



W. Gerschlager, Wien

Parkinsondemenz

Symptomatik, Diagnostik und Therapie

In Österreich stellen Demenzerkrankungen die Herausforderung des 21. Jahrhunderts dar: Während heute knapp 100.000 Österreicher an einer Demenz leiden, wird diese Zahl bis zum Jahr 2050 auf 250.000 steigen. In unserer neuen wissenschaftlichen Serie werden wesentliche klinischen Fragen zum Thema Demenz von namhaften Experten erörtert. Der erste Teil ist dem Thema Parkinsondemenz gewidmet, verfasst von Univ.-Doz. Dr. Willibald Gerschlager von der neurologischen Abteilung des Krankenhauses der Barmherzigen Brüder in Wien.

Der M. Parkinson ist, nach der Alzheimer'schen Krankheit, die zweithäufigste neurodegenerative Erkrankung. Die frühen motorischen Symptome (Tremor, Rigor und Bradykinese) sind durch den Untergang dopaminerger Nervenzellen in der Substantia nigra bedingt. Neben den motorischen treten aber auch sehr häufig kognitive Störungen auf. Bei mindestens 40% der Parkinsonpatienten kommt es im Verlauf der Erkrankung zu einer Demenz. Die Prävalenz der Erkrankung nimmt mit dem Alter stark zu. Wegen der demographischen Entwicklung ist in den kommenden Jahren mit einer Zunahme der Demenzpatienten zu rechnen. Nach neuen Forschungsergebnissen ist bis 2040 in den industrialisierten Ländern mit einer Steigerung um 100% zu rechnen (Whitehouse 2005).

Die Parkinsondemenz und die Demenz mit Lewy-Körper (DLK) sind wahrscheinlich zwei unterschiedliche phänotypische Manifestationen des gleichen Krankheitsprozesses.

Azendierende cholinerge Systeme

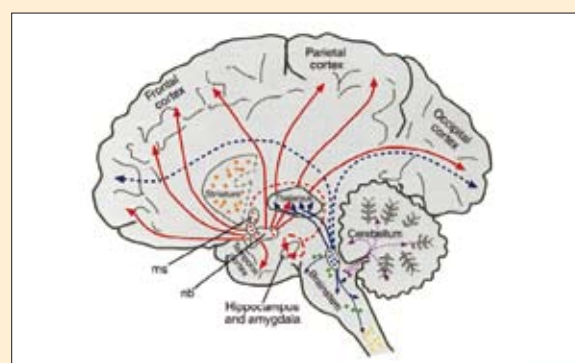


Abb. 1: Sowohl bei der Parkinsondemenz als auch der Demenz mit Lewy-Körper finden sich neben dopaminergen auch cholinerge Defizite

Demenz mit Lewy-Körper

- **Progressive kognitive Verschlechterung**
- **Mindestens 2 der folgenden Hauptsymptome:**
Ausgeprägte Schwankung von Aufmerksamkeit und Vigilanz
Visuelle Halluzinationen
Parkinsonsyndrom
- **Unterstützende Symptome**
Wiederholte Stürze
Synkopen
Vorübergehender Bewusstseinsverlust
Neuroleptika-Sensitivität
Systemischer Wahn
Halluzinationen (andere Modalitäten)

Abb. 2: Die klinische Unterscheidung von Parkinsondemenz und Demenz mit Lewy-Körper ist durch rezente Diagnosekriterien festgelegt

Die DLK ist neuropathologisch durch die so genannten Lewy-Körperchen, eosinophile Einschlüsse, charakterisiert. Bei beiden Erkrankungen lassen sich kortikale Lewy-Körperchen nachweisen und es finden sich neben dopaminergen auch cholinerge Defizite (Abb. 1). Pathophysiologisch kommt es zu Dysfunktionen monoaminerger subkortikaler-kortikaler Verbindungssysteme. Gerade die cholinergen Defizite korrelieren gut mit dem Schweregrad der kognitiven Störung.

Symptome und Differenzialdiagnose

Das Kernsymptom der Parkinsondemenz und der DLK ist, neben der progressiven Demenz, eine ausgeprägte Fluktuation von Aufmerksamkeit, Konzentration und Vigilanz. Es handelt sich dabei aber nicht nur um Tagesschwankungen, die bei allen Demenzformen auftreten können, sondern um Schwankungen, die gelegentlich auch während eines Untersuchungsganges zu

beobachtet sind. Die Klinik der Parkinsondemenz ist durch sogenannte frontal-exekutive Funktionsstörungen (die Fähigkeit, zielgerichtetes Verhalten zu planen und zu organisieren) und durch visuell-räumliche Störungen geprägt. Im Gegensatz zur Demenz vom Alzheimer-Typ betreffen die Gedächtnisstörungen in erster Linie die freie Wiedergabe, oder das „Abrufen“ gespeicherter Inhalte, während das Speichern neuer Inhalte relativ gut funktioniert. Im Gegensatz zur Demenz vom Alzheimer-Typ sind auch die sprachlichen Funktionen weitgehend erhalten. Eine wesentliche Gedächtnisstörung muss also, gerade im Frühstadium der Erkrankung, nicht bestehen. Oberflächliche Testverfahren wie z.B. der Mini-Mental-State (MMSE), die sehr stark auf Gedächtnisstörungen fokussieren, können daher bei der Parkinsondemenz bzw. der DLK in frühen Stadien der Erkrankung durchaus unauffällig sein.

Verhaltensstörungen und psychiatrische Symptome sind bei der Parkinsondemenz häufig. Depressionen treten häufiger auf, als bei der Alzheimerdemenz. Typischerweise finden sich psychotische Symptome wie geformte visuelle Halluzinationen (z.B. Tiere), illusionäre Verkennungen, Wahnsymptome, wie z.B. der Eifersuchtswahn und Verwirrheitszustände. Das Auftreten von psychotischen Symptomen ist eine häufige Ursache für stationäre Einweisungen und ist mit einer erhöhten Mortalität assoziiert. Die klinische Unterscheidung von Parkinsondemenz und DLK ist durch rezente Diagnosekriterien festgelegt (Abbildung 2). Eine Parkinsondemenz wird dann diagnostiziert, wenn die Diagnosekriterien für eine DLK erfüllt werden, das Parkinsonsyndrom (d.h. die motorischen Symptome wie Tremor, Rigor und Bradykinesie) aber mindestens ein Jahr vor dem Beginn der Demenz aufgetreten ist.

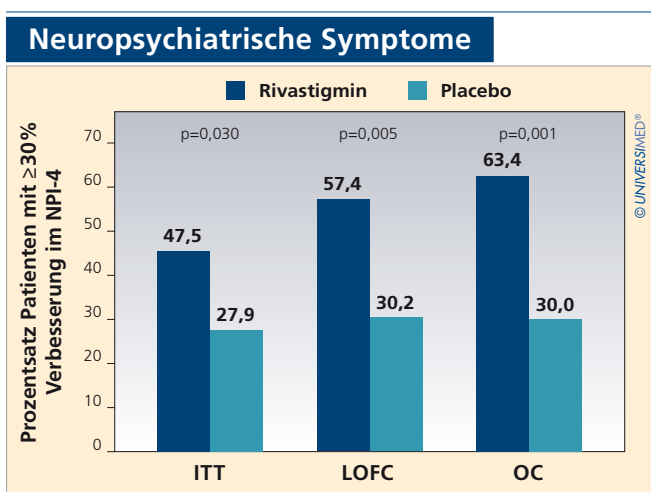


Abb. 3: Prozentsatz der Patienten mit $\geq 30\%$ Verbesserung im NPI-4 (Wahn, Apathie, Depression und Halluzinationen)

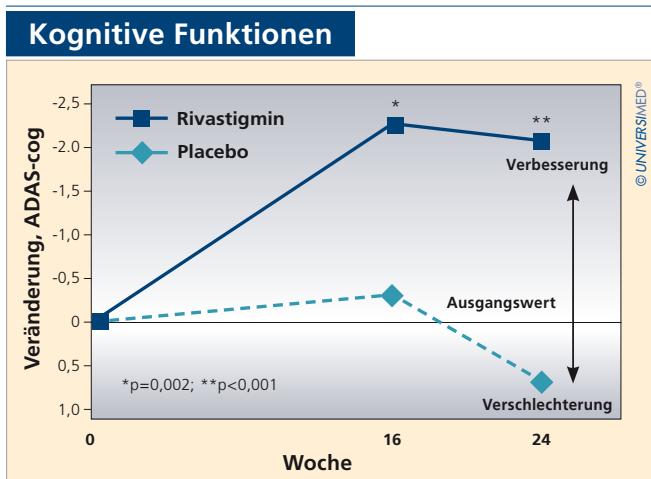


Abb. 4: Rivastigmin führte zu einer geringen, aber statistisch signifikanten, Verbesserung der kognitiven Funktionen (ADAS-cog-Skala)

Neue Behandlungsmethoden

Cholinesterasehemmer werden in der Therapie der Demenz vom Alzheimer-Typ seit vielen Jahren verwendet. Bei Patienten mit Parkinsondemenz und DLK liegt ein noch ausgeprägteres cholinerges Defizit vor als bei der Demenz vom Alzheimer-Typ. Bedenken, dass Cholinesterasehemmer zu einer Verschlechterung des Parkinsonsyndroms, d.h. der motorischen Symptome, führen könnten, verzögerten aber einen frühzeitigen Einsatz. Eine große, placebokontrollierte, randomisierte Studie an 120 Patienten mit DLK über 20 Wochen ergab, dass Rivastigmin in einer mittleren Tagesdosis von 9,4 mg zu einer signifikanten Verbesserung neuropsychiatrischer Symptome wie Wahn, Apathie, Depression und Halluzinationen führt (Abb. 3). Verglichen mit Placebo, kam es unter Rivastigmin

bei doppelt so vielen Patienten (etwa 60%) zu einer signifikanten Verbesserung von neuropsychiatrischen Symptomen. Insgesamt wurde die Therapie gut toleriert, Nebenwirkungen wie Übelkeit und Erbrechen führten selten zu einem Abbruch der Studie und es kam zu keiner Verschlechterung des motorischen Parkinsonsyndroms. Der MMSE zeigte keine signifikante Verbesserung verglichen mit Placebo (McKeith 2000).

Die EXPRESS-Studie ist die bisher größte randomisierte Studie zum Einsatz von Cholinesterasehemmern bei Parkinsondemenz. 541 Patienten wurden über 24 Wochen mit Rivastigmin (mittlere Tagesdosis 8,7 mg) oder Placebo behandelt. Rivastigmin führte zu einer geringen, aber statistisch signifikanten Verbesserung der kognitiven Funktionen (ADAS-cog-Skala, Abb. 4). Außerdem kam es zu einer signifikanten Verbesserung von neuropsychiatrischen Symptomen, die ein sekundäres Wirksamkeitskriterium darstellten. Eine Verschlechterung der Parkinsonsymptome wurde dagegen nicht beobachtet.

Für andere Cholinesterasehemmer (Donepezil, Galantamin) liegen bisher noch keine Ergebnisse von größeren, doppelblinden, randomisierten Studien über einen längeren Beobachtungszeitraum vor. Ob Rivastigmin anderen Cholinesterasehemmern in der Therapie der Parkinsondemenz überlegen ist, kann derzeit also nicht beantwortet werden.

Autor:

Univ.-Doz. Dr. Willibald Gerschlager
 Neurologische Abteilung
 Krankenhaus der Barmherzigen Brüder
 Große Mohrengasse 9,
 1020 Wien
 Tel.: 21121/3240
 E-Mail: willibald.gerschlager@bbwien.at
 ne010640