

NeuroGer 2004; 1 (2): 55-68

Demenz und Parkinson-Syndrome I: Idiopathisches Parkinson-Syndrom und Lewy-Körper-Demenz

A. O. Ceballos-Baumann

Neurologisches Krankenhaus München

Zusammenfassung

Die Überlappung von Demenz und Parkinson-Syndrom muss häufig sein, denn eine Demenz nach strengen ICD-10 Kriterien betrifft mehr als 10%, und Parkinson-Symptome wie Gangstörung, Bradykinese, Tremor und Rigor betreffen mehr als 20% aller über 75-Jährigen. Zur Vergesellschaftung von Demenz und idiopathischem Parkinson-Syndrom kommt es bei 75% der Patienten nach acht Jahren, ferner vor allem bei der Lewy-Körper-Demenz, bei der progressiven supranukleären Blickparese (PSP), bei der kortikobasalen Degeneration (CBD), seltener bei anderen neurodegenerativen Krankheiten um den Pick-Komplex (frontotemporale Demenzen). Bei der vaskulären Demenz kommt es regelhaft zu Parkinson-Symptomen, insbesondere zu Parkinson-ähnlichen Gangstörungen. Eine derartige Gangstörung (»Magnetgang«) gehört neben Demenz und Inkontinenz auch zur klassischen Trias des Normaldruck-Hydrozephalus. Dieser Teil der Übersicht wird sich auf das Spektrum der Lewy-Körper-Pathologie, die sogenannten Synukleinopathien, beschränken: das Idiopathische Parkinson-Syndrom (IPS) und die Lewy-Körper-Demenz (LBD).

In der Therapie gilt es folgende häufige Probleme zu vermeiden: 1. Delire und Psychosen durch Antiparkinsonika. Parkinson-Patienten mit Demenz reagieren besonders schnell mit Verwirrtheit und Halluzinose auf Parkinson-Medikamente. 2. eine motorische und kognitive Verschlechterung durch Neuroleptika. Studien sprechen für eine wichtige Rolle von Cholinesterasehemmern bei Lewy-Körper-Demenz und IPS mit Demenz, insbesondere für die nicht-kognitiven Symptome. Clozapin und Quetiapin sollten für die typische dopaminerge Psychose bei IPS vorbehalten bleiben.

Schlüsselwörter: Demenz, Cholinesterasehemmer, Dopaminergika

Dementia and Parkinson-Syndromes I: Parkinson's disease and dementia with Lewy bodies

A. O. Ceballos-Baumann

Abstract

The overlap between dementias and parkinsonism is common. Dementia can be diagnosed with stringent ICD 10 criteria in at least 10% and parkinsonian signs in more than 20% of the general population over 75 years of age. The association of dementia and parkinsonism occurs in 75% of patients with classical Parkinson's disease after a eight years course, in dementia with Lewy bodies (DLB), in progressive supranuclear palsy (PSP), corticobasal degeneration (CBD), less so in other diseases associated with the Pick-complex (frontotemporal dementias). In vascular dementia parkinsonian signs are common, in particular gait disorders. Such a gait disorder also belongs to the full triad of dementia, incontinence associated with normal pressure hydrocephalus (NPH). This part of the review deals with the synucleinopathies, i. e. classical PD and DLB.

The treatment involves the avoidance of two common problems: 1. Delirium and psychosis are often induced by antiparkinsonics. 2. Neuroleptics exacerbate parkinsonian signs and cognitive deficits in this population. The emergent role of cholinesterase inhibitors is underscored by recent studies. Clozapine and quetiapine are the drugs of choice for classical dopaminergic induced psychosis in exquisitely levodopa responsive PD patients.

Key words: Parkinson's disease, dementia with Lewy bodies (DLB), cholinesterase inhibitors, dopaminergics

© Hippocampus Verlag 2004

Einleitung

Wahrscheinlich werden viele Patienten mit Parkinson-Syndrom und Demenz häufig verkannt. Weder Gedächtnisstörungen noch ein Ruhe-Tremor sind die führenden Symptome, sondern Veränderungen der Persönlichkeit, der Aufmerksamkeit und des psychomotorischen Tempos. Das klinische Bild und der Verlauf unterscheiden sich von den Prototypen des Parkinson-Syndroms und der Demenz, wie sie durch die klassischen Formen des idiopathischen Parkinson-Syndroms (IPS) und der Alzheimer-Krankheit vorgegeben werden. Dabei muss die Überlappung häufig sein, denn eine Demenz nach strengen ICD-10 Kriterien betrifft mehr als 10% [79] und Parkinson-Symptome wie Gangstörung, Bradykinese, Tremor und Rigor mehr als 20% aller über 75-Jährigen [8]. Im Verlauf entwickeln 25% aller Alzheimer-Patienten ein Parkinson-Syndrom [65] und 75% aller Patienten mit einem idiopathischen Parkinson-Syndrom (IPS) eine Demenz [4]. Eine Vergesellschaftung von Demenz und Parkinson-Syndrom tritt zudem vor allem bei der Lewy-Körper-Demenz auf, ferner bei der progressiven supranukleären Blickparese (PSP), bei der kortikobasalen Degeneration (CBD), seltener bei anderen neurodegenerativen Krankheiten um den Pick-Komplex (frontotemporale Demenzen). Bei der vaskulären Demenz kommt es regelhaft zu Parkinson-Symptomen, insbesondere zu Parkinson-ähnlichen Gangstörungen. Eine derartige Gangstörung (»Magnetgang«) gehört neben Demenz und Inkontinenz auch zur klassischen Trias des Normaldruck-Hydrozephalus. Dieser Teil der Übersicht wird sich auf das Spektrum der Lewy-Körper-Pathologie, die sogenannten Synukleinopathien, beschränken: das Idiopathische Parkinson-Syndrom (IPS) und die Lewy-Körper-Demenz (LBD). Neben der altersabhängig zunehmenden Häufigkeit der Koinzidenz von Demenz und Parkinson-Syndrom sind folgende Aspekte hervorzuheben:

1. Die Diagnose einer Demenz wird im Verlauf eines idiopathischen Parkinson-Syndroms häufig nicht gestellt, weil sich leichtgradige Defizite des Umstellungsvermögens, des kognitiven Tempos und der Lernfähigkeit kaum auf die durch die motorischen Symptome ohnehin eingeschränkte Alltagsbewältigung auswirken, die nach ICD-10 und DSM IV für die Diagnose einer Demenz gefordert wird. Die Alltagsaktivitäten können bereits durch die motorischen Symptome hochgradig eingeschränkt sein, so dass sich schwer feststellen lässt, ob sich kognitive Störungen zusätzlich behindernd auswirken.
2. Die Demenz bei den verschiedenen Parkinson-Syndromen ist als ein zentrales klinisches Problem erkannt worden, das für eine Mehrheit von Patienten im Verlauf der Krankheit die Lebensqualität stärker beeinflusst und für Heimunterbringungen entscheidender ist als die motorischen Beeinträchtigungen. Zusätzlich hat sich gezeigt, dass das Parkinson-Syndrom, zumindest aber Parkinson-Kardinalsymptome, bei den häufigsten Demenz-Formen und insbesondere bei der Lewy-Körper-Demenz, später auch bei der Alzheimer- und der vaskulären Demenz hinzukommen.

3. Eine Demenz im Rahmen eines Parkinson-Syndroms bedarf spezieller differentialdiagnostischer Überlegungen, denn eine Demenz im ersten Jahr der Bewegungsstörung gilt als Ausschlusskriterium für das idiopathische Parkinson-Syndrom (IPS) und die Multiple Systematrophie (MSA). Vor allem sind potentiell kausal behandelbare Ursachen wie ein Normaldruck-Hydrozephalus und eine subkortikale arteriosklerotische Enzephalopathie auszuschließen.
4. Bei Koinzidenz von Parkinson- und dementieller Symptomatik besteht dringender therapeutischer Handlungsbedarf: Die Parkinson- und auch die Demenz-Therapie muss angepasst werden, denn einerseits verschlechtern Neuroleptika das Parkinson-Syndrom, und andererseits fördern Parkinsonmittel psychotische und delirante Symptome.

Idiopathisches Parkinson-Syndrom (IPS) mit Demenz

Eine früh im Verlauf im Vordergrund stehende Demenz gilt nach den klinischen Queen-Square Diagnosekriterien als Ausschluss für die Diagnose eines idiopathischen Parkinson-Syndroms (IPS) [46] (siehe Tabelle 1). Nach *Gelb* et al. [27] (Tabelle 2) und *McKeith* et. al. [62] (Tabelle 3) wird das zeitlich weiter spezifiziert: Demnach ist die Diagnose eines IPS nur statthaft, wenn eine Demenz erst ein Jahr nach Beginn des Parkinson-Syndroms eintritt.

Beim IPS gilt es zunächst zu unterscheiden zwischen Demenz mit Nachweis einer Abnahme des Gedächtnisses und des Denkvermögens mit beträchtlicher Beeinträchtigung der Aktivitäten des täglichen Lebens nach ICD-10 und kognitiven Leitungseinbußen. Denn testpsychologisch fassbare kognitive Symptome können schon früh nachweisbar sein. Sie betreffen vor allem die Aufmerksamkeit und andere von Basalganglien-Frontalhirn-Schleifen abhängige Funktionen. Diese äußern sich in Schwierigkeiten beim raschen Wechsel zwischen alternativen Problemlösungsstrategien, Perseverationsneigung und Defiziten in der Generierung interner Handlungspläne. 25% bis 40% der Betroffenen entwickeln schließlich eine schwere Demenz. Prädisponierende Faktoren für das Auftreten einer Demenz sind höheres Alter, ausgeprägtere motorische Symptome, längere Krankheitsdauer, größerer Behinderungsgrad und männliches Geschlecht [47]. Nach einer weiteren prospektiven Untersuchung entwickeln 75% der IPS-Patienten nach acht Jahren eine Demenz, und Risikofaktoren hierfür sind frühe Halluzinationen sowie die akinetisch-dominante Form [4]. Zur Häufigkeit der Lewy-Körper-Demenz gibt es kaum populationsbezogene Daten. 15–25% der Demenz-Syndrome nach dem 65. Lebensjahr sollen auf eine LBD zurückzuführen sein. Eine gemeindebasierte Studie in London ergab für die LBD einen Anteil von knapp 11% an allen Demenzursachen, womit sie an dritter Stelle nach der Alzheimer-Krankheit und den zerebrovaskulären Krankheiten steht [84]. Die Demenz ist gekennzeichnet durch eine stark reduzierte Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit (»Bradyphrenie«), verminderte Umstellungsfähigkeit und Störung der exekutiven Funktionen (»dysexekutive Syndrome, Syndrome gestörter kognitiver Kontrolle«) bei relativ leichtgradigen Gedächtnisstörungen.

Ausschlusskriterien für die Diagnose eines IPS

1. Schritt: Lässt sich ein unspezifisches Parkinson-Syndrom (Parkinsonismus) diagnostizieren? Bradykinese (Verlangsamung in der Initiation und Ausführung von Willkürbewegungen mit Verlangsamung und Amplitudenreduktion bei Bewegungen) und eines der folgenden Leitsymptome:

- Ruhetremor (4–6 Hz)
- Rigor
- Haltungsinstabilität (gestörte posturale Reflexe), die nicht primär durch visuelle, vestibuläre, zerebelläre oder propriozeptive Störungen erklärbar ist

2. Schritt: Liegen Ausschlusskriterien für ein IPS vor?

- anamnestisch: apoplektiformer Verlauf
- anamnestisch: Schädel-Hirn-Trauma
- anamnestisch: Enzephalitis
- okulogyre Krisen
- Remissionen
- Neuroleptika bei Beginn der Symptome
- mehr als 1 Verwandter mit Parkinson-Syndrom
- ausschließlich einseitige Zeichen nach 3 Jahren
- supranukleäre Blickparese
- zerebelläre Zeichen
- früh ausgeprägte autonome Störungen
- positives Babinski-Zeichen
- Tumor oder Hydrocephalus communicans im CCT
- frühe Demenz mit Sprach-, Gedächtnisstörungen u. Apraxie
- fehlendes Ansprechen auf hohe Dosen von L-DOPA (wenn Malabsorption ausgeschlossen wurde)
- Exposition mit MPTP

3. Schritt: Liegen prospektive positive Kriterien für ein IPS vor? (drei oder mehr erforderlich für die Diagnose eines IPS = »definite Parkinson's disease«)

- einseitiger Beginn
- Ruhetremor
- progressive Erkrankung
- persistierende Seitenasymmetrie im Verlauf
- sehr gutes Ansprechen (70–100 %) auf L-Dopa
- schwere Dopa-induzierte Dyskinesien
- positiver L-DOPA Effekt länger als 5 Jahre
- Verlauf > 10 Jahre

Tab. 1: Diagnose des idiopathischen Parkinson-Syndroms (IPS) frei übersetzt nach UK Parkinson's Disease Society Brain Bank clinical diagnostic criteria aus [45], sogenannte Queen's Square Kriterien

gen. Zu den nicht-kognitiven psychiatrischen Symptomen gehört vor allem die Depression [16, 53].

Lewy-Körper-Demenz (Kosaka-Syndrom)

Die LBD gilt als eine noch junge klinisch eigenständige Krankheitsentität [50, 51]. Als solche wird das Konzept der LBD auch kritisiert: 1. handele es sich bei der LBD lediglich um eine Misch- oder Sonderform des IPS bzw. der Alzheimer-Krankheit bei im Vordergrund stehender Demenz, 2. die histopathologischen (Lewy-Körper) und molekularen Charakteristiken (Synuklein) sprechen für einen gemeinsamen pathologischen Prozess. Die Differenzierung der Lewy-Körper-Demenz (LBD) ist aber sinnvoll, weil sich die initiale Symptomatik, die Prognose und die Therapie erheblich von

Diagnosekriterien für ein IPS

Gruppe A typische Symptome für das idiopathische Parkinson-Syndrom

- Ruhe-Tremor
- Bradykinese
- Rigor
- asymmetrischer Beginn

Gruppe B untypische Symptome zu Krankheitsbeginn als Hinweise auf andere Parkinson-Syndrome

- posturale Instabilität
- motorische Blockaden (»freezing«) in den ersten 3 Jahren nach Symptombeginn
- Halluzinationen, von Medikamenteneinnahme losgelöst
- Demenz vor dem Auftreten von motorischen Symptomen im ersten Jahr nach Symptombeginn
- über eine vertikale Einschränkung der Blickwendung nach oben hinausgehende supranukleäre Blickparese
- vegetative Störungen, ausgeprägt und symptomatisch, von Medikamenteneinnahme losgelöst
- Hinweise für andersartige Ursachen eines Parkinson-Syndroms (insbesondere Neuroleptika-Einnahme während der letzten 6 Monate oder passend lokalisierte fokale Hirnläsionen)

Mögliches IPS

- 2 von 4 Kardinalsymptomen aus Gruppe A, davon 1 Ruhetremor oder Bradykinese
- keine untypischen Symptome der Gruppe B

Wahrscheinliches IPS

- 3 von 4 Kardinalsymptomen aus Gruppe A
- Besserung auf L-DOPA und/oder Dopaminagonisten
- keine untypischen Symptome bei Verlauf < 3 Jahre

Definitive Diagnose

- klinisch mögliches oder wahrscheinliches IPS und neuropathologische Bestätigung

Tab. 2: Diagnostische Kriterien für das idiopathische Parkinson-Syndrom, frei übersetzt nach Gelb et al. [27]

dem idiopathischen Parkinson-Syndrom und der Alzheimer-Krankheit unterscheiden. In Anlehnung an das Parkinson-Syndrom wäre es folgerichtiger gewesen, von Kosaka-Syndrom zu sprechen, weil LB-Demenz als Diagnose vor Patienten ungenutzt geblieben ist und es an sich unlogisch ist, den neuropathologischen Befund Lewy-Körper mit einem klinisch definierten Syndrom zu vermengen.

Das Syndrom der Lewy-Körper-Demenz beschreibt ein neurologisches Bild, das typischerweise durch fluktuierende kognitive Defizite, Vigilanzschwankungen und ausgestaltete visuelle Halluzinationen gekennzeichnet ist. Im Verlauf entwickeln die meisten LBD Patienten schon früh ein Parkinson-Syndrom. Um die LBD vom idiopathischen Parkinson-Syndrom (IPS) zu unterscheiden, wird in den 1996 veröffentlichten diagnostischen Kriterien für die LBD gefordert, dass die Diagnose eines IPS gilt, wenn die Demenz 12 Monate nach Auftreten des Parkinson-Syndroms eintritt [62], siehe Tabelle 3. Für die Diagnose eines IPS gilt eine Demenz schon im ersten Jahr des Parkinson-Syndroms als Ausschlusskriterium [27], siehe Tabelle 2.

Diagnosekriterien für eine Lewy-Körper-Demenz

Demenz mit Aufmerksamkeitsstörungen, Defiziten in visuell-räumlichen Fähigkeiten, weniger Gedächtnisstörungen und einem (→ wahrscheinliche LBD) bzw. zwei (→ mögliche LBD) der folgenden Charakteristiken:

1. fluktuierende Vigilanz und Kognition
2. visuelle Halluzinationen
3. motorische Parkinson-Zeichen 12 Monate nach Auftreten der Demenz

Diagnose unterstützende Charakteristiken

1. wiederholte Stürze
2. Synkopen
3. vorübergehende Bewusstseinsstörungen
4. ausgeprägte Empfindlichkeit, EPMS nach Neuroleptika zu entwickeln
5. Wahnvorstellungen
6. akustische, taktile Halluzinationen

Diagnose in Frage stellende Charakteristiken

1. frühere Schlaganfälle nach Befund und/oder Bildgebung
2. klinische und/oder apparative Hinweise für andere Krankheiten

Tab. 3: Lewy-Körper Demenz (LBD): Diagnostische Kriterien nach [62]

Bei der Lewy-Körper-Demenz liegt der klinische Beginn meist jenseits des 70. Lebensjahrs, die Überlebenswahrscheinlichkeit vom Zeitpunkt der ersten klinischen Symptome an wird mit 2 bis 5 Jahren angegeben [36]. Literarisch wurde die Lewy-Körper-Demenz anschaulich in der Figur von *Alfred Lambert* in »Die Korrekturen« von *Jonathan Franzen* (deutsche Übersetzung 2002) beschrieben. Bei den nicht-kognitiven Symptomen treten lebhaft ausgestaltete optische Halluzinationen hervor, häufig mit szenischen phantastischen Abläufen. Wesentliches körperliches Krankheitszeichen sind die Parkinson-Symptome, ferner unerklärliche Stürze und Überempfindlichkeit gegen Neuroleptika, die sich in rasch einsetzendem Rigor und Akinese, Sedierung und delirähnlichen Zuständen äußert. Die kognitiven Symptome können der Alzheimer-Krankheit ähneln, jedoch sind zu Beginn die Gedächtnisstörungen eher diskret, charakteristisch im Vergleich zur Alzheimer-Krankheit sind starke Schwankungen der Aufmerksamkeit [35, 43].

Zwischen der Lewy-Körper-, der Alzheimer- und der vaskulären Demenz gibt es fließende Übergänge und Mischformen. Während bei der Alzheimer-Demenz im engeren Sinne motorische Parkinson-Zeichen eher in fortgeschrittenen Stadien auftreten, gehören bei der diffusen Lewy-Körper Erkrankung Parkinson-Zeichen früh im Verlauf zu den diagnostischen Kriterien [60, 62]. Die Kombination eines Parkinson-Syndroms und einer Demenz kam in einer Serie (n=338) bei 80% dieser Patienten vor. Hingegen wiesen nur 7% der Alzheimer- und 10% der vaskulären-Demenz-Patienten ein Parkinson-Syndrom auf. Bei einem MMS von <10 nahm aber in dieser Studie auch bei den vaskulären und Alzheimer-Demenz-Patienten die Parkinson-Prävalenz erheblich zu [6].

Neuropathologie, Bildgebung

Im Gehirn von IPS-Patienten mit Demenz findet man häufig eine allgemeine Atrophie sowie Lewy-Körperchen, die vor allem im Hirnstamm, weniger häufig im Cortex vorkommen. Lewy-Körper und Nervenzellverlust finden sich auch im dorsalen Vagus Kern, im cholinergen Nucleus basalis Meynert, im noradrenergen Locus coeruleus und in den serotonergen dorsalen Raphekernen sowie in autonomen Ganglien. Der Zelluntergang ist beim IPS sowie bei der Alzheimer-Demenz im Nucleus basalis Meynert und im Locus coeruleus stärker ausgeprägt als in der dopaminergen Substantia nigra pars compacta, und bei beiden Erkrankungen ist der Locus coeruleus am stärksten vom Zelluntergang betroffen, was für eine gemeinsame Suszeptibilität und eine wichtigere Rolle des noradrenergen Defizits bei beiden Krankheiten spricht als bisher angenommen [90].

Daneben kommen neokortikale Alzheimer-typische Veränderungen vor. Ein einheitliches neuropathologisches Substrat für die Demenz bei Parkinson-Krankheit konnte bisher nicht identifiziert werden. Sicher ist jedoch, dass Alzheimer-typische Neurofibrillenveränderungen vermehrt bei Parkinson-Patienten mit Demenz vorkommen. Das Auftreten von Lewy-Körpern im Cortex kann die Demenz allein nicht erklären [2]. Bei der LBD finden sich die Lewy-Körper in der Substantia nigra, im entorhinalen Cortex, im Cingulum, im Hippocampus, in der Amygdala sowie in neokortikalen Regionen, und hier vor allem im Frontallappen. In wechselndem Ausmaß besteht ein Verlust von Nervenzellen und Synapsen und ein spongioser Rindenumbau im Temporallappen. Zusätzlich liegen in 30 bis 90% der Fälle Alzheimer-typische amyloidhaltige Plaques und Neurofibrillenveränderungen vor. Zwischen der Anzahl der Lewy-Körper und der Ausprägung der Alzheimer-typischen Veränderungen besteht keine quantitative Beziehung. 31% der autopsisch diagnostizierten LBD wiesen vaskuläre Veränderungen auf, die zu Lebzeiten falsche klinische Diagnosen nach den NIH- und Association Internationale pour la Recherche et l'Enseignement en Neurosciences-Kriterien einer vaskulären Demenz bedingten [61].

Bei der Lewy-Körper-Demenz zeigt die funktionelle Bildgebung eine Stoffwechsellinderung über dem gesamten Cortex, die im Unterschied zur Alzheimer-Krankheit auch den okzipitalen Assoziationscortex und die primäre Sehrinde erfasst [66]. Dieser okzipitale Hypometabolismus ist offenbar charakteristisch für die Lewy-Körper-Pathologie, weil er sich auch bei IPS Patienten ohne Demenz findet [42]. Atrophische Veränderungen des mittleren Temporallappens sind bei der LBD einschließlich des Hippocampus seltener und geringer ausgeprägt als bei der Alzheimer-Krankheit [39], dafür korrelieren die visuellen Halluzinationen mit der Zahl an Lewy-Körpern im Temporallappen [38].

MRT-Bildgebungsstudien bei IPS-Patienten mit Demenz mittels voxelbasierter Morphometrie zeigten ein vermindertes Volumen an grauer Substanz bilateral im Temporallappen, einschließlich des Hippocampus und parahippokampalen Gyrus, im Okzipitallappen, im rechten Frontallappen und im

linken parietalen Cortex. IPS-Patienten ohne Demenz zeigten hingegen nur eine Verminderung der grauen Substanz im Frontallappen. Im Vergleich zu Alzheimer-Patienten war die Atrophie bei IPS-Patienten mit Demenz im Hippocampus und im parahippokampalen Gyrus weniger stark ausgeprägt. Das besondere Unterscheidungsmerkmal von IPS-Patienten mit Demenz im Vergleich mit IPS-Patienten ohne Demenz war eine kortikale Atrophie im Okzipitallappen [13]. Diesen Befunden entspricht der selektive Glukose-Hypometabolismus im okzipitalen Cortex bei IPS Patienten mit Demenz im Vergleich zu entsprechenden Patienten mit IPS ohne Demenz und Alzheimer-Patienten (Abb. 1) [42].

Der okzipitale Hypometabolismus ist vermutlich auf das bei IPS mit und ohne Demenz stärker als bei der Alzheimer-Krankheit vorhandene cholinerge Defizit im Cortex und im Nucleus basalis Meynert zurückzuführen [10, 85]. Die extensive cholinerge Deafferenzierung schon bei IPS ohne Demenz und noch betonter bei IPS mit Demenz wird sich gerade im okzipitalen Cortex als erstes und am deutlichsten bemerkbar machen, weil der okzipitale Cortex im Vergleich zu anderen Rindenregionen die wenigste cholinerge Afferenz erhält. Damit ließe sich zusammen mit den Befund der vermehrten Lewy-Körper im Temporallappen bei ausgeprägten visuellen Halluzinationen [38] die besonders charakteristische Disposition für die Entwicklung optischer Halluzinationen als Enthemmungsphänomen bei der Lewy-Body-Demenz, bei der Demenz bei IPS und bei der pharmakogenen Psychose beim IPS erklären.

SPECT-Tracer des striatalen Dopamin-Transporters sind für die Differentialdiagnose des IPS zum essentiellen Tremor zugelassen (DAT-SCAN™). Die Studien zur Differenzierung der LBD von der Alzheimer-Demenz und dem IPS bereiten ein klinisches Einsatzgebiet dieser SPECT-Tracer in der Demenz-Diagnostik vor. Der für das IPS charakteristische Verlust der Anreicherung spezifisch im Putamen, gemessen am Caudatum/Putamen-Quotient, sowie die Seitenasymmetrie wurde bei Patienten mit LBD nicht gefunden [88]. Bei nach den Kriterien in vivo diagnostizierten Patienten mit Alzheimer- und LB-Demenz konnte eine gute Unterscheidung mit 78% Spezifität und 95% Sensitivität aufgrund eines signifikanten Verlustes der Anreicherung im Putamen und Caudatum erreicht werden, nicht jedoch zwischen LBD und IPS mit und ohne Demenz [88]. Wertvoll wäre eine prospektive Evaluation im Vergleich zu den klinischen Kriterien, d.h. eine Klärung der Frage, wann SPECT vor der klinischen Diagnose die Alzheimer- von der LB-Demenz diskriminieren kann.

Genetik

In aller Regel treten IPS und LBD sporadisch auf. Spezifische Mutationen wurden in verschiedenen Genen nachgewiesen. Die Frequenz des Apolipoprotein-E-e4-Allels ist nur dann erhöht, wenn gleichzeitig die neuropathologischen Anzeichen der Alzheimer-Krankheit vorliegen [75].

Als familiäre Formen für eine Kombination zwischen dem IPS ähnlichen Parkinson-Syndrom und Demenz gelten bisher PARK4 und PARK9. PARK4, ein bisher nur in einer großen Familie aus Iowa beschriebenes autosomal dominantes Lewy-Körper-Parkinson-Syndrom, entspricht nicht mehr den Kriterien für ein IPS, sondern ähnelt bei Fehlen von Ruhetremor und frühzeitigen räumlich-visuellen Orientierungsstörungen der klinischen Entität Lewy-Body-Demenz. Es konnte eine Triplikation von intaktem α -Synuklein-Gen nachgewiesen werden [83], mit Analogie zur Alzheimer-Krankheit beim Down-Syndrom mit exzessiver Expression des Amyloid Beta A4 Precursor Protein (APP) Gens aufgrund der Chromosomen 21 Trisomie. PARK9 entspricht der Pallidopyramidalen Degeneration mit supranukleärer vertikaler Blickparese nach oben und Demenz (Kufur-Rakeb-Syndrom, nach dem Wohnort der Betroffenen in Jordanien). Die Parkinson-Symptome sprachen dramatisch auf L-Dopa an. Erkrankungsbeginn war zwischen dem 12. und 16. Lebensjahr. Im MRT zeigte sich zu Beginn eine lokalisierte Atrophie um das Pallidum [34].

In einer spanischen Familie mit autosomal-dominantem Parkinson-Syndrom, Demenz und visuellen Halluzinationen unterschiedlichen Schweregrades zeigte der Autopsiebefund eine Atrophie der Substantia nigra mit kortikalen und subkortikalen Lewy-Körpern ohne Alzheimer-Pathologie. Die Sequenzierung des α -Synuklein-Gens führte zu einer neuen nicht-konservativen E46K Mutation in Heterozygotie. Diese Mutation ersetzt die dicarboxylierte Aminosäure Glutamat durch eine basische Aminosäure wie Lysin in einem sehr konservierten Bereich des Proteins mit entsprechender Störung der Proteinfunktion [91].

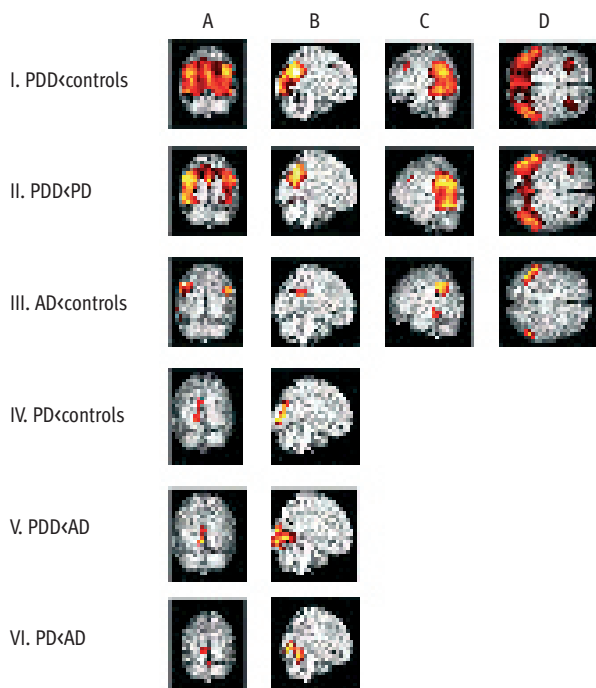


Abb. 1: FDG PET bei Patienten mit Alzheimer-Demenz (AD), idiopathischem Parkinson-Syndrom mit Demenz (PDD) und ohne Demenz (PD). Man beachte den ausgestanzten Hypometabolismus im okzipitalen Cortex bei den beiden Lewy-Körper Pathologien mit und ohne Demenz im Vergleich zu den temporo-parietalen bei der Alzheimer-Demenz [42].

Differentialdiagnose

Das Erkennen einer Demenz kann beim IPS schwierig sein, weil sich leichtgradige Defizite des Umstellungsvermögens, des kognitiven Tempos und der Lernfähigkeit unterschiedlich auf die durch die motorischen Symptome ohnehin eingeschränkte Alltagsbewältigung auswirken, so dass die diagnostischen Kriterien für Demenz nicht erfüllt sind. Umgekehrt wird bei der Erstvorstellung eines LBD Patienten mit im Vordergrund stehenden visuell-räumlichen Orientierungsstörungen und fluktuierender Aufmerksamkeit die motorische Symptomatik schnell außer acht gelassen [14, 15]. Nach den Diagnosekriterien für IPS und LBD ist das differenzierende Kriterium zwischen beiden lediglich die zeitliche Reihenfolge, in der die Demenz im Verhältnis zu den Parkinson-Symptomen auftritt. Wenn die Demenz ein Jahr nach Bestehen der Parkinson-Symptomatik eintritt, liegt die Diagnose eines IPS mit Demenz, und keine LBD vor. Für die Lewy-Körper Demenz wurden Diagnosekriterien vorgeschlagen, deren Validität im Vergleich zum neuropathologischen Befund in spezialisierten Zentren bei 85 % liegt [61]. Für eine LBD und gegen eine Demenz bei IPS sprechen darüber hinaus ausgeprägte Gedächtnisstörungen, Aphasie, Apraxie, Störungen der Orientierungsfähigkeit, relativ geringgradige Parkinson-Symptome, ausgeprägte optische Halluzinationen, die nicht pharmakogen ausgelöst sind, und starke Schwankungen des Aufmerksamkeitsniveaus.

Therapie von akuter Agitiertheit und psychotischen Symptomen bei Parkinson-Syndrom mit Demenz

Zunächst müssen bei Agitiertheit und psychotischen Symptomen bei Parkinson-Syndrom mit Demenz eine Reihe auslösender Ursachen ausgeschlossen und behoben werden, bevor medikamentös interveniert wird: An erster Stelle sind neben psychosozialen Faktoren Dehydrierung, Schmerzen, Medikamente und medikamentöse Wechselwirkungen zu nennen. Darüber hinaus sind anfangs ohne Fieber einhergehende Harnwegsinfekte und Pneumonien, metabolische Störungen wie Hyponatriämie, Herzinsuffizienz und Anämien weitere häufige Ursachen für eine akute Agitiertheit. Abrupte Entzüge von Parkinson- und anderen zentral wirksamen Medikamenten sind zu vermeiden. Entzugsdelire sind gerade bei Amantadinen und Anticholinergika eine typische Komplikation [21]. Überdosierungen einzelner Medikamente müssen ausgeschlossen werden. Dazu kann auch eine Niereninsuffizienz beitragen. Die Polypharmazie (»Cocktails«) aus mehreren zentral wirksamen Mitteln sind bei Demenz prinzipiell besonders ungünstig. Neuroleptika müssen bei Parkinson-Syndrom und LBD immer vermieden werden. Lediglich der Einsatz von Clozapin oder Quetiapin kann unter besonderen Umständen erwogen werden.

Agitiertheit und andere Verhaltensprobleme bei Demenz sollten, besonders bei zusätzlichem Parkinson-Syndrom, zunächst mit nicht pharmakologischen Ansätzen behandelt werden. Ungünstige Faktoren wie Kälte, Hitze, Lärm, soziale Isolation sollten behoben werden. Psychoedukative

Programme für Angehörige im Umgang mit Demenz sind erwiesenermaßen hilfreich [40]. Wenn diese Maßnahmen nicht ausreichen, erfolgt die Wahl der Medikation polypragmatisch nach dem Prinzip Versuch und Irrtum mit langsamer Aufdosierung. Selbst wenn eine Medikation dann effektiv erscheint, sollte auch immer wieder ein reverses empirisches Vorgehen erwogen werden, um eine iatrogene Beeinträchtigung des Patienten auszuschließen.

Die Datenlage für die medikamentöse Therapie der Agitiertheit, deliranter Symptome und anderer nicht-kognitiver Demenzsymptome und Verhaltensstörungen bei Demenz, ob mit oder ohne Parkinson-Syndrom, ist ausgesprochen dürftig. Da Neuroleptika – mit Ausnahme von Clozapin oder Quetiapin unter besonderen Umständen – bei einem Parkinson-Syndrom keine Option darstellen können, ist man auf die wenigen Daten zu Alternativen von Neuroleptika besonders angewiesen. Interessant ist, dass nicht medikamentöse Therapieansätze wie Aroma- [7] und Lichttherapie [5] – wenn über einen längeren Zeitraum eingesetzt – in kontrollierten Studien ähnlich effektiv sind wie Neuroleptika.

Als chronisches Mittel bei Halluzinationen und Demenz wurde Risperidon [20] (Risperdal®-Lösung) 1–2 x 0,25 bis 0,5 mg bei Patienten ohne Parkinson-Syndrom untersucht und zeigte im Vergleich zu Haloperidol wenig EPMS-Wirkungen. Die Zulassung von Risperidon wurde aber bei älteren Patienten mit Demenz eingeschränkt auf »chronische Aggressivität, durch die die Patienten sich und andere gefährden, oder psychotische Symptome bei Demenz, durch die die Patienten erheblich beeinträchtigt werden«, weil den Herstellern zufolge Metaanalysen von sechs placebokontrollierten Studien eine etwa 3-fach erhöhte zerebrovaskuläre Morbidität mit Mortalität im Vergleich zu Placebo gezeigt hatten.

Die Hersteller von Olanzapin (Zyprexa®) machten fast zeitgleich zu Risperidon im Frühjahr 2004 ebenfalls mit Rote-Hand-Briefen darauf aufmerksam, dass ihre Metaanalyse von fünf placebokontrollierten Studien (mittleres Alter 78 Jahre) eine Erhöhung von Todesfällen von 1,5 % auf 3,5 % unabhängig von der Olanzapin-Dosis (Mittel 4,4 mg) gezeigt hatten. Zudem wurden unter Olanzapin als sehr häufige unerwünschte Wirkungen >10 % Stürze und abnormer Gang angegeben. Das ist wohl auf die schon seit längerem bekannte Tatsache zurückzuführen, dass Risperidon und Olanzapin ein Parkinsonoid auslösen können und ein bestehendes Parkinson-Syndrom verschlechtern (zur Übersicht [26]).

Studien zur Olanzapin-Therapie der Medikamenten-induzierten Psychose bei Parkinson-Patienten (mittlere Dosis 11,4 mg Olanzapin/Tag) mussten vorzeitig wegen nicht vertretbarer Verschlechterung der Parkinson-Symptomatik abgebrochen werden [30, 32, 70]. Selbst Dosen von unter 5 mg Olanzapin führen zu einer nicht vertretbaren Verschlechterung des Parkinson-Syndroms [56]. Die einzige Ausnahme für den Einsatz von Olanzapin bei Demenz mit Parkinson-Syndrom sollte daher die punktuelle Verabreichung bei ansonsten nicht zu meistern Krisensituationen im Krankenhaus sein. Im Rahmen einer doppelblinden Vergleichsstudie für akute Agitiertheit bei Demenz war Lorazepam 1 mg i.m.

Polypragmatisches Vorgehen bei kognitiven und nicht-kognitiven dementiellen Symptomen bei idiopathischem Parkinson-Syndrom und Lewy-Body-Demenz

Korrektur auslösender Faktoren (Dehydratation, Elektrolytungleichung, Pneumonie, Harnwegsinfekte, Herzinsuffizienz, Intoxikation etc.) inklusive psychosozialer und umgebungsbedingter Stressoren

Absetzen/Reduzieren, wenn möglich langsam, in folgender Reihenfolge

- Anticholinergika
- Budipin, Amantadin
- MAO-B Hemmer
- Dopaminagonisten
- COMT-Hemmer
- L-Dopa

Akute, punktuelle medikamentöse Intervention (kaum Daten!)

- Vermeiden von klassischen Neuroleptika, auch Melperon und Pipamperon
- Lorazepam (z. B. Tavor® Expedit)
- Clormethiazol (z. B. Distraneurin®)
- Carbamazepin, Valproat
- Olanzapin (Zyprexa® Velotab)

Chronisch medikamentöse Intervention (ausreichende Evidenz basierte Medizin)

- bei eindeutig Dopa-responsivem Parkinson und klassischer dopaminergem Psychose Clozapin (z. B. Leponex®) beginnend ¼ 25 mg (BB-Kontrollen erforderlich), ggf. Quetiapin 25 mg (Seroquel®)
- Cholinesterasehemmer

Tab. 4: Polypragmatisches Vorgehen bei kognitiven und nicht-kognitiven dementiellen Symptomen bei idiopathischem Parkinson-Syndrom und Lewy-Body-Demenz nach [14, 15]

dem Olanzapin 5,0 mg bzw. 2,5 mg i.m. unterlegen [64]. Ob sich die Ergebnisse der i.m. Verabreichung von Olanzapin auch auf die schnellwirksame Schmelztablette von Olanzapin (Zyprexa® Velotab) übertragen lassen, ist nicht gesichert.

Neben den bei einem Parkinson-Syndrom und einer LBD kontraindizierten Neuroleptika werden für die Behandlung akuter nicht kognitiver Demenz-Symptome wie Agitiertheit noch folgende Substanzen polypragmatisch eingesetzt: Valproat [44, 54], Opiate [55], Lorazepam (z. B. Tavor® Expedit) [64], Clormethiazol (Distraneurin®) [58], Carbamazepin [52]. Die beste Evidenz gibt es für Carbamazepin in einer Dosierung von 300 mg/Tag [69, 85]. Allerdings wurde in einer Cochrane-Studie das zur selben Gruppe der Antiepileptika gehörende Valproat als nicht wirksam eingestuft [54].

Chronische medikamentöse Therapie: Cholinesterasehemmer

Zwar ist die Indikation für die Cholinesterasehemmer bei nicht-kognitiven Demenz-Symptomen wie Halluzinose, Affekt- und Verhaltensstörungen im Jahr 2004 noch nicht etabliert, aber immerhin wird ihr Nutzen in Cochrane-Reviews als eingeschränkt nützlich gewürdigt [89]. Vor Einführung der Cholinesterasehemmer gab es für dieses Problem bei IPS und LBD praktisch keine Therapie. Neuroleptika sind wegen ihrer Parkinson-auslösenden und verschlechternden Eigenschaften kontraindiziert, und das einzige für die Therapie der pharmakogenen Psychose beim IPS zugelassene atypische Neuroleptikum Clozapin (Leponex®) wirkt bei älteren Menschen schnell delirogen und zu stark sedierend. Der Wert der Cholinesterasehemmer bei

IPS und LBD dürfte deshalb in ihrem Potential zur Behandlung der nicht-kognitiven Demenz-Symptome liegen und weniger in der Verbesserung der kognitiven Leistungseinbußen, die bei der durch die motorischen Symptome ohnehin schon eingeschränkten Alltagsbewältigung in der Regel in den Hintergrund treten.

Aber auch in der kognitiven Domäne sind die Behandlungserfolge mit Cholinesterasehemmern bei Demenzzuständen im Rahmen des IPS und der LBD deutlich ausgeprägter als bei der Alzheimer-Krankheit. Pathophysiologisch spricht einiges dafür, denn die subkortikale und kortikale Verarmung an Acetylcholin ist bei IPS und LBD ausgeprägter als bei der Alzheimer- und vaskulären Demenz [10, 25, 37, 86]. Die Cholin-Acetyltransferase-Aktivität im frontalen und temporalen Cortex ist bei der LBD im Vergleich zur Alzheimer-Demenz stärker [37] und früher vermindert [86]. Ein besonders ausgeprägtes cholinerges Defizit findet sich bei Patienten mit LBD, die starke Halluzinationen haben. Der Nervenzellverlust im Nucleus basalis Meynert ist bei der LBD konstanter vorhanden als bei Vorliegen einer reinen Alzheimer-Pathologie [37], und der Verlust ist ausgeprägter [25]. Die Ergebnisse von Einzelfallbeobachtungen und offenen Studien mit kleinen Patientenzahlen mit Donepezil (Aricept®) [9, 80] [48, 82], Galantamin (Reminyl®) [1, 49] und Rivastigmin (Exelon®) [19, 29, 31] sprechen dafür, dass Cholinesterase-Inhibitoren die kognitiven und nicht-kognitiven Symptome bessern, ohne die motorischen Störungen zu verstärken.

In einer offenen Studie wurde die Besserung psychotischer Phänomene unter dopaminergem Therapie beschrieben [77]. Die Cholinesterasehemmer sind zum gegenwärtigen Zeitpunkt nur zur symptomatischen Behandlung leichter bis mittelgradiger Demenz vom Alzheimer Typ zugelassen.

Bisher findet sich eine placebokontrollierte doppelblinde Studie zu Rivastigmin mit 120 Patienten mit LBD [59] sowie eine placebokontrollierte doppelblinde Crossover-Studie zu Donepezil bei IPS mit Demenz mit 14 Patienten [3]. In der Studie mit Rivastigmin in einer mittleren Höchstdosierung von 9,4 mg/Tag bei LBD zeigten fast doppelt so viele mit Rivastigmin behandelte Patienten im Vergleich zur Placebo-Gruppe eine um mindestens 30% signifikante Besserung der Demenz-assoziierten neuropsychiatrischen Verhaltensauffälligkeiten (Neuropsychiatric Inventory) [59]. Die Patienten unter dem Cholinesterasehemmer hatten signifikant weniger Angst, Apathie, Wahnsymptome und Halluzinationen. Es scheint also, dass in einem Bereich, wo Medikamente dringend benötigt werden, weil Neuroleptika bei Parkinson-Syndrom eindeutig kontraindiziert, geradezu schädlich sind, mit der Entdeckung dieser Wirkung der Cholinesterasehemmer ein Durchbruch gelungen ist. Auch der zweite primäre Effizienzparameter, ein zusammengesetzter Score, der auf der computerisierten Messung verschiedener Bereiche der Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit beruhte, zeigte eine signifikante Beschleunigung unter Rivastigmin, insbesondere bei den Aufgaben mit vorwiegender Aufmerksamkeitskomponente. Die in 90% begleitende Parkinson-Symptomatik wurde nicht verschlechtert.

Diese erste große Studie zum Einsatz von Cholinesterasehemmern bei einem Parkinson-Syndrom mit Demenz nach den Standards der evidenzbasierten Medizin wurde geradezu euphorisch in einem Lancet-Editorial kommentiert, das wiederum in demselben Journal kritisch beurteilt wurde [41]:

1. Eine signifikante Verbesserung der allgemeinen klinischen Beurteilung (clinical global change score), die von der US Food and Drug Administration für eine Zulassung gefordert wird, konnte nicht nachgewiesen werden.
2. Agitiertheit als wesentlicher Aspekt der nicht-kognitiven Demenz-Symptomatik, insbesondere für pflegende Angehörige, wurde bei der primären Zielvariable nicht berücksichtigt. Die primäre Zielvariable (eine von zweien) war eine vereinfachte Version des 12 Items umfassenden Neuropsychiatric Inventory (NPI), der auf vier Symptome reduziert wurde: Depression, Wahn, Halluzinationen und Apathie.
3. Nur 30% der Patienten nahmen Dopaminergika ein, was darauf hinweist, dass bei 70% der Patienten das Parkinson-Syndrom klinisch wenig relevant sein musste.
4. Die Patienten, bei denen man intuitiv die meisten nicht-kognitiven Probleme erwarten würde, waren ausgeschlossen. Ein fortgeschrittenes Parkinson-Syndrom (> Hoehn & Yahr III, >3 bei den Items Rigor, Akinese oder Tremor in UPDRS) galt als Ausschlusskriterium.

Nach einer Cochrane-Review wird für den Cholinesterasehemmer Rivastigmin in der Behandlung der LBD ein Nutzen in der Besserung von Verhaltensstörungen als nicht-kognitives Demenz Symptom zugestanden, sofern die Patienten das Präparat vertragen, allerdings wird die Evidenz des Nutzens als schwach eingeschätzt [89]. Nach einer Studie mit Donepezil profitieren die Patienten am meisten, die sich durch Fluktuationen in der Kognition auszeichnen [72]. Die Auswertung und Veröffentlichung weiterer großer placebo-kontrollierter doppelblinder Studien bei IPS mit mehr als 300 Patienten mit Donepezil und Rivastigmin wird für 2005 erwartet.

In einer offenen Studie mit neun Patienten mit LBD wurde bei drei Patienten über eine auf L-Dopa ansprechende Verschlechterung der motorischen Symptome unter Cholinesterasehemmern berichtet [82], in einem Fallbericht über eine dramatische Verschlechterung des Parkinson-Syndroms [71], in einem weiteren über die Auslösung eines malignen neuroleptischen Syndroms [57]. Nach der Erfahrung des Autors kommen Verschlechterungen der motorischen Symptome vor, sie sind aber klinisch per se wenig relevant und betreffen in erster Linie den Tremor. Auf Interaktionen mit anderen Medikamenten muss besonders bei Donepezil und Galantamin geachtet werden, da die Plasmaspiegel von Inhibitoren der Cytochrom-P450-2D6 (z. B. Antidepressiva wie Paroxetin, Fluoxetin oder Fluvoxamin) und Cytochrom-P450-3A4 gesteigert werden. Als allgemeine Regel sollte gelten, dass eine Polypharmazie bei Dementen und älteren Menschen immer wieder kritisch überprüft werden muss.

L-Dopa und Dopaminagonisten

Dopaminergika exazerbieren typischerweise visuelle Halluzinationen bei IPS Patienten. Inwieweit das auch für die Lewy-Körper-Demenz zutrifft und ob die Akinese hier auf L-Dopa anspricht, ist nicht systematisch untersucht worden. Nach eigener Erfahrung sollte auf jeden Fall ein L-Dopa-Präparat ausprobiert werden. Ein bestätigendes diagnostisches Kriterium für das IPS ist das ausgezeichnete Ansprechen der motorischen Symptome auf medikamentöse Dopaminsubstitution. Einige Patienten werden dadurch mobil, ohne dass sich die psychiatrische Symptomatik verschlechtert. Der Einwand der Weglaufgefährdung unter L-Dopa ist nicht haltbar. Dies gilt nicht in gleicher Weise für atypische oder symptomatische Parkinson-Syndrome. Dies kann durch optimale Einstellung auf L-Dopa innerhalb weniger Tage oder durch den L-Dopa-Test geprüft werden (zur Übersicht [14, 15, 17]).

Die Dosierung einer L-Dopa-Therapie wird einerseits vom Grad des L-Dopa-Response, andererseits vom Grad der beim jeweiligen Patienten zu erreichenden Symptomkontrolle bestimmt. Die L-Dopa-Dosis ist deshalb eine individuell und im Krankheitsverlauf variable Größe, und starre Dosisgrenzen sind nicht sinnvoll. Die Aufdosierung sollte einschleichend erfolgen.

Beginn: 50 mg L-Dopa morgens

Steigerung: 50 mg alle 3 Tage

Gesamtdosis: 3–4 x 100–200 mg

Ein schneller Beginn mit drei Tagesdosen zu 50 mg L-Dopa am ersten Tag wird von den meisten Patienten auch toleriert. Die meisten Patienten lassen sich mit einer L-Dopa-Monotherapie bei Tagesdosen zwischen 300 und 500 mg L-Dopa befriedigend einstellen. Wegen der kurzen Halbwertszeit von L-Dopa sind mindestens drei Einzeldosen pro Tag zu geben, im weiteren Krankheitsverlauf kann die notwendige Dosierungsfrequenz erheblich zunehmen.

Verwendet wird hierzu sowohl eine Testgabe von 200 mg L-Dopa peroral, z. B. 2 x Nacom 100 oder Madopar LT (L-Dopa-Test), wie auch der mittels subkutanen Injektionen durchgeführte Apomorphintest. Der L-Dopa-Test nach Vorbehandlung mit Domperidon ist dem Apomorphintest vorzuziehen, da Übelkeit, Erbrechen und Schläfrigkeit seltener auftreten als bei der Verwendung von Apomorphin. Die Sensitivität und Spezifität des L-Dopa-Testes ist mit dem Apomorphintest vergleichbar [45]. Die parenterale Applikation von Apomorphin ist einzusetzen bei Verdacht auf Malresorption von L-Dopa, z. B. im Rahmen eines Morbus Crohn.

Durchführung und Bewertung des L-Dopa-Tests (oder des Apomorphin-Tests) nach den Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (2003):

1. Ggf. Vorbehandlung mit Domperidon 3 x 20 mg (nicht Metoclopramid) über 24 Std. (mindestens aber 30 mg ca. 1 Stunde vor der L-Dopa-Gabe)
2. Gabe der 1,5-fachen Morgendosis L-Dopa plus DDCI (Dopa-Decarboxylase-Inhibitor) p.o., bei de-novo Patienten Gabe von 100 mg oder 200 mg L-Dopa.

3. Alternativ ist die Gabe von Apomorphin möglich (50 µg/kg KG s.c.), was wegen z. T. erheblicher Nebenwirkungen jedoch besondere Erfahrungen des Arztes voraussetzt.
4. Als Messparameter wird der Teil III der »Unified Parkinson's Disease Rating Scale« (UPDRS) vor und ½ Std. nach Medikamenteneinnahme (am besten zum Zeitpunkt des besten »ON« (nach Meinung von Patient und Arzt) herangezogen.
5. Ein positiver Test (>3% Verbesserung der UPDRS III-Scores) stützt, beweist jedoch nicht die klinische Diagnose eines IPS, sondern die Dopa-Sensitivität eines bestimmten Zielsymptoms. Bei sehr ausgeprägter Verbesserung (>50%iger Verbesserung) ist mit größter Wahrscheinlichkeit von einer idiopathischen Parkinson-Krankheit auszugehen
6. Das Symptom Tremor muss nicht auf den L-Dopa-Test ansprechen, obwohl ein IPS vorliegen kann. Trotz eines negativen Tests kann sich bei einem Teil zuvor unbehandelter Parkinson-Patienten eine L-Dopa-Langzeitbehandlung als effektiv erweisen.

Die Bewertung des L-Dopa-Tests wird im wesentlichen durch zwei Aspekte kompliziert:

- L-Dopa weist nicht nur akute Wirkungen auf, die Minuten bis Stunden anhalten, sondern auch Langzeiteffekte mit einer Halbwertszeit von mehreren Tagen [67, 68]. Der Langzeiteffekt, der bei älteren Menschen die Gehfähigkeit darstellen kann, wird durch den Test nicht erfasst.
- Insbesondere in den Anfangsstadien der Erkrankung kann es schwierig sein, etwaige pharmakologische Effekte auf die motorischen Kardinalsymptome zu erkennen. Eine Tremorreduktion, insbesondere nach Apomor-

phin, kann Folge eines unspezifischen sedierenden Effekts sein.

Dopaminagonisten stellen keine Alternative zu L-Dopa-Präparaten bei Parkinson-Syndrom mit Demenz dar. Das gleiche gilt für die tiefe Hirnstimulation [18, 81]. Durch ihre direkte Interaktion mit peripheren Dopaminrezeptoren führen Dopaminagonisten relativ häufig zu unerwünschten Wirkungen wie orthostatischer Hypertension, Übelkeit, Ödemen, pharmakogener Psychose und Tagesmüdigkeit. Aufgrund einer Häufung von Berichten über Fibrose und/oder Herzklappenveränderungen unter dem Ergot-Agonisten Pergolid ist 07/2004 ein »Roter Hand Brief« verschickt worden [87]. Studien zur initialen Monotherapie mit Cabergolin, Ropinirol [76] und Pramipexol [1, 74] zeigten zwar eine gegenüber L-Dopa deutlich verminderte Inzidenz von Spätkomplikationen wie Dyskinesien. Die Verträglichkeit dieser neuen Dopaminagonisten im Hinblick auf orthostatische Hypertension und Übelkeit und ihre Wirksamkeit ist bei adäquater Aufdosierung in den ersten Jahren eines IPS ohne Demenz als dem L-Dopa fast gleichwertig anzusehen. Allerdings war in diesen Studien die Inzidenz von neuropsychiatrischen unerwünschten Wirkungen wie Psychose, Verwirrtheit und Tagesmüdigkeit bei allen Agonisten deutlich höher als unter L-Dopa in der Monotherapie.

Clozapin, Quetiapin und Cholinesterasehemmer bei typischer dopaminerger Psychose

Neuroleptika sind wegen ihrer Parkinson-auslösenden und verschlechternden Eigenschaften kontraindiziert, und das einzige für die Therapie der pharmakogenen Psychose

Darreichungsformen	Aufdosierung und mittlere Dosierung	Daten bei idiopathischem Parkinson-Syndrom (IPS) mit Demenz und/oder bei Lewy-Körper-Demenz (LBD)
Donepezil-hydrochlorid (Aricept®) runde, bikonvexe Filmtabletten mit der Aufschrift »ARICEPT« auf beiden Stärken zu <ul style="list-style-type: none"> ■ 5 mg, weiß, mit der Aufschrift »5« ■ 10 mg, gelb mit der Aufschrift »10« 	5 mg/Tag (1 x pro Tag) kurz vor dem Schlafengehen für mindestens einen Monat. Nach einer einmonatigen klinischen Beurteilung mit 5 mg pro Tag kann die Dosis probatorisch auf 10 mg gesteigert werden. In der Regel nicht nötig: Die doppelte Dosierung war statistisch gesehen nicht mit einem besseren Effekt verbunden	Placebokontrollierte doppelblinde Studien bei IPS mit Demenz (n = 14) positiv [4]. Einzelfallbeobachtungen und offene Studien mit kleinen Patientenzahlen [9, 48, 80, 82]
Galantamin (Reminyl®) in <ul style="list-style-type: none"> ■ 4 mg/ml Lösung, klar und farblos und als runde, bikonvexe Filmtabletten mit Aufschrift »JANSSEN« auf allen Stärken zu ■ 4 mg weiß, Aufschrift »G4« ■ 8 mg pink, Aufschrift »G8« ■ 12 mg orange-braun, Aufschrift »G12« 	2 x 4 mg täglich über 4 Wochen, dann auf Erhaltungsdosis 2 x 8 mg steigern, maximal 2 x 12 mg täglich, vorzugsweise mit dem Frühstück und dem Abendessen, um cholinerge Nebenwirkungen zu minimieren	Bisher Einzelfallbeobachtungen und offene Studien mit kleinen Patientenzahlen [1, 49]
Rivastigmin (Exelon®) in <ul style="list-style-type: none"> ■ 2 mg/ml Lösung zum Einnehmen und als gelblichweißes bis leicht gelbes Pulver in einer Hartkapsel mit rotem bzw. weißem Aufdruck »EXELON« und der mg Stärke ■ 1,5 mg, gelbe Kapsel, mit rotem Aufdruck »1,5 mg« ■ 3 mg, orange Kapsel, mit rotem Aufdruck »3 mg« ■ 4,5 mg, rote Kapsel mit weißem Aufdruck »4,5 mg« ■ 6 mg Kapsel mit rotem Ober- und orangem Unterteil, mit rotem Aufdruck »6 mg« auf dem Unterteil 	Morgens und abends 1 x 1,5 mg, alle 2 Wochen um 2 x 1,5 mg steigern, nach 8 Wochen maximale Dosis von 2 x 6 mg; mittlere Tagesdosis 9,6 mg in Studie bei LBD [59]	Placebokontrollierte doppelblinde Studien bei LBD (n = 120) [59] und IPS mit Demenz (n > 300), positive Einzelfallbeobachtungen und offene Studien mit kleinen Patientenzahlen [19, 29, 31]

Tab. 5: Cholinesterasehemmer: Dosierungen und Datenlage nach [14, 15]

Cholinesterasehemmer	Interaktionen mit anderen Medikamenten und Pharmakokinetik	Signifikante unerwünschte Wirkungen im Vergleich zu Placebo nach Fachinformation		
		sehr häufig (> 10%) bis sehr häufig (> 1% – < 10%)	gelegentlich (> 0,1% – < 1%)	selten (> 0/10.000 – < 1/1.000) bis sehr selten (< 1/10.000)
alle Cholinesterasehemmer	Verstärkung von Muskelrelaxanzien vom Succinylcholinotyp (Anästhesie!) ebenso von anderen Arzneimitteln mit neuromuskulärer Blockwirkung wie Myastheniepräparate (z. B. Mestinon®) sowie Beta-Blockern			
Donepezil (Aricept®)	Cytochrom P450-Isoenzyme 3A4 und 2D6 sind am Metabolismus beteiligt. Daher können Ketoconazol, Chinidin, Itraconazol, Erythromycin, Antidepressiva wie Fluoxetin den Metabolismus von Donepezil hemmen. Enzyminduktoren, wie Rifampicin, Phenytoin, Carbamazepin und Alkohol könnten die Plasmaspiegel von Donepezil erniedrigen. Plasmahalbwertszeit 70 h, daher Steady State erst nach drei Wochen. Biotransformation und Ausscheidung über den Urin primäre Eliminationswege	Erkältung, Appetitlosigkeit Halluzinationen**, Erregungszustände**, aggressives Verhalten**, Synkope*, Schwindelgefühl, Schlaflosigkeit Diarrhoe, Erbrechen, Übelkeit, Magen-Darm-Beschwerden Ausschlag, Juckreiz Muskelkrämpfe, Harninkontinenz Kopfschmerzen, Müdigkeit, Schmerz	Krampfanfall* Bradykardie Gastrointestinale Blutung, Magen- und Duodenalulcus Geringe Erhöhung der Muskel-Kreatin-Kinase im Serum	Extrapyramidale Symptome Sinoatrialer Block, Atrioventrikulärer Block Leberdysfunktion einschließlich Hepatitis***
Galantamin (Reminyl®)	Erhöhung der Galantamin-Bioverfügbarkeit bei Gabe von Medikamenten, die die Cytochrom-P450-2D6 (z. B. Antidepressiva wie Paroxetin, Fluoxetin oder Fluvoxamin) und Cytochrom-P450-3A4 inhibieren (z. B. Ketoconazol, Erythromycin, Ritonavir) Plasmahalbwertszeit 7 – 8 h, Ausscheidung über die Galle: Cave: Leberfunktionsstörung	> 10%: Erbrechen, Übelkeit, Rhinitis > 1%: Appetitminderung, Gewichtsabnahme Schlaflosigkeit, Verwirrtheit, Schwindel, Somnolenz, Halluzinationen, Agitation, Aggression Synkope, Konvulsionen Diarrhö, Dyspepsie Harnwegsinfektionen Kopfschmerzen, Erschöpfung Sturz, Verletzung		selten (> 1/1000- < 1/10.000) Hypokaliämie Halluzinationen, Agitation, Aggression Synkope, Konvulsionen Schwere Bradykardie Hautausschlag sehr selten (< 1/10.000): Tremor Verschlechterung der Parkinson-Krankheit Hypotonie, AV-Block Gastrointestinale Blutungen, Dysphagie Vermehrtes Schwitzen Dehydratation
Rivastigmin (Exelon®)	keine pharmakokinetischen Wechselwirkungen zwischen Rivastigmin und Digoxin, Warfarin, Diazepam oder Fluoxetin. Rivastigmin wird hauptsächlich über eine durch Cholinesterase vermittelte Hydrolyse zu seinem decarbamylierten Metaboliten abgebaut und > 90% über die Niere ausgeschieden: Cave: Niereninsuffizienz Plasmahalbwertszeit ca. 1 Stunde	> 10%: Schwindel, Übelkeit, Erbrechen, Durchfall, Appetitlosigkeit > 1%: Bauchschmerzen und Dyspepsie Kopfschmerzen Somnolenz Tremor vermehrtes Schwitzen Müdigkeit und Asthenie Unwohlsein Gewichtsverlust	akzidentelle Stürze Synkopen	> 1/1000: Magen- und Duodenalulcera Erhöhte Leberfunktionswerte Hautausschlag Krampfanfälle extrapyramidale Symptome (einschließlich Verschlechterung einer Parkinson-Erkrankung) Angina pectoris > 1/10.000: gastrointestinale Blutungen, Pankreatitis Herzrhythmusstörungen (z. B. Bradykardie, AV-Block, Vorhofflimmern und Tachykardie) Bluthochdruck
		UAW in der doppelblinden placebokontrollierten Studie [59] zur Lewy-Body-Demenz (mit Ausschluss von schwerem Parkinson-Syndrom) unter Rivastigmin bei 54 (92%) und unter Placebo bei 46 (75%) Patienten, dabei signifikant höher als unter Placebo, Übelkeit 37%, Erbrechen 25%, Anorexie 19% mit Trend zum Gewichtsverlust, Somnolenz 9%. Schwere UAW nicht signifikant unterschiedlich mit Ausnahme von Agitiertheit bei 3 von 54 unter Rivastigmin		

Tab. 6: Cholinesterasehemmer: Pharmakokinetik und unerwünschte Wirkungen nach [14, 15]. * bei Synkopen/Krampfanfällen an Herzblock oder verlängerte Sinuspause denken, ** nach Dosisreduzierung oder Absetzen reversibel, *** bei nicht erklärbarer Leberdysfunktion Absetzen erwägen

beim IPS zugelassene atypische Neuroleptikum Clozapin (Leponex®) wirkt bei älteren Menschen schnell delirogen und zu stark sedierend. Bei der Lewy-Körper-Demenz wird Clozapin widersprüchlich eingeschätzt [12, 28]. Bei Olanzapin muss mit einer Verschlechterung der motorischen Parkinson-Symptomatik gerechnet werden, die so gravierend ist, dass alle Studien mit Olanzapin bei Parkinson-Syn-

dromen deshalb frühzeitig abgebrochen wurden [30, 32, 70]. Über die Wirksamkeit von Quetiapin (Seroquel®) bei Parkinson-assoziierten psychotischen Symptomen liegen noch nicht genügend Erfahrungen vor. Einheitlich wird die Motorik verschlechternde Wirkung von Quetiapin deutlich höher als bei Clozapin eingestuft. Die Verschlechterung der Motorik unter Quetiapin korreliert außerdem mit der Demenz

[24, 78]. Trotzdem stellt es in vielen Fällen eine pragmatische Alternative zum Clozapin dar, da Blutbildkontrollen unter Quetiapin nicht notwendig sind. Mit der Auslösung eines Parkinson-Syndroms unter 100 mg Quetiapin ist nach einer nicht-randomisierten Studie bei älteren Patienten nur in 6% mit psychotischen Syndromen und Agitiertheit zu rechnen [63].

Clozapin und Quetiapin sollten reserviert bleiben für Patienten mit typischer pharmakogener Psychose, die durch Dopaminergika induziert wurde und bei der eine Vereinfachung der medikamentösen Parkinson-Therapie auf eine L-Dopa-Monotherapie die psychotische Symptomatik nicht ausreichend reduzieren konnte. Bei Patienten mit vorherrschender Demenz sollten Clozapin und Quetiapin nur sehr vorsichtig eingesetzt werden. Beide Präparate sind sedierend und potentiell selbst delirogen, ebenso können sie orthostatische Symptome mit nachfolgend verstärkter Sturzgefährdung bei älteren Menschen auslösen. Ansätze, die pharmakogene Psychose bei Parkinson-Patienten mit Cholinesterase-Hemmern zu behandeln, ergeben sich aus den positiven Erfahrungen in der Therapie der Lewy-Body-Demenz. Größere Studien stehen aber noch aus, nachdem offene Studien positive Effekte mit Rivastigmin [77] und Donepezil [9] gezeigt haben.

Clozapin (z.B. Leponex®) in einer Dosierung von unter 50 mg/Tag stellt beim klassischen Dopa-responsiven IPS weiterhin das Mittel der ersten Wahl zur chronischen Therapie bei pharmakogener Psychose dar [33], nachdem die Antiparkinson-Medikation entsprechend vereinfacht wurde (siehe Tabelle 5). Die Aufdosierung sollte einschleichend mit Clozapin 6,25 mg/Tag beginnen. Quetiapin (Seroquel®) wird zunehmend als vielversprechende Alternative zum Clozapin angesehen. Entscheidender Vorteil von Quetiapin im Vergleich zum Clozapin ist, dass bisher keine wöchentlichen Blutbildkontrollen notwendig sind. Inwieweit Quetiapin vergleichbar effektiv und verträglich ist wie Clozapin, wird unterschiedlich beurteilt [11, 22, 23, 26]. Es fehlen größere Vergleichstudien zwischen Clozapin und Quetiapin. Bei der Verwendung von Quetiapin braucht man etwa drei Mal die Menge von Clozapin. Die erste Dosierung sollte mit 12,5 mg Quetiapin erfolgen.

Literatur

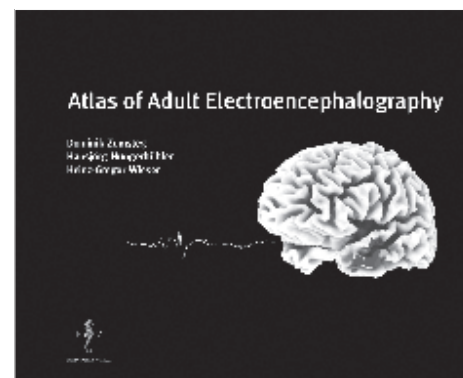
- Aarsland D, Hutchinson M, Larsen JP: Cognitive, psychiatric and motor response to galantamine in Parkinson's disease with dementia. *Int J Geriatr Psychiatry* 2003; 18 (10): 937-941
- Aarsland D, Ballard CG, Halliday G: Are Parkinson's Disease with dementia and Dementia with Lewy Bodies the Same Entity? *J Geriatr Psychiatry Neurol* 2004; 17 (3): 137-145
- Aarsland D, Laake K, Larsen JP, Janvin C: Donepezil for cognitive impairment in Parkinson's disease: a randomised controlled study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002; 72 (6): 708-712
- Aarsland D, Andersen K, Larsen JP, Lolk A, Kragh-Sorensen P: Prevalence and characteristics of dementia in Parkinson's disease: an 8-year prospective study. *Arch Neurol* 2003; 60 (3): 387-392
- Ancoli-Israel S, Martin JL, Gehrman P, Shochat T, Corey-Bloom J, Marler M, Nolan S, Levi L: Effect of light on agitation in institutionalized patients with severe Alzheimer disease. *Am J Geriatr Psychiatry* 2003; 11 (2): 194-203
- Ballard C, O'Brien J, Swann A, Neill D, Lantos P, Holmes C, Burn D, Ince P, Perry R, McKeith I: One year follow-up of parkinsonism in dementia with Lewy bodies. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2000; 11 (4): 219-222
- Ballard CG, O'Brien JT, Reichelt K, Perry EK: Aromatherapy as a safe and effective treatment for the management of agitation in severe dementia: the results of a double-blind, placebo-controlled trial with Melissa. *J Clin Psychiatry* 2002; 63 (7): 553-558
- Bennett DA, Beckett LA, Murray AM, Shannon KM, Goetz CG, Pilgrim DM, Evans DA: Prevalence of Parkinsonian signs and associated mortality in a community population of older people. *N Engl J Med* 1996; 334 (2): 71-76
- 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): 107-110
- Bohnen NI, Kaufer DI, Ivancov LS, Lopresti B, Koeppe RA, Davis JG, Mathis CA, Moore RY, DeKosky ST: Cortical cholinergic function is more severely affected in parkinsonian dementia than in Alzheimer disease: an in vivo positron emission tomographic study. *Arch Neurol* 2003; 60 (12): 1745-1748
- Brandstadter D, Oertel WH: Treatment of drug-induced psychosis with quetiapine and clozapine in Parkinson's disease. *Neurology* 2002; 58 (1): 160-161
- Burke WJ, Pfeiffer RF, McComb RD: Neuroleptic sensitivity to clozapine in dementia with Lewy bodies. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1998; 10 (2): 227-229
- Burton EJ, McKeith IG, Burn DJ, Williams ED, O'Brien JT: Cerebral atrophy in Parkinson's disease with and without dementia: a comparison with Alzheimer's disease, dementia with Lewy bodies and controls. *Brain* 2004
- Ceballos-Baumann AO: Parkinson-Syndrom mit Demenz. In: Ceballos-Baumann AO, Conrad B (eds): *Bewegungsstörungen in der Neurologie*. Thieme, Stuttgart, New-York 2005
- Ceballos-Baumann AO: Idiopathisches Parkinson-Syndrom: Grundlagen, Medikamente, Therapieeinleitung. In: Ceballos-Baumann AO, Conrad B (eds): *Bewegungsstörungen in der Neurologie*. 2. überarbeitete Auflage. Thieme, Stuttgart, New York 2005
- Ceballos-Baumann AO, Lemke MR: Parkinson-Syndrom und Depression. *Nervenheilkunde* 2004; 23 (3): 143-150
- Ceballos-Baumann AO, von Kummer R, Eckert W, Weicker H: Controlled-release levodopa/benserazide (Madopar HBS): Clinical observations and levodopa and dopamine plasma concentrations in fluctuating parkinsonian patients. *J Neurol* 1990; 237 (1): 24-28
- Ceballos-Baumann AO, Boecker H, Bartenstein P, von Falkenhayn I, Riescher H, Conrad B, Moringlane JR, Pinter M, Alesch F: A PET study of subthalamic nucleus stimulation in Parkinson's disease: Enhanced movement related activity of motor association cortex and decreased motor cortex resting activity. *Arch Neurol* 1999
- Dautzenberg PL, Wouters CJ, Oudejans I, Samson MM: Rivastigmine in prevention of delirium in a 65 years old man with Parkinson's disease. *Int J Geriatr Psychiatry* 2003; 18 (6): 555-556
- De Deyn PP, Rabheru K, Rasmussen A, Bocksberger JP, Dautzenberg PL, Eriksson S, Lawlor BA: A randomized trial of risperidone, placebo, and haloperidol for behavioral symptoms of dementia [see comments]. *Neurology* 1999; 53 (5): 946-955
- Factor SA, Molho ES, Brown DL: Acute delirium after withdrawal of amantadine in Parkinson's disease. *Neurology* 1998; 50 (5): 1456-1458
- Fernandez HH, Friedman JH, Jacques C, Rosenfeld M: Quetiapine for the treatment of drug-induced psychosis in Parkinson's disease. *Mov Disord* 1999; 14 (3): 484-487
- Fernandez HH, Trieschmann ME, Burke MA, Friedman JH: Quetiapine for psychosis in Parkinson's disease versus dementia with Lewy bodies. *J Clin Psychiatry* 2002; 63 (6): 513-515
- Fernandez HH, Trieschmann ME, Burke MA, Jacques C, Friedman JH: Long-term outcome of quetiapine use for psychosis among Parkinsonian patients. *Mov Disord* 2003; 18 (5): 510-514
- Forstl H, Burns A, Luthert P, Cairns N, Levy R: The Lewy-body variant of Alzheimer's disease. Clinical and pathological findings. *Br J Psychiatry* 1993; 162: 385-392
- Friedman JH, Factor SA: Atypical antipsychotics in the treatment of drug-induced psychosis in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2000; 15 (2): 201-211
- Gelb DJ, Oliver E, Gilman S: Diagnostic criteria for Parkinson's disease. *Arch Neurol* 1999; 56 (1): 33-39
- Geroldi C, Frisoni GB, Bianchetti A, Trabucchi M: Drug treatment in Lewy body dementia. *Dement Geriatr Cogn Disord* 1997; 8 (3): 188-197

29. 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
30. Goetz CG, Blasucci LM, Leurgans S, Pappert EJ: Olanzapine and clozapine: comparative effects on motor function in hallucinating PD patients. *Neurology* 2000; 55 (6): 789-794
31. Grace J, Daniel S, Stevens T, Shankar KK, Walker Z, Byrne EJ, Butler S, Wilkinson D, Woolford J, Waite J, McKeith IG: Long-Term use of rivastigmine in patients with dementia with Lewy bodies: an open-label trial. *Int Psychogeriatr* 2001; 13 (2): 199-205
32. Graham JM, Sussman JD, Ford KS, Sagar HJ: Olanzapine in the treatment of hallucinosis in idiopathic Parkinson's disease: a cautionary note. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998; 65 (5): 774-777
33. Group TPS: Low-dose clozapine for the treatment of drug-induced psychosis in Parkinson's disease. [see comments]. *N Engl J Med* 1999; 340 (10): 757-763
34. Hampshire DJ, Roberts E, Crow Y, Bond J, Mubaidin A, Wriekat AL, Al-Din A, Woods CG: Kufor-Rakeb syndrome, pallido-pyramidal degeneration with supranuclear upgaze paresis and dementia, maps to 1p36. *J Med Genet* 2001; 38 (10): 680-682
35. Hansen L, Salmon D, Galasko D, Masliah E, Katzman R, DeTeresa R, Thal L, Pay MM, Hofstetter R, Klauber M, et al: The Lewy body variant of Alzheimer's disease: a clinical and pathologic entity. *Neurology* 1990; 40 (1): 1-8
36. Hansen LA, Samuel W: Criteria for Alzheimer's disease and the nosology of dementia with Lewy bodies. *Neurology* 1997; 48 (1): 126-132
37. Hansen LA, DeTeresa R, Davies P, Terry RD: Neocortical morphometry, lesion counts, and choline acetyltransferase levels in the age spectrum of Alzheimer's disease. *Neurology* 1988; 38 (1): 48-54
38. Harding AJ, Broe GA, Halliday GM: Visual hallucinations in Lewy body disease relate to Lewy bodies in the temporal lobe. *Brain* 2002; 125 (Pt 2): 391-403
39. Harvey GT, Hughes J, McKeith IG, Briel R, Ballard C, Gholkar A, Scheltens P, Perry RH, Ince P, O'Brien JT: Magnetic resonance imaging differences between dementia with Lewy bodies and Alzheimer's disease: a pilot study. *Psychol Med* 1999; 29 (1): 181-187
40. Haupt M, Karger A, Baumgartner D, Kuminoti D, Janner M, Schneider F: [Improvement of agitation and anxiety in dementia patients after psychoeducative training of their caregivers]. *Fortschr Neurol Psychiatr* 2000; 68 (5): 216-223
41. Haussermann P, Ceballos-Baumann A, Reinbold H, Goecker D, Schroder S: Applications of cholinesterase inhibitors. *Lancet* 2001; 357 (9261): 1039
42. Haussermann P, Boecker H, Grimmer T, Drzezga A, Kurz A, Ceballos-Baumann A: The Metabolic Correlate of Dementia in Parkinson's Disease: A 18F-FDG-PET study. *Arch Neurol* in press.
43. Hely MA, Reid WG, Halliday GM, McRitchie DA, Leicester J, Joffe R, Brooks W, Broe GA, Morris JG: Diffuse Lewy body disease: clinical features in nine cases without coexistent Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1996; 60 (5): 531-538
44. Herrmann N: Valproic acid treatment of agitation in dementia. *Can J Psychiatry* 1998; 43 (1): 69-72
45. Hughes AJ, Ben-Shlomo Y, Daniel SE, Lees AJ: What features improve the accuracy of clinical diagnosis in Parkinson's disease: a clinicopathologic study [published erratum appears in *Neurology* 1992 Jul; 42 (7): 1436] [see comments]. *Neurology* 1992; 42 (6): 1142-1146
46. Hughes AJ, Daniel SE, Ben-Shlomo Y, Lees AJ: The accuracy of diagnosis of parkinsonian syndromes in a specialist movement disorder service. *Brain* 2002; 125 (Pt 4): 861-870
47. Hughes TA, Ross HF, Musa S, Bhattacherjee S, Nathan RN, Mindham RH, Spokes EG: A 10-year study of the incidence of and factors predicting dementia in Parkinson's disease. *Neurology* 2000; 54 (8): 1596-1602
48. Hutchinson M, Fazzini E: Cholinesterase inhibition in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1996; 61 (3): 324-325
49. Kaufer DI: A case study in the treatment of dementia with Lewy bodies. *Acta Psychiatr Scand* 2004; 110 (1): 73-5; discussion 75-76
50. Kosaka K, Mehraein P: Dementia-Parkinsonism syndrome with numerous Lewy bodies and senile plaques in cerebral cortex. *Arch Psychiatr Nervenkr* 1979; 226 (4): 241-250
51. Kosaka K, Oyanagi S, Matsushita M, Hori A: Presenile dementia with Alzheimer-, Pick- and Lewy-body changes. *Acta Neuropathol (Berl)* 1976; 36 (3): 221-233
52. Lemke MR: Effect of carbamazepine on agitation in Alzheimer's inpatients refractory to neuroleptics. *J Clin Psychiatry* 1995; 56 (8): 354-7.
53. Lemke MR, Ceballos-Bauman AO: Depression bei Parkinson-Patienten. *Dtsch Arztebl* 2002; 99 (Heft 40): A 2625-2631
54. Lonergan ET, Cameron M, Luxenberg J: Valproic acid for agitation in dementia. *Cochrane Database Syst Rev* 2004 (2): CD003945
55. Manfredi PL, Breuer B, Wallenstein S, Stegmann M, Bottomley G, Libow L: Opioid treatment for agitation in patients with advanced dementia. *Int J Geriatr Psychiatry* 2003; 18 (8): 700-705
56. Manson AJ, Schrag A, Lees AJ: Low-dose olanzapine for levodopa induced dyskinesias. *Neurology* 2000; 55 (6): 795-799
57. Matsumoto T, Kawanishi C, Isojima D, Iseki E, Kishida I, Kosaka K: Neuroleptic malignant syndrome induced by donepezil. *Int J Neuropsychopharmacol* 2004; 7 (1): 101-103
58. McGaffigan S, Bliwise DL: The treatment of sundowning. A selective review of pharmacological and nonpharmacological studies. *Drugs Aging* 1997; 10 (1): 10-17
59. McKeith I, Del Ser T, Spano P, Emre M, Wesnes K, Anand R, Cicin-Sain A, Ferrara R, Spiegel R: Efficacy of rivastigmine in dementia with Lewy bodies: a randomised, double-blind, placebo-controlled international study. *Lancet* 2000; 356 (9247): 2031-2036
60. McKeith IG, Perry EK, Perry RH: Report of the second dementia with Lewy body international workshop: diagnosis and treatment. Consortium on Dementia with Lewy Bodies. *Neurology* 1999; 53 (5): 902-905
61. McKeith IG, Ballard CG, Perry RH, Ince PG, O'Brien JT, Neill D, Lowery K, Jaros E, Barber R, Thompson P, Swann A, Fairbairn AF, Perry EK: Prospective validation of consensus criteria for the diagnosis of dementia with Lewy bodies. *Neurology* 2000; 54 (5): 1050-1058
62. McKeith IG, Galasko D, Kosaka K, Perry EK, Dickson DW, Hansen LA, Salmon DP, Lowe J, Mirra SS, Byrne EJ, Lennox G, Quinn NP, Edwardson JA, Ince PG, Bergeron C, Burns A, Miller BL, Lovestone S, Collerton D, Jansen EN, Ballard C, de Vos RA, Wilcock GK, Jellinger KA, Perry RH: Consensus guidelines for the clinical and pathologic diagnosis of dementia with Lewy bodies (DLB): report of the consortium on DLB international workshop. *Neurology* 1996; 47 (5): 1113-1124
63. McManus DQ, Arvanitis LA, Kowalczyk BB: Quetiapine, a novel antipsychotic: experience in elderly patients with psychotic disorders. *Serquel Trial 48 Study Group. J Clin Psychiatry* 1999; 60 (5): 292-298
64. Meehan KM, Wang H, David SR, Nisivocchia JR, Jones B, Beasley CM, Jr., Feldman PD, Mintzer JE, Beckett LM, Breier A: Comparison of rapidly acting intramuscular olanzapine, lorazepam, and placebo: a double-blind, randomized study in acutely agitated patients with dementia. *Neuropsychopharmacology* 2002; 26 (4): 494-504
65. Merello M, Sabe L, Teson A, Migliorelli R, Petracchi M, Leiguarda R, Starkstein S: Extrapiramidalism in Alzheimer's disease: prevalence, psychiatric, and neuropsychological correlates. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1994; 57 (12): 1503-1509
66. Minoshima S, Foster NL, Sima AA, Frey KA, Albin RL, Kuhl DE: Alzheimer's disease versus dementia with Lewy bodies: cerebral metabolic distinction with autopsy confirmation. *Ann Neurol* 2001; 50 (3): 358-365
67. Nutt JG: Long-term L-DOPA therapy: challenges to our understanding and for the care of people with Parkinson's disease. *Exp Neurol* 2003; 184 (1): 9-13
68. Nutt JG, Holford NH: The response to levodopa in Parkinson's disease: imposing pharmacological law and order. *Ann Neurol* 1996; 39 (5): 561-573
69. Olin JT, Fox LS, Pawluczyk S, Taggart NA, Schneider LS: A pilot randomized trial of carbamazepine for behavioral symptoms in treatment-resistant outpatients with Alzheimer disease. *Am J Geriatr Psychiatry* 2001; 9 (4): 400-405
70. Ondo WG, Levy JK, Vuong KD, Hunter C, Jankovic J: Olanzapine treatment for dopaminergic-induced hallucinations. *Mov Disord* 2002; 17 (5): 1031-1035
71. Onofrij M, Thomas A: Severe worsening of parkinsonism in Lewy body dementia due to donepezil. *Neurology* 2003; 61 (10): 1452
72. Onofrij M, Thomas A, Iacono D, Luciano AL, Di Iorio A: The effects of a cholinesterase inhibitor are prominent in patients with fluctuating cognition: a part 3 study of the main mechanism of cholinesterase inhibitors in dementia. *Clin Neuropharmacol* 2003; 26 (5): 239-251
73. Parkinson-Study-Group: Dopamine transporter brain imaging to assess the effects of pramipexole vs levodopa on Parkinson's disease progression. *Jama* 2002; 287 (13): 1653-1661
74. Parkinson-Study-Group: Pramipexole vs levodopa as initial treatment for Parkinson's disease: A randomized controlled trial. *Jama* 2000; 284 (15): 1931-1938
75. Pickering-Brown SM, Mann DM, Bourke JP, Roberts DA, Balderson D, Burns A, Byrne J, Owen F: Apolipoprotein E4 and Alzheimer's disease pathology in Lewy body disease and in other beta-amyloid-forming diseases. *Lancet* 1994; 343 (8906): 1155

76. Rascol O, Brooks DJ, Korczyn AD, De Deyn PP, Clarke CE, Lang AE: A five-year study of the incidence of dyskinesia in patients with early Parkinson's disease who were treated with ropinirole or levodopa. 056 Study Group. *N Engl J Med* 2000; 342 (20): 1484-1491
77. Reading PJ, Luce AK, McKeith IG: Rivastigmine in the treatment of parkinsonian psychosis and cognitive impairment: preliminary findings from an open trial. *Mov Disord* 2001; 16 (6): 1171-1174
78. Reddy S, Factor SA, Molho ES, Feustel PJ: The effect of quetiapine on psychosis and motor function in parkinsonian patients with and without dementia. *Mov Disord* 2002; 17 (4): 676-681
79. Riedel-Heller SG, Busse A, Aurich C, Matschinger H, Angermeyer MC: Prevalence of dementia according to DSM-III-R and ICD-10: results of the Leipzig Longitudinal Study of the Aged (LEILA75+) Part 1. *Br J Psychiatry* 2001; 179: 250-254
80. Rojas-Fernandez CH: Successful use of donepezil for the treatment of dementia with Lewy bodies. *Ann Pharmacother* 2001; 35 (2): 202-205
81. Schroeder U, Kuehler A, Lange KW, Haslinger B, Tronnier VM, Krause M, Pfister R, Boecker H, Ceballos-Baumann AO: Subthalamic nucleus stimulation affects a frontotemporal network: a PET study. *Ann Neurol* 2003; 54 (4): 445-450
82. Shea C, MacKnight C, Rockwood K: Donepezil for treatment of dementia with Lewy bodies: a case series of nine patients. *Int Psychogeriatr* 1998; 10 (3): 229-238
83. Singleton AB, Farrer M, Johnson J, Singleton A, Hague S, Kachergus J, Hulihan M, Peuralinna T, Dutra A, Nussbaum R, Lincoln S, Crawley A, Hanson M, Maraganore D, Adler C, Cookson MR, Muentner M, Baptista M, Miller D, Blacato J, Hardy J, Gwinn-Hardy K: alpha-Synuclein locus triplication causes Parkinson's disease. *Science* 2003; 302 (5646): 841
84. Stevens T, Livingston G, Kitchen G, Manela M, Walker Z, Katona C: Islington study of dementia subtypes in the community. *Br J Psychiatry* 2002; 180: 270-276
85. Tariot PN, Erb R, Podgorski CA, Cox C, Patel S, Jakimovich L, Irvine C: Efficacy and tolerability of carbamazepine for agitation and aggression in dementia. *Am J Psychiatry* 1998; 155 (1): 54-61
86. Tiraboschi P, Hansen LA, Alford M, Merdes A, Masliah E, Thal LJ, Corey-Bloom J: Early and widespread cholinergic losses differentiate dementia with Lewy bodies from Alzheimer disease. *Arch Gen Psychiatry* 2002; 59 (10): 946-951
87. Van Camp G, Flamez A, Cosyns B, Weytjens C, Muyltermans L, Van Zandijcke M, De Sutter J, Santens P, Decoodt P, Moerman C, Schoors D: Treatment of Parkinson's disease with pergolide and relation to restrictive valvular heart disease. *Lancet* 2004; 363 (9416): 1179-83.
88. Walker Z, Costa DC, Walker RW, Lee L, Livingston G, Jaros E, Perry R, McKeith I, Katona CL: Striatal dopamine transporter in dementia with Lewy bodies and Parkinson's disease: a comparison. *Neurology* 2004; 62 (9): 1568-1572
89. Wild R, Pettit T, Burns A: Cholinesterase inhibitors for dementia with Lewy bodies. *Cochrane Database Syst Rev* 2003 (3): CD003672
90. Zarow C, Lyness SA, Mortimer JA, Chui HC: Neuronal loss is greater in the locus coeruleus than nucleus basalis and substantia nigra in Alzheimer and Parkinson's diseases. *Arch Neurol* 2003; 60 (3): 337-341
91. Zarranz JJ, Alegre J, Gomez-Esteban JC, Lezcano E, Ros R, Ampuero I, Vidal L, Hoenicka J, Rodriguez O, Atares B, Llorens V, Gomez Tortosa E, del Ser T, Munoz DG, de Yebenes JG: The new mutation, E46K, of alpha-synuclein causes Parkinson and Lewy body dementia. *Ann Neurol* 2004; 55 (2): 164-173

Korrespondenzadresse:

Prof. Dr. Andres O. Ceballos-Baumann
 CA Neurologisches Krankenhaus München
 Abt. Neurologie und klinische Neurophysiologie
 Zentrum für Parkinson und Bewegungsstörungen
 Tristanstr. 20
 D-80804 München
 E-Mail: andres.ceballos-baumann@nk-m.de



Dominik Zumsteg, Hansjörg Hungerbühler,
 Heinz-Gregor Wieser

Atlas of Adult Electroencephalography

2004, hardcover, 178 pages, 235 figures, with interactive CD-ROM
 € 119,00, ISBN 3-936817-15-4

This atlas presents an extensive selection of the most relevant normal, abnormal, and artifactual electroencephalographic (EEG) patterns of the adult. Unlike most such books, the abnormal EEG patterns are categorized here according to their morphology rather than the underlying disease process, providing a more logical and completely electrophysiological approach to clinical EEG interpretation. An identical layout of montages, time scales, voltage sensitivities and filter settings is used throughout to facilitate development of the pattern recognition skills needed to read EEG recordings. A unique feature is the emphasis given to the issue of non-invasive localization of neuronal generators. This emerging area is addressed by assessing the method of low resolution electromagnetic tomography (LORETA), one of the most promising source localization algorithms available to date. Attractive three-dimensional LORETA images depicting the presumed source(s) of the EEG patterns are shown to great advantage. The atlas includes a concise introduction outlining the basic principles of digital EEG and source modeling, brief summaries of common "textbook" knowledge accompanying all EEG patterns.

+ interactive CD with supplementary EEG samples

"A valuable and entertaining source of information not only for the neophyte but also for more advanced EEG readers!"

