

# Präventive und symptomatische Therapie der Demenz bei Morbus Parkinson

Th. Müller, G. Ellrichmann

*Neurologische Klinik im St. Josef-Hospital, Ruhr Universität Bochum*

## Zusammenfassung

Die gleichzeitige klinische Manifestation von Demenz und einem Parkinson-Syndrom kann ein und dieselbe Krankheitsentität darstellen bzw. ein Kontinuum derselben sein. Die erfolgte Differenzierung – anhand des Auftretens von zuerst dementiellem und dann motorischem Syndrom oder umgekehrt – ist artifiziell. Bei klinischer Diagnostik und Therapie eines individuellen Patienten verfügt man nicht über einen exakten neuropathologischen Befund mit Darstellung der Alzheimer-Pathologie bzw. einer Lewy-Körperchen-Pathologie inklusive ihrer Überlappungen. Es ist daher klinisch pragmatischer, in Anbetracht der zur Zeit verfügbaren therapeutischen Möglichkeiten von einem Parkinson-Syndrom mit Demenz auszugehen. Die Behandlung der Demenz bei Morbus Parkinson ist eine Herausforderung. Ein präventiver Ansatz ist die Vermeidung einer Levodopa assoziierten Hyperhomocysteinämie, welche das Auftreten von dementiellen und anderen neuropsychiatrischen Symptomen bei Parkinson-Patienten fördert. Zur symptomatischen Therapie eignen sich Cholinesterasehemmer, insbesondere Rivastigmin, welches hinsichtlich der derzeitigen Studienlage, seines Interaktions- und Nebenwirkungspotentials sowie der durch die EMEA erteilten Zulassung zur Behandlung der Demenz bei Morbus Parkinson im Vergleich zu Donepezil und Galantamin überlegen ist.

**Schlüsselwörter:** Morbus Parkinson, Demenz, Therapie, Homocystein

## Preventive and symptomatic treatment of Parkinson's disease associated dementia

Th. Müller, G. Ellrichmann

### Abstract

Simultaneous onset of clinical symptoms of dementia and Parkinson syndrome may represent the same disease entity or the consequence of a continuous process. The differentiation according to the initial manifestation of first motor and then cognitive symptoms in a time dependent manner of two years or vice versa is artificial. Individual clinical diagnosis and therapy are not based on an exact neuropathological description of the Alzheimer pathology or a lewy body pathology or the overlap between both. Therefore it is better from the clinical and the therapeutic point of view, to describe these symptoms as Parkinson syndrome with dementia. Management of these patients remains a challenge. A preventive approach is to avoid levodopa associated homocysteine elevation, which supports appearance of cognitive deterioration and other neuropsychiatric symptoms in patients with Parkinson's disease (PD). Symptomatic therapy of dementia in PD patients is enabled by cholinesterase inhibitors in particular with rivastigmine, which appears to be superior to donepezil and galantamine with respect to evidence of current available studies, potential of interactions with other drugs, onset of side effects and the positive approval by EMEA for treatment of Parkinson's disease associated dementia.

**Key words:** Parkinson's disease, dementia, therapy, homocysteine

© Hippocampus Verlag 2006

## Einleitung

Die Hauptsymptome des Morbus Alzheimer und des idiopathischen Morbus Parkinson – Demenz einerseits und die motorischen Symptome Akinese, Tremor und Rigor andererseits – können in Kombination auftreten [62]. Neuropatholo-

gische Studien mit exakter topischer, quantitativer und zeitlicher Analyse der Manifestation der Alzheimer-Pathologie mit Lewy-Körperchen und Erfassung der Konstellation klinischer Symptome unter Berücksichtigung ihrer zeitlichen Dynamik führten zur Beschreibung von nosologischen Entitäten, wie z. B. der diffusen Lewy-Körperchen-Erkrankung

(DLK) oder Demenz mit Lewy-Körperchen. Diese Termini sind aber problematisch, da die exakte pathophysiologische Rolle, die die kortikalen Lewy-Körperchen bei nahezu immer auch gleichzeitiger Alzheimer-Pathologie spielen, unklar ist [28, 29, 31, 32, 62, 67]. Diese so beschriebene Erkrankung ist aber die zweithäufigste Ursache von Demenzerkrankungen, und ihre Identifikation ist von pragmatisch-klinischer Relevanz. Aus klinischer und neuropathologischer Sicht ist eine klare Trennung zwischen Morbus Alzheimer und DLK umstritten [13, 14, 17, 23, 28, 31, 32, 41, 42]. Die gleichzeitige klinische Manifestation von Demenz und einem Parkinson-Syndrom kann auch ein und dieselbe Krankheitsentität darstellen bzw. ein Kontinuum derselben sein. Die erfolgte Differenzierung – anhand des Auftretens von zuerst dementiellen und dann motorischem Syndrom oder umgekehrt – ist artifiziell. Bei klinischer Diagnostik und Therapie eines individuellen Patienten verfügt man nicht über einen exakten neuropathologischen Befund mit z. B. Darstellung der Ausdehnung und Quantitäten einer Alzheimer-Pathologie bzw. der Verteilung und Quantitäten einer Lewy-Körperchen-Pathologie inklusive ihrer Überlappungen. Es ist daher klinisch pragmatischer, in Anbetracht der zur Zeit verfügbaren therapeutischen Möglichkeiten von einem Parkinson-Syndrom mit Demenz auszugehen [17].

### Klinische prädisponierende Symptome

Klinische Risikofaktoren für die Entwicklung einer Demenz bei Morbus Parkinson sind spätes Manifestationsalter, Neigung zu Halluzinationen oder illusionären Verkennungen, eine genetische Belastung, eine schnelle Krankheitsprogression mit Auftreten von Verwirrheitszuständen oder Psychosen nach dopaminergem Stimulation. Eine Demenz erscheint gewöhnlich erst mehrere Jahre nach dem Auftreten motorischer Symptome [17, 32, 42]. Dann haben die Patienten meist über Jahre Levodopa erhalten.

### Homocysteinerhöhung – der biochemische Risikofaktor für Neurodegeneration?

Die durch Levodopa-Langzeitgabe verstärkte Hyperhomocysteinämie entsteht durch Abbau von Levodopa über die Catechol-O-methyltransferase (COMT) [45, 49, 56, 58, 63]. Bei diesem Schritt benötigt die COMT Magnesium als Cofaktor und S-Adenosylmethionin (SAM) als Methylgruppen-Donator (Abb. 1). SAM entsteht aus der Kondensationsreaktion von Methionin mit Adenosintriphosphat durch die Methionin-Adenosyl-Transferase. Daher geht die O-Methylierung von Levodopa zu 3-OMD gleichzeitig mit der Umwandlung von SAM zu S-Adenosylhomocystein und folglich zu Homocystein einher [2, 47, 54]. In letzter Zeit wird dieser Langzeiteffekt, die Levodopa assoziierte Hyperhomocysteinämie, mehr und mehr beachtet. Er trägt zur Progression der striatalen, dopaminergen Neurodegeneration bei [36, 47] und ist Risikofaktor für das Auftreten von arteriosklerotischen Gefäßerkrankungen [12, 45, 52]. Erhöhte Homocysteinspiegel im Blut bzw. im Liquor finden sich nicht nur

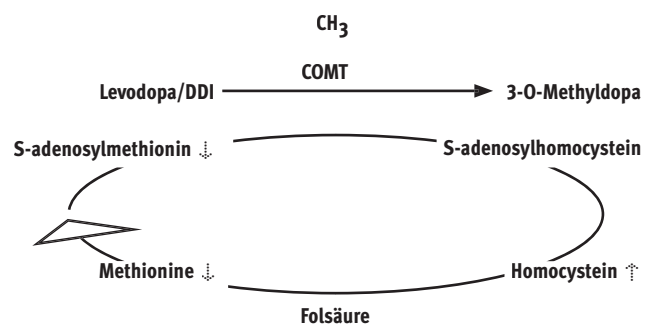


Abb. 1: Abbau von Levodopa; DDI Decarboxylasehemmer, CH<sub>3</sub> Methylgruppe, COMT catechol-O-methyltransferase

bei Patienten mit Morbus Parkinson, sondern auch bei Morbus Alzheimer, Morbus Huntington und anderen Erkrankungen mit selektiver Basalgangliendysfunktion wie Dystonien, wobei der Homocysteinmetabolismus an sich auch mit dem physiologischen neurodegenerativen Prozess in Verbindung gebracht wird [3, 26, 41, 45, 46, 55].

### Häufigkeit

Demenz wird bei etwa 20–44% der Parkinson-Patienten beschrieben, jedoch besteht eine große Variationsbreite zwischen 10 und 90%. Eine epidemiologische Studie berichtete von einer Prävalenz der Demenz, die bei etwa 27,7% der Parkinson-Erkrankten liegt, was auf ein 2–3-fach erhöhtes Risiko von Demenz, verglichen mit der Normalbevölkerung, hinweist [1, 13, 14, 17, 32–34, 57, 59, 70].

### Neuropathologie

Die Abnahme kognitiver Fähigkeiten ist mit einem Verlust cholinerg, aber auch noradrenerger, dopaminerg und serotonerg Neurone in der Substantia nigra sowie in kortikalen und limbischen Strukturen verbunden. Die Anzahl und Verteilung kortikaler Lewy-Körperchen (LBs) ist höher, kortikale LBs sind kleiner und unregelmäßiger im Vergleich zu LBs im Mittelhirn. Hier lagert sich extrazelluläres Amyloid in all den Bereichen des Cortex ab, in denen neurofibrilläre Verknüpfungen fehlen [6, 7, 15, 68].

### Neurochemie

Essentiell für die Entwicklung einer Demenz ist der Verlust cholinerg Neurone im Nucleus basalis Meynert und im entorhinalen Cortex, dies führt zu einem cholinergen Defizit. In der Hippocampus-Region werden dagegen nur geringe Abnormalitäten gefunden. Zusätzlich fehlen serotonerge Neurone im Raphekern und noradrenerge Neurone im Locus coeruleus. Die Hypothese aufsteigender pathologischer Veränderungen vom Hirnstamm zu limbischen und neokortikalen Bereichen ist vereinbar mit der Klinik mit Auftreten kognitiver Defizite und Gedächtnisstörungen spät im Krankheitsverlauf [4, 17, 19, 28, 29, 32, 64, 68].

## Klinik

Leichte kognitive Beeinflussungen in Form von verlangsamtem Denken (Bradyphrenie), Wortfindungsstörungen, Einschränkungen des Planens und zielgerichteten Verhaltens sind bei Parkinson-Erkrankten, sogar im Frühstadium, häufig. Dies kann von den Patienten teilweise noch gut kompensiert werden, so dass alltägliche Aktivitäten nicht beeinflusst werden. Eine adäquate dopaminerge Substitution trägt zur Normalisierung der kognitiven Leistungsfähigkeit bei, so dass man eine dopaminerge Sensitivität dieses nichtmotorischen Symptoms postulieren kann. Einfache, gängige neuropsychologische Tests, wie z.B. der Mini Mental Test, sind nicht geeignet, zwischen kognitiver Verlangsamung und einer beginnenden dementiellen Entwicklung zu differenzieren. Der kürzlich entwickelte PANDA-Test ist geeigneter, da er gezielt die früh und am stärksten betroffenen kognitiven Domänen einer Parkinson-Erkrankung mit Demenz erfasst [30]. Im Gegensatz dazu unterschätzt der MMST das kognitive Defizit, da hier Bereiche getestet werden, die für diese Demenzform eine sehr untergeordnete Rolle spielen. Gezielt erhobene Angaben der Angehörigen sind auch hilfreich [27, 32, 62, 74].

## Kurzzeitgedächtnisstörungen und dementielle Entwicklung

Im Gegensatz zur kognitiven Verlangsamung kann eine dementielle Entwicklung zu einer solchen Beeinträchtigung führen, dass die Lebensqualität des Patienten und seiner Angehörigen maßgeblich reduziert wird. Hinsichtlich der klinischen Symptomatik überschneidet die Demenz bei Morbus Parkinson sich mit dem postulierten Konzept der DLK [1, 13, 17, 32, 35, 74]. Symptome wie Abbau kognitiver Leistungsfähigkeit, Kurzzeitgedächtnisstörungen, mangelnde Kritikfähigkeit, Veränderungen der Persönlichkeit, emotionale Störungen, Defizite von Planung und Durchführung, Minderung der Kritikfähigkeit, Aufmerksamkeits- und Konzentrationsdefizite, verminderte Belastbarkeit, zunehmende Apathie und sozialer Rückzug sind häufig, wobei prämorbid charakteristische Persönlichkeitsmerkmale häufig eine Akzentuierung erfahren können. Die Gedächtnisstörung stellt dann typischerweise eine Beeinflussung der Wiedergabefähigkeit bei einigermaßen erhaltener mnestischer Funktion dar. Andere kognitive Beeinträchtigungen wie Apraxie, Aphasie oder Agnosie fehlen oft. Verwirrtheit und Psychosen komplizieren den Krankheitsverlauf und limitieren die Effizienz der medikamentösen Therapie [1, 17, 25]. Man postuliert, dass DLK-Patienten insbesondere auch ausgeprägte Schwankungen der Vigilanz, Kollapsneigung, eine deutlichere Neigung zu psychiatrischen Symptomen, wie z.B. Halluzinationen oder Psychosen, unter dopaminergem Stimulation aufweisen, ohne allerdings dabei jeweils periphere und zentrale Einflussfaktoren, wie Resorption, Komorbidität, Flüssigkeitsaufnahme etc., adäquat zu berücksichtigen. Dies gilt auch für das Kriterium der Verstärkung der motorischen Defizite durch Neuroleptika. Wesentliches Zeichen dieser Nebenwirkung bei der DLK soll das

Auftreten bzw. die Verstärkung eines Parkinson-Syndroms bei Gabe von klassischen Neuroleptika sein. Dabei wird auch das verstärkte Auftreten von Delir ähnlich anmutenden illusionären Verkennungen und dann meist visuellen, Halluzinationen sowie anderen psychiatrischen Symptomen auch im Sinne einer Hypersensitivität für Neuroleptika interpretiert. Weiterhin wird in diesem Zusammenhang auf das Auftreten von Vigilanzstörungen und vermehrter Schläfrigkeit bis hin zum Koma nach Neuroleptika-Einnahme verwiesen. Berücksichtigt wird nicht, dass dopaminerge Substanzen selbst müde machen und dabei die kognitive Reaktionsfähigkeit beeinträchtigen können [50, 51]. Auch der Einfluss der Charakteristika der prämorbid Persönlichkeit auf die Manifestation der klinischen Symptome wurde bisher nicht detailliert berücksichtigt.

## Differentialdiagnose: Demenz, Pseudodemenz und Depression

Insbesondere bei depressiver Entwicklung der Patienten muss auch eine Pseudodemenz unterschieden werden, wobei klinisch oft dadurch differenziert werden kann, dass die Patienten selbst über Merkfähigkeits- und Gedächtnisstörungen klagen und diese subjektiv mit zunehmenden Insuffizienzgefühlen auch so erleben. Bei einer beginnenden dementiellen Entwicklung neigt der Patient im Gegensatz dazu, diese Defizite durch Kompensationsmechanismen zu verbergen oder zu bagatellisieren. Hier berichtet manchmal der Angehörige über die von ihm beobachteten kognitiven Defizite.

## Ist klinische Differentialdiagnostik unter therapeutischen Gesichtspunkten notwendig?

Mehrere Studien überprüften die Treffsicherheit der klinischen Diagnose DLK auf dem Boden der vereinbarten diagnostischen Kriterien [24, 38, 39, 43, 44, 71]. Die Spezifität lag bei fast 100% für die Diagnose DLK, die Sensitivität war deutlich unter 50%. Entsprechend den Kriterien der Evidenzbasierten Medizin ist dann nicht von einem überzeugenden diagnostischen Konzept auszugehen, denn bei über 50% der Patienten, die auf dem Boden der klinischen Kriterien als DLK eingestuft worden waren, fanden sich neuropathologisch andere Erkrankungen, z.B. Morbus Alzheimer, kortikobasale Degeneration, supranukleäre Blickparese und Morbus Parkinson [65]. Somit sind die bisherigen klinischen Kriterien zur Diagnose einer DLK unzureichend. Allein durch eine kritische Wertung der klinischen Symptomatologie und der Anamnese ist eine sichere differentialdiagnostische Abgrenzung von Morbus Alzheimer und DLK nicht möglich. Man kann daher auch postulieren, dass es sich nicht um verschiedene Krankheitsentitäten handelt, sondern um ein und dieselbe degenerative Erkrankung, die Kombinationen von Alzheimer-Pathologie und Lewy-Körperchen-Pathologie zeigt mit intra- und interindividueller Variation bei Krankheitsbeginn und im weiteren Verlauf, die in der Ausprägung auch durch die prämorbid Persönlichkeit beeinflusst sind und die durch die Manifestation der Erkrankung eine Akzentuierung erfahren. Auch beim Morbus Parkinson kommt es

in Spätstadien zu kognitiven Störungen und psychiatrischen Symptomen mit illusionären Verkennungen bis hin zu visuellen Halluzinationen, z.B. in Abhängigkeit von der Höhe der dopaminergen Therapie und der Flüssigkeitsaufnahme. Man kann deshalb auch eine Manifestationsvariante einer gemeinsamen Krankheitsentität postulieren. Aus klinischer Sicht ist es dann besser, Patientengruppen mit ähnlicher neuropsychiatrischer Symptomatik über die Manifestation der Syndrome zu definieren, z.B. Parkinson mit Demenz, und nicht Diagnosen zu benutzen, die das Vorhandensein eines noch nicht bekannten neuropathologischen Befundes implizieren und dogmatisch eine nosologische Entitätenvielfalt unterstreichen. Unter dem Eindruck der bisher bestehenden, eher zunehmenden gesundheitspolitischen Reglementierung der medikamentösen Therapie ist dann auch der Einsatz z. B. cholinomimetisch wirksamer Substanzen einfacher, zumal diese auch bei dementiellen Syndromen anderer, z. B. vaskulärer Genese ihre klinische Wirksamkeit entfalten können [5, 9, 17, 20, 21, 23].

### **Symptomatische Behandlung kognitiver Defizite bei Parkinson-Patienten**

Bei Patienten mit Morbus Parkinson verbessern Cholinesterasehemmer ein dementielles Syndrom, das von einem ausgeprägten cholinergen Defizit herrührt [17, 68]. Dieser therapeutische Effekt wurde in offenen, kleinen Studien und Kasuistiken mit Donepezil ( $n < 20$ ), Galantamin ( $n < 20$ ) und Rivastigmin ( $n < 30$ ) gezeigt. In der großen multizentrischen, doppelblinden, randomisierten EXPRESS-Studie (EXelon in PaRkinson's disEaSe dementia Study) mit 541 Patienten wurde jüngst die Effizienz von Rivastigmin, einem Hemmer der Acetylcholinesterase und Butyrylcholinesterase, mit Placebo verglichen. Dabei war Rivastigmin gegenüber Placebo signifikant überlegen und führte zu einer deutlichen Verbesserung der kognitiven Leistungsfähigkeit bei Parkinson-Patienten mit Demenz. Somit bestätigte diese zulassungsrelevante Studie auch die Ergebnisse kleinerer Studien mit DLK-Patienten bzw. Parkinson-Patienten mit Demenz [14, 23, 42]. In der EXPRESS-Studie war die mittlere Tagesdosis 8,6 mg nach dem Ende der Phase der Dosistitration und blieb dann im weiteren Verlauf der Studie stabil. Überwiegend cholinerge Nebenwirkungen, wie Übelkeit oder Schwindel, traten auf, die von den mit Rivastigmin behandelten Patienten als mild bis moderat eingeordnet wurden, so dass die Rate der vorzeitigen Studienabbrüche in der EXPRESS-Studie gering war. Unter Behandlung mit Rivastigmin zeigten die Patienten in der EXPRESS-Studie nach sechs Monaten eine durchschnittliche Verbesserung des ADAS-cog-Scores (Alzheimer's Disease Assessment Scale-cognition) um 2,1 Punkte gegenüber einer Abnahme unter Placebo um 0,7 Punkte [18]. Des weiteren zeigte die Studie eine durch Rivastigmin erzielte signifikante Besserung einer Vielzahl von weiteren Symptomen wie Konzentrationsschwierigkeiten und Verhaltensstörungen, so dass dies sich auch positiv auf die Lebensqualität auswirkte. In der Extensionsphase der EXPRESS-Studie zeigte sich nach

48 Wochen eine durchschnittliche Verbesserung des ADAS-cog-Scores von 2,0 Punkten gegenüber dem Ausgangswert [60]. Unter einer Therapie mit Rivastigmin können bei Patienten mit einer Morbus Parkinson assoziierten Demenz die Kognition und die Alltagskompetenz über nahezu ein Jahr stabil gehalten werden.

Im Rahmen kleiner Studien wurden die Effekte von Donepezil bei DLK-Patienten und Patienten mit einer Demenz bei Morbus Parkinson geprüft. Positive Wirkungen hinsichtlich Verwirrtheit, Psychose und Kognition wurden beschrieben. Eine Besserung kognitiver Funktionen und Halluzinationen konnte in einer kleinen Studie unter Galantamin bei etwa der Hälfte der Parkinson-Patienten beobachtet werden. Eine mögliche Beeinflussung der Motorik durch Donepezil und Galantamin bei Morbus Parkinson-Patienten sollten größere doppelblinde Studien auch für diese Substanzen noch genauer untersuchen. Der cholinomimetische Therapieansatz mit Cholinesterasehemmern zur Besserung der kognitiven Leistungsfähigkeit bei Parkinson-Patienten mit einem dementiellen Syndrom hat sich als effizient erwiesen, wobei bislang nur für Rivastigmin eine Zulassung vorliegt [37, 53, 69, 73].

### **Präventive therapeutische Ansätze**

Die Bedeutung von Homocystein bei chronischer Neurodegeneration weist darauf hin, dass der Homocysteinspiegel in Körperflüssigkeiten auch als Indikator für einen hoch regulierten physiologischen Methylierungsprozess bei chronischer Degeneration dienen kann oder ein Marker für Detoxifizierung via Methylierung eines noch unbekanntes Toxins sein kann [26, 36]. Mögliche therapeutische Ansätze für die Senkung eines erhöhten Homocysteinspiegels unter Levodopa/Decarboxylasehemmertherapie sind die Gabe von Folsäure, da diese die Umwandlung von Homocystein in Methionin fördert, oder hypothetisch die Gabe von Hemmern der COMT [40, 49, 56, 57]. Ferner zeigen Parkinson-Patienten, die mit Entacapone oder Tolcapone behandelt worden sind, erniedrigte Homocysteinspiegel, die Studienlage hierzu ist allerdings als nicht ausgereift anzusehen [52]. Dies kommt daher, dass es zwischen Europa und den USA unterschiedliche Ernährungsgewohnheiten hinsichtlich der in den USA häufigen kontinuierlichen Folsäuresubstitution gibt. Dies führte dazu, dass sich der Homocystein erniedrigende Effekt durch Entacapone nur in europäischen, aber nicht amerikanischen Studien zeigte [33, 34, 57, 59, 70].

### **Effizienz und Nebenwirkungspotential der verschiedenen Cholinesterasehemmer**

Die Cholinesterasehemmer unterscheiden sich hinsichtlich ihrer Titrationsmöglichkeiten und -geschwindigkeit, Effizienz und Verträglichkeit [10, 16, 72]. Bei der oft durchgeführten Polypharmakotherapie bei multimorbiden Parkinson-Patienten mit Demenz verlangt dies nach einer gezielten Analyse der pharmakologischen Eigenschaften der zur Zeit verfügbaren Substanzen. Grundsätzlich sollte man klinisch

von einer individuell unterschiedlichen Verträglichkeit eines Cholinesterasehemmers bei einem Parkinson-Patienten mit Demenz ausgehen. Auch unterscheidet sich die Wirkung der Cholinesterasehemmer in verschiedenen Hirnregionen und in der Peripherie. Die Hirnselektivität der Cholinesterasehemmer ist durch ihre Wirkung auf verschiedene Isoformen der Cholinesterase, Monomer (G1), Dimer (G2) und Tetramer (G4) definiert. Diese Isoformen sind zentral und peripher unterschiedlich verteilt. Die G1-Cholinesterase kommt bevorzugt im Cortex und Hippocampus vor. Sie ist assoziiert mit neuritischen Plaques und indirekt an der Entwicklung der Alzheimer-Demenz beteiligt [66]. In anderen Hirnarealen (z. B. Nucleus Caudatus) und im peripheren System sind die G2- und/oder die G4-Formen der Cholinesterase vorherrschend. Rivastigmin wirkt selektiv auf die G1-Isoform und besitzt somit eine hohe Aktivität im Cortex und Hippocampus. Donepezil und Galantamin können diese Hirnselektivität nicht vorweisen [19, 61, 72]. Man nimmt auch an, dass diese eine höhere Affinität zur Area postrema haben, wodurch das Auftreten von z. B. Schwindel und Übelkeit gefördert werden kann [8, 11, 22, 72]. Hier kann unter pharmakologischen und klinischen Gesichtspunkten die Möglichkeit einer vorsichtigeren Dosistitration in kleinen Schritten vorteilhaft sein, um das Auftreten dieser Nebenwirkungen und damit die Ablehnung des Medikamentes durch den Patienten zu vermeiden. Die Diskussion um die mögliche Manifestation oder Verschlechterung von motorischen Symptomen bei Parkinson-Patienten mit Demenz durch Cholinesterasehemmer kann in Verbindung mit der G4-Aktivität im Bereich des Nucleus caudatus stehen. Es gibt Berichte über eine Verschlechterung der Feinmotorik unter Therapie mit Cholinesterasehemmern. Allerdings erhielten dabei die Patienten mit Morbus Alzheimer oft auch typische oder atypische Neuroleptika [48]. Die Hirnselektivität von Rivastigmin durch die Hemmung der G1-Isoform der Acetylcholinesterase könnte von Vorteil in der Behandlung einer Morbus Parkinson assoziierten Demenz sein. Die Ergebnisse der EXPRESS-Studie mit der fehlenden Verschlechterung motorischer Symptome lassen diesbezüglich nur teilweise Rückschlüsse zu, da im Rahmen der Studie eine Modifikation der dopaminergen Therapie nur als Adverse Event dokumentiert wurde. Klinisch zeigte sich aber, dass eine eventuell auftretende Verschlechterung der Motorik durch cholinomimetische Therapie durch Modifikation der dopaminergen Substitution beherrschbar ist.

### Schlussfolgerung

Unter Berücksichtigung der derzeitigen Studienlage, der Zulassung von Rivastigmin für die Behandlung von Parkinson-Patienten mit Demenz, möglicher Interaktionen der zur Zeit gängigen und verfügbaren cholinomimetischen Antidementiva und der meist bei diesen Patienten durchgeführten Levodopa-Monotherapie ist auch unter präventiven Aspekten am ehesten eine Kombination von Levodopa/Carbidopa/Entacapone und Rivastigmin zu empfehlen. Dadurch wird das Risiko einer Levodopa assoziierten Hyperho-

mocysteinämie und vermutlich damit die Progression neuropsychiatrischer Symptome verringert [36, 58, 59]. Ferner zeigt Rivastigmin eine bessere Hirnregionsselektivität hinsichtlich der Hemmung der Acetylcholinesterase, wodurch das Nebenwirkungsprofil auch im Hinblick auf die Motorik der Patienten beherrschbar ist [18].

### Literatur

1. Aarsland D, Tandberg E, Larsen JP, Cummings JL: Frequency of dementia in Parkinson disease. *Arch Neurol* 1996; 53 (6): 538-542
2. Allain P, Le Bouil A, Cordillet E, Le Quay L, Bagheri H, Montastruc JL: Sulfate and cysteine levels in the plasma of patients with Parkinson's disease. *Neurotoxicology* 1995; 16 (3): 527-529
3. Andrich J, Saft C, Arz A, Schneider B, Agelink MW, Kraus PH et al: Hyperhomocysteinaemia in treated patients with Huntington's disease homocysteine in HD. *Mov Disord* 2004; 19 (2): 226-228
4. Birkmayer W, Riederer P, Youdim BH: Distinction between benign and malignant type of Parkinson's disease. *Clin Neurol Neurosurg* 1979; 81 (3): 158-164
5. Bontempi B, Whelan KT, Risbrough VB, Lloyd GK, Menzaghi F: Cognitive enhancing properties and tolerability of cholinergic agents in mice: a comparative study of nicotine, donepezil, and SIB-1553A, a subtype-selective ligand for nicotinic acetylcholine receptors. *Neuropsychopharmacology* 2003; 28 (7): 1235-1246
6. Braak H, Braak E, Yilmazer D, Schultz C, de Vos RA, Jansen EN: Nigral and extranigral pathology in Parkinson's disease. *J Neural Transm Suppl* 1995; 46: 15-31
7. Braak H, Del Tredici K, Bratzke H, Hamm-Clement J, Sandmann-Keil D, Rub U: Staging of the intracerebral inclusion body pathology associated with idiopathic Parkinson's disease (preclinical and clinical stages). *J Neurol* 2002; 249 (Suppl 3): III/1-III/5
8. Bullock R: The clinical benefits of rivastigmine may reflect its dual inhibitory mode of action: an hypothesis. *Int J Clin Pract* 2002; 56 (3): 206-214
9. 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): 258-264
10. Bullock R, Connolly C: Switching cholinesterase inhibitor therapy in Alzheimer's disease – donepezil to rivastigmine, is it worth it? *Int J Geriatr Psychiatry* 2002; 17 (3): 288-289
11. Bullock R, Touchon J, Bergman H, Gambina G, He Y, Rapatz G et al: Rivastigmine and donepezil treatment in moderate to moderately-severe Alzheimer's disease over a 2-year period. *Curr Med Res Opin* 2005; 21 (8): 1317-1327
12. Chambers JC, Obeid OA, Kooner JS: Physiological increments in plasma homocysteine induce vascular endothelial dysfunction in normal human subjects. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999; 19 (12): 2922-2927
13. Cummings JL: The dementias of Parkinson's disease: prevalence, characteristics, neurobiology, and comparison with dementia of the Alzheimer type. *Eur Neurol* 1988; 28 (Suppl 1): 15-23
14. Del Ser T, McKeith I, Anand R, Cicin-Sain A, Ferrara R, Spiegel R: Dementia with lewy bodies: findings from an international multicentre study. *Int J Geriatr Psychiatry* 2000; 15 (11): 1034-1045
15. Del Tredici K, Rub U, de Vos RA, Bohl JR, Braak H: Where does parkinson disease pathology begin in the brain? *J Neuropathol Exp Neurol* 2002; 61 (5): 413-426
16. Edwards K, Theriault OJ, Gorman C: Switching from donepezil or rivastigmine to galantamine in clinical practice. *J Am Geriatr Soc* 2004; 52 (11): 1965
17. Emre M: Dementia in Parkinson's disease: cause and treatment. *Curr Opin Neurol* 2004; 17 (4): 399-404
18. Emre M, Aarsland D, Albanese A, Byrne EJ, Deuschl G, De Deyn PP et al: Rivastigmine for dementia associated with Parkinson's disease. *N Engl J Med* 2004; 351 (24): 2509-2518
19. Enz A, Amstutz R, Boddeke H, Gmelin G, Malanowski J: Brain selective inhibition of acetylcholinesterase: a novel approach to therapy for Alzheimer's disease. *Prog Brain Res* 1993; 98: 431-438
20. Fabbrini G, Barbanti P, Aurilia C, Pauletti C, Lenzi GL, Mecocci G: Donepezil in the treatment of hallucinations and delusions in Parkinson's disease. *Neurol Sci* 2002; 23 (1): 41-43
21. Gabelli C: Rivastigmine: an update on therapeutic efficacy in Alzheimer's disease and other conditions. *Curr Med Res Opin* 2003; 19 (2): 69-82

22. Gauthier S, Emre M, Farlow MR, Bullock R, Grossberg GT, Potkin SG: Strategies for continued successful treatment of Alzheimer's disease: switching cholinesterase inhibitors. *Curr Med Res Opin* 2003; 19 (8): 707-714
23. Giladi N, Shabtai H, Gurevich T, Benbunan B, Anca M, Korczyn AD: Rivastigmine (Exelon) for dementia in patients with Parkinson's disease. *Acta Neurol Scand* 2003; 108 (5): 368-373
24. Hohl U, Tiraboschi P, Hansen LA, Thal LJ, Corey-Bloom J: Diagnostic accuracy of dementia with Lewy bodies. *Arch Neurol* 2000; 57 (3): 347-351
25. Houx PJ, Jolles J: Age-related decline of psychomotor speed: effects of age, brain health, sex, and education. *Percept Mot Skills* 1993; 76 (1): 195-211
26. Isobe C, Murata T, Sato C, Terayama Y: Increase of total homocysteine concentration in cerebrospinal fluid in patients with Alzheimer's disease and Parkinson's disease. *Life Sci* 2005; 77 (15): 1836-1843
27. Jefferson AL, Cosentino SA, Ball SK, Bogdanoff B, Leopold N, Kaplan E et al: Errors produced on the mini-mental state examination and neuropsychological test performance in Alzheimer's disease, ischemic vascular dementia, and Parkinson's disease. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2002; 14 (3): 311-320
28. Jellinger KA: Post mortem studies in Parkinson's disease – is it possible to detect brain areas for specific symptoms? *J Neural Transm Suppl* 1999; 56: 1-29
29. Jellinger KA, Paulus W: Clinico-pathological correlations in Parkinson's disease. *Clin Neurol Neurosurg* 1992; 94 (Suppl): S86-S88
30. Kalbe E, Kessler J, Ebersbach G, Calabrese P: PANDA: ökonomische Erfassung kognitiver und affektiver Beeinträchtigungen bei dementen Parkinson-Patienten. *Akt Neurol* 2005; 32 (DOI: 10.1055/s-2005-919515)
31. Korczyn AD: Parkinson's disease: one disease entity or many? *J Neural Transm Suppl* 1999; 56: 107-111
32. Korczyn AD: Dementia in Parkinson's disease. *J Neurol* 2001; 248 (Suppl 3): III1-III4
33. Lamberti P, Zoccolella S, Armenise E, Lamberti SV, Fraddosio A, de Mari M et al: Hyperhomocysteinemia in L-dopa treated Parkinson's disease patients: effect of cobalamin and folate administration. *Eur J Neurol* 2005; 12 (5): 365-368
34. Lamberti P, Zoccolella S, Iliceto G, Armenise E, Fraddosio A, de Mari M et al: Effects of levodopa and COMT inhibitors on plasma homocysteine in Parkinson's disease patients. *Mov Disord* 2005; 20 (1): 69-72
35. Lauterbach EC: The neuropsychiatry of Parkinson's disease and related disorders. *Psychiatr Clin North Am* 2004; 27 (4): 801-825
36. Lee ES, Chen H, Soliman KF, and Charlton CG: Effects of homocysteine on the dopaminergic system and behavior in rodents. *Neurotoxicology* 2005; 26 (3): 361-371
37. Leroi I, Brandt J, Reich SG, Lyketsos CG, Grill S, Thompson R 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. Litvan I, MacIntyre A, Goetz CG, Wenning GK, Jellinger K, Verny M et al: Accuracy of the clinical diagnoses of Lewy body disease, Parkinson disease, and dementia with Lewy bodies: a clinicopathologic study. *Arch Neurol* 1998; 55 (7): 969-978
39. Lopez OL, Becker JT, Kaufer DI, Hamilton RL, Sweet RA, Klunk W et al: Research evaluation and prospective diagnosis of dementia with Lewy bodies. *Arch Neurol* 2002; 59 (1): 43-46
40. Malinow MR, Nieto FJ, Kruger WD, Duell PB, Hess DL, Gluckman RA et al: The effects of folic acid supplementation on plasma total homocysteine are modulated by multivitamin use and methylenetetrahydrofolate reductase genotypes. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997; 17 (6): 1157-1162
41. Mattson MP: Will caloric restriction and folate protect against AD and PD? *Neurology* 2003; 60 (4): 690-695
42. McKeith I, Del Ser T, Spano P, Emre M, Wesnes K, Anand R et al: Efficacy of rivastigmine in dementia with Lewy bodies: a randomised, double-blind, placebo-controlled international study. *Lancet* 2000; 356 (9247): 2031-2036
43. McKeith IG, Ballard CG, Perry RH, Ince PG, O'Brien JT, Neill D et al: Prospective validation of consensus criteria for the diagnosis of dementia with Lewy bodies. *Neurology* 2000; 54 (5): 1050-1058
44. Mega MS, Masterman DL, Benson DF, Vinters HV, Tomiyasu U, Craig AH et al: Dementia with Lewy bodies: reliability and validity of clinical and pathologic criteria. *Neurology* 1996; 47 (6): 1403-1409
45. Miller JW, Green R, Mungas DM, Reed BR, Jagust WJ: Homocysteine, vitamin B6, and vascular disease in AD patients. *Neurology* 2002; 58 (10): 1471-1475
46. Miller JW, Selhub J, Nadeau MR, Thomas CA, Feldman RG, Wolf PA: Effect of L-dopa on plasma homocysteine in PD patients: relationship to B-vitamin status. *Neurology* 2003; 60 (7): 1125-1129
47. Miller JW, Shukitt-Hale B, Villalobos-Molina R, Nadeau MR, Selhub J, Joseph JA: Effect of L-Dopa and the catechol-O-methyltransferase inhibitor Ro 41-0960 on sulfur amino acid metabolites in rats. *Clin Neuropharmacol* 1997; 20 (1): 55-66
48. Muhlack S, Przuntek H, Müller T: Transdermal rivastigmine treatment does not worsen impaired performance of complex motions in patients with Alzheimer's disease. *Pharmacopsychiatry* 2006; 39 (1): 16-19
49. Müller T: Dopaminergic substitution in Parkinson's disease. *Expert Opin Pharmacother* 2002; 3 (10): 1393-1403
50. Müller T: Drug treatment of non-motor symptoms in Parkinson's disease. *Expert Opin Pharmacother* 2002; 3 (4): 381-388
51. Müller T, Benz S, Przuntek H: Apomorphine delays simple reaction time in Parkinsonian patients. *Parkinsonism Relat Disord* 2002; 8 (5): 357-360
52. Müller T, Kuhn W: Tolcapone decreases plasma levels of S-adenosyl-L-homocysteine and homocysteine in treated Parkinson's disease patients. *Eur J Clin Pharmacol* 2006; 62 (6): 447-450
53. Müller T, Welnic J, Fuchs G, Ebersbach G, Baas H, Reichmann H: The DONPAD-Study – Treatment of dementia in patients with Parkinson's disease with donepezil. *J Neural Transm Suppl* 2006; in press
54. Müller T, Woitalla D, Fowler B, Kuhn W: 3-OMD and homocysteine plasma levels in parkinsonian patients. *J Neural Transm* 2002; 109 (2): 175-179
55. Müller T, Woitalla D, Hunsdiek A, Kuhn W: Elevated plasma levels of homocysteine in dystonia. *Acta Neurol Scand* 2000; 101 (6): 388-390
56. Müller T, Woitalla D, Kuhn W: Benefit of folic acid supplementation in parkinsonian patients treated with levodopa. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003; 74 (4): 549
57. Nissinen E, Nissinen H, Larjonmaa H, Vaananen A, Helkamaa T, Reenila I et al: The COMT inhibitor, entacapone, reduces levodopa-induced elevations in plasma homocysteine in healthy adult rats. *J Neural Transm* 2005; 112 (9): 1213-1221
58. O'Suilleabhain PE, Sung V, Hernandez C, Lacritz L, Dewey RB Jr, Bottiglieri T et al: Elevated plasma homocysteine level in patients with Parkinson disease: motor, affective, and cognitive associations. *Arch Neurol* 2004; 61 (6): 865-868
59. Ostrem JL, Kang GA, Subramanian I, Guarnieri M, Hubble J, Rabinowicz AL et al: The effect of entacapone on homocysteine levels in Parkinson disease. *Neurology* 2005; 64 (8): 1482
60. Poewe W, Wolters E, Emre M, Onofrij M, Hsu C, Tekin S et al: Long-term benefits of rivastigmine in dementia associated with Parkinson's disease: an active treatment extension study. *Mov Disord* 2006; 21 (4): 456-461
61. Poirier J: Evidence that the clinical effects of cholinesterase inhibitors are related to potency and targeting of action. *Int J Clin Pract* 2002; 127 (Suppl): 6-19
62. Przuntek H, Müller T, Riederer P: Diagnostic staging of Parkinson's disease: conceptual aspects. *J Neural Transm* 2004; 111 (2): 201-216
63. Quadri P, Fragiaco C, Pezzati R, Zanda E, Forloni G, Tettamanti M et al: Homocysteine, folate, and vitamin B-12 in mild cognitive impairment, Alzheimer disease, and vascular dementia. *Am J Clin Nutr* 2004; 80 (1): 114-122
64. Riederer P, Wuketich S: Time course of nigrostriatal degeneration in parkinson's disease. A detailed study of influential factors in human brain amine analysis. *J Neural Transm* 1976; 38 (3-4): 277-301
65. Sackett DL, Rosenberg WM, Gray JA, Haynes RB, Richardson WS: Evidence based medicine: what it is and what it isn't. *BMJ* 1996; 312 (7023): 71-72
66. Siek GC, Katz LS, Fishman EB, Korosi TS, Marquis JK: Molecular forms of acetylcholinesterase in subcortical areas of normal and Alzheimer disease brain. *Biol Psychiatry* 1990; 27 (6): 573-580
67. Sulzer D: alpha-synuclein and cytosolic dopamine: stabilizing a bad situation. *Nat Med* 2001; 7 (12): 1280-1282
68. Tiraboschi P, Hansen LA, Alford M, Sabbagh MN, Schoos B, Masliah E et al: Cholinergic dysfunction in diseases with Lewy bodies. *Neurology* 2000; 54 (2): 407-411
69. Touchon J, Bergman H, Bullock R, Rapatz G, Nagel J, and Lane R: Response to rivastigmine or donepezil in Alzheimer's patients with symptoms suggestive of concomitant Lewy body pathology. *Curr Med Res Opin* 2006; 22 (1): 49-59

70. Valkovic P, Benetin J, Blazicek P, Valkovicova L, Gmitterova K, and Kukumberg P: Reduced plasma homocysteine levels in levodopa/entacapone treated Parkinson patients. *Parkinsonism Relat Disord* 2005; 11 (4): 253-256
71. Verghese J, Crystal HA, Dickson DW, Lipton RB: Validity of clinical criteria for the diagnosis of dementia with Lewy bodies. *Neurology* 1999; 53 (9): 1974-1982
72. Weinstock M: Selectivity of cholinesterase inhibition – Clinical implications for the treatment of Alzheimer’s disease. *CNS Drugs* 1999; 12 (4): 307-323
73. Werber EA, Rabey JM: The beneficial effect of cholinesterase inhibitors on patients suffering from Parkinson’s disease and dementia. *J Neural Transm* 2001; 108 (11): 1319-1325
74. Whetten-Goldstein K, Sloan F, Kulas E, Cutson T, Schenkman M: The burden of Parkinson’s disease on society, family, and the individual. *J Am Geriatr Soc* 1997; 45 (7): 844-849

**Korrespondenzadresse:**

Prof. Dr. Thomas Müller  
Neurologische Klinik  
St. Josef-Hospital  
Ruhr Universität Bochum  
Gudrunstr. 56  
44791 Bochum  
e-mail: thomas.mueller@ruhr-uni-bochum.de