

Parkinson-Syndrom und Demenz

G. Fuß, G. Becker

Neurologische Klinik, Universitätskliniken des Saarlandes

Zusammenfassung

Parkinsonpatienten haben ein deutlich erhöhtes Risiko, an einer Demenz zu erkranken. Das Vorliegen einer Demenz aggraviert das Krankheitsbild und erschwert die medikamentöse Therapie. Dementielle Syndrome sollten möglichst früh erkannt werden, da nur dann eine medikamentöse Behandlung zur Verlangsamung der Progression sinnvoll erscheint.

Schlüsselwörter: M. Parkinson, Demenz, Bedside-Tests, Differentialdiagnosen, Cholinesterasehemmer, Memantine, Umstellung der Parkinsonmedikation

Parkinson's disease and Dementia

G. Fuß, G. Becker

Abstract

Patients with Parkinson's disease have a markedly increased risk of dementia. The coexistence of dementia aggravates the disease and makes medical treatment more difficult. Dementive syndromes should be diagnosed as soon as possible because only an early medical therapy is sensible to reduce the progression.

Key words: Parkinson's disease, dementia, bedside-tests, differential diagnosis, cholinesterase inhibitor, memantine, modification of medical treatment

Neurol Rehabil 2002; 8 (3): 113–116

Epidemiologie und Pathophysiologie

Die Parkinson'sche Erkrankung (Synonyme: Morbus Parkinson, idiopathisches Parkinsonsyndrom) ist mit einer Prävalenz von 120-160/10.0000 die häufigste neurodegenerative Bewegungsstörung in Mitteleuropa. 15–20% der Parkinsonpatienten entwickeln im Verlaufe der Erkrankung eine Demenz [3]. Das Risiko, an einer Demenz zu erkranken, ist somit bei Parkinsonpatienten gegenüber der Normalbevölkerung etwa 6fach erhöht [1].

Obgleich sicherlich aufgrund der Erkrankungswahrscheinlichkeiten bei einigen Prozent der Parkinsonpatienten gleichzeitig eine Demenz vom Alzheimer-Typ (DAT) besteht, muß darüber hinaus ein weiterer Pathomechanismus bestehen, der die Demenzhäufigkeit von 20% erklärt. Mögliche Ursachen für die Demenzentwicklung bei Parkinsonpatienten sind:

- neokortikale Alzheimer Pathologie,
- kortikale Lewy-Körperchen-Degeneration,
- frontale cholinerge Denervierung durch Zellverlust im Nucleus basalis Meynert,
- arteriosklerotische Enzephalopathie.

Neuropathologische Untersuchungen an Parkinsonpatienten zeigen, daß der erste Nachweis von Lewy-Körperchen und Lewy-Neuriten als pathologische Substrate nicht im Bereich der Substantia nigra, sondern im Bereich des dor-

salen Glossopharyngeus-Vagus-Komplexes, des olfaktorischen Systems, der Coeruleusregion, der kaudalen Raphé und des Nucleus gigantocellularis geführt werden kann [4]. Von hier aus scheinen sich die pathologischen Veränderungen auszubreiten bis sie den Cortex, insbesondere den temporalen und limbischen Cortex, ergreifen.

Prädiktoren für die Entwicklung einer Demenz scheinen ein höheres Alter, ein spätes Einsetzen der Symptome, schwere Erkrankungsstadien sowie familiäre Belastung mit Demenzen zu sein [1, 19]. Die Entwicklung einer Demenz bei juvenilen Parkinsonpatienten ist dagegen selten [16].

Klinik

Im aktuellen psychiatrischen Diagnosesystem DSM IV setzt die Diagnose einer Demenz die Erfüllung folgender Kriterien voraus:

- Beeinträchtigung des Kurz- und Langzeitgedächtnisses und mindestens eines der folgenden Symptome:
- Aphasie oder Apraxie oder Agnosie oder Störung von Exekutivfunktionen;
- jedes dieser Defizite ist sozial oder beruflich beeinträchtigend;
- schleichender Beginn und zunehmender Abbau;
- die Störungen können nicht durch andere Erkrankungen (einschl. psychiatrische Krankheiten) erklärt werden;
- sie sind nicht als Delir/Verwirrheitszustand zu erklären.

Hierbei ist zu beachten, daß diese Kriterien rein deskriptiv sind, d. h. keine Differentialdiagnose innerhalb des Demenzsyndroms erlauben.

Klinisch ist von einer Demenz beim idiopathischen Parkinsonsyndrom auszugehen, wenn das dementielle Syndrom dem Parkinson-Syndrom um mehrere Jahre nachfolgt und keine Hinweise auf das Vorliegen eines atypischen Parkinson-Syndroms bestehen [17]. Zu Beginn der Demenz besteht häufig die Gefahr, daß Symptome wie Interesselosigkeit, Motivationsverlust, Gedächtnis- und Konzentrationsstörungen oder Persönlichkeitsveränderungen durch die Verlangsamung der Bewegungsabläufe und die Hypomimie des Parkinsonpatienten maskiert werden.

Neuropsychologische Defizite lassen sich bei gezielter Testung bereits in frühen Krankheitsstadien nachweisen. Im Mittelpunkt stehen hierbei Frontalhirnfunktionsstörungen mit Schwierigkeiten beim raschen Wechsel zwischen alternativen Problemlösungen, Perseverationsneigung und Defiziten in der Generierung interner Handlungspläne. Im Vergleich zu Patienten mit einer Demenz vom Alzheimer-Typ soll bei dementen Parkinsonpatienten vor allem eine deutliche Verlangsamung von kognitiven Prozessen (Bradyphrenie) zu finden sein, während die Merkfähigkeit weniger stark betroffen erscheint [5].

Parkinsonpatienten mit dementiellem Syndrom haben ein erhöhtes Risiko, medikamentöse Nebenwirkungen wie Verwirrheitszustände oder psychotische Episoden zu erleiden. Ferner steigt die Wahrscheinlichkeit exzessiver Tages-schlafträchtigkeit mit zunehmender Demenz [9].

Diagnostische Maßnahmen

Folgende Bedside-Tests zur Erkennung einer Demenz stehen zur Verfügung [6]:

■ *DemTect-Test*

Der DEMTECT ist ein psychometrischer Screeningtest und besteht aus 5 Untertests zu den demenzsensitivsten, schon im Frühstadium einer Demenz beeinträchtigten Leistungsbereichen (Neugedächtnisbildung, mentale Flexibilität, Sprachproduktion, Aufmerksamkeit und Gedächtnisabruf). Die Auswertung erfolgt für Patienten über bzw. unter 60 Jahren separat. Maximal sind 18 Punkte erreichbar. 13–18 Punkte: altersgemäße kognitive Leistung; 9–12 Punkte: leichte kognitive Beeinträchtigung, <8 Punkte: deutlicher Demenzverdacht. Dauer ca. 8 Minuten.

■ *RDST (Rapid Dementia Screening Test)*

Der RDST kann als eine noch komprimiertere und damit zeitökonomischere Weiterentwicklung des DEMTECT angesehen werden. Hierbei wurden aus dem DEMTECT die 2 aussagekräftigsten Untertests (Umwandeln von Zahlen in Zahlworte bzw. Zahlworte in Zahlen sowie eine Wortgenerierungsaufgabe, wobei insgesamt maximal 12 RDST-Punkte erreicht werden können) extrahiert und auf der Basis von insgesamt 208 Demenzpatienten und 201 gesunden Kontrollpersonen einer eigenen Validierung

unterzogen. Nach der bereits im DEMTECT bewährten Unterteilung in Personen von unter 60 Jahren und über 60 Jahren erlaubt auch dieser Schnelltest eine punkteabhängige Untergliederung des Testergebnisses in altersadäquate Leistung (9–12 RDST-Punkte), leichte kognitive Störung (5–8 Punkte) und Demenzverdacht (4 oder weniger RDST-Punkte).

■ *Mini Mental State*

20 Fragen bzw. Aufgaben zur Orientierung, Merk- und Erinnerungsfähigkeit, Aufmerksamkeit und Rechenfähigkeit, Benenn-, Abzeichenfähigkeit und zur Handlungsausführung, bei der insgesamt maximal 30 Punkte vergeben werden: Bei Punktwerten zwischen 19 und 26 MMST-Punkten spricht man von einer leichten Demenz, Punktwerte zwischen 10 und 18 MMST-Punkten entsprechen einer mittelgradigen und MMST-Punktwerte unter 10 einer schweren Demenz. Der Punkteverlust pro Jahr beträgt bei dementen Patienten ca. 4 MMST-Punkte. Auf Grund der geringen Sensitivität, insbesondere für nur leicht demente Patienten, ist dieses Verfahren für die Frühdiagnostik nicht geeignet. Wohl aber lassen sich unter Zugrundelegung obengenannter jährlicher Abbauwerte (Therapie-)Verläufe bei Patienten mit bekannter Demenz dokumentieren. Dauer ca. 10 Minuten.

■ *TFDD*

Der TFDD besteht aus insgesamt 11 Aufgaben bzw. Fragen zur (jahres-)zeitlichen und örtlichen Orientierung, Merkfähigkeit, Handlungsausführung und Sprachproduktion. Hierbei beinhaltet der TFDD als Untertests auch den UHREN-TEST (s. unten). Mit zwei Fragen zur Depressivität (Selbst- und Fremdbeurteilung) soll eine Abgrenzung zu einer möglichen Depression erleichtert werden. Der Cutoff-Wert liegt bei 35 Punkten, d. h. Punktwerte unter diesem Cutoff sprechen für eine Demenzsymptomatik.

■ *Uhrentest:*

Der UHREN-TEST eignet sich besonders gut zur Erfassung visuell-räumlicher bzw. visuokonstruktiver Defizite, weil er diese anhand einer alltagspraktischen Handlung verdeutlicht. Beim UHREN-TEST wird der Patient aufgefordert, das Ziffernblatt einer Uhr (einschließlich Zahlen, Stunden- und Minutenzeiger) laut einer vorgegebenen Uhrzeit korrekt einzuzichnen. Hierbei sind Konzeptualisierung, visuelles Vorstellungsvermögen, abstraktes Denken und Gedächtnis gefragt. Dauer: etwa 5 Minuten.

■ *Sprichwörter erklären:*

Dieser Test untersucht anhand der Differenzierung von wörtlicher und übertragener Bedeutung das Abstraktionsvermögen (Beispiele: »Der Apfel fällt nicht weit vom Stamm«, »Bellende Hunde beißen nicht«, »Wer anderen eine Grube gräbt, fällt selbst hinein«).

Falls diese Tests keine ausreichenden Ergebnisse liefern, sollten ausführlichere neuropsychologische Untersuchun-

Differentialdiagnosen der Parkinson-Demenz

Lewy-Body Disease

Zweithäufigste neuropathologisch diagnostizierte degenerative dementielle Erkrankung; 10–15% aller Demenzen. Klinische Charakteristika sind progrediente Demenz, Parkinson-Symptome, ausgeprägte Schwankungen der Hirnleistung und Vigilanz, detailliert wiedergegebene visuelle Halluzinationen, REM-Schlaf-Verhaltensstörungen, Überempfindlichkeit auf übliche Neuroleptika (massive extrapyramidale Symptomatik), Stürze, Synkopen und systematisierter Wahn und Halluzinationen anderer Art. Die Sensitivität der Symptomatik ist gering, die Spezifität liegt bei 95%. Beginn 60–68 Jahre, Männer etwas häufiger, Dauer 6–8 Jahre.

Progressive supranukleäre Blickparese (PSP)

Parkinsonsyndrom mit frühzeitiger Gangstörung, Demenzentwicklung, vertikaler Blickparese, rascher Progression und sehr schlechtem Ansprechen auf L-Dopa

Vaskuläre Demenz

Mikro- oder makroangiopathisch verursachte Enzephalopathie; typischerweise schubförmiger Verlauf mit neurologischen Herdsymptomen, leichter Spastik und Demenzentwicklung; Diagnose durch bildgebende Verfahren

Multi-Systematrophie (MSA)

Parkinsonsyndrom plus autonome Störung oder zerebelläre Symptomatik, inspiratorischer Stridor, Dysarthrie, rasche Progression, schlechtes Ansprechen auf L-Dopa, Angaben zur Demenzentwicklung in der Literatur uneinheitlich

Normaldruckhydrozephalus (NPH)

Kleinschrittiger, haftender Gang im Sinne einer Gang-Apraxie bei guter Beweglichkeit der Hände, Demenz, Blasenstörung, kein Ansprechen auf L-Dopa, temporäre Besserung nach Lumbalpunktion (LP), Diagnose durch Bildgebung und LP

Frontalhirndemenzen

Auftreten von extrapyramidalmotorischen Symptomen möglich, allerdings Demenz im Vordergrund stehend, kein Ruhetremor, kaum Ansprechen auf Parkinsonmedikation [11]

Corticobasalganglionäre Degeneration (CBDG)

Alien-Hand / Limb-Phänomen, Parietallappenapraxie, fokale Dystonie, supranukleäre Blickparese, Demenzentwicklung erst spät

M. Wilson

Wichtige Differentialdiagnose bei jüngeren Patienten mit extrapyramidalmotorischen Symptomen, psychiatrischen Auffälligkeiten und dementiellem Syndrom, da **gut behandelbar!** Autosomal-rezessiv vererbte Störung im Kupferstoffwechsel, Multiorganerkrankung

gen durchgeführt werden (z. B. MDRS = Mattis Dementia Rating Scale). Wichtig ist weiterhin, eine depressive Erkrankung zu identifizieren, die in ihrem Schweregrad durch Depressionsscores graduiert werden kann.

Zum Ausschluß metabolisch oder entzündlich bedingter und somit eventuell kausal behandelbarer Ursachen für eine Demenz sind folgende laborchemische Untersuchungen indiziert:

- Blutsenkung, Blutbild, Schilddrüsenwerte, Leberwerte, Retentionswerte, Folsäure, Vitamine B₆ und B₁₂;
- bei Patienten mit extrapyramidalmotorischen Defiziten und Demenz sowie einem Lebensalter unter 50 Jahren sollte zum Ausschluß eines Morbus Wilson eine Untersuchung von Coeruloplasmin, Serum-Kupfer und Kupferausscheidung im Urin erfolgen;
- Optional kann nach den Empfehlungen der EFNS die Borrelien-, Syphilis- und HIV-Serologie durchgeführt werden.

Eine kraniale Computer- oder Magnetresonanztomographie zur Identifikation eines NPH, vaskulärer und entzündlicher Läsionen oder einer umschriebenen Atrophie sollte zumindest einmalig im Zuge der Diagnosesicherung angefertigt werden.

In Fällen, in denen die klinischen Befunde und anamnestischen Angaben nicht ausreichen, um sicher zwischen idiopathischem und sekundärem Parkinsonsyndrom zu differenzieren, können nuklearmedizinische Untersuchungen wie IBZM-Spect und DATScan hilfreich sein.

Differentialdiagnosen

Tab. 1 gibt einen Überblick über Erkrankungen, bei denen wie bei der Parkinson-Demenz motorische Störungen und kognitive Symptome auftreten können.

Therapeutische Optionen

Das therapeutische Dilemma bei der Behandlung der Parkinson-Demenz besteht darin, daß bei der Demenz eine cholinerge Therapie zur Verbesserung der Kognition führt, zur Behandlung der extrapyramidalmotorischen Parkinson-Symptome, insbesondere des Tremors, jedoch Substanzen eingesetzt werden, die eher anticholinerg wirken und die dementielle Symptomatik verstärken können.

Therapie der kognitiven Störungen

Therapie der ersten Wahl bei milden Demenzformen sind Cholinesterasehemmer. Die kognitiven Defizite sind hierdurch partiell zu verbessern [2, 12]. N-Methyl-D-Aspartase (NMDA)-Antagonisten werden in der Behandlung der Demenz ebenfalls eingesetzt, womit insbesondere die Geschwindigkeit des Fortschreitens der Demenz reduziert werden soll [20]. Verminderte Merkfähigkeit ist in früheren Erkrankungsstadien häufig mit dem gleichzeitigen Auftreten von Depression verbunden, so daß eine suffiziente anti-

Tab. 1: Differentialdiagnosen zur Parkinson-Demenz

depressive Therapie diese kognitiven Defizite verbessern kann [15].

Die Befürchtung, daß eine cholinerge Therapie der Parkinson-Demenz mit Cholinesterasehemmern die motorischen Symptome aggravieren könnte, scheint nicht berechtigt. Mehrere Autoren konnten sogar positive Effekte auf die motorischen Symptome bei der Behandlung der Parkinson-Demenz mit verschiedenen Cholinesterasehemmern berichten. So behandelten *Hutchinson* und *Fazzini* [11] sieben Parkinsonpatienten mit einer zwischen drei Monaten und zwei Jahren bestehenden Demenz mit dem Cholinesterasehemmer Tacrin in einer Dosierung von 40–60 mg/die und stellten nach drei Monaten nicht nur eine Verbesserung des MMSE von 3–9 Punkten, sondern auch eine Verbesserung der Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) Teil II und III fest. *Foy* und *Sagar* [7] konnten nachweisen, daß unter dem Cholinesterasehemmer Donepezil Dyskinesien deutlich verbessert wurden, während motorische Symptome und Off-Zeiten unverändert blieben. Auch *Henneberg* und Mitarbeiter [10] berichteten über positive Erfahrungen mit Donepezil in einer Dosierung von 7,5 mg/die bei Parkinson-Patienten mit kognitiven Störungen. Interessante Ergebnisse liefern auch die Daten einer Anwendungsbeobachtung, in der 2.092 Alzheimer-Patienten mit Donepezil behandelt wurden, darunter 73 mit Parkinson-Syndrom: Letztere sprachen bezüglich der kognitiven und funktionellen Parameter (MMSE, NOSGER-Skala, ADL) noch besser auf die Therapie an als die reinen Alzheimer-Patienten, ohne daß schwerere Nebenwirkungen festgestellt wurden. Für den Cholinesterasehemmer Rivastigmin liegen positive Befunde bezüglich der Verbesserung der Kognition bei Patienten mit Lewy-Body-Demenz vor [14].

Therapie deliranter Symptome

Halluzinationen, psychotische Episoden, Verwirrheitszustände und kognitive Defizite stellen bei Parkinsonpatienten eine erhebliche Beeinträchtigung und Belastung für den Patienten und seine Umwelt dar und erhöhen das Ausmaß an Invalidität und auch Mortalität [13].

Beim Auftreten von Halluzinationen oder deliranten Symptomen müssen alle potentiell ungünstigen Medikamente wie Anticholinergika, Sedativa, Anxiolytika abgesetzt werden. Dabei gilt die Regel »last in, first out«, d. h. das Medikament, das der Patient vor Auftreten dieser Symptome erhielt, muß als erstes wieder abgesetzt werden. Darüber hinaus sollte versucht werden, die Parkinsonmedikation zu optimieren. Medikamente, die die obengenannten Symptome verstärken, sind vor allem Anticholinergika, Selegilin, Amantadin und Dopaminagonisten. Diese Medikamente sollten nach *Gerlach* und *Reichmann* [8] in der oben genannten Reihenfolge ausgeschlichen bzw. reduziert werden. Eventuell ist eine L-Dopa-Monotherapie notwendig, wobei unretardierte Präparate präferiert werden sollten. Die Antiparkinsonmedikation sollte schrittweise reduziert

werden, um den Patienten nicht in eine akinetische Krise geraten zu lassen. Falls eine neuroleptische Gegensteuerung erforderlich erscheint, sind Clozapin und Quetiapin Medikamente der ersten Wahl.

Literatur

1. Aarsland D et al: Risk of dementia in Parkinson's disease. A community based prospective study. *Neurology* 2001; 56: 730-736
2. Baronti F: Psychological and cognitive problems in Parkinson disease – therapeutic possibilities. *Schweiz Rundschau Med Prax* 2002; 91 (10): 411-417
3. Biggins CA, Boyd JL, Harrop FM, Madeley P, Mindham RH, Randa JJ, Spokes EG: A controlled, longitudinal study of dementia in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 1992; 55: 566-571
4. Braak E, Sandmann-Keil D, Rüb U, Gai W, De Vos A, Steur E, Arai K, Braak H: Alpha-Synuclein immunopositive Parkinson's disease-related inclusion bodies in lower brainstem nuclei. *Acta Neuropathol* 2001; 101: 195-201
5. Cahn-Weiner DA, Grace J, Ott BR, Fernandez HH, Friedmann JH: Cognitive and behavioral features discriminate between Alzheimer's and Parkinson's disease. *Neuropsychiatry Neuropsychol Behav Neurol* 2002; 15 (2): 79-87
6. Calabrese P: Frühdiagnostik kognitiver Defizite in der hausärztlichen Praxis. *HausarztKolleg Neurologie Psychiatrie* 2002; 1, in press
7. Foy CML, Sagar HJ: Donepezil for the treatment of dyskinesias in patients with idiopathic Parkinson's disease (IDP). *J Neurol Suppl* 1999; 1: 47
8. Gerlach M, Reichmann H, Riederer P: Die Parkinson-Krankheit. Grundlagen, Klinik, Therapie. Springer, Wien, New York 2001
9. Gjerstad MD, Aarsland D, Larsen JP: Development of daytime somnolence over time in Parkinson's disease. *Neurology* 2002; 58: 1544-1546
10. Henneberg A: Cognitive dysfunction in Parkinson's disease – (Parkinson-plus dementia) – Successful treatment by donepezil. Presented at: Mental dysfunction in Parkinson's disease. Amsterdam 1999
11. Hutchinson M, Fazzini E: Cholinesterase inhibition in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psych* 1996; 61: 324-325
12. Korczyn AD: Dementia in Parkinson's disease. *J Neurol* 2001; 248 Suppl 3: III 1-4
13. Louis ED, Marder K, Cote L, Tang M, Mayeux R: Mortality from Parkinson's disease. *Arch Neuro* 1997; 54: 260-264
14. McKeith IG, Grace JB, Walker Z et al: Rivastigmine in the treatment of dementia with Lewy Bodies: Preliminary findings from an open trial. *Int Ger Psych* 2000; 15: 387-392
15. Norman S, Troster AI, Fields JA, Brooks R: Effects of depression and Parkinson's disease on cognitive functioning. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2002; 14 (1): 31-36
16. Quinn NP, Critchley EYP, Marsden CD: Young-onset Parkinson's disease. *Mov Disord* 1987; 2: 73-91
17. Reichmann H, Sommer U: Demenz beim idiopathischen Parkinson-Syndrom. *Aktuelle Neurologie* 2001; 28, Sonderheft 3: S228-S230
18. Rinne JO, Laine M, Kaasinen V, Norvasuo-Heila MK, Nagren K, Helenius H: Striatal dopamine transporter and extrapyramidal symptoms in frontotemporal dementia. *Neurology* 2002; 58 (10): 1489-1493
19. Slawek J, Bojko E, Szady J: Incidence of dementia in Parkinson's disease. *Neurol Neurochir Pol* 2001; 35 (4): 569-581
20. Winblad B, Poritis N: Memantine in severe dementia: results of the 9M-Best Study (Benefit and efficacy in severely demented patients during treatment with memantine). *Int J Geriatr Psychiatry* 1999; 14: 135-146

Korrespondenzadresse:

Dr. med. Gerhard Fuß
Neurologische Universitätsklinik
Kirrberger Str.
66421 Homburg/Saar
e-mail: negfuß@uniklinik-saarland.de