

# Nicht-motorische Symptome des idiopathischen Parkinson-Syndroms

S. Skodda, P. Calabrese

*Neurologische Universitätsklinik (Knappschaftskrankenhaus), Abt. f. Neuropsychologie, Medizinische Fakultät der Ruhr-Universität Bochum*

## Zusammenfassung

Neben den motorischen Störungen kommt es im Verlauf der Parkinson-Erkrankung bei einem nicht unerheblichen Teil der Patienten zu vegetativen und affektiven Störungen sowie deutlichen kognitiven Leistungseinbußen, die im Einzelfall das Ausmaß einer Demenz erreichen. Diese Beeinträchtigungen erklären sich sowohl aus der zugrundeliegenden Neuropathologie sowie den parkinson-assoziierten Neurotransmitter-Imbalancen als auch aus den mit dieser Erkrankung einhergehenden Alltagsveränderungen. Da die nicht-motorischen Begleitsymptome des IPS nicht unerheblich zu einer Beeinträchtigung der Alltagsaktivitäten und der Lebensqualität beitragen und im Einzelfall für den Betroffenen subjektiv ganz in den Vordergrund treten können, ist eine subtile Erfassung dieser Parkinson-Symptome und -Komplikationen die Voraussetzung für eine individuelle Beratung und Therapieplanung.

**Schlüsselwörter:** Morbus Parkinson, vegetative und affektive Störungen, kognitive Beeinträchtigung, Lebensqualität

## Non-motor symptoms of Parkinson's disease

S. Skodda, P. Calabrese

### Abstract

In the course of Parkinson's disease, many patients suffer from vegetative and affective disorders and significant cognitive impairments in addition to their motor deficits. The etiology can be found in the underlying neuropathology and the Parkinson-associated neurotransmitter-imbalance as well as in changes of daily living that are caused by the disease. The non-motor deficits of IPS can substantially impede the activities of daily living and reduce quality of life, thus dominating the patient's subjective state of health in individual cases. Therefore a careful diagnosis of these non-motor symptoms and complications of Parkinson's disease is very important in order to guarantee an individual consultation and therapy planning.

**Key words:** Parkinson's disease, vegetative and affective disorders, cognitive impairment, quality of life

© Hippocampus Verlag 2005

## Einleitung

Das idiopathische Parkinson-Syndrom (IPS) ist klinisch gekennzeichnet durch die Kombination einer Akinese (Verlangsamung in der Initiation und Ausführung von Willkürbewegungen) mit mindestens einem weiteren Kardinalsymptom, nämlich Rigor, Ruhetremor (4–6 Hz) und posturale Instabilität. Charakteristisch sind eine asymmetrische Ausprägung der motorischen Symptome sowie ein langsam progredienter Krankheitsverlauf.

Als pathophysiologisches Korrelat der motorischen Beeinträchtigung findet sich eine Neurodegeneration der dopaminergen Neurone der Substantia nigra/pars compacta. Die daraus resultierende verminderte dopaminerge Stimulation

des Striatums führt zu einem relativen Überwiegen des indirekten (»bewegungshemmenden«) striato-pallidalen Systems mit daraus resultierender Überinhibition des Globus pallidus externus und Disinhibition des Nucleus subthalamicus, was eine erhöhte Exzitation des Ausgangskomplexes der Basalganglien (Substantia nigra/pars reticulata und Globus pallidus internus) bewirkt. Dadurch kommt es als Nettoeffekt zu einer vermehrten Inhibition des Thalamus mit verminderter Aktivität thalamo-frontaler Neurone, was auf »makroskopischer« Ebene zu einem hypokinetischen Syndrom führt.

Auf neuropathologischer Ebene finden sich beim IPS typischerweise intraneuronale eosinophile Einschlusskörper, sog. Lewy-Körperchen, die aus Aggregaten unphysiologisch

konfigurierten  $\alpha$ -Synukleins bestehen. Diese werden bereits in präklinischen Krankheitsstadien regelmäßig in den viszeromotorischen Nervenzellen des dorsalen Glossopharyngeus- und Vagus-Kerns gefunden, im Tractus olfactorius und schließlich nicht nur in der Substantia nigra, sondern auch in den unteren Raphekernen, in Teilen der *Formatio reticularis* sowie im noradrenergen *Locus coeruleus* [6, 10].

Degenerative Veränderungen mit Lewy-Körperchen, Neuronenverlust und reaktiver Gliose finden sich in unterschiedlichem Ausmaß darüber hinaus in cholinergen Kernen des basalen Vorderhirns wie dem *Nucleus basalis Meynert*, in Bereichen des temporalen *Mesocortex* sowie in Projektionsneuronen des *Neocortex*, außerdem im *Nucleus intermediolateralis* des Rückenmarks, in den sympathischen und parasympathischen Ganglien sowie im *Plexus myentericus* der Darmwand. Als biochemisches Korrelat ist neben der charakteristischen Dopaminverarmung im *Striatum* eine Beeinträchtigung weiterer Neurotransmittersysteme (Verminderung von Noradrenalin in frontalen Projektionsfeldern des *Locus coeruleus* und im *Hypothalamus*, Verminderung von Serotonin im Hirnstamm und von Acetylcholin und Somatostatin im frontalen *Cortex*) nachweisbar [12, 19].

Anhand dieser neuropathologischen Befunde wird deutlich, dass der neurodegenerative Prozess in der *Substantia nigra* mit dem daraus resultierenden Dopaminverlust im *Striatum* nur den Kernprozess des Krankheitsgeschehens beim IPS darstellt, der für die klinisch prägnanten motorischen Symptome verantwortlich ist. Darüber hinaus kommt es jedoch in variabler Ausprägung zu einer Kompromittierung weiterer neuronaler Funktionssysteme bzw. Neurotransmittersysteme, wodurch sich die fakultativen nicht-motorischen, insbesondere vegetativen und neuropsychiatrischen Symptome bei Patienten mit IPS erklären lassen.

### Vegetative Symptome

Wenn autonome Störungen früh im Krankheitsverlauf eines akinetisch-rigiden Syndroms auftreten, muss eine Multisystematrophie in die differentialdiagnostischen Überlegungen einbezogen werden. Aber auch beim IPS finden sich – analog zu den o. g. neuropathologischen Veränderungen – häufig klinisch relevante vegetative Störungen [2].

Gastrointestinale Motilitätsstörungen in Form von Dysphagie, verzögerter Magenentleerung, Obstipationsneigung sowie Störungen der analen Schließmuskelfunktion können bereits in frühen Stadien des IPS auftreten und spiegeln die Beteiligung des postganglionären autonomen Nervensystems wider, wobei sich Lewy-Körperchen immunhistochemisch auch im enterischen Nervenplexus nachweisen ließen [11, 33].

Eine ausgeprägte Sialorrhoe, wie sie häufig beim fortgeschrittenen IPS zu beobachten ist, ist Ausdruck eines verminderten Schluckaktes und somit keine autonome Funktionsstörung im eigentlichen Sinne.

Häufig ist auch das urogenitale System von Beeinträchtigungen in Form von Miktionsstörungen (typischerweise einer

Sphinkter-Detrusor-Dyssynergie mit Pollakisurie und Urge-Inkontinenz) und Sexualfunktionsstörungen betroffen [28]. Wenn diese Symptome bereits früh im Krankheitsverlauf auftreten und – wie man es nicht selten auch beim IPS nachweisen kann – mit Kreislaufregulationsstörungen in Form einer orthostatischen Dysregulation kombiniert sind, kann die klinische Diskrimination von einer Multisystematrophie schwierig sein. Als neuropathologisches Korrelat der Kreislaufregulationsstörung findet man beim IPS eine Degeneration postganglionärer sympathischer Fasern, was in der MIBG-Myokard-Szintigraphie zum charakteristischen Bild einer kardialen sympathischen Denervation führt. Im Gegensatz dazu geht die Multisystematrophie mit einem Verlust präganglionärer autonomer Strukturen einher. Auch die dopaminerge Medikation beim IPS kann eine orthostatische Hypotension mit Synkopenneigung beim Lagewechsel begünstigen [5, 34].

Exzessives Schwitzen und seltener auch eine Hypohidrose können beim IPS sowohl Ausdruck einer neurodegenerativen Beteiligung des *Hypothalamus* als auch der postganglionären sympathischen Neuronen sein und klinisch oder elektrophysiologisch mithilfe des sympathischen Hautreflexes diagnostiziert werden [29].

Schlafstörungen bei IPS sind ein vieldeutiges Symptom, das unterschiedliche Ursachen haben kann und über das 60–90% der Betroffenen klagen [31]. Neben einer gleichzeitig bestehenden depressiven Störung kann auch die motorische Beeinträchtigung mit nächtlicher Akinese oder eine nächtliche Pollakisurie für Ein- und Durchschlafstörungen verantwortlich sein. Eine Neigung zu Alpträumen, nächtlicher Desorientiertheit oder optischen Halluzinationen ist nicht selten Ausdruck einer durch die dopaminerge Medikation induzierten oder begünstigten Psychoseneigung. Eine charakteristische Schlafstörung, die auch bereits vor Manifestation der motorischen Parkinson-Symptome in Erscheinung treten kann, ist die REM-Schlaf-Verhaltensstörung, die sich durch ein Ausagieren nächtlicher Träume äußert, mit Selbstgefährdung oder Verletzungen des Bettpartners einhergehen kann und durch eine fehlende Muskelinhibition im REM-Schlaf bedingt ist. Sie spricht gut auf die nächtliche Gabe von L-Dopa-Präparaten an [7, 30]. Auch restless legs-Beschwerden kommen beim IPS häufiger vor als in einer entsprechenden Kontrollpopulation, betreffen besonders Patienten mit motorischen Wirkungsfluktuationen und treten dann bevorzugt in off-Phasen auf [22].

Darüber hinaus klagen bis zu 50% der Betroffenen mit IPS auch unabhängig von einem fragmentierten oder unzureichenden Nachtschlaf über eine exzessive Tagesmüdigkeit, die durch die dopaminerge Medikation ausgelöst bzw. gefördert werden kann und im Extremfall zu unvorhersehbaren Einschlafattacken führen kann [4].

Insbesondere Patienten mit motorischen Wirkungsfluktuationen oder suboptimaler medikamentöser Therapie klagen v. a. in off-Phasen nicht selten über sensorische Symptome, die sich als Schmerz in den hypokinetischen Gliedmaßen, sensible Missempfindungen oder auch akathisieartige Bewegungsunruhe manifestieren können [35].

Ein weiteres Symptom, das unabhängig von einer motorischen Beeinträchtigung bereits sehr früh im Krankheitsverlauf in Erscheinung treten kann, ist eine Störung des Geruchssinnes in Form einer Hyposmie, die durch dopaminerge Medikation nicht positiv zu beeinflussen ist. Diese scheint durch eine Vermehrung dopaminergischer Zellen im Bulbus olfactorius bedingt zu sein, was zu einer Inhibition der olfaktorischen Transmission führt [18].

Ebenso findet man bereits früh im Krankheitsverlauf von Patienten mit IPS Veränderungen im Elektroretinogramm unter verschiedenen Farbkontrast-Stimuli, was auf eine besondere Vulnerabilität und Beeinträchtigung verschiedener Subpopulationen retinaler Ganglionzellen hinweist [27].

### Psychiatrische Symptome

In vielen Fällen zeigen sich bereits in einem frühen Stadium der Parkinson-Erkrankung affektiv-emotionale Veränderungen, insbesondere depressive Verstimmungen, die auch für die psychische Verfassung der Patienten während des weiteren Krankheitsverlaufs charakteristisch sind. Depressionen sind nach Dawson [9] sehr häufig: Bis zu 40% der Patienten erfüllen die Kriterien einer schweren Depression, aber auch leichte Depressionen und Dysthymia sind oft zu finden. Gupta und Bhatia [14] geben eine Häufigkeit von 90% an, darunter 52,% mit schwerer Depression. In neuropsychiatrischen Einrichtungen weisen ungefähr 5–20% der Parkinson-Patienten leichte depressive Verstimmungen auf, die bei 18–20% der Patienten das Ausmaß einer schweren Depression erreichen [21].

Ursächlich für die depressive Tendenz beim IPS sind sowohl die psychische Reaktion auf die Krankheit bzw. deren Diagnose als auch die damit prospektiv einhergehenden, einschneidenden Veränderungen der Lebensumstände [14] und krankheitsassoziierte Mechanismen, die mit einer Dysfunktion der dorsalen frontalen Cortexregionen sowie der serotonergen und mesolimbisch-dopaminergen Imbalance zusammenhängen [21].

Kritisch für die Prävalenzschätzung der Depressivität sind die hierzu verwendeten Erhebungsinstrumente, die je nach erfragter Dimension zu einer Unter- oder Überschätzung der Depressionsrate führen können: So enthalten Depressivitätsfragebögen häufig Fragen zu vegetativen (z. B. Verdauungsprobleme, vermehrtes Schwitzen, innere Unruhe) und motorischen Symptomen (Verlangsamung, eingeschränkte Mimik), die per se bei Parkinson-Patienten aufgrund deren spezifischer Symptomatik krankheitsinhärent sind und somit zu fälschlich überhöhten Depressionswerten führen [17]. Auch sind häufig die vorgegebenen Antwortmöglichkeiten semantisch zu komplex für Patienten mit beginnender oder vorliegender Demenz. Fremdbeurteilungsskalen führen auch nicht zu validen Ergebnissen, da sie die subjektive Wahrnehmung nicht adäquat abbilden [26]. Eine valide Erfassung der Depression ist sowohl per se als auch und erst recht im Rahmen einer Demenzdiagnostik bei Parkinson-Patienten unerlässlich. Zum einen kann nur so eine umfassende, gezielte Therapie gewährleistet werden [26]. Zum anderen ist

Depression für die Differentialdiagnose der Demenz wesentlich, wobei allerdings das Verhältnis zwischen Depression und Demenz komplex ist: Auch wenn die Ergebnisse zur Bedeutung einer Depression als Vorhersagefaktor für eine Demenz beim IPS uneindeutig sind (nach Kremer und Starkstein [21] ist eine Depression prädiktiv für eine dementielle Entwicklung, bei Aarsland et al. [1] und Mahieux et al. [23] konnte dieser Zusammenhang nicht gefunden werden), so gilt Depression zumindest als ein Faktor, der die aktuellen kognitiven Leistungen beeinflussen und die Progression von Leistungsdefiziten beschleunigen kann. Tröster, Stalp, Paolo, Fields und Koller [32] haben beispielsweise gezeigt, dass eine Depression einige Gedächtnis- und Sprachbeeinträchtigungen (Benennen und Wortflüssigkeit) verstärkt.

Zahlreiche Patienten mit IPS klagen auch unabhängig von einer manifesten depressiven Störung über eine vermehrte Ängstlichkeit und Irritabilität, in manchen Fällen kommen auch Panikattacken vor. Besonders häufig klagen Betroffene mit motorischen Wirkungsflektuationen über Angstattacken, die dann typischerweise in off-Phasen auftreten [35].

Kognitive Störungen finden sich häufig auch bei solchen Patienten mit IPS, die nicht die klinischen Kriterien einer Demenz erfüllen. Wengleich Häufigkeit und Ausprägung der kognitiven Leistungsdefizite aufgrund der motorischen Defizite sowie der intraindividuellen Schwankungsbreite eine unterschiedliche Bewertung finden, zeigt sich doch in den meisten Studien ein konsistentes Muster, vornehmlich mit Störungen der räumlich-visuellen Informationsverarbeitung, des episodischen und prozeduralen Gedächtnisses sowie der kognitiven Flexibilität. Tatsächlich schreiten die typischen, milden kognitiven Dysfunktionen nicht bei allen Patienten zu einer Demenz fort. Jedoch ist das Risiko, eine Demenz zu entwickeln, bei Patienten mit klinisch diagnostiziertem IPS im Vergleich zu einer alters- und bildungsvergleichbaren Kontrollgruppe etwa um das Sechsfache erhöht. Risikofaktoren sind ein Hoehn & Yahr-Score über 2 und eine leichte kognitive Beeinträchtigung, die sich in einem Score von weniger als 29 Punkten in der Mini-Mental State Examination (MMSE) ausdrückt [1]. Insgesamt kann das Symptommuster der kognitiv beeinträchtigten, nicht dementen Patienten unter dem Oberbegriff des Dysexekutivsyndroms zusammengefasst werden. Darunter lassen sich kognitive Störungen subsumieren, die durch eine verminderte geistige Flexibilität gekennzeichnet sind. Hierzu gehören Beeinträchtigungen beim Wechseln und Aufrechterhalten kognitiver Konzepte, beeinträchtigte Strategiebildung, mangelnde Handlungsplanung, insuffizienter Handlungsentwurf, fehlerhafte Handlungsumsetzung, ineffiziente Suchstrategien oder verminderte Produktivität sowie eine reduzierte Fluidität (sog. Exekutivfunktionen).

Damit ähneln die mit dem IPS vergesellschafteten kognitiven Störungen denen von Patienten mit distinkten frontalen Schädigungen. Dies erklärt sich dadurch, dass subkortikale und frontale Strukturen über diskrete, parallele frontal-subkortikale Kreise miteinander verbunden sind [3] und eine Störung des nigro-striatalen dopaminergen System zu verringertem frontalen Input von Striatum über den thalamo-

kortikalen Weg führt. Daneben kommt es bei Morbus Parkinson auch zu einer Degeneration der frontalen dopaminergen Rezeptoren und der dopamin-produzierenden Zellen in der ventralen tegmentalen Area (als wichtiger Ursprungsort des mesokortikolimbischen Systems), wodurch es zu einem verminderten Dopamintransport zu frontalen (und limbischen) Regionen kommt.

Nach *Cummings* [8] lassen sich verschiedene, parallel interagierende fronto-subkortikale Schaltkreise differenzieren, die für jeweils verschiedene motorische und nichtmotorische Funktionen zuständig sind. Für die o. g. Exekutivfunktionen ist der dorsolaterale präfrontale Schaltkreis, dessen direkte Bahn vom dorsolateralen präfrontalen Cortex über das Striatum (dorsolateraler Caudatus) zum Globus pallidus projiziert und von dort über den Thalamus wieder in die präfrontale Cortexregion rückprojiziert wird, relevant.

Beim IPS kann es aufgrund einer Progredienz der genannten kognitiven Defizite zum Vollbild der Demenz kommen. Typischerweise ist das Parkinson-Demenzsyndrom durch eine Verlangsamung der Kognition und der motorischen Leistungen, Gedächtnisstörungen mit schlechten Abrufleistungen gegenüber relativ gut erhaltenen Wiedererkennungseleistungen, exekutive Dysfunktionen und Stimmungsveränderungen gekennzeichnet [8, 36]. Dieses Syndrom wird in der klinischen Literatur als subkortikale Demenz bezeichnet. Das Stadium der Demenz ist durch Vorphasen gekennzeichnet, die einerseits deutlich die normalen, alterstypischen kognitiven Leistungsveränderungen überschreiten, andererseits in Ausprägung und Schwere (noch) nicht die Diagnose einer Demenz rechtfertigen. Für diesen Übergangsbereich wurden vielerlei Begriffe geprägt, wobei sich in den letzten Jahren zunehmend das Konzept des MCI (mild cognitive impairment) durchgesetzt hat.

Im Gegensatz zu den motorischen Beeinträchtigungen ist die zelluläre und molekulare Basis der Demenz beim IPS noch unklar. Als Ursachen werden sowohl kortikale als auch subkortikale Veränderungen diskutiert: Mögliche kortikale Ursachen sind Lewy-Körper, konkomitierende Alzheimer-Pathologien oder frontale Atrophien (infolge eines reduzierten Inputs von dopaminergen Neuronen ins Frontalhirn). Subkortikal werden striato-nigrale Degenerationen, Atrophien des cholinergen Nucleus basalis von Meynert oder eine Beteiligung der dopaminergen ventralen tegmentalen Area und anderer monoaminergere Kerne im Zusammenhang mit Demenz beim IPS diskutiert [1, 20].

Innerhalb der Gruppe der dementen Patienten finden sich zusätzlich häufig auch weitverteilte kortikale Lewy-Körper [25], wobei nach *Jellinger* [20] eine enge Korrelation zwischen kognitiven Störungen und der Anzahl kortikaler und limbischer Lewy-Körper besteht.

Ein häufiges Demenzsyndrom, dessen Verhältnis zur Demenz beim IPS noch unklar ist, da die Kennzeichen beider Krankheiten sich klinisch und neuropathologisch überlappen, ist die Lewy-Körper-Demenz (»dementia with Lewy-bodies«, DLB). Sie zeichnet sich durch die motorischen Symptome des Parkinsonismus und fluktuierende kognitive und attentionale Beeinträchtigungen, häufig mit visuellen

Halluzinationen verbunden, aus. Parkinsonismus und der signifikante kognitive Abbau treten typischerweise gleichzeitig oder innerhalb eines Jahres aufeinander folgend auf. Es ist noch nicht eindeutig entschieden, ob DLB ein eigenständiger nosologischer Status ist oder als Variante des Spektrums der Parkinson- oder der Alzheimer-Krankheit betrachtet werden kann. Nach *Gómez-Tortosa* et al. [13] deutet aber die Unkorreliertheit der Verteilungen nigraler Lewy-Körper und neokortikaler bzw. paralimbischer Lewy-Körper darauf hin, dass DLB mehr zu sein scheint als eine lediglich schwerere Form der Parkinson-Krankheit.

Nach *Zilles* und *Rehökämper* [37] kann beim IPS eine Demenz infolge einer Degeneration der Area tegmentalis ventralis und einer daraus resultierenden Störung der Verbindung zu neo- und allokortikalen Arealen auftreten. Aber auch non-dopaminerge neurochemische Pathologien werden im Zusammenhang mit der Demenzentstehung diskutiert: So wird beispielsweise die Beteiligung einer cholinergen Dysfunktion im frontalen und parietalen Cortex genannt [1]. Auch im Locus coeruleus kann es zu Neuronenverlust, Depigmentierung und Lewy-Körpern kommen. Der daraus resultierende frontale Noradrenalin-Mangel könnte mit Demenz in Verbindung stehen [24].

Insbesondere in fortgeschrittenen Stadien des IPS entwickeln viele Patienten psychotische Symptome, die zunächst durch lebhaftere Träume und im weiteren Verlauf durch optische Halluzinationen mit zunehmendem Verlust der Distanzierungsfähigkeit gekennzeichnet sind. Diese neuropsychiatrischen Phänomene werden durch eine hochdosierte dopaminerge Pharmakotherapie begünstigt. Insbesondere bei Patienten mit koexistierender Demenz kann sich das Vollbild einer Psychose mit inhaltlichen Denkstörungen meist paranoiden Charakters entwickeln [16]. Optische Halluzinationen korrelieren mit einer hohen Dichte von Lewy-Körperchen in Amygdala und Parahippocampus sowohl bei Patienten mit IPS als auch mit Demenz vom Lewy body-Typ [15].

## Zusammenfassung

Neben den motorischen Störungen kommt es im Verlauf der Parkinson-Erkrankung bei einem nicht unerheblichen Teil der Patienten zu vegetativen und affektiven Störungen sowie deutlichen kognitiven Leistungseinbußen, die im Einzelfall das Ausmaß einer Demenz erreichen. Diese Beeinträchtigungen erklären sich sowohl aus der zugrundeliegenden Neuropathologie sowie den parkinson-assoziierten Neurotransmitter-Imbalancen als auch aus den mit dieser Erkrankung einhergehenden Alltagsveränderungen. Da die nicht-motorischen Begleitsymptome des IPS nicht unerheblich zu einer Beeinträchtigung der Alltagsaktivitäten und der Lebensqualität beitragen und im Einzelfall für den Betroffenen subjektiv ganz in den Vordergrund treten können, ist eine subtile Erfassung dieser Parkinson-Symptome und -Komplikationen die Voraussetzung für eine individuelle Beratung und Therapieplanung.

## Literatur

1. Aarsland D, Andersen K, Larsen JP, Lolk A, Nielsen H, Kragh-Sørensen P: Risk of dementia in Parkinson's disease: A community-based, prospective study. *Neurology* 2001; 56: 730-6
2. Adler Ch: Non motor complications in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2005; 20 (Suppl 11): 23-9
3. Alexander GE, Crutcher MD: Functional architecture of basal ganglia circuits: neural substrates of parallel processing. *Trends in Neurosciences* 1990; 13: 266-71
4. Arnulf I, Konofal E, Merino-Andreu M, Houeto JL, Mesnage V, Welter ML, Lacomblez L, Golmard JL, Derenne JP, Agid Y: Parkinson's disease and sleepiness: an integral part of PD. *Neurology* 2002; 58: 1019-24
5. Bonuccelli U, Lucetti C, Del Dotto P, Ceravolo R, Gambaccini G, Bernardini S, Rossi G, Piaggini A: Orthostatic hypotension in de novo Parkinson disease. *Arch Neurol* 2003; 60: 1400-04
6. Braak H, Del Tredici K, Rub U, de Vos RA, Jansen Steur EN, Braak E: Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiol Aging* 2003; 24: 197-211
7. Comella CL: Sleep and Parkinson's disease. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2003; 3: 173-180
8. Cummings JL: Frontal-subcortical circuits and human behavior. *Archives of Neurology* 1993; 50: 873-80
9. Dawson TM: Parkinson's disease: Clinical manifestations and treatment. *International Review of Psychiatry* 2000; 12: 263-9
10. 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: 413-26
11. Edwards LL, Pfeiffer RF, Quigley EMM, Hofman R, Balluff M: Gastrointestinal symptoms in Parkinson's disease. *Mov Disord* 1991; 6: 151-6
12. Fearnley J, Lees A: Pathology of Parkinson's disease. In: Calne DB (ed): *Neurodegenerative diseases*. Saunders, Philadelphia 1994, 545-54
13. Gómez-Tortosa E, Newell K, Irizarry MC, Albert M, Growdon JH, Hyman BT: Clinical and quantitative pathologic correlates of dementia with Lewy bodies. *Neurology* 1999; 53: 1284-91
14. Gupta A, Bhatia S: Depression in Parkinson's Disease. *Clinical Gerontologist* 2000; 22 (2): 59-70
15. Harding AJ, Broe GA, Halliday GM: Visual hallucinations in Lewy body disease relate to lewy bodies in the temporal lobe. *Brain* 2002; 125: 391-403
16. Holroyd S, Currie L, Wooten GF: Prospective study of hallucinations and delusions in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001; 70: 734-38
17. Huber SJ, Shuttleworth EC, Freidenberg DL: Neuropsychological differences between the dementias of Alzheimer's and Parkinson's diseases. *Archives of neurology* 1989; 46: 1287-91
18. Huisman E, Uylings HB, Hoogland PV: A 100% increase of dopaminergic cells in the olfactory bulb may explain hyposmia in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2004; 19: 687-92
19. Jellinger KA: Pathology of Parkinson's disease. Changes other than the nigrostriatal pathway. *Mol Chem Neuropathol* 1991; 14: 153-97
20. Jellinger KA: Neuropathologie der Demenzen. *Journal für Neurologie, Neurochirurgie und Psychiatrie* 2001; 2: 7-31
21. Kremer J, Starkstein SE: Affective disorders in Parkinson's disease. *International Review of Psychiatry* 2000; 12: 290-7
22. Krishnan PR, Bhatia M, Behari M: Restless legs syndrome in Parkinson's disease: a case-controlled study. *Mov Disord* 2003; 18: 181-85
23. Mahieux F, Fénelon G, Flahault A, Manificier M-J, Michelet D, Boller F: Neuropsychological prediction of dementia in Parkinson's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry* 1998; 64: 178-83
24. Mandier AS, Vaughan C: Pathophysiology of Parkinson's disease. *International Review of Psychiatry* 2000; 12: 270-280
25. Mindham RHS, Hughes TA: Cognitive impairment in Parkinson's disease. *International Review of Psychiatry* 2000; 12: 281-9
26. Ringendahl H, Werheid K, Leplow B, Ellgring H, Annecke R, Emmans D: Vorschläge für eine standardisierte psychologische Diagnostik bei Parkinsonpatienten. *Nervenarzt* 2000; 71: 946-54
27. Santucci F, Orlans G, Lucetti C, Bonuccelli U, Murri L, Orsini C, Porciatti V: Changes in pattern electroretinograms to equiluminant red-green and blue-yellow gratings in patients with early Parkinson's disease. *J Clin Neurophysiol* 2003; 20: 375-81
28. Stocchi F, Carbone A, Inghilleri M, Monge A, Ruggieri S, Berardelli A, Manfredi M: Urodynamic and neurophysiological evaluation in Parkinson's disease and multiple system atrophy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1997; 62: 507-11
29. Swinn L, Schrag A, Viswanathan R, Bloem BR, Lees A, Quinn N: Sweating dysfunction in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2003; 18: 1459-63
30. Tan A, Salgado M, Fahn S: Rapid eye movement sleep behaviour disorder preceding Parkinson's disease with therapeutic response to levodopa. *Mov Disord* 1996; 11 (2): 214-6
31. Trenkwalder C: Sleep dysfunction in Parkinson's disease. *Clin Neurosci* 1998; 5: 107-14
32. Tröster AI, Stalp LD, Paolo AM, Fields JA, Koller WC: Neuropsychological impairment in Parkinson's disease with and without depression. *Archives of Neurology* 1995; 5: 1164-9
33. Wakabayashi K, Takahashi H, Ohama E, Ikuta F: Parkinson's disease: an immunohistochemical study of Lewy body containing neurons in the enteric nervous system. *Acta Neuropathol* 1990; 79: 581-3
34. Wenning GK, Scherfler C, Granata R, Bosch S, Verny M, Chaudhuri KR, Jellinger K, Poewe W, Litvan I: Time course of symptomatic orthostatic hypotension and urinary incontinence in patients with post-mortem confirmed parkinsonian syndromes: a clinicopathological study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999; 67: 620-3
35. Witjas T, Kaphan E, Azulay JP, Blin O, Ceccaldi M, Pouget J, Poncet M, Cherif AA: Nonmotor fluctuations in Parkinson's disease: frequent and disabling. *Neurology* 2002; 59: 408-13
36. Zakzanis KK, Freedman M: A neuropsychological comparison of demented and nondemented patients with Parkinson's disease. *Applied Neuropsychology* 1999; 6: 129-46
37. Ziller K, Rehkämper G: *Funktionelle Neuroanatomie: Lehrbuch und Atlas*. Springer, Berlin 1994

**Korrespondenzadresse:**

PD Dr. Dipl. Psych. P. Calabrese  
 Neurolog. Univ.-Klinik/Knappschafts Krankenhaus  
 In der Schornau 23-25  
 44892 Bochum  
 pasquale.calabrese@ruhr-uni-bochum.de