

Abschlussarbeit

ÖÄK Diplomlehrgang Geriatric

Wissenschaftliche Leitung:

Prof. Dr. Franz Böhmer
Prim. Univ. Prof. Dr. Monika Lechleitner

Rückfragen:

österreichische akademie der ärzte
Weihburggasse 2/5
A-1010 Wien
Tel.: +43 1 512 63 83-40DW

[GEBEN SIE DEN FIRMENNAMEN EIN]

Das idiopathische Parkinson Syndrom im Alter

Diplomarbeit im Rahmen des Geriatriediplom der ÖÄK

Verfasst von

Dr.med. univ. Roman Fröhlich

Wien, im September 2009

Einleitung

Das idiopathische Parkinson Syndrom [IPS] wurde erstmals wissenschaftlich aufbereitet von dem englischen Arzt James Parkinson in seiner 1817 erschienen Monografie „*An Essay on the Shaking Palsy*“ beschrieben¹. Aus dieser Arbeit leitete sich auch der über lange Zeit gebräuchliche Fachbegriff „Paralysis Agitans“ oder zu Deutsch „Schüttellähmung“ ab.

“Shaking Palsy (Paralysis Agitans): Involuntary tremulous motion, with lessened muscular power, in parts not in action and even when supported; with a propensity to bend the trunk forward and to pass from a walking to a running pacc; the senses and intellects being uninjured....”

Ohne die hervorragende Beschreibungen und Beobachtungen von Parkinson schmälern zu wollen, muss hier sicherlich auch Charcot genannt werden, der die Wertigkeit des Tremors neben den weiteren Symptomen der Erkrankung – Bewegungsverarmung, Rigor und Haltungsinstabilität - hinsichtlich der Diagnosestellung neu ordnete und so auch die bis heute gültigen Kardinalsymptome definierte.² Wenn auch die äußerst detaillierten Beschreibungen der motorischen Symptome das augenscheinliche Krankheitsbild prägen, so sind es heute auch die nicht-motorischen Symptome der Erkrankung (z.B. Depression, Parkinson Demenz,) und therapieassoziierten Veränderungen (motorische Komplikationen, wearing-off, Dyskinesien), welche vor allem im fortgeschrittenen Krankheitsstadien und somit im höheren Lebensalter immanent werden und deren frühzeitiges Erkennen, Einleitung einer adäquaten Therapie und soziale Hilfestellung und Versorgung der betroffenen

¹ Parkinson J, An essay on the shaking palsy, London: Sherwood Neely and Jones, 1817

² Goetz CG, Charcot on Parkinsonism, Mov.Disord.1986;1:27-32

Menschen eine medizinisch, menschlich-soziale aber auch ökonomische Herausforderung darstellen.

IPS ist heute, neben Primäres Parkinson Syndrom (ICD10) und Morbus Parkinson die gebräuchliche Bezeichnung im deutschsprachigen Raum, um eine terminologische Abgrenzung zu anderen Erkrankungen mit Parkinsonismus und Parkinsonsyndromen zu schaffen.

Epidemiologie und Demographie:

Das idiopathische Parkinsonsyndrom ist nach dem Morbus Alzheimer die zweithäufigste neurodegenerativen Erkrankung und neben dem Essentiellen Tremor die häufigste Bewegungsstörung im Alter.

Epidemiologische Aussagen hinsichtlich der Prävalenz des Morbus Parkinson gestalten sich entsprechend der vorliegenden Studienlage und Untersuchungen äußerst schwierig. So finden sich je nach methodischem Vorgehen deutlich differierende Prävalenz-Raten. Im Wesentlichen muss hier aber in Länder westlicher Prägung von einer Zahl zwischen 102 und 190 pro 100000 Einwohner ausgegangen werden. Das bedeutet für Österreich somit ein mittleres Patientengut von etwa 12.000 Menschen – inoffiziellen Schätzungen nach dürfte die Zahl bei etwa 20000 Patienten liegen (Volc,ÖÄZ, 6/2008), exakte Zahlen sind nicht dokumentiert.

Für die über 65 jährigen wird von einer Prävalenz von ca. 2% ausgegangen.³ Entsprechend der demografischen Entwicklungen muss hier mit einer deutlichen

³ Prevalence of parkinsonism and Parkinson's disease in Europe; the Europarkinson Collaborativ Study.European Community Concerted Action on the Epidemiology of Parkinson's disease. de Rijk MC J Neurol Neurosurg Psychiatry 1997;62:10-15

absoluten Zunahme der geriatrischen Patienten mit der Diagnose eines IPS gerechnet werden und erfordert somit besondere Beachtung hinsichtlich nationaler gesundheitsökonomischer Planung.

Mortalität

Zur Mortalität liegen eine Vielzahl an Studien vor, oftmals mit nur kleiner Patientenzahl und kurzem Beobachtungszeitraum. Die Ergebnisse weisen eine große Streubreite auf, von bis zu 3fach erhöhter Mortalität und Studien die keinen signifikanten Einfluss auf die Mortalitätsrate zeigen konnten. Eine Erklärung für diese Heterogenität ist möglicherweise in diagnostischen Unklarheiten und im Studiendesign zu suchen.⁴

Eine rezente Studie der Neurologischen Universitätsklinik Innsbruck mit einer Beobachtungszeit über 20 Jahre (1984-2004) zeigte bis nach 10 Jahre bestehender Krankheitsdauer keine signifikanten Unterschiede der Lebenserwartung im Vergleich zur Kontrollpopulation, wohl aber einen mäßigen Anstieg der Mortalität im weiteren Krankheitsverlauf . Männliches Geschlecht, Gangstörung, fehlender Tremor und symmetrisch ausgebildete Symptomatik waren hier als Risikofaktoren mit einer verminderten Lebenserwartung assoziiert.⁵

⁴ Herlofson K, Lie SA, Arslan D, Larsen JP, Mortality and Parkinson´s Disease. A community based study. Neurology 2004;62;937-942

⁵ Diem-Zangerl A, Poewe W et.al Mortality in Parkinson´s Disease: A 20-Year Follow-Up Study Mov Disord 2009, 24, 6, pp819-825

Definition und Diagnose

Die Diagnose des IPS basiert in erster Linie auf Anamnese und Klinik, entsprechend anerkannter Diagnosekriterien (Hughes et al.1992; Gelb et al. 1999; Leitlinien DGN 2003) und typischen Symptomkonstellationen. Labortypische Veränderungen, spezifische Biomarker oder verlässliche Veränderungen in der cerebralen Bildgebung (CCT, MRT) können hier nur zum Ausschluss einer anderen Erkrankungsätiologie herangezogen werden. Das IPS ist eine Entität die sich klinisch entsprechend der gewählten spezifischen Ein- und Ausschlusskriterien gut von anderen Parkinsonsyndromen differenzieren lässt. (siehe Tab 1⁶+ Tab 2⁷).

Tabelle 1

UK PARKINSON'S DISEASE SOCIETY BRAIN BANK CLINICAL DIAGNOSTIC CRITERIA

Step 1. Diagnosis of Parkinsonian Syndrome

- Bradykinesia
- At least one of the following
 - Muscular rigidity
 - 4-6 Hz rest tremor
 - postural instability not caused by primary visual, vestibular, cerebellar, or proprioceptive dysfunction

Step 2 Exclusion criteria for Parkinson's disease

- history of repeated strokes with stepwise progression of parkinsonian features
- history of repeated head injury
- history of definite encephalitis
- oculogyric crises
- neuroleptic treatment at onset of symptoms
- more than one affected relative
- sustained remission
- strictly unilateral features after 3 years
- supranuclear gaze palsy
- cerebellar signs
- early severe autonomic involvement
- early severe dementia with disturbances of memory, language, and praxis
- Babinski sign
- presence of cerebral tumor or communication hydrocephalus on imaging study
- negative response to large doses of levodopa in absence of malabsorption
- MPTP exposure

Step 3 supportive prospective positive criteria for Parkinson's disease

Three or more required for diagnosis of definite Parkinson's disease in combination with step one

- Unilateral onset
- Rest tremor present
- Progressive disorder
- Persistent asymmetry affecting side of onset most
- Excellent response (70-100%) to levodopa
- Severe levodopa-induced chorea
- Levodopa response for 5 years or more
- Clinical course of ten years or more

⁶ Hughes AJ, Daniel SE, Kilford L, Lees AJ. Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease. A clinico-pathological study of 100 cases. JNNP 1992;55:181-184.

⁷ Gelb Dj, Oliver E, Gilman S Diagnostic criteria for Parkinson's disease. Arch Neurol 1999; 56:33-9

Tabelle 2

Criteria of diagnosis of Parkinson disease (Gelb et al, 1999) commissioned and supported by the Advisory Council of the National Institute of Neurological Disorders and Stroke, US National Institutes of Health.

Grouping of clinical features of Parkinson's disease according to diagnostic utility

GROUP A: Features characteristic of Parkinson disease

- Resting tremor
- Bradykinesia
- Rigidity
- Asymmetric onset

GROUP B: Features suggestive of alternative diagnoses

- Features unusual early in the clinical course
- Prominent postural instability in the first 3 years after symptom onset
- Freezing phenomena in the first 3 years
- Hallucinations unrelated to medications in the first 3 years
- Dementia preceding motor symptoms or in the first year
- Supranuclear gaze palsy (other than restriction of upward gaze) or slowing of vertical saccades
- Severe, symptomatic dysautonomia unrelated to medications
- Documentation of a condition known to produce Parkinsonism and plausibly connected to the patient's symptoms (such as suitably located focal brain lesions or neuroleptic use within the past 6 months)

Criteria for **POSSIBLE (mögliche)** diagnosis of Parkinson's disease

At least 2 of the 4 features in Group A are present; at least 1 of these is tremor or bradykinesia

And either:

- none of the features in Group B is present
- or symptoms have been present for less than 3 years, and none of the features in Group B is present to date

And either:

- substantial and sustained response to levodopa or a dopamine agonist has been documented
- or patient has not had an adequate trial of levodopa or dopamine agonist

Criteria for **PROBABLE (wahrscheinliche)** diagnosis of Parkinson's disease

At least 3 of the 4 features in Group A are present

And none of the features in Group B is present (note: symptom duration of at least 3 years is needed to meet this requirement)

And substantial and sustained response to levodopa or a dopamine agonist has been documented

Criteria for **DEFINITE** diagnosis of Parkinson's disease

All criteria for POSSIBLE Parkinson disease are met

And histopathological confirmation of the diagnosis is obtained at autopsy

Das eindeutige Ansprechen auf L-Dopa oder Dopamin-Agonisten ist ein wesentliches diagnostisches Kriterium für das Vorliegen eines IPS.⁸

Oftmals ist jedoch trotz sorgfältiger Abklärung eine Abgrenzung zu atypischen Parkinsonsyndromen vor allem in der Frühphase der Erkrankung schwierig. Eine elegante und kostengünstige Methode stellt die transcranielle-sonografische Untersuchung der Substantia nigra im Mittelhirn dar und liefert bei einer großen

⁸ Hughes AJ, Ben-Shlomo Y, Daniel SE, Lees AJ. What features improve the accuracy of clinical diagnosis in Parkinson's disease: a clinicopathologic study. *Neurology*. 1992 Jun;42(6):1142-6. Erratum in: *Neurology* 1992 Jul;42(7):1436

Anzahl der Patienten verlässliche Befunde (Hyperechogenität).⁹ Diese Methode erfordert allerdings ein ausreichendes craniales Schallfenster und profunde Erfahrung des Untersuchers, weswegen sie meist als Routineuntersuchung nicht zur Anwendung kommt.

In ausgewählten Zentren mit der Möglichkeit einer nuklearmedizinischen Abklärung kann hier auch der Dopamin-Transporter SPECT (DAT), in speziellen Fragestellungen auch der IBZM-SPECT, wertvolle Hilfestellung in der Diagnose leisten.^{10 11 12}

Neuropathologisch definiert sich das IPS durch eine substantielle Degeneration von dopaminergen Neuronen in der Substantia nigra pars compacta mit Gliose und Bildung intracellulärer Einschlusskörper (Levy-body).

Therapie und deren Besonderheit im Alter

Die Therapie des IPS stellt im Alter eine besondere Herausforderung dar, da die in der Frühphase der Erkrankung bestehenden motorischen Symptome und deren gutes Ansprechen auf eine dopaminerge Ersatztherapie und der damit erzielten stabilen Krankheitsphase („Honeymoon-Periode“) durch die weitere Progression der Erkrankung mit Übergreifen der neurodegenerativen Prozesse auch auf nicht-

⁹ Berg D, Godau J, Walter U. Transcranial sonography in movement disorders. *Lancet Neurol.* 2008 Nov;7(11):1044-55

¹⁰ Seibyl JP, Marek KL, Quinlan D, Sheff K, Zoghbi S, Zea-Ponce Y, Baldwin RM, Fussell B, Smith EO, Charney DS, et al. Decreased single-photon emission computed tomographic [123I]beta-CIT striatal uptake correlates with symptom severity in Parkinson's disease. *Ann Neurol.* 1995 Oct;38(4):589-98

¹¹ Asenbaum S, Brücke T, Pirker W, Podreka I, Angelberger P, Wenger S, Wöber C, Müller C, Deecke L. Imaging of dopamine transporters with iodine-123-beta-CIT and SPECT in Parkinson's disease. *J Nucl Med.* 1997 Jan;38(1):1-6.

¹² Marek KL, Seibyl JP, Zoghbi SS, Zea-Ponce Y, Baldwin RM, Fussell B, Charney DS, van Dyck C, Hoffer PB, Innis RP. [123I] beta-CIT/SPECT imaging demonstrates bilateral loss of dopamine transporters in hemi-Parkinson's disease. *Neurology.* 1996 Jan;46(1):231-7.

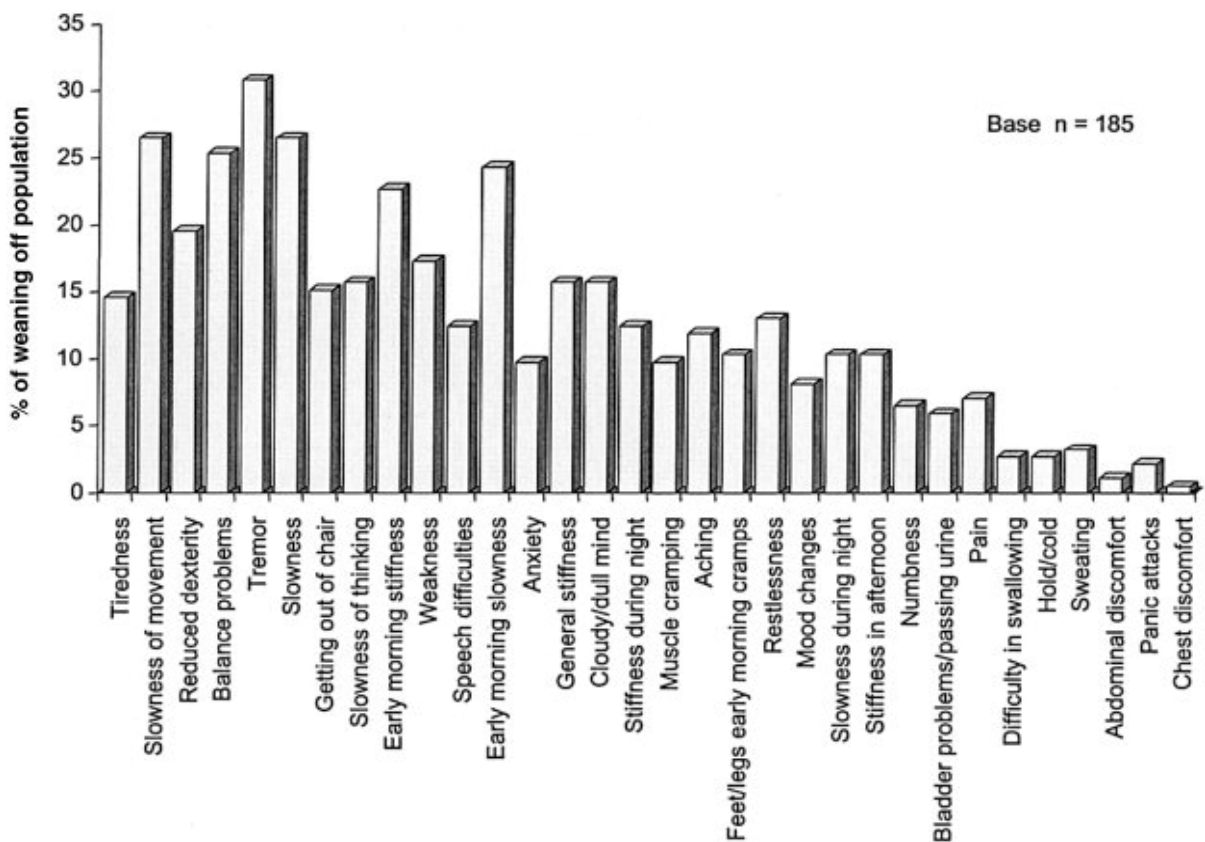
dopaminerge Systeme bestimmt wird. Klinisch ist dieser Übergang in die Phase des fortgeschrittenen IPS durch ein vermindertes Ansprechen auf die etablierte dopaminerge Parkinsonmedikation mit nicht-motorischen Symptomen wie neuropsychiatrischen Problemen, autonome Störungen, Gleichgewichtsstörungen, Dysarthrie, Dysphagie aber auch motorischen Komplikationen (Dyskinesien, Fluktuationen) gekennzeichnet.

Nach wie vor stellt L-Dopa, nach nunmehr ca 40jährigem klinischem Einsatz, den „Goldstandard“ in der Parkinsontherapie dar – auch hinsichtlich seiner guten Verträglichkeit und geringem Interaktionspotential mit anderer Medikation beim polymorbiden alten Patienten mit fortgeschrittenem Stadium des IPS. Eine chronische L-Dopa-Therapie ist jedoch limitiert durch die Entwicklung motorischer Komplikationen. Typischerweise manifestieren sich diese erstmals in einem vom Patienten merkbaren Wirkungsverlust mit Off-Symptomen gegen Ende des Dosierungsintervalls. Man spricht hier von „Wearing-Off“, die häufigste und früheste Form einer Wirkungsschwankung und das typische Bild einer On-Off-Fluktuation. Hierbei können die Off-Symptome sowohl von motorischen als auch nicht-motorischen Charakter sein, wobei letztere, da auch vom Patienten oft nicht klar zuzuordnen, nicht übersehen werden dürfen und anamnestisch aktiv erfragt werden sollten. Hilfreich erscheint hier auch ein besonders praxistauglicher und zum Screening geeigneter modifizierter Fragebogen, welcher die neun wichtigsten praediktiven Symptome des Wearing-Off erfasst: „Wearing-Off Patient Questionair – WOPQ-9“¹³ (abgefragt werden: Zittern, Langsamkeit der Bewegungen, Stimmungsschwankungen, allgemeine Steifigkeit, Schmerzzustände, eingeschränkte

¹³ Stacy M, Bowron A, Guttman M, Hauser R, Hughes K, Larsen JP, LeWitt P, Oertel W, Quinn N, Sethi K, Stocchi F. Identification of motor and nonmotor wearing-off in Parkinson's disease: comparison of a patient questionnaire versus a clinician assessment. *Mov Disord.* 2005 Jun;20(6):726-33.

Geschicklichkeit, Langsamkeit im Denken, Angst oder Panikattacken, Muskelkrämpfe). Weiter ist es von Vorteil in der länger zeitlichen Beurteilung ein „Parkinson-Tagebuch“ (On-Off-Kalender) führen zu lassen. Selbstverständlich ist hier auch die Unified Parkinson's Disease Rating-Skala (MDS-UPDRS I-IV)¹⁴ als Instrument der Verlaufsbeurteilung durch den Arzt regelmäßig einzusetzen.

Im Off werden von den Patienten als besonders störende Symptome Tremor und Gleichgewichtsstörungen angegeben, gefolgt von Müdigkeit. Einen guten Überblick über die Häufigkeit aller Wearing-Off-Symptome gibt nachfolgende grafische Zusammenstellung (Stacy et al.2005)¹³ Hier zeigt sich die Vielfalt und Komplexität der motorischen und nicht-motorischen Symptome mit denen die Patienten konfrontiert sind.



¹⁴ Movement Disorder Society UPDRS Revision Task Force. Movement Disorder Society-sponsored revision of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS): scale presentation and clinimetric testing results. *Mov Disord.* 2008 Nov 15;23(15):2129-70

Mit zunehmender Erkrankungsdauer zeigen sich neben der kürzeren Wirkungsdauer einer Medikamentendosis auch weitere Effekte wie ein unzuverlässiger oder verzögerter Wirkungseintritt („Delayed-On“) oder ausbleibender Wirkeffekt („No-On“), aber auch die, subjektiv oft wesentlich belastenderen, nicht vorhersehbaren Fluktuationen („Random-Off“).

Ein Teil der Parkinson Patienten entwickelt unfreiwillige Bewegungen (überwiegend choreatiforme Bewegungselemente) sogenannte Dyskinesien, hier werden Raten zwischen 30-80% oder bei frühem Krankheitsbeginn vereinzelt noch höher beschrieben.^{15 16} Diese können sowohl im On als so genannte „biphasische“ oder „peak-dose“ Dyskinesien aber auch im Off (nicht selten morgendlich) beobachtet werden, wo sie vor allem in Form schmerzhafter Dystonien auftreten. Randomisierte doppelblinde L-dopa-kontrollierte Studien mit verschiedenen Dopaminagonisten als initiale Monotherapie zeigten bereits nach 2-jähriger Exposition gegenüber L-Dopa bis zu 30% der Patienten die motorische Komplikationen entwickelten¹⁷ und nach 5-jähriger Therapiedauer einen Anstieg auf ca. 50% zeigte.¹⁸

Die pathophysiologischen Mechanismen die hinter dem Wearing-Off-Phänomen, den Dyskinesien und Wirkungsschwankungen stehen sind erst teilweise bekannt und noch Thema zahlreicher Grundlagenforschung. Eine Abhängigkeit dürfte jedoch zur Dosis der dopaminergen Medikation, dem Dosierungsintervall und der Art der

¹⁵ Lees AJ, Katzenschlager R, Head J, Ben-Shlomo Y Ten-year follow-up of three different initial treatments in de-novo PD: a randomized trial. *Neurology*. 2001 Nov 13;57(9):1687-94.

¹⁶ Ahlskog JE, Muenter MD. Frequency of levodopa-related dyskinesias and motor fluctuations as estimated from the cumulative literature. *Mov Disord*. 2001 May;16(3):448-58.

¹⁷ Parkinson Study Group, A randomized controlled trial comparing pramipexol with levodopa in early Parkinson's disease: design and methods of the CALM-PD study. *Clin. Neuropharmacol*. 2000;23:34-44

¹⁸ Rascol et al. A five-year study of the incidence of dyskinesia in patients with early Parkinson's disease who were treated with ropinirole or levodopa *N Engl J Med* 2000;342:1484-91

verwendeten Substanz (Halbwertszeit) bestehen und mit einer unphysiologischen pulsatilen Stimulation der Dopamin-Rezeptoren in Verbindung stehen.^{19 20} Ebenso dürfte die Gesamtdosis von L-Dopa und die Progredienz des Neuronenverlustes eine Rolle spielen und eine längere Halbwertszeit der dopaminergen Wirksubstanz von Vorteil sein.²¹ Diese Erkenntnisse haben einen wesentlichen Einfluss auf die heute zur Verfügung stehenden therapeutischen Strategien mit denen versucht werden sollte möglichst frühzeitig Komplikationen in der Behandlung des IPS zu begegnen.

Insgesamt haben wir heute eine breite Palette antiparkinson-wirkender Medikation zur Verfügung deren ausgewogene und problemorientierte Konzentrierung sinnvoll zur Vermeidung bzw. zur Behandlung aufgetretener Komplikationen im fortgeschrittenen Stadium des IPS und hier meist beim alten Menschen eingesetzt werden kann. Meist kann im fortgeschrittenen Stadium der Erkrankung nicht auf L-Dopa verzichtet werden aber durch Erhöhung der Einnahmefrequenz und/oder Dosis sowie durch Zugabe eines COMT-Hemmers (Entacapone, Tolcapone) oder MAO-B Hemmers (Selegelin, Rasagelin), Kombination mit oralen oder transdermalen Dopamin-Agonisten (auch in retardierter Form z.B. Ropinirol) kann hier über längere Zeit weiterhin ein stabiles Zustandsbild erzielt werden. Der Einsatz von retardierten Levodopa-Spezialitäten hat hierbei, mit Ausnahme weniger Indikationen (nächtliche Akinesie), keine Verbesserung gezeigt und ist nicht sinnvoll.²²

Hinsichtlich der Wearing-Off-Problematik unter L-Dopa-Therapie gehen die Empfehlungen (Consensus ÖPG, 2006) dahin, eine Erhöhung der Dosisfrequenz als

¹⁹ Obeso JA, Rodriguez-Oroz MC, Chana P, Lera G, Rodriguez M, Olanow CW The evolution and origin of motor complications in Parkinson's disease. *Neurology*. 2000;55(11 Suppl 4):S13-20; discussion S21-3. Review.

²⁰ Olanow CW et al. Levodopa in the treatment of Parkinson's disease: current controversies. *Mov Disord*. 2004 Sep;19(9):997-1005.

²¹ Rascol O Medical treatment of levodopa-induced dyskinesias. *Ann Neurol*. 2000 Apr;47(4 Suppl 1):S179-88. Review

²² Poewe WH, Lees AJ, Stern GM. Treatment of motor fluctuations in Parkinson's disease with an oral sustained-release preparation of L-dopa: clinical and pharmacokinetic observations. *Clin Neuropharmacol*. 1986;9(5):430-9

ersten Schritt zu vollziehen und ggf eine Anpassung der Einzeldosis vorzunehmen. Eine Erweiterung der Therapie durch Zugabe eines COMT-Hemmers oder eines MAO-B-Hemmers ist einzeln oder auch in Kombination möglich. Ebenso empfiehlt sich eine Therapieerweiterung durch einen nicht-ergolinen Dopamin-Agonisten, sofern dieser nicht bereits frühzeitig etabliert wurde. Hier sind etwaige Kontraindikationen hinsichtlich psychiatrischer Auffälligkeiten zu berücksichtigen und der Patient auf mögliche UAW wie erhöhte Tagesmüdigkeit oder orthostatische Symptome hinzuweisen. Ein morgendliches „Delayed-On“ oder unvorhersehbares OFF kann durch eine zusätzliche Gabe von rasch wirksamem löslichem L-Dopa begegnet werden. Als Rescue-Option hat sich auch die bedarfsweise subcutane Injektion von Apomorphin etabliert (rascher Wirkungseintritt – nur kurze Wirkdauer) – diese erfordert jedoch eine vorherige genaue Indikationsstellung und Dosisfindung durch den Facharzt.²³

Auch eine Steigerung der enteralen L-Dopa Absorption durch zeitlich abgesetzte Einnahme zur (v.a. proteinreichen) Ernährung ist anzuraten – am Besten eine Stunde vor der jeweiligen Mahlzeit. Dies ist auch bei eventueller Sondenernährung (PEG-Sonde, peri-oder postoperative Nasogastral-Sonde) zu beachten. Auch andere Medikamente (z.B. Antacida, Anticholinergika, etc.) können die Aufnahme beeinträchtigen. Eine positive Beeinflussung der Magenentleerung, da die Resorption von L-Dopa vorwiegend im Duodenum und proximalen Jejunum stattfindet, ist sinnvoll - Domperidon hat sich hier klinisch am besten bewährt.

²³ Consensus-Statement Morbus Parkinson und Wearing-Off, Früherkennung und optimale Therapie, ÖÄZ u. ÖPG, 4/2006

Amantadin hat gegenwärtig in der Behandlung des IPS an Bedeutung verloren, findet jedoch in der Therapie der Dyskinesien seinen Platz ²⁴ (direkt antidyskinetisch, nur milde Anti-Parkinson Wirkung). Umsicht ist hier jedenfalls bei psychiatrisch auffälligen Patienten zu bewahren und der unkritische Einsatz, auf Grund dessen delirogenverstärkenden Potentials, v.a. beim alten und akut erkrankten Patienten, unbedingt zu vermeiden.

Bei unter oralen Behandlungskonzepten therapierefraktären Patienten mit ausgeprägten Wirkungsfluktuationen und motorischen Komplikationen besteht die Möglichkeit kontinuierlicher parenteraler Therapieformen. Einerseits die permanente Verabreichung von L-Dopa über eine percutane Duodenalsonde²⁵ (Duodopa) zum Anderen die Möglichkeit Apomorphin subcutan über ein spezielles Pumpensystem (ApoGO) kontinuierlich während des Tages zu applizieren.²⁶ Apomorphin weist als potentester Dopamin-Agonist eine vergleichbare Wirksamkeit gegenüber L-Dopa auf. Auf Grund der nur kurzen Halbwertszeit ist hier allerdings eine kontinuierliche subcutane Applikation erforderlich. Nebenwirkungen finden sich hier vor allem in Form von Übelkeit und lokalen subkutan-nodulären Effloreszenzen im Bereich der Applikationsstelle.

²⁴ Lüglinger E, Wenning GK, Bosch S, Poewe W Beneficial effects of amantadine on L-Dopa induced dyskinesias in Parkinson's disease *Mov disord* 2000;15:873-8

²⁵ Nyholm D, Askmark H, Gomes-Trolin C, Knutson T, Lennernäs H, Nyström C, Aquilonius SM. Optimizing levodopa pharmacokinetics: intestinal infusion versus oral sustained-release tablets. *Clin Neuropharmacol*. 2003 May-Jun;26(3):156-63.

²⁶ Katzenschlager R, Hughes A, Evans A, Manson AJ, Hoffman M, Swinn L, Watt H, Bhatia K, Quinn N, Lees AJ. Continuous subcutaneous apomorphine therapy improves dyskinesias in Parkinson's disease: a prospective study using single-dose challenges. *Mov Disord*. 2005 Feb;20(2):151-7.

Alle therapeutisch ergriffenen Maßnahmen sollten rechtzeitig und altersgerecht begonnen werden mit der Zielsetzung die motorischen, autonomen, psychiatrischen und kommunikativen Symptome soweit unter Kontrolle zu halten, sodass dem Patient ein größtmögliches Maß an Autonomie in den ADL und soziale Kompetenz erhalten bleibt und damit eine adäquate Lebensqualität mit Verhinderung der Pflegebedürftigkeit und Vermeidung der dadurch begünstigter sekundärer Begleiterkrankungen im Alter erzielt werden kann.

Parkinson Demenz

Ist James Parkinson 1817 noch davon ausgegangen das kognitive Einbußen bei den betroffenen Patienten ausbleiben würden, geht man heute davon aus, dass durchschnittlich 40% der an einem IPS erkrankten Patienten im Verlauf eine Demenz entwickeln, wobei die Prävalenz mit zunehmenden Alter deutlich ansteigt. Das Durchschnittsalter liegt bei ca 72 Jahren. Das Risiko eine Demenz zu entwickeln ist etwa 3-6fach höher als in der Allgemeinbevölkerung. Für Österreich bedeutet dies, das ca. 7000-8000 Patienten an einer Parkinson-assoziierten Demenz leiden. Umso wichtiger erscheint es frühzeitig die Diagnose zu stellen und entsprechende therapeutische Maßnahmen einzuleiten. Oftmals erschweren jedoch die motorische Behinderung, eine bestehende depressive Störung, iatrogen erzeugte medikamentöse Effekte, kognitive Fluktuationen u.a. Komorbiditäten eine sichere Diagnose. Gekennzeichnet ist die Parkinson Demenz [PD] vorrangig durch frontal exekutive Funktionsstörungen, Verlangsamung kognitiver Prozesse (Bradyphrenie), Gedächtnis-, Verhaltens- und Antriebsstörungen. Patienten mit PD weisen im Test v.a. Defizite im Bereich der Wortflüssigkeit und konstruktiven Praxis auf und zeigen

im Verlauf Veränderungen der Persönlichkeit, der Aufmerksamkeit und des psychomotorischen Tempos.

Auf jeden Fall sollte mittels eines Basisassessments, mit ausführlicher Anamnese (Eigen-und Fremdanamnese, ATL, tageszeitliche Schwankungen, nächtliche Symptomatik, Halluzinationen), MMSE, Uhrentest, klinisch neuro-psychiatrischer Untersuchung sowie erweiterter Labordiagnostik und cerebraler Bildgebung etwaige andere Ursachen ausgeschlossen werden. Bei Unklarheiten stehen hier zahlreiche neuropsychologische Testbatterien (ADAS-cog, Neuropsychiatrisches Inventar, Depressionsskalen, ADCS-ADL) zur Verfügung.

Als Risikofaktoren zur Entstehung einer PD erweisen sich ein höheres Lebensalter zu Beginn der Erkrankung, Demenz in der Familienanamnese, eine symmetrisch, axial betonte Symptomatik (Akinese, Rigor) und frühzeitig produktiv-psychiatrische Symptome, sowie ein rasch progredienter schwerer Krankheitsverlauf²⁷. Ein Tremor dürfte prognostisch günstig zu werten sein.

Eine produktiv-psychotische Symptomatik mit Verwirrheitszuständen, (meist visuellen) Halluzinationen und Wahnvorstellungen im Krankheitsverlauf müssen differentialdiagnostisch jedoch immer auch als Begleitphänomen eines Infektes, Störung des Wasser und Elektrolythaushaltes, iatrogen medikamentös, perioperativ oder auch im Zusammenhang mit der jeweiligen dopaminergen Therapie gesehen und zuvor ausgeschlossen bzw. saniert werden.^{28 29} Hinsichtlich letzterem ist hier sicherlich auch das Dopamin-Dysregulationssyndrom zu erwähnen welches in Form

²⁷ Levy G, Schupf N, Tang MX et al Combined effect of age and severity on the risk of dementia in Parkinson's Disease Ann Neurol 2002; 51:722-729

²⁸ Goetz CG, Vogel C, Tanner CM, Stebbins GT. Early dopaminergic drug-induced hallucinations in parkinsonian patients. Neurology. 1998 Sep;51(3):811-4.

²⁹ Fénelon G, Alves G Epidemiology of psychosis in Parkinson's disease J Neurol Sci. 2009 Sep 7

einer schweren psychotischen Entgleisung unbedingt erkannt und entsprechend psychiatrisch behandelt werden muss.³⁰

Therapeutisch steht heute der Cholinesterase-Hemmer Rivastigmin in oraler (seit 2006) und transdermaler Form zur Behandlung bei IPS mit assoziierter Demenz zur Verfügung.³¹ Cholinesterase Hemmer sind bei kognitiven und nicht kognitiven Demenzsymptomen sowie Störungen des Affektes und Verhaltens wirksam. Alternativen bezüglich letzterem sind hier nur begrenzt vorhanden, da sie entsprechend ihrem Wirkprofil zu einer Verschlechterung des Parkinsonsyndroms führen. Psychotische Episoden können den Einsatz von „nicht“ oder weniger Parkinsoninduzierenden Neuroleptika Clozapin oder Quetiapin erfordern.

Neben den bisher angeführten motorischen und nicht motorischen Symptomen des IPS sind vor allem beim alten Menschen noch eine Vielzahl weiterer assoziierter Symptome und Störungen zu beachten (Autonome Störungen: Blasenstörungen mit v.a. Nykturie und vermehrtem Harndrang, Sexualfunktionsstörungen, Gastrointestinale Störungen durch die geänderte Magen-Darm-Motilität, Sialorrhoe vorwiegend durch einen unzureichenden Schluckakt, Orthostatische Regulationsstörung, Schlafstörungen und exzessive Tagesmüdigkeit, sowie besonders wichtig die Depression als bedeutendes nicht motorisches Symptom) und entsprechend therapeutisch zu begegnen und nach Bedarf dem jeweiligen Facharzt vorzustellen, da besonders im Alter das IPS ein multidisziplinäres fachübergreifendes Krankheitsbild darstellt und hinsichtlich einer zu erreichenden guten Lebensqualität

³⁰ Fenu S, Wardas J, Morelli M. Impulse control disorders and dopamine dysregulation syndrome associated with dopamine agonist therapy in Parkinson's disease. Behav Pharmacol. 2009 Sep;20(5-6):363-79.

³¹ Emre et al. Rivastigmine for dementia associated with Parkinson's disease N Engl J Med 351:2509-2518

und lang anhaltender Autonomie des Patienten großer gemeinsamer Anstrengung bedarf.

Literatur:

1. ¹ Parkinson J, An essay on the shaking palsy, London: Sherwood Neely and Jones, 1817
2. ¹ Goetz CG, Charcot on Parkinsonism, *Mov. Disord.* 1986;1:27-32
3. ¹ Prevalence of parkinsonism and Parkinson's disease in Europe; the Europarkinson Collaborativ Study. European Community Concerted Action on the Epidemiology of Parkinson's disease. de Rijk MC *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1997;62:10-15
4. ¹ Herlofson K, Lie SA, Arsland D, Larsen JP, Mortality and Parkinson's Disease. A community based study. *Neurology* 2004;62:937-942
5. ¹ Diem-Zangerl A, Poewe W et.al Mortality in Parkinson's Disease: A 20-Year Follow-Up Study *Mov Disord* 2009, 24, 6, pp819-825
6. ¹ Hughes AJ, Daniel SE, Kilford L, Lees AJ. Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease. A clinico-pathological study of 100 cases. *JNNP* 1992;55:181-184.
7. ¹ Gelb Dj, Oliver E, Gilman S Diagnostic criteria for Parkinson's disease. *Arch Neurol* 1999; 56:33-9
8. ¹ Hughes AJ, Ben-Shlomo Y, Daniel SE, Lees AJ. What features improve the accuracy of clinical diagnosis in Parkinson's disease: a clinicopathologic study. *Neurology*. 1992 Jun;42(6):1142-6. Erratum in: *Neurology* 1992 Jul;42(7):1436
9. ¹ Berg D, Godau J, Walter U. Transcranial sonography in movement disorders. *Lancet Neurol*. 2008 Nov;7(11):1044-55
10. ¹ Seibyl JP, Marek KL, Quinlan D, Sheff K, Zoghbi S, Zea-Ponce Y, Baldwin RM, Fussell B, Smith EO, Charney DS, et al. Decreased single-photon emission computed tomographic [123I]beta-CIT striatal uptake correlates with symptom severity in Parkinson's disease. *Ann Neurol*. 1995 Oct;38(4):589-98
11. ¹ Asenbaum S, Brücke T, Pirker W, Podreka I, Angelberger P, Wenger S, Wöber C, Müller C, Deecke L. Imaging of dopamine transporters with iodine-123-beta-CIT and SPECT in Parkinson's disease. *J Nucl Med*. 1997 Jan;38(1):1-6.
12. ¹ Marek KL, Seibyl JP, Zoghbi SS, Zea-Ponce Y, Baldwin RM, Fussell B, Charney DS, van Dyck C, Hoffer PB, Innis RP. [123I] beta-CIT/SPECT imaging demonstrates bilateral loss of dopamine transporters in hemi-Parkinson's disease. *Neurology*. 1996 Jan;46(1):231-7.
13. ¹ Stacy M, Bowron A, Guttman M, Hauser R, Hughes K, Larsen JP, LeWitt P, Oertel W, Quinn N, Sethi K, Stocchi F. Identification of motor and nonmotor wearing-off in Parkinson's disease: comparison of a patient questionnaire versus a clinician assessment. *Mov Disord*. 2005 Jun;20(6):726-33.
14. ¹ Movement Disorder Society UPDRS Revision Task Force. Movement Disorder Society-sponsored revision of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS): scale presentation and clinimetric testing results. *Mov Disord*. 2008 Nov 15;23(15):2129-70
15. ¹ Lees AJ, Katzenschlager R, Head J, Ben-Shlomo Y Ten-year follow-up of three different initial treatments in de-novo PD: a randomized trial. *Neurology*. 2001 Nov 13;57(9):1687-94.
16. ¹ Ahlskog JE, Muentner MD. Frequency of levodopa-related dyskinesias and motor fluctuations as estimated from the cumulative literature. *Mov Disord*. 2001 May;16(3):448-58.
17. ¹ Parkinson Study Group, A randomized controlled trial comparing pramipexol with levodopa in early Parkinson's disease: design and methods of the CALM-PD study. *Clin. Neuropharmacol*. 2000;23:34-44
18. ¹ Rascol et al. A five-year study of the incidence of dyskinesia in patients with early Parkinson's disease who were treated with ropinirole or levodopa *N Engl J Med* 2000;342:1484-91
19. ¹ Obeso JA, Rodriguez-Oroz MC, Chana P, Lera G, Rodriguez M, Olanow CW The evolution and origin of motor complications in Parkinson's disease. *Neurology*. 2000;55(11 Suppl 4):S13-20; discussion S21-3. Review.
20. ¹ Olanow CW et al. Levodopa in the treatment of Parkinson's disease: current controversies. *Mov Disord*. 2004 Sep;19(9):997-1005.

21. ¹ Rascol O Medical treatment of levodopa-induced dyskinesias. *Ann Neurol.* 2000 Apr;47(4 Suppl 1):S179-88. Review
22. ¹ Poewe WH, Lees AJ, Stern GM. Treatment of motor fluctuations in Parkinson's disease with an oral sustained-release preparation of L-dopa: clinical and pharmacokinetic observations. *Clin Neuropharmacol.* 1986;9(5):430-9
23. ¹ Consensus-Statement Morbus Parkinson und Wearing-Off, Früherkennung und optimale Therapie, ÖÄZ u. ÖPG, 4/2006
24. ¹ Luginger E, Wenning GK, Bosch S, Poewe W Beneficial effects of amantadine on L-Dopa induced dyskinesias in Parkinson's disease *Mov disord* 2000;15:873-8
25. ¹ Nyholm D, Askmark H, Gomes-Trolin C, Knutson T, Lennernäs H, Nyström C, Aquilonius SM. Optimizing levodopa pharmacokinetics: intestinal infusion versus oral sustained-release tablets. *Clin Neuropharmacol.* 2003 May-Jun;26(3):156-63.
26. ¹ Katzenschlager R, Hughes A, Evans A, Manson AJ, Hoffman M, Swinn L, Watt H, Bhatia K, Quinn N, Lees AJ. Continuous subcutaneous apomorphine therapy improves dyskinesias in Parkinson's disease: a prospective study using single-dose challenges. *Mov Disord.* 2005 Feb;20(2):151-7.
27. ¹ Levy G, Schupf N, Tang MX et al Combined effect of age and severity on the risk of dementia in Parkinson's Disease *Ann Neurol* 2002; 51:722-729
28. ¹ Goetz CG, Vogel C, Tanner CM, Stebbins GT. Early dopaminergic drug-induced hallucinations in parkinsonian patients. *Neurology.* 1998 Sep;51(3):811-4.
29. ¹ Fénelon G, Alves G Epidemiology of psychosis in Parkinson's disease *J Neurol Sci.* 2009 Sep 7
30. ¹ Fenu S, Wardas J, Morelli M. Impulse control disorders and dopamine dysregulation syndrome associated with dopamine agonist therapy in Parkinson's disease. *Behav Pharmacol.* 2009 Sep;20(5-6):363-79.
31. ¹ Emre et al. Rivastigmine for dementia associated with Parkinson's disease *N Engl J Med* 351:2509-2518