

# Pharmakotherapie bei Demenz mit Lewy-Körperchen und Parkinsondemenz

## Gemeinsamkeiten und Unterschiede

Lutz M. Drach, Schwerin

Die Parkinsondemenz (PDD) und die Demenz mit Lewy-Körperchen (DLB) haben neuropathologisch, klinisch und neurochemisch viele Gemeinsamkeiten. Klinische Unterschiede liegen vor allem in der zeitlichen Abfolge von kognitiven Einbußen und motorischer Parkinson-Symptomatik. Im Verlauf beider Erkrankungen kommt es oft zu psychotischen Symptomen, die häufig durch Antiparkinsonika ausgelöst oder verstärkt werden. Bei einer Behandlung dieser Symptomatik mit konventionellen hoch- und niedropotenten Neuroleptika kommt es aber sehr häufig zu schweren Nebenwirkungen. Die am besten untersuchte Alternative ist die Behandlung der psychotischen, wie auch der kognitiven Symptome mit Cholinesterasehemmern, die als anerkannter Standard gelten. Wenn Cholinesterasehemmer aber kontraindiziert sind, nicht vertragen werden oder nicht ausreichend wirken, stellt sich die Frage nach anderen Behandlungsmöglichkeiten. Zu Memantin sind die Daten kontrovers, es scheint die psychotische Symptomatik bei DLB verschlechtern zu können. Benzodiazepine werden für die Langzeitbehandlung dementer Patienten aus verschiedenen Gründen nicht empfohlen. Für Clomethiazol gilt Ähnliches. Clozapin, langsam eindosiert und in niedrigen Dosen, ist wirksam, aber erfordert besondere Vorsichtsmaßnahmen. Es gibt Hinweise für eine Wirksamkeit von Quetiapin, das aber für Demenzkran-

ke nicht zugelassen ist.

Die bei DLB häufigen spontanen motorischen Parkinsonsymptome sprachen weniger häufig als bei der Parkinson-Demenz auf Levodopa an. Anticholinergika sind wegen der Gefahr eines Delirs bei Demenzen kontraindiziert. Dopaminagonisten sollten aus demselben Grund vermieden werden. Amantadin hat theoretisch das gleiche Risiko der Verschlechterung psychotischer Symptome bei DLB wie Memantin, hierzu sind aber keine Daten publiziert. Unter Berücksichtigung der teilweise sehr unsicheren Datenlage lässt sich folgende vorläufige Empfehlung für die Pharmakotherapie der PDD wie der DLB geben: alle anticholinerge Medikation absetzen, Antiparkinsonika minimieren, am besten Levodopa-Monotherapie, Cholinesterasehemmer in maximaler tolerierter Dosis, bei Bedarf zusätzlich Quetiapin oder, wenn das nicht ausreicht, Clozapin. Antiparkinsonika sollten bei DLB-Patienten sehr zurückhaltend eingesetzt werden. Falls affektive Symptome zu herausforderndem Verhalten führen, empfiehlt sich ein antidepressiver Behandlungsversuch, in erster Linie mit Citalopram.

**Schlüsselwörter:** Lewy-Körperchen, Parkinson, Demenz, Antiparkinsonika, Antipsychotika, Cholinesterasehemmer, Memantin, Benzodiazepine, Antidepressiva

**Psychopharmakotherapie**  
2010;17:20–6.

### Neuropathologie, Klinik und Neurochemie

Die Demenz bei der Parkinson-Krankheit (PDD) und die Demenz mit Lewy-Körperchen (DLB) haben neuropathologisch [30] und klinisch [18] viele Gemeinsamkeiten (**Tab. 1**).

Die wesentlichen Unterschiede liegen im zeitlichen Ablauf, mit frühen motorischen Parkinsonsymptomen und erst späterer Demenz bei der PDD versus Beginn mit Demenz und meist erst spät hinzukommenden motorischen Parkinsonsymptomen bei der DLB sowie in der meist schwächer ausgeprägten motorischen Parkinsonsymptomatik bei der DLB [43]. Die klinischen Diagnosekriterien für die DLB, die vor einigen Jahren verbessert worden sind [43], sind in **Tabelle 2** zu finden, für die PDD in **Tabelle 3**.

Neurochemisch gemeinsam ist beiden Krankheitsbildern:

- Ein größerer kortikaler Mangel an Acetylcholin als bei der Demenz vom Alzheimer-Typ [52, 53, 66] durch einen meist kombinierten Befall des Ncl. basalis Meynert mit Lewy-Körperchen- und Alzheimer-Pathologie [53, 71].
- Ein dopaminerges Defizit durch Nervenzellverlust in der Substantia nigra [30].
- Ein zentraler Mangel an Serotonin und Noradrenalin durch Befall der Raphe-Kerne und des Locus coeruleus mit Lewy-Körperchen-Pathologie [30], was die hohe Prävalenz von

Dr. Lutz M. Drach, Klinik für Alterspsychiatrie, HELIOS-Kliniken Schwerin, Carl-Friedrich-Flemming-Klinik, 19049 Schwerin, E-Mail: lutz-michael.drach@helios-kliniken.de

Depression und Angst bei DLB- und Parkinson-Patienten erklärt [7].

- Der Befall des Ncl. dorsalis n. vagi und der peripheren vegetativen Ganglien mit Lewy-Körperchen-Pathologie und daraus resultierenden peripheren Imbalancen der vegetativen Neurotransmitter Acetylcholin und Noradrenalin [11].

Die neurochemischen Charakteristika beider Erkrankungen bedingen die klinische Symptomatik und ein häufiges therapeutisches Dilemma.

Es liegt bei beiden Erkrankungen darin, dass eine Behandlung der motorischen Symptome oft die psychiatrischen verschlechtert und umgekehrt. Bei der DLB ist die sogenannte „neuroleptische Sensitivität“, also das Auftreten von schweren, oft letalen Nebenwirkungen schon geringer Dosen der meisten Neuroleptika schon lange bekannt [41] und ein diagnostisches Kriterium geworden [43].

Wohl vor allem wegen der häufigen psychotischen Symptome ist die Lebensqualität von DLB-Patienten und ihrer Angehörigen schlechter als bei Demenz vom Alzheimer-Typ [10].

### Kognitive Störungen und Demenz bei der Parkinson-Krankheit

Die meisten Patienten mit Morbus Parkinson zeigen mindestens leichte kognitive Beeinträchtigungen. Neben der Bradyphrenie, der kognitiven Verlangsamung subkortikal Dementer, fallen schon zu Beginn der Erkrankung Defizite bei der Wortflüssigkeit und bei den Exekutivfunktionen auf. Insbesondere Parkinson-Patienten, die schon beim Auftreten der motorischen Symptome eine schlechtere Merkfähigkeit und schlechtere Leistungen beim Mosaiktest zeigen, entwickeln im Verlauf schneller eine PDD [6]. Das Risiko, bei einer Parkinson-Erkrankung dement zu werden, ist zwei- bis viermal höher als in der Normalbevölkerung, steigt mit dem Alter exponentiell und erreicht mit dem 85. Lebensjahr 65% [40].

Differenzialdiagnostisch sind neben der PDD aber noch andere Erkrankungen

mit extrapyramidalen Symptomen und Demenz zu erwägen (Tab. 4). Insbesondere wenn die motorische Symptomatik nicht asymmetrisch begonnen hat, beinbetont ist, wenn frühe Inkontinenz, frühe vegetative Symptome, zerebelläre Symptome, schubweiser Verlauf, vertikale Blickparese und auch Spastik bestehen, liegen Differenzialdiagnosen nahe.

### Zentrales cholinerges Defizit und Cholinesterasehemmer

Patienten mit Lewy-Körperchen-Pathologie, ob bei PDD oder DLB, neigen zu Fluktuationen von Vigilanz und Kognition sowie zu optischen Halluzinationen im Sinne eines „permanenten anticholinergen Delirs“ infolge eines kortikalen cholinergen Defizits (siehe oben). Sie sprechen deshalb im Vergleich zu Alzheimer-Patienten besonders gut auf zentrale Cholinesterasehemmer an. Für *Rivastigmin* belegte eine große rando-

Tab. 2. Neue klinische diagnostische Kriterien für die Demenz mit Lewy-Körperchen (DLB) ICD-10: G31.82 [nach 43]

<b>Kernkriterien</b>
Progredientes demenzielles Syndrom obligat für die Diagnose, außerdem: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Fluktuationen der kognitiven Fähigkeiten mit Schwankungen der Wachheit und Aufmerksamkeit</li> <li>• Wiederholte detaillierte optische Halluzinationen (Menschen, Tiere)</li> <li>• Spontane motorische Parkinson-Symptome (Beginn der Demenz nicht später als ein Jahr nach ihrem ersten Auftreten)</li> </ul>
<b>„Suggestive“ Kriterien</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• REM-Schlafverhaltensstörung</li> <li>• Erhöhte Empfindlichkeit gegen Neuroleptika</li> <li>• Niedriger striataler Uptake für DAT-Liganden in SPECT oder PET</li> </ul>
<b>Unterstützende Befunde</b>
Wiederholte Stürze und Synkopen, vorübergehender unerklärter Bewusstseinsverlust, schwere autonome Dysfunktion (Orthostase, Urininkontinenz), andere Halluzinationen, Wahn, Depression, mediale temporale Strukturen relativ erhalten in cCT/cmRT, okzipitale Minderperfusion bei SPECT oder PET, niedriger Uptake bei MIBG-Myokardszintigraphie, überwiegend langsame EEG-Aktivität mit temporalen transienten Sharp Waves
<b>Unwahrscheinlich</b>
Bei Zustand nach Schlaganfall oder anderer Erkrankung, die die Symptomatik verursachen könnte. Wenn Parkinsonismus erstmals im schweren Stadium der Demenz auftritt.
<b>Zeitliche Abfolge der Symptome</b>
DLB sollte diagnostiziert werden, wenn Demenz vor dem oder gleichzeitig mit dem Parkinsonismus auftritt. Parkinsondemenz (PDD) sollte zur Beschreibung einer Demenz bei feststehender Diagnose einer Parkinson-Erkrankung gebraucht werden.
<b>Diagnostischer Algorithmus</b>
„Suggestive“ Kriterien ersetzen Kernkriterien, aber mindestens ein Kernkriterium für die Diagnose „wahrscheinliche“ DLB notwendig, sonst nur „mögliche“ DLB. Unterstützende Befunde werden für die operationalisierte Diagnostik nicht gewertet.

DAT: Dopamin-Transporter; SPECT: single-photon-emission-computer-tomography; PET: Positronen-Emissions-Tomographie

Tab. 1. Gemeinsamkeiten von Parkinson-Demenz und Demenz mit Lewy-Körperchen

<b>Neuropathologie</b>
Lewy-Körperchen Häufig Alzheimer-Pathologie Vaskuläre Pathologie nicht selten
<b>Klinik</b>
Gedächtnisstörungen und andere kognitive Symptome Häufig psychotische Symptome Motorische Parkinson-Symptome Unverträglichkeit der meisten Neuroleptika Affektive Symptome häufig Vegetative Symptome häufig REM-Schlaf-Verhaltenstörungen nicht selten
<b>Neurochemie</b>
Kortikales cholinerges Defizit Dopaminerges Defizit Zentrales serotonerges Defizit Zentrales noradrenerges Defizit Imbalance von Acetylcholin und Noradrenalin im vegetativen Nervensystem

misierter kontrollierter Studie die Wirksamkeit und Verträglichkeit bei der PDD [22]. Rivastigmin ist deshalb als

**Tab. 3. Diagnostische Kriterien für Demenz bei Parkinson-Krankheit (nach ICD-10) ICD-10: F02.3, G20.xx**

Gedächtnisstörungen und weitere kognitive Störungen über mehr als sechs Monate
Diagnose einer idiopathischen Parkinson-Erkrankung
Ausschluss anderer Demenzursachen

**Tab. 4. Differenzialdiagnosen bei Demenz mit Parkinsonismus**

Demenz bei Parkinson-Krankheit
Demenz mit Lewy-Körperchen
Medikamentös induzierte Parkinsonoide
Multisystematrophie
Progressive supranukleäre Parese
Kortikobasale Degeneration
Frontotemporale lobäre Degeneration und Frontalhirnsyndrome
Normaldruckhydrozephalus
Zerebrale Mikroangiopathie mit vaskulärem Parkinson-Syndrom
Postenzephalisches Syndrom
Vergiftungen (z. B. Kohlenmonoxid, Schwermetalle, Pestizide, Herbizide), Morbus Wilson
Morbus Fahr

einzigster Cholinesterasehemmer derzeit in Deutschland für die PDD zugelassen, allerdings zurzeit nur als Kapseln und Tropfen – nicht als das verträglichere Pflaster! Wie wichtig das Problem der Verträglichkeit von Rivastigmin ist, zeigen neuere Daten. In einer großen randomisierten kontrollierten Studie [4] verbesserte Rivastigmin zwar in zwei Skalen die kognitive Leistungsfähigkeit von PDD-Patienten, aber bei einer Number needed to treat von 10 bezüglich einer Verlangsamung des kognitiven Verfalls betrug die Number needed to harm infolge cholinergischer unerwünschter Arzneimittelwirkungen 9 und für eine Verschlechterung der motorischen Symptome 11, was auf ein schlechtes Verhältnis von erwünschten und unerwünschten Wirkungen hinweist. Wegen der signifikanten Wirkung von Rivastigmin in einer größeren kontrollierten randomisierten Studie vor allem auf die nichtkognitiven, weniger auf die kognitiven Symptome der DLB [42, 70] gelten Cholinesterasehemmer hier ei-

nerseits als anerkannter therapeutischer Standard [12, 43], andererseits ist aber kein Cholinesterasehemmer für diese Indikation zugelassen.

Für *Donepezil* [3, 34, 50, 58, 65] und *Galantamin* [2, 21, 36] sprechen offene Studien für Wirksamkeit und Verträglichkeit bei beiden Indikationen. In einer Metaanalyse von drei unabhängigen offenen Studien zur Behandlung der DLB mit den drei aktuell auf dem Markt befindlichen Cholinesterasehemmern Donepezil, Galantamin und Rivastigmin ergab sich keine überzeugende Evidenz dafür, dass ein Cholinesterasehemmer in dieser Indikation eine überlegene Wirksamkeit besitzt [8]. Wenn Cholinesterasehemmer aber kontraindiziert sind, wie beispielsweise bei Ulkusleiden, Asthma bronchiale oder höhergradigen kardialen Überleitungsstörungen, wenn sie zum Beispiel wegen der gastrointestinalen Nebenwirkungen nicht vertragen werden oder nicht ausreichend wirken, stellt sich die Frage nach anderen Behandlungsmöglichkeiten insbesondere für die häufigen *psychotischen Symptome*.

### Neuroleptika bei Parkinson-Krankheit und Demenz mit Lewy-Körperchen

*Haloperidol* und andere Neuroleptika blockieren Dopaminrezeptoren und führen zu einem medikamentös induzierten Parkinson-Syndrom. Darum verschlechtern die meisten Neuroleptika die motorische Symptomatik einer Parkinson-Krankheit und sind hier bekanntlich kontraindiziert. DLB-Patienten sind „latente“ Parkinson-Patienten, auch wenn sie (noch) keine motorische Parkinson-Symptomatik zeigen. Die Gabe von Neuroleptika bei DLB-Patienten wird deshalb sehr viel häufiger schlecht vertragen als bei der Demenz vom Alzheimer-Typ [41]. Die möglichen Nebenwirkungen reichen von schwersten Parkinson-Syndromen über lang anhaltende Bewusstseinsstörungen bis zum malignen neuroleptischen Syndrom und treten schon bei sehr kleinen Dosen auf. Da die klinische Symptomatik mit Halluzinationen und Wahn (**Tab. 2**) häufig

zur Verordnung von Neuroleptika verleitet, sind insbesondere die Patienten in Gefahr, die (noch) keine motorischen Parkinson-Symptome haben.

*Clozapin* in – im Vergleich zur Schizophrenietherapie – viel niedrigerer Dosis wird bei der Parkinson-Krankheit schon seit Jahrzehnten zur Behandlung psychotischer Symptome eingesetzt und das Präparat *Leponex*<sup>®</sup> hat aufgrund einer großen randomisierten kontrollierten Studie [64] eine Zulassung für „Psychosen im Verlauf einer Parkinson-Krankheit“ erhalten. Aufgrund einer publizierten Fallserie [13] wird Clozapin auch als Ultima Ratio zur Behandlung psychotischer Symptome bei der DLB empfohlen. Es erfordert jedoch besondere Vorsichtsmaßnahmen – hier sind insbesondere die Blutbildkontrollen hervorzuheben – und hat besondere Risiken. Neben der Agranulozytose sind hier insbesondere anticholinerge Delirien, epileptische Anfälle und Kardiomyopathie zu nennen. Die Eindosierung muss wegen der starken anticholinergen Wirkung von Clozapin beginnend mit 12,5 mg pro Tag einschleichend erfolgen und es vergehen häufig Wochen, bis eine Wirkung erkennbar ist.

Aufgrund von Ergebnissen der Zulassungsstudien und Anwendungsbeobachtungen ist *Risperidon* bei DLB *kontraindiziert*. Auch aufgrund der Ergebnisse einer Studie [68] ist *Olanzapin* nach Herstellerangaben bei Parkinson-Krankheit und Demenzen allgemein kontraindiziert.

Für *Amisulprid* sind keine Daten zu Demenzpatienten publiziert und höheres Lebensalter ist eine Kontraindikation. Eine offene Studie mit *Ziprasidon* bei „Parkinson-Psychose“ weist auf Wirksamkeit und Verträglichkeit für diese Indikation hin [27]. Allerdings besteht hier nach Herstellerangaben die Kontraindikation „bei Patienten >65 Jahren mit Risikofaktoren hinsichtlich eines Schlaganfalls (z. B. Demenzkranke)“. *Aripiprazol* zeigte in einer offenen Studie bei „Parkinson-Psychose“ bezüglich Wirksamkeit und Verträglichkeit „keine sehr ermutigenden Effekte“ [25] und ist nach Herstellerangaben bei älteren Patienten kontraindiziert.

Zu *Sertindol* sind keine Studienergebnisse bei Demenzkranken publiziert und es ist nach Herstellerangaben „nicht zugelassen und empfohlen für die Behandlung demenzbedingter Psychosen und Verhaltensstörungen“.

Auch zu *Paliperidon* sind keine Daten zu Demenzkranken publiziert und es ist nach Herstellerangaben bei „älteren Patienten mit Demenz“ kontraindiziert.

Bei *Quetiapin* wiesen mehrere offene Studien auf Wirksamkeit und Verträglichkeit bei insbesondere medikamentös induzierter „Parkinson-Psychose“ hin [23, 31, 37, 49]. In aktuelleren Plazebo-kontrollierten Doppelblindstudien [33, 56, 63] fand sich bei guter Verträglichkeit keine signifikante Besserung psychotischer Symptome bei Parkinson-Patienten unter Quetiapin. Allerdings waren die mittleren Tagesdosen nach eigener Einschätzung einiger Autoren selbst zu gering gewesen. Im direkten Vergleich zeigte Clozapin eine höhere Wirksamkeit gegen Halluzinationen und Wahn bei Parkinson-Patienten als Quetiapin [46]. Bei der DLB kam es unter Quetiapin in offenen Studien zu einer Besserung psychotischer Symptome, wobei Quetiapin in der Regel als Augmentierung zusätzlich zu einem Cholinesterasehemmer gegeben wurde [24, 62]. Deshalb wird Quetiapin für die Behandlung psychotischer Symptome bei DLB empfohlen, obwohl ein Fall von malignem neuroleptischen Syndrom bei DLB unter Quetiapin beschrieben wurde [32]. Nach den Herstellerangaben ist Quetiapin jedoch bei „älteren Patienten mit demenzbedingter Psychose“ kontraindiziert.

### Psychiatrische Probleme durch Antiparkinsonika bei PDD und DLB

Eine hoch dosierte Behandlung motorischer Parkinsonsymptome mit Levodopa und noch häufiger eine Therapie mit Dopaminagonisten stößt schon bei vielen nicht dementen älteren Parkinson-Patienten an ihre Grenzen, weil Albträume, Halluzinationen und im Extremfall ein *Delir* auftreten. Ursache

ist das relative Überwiegen dopaminergere Neurotransmission im Verhältnis zu einem kortikalen Acetylcholin-Defizit (siehe oben). *Anticholinergika* führen deswegen bei Parkinson-Patienten besonders leicht zum *Delir*.

Auch NMDA-Rezeptorantagonisten wie *Amantadin* weisen ein erhöhtes Risiko für psychotische Symptome bei älteren oder dementen Parkinson-Patienten auf.

Daten zur Verträglichkeit des Dopaminagonisten *Pergolid* [19] weisen darauf hin, dass er bei dementen Parkinson-Patienten im Gegensatz zu Levodopa 20-mal häufiger psychotische Symptome verursacht. Zu anderen Dopaminagonisten gibt es keine publizierten Daten zur Verträglichkeit bei PDD im Vergleich zu Levodopa. Deshalb gilt für *PDD-Patienten* die Empfehlung möglichst eine *Monotherapie mit Levodopa*, gegebenenfalls in Kombination mit einem Catecholamin-O-Methyl-Transferase-(COMT)-Hemmer, anzustreben. Die bei *DLB* vorkommenden spontanen motorischen Parkinsonsymptome, die auch ein Kernkriterium für die klinische Diagnose darstellen, sprechen seltener als bei der PDD auf Levodopa an [9, 47]. Die Daten zur Verträglichkeit von Levodopa sind uneinheitlich. Während in einer Studie [47] mittlere Tagesdosen um 300 mg in der Regel vertragen wurden, war in einer anderen nur bei 22% der Patienten eine Verbesserung der Beweglichkeit ohne Verschlechterung psychotischer Symptome zu erreichen [26]. Anticholinergika sind bei DLB und PDD wegen der Gefahr eines *Delirs* ebenfalls kontraindiziert. In der Literatur wird dazu geraten, auch Dopaminagonisten wegen der höheren Gefahr von *Delirien* bei DLB zu vermeiden [43].

Die Daten zu dem NMDA-Rezeptorantagonisten *Memantin* sind widersprüchlich. In Fallserien scheinen sich die psychotischen Symptome bei DLB häufig zu verschlechtern [44, 48, 57, 59]. Dagegen gab es in einer randomisierten kontrollierten Studie mit PDD und DLB-Patienten [1] bei der Verträglichkeit keinen Unterschied zu Plazebo und signifikante Verbesserungen in der globalen Fremdeinschätzung mit-

tels CGIC (Clinical global impression of change).

*Amantadin*, ebenfalls ein NMDA-Rezeptorantagonist, hat theoretisch das gleiche Risiko der Verschlechterung psychotischer Symptome wie Memantin, hierzu sind aber für PDD und DLB keine Daten publiziert.

Die klinische Erfahrung legt sowohl für demente Parkinson-Patienten wie auch für Kranke mit DLB nahe, dass das Risiko für psychotische Symptome oder *Delirien* unter der Gabe von Levodopa und Dopaminagonisten geringer ist, wenn gleichzeitig eine Behandlung mit einem Cholinesterasehemmer erfolgt.

### Andere Pharmaka gegen herausforderndes Verhalten bei PDD und DLB

*Clonazepam* ist möglicherweise bei der Behandlung der *REM-Schlaf-Verhaltensstörung* bei DLB hilfreich [39]. Ansonsten sind Benzodiazepine wegen fehlendem Wirksamkeitsnachweis, erhöhter Sturzgefahr, Abhängigkeitsrisiko und kognitiver Verschlechterung generell nicht für die *Langzeitanwendung* bei dementen Patienten zu empfehlen.

Für *Clomethiazol* als Langzeitbehandlung gilt schon wegen der Suchtgefahr ähnliches. Daneben sind beim Clomethiazol spezifische Kontraindikationen und Gefahren zu beachten, nämlich insbesondere obstruktive Lungenerkrankungen und Atemdepression.

Für den Einsatz von Antidepressiva gegen Angst und Depressionen bei PDD- und DLB-Patienten ist die Datenlage ebenfalls eher übersichtlich. *Tri- und tetrazyklische Antidepressiva* sind bei dementen Patienten wegen ihrer delirogenen Wirkung *kontraindiziert*.

Studien weisen darauf hin, dass die selektiven Serotonin-Wiederaufnahmemer (SSRI) *Citalopram* [16, 45], *Escitalopram* [69] und *Sertralin* [5, 28, 38] bei nicht dementen Parkinson-Patienten sowohl gegen Depressionen als auch gegen Angst wirksam sind, gut vertragen werden und im Vergleich zu Desipramin nach 30 Tagen gleich gut wirksam sind [16]. Allerdings soll auch eine randomisierte kontrollierte Studie

von Wermuth et al. (1998) [zitiert nach 14] gegen eine Wirksamkeit von Citalopram im Vergleich zu Placebo im Langzeitverlauf über 52 Wochen sprechen.

Aus Fallberichten [17, 54, 60, 61] ist bekannt, dass SSRI in seltenen Fällen Parkinsonismus bewirken können, wobei diese unerwünschte Wirkung überwiegend von Sertralin berichtet wird, das in Tierversuchen eine Wirkung auf den intrazerebralen Dopaminstoffwechsel hat [17]. Die Verordnung von SSRI ist bei Parkinson-Patienten möglicherweise mit der Notwendigkeit einer schnelleren Steigerung der Antiparkinsonika-Dosis assoziiert [67]. In einer vierarmigen unkontrollierten Langzeitstudie mit vier unterschiedlichen SSRI fand sich dagegen keine Verschlechterung der Motorik [15].

SSRI sollten wegen der Gefahr eines Serotoninsyndroms nicht mit dem MAO-B-Hemmer Selegilin kombiniert werden.

*Moclobemid*, ein reversibler MAO-A-Hemmer wird in Reviews für die Behandlung der Depression bei der Parkinson-Krankheit empfohlen [29], aber kontrollierte Studien sind nicht publiziert.

Offene Studien zu *Reboxetin* bei depressiven Parkinson-Patienten [35, 55] sprechen für Wirksamkeit und Verträglichkeit.

Zur Wirksamkeit anderer neuerer Antidepressiva wie *Mirtazapin* bei PDD und DLB gibt es keine publizierten Da-

ten. In einem Fall wird die Induktion einer Parkinson-Psychose unter der Gabe von Mirtazapin zu Levodopa berichtet [51].

Daten zur Wirksamkeit und Verträglichkeit von SSRI oder anderen neueren Antidepressiva speziell bei dementen Parkinson-Patienten oder bei DLB sind nicht publiziert.

### Vorläufige Therapieempfehlungen

Unter Berücksichtigung der teilweise sehr unsicheren Datenlage lässt sich folgende vorläufige, gleich lautende Empfehlung für die pharmakologische Behandlung von PDD und DLB geben (siehe auch **Tab. 5**): *Alle Anticholinergika absetzen* und möglichst *Monotherapie des Parkinsonismus mit Levodopa*. Da DLB-Patienten offenbar schlechter auf Levodopa ansprechen als Parkinson-Patienten und Antiparkinsonika häufig schlechter vertragen, sollte deren Einsatz mit Zurückhaltung erfolgen. Falls keine Kontraindikation besteht, sollte unbedingt ein Behandlungsversuch mit einem *Cholinesterasehemmer* in der maximalen tolerierten Dosis erfolgen. Rivastigmin ist für PDD zugelassen und bei DLB am besten untersucht. Wenn Cholinesterasehemmer und eine Reduktion von Antiparkinsonika nicht ausreichen, um psychotische Symptome ausreichend zu bessern, kann *zusätzlich* Quetiapin gegeben wer-

den. Dabei sollte die Eindosierung wegen der erhöhten Sturzgefahr dieser Patienten mit geringen Dosen (25 mg/Tag und gegebenenfalls geringer) erfolgen und langsam gesteigert werden. Beim Versagen dieser Therapieoptionen und unter Abwägung des möglichen Nutzens gegen die erheblichen Risiken bleibt als *Ultima Ratio Clozapin* übrig. Hier muss wegen der erheblichen anticholinergen Nebenwirkungen die Eindosierung sehr langsam, beginnend mit 12,5 mg/Tag und wöchentlicher Steigerung erfolgen. Nach eigener Erfahrung gibt es eine Subgruppe von DLB-Patienten, die unter ihren optischen Halluzinationen nicht leiden. Bei ihnen stellt sich in Anbetracht der Risiken der neuroleptischen Therapie die Frage, ob die Halluzinationen in jedem Fall behandelt werden müssen.

Sollten die nicht seltenen affektiven Symptome wie Depressivität, Angst oder Reizbarkeit zu herausforderndem Verhalten führen, empfiehlt sich ein antidepressiver Behandlungsversuch, in erster Linie mit Citalopram.

### Drug treatment of dementia with Lewy bodies and Parkinson's disease dementia – common features and differences

Parkinson's disease dementia (PDD) and dementia with Lewy-bodies (DLB) have neuropathologically, clinically, and neurochemically much in common. Predominant clinical difference is the time pattern of cognitive and motor symptoms. In the course of both conditions psychotic symptoms are common and often induced by antiparkinsonian medication. Treatment of psychotic symptoms with antipsychotics is frequently not tolerated. Cholinesterase inhibitors are a therapeutic alternative for treating psychotic and cognitive symptoms in both conditions. Memantine potentially deteriorates psychotic symptoms. Benzodiazepines are not recommended for long-term treatment in dementia. Low-dose clozapine treatment is acknowledged usual practise for psychosis in Parkinson's disease and a case report indicates efficacy for psychosis in DLB, too. All other atypical antipsychotics except risperidone are not licensed for dementia, but risperidone is contraindicated in DLB due to manufacturer's notice and usually not well tolerated in Parkinson's disease. Open trials indicate safety and efficacy for treatment of psychosis in PDD and DLB with quetiapine. Unfortunately randomized controlled trials indicate, that quetiapine is less effective than clozapine against psychotic symptoms in both conditions, unless comparatively safe. But one case of a malignant neuroleptic syndrome in a DLB-patient treated with quetiapine has been published. Parkinsonism in DLB-patients responds worse to

**Tab. 5. Vorläufige Empfehlungen zur Pharmakotherapie der Parkinsondemenz und der Demenz mit Lewy-Körperchen**

- Jede anticholinerge Medikation absetzen
- Dosis der Antiparkinsonika so gering wie möglich, aber so viel wie nötig; Levodopa-Monotherapie anstreben
- Cholinesterasehemmer (Rivastigmin am besten untersucht) zur Behandlung kognitiver und psychotischer Symptome, dabei maximal verträgliche Dosis anstreben
- Bei unzureichender Wirkung gegen psychotische Symptome: zusätzlich Quetiapin, beginnend mit höchstens 25 mg/Tag, langsam steigern, möglicherweise ist aber eine hohe Enddosis notwendig
- Bei unzureichender Wirkung von Quetiapin gegen psychotische Symptome: Clozapin, beginnend mit 12,5 mg/Tag, wöchentliche Steigerung, häufig niedrige Enddosis ausreichend, Blutbildkontrollen nach festem Schema obligat
- In Anbetracht des hohen Risikos einer neuroleptischen Therapie ist eine Behandlung optischer Halluzinationen nicht immer notwendig
- Führen wahrscheinlich affektive Symptome wie Depressivität, Angst oder Reizbarkeit zu herausforderndem Verhalten, ist ein Behandlungsversuch mit einem nicht anticholinergen Antidepressivum, in erster Linie Citalopram, zu empfehlen

levodopa compared to patient with Parkinson's disease. Anticholinergic drugs often induce delirium in demented patients and therefore should be avoided. The same problem is associated with dopamine agonists in PDD and DLB.

Amantadine, a NMDA-receptor antagonist as memantine, potentially bears the same risk of worsening psychotic symptoms in both conditions. The following preliminary recommendation for drug treatment of PDD and DLB can be given: Stop all anticholinergic medication and reduce L-Dopa and other antiparkinsonian medication to the tolerated minimum. Levodopa alone is preferred. Treat with cholinesterase inhibitors to the maximum tolerated dose. If there is no adequate response regarding psychotic symptoms, add quetiapine. If this approach fails, replace quetiapine by low-dose clozapine. If behavioural disturbances are due to depression, anxiety, or irritability, treatment with an antidepressant, preferably citalopram, is an option.

**Key words:** Lewy-bodies, Parkinson, dementia, antiparkinsonian drugs, antipsychotics, cholinesterase inhibitors, memantine, benzodiazepines, antidepressants

#### Literatur

- Aarsland D, Ballard C, Walker Z, Bostrom F, et al. Memantine in patients with Parkinson's disease dementia or dementia with Lewy bodies: a double-blind, placebo-controlled, multicenter trial. *Lancet Neurol* 2009;8:613–8.
- Aarsland D, Hutchison M, Larsen JP. Cognitive and motor response to galantamine in Parkinson's disease with dementia. *Int J Geriatr Psychiatry* 2003;18:937–41.
- Aarsland D, Laake K, Larsen JP, Janvin C. Donepezil for cognitive impairment in Parkinson's disease: a randomized controlled study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002;72:708–12.
- Almaraz AC, Driver-Dunckley ED, Woodruff BK, Wellik KE, et al. Efficacy of rivastigmine for cognitive symptoms in Parkinson's disease with dementia. *Neurologist* 2009;15:234–7.
- Antonini A, Tesi S, Zecchinelli A, Barone P, et al. Randomized study of sertraline and low-dose amitriptyline in patients with Parkinson's disease and depression: effect on quality of life. *Mov Disord* 2006;21:1119–22.
- Azuma T, Cruz RF, Bayles KA, Tomoeda CK, et al. A longitudinal study of neuropsychological change in individuals with Parkinson's disease. *Int J Geriatr Psychiatry* 2003;18:1115–20.
- Ballard C, Holmes C, McKeith I, Neill D, et al. Psychiatric morbidity in dementia with Lewy bodies: A prospective clinical and neuropathological comparative study with Alzheimer's disease. *Am J Psychiatry* 1999;156:1039–45.
- Bhasin M, Rowan E, Edwards K, McKeith I. Cholinesterase inhibitors in dementia with Lewy bodies – a comparative analysis. *Int J Geriatr Psychiatry* 2007;22:890–5.
- Bonelli SB, Ransmayr G, Steffebauer M, Lukas T, et al. L-dopa responsiveness in dementia with Lewy bodies, Parkinson disease with and without dementia. *Neurology* 2004;63:376–8.
- Boström F, Jönsson L, Minthon L, Londos E. Patients with dementia with Lewy bodies have more impaired quality of life than patients with Alzheimer's disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2007;21:150–4.
- Braak H, Del Tredici K, Bratzke H, Hamm-Clement J, et al. Staging of the intracerebral inclusion body pathology associated with idiopathic Parkinson's disease (preclinical and clinical stages). *J Neurol* 2002;249(Suppl 3): III/33–5.
- Burns A, O'Brien J. On behalf of the BAP dementia consensus group. Clinical practice with anti-dementia drugs: a consensus statement from the British Association for Psychopharmacology. *J Psychopharmacol* 2006;20: 732–55.
- Chacko RC, Hurley RA, Jankovic J. Clozapine use in diffuse Lewy body disease. *J Psychiatry Clin Neurosci* 1993;5:206–8.
- Chung TH, Deane KH, Ghazi-Noori S, Richards H, et al. Systematic review of antidepressant therapies in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2003;10:59–65.
- Dell'Agnello G, Ceravolo R, Nuti A, Bellini G, et al. SSRI do not worsen Parkinson's disease: evidence from an open-label, prospective study. *Clin Neuropharmacol* 2001;24:221–7.
- Devos D, Dujardin K, Poirot I, Moreau C, et al. Comparison of desipramine and citalopram treatments for depression in Parkinson's disease: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Mov Disord* 2008;23: 850–7.
- Di Rocco A, Brannan T, Prikhojan A, Yahr MD. Sertraline induced parkinsonism. A case report of an in-vivo study of the effect of sertraline on dopamine metabolism. *J Neural Transm* 1998;105:247–51.
- Drach LM. Demenz mit Lewy-Körperchen und Parkinson-Demenz – Gemeinsamkeiten und Unterschiede. In: Mahlberg R, Gutzmann H (editors). *Demenzkrankungen – erkennen, behandeln und versorgen*. Köln: Deutscher Ärzte-Verlag, 2009:31–8.
- Ecker D, Unrath A, Kassubek J, Sabolek M. Dopamine agonists and their risk to induce psychotic episodes in Parkinson's disease: a case-control study. *BMC Neurol* 2009;10:23.
- Edwards KR, Hershey L, Wray L, Bednarczyk EM, et al. Efficacy and safety of galantamine in patients with dementia with Lewy bodies: a 12-week interim analysis. *Dementia Geriatr Cog Disord* 2004;17(Suppl 1):40–8.
- Edwards K, Royall D, Hershey L, Lichter D, et al. Efficacy and safety of galantamine in patients with dementia with Lewy bodies: a 24-week open-label study. *Dementia Geriatr Cog Disord* 2007;23:401–5.
- Emre M, Aarsland D, Albanese A, Byrne EJ, et al. Rivastigmine for dementia associated with Parkinson's disease. *N Engl J Med* 2004;351:2509–18.
- Fernandez HH, Friedman JH, Jacques C, Rosenfeld M. Quetiapine for the treatment of drug-induced psychosis in Parkinson's disease. *Mov Disord* 1999;14:484–7.
- 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: 513–5.
- Fernandez HH, Trieschmann ME, Friedman JH. Aripiprazole for drug-induced psychosis in Parkinson's disease. *Clin Neuropharmacol* 2004;27:4–5.
- Goldman JG, Goetz CG, Brandt M, Sanfilippo M, et al. Effects of dopaminergic medications on psychosis and motor function in dementia with Lewy bodies. *Mov Disord* 2008;23:2248–50.
- Gomez-Esteban JC, Zarranz JJ, Velasco F, Lezcano E, et al. Use of Ziprasidone in parkinsonian patients with psychosis. *Clin Neuropharmacol* 2005;28:111–4.
- Hauser RA, Ziesiewicz TA. Sertraline for the treatment of depression in Parkinson's disease. *Mov Disord* 1997;12:756–9.
- Jansen Steur EN, Ballering LA. Combined and selective monoamine oxidase inhibition in the treatment of depression in Parkinson's disease. *Adv Neurol* 1999;80:505–8.
- Jellinger KA. Neurodegenerative Erkrankungen (ZNS) – Eine aktuelle Übersicht. *Journal für Neurologie, Neurochirurgie Psychiatrie* 2005;6:9–18.
- Juncos JL, Roberts VJ, Evatt ML, Jewart RD, et al. Quetiapine improves psychotic symptoms and cognition in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2004;19:29–35.
- Kobayashi A, Kawanishi C, Matsumura T, Kato D, et al. Quetiapine induced neuroleptic malignant syndrome in dementia with Lewy bodies: a case report. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2006;30:1170–2.
- Kurlan R, Cummings J, Raman R, Thal L, et al. Quetiapine for agitation or psychosis in patients with dementia and parkinsonism. *Neurology* 2007;68:1356–63.
- Lancot CL, Herrmann N. Donepezil for behavioural disorders associated with Lewy bodies: A case series. *Int J Geriatr Psychiatry* 2000;15:338–45.
- Lemke MR. Effect of reboxetine on depression in Parkinson's disease patients. *J Clin Psychiatry* 2002;63:300–4.
- Litvinenko IV, Odinak MM, Mogil'naya VI, Emelin AY. Efficacy and safety of galantamine for dementia in patients with Parkinson's disease (an open controlled trial). *Neurosci Behav Physiol* 2008;38:937–45.
- Macini F, Tassorelli C, Martignoni E, Moglia A, et al. Long-term evaluation of the effect of quetiapine on hallucinations, delusions and motor function in advanced Parkinson's disease. *Clin Neuropharmacol* 2004;27: 33–7.
- Marino S, Sessa E, Di Lorenzo G, Digangi G, et al. Sertraline in the treatment of depressive disorders in patients with Parkinson's disease. *Neurol Sci* 2008;29:391–5.
- Massironi G, Galluzzi S, Frisoni GB. Drug treatment of REM sleep behaviour disorders in dementia with Lewy bodies. *Int Psychogeriatr* 2003;15:377–83.
- Mayeux R, Denar J, Hemenegildo N, Marder K, et al. A population-based investigation of Parkinson's disease with and without dementia. Relationship to age and gender. *Arch Neurol* 1992;49:492–7.

41. McKeith I, Fairbairn A, Perry RH, Thompson P, et al. Neuroleptic sensitivity in patients with senile dementia of Lewy body type. *BMJ* 1992;305:673–8.
42. McKeith I, Del Ser T, Spano PF, Emre M, et al. Efficacy of rivastigmine in dementia with Lewy bodies: a randomised double-blind, placebo-controlled international study. *Lancet* 2000;356:2031–6.
43. McKeith IG, Dickson DW, Lowe J, Emre M, et al. Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies. Third report of the DLB-consortium. *Neurology* 2005;65:1863–72.
44. Menendez-Gonzalez M, Calatayud MT, Blazquez-Menes B. Exacerbation of Lewy bodies dementia due to memantine. *J Alzheimers Dis* 2005;8:289–91.
45. Menza M, Marin H, Kaufman K, Mark M, et al. Citalopram treatment of depression in Parkinson's disease: the impact on anxiety, disability, and cognition. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2004;16:315–9.
46. Merims D, Balas M, Peretz C, Shabtai H, et al. Rater-blinded, prospective comparison: quetiapine versus clozapine for Parkinson's disease psychosis. *Clin Neuropsychopharmacol* 2006;29:331–7.
47. Molloy S, McKeith IG, O'Brien JT, Burn DJ. The role of levodopa in the management of dementia with Lewy bodies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005;76:1200–3.
48. Monastero R, Camarda C, Pipia C, Camarda R. Visual hallucinations and agitation in Alzheimer's disease due to memantine: report of three cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007;78:546.
49. Morgante L, Epifanio A, Spina E, Rosa AE, et al. Quetiapine versus clozapine: a preliminary report of comparative effects on dopaminergic psychosis in patients with Parkinson's disease. *Neur Sci* 2002;23(Suppl 2):89–90.
50. Mori S, Mori E, Iseki E, Kosaka K. Efficacy and safety of donepezil in patients with dementia with Lewy bodies: preliminary findings from an open-label study. *Psychiatry Clin Neurosci* 2006;60:190–5.
51. Normann C, Hesslinger B, Frauenknecht S, Berger S, et al. Psychosis during chronic levodopa therapy triggered by the new antidepressive drug mirtazapine. *Pharmacopsychiatry* 1997;30:263–5.
52. Perry EK, Irving D, Kerwin JM, McKeith IG, et al. Cholinergic transmitter and neurotrophic activities in Lewy body dementia: similarity to Parkinson's and distinction to Alzheimer's disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 1993;7:69–79.
53. Perry EK, Marshall E, Kerwin JM, Smith CJ, et al. Evidence of a monoaminergic-cholinergic imbalance related to visual hallucinations in senile dementia of Lewy body type. *Dementia* 1990;1:2–4.
54. Pina Latorre MA, Mondrego PJ, Rodilla F, Catalan C, et al. Parkinsonism and Parkinson's disease associated with long-term administration of sertraline. *J Clin Pharm Ther* 2001;26:11–2.
55. Pintor L, Bailles E, Valdeoriola F, Tolosa E, et al. Response to 4-month treatment with reboxetine in Parkinson's disease patients with major depressive episode. *Gen Hosp Psychiatry* 2006;28:59–64.
56. Rabey JM, Prokhorov T, Miniovitz A, Dobrovinsky E, et al. Effect of quetiapine in psychotic Parkinson's disease patients: a double-blind labelled study of 3 months' duration. *Mov Disord* 2007;22:313–8.
57. Ridha BH, Josephs KA, Rossor MN. Delusions and hallucinations in dementia with Lewy bodies: worsening with memantine. *Neurology* 2005;65:481–2.
58. Rowan E, McKeith IG, Saxby BK, O'Brien JT, et al. Effects of donepezil on central processing speed and attentional measures in Parkinson's disease with dementia and dementia with Lewy bodies. *Dementia Geriatr Cogn Disord* 2007;23:161–7.
59. Sabbagh MN, Hake AM, Ahmed S, Farlow MR. The use of memantine in dementia with Lewy bodies. *J Alzheimers Dis* 2005;7:285–9.
60. Schechter DS, Nunes EV. Reversible parkinsonism in an 90-year-old man taking sertraline. *J Clin Psychiatry* 1997;58:275.
61. Stadland C, Erfurth A, Arolt V. De novo onset of Parkinson's disease after antidepressant treatment with citalopram. *Pharmacopsychiatry* 2000;33:194–5.
62. Takahashi H, Yoshida K, Sugita T, Higushi H, et al. Quetiapine treatment of psychotic symptoms and aggressive behaviour in patients with dementia with Lewy bodies. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psych* 2003;27:549–53.
63. Tariot PN, Schneider L, Katz IR, Mintzer JE, et al. Quetiapine treatment of psychosis associated with dementia: a double blind, randomized, placebo-controlled clinical trial. *Am J Geriatr Psychiatry* 2006;14:767–76.
64. The Parkinson study group. Low-dose clozapine for the treatment of drug-induced psychosis in Parkinson's disease. *N Engl J Med* 1999;340:757–63.
65. Thomas AJ, Burn DJ, Rowan EN, Littlewood E, et al. A comparison of the efficacy of donepezil in Parkinson's disease with dementia and dementia with Lewy bodies. *Int J Geriatr Psychiatry* 2005;20:938–44.
66. Tiraboschi P, Hansen LA, Alford M, Sabbagh MN, et al. Cholinergic dysfunction in diseases with Lewy bodies. *Neurology* 2000;54:407–11.
67. Van de Vijver DA, Roos RA, Jansen PA, Porcius AJ, et al. Start of a selective serotonin inhibitor (SSRI) and increase of antiparkinsonian treatment in patients on levodopa. *Br J Clin Pharmacol* 2002;54:168–70.
68. Walker Z, Grace J, Overshot R, Satarasinghe S, et al. Olanzapine in dementia with Lewy bodies: A clinical study. *Int J Geriatr Psychiatry* 1999;14:459–66.
69. Weintraub D, Taraborelli D, Morales KH, Duda JE, et al. Escitalopram for major depression in Parkinson's disease: an open-label, flexible-dosage study. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2006;18:377–83.
70. Wesnes KA, McKeith IG, Ferrara R, Emre M, et al. Effects of rivastigmine on cognitive function in dementia with Lewy bodies: a randomized placebo-controlled international study using the cognitive drug research computerized assessment system. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2002;13:183–92.
71. Whitehouse PJ, Hedreen JC, White CL 3rd, Price CL. Basal forebrain neurons in the dementia of Parkinson's disease. *Ann Neurol* 1983;13:243–8.