced, fluctuating Parkinson's disease induced by pergolide: evidence from the results of an open, prospective, one-year trial. *Parkinsonism Relat Disord* 2005; 11(8):509–12
- 113 O'Sullivan JD, Hughes AJ, Apomorphine-induced penile erections in Parkinson's disease. *Mov Disord* 1998; 13(3):536–9
- 114 Taylor MJ, Strategies for managing antidepressant-induced sexual dysfunction: a review. *Curr Psychiatry Rep* 2006; 8(6):431–6
- 115 Kendirci M et al., Management of sildenafil treatment failures. *Curr Opin Urol* 2006; 16(6):449–59
- 116 Ashraf W et al., Constipation in Parkinson's disease: objective assessment and response to psyllium. *Mov Disord* 1997; 12(6):946–51
- 117 Liu Z et al., Mosapride citrate, a novel 5-HT4 agonist and partial 5-HT3 antagonist, ameliorates constipation in parkinsonian patients. *Mov Disord* 2005; 20(6):680–6
- 118 Jost W, Gastrointestinal dysfunction in Parkinson's Disease. *J Neurol Sci* 2010; 289(1–2):69–73
- 119 Morgan JC, Sethi KD, Tegaserod in constipation associated with Parkinson disease. *Clin Neuropharmacol* 2007; 30(1):52–4
- 120 Albanese A et al., Treatment of outlet obstruction constipation in Parkinson's disease with botulinum neurotoxin A. *Am J Gastroenterol* 2003; 98(6):1439–40
- 121 Maria G et al., Botulinum toxin in the treatment of outlet obstruction constipation caused by puborectalis syndrome. *Dis Colon Rectum* 2000; 43(3):376–80
- 122 Lembo A, Camilleri M, Chronic constipation. *N Engl J Med* 2003; 349(14):1360–8
- 123 Bateson MC, Gibberd FB, Wilson RS, Salivary symptoms in Parkinson disease. *Arch Neurol* 1973; 29(4):274–5
- 124 Dogu O et al., Ultrasound-guided versus 'blind' intraparotid injections of botulinum toxin-A for the treatment of sialorrhoea in patients with Parkinson's disease. *Clin Neurol Neurosurg* 2004; 106(2):93–96
- 125 Kalf J et al., Botulinum toxin A for drooling in Parkinson's disease: a pilot study to compare submandibular to parotid gland injections. *Parkinsonism Relat Disord* 2007; 13(8):532–4
- 126 Hyson HC, Johnson AM, Jog MS, Sublingual atropine for sialorrhoea secondary to parkinsonism: a pilot study. *Mov Disord* 2002; 17(6):1318–20
- 127 Tandberg E, Larsen JP, Karlsen K, A community-based study of sleep disorders in patients with Parkinson's disease. *Mov Disord* 1998; 13(6):895–9
- 128 Boeve BF et al., Pathophysiology of REM sleep behaviour disorder and relevance to neurodegenerative disease. *Brain* 2007; 130(Pt 11):2770–88
- 129 Stocchi F et al., Sleep disorders in Parkinson's disease. *J Neurol* 1998; 245(Suppl 1):S15–18
- 130 Trenkwalder C et al., Rotigotine effects on early morning motor function and sleep in Parkinson's disease: a double-blind, randomized, placebo-controlled study (RECOVER). *Mov Disord* 2011; 26(1):90–9
- 131 Comella C, Morrissey M, Janko K, Nocturnal activity with nighttime pergolide in Parkinson disease: a controlled study using actigraphy. *Neurology* 2005; 64(8):1450–1
- 132 Menza M et al., Treatment of insomnia in Parkinson's disease: a controlled trial of eszopiclone and placebo. *Mov Disord* 2010; 25(11):1708–14
- 133 Dowling G et al., Melatonin for sleep disturbances in Parkinson's disease. *Sleep Med* 2005; 6(5):459–66
- 134 Medeiros C et al., Effect of exogenous melatonin on sleep and motor dysfunction in Parkinson's disease. A randomized, double blind, placebo-controlled study. *J Neurol* 2007; 254(4):459–64
- 135 Poewe WH et al., Efficacy of pramipexole and transdermal rotigotine in advanced Parkinson's disease: a double-blind, double-dummy, randomised controlled trial. *Lancet Neurol* 2007; 6(6):513–20
- 136 Högl B et al., Modafinil for the treatment of daytime sleepiness in Parkinson's disease: a double-blind, randomized, crossover, placebo-controlled polygraphic trial. *Sleep* 2002; 25(8):905–9
- 137 Adler C et al., Randomized trial of modafinil for treating subjective daytime sleepiness in patients with Parkinson's disease. *Mov Disord* 2003; 18(3):287–93
- 138 Ondo W et al., Modafinil for daytime somnolence in Parkinson's disease: double blind, placebo controlled parallel trial. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005; 76(12):1636–9
- 139 Postuma RB et al., Caffeine for treatment of Parkinson disease: a randomized controlled trial. *Neurology* 2012; 79(7):651–8
- 140 Di Giacomo R et al., Rivastigmine as alternative treatment for refractory REM behavior disorder in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2012; 27(4):559–61
- 141 Ozekmekçi S, Apaydin H, Kiliç E, Clinical features of 35 patients with Parkinson's disease displaying REM behavior disorder. *Clin Neurol Neurosurg* 2005; 107(4):306–9
- 142 Schenck CH, Bundlie SR, Mahowald MW, Delayed emergence of a parkinsonian disorder in 38% of 29 older men initially diagnosed with idiopathic rapid eye movement sleep behaviour disorder. *Neurology* 1996; 46(2):388–93
- 143 Schenck CH et al., Rapid eye movement sleep behavior disorder. A treatable parasomnia affecting older adults. *JAMA* 1987; 257(13):1786–9
- 144 Fantini ML et al., Slowing of electroencephalogram in rapid eye movement sleep behavior disorder. *Ann Neurol* 2003; 53(6):774–80
- 145 Schmidt MH, Koshal VB, Schmidt HS, Use of pramipexole in REM sleep behavior disorder: results from a case series. *Sleep Med* 2006; 7(5):418–23
- 146 Iranzo A et al., Characteristics of idiopathic REM sleep behavior disorder and that associated with MSA and PD. *Neurology* 2005; 65(2):247–52
- 147 Boeve BF, Silber MH, Ferman TJ, Melatonin for treatment of REM sleep behavior disorder in neurologic disorders: results in 14 patients. *Sleep Med* 2003; 4(4):281–4
- 148 Kunz D, Bes F, Melatonin as a therapy in REM sleep behavior disorder patients: an open-labeled pilot study on the possible influence of melatonin on REM-sleep regulation. *Mov Disord* 1999; 14(3):507–11
- 149 Takeuchi N et al., Melatonin therapy for REM sleep behavior disorder. *Psychiatry Clin Neurosci* 2001; 55(3):267–9
- 150 Frauscher B et al., Validation of the Innsbruck REM sleep behavior disorder inventory. *Mov Disord* 2012; 27(13):1673–8
- 151 Frauscher B, Högl B, Gschliesser V, Aktuelle Übersicht zur REM-Schlaf Verhaltensstörung. In: *P-Aktuell* 2010; 2(2):1–8
- 152 Stocchi F et al., Melevodopa/carbidopa effervescent formulation in the treatment of motor fluctuations in advanced Parkinson's disease. *Mov Disord* 2010; 25(12):1881–7
- 153 Chaudhuri KR, Schapira AH, Non-motor symptoms of Parkinson's disease: dopaminergic pathophysiology and treatment. *Lancet Neurol* 2009; 8(5):464–74
- 154 Oertel W et al., Late (Complicated) Parkinson's Disease. Blackwell Publishing Ltd, Oxford 2011
- 155 Ferreira JJ et al., Summary of the recommendations of the EFNS/MDS-ES review on therapeutic management of Parkinson's disease. *Eur J Neurol* 2013; 20(1):5–15
- 156 Oertel W, Deuschl G, Poewe W, Parkinson-Krankheit. In: *Parkinson-Syndrome und andere Bewegungsstörungen*. Georg Thieme Verlag 2011; 8:62–105
- 157 Poewe W, Non-motor symptoms in Parkinson's disease. *Eur J Neurol* 2008; 15(Suppl 1):14–20
- 158 Ondo WG et al., Sodium oxybate for excessive daytime sleepiness in Parkinson disease: an open-label polysomnographic study. *Arch Neurol* 2008; 65(10):1337–40

