

Definition, Diagnose und Management der Parkinson-Demenz: Empfehlungen der Swiss Parkinson's Disease Dementia Study Group

■ C. L. Bassetti^a, P. Fuhr^b, A. Monsch^c, F. Baronti^d, P. Burkhard^e, F. Contif, A. Kaelin-Lang^g, A. Schnider^h, B. Tettgenbornⁱ, F. Vingerhoets^j, D. Waldvogel^k

^a Neurologische Klinik, Universitätsspital Zürich

^b Neurologische Klinik, Universitätsspital Basel

^c Memory Clinic, Universitätsspital Basel

^d Klinik Bethesda, Tschugg

^e Neurologische Klinik, Universitätsspital Genf

^f Clinica Hildebrand, Brissago

^g Neurologische Klinik, Universitätsspital Bern

^h Rehabilitation, Universitätsspital Genf

ⁱ Neurologische Klinik, St. Gallen

^j Neurologische Klinik, Universitätsspital Lausanne

^k St. Anna Klinik, Luzern

Summary

Bassetti CL, Fuhr P, Monsch A, Baronti F, Burkhard P, Conti F, Kaelin-Lang A, Schnider A, Tettgenborn B, Vingerhoets F, Waldvogel D. [Definition, diagnosis and management of dementia in Parkinson's disease: recommendations of the Swiss Parkinson's Disease Dementia Study Group.] *Schweiz Arch Neurol Psychiatr.* 2007;158:155–65.

Dementia occurs in about 40% of patients with Parkinson's disease (PD). Dementia has a significant impact on the course of Parkinson's disease and the quality of life and overall outcome of patients with Parkinson's disease and their relatives. Characteristics of Parkinson's disease dementia (PDD) are fluctuating disturbances of attention, executive, visuospatial and -constructive functions which are typically noticed years after the onset of parkinsonism. Psychiatric disturbances and sleep disorders are frequently associated with PDD. There are no validated diagnostic criteria for PDD. Treatment of PDD includes pharmacological and nonpharmacological strategies. Studies have proven that cholinesterase inhibitors can improve PDD.

Keywords: *Parkinson's disease; dementia; dementia with diffuse Lewy bodies; cognitive disorders; hallucinations; cholinesterase inhibitors*

Zusammenfassung

Die Parkinson-Krankheit geht in etwa 40% der Patienten mit Demenz einher. Die Demenz hat einen grossen Einfluss auf den Verlauf der Parkinson-Krankheit und die Lebensqualität von Patienten und deren Angehörigen. Merkmale der Parkinson-Demenz (PDD) sind fluktuierende Störungen der Aufmerksamkeit, exekutiven, visuospatialen und visuokonstruktiven Funktionen, die meist Jahre nach Auftreten des Parkinsonismus bemerkt werden. Psychiatrische Symptome und Schlafstörungen sind oft mit PDD assoziiert. Validierte Diagnose-Kriterien für PDD liegen nicht vor. Die Behandlung der PDD beinhaltet pharmakologische und nicht-pharmakologische Strategien. Studien haben belegt, dass PDD durch Verabreichung von Cholinesterase-Hemmern verbessert werden kann.

Schlüsselwörter: *Parkinson-Demenz; Demenz mit Lewy-Körperchen; Aufmerksamkeit; Hirnleistungsstörungen; Halluzinationen; Cholinesterase-Hemmer*

1 Einleitung

Die Parkinson-Krankheit (Morbus Parkinson; engl. Parkinson's Disease, PD) geht in etwa 40% der Fälle mit Demenz einher [1–3]. Die Wahrscheinlichkeit, an einer Demenz zu erkranken, ist bei Morbus Parkinson gegenüber der Normalpopulation 6fach erhöht [4]. Bei der Parkinson-Demenz (PDD) treten neben den Demenzsymptomen häufig Halluzinationen sowie Depression, Apathie und Störungen des Schlaf-Wach-Rhythmus auf. Die Demenz ist eine der meist gefürchte-

Korrespondenz:

Prof. Dr. med. Claudio L. Bassetti
Neurologische Poliklinik
Universitätsspital
Frauenklinikstrasse 26
CH-8091 Zürich
e-mail: Claudio.Bassetti@usz.ch

ten Komplikationen bei der Parkinson-Krankheit [5] und hat einen entscheidenden Einfluss auf die Überlebensdauer [6] und die Lebensqualität von Patienten und deren Angehörigen. Zudem verursacht sie eine erhebliche Belastung der Pflegenden [7]. Die Diagnose der Parkinson-Demenz stellt eine grosse Herausforderung dar. Validierte und akzeptierte diagnostische Kriterien liegen noch nicht vor. Die Differentialdiagnose zwischen Parkinson-Demenz und Demenz mit diffusen Lewy-Körperchen (DLB) ist aufgrund der weitgehenden Überlappung des klinischen Spektrums und der Neuropathologie schwierig. Das heute verwendete Unterscheidungskriterium, beruhend auf dem zeitlichen Auftreten von motorischen und dementiellen Symptomen, ist arbiträr und möglicherweise ohne Praxisrelevanz. Eine kürzlich veröffentlichte

Arbeit hat in der Tat bestätigt, dass die klinische Präsentation der Parkinson-Demenz von derjenigen einer DLB nicht zu unterscheiden ist [8]. Einige Studien haben belegt, dass die Parkinson-Demenz medikamentös verbessert werden kann. Vor diesem Hintergrund hat sich die Swiss Parkinson's Disease Dementia Study Group zum Ziel gesetzt, Empfehlungen zu Diagnostik und Therapie der Parkinson-Demenz zu erarbeiten.

1.1 Parkinson-Krankheit (Morbus Parkinson) und andere Parkinson-Syndrome

Die Parkinson-Krankheit ist die häufigste Form extrapyramidaler Erkrankungen im höheren Lebensalter. Die Diagnose stützt sich auf Präsenz und Progression von klinischen Symptomen. Die Verwendung von standardisierten diagnostischen Kriterien wie die der «UK PDS Brain Bank» [9] erwies sich als sinnvoll und erhöht die Genauigkeit der Diagnose [10]. Die Diagnose Parkinson-Krankheit stützt sich fast ausschliesslich auf die motorischen Zeichen. Neben einer Bradykinese (obligat) ist mindestens noch ein Kardinalsymptom (Rigor oder Ruhetremor) für die Diagnosestellung nötig. Die motorische Symptomatik ist zu Beginn der Erkrankung (und auch später) asymmetrisch. Geruchstörungen, depressive Verstimmung, Schmerzen («Rheuma») und REM-Schlaf-Verhaltensstörung können Erstsymptome der Parkinson-Krankheit sein. Nicht-motorische Symptome und Zeichen werden oft auch im weiteren Verlauf der Parkinson-Krankheit beobachtet. Die Parkinson-Krankheit (Synonym: idiopathisches Parkinson-Syndrom) stellt mit 80% die häufigste Form der Parkinson-Syndrome dar [9]. In 20% aller Parkinson-Syndrome liegen atypische oder sekundäre Formen vor.

1.2 Demenz-Definition

Mit Demenz wird eine erworbene, anhaltende Beeinträchtigung mehrerer höherer Hirnfunktionen bezeichnet. Sie betrifft in unterschiedlichem Mass unter anderem Gedächtnis, Sprache, Verhalten, visuospatiale Fähigkeiten und sogenannte exekutive Funktionen (siehe unten) bei erhaltener Vigilanz. Sie grenzt sich damit gegen umschriebene kognitive Störungen einzelner Domänen und einen Verwirrheitszustand (engl. delirium) ab [11].

Die Diagnose Demenz erfordert nach DSM-IV [12] (Abkürzungen siehe Tab. 1) den Nachweis einer Gedächtnisstörung sowie eine Beeinträchtigung in mindestens einem weiteren kognitiven

Tabelle 1 Verwendete Abkürzungen.

ADAS-cog	Alzheimer's Disease Assessment Scale – cognitive subscale
ADCS-ADL	Alzheimer's Disease Cooperative Study – Activities of Daily Living Scale
ADCS-CGIC	Alzheimer's Disease Cooperative Study – Clinician's Global Impression of Change
BEHAVE-AD	Behavioural Symptoms in Alzheimer's Disease Scale
BPRS	Brief Psychiatric Rating Scale
BTA	Brief Test of Attention
CDR	Cognitive Drug Research Power of Attention Test
CGC-plus	clinical global change-plus
CGI	clinical global impression
CIBIC+	clinician's interview-based impression of change + caregiver input
CIC	clinical impression of change
CSDD	Cornell Scale for Depression in Dementia
D-KEFS	Delis-Kaplan Executive Function System Verbal Fluency Test
DRS	Dementia Rating Scale
DSM IV	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders 4th Edition
HVLT	Hopkins Verbal Learning Test
ICD-10	International Classification of Diseases
MDRS	Mattis Dementia Rating Scale
MMSE	mini mental status evaluation
NART	National Adult Reading Test
NPI	neuropsychiatric inventory
SAPS	Scale for the Assessment of Positive Symptoms
SAS	Simpson Angus Scala
TMT-A/B	Trail Making Test – Part A/Part B
UPDRS	Unified Parkinson's Disease Rating Scale

Bereich: Aphasie, Apraxie, Agnosie bzw. Störung der exekutiven Funktionen. ICD-10 [13] verlangt eine Abnahme des Gedächtnisses und des Denkvermögens. Andere Demenzdefinitionen (z.B. nach Cummings und Benson [14]) machen eine Gedächtnisstörung nicht zu einer obligaten Voraussetzung zur Diagnose einer Demenz. Diese Definitionen ermöglichen somit die Diagnosestellung einer Demenz auch für Erkrankungen (wie die Parkinson-Demenz), bei denen z.B. exekutive Störungen vor den Gedächtnisstörungen auftreten können.

Die Alltagsrelevanz der kognitiven Funktionsstörungen (Beeinträchtigung der sozialen und/oder beruflichen Tätigkeiten) ist sowohl bei DSM-IV wie auch bei der ICD-10 ein wichtiges zusätzliches Kriterium zur Diagnose.

Die Demenz wird in die Schweregrade leicht, mittel und schwer unterteilt, die sich sinnvollerweise nach dem Ausmass der Betreuungsbedürftigkeit [15] eines Patienten richten.

2 Parkinson-Demenz

2.1 Epidemiologie

Dementielle Verläufe sind bei Parkinson-Patienten mit einer Prävalenz von etwa 40% (28 bis 78% in der Literatur) relativ häufig [1–3]. Diese grossen Differenzen in den Prävalenzangaben beruhen wahrscheinlich auf verschiedenen diagnostischen Kriterien und unterschiedlichen Patientenpopulationen. In der Längsschnitt-Studie von Aarsland et al. [3] mit Patienten, die durchschnittlich bereits 9 Jahre an der Parkinson-Krankheit litten, erkrankten während der Beobachtungszeit von 8 Jahren 78% der Patienten an Demenz. Die 4-Jahres-Prävalenz war in der PD-Gruppe im Vergleich zu Gesunden 3mal höher.

2.2 Pathologie

Die Parkinson-Krankheit mit und ohne Demenz und die Demenz mit Lewy-Körperchen (DLB) werden als Synukleinopathien zusammengefasst. Diesen Krankheiten liegt die gleiche Pathologie zugrunde mit einem molekularen Grundmechanismus, der auf einer Fehlkonfiguration des präsynaptischen Proteins α -Synuklein beruht. Es treten intrazelluläre filamentäre Ablagerungen des α -Synukleins auf – die sogenannten Lewy-Körperchen (LK). Bei der Parkinson-Krankheit ohne Demenz finden sich Lewy-Körperchen hauptsächlich in der Substantia nigra und in

zahlreichen Kerngebieten des Hirnstamms. Mit Hilfe der Voxel-basierten-Morphometrie (VBM) konnte zudem gezeigt werden, dass PD-Patienten im Vergleich zu Gesunden eine signifikante Reduktion des Hirnvolumens der grauen Substanz des Okzipitallappens aufweisen [16].

Bei der Parkinson-Demenz treten Lewy-Körperchen vor allem im limbischen System und im Grosshirnkortex auf, wobei die kognitiven Störungen mit der Verteilung der pathologischen Veränderungen (u.a. mit der Zahl der kortikalen Lewy-Körperchen) nur zum Teil korrelieren [17]. Diese Verteilung ist in der Tat variabel, und in einer kürzlich veröffentlichten Arbeit nicht bei allen Patienten mit PDD von derjenigen bei Demenz mit Lewy-Körperchen zu unterscheiden [8].

Parkinson-Patienten zeigen zudem einen starken Neuronenverlust im cholinergen Nucleus basalis Meynert [18]. Das Ausmass dieses Zellverlustes und der cholinergen Denervation des Kortex korreliert mit dem Schweregrad kognitiver Störungen [19, 20]. Ein ähnlicher Zellverlust und eine Reduktion der Acetylcholin-Transferase lassen sich auch bei Demenz mit Lewy-Körperchen feststellen [21]. Bei der Parkinson-Demenz zeigt sich eine 30–40prozentige Reduktion von cholinergen Nervenendigungen über den gesamten Kortex und im Hippokampus, während diese auch bei der schweren Form der Demenz vom Alzheimer Typ (AD) auf den temporalen Kortex und Hippokampus beschränkt ist [22].

2.3 Symptomatologie (Tab. 2)

Die *Störung der sogenannten exekutiven Funktionen* ist zentral in der Parkinson-Demenz. Die Patienten weisen eine Reduktion von Antrieb und Aufmerksamkeit, eine gestörte Handlungsplanung (z.B. bei sog. strategischen Entscheidungen), eine verminderte Flexibilität mit Perseverationstendenz und ein reduziertes Arbeitstempo auf.

Fluktuationen sind für die Parkinson-Demenz typisch [23]. Diese sind klinisch nicht immer leicht zu erfassen. Es handelt sich um ein Spektrum von Vigilanzstörungen, die von einer reduzierten bis hin zur schweren Vigilanzstörung mit schlafähnlichen Zuständen reichen können. Diese Zustände können einige Minuten bis mehrere Stunden dauern. Angehörige berichten oft, dass Patienten plötzlich «abwesend» und «verwirrt» sind, in die Leere starren, keiner Konversation mehr folgen können oder im Denken inkohärent sind. Die Tatsache, dass gerade im Anfangsstadium einer Parkinson-Demenz die kognitiven Funktionen zwischen erhalten und beeinträchtigt schwanken

Tabelle 2 Parkinson-Demenz: klinische Manifestationen (modifiziert nach [17]).

<i>zentrale Symptome</i>
fluktuierende Störung exekutiver Funktionen (Antrieb, Aufmerksamkeit, Arbeitstempo, Handlungsplanung, Flexibilität usw.)
visuospatiale und visuokonstruktive Störungen
motorische Parkinsonsymptome
<i>häufige Begleitsymptome</i>
Halluzinationen, v.a. visuell
REM-Schlaf-Verhaltensstörung
Gedächtnisstörungen (v.a. Abruf)
Depression
<i>weitere relativ typische Symptome</i>
Neuroleptika-Sensitivität
Stürze und Synkopen
Tagesschläfrigkeit / transiente unerklärbare Bewusstseinsverluste
autonome Dysfunktionen (orthostatische Hypotension, Urininkontinenz)

Tabelle 3 Medikamente, die am häufigsten eine Verwirrtheit/Demenz oder neuropsychiatrische Symptome bei Parkinsonpatienten verursachen oder verstärken (unvollständige Liste).

«klassische» Anticholinergika: Biperiden, Atropin, tri- und tetrazyklische Antidepressiva, Detrusor-Hemmer usw.
Selegilin, Amantadin
Dopamin-Agonisten, Levodopa, COMT-Hemmer
Neuroleptika
Benzodiazepine
Opioide, SSRI, Antiepileptika
Prednison, Theophyllin, Digoxin und andere kardiovaskuläre Medikamente (u.a. Beta-Blocker)

können, kann die Diagnose einer Parkinson-Demenz erschweren.

Neuropsychiatrische Störungen sind häufig, wobei geformte, komplexe visuelle Halluzinationen (z.B. von bekannten Personen und Tieren) sowie Depression im Vordergrund stehen. Auditorische Halluzinationen sind auch möglich [8]. Hingegen treten die bei Alzheimer-Demenz bekannten Verhaltensstörungen wie Agitation und Enthemmung bei der Parkinson-Demenz seltener auf [24, 25].

Eine sogenannte *REM-Schlaf-Verhaltensstörung* (*REM-Parasomnie*, engl. *REM sleep behaviour disorder*) mit «ausagierten Träumen» (Bewegungen und Schreien in Zusammenhang mit angsterregendem Trauminhalt, meistens in der 2. Nachthälfte auftretend), die zu einer Eigen- oder Fremdverletzung führen können, ist typisch, wenn auch nicht

spezifisch, für die Parkinson-Demenz. Interessanterweise kann diese REM-Parasomnie, bei der die physiologische REM-Atonie verlorengelassen, Erst- oder Frühsymptom auch der Parkinson-Krankheit und anderer degenerativer Parkinson-Syndrome sein.

2.4 Diagnose

Bei Patienten mit Parkinson-Krankheit sollte regelmässig auf eine mögliche Entwicklung einer Parkinson-Demenz geachtet werden. Dies erfolgt primär durch den behandelnden Arzt bzw. den Hausarzt, im Zweifelsfall sollte ein Neurologe beigezogen werden.

Abklärungen durch den Hausarzt:

- Anamnese (die Fremdanamnese ist hier sehr wichtig);
- Überprüfung der Medikation mit besonderem Augenmerk auf Medikamente, die zu kognitiven/neuropsychiatrischen Störungen führen können (Tab. 3);
- orientierende neurologische Untersuchung (Sind die Befunde für die Parkinson-Krankheit typisch oder atypisch?);
- Labor: Entzündungszeichen im Blut, Blutbild, Elektrolyte, Leber-, Nieren- und Schilddrüsenfunktion (Hyperthyreose, Hypothyreose), Vitamin B₁₂, Folsäure, Urinstatus (Harnwegsinfekt).

Abklärungen durch den Neurologen

Kognitive Störungen: Meist liefern die Angehörigen bezüglich der Frage, ob der Patient kognitive Funktionsstörungen zeigt, entscheidende Angaben. Die Alltagsrelevanz einer allfälligen kognitiven Beeinträchtigung muss evaluiert werden (Beeinträchtigung der sozialen und/oder beruflichen Tätigkeiten).

Die kognitiven Störungen bei der Parkinson-Demenz unterscheiden sich von denen bei Alzheimer-Demenz. Die Parkinson-Demenz ist charakterisiert durch ein dysexekutives Syndrom (siehe oben). Bezüglich der Gedächtniseinschränkung leiden PDD-Patienten im Gegensatz zur Alzheimer-Demenz nicht an einem Speicherdefizit, sondern eher an einem Abrufdefizit: Gedächtnisinhalte können bei der Parkinson-Demenz typischerweise mittels Hinweisen durch den Untersucher («clues») im Unterschied zur Alzheimer-Demenz besser hervorgeholt werden.

Visuospatiale und visuokonstruktive Beeinträchtigungen sind bei der Parkinson-Demenz relativ früh zu finden. Dies kann sich zeigen, wenn der Patient bei normaler MMSE [26] beim Ko-

pieren der sich überschneidenden Fünfecke und im Uhr-Zeichnen-Test [27] versagt.

Bei Verdacht auf Parkinson-Demenz sollten dementsprechend (a) exekutive Funktionen/Aufmerksamkeit (z.B. Wortfluenz über ein und 2 Minuten für S-Wörter und Tiernamen), (b) Gedächtnis, inkl. Wiedererkennen, (c) visuokonstruktive und -spatiale Fähigkeiten (Uhrentest) geprüft werden.

Zurzeit gibt es noch kein allgemein-anerkanntes Screeningtool für die Parkinson-Demenz. Vor kurzem wurde ein PDD-spezifisches Untersuchungsinstrument von einer Gruppe in Bochum und Köln entwickelt: das Parkinson Neuropsychometric Dementia Assessment (PANDA). Es besteht aus fünf Subtests (Paarassoziationslernen, verbale Flüssigkeit, räumliches Vorstellungsvermögen, Arbeitsgedächtnis, verzögerte Abfrage) und benötigt etwa 10 Minuten (Calabrese, Kalbe, Kessler, persönliche Mitteilung am 31.8.2006). Um den klinischen Nutzen dieses Testes besser beurteilen zu können, sind weitere Studien nötig.

Halluzinationen: Die Erfassung der Halluzinationen erfolgt durch Befragung des Patienten, der Familie und/oder des betreuenden Personals. Viele Patienten berichten nicht von sich aus über ihre Halluzinationen. Es kann jedoch helfen, den Patienten darüber aufzuklären, dass bei vielen Parkinson-Patienten Wahrnehmungsstörungen vorkommen, und ihn dementsprechend z.B. nach einer «dritten Person im Raum» zu fragen. Gehäufte Alpträume können dem Auftreten der Halluzinationen vorausgehen und sollten deswegen beachtet werden.

Depression: Die Erfassung der Depression erfolgt durch Befragung des Patienten, der Familie und/oder des betreuenden Personals. Zur Erfassung einer allfälligen Depression kann auch auf bewährte Depressionsskalen wie das Beck-Depressions-Inventar [28] und die Hamilton-Depressionsskala [29] zurückgegriffen werden. Die Unterscheidung zwischen einer reaktiven und einer durch die Neurodegeneration bedingten Depression kann schwierig sein. Das Ansprechen (oder nicht) auf Antidepressiva kann diagnostisch weiterhelfen.

Schlafstörungen: Die Erfassung von Schlafstörungen erfolgt durch Befragung des Patienten und vor allem der Familie und/oder des betreuenden Personals. Wichtig in diesem Zusammenhang sind gezielte Fragen zur Einschlafneigung tagsüber (hilfreich hat sich für Praxis die Epworth Sleepiness Scale erwiesen [30]), zur Quantität und Qualität des Nachtschlafs sowie Fragen zu motorischen Aktivitäten im Schlaf. Die Angabe z.B. von ausagierten Träumen in der zweiten Nachthälfte (u.a. mit Schreien, Um-sich-Schlagen, Selbst-

Fremdverletzung im Zusammenhang mit gewaltvollen Trauminhaltungen) sollte an eine REM-Verhaltensstörung denken lassen. Standardisierte Fragebogen wie beispielsweise der Parkinson-spezifische Schlaf-Questionnaire (PDSS; [31]) können zum Einsatz kommen.

Medikamente: Die Symptome, die bei einer Parkinson-Demenz auftreten, können medikamentös mitbedingt sein (Tab. 3). Die Auflistung aller Medikamente, die vom Patienten eingenommen werden, ist deshalb essentiell.

Zusatzuntersuchungen: Ein MRI des Kopfes ist im Rahmen einer typischen Parkinsonerkrankung nicht notwendig, ist aber bei Unklarheiten und besonderen Fragestellungen wie dem Ausschluss einer anderen zerebralen Pathologie empfehlenswert.

2.5 Differentialdiagnostische Überlegungen bei einem Parkinson-Patienten mit neuropsychologischen/neuropsychiatrischen Beschwerden

a) Liegt eine Demenz vor?

Zunächst muss die Verdachtsdiagnose Demenz erhärtet werden. Dabei muss vor allem die Demenz von einer Verwirrtheit und einer Depression unterschieden werden.

Die Verwirrtheit (Delirium) tritt akut auf und ist durch eine Störung der Aufmerksamkeit, der Merkfähigkeit und der Vigilanz charakterisiert. Oft sind die Symptome fluktuierend, Halluzinationen sind möglich (Delirium im engeren Sinne).

Vor allem bei älteren Patienten kann eine schwere depressive Störung kognitive Störungen verursachen bzw. das Vorliegen einer Demenz vortäuschen.

Charakteristisch für das Demenzsyndrom der Depression ist, dass mit der Therapie der affektiven Erkrankung auch eine Besserung der kognitiven Fähigkeiten zu beobachten ist.

b) Handelt es sich um eine Demenz im Rahmen einer Parkinson-Demenz oder sind andere Ursachen möglich?

Die bei der Parkinson-Krankheit auftretende Demenz ist in den meisten Fällen im Rahmen einer Parkinson-Demenz zu deuten. Eine andere Demenzursache kann jedoch vorliegen. Hier sind vor allem die Alzheimer-Krankheit und vaskuläre Faktoren zu nennen. Im Rahmen einer Serie von Autopsien bei PD-Patienten haben Hughes et al. [32] gezeigt, dass 44% der PD-Patienten zu Lebzeiten eine Demenz gehabt hatten. Von diesen wiesen 29% eine koexistierende Alzheimer-Krankheit auf, 10% hatten zahlreiche kortikale Lewy-

Körperchen und bei 6% war die Demenz wahrscheinlich vaskulär bedingt. Selten liegt bei einem Parkinson-Patienten eine potentiell reversible, nicht-degenerativ-bedingte Demenzform vor (z.B. Schilddrüsenerkrankungen, Vitamin-B₁₂-Mangel, Folsäuremangel, Leberversagen, dialysepflichtige Niereninsuffizienz, Infektionen).

Das Zusammentreffen eines (atypischen) Parkinson-Syndroms und kognitiver Störungen ist bei der progressiven supranukleären Parese, der kortikobasalen Degeneration, beim Hydrozephalus, bei der vaskulären Enzephalopathie und der Creutzfeldt-Jakob-Erkrankung möglich.

c) Handelt es sich um eine Parkinson-Demenz oder um eine Demenz mit diffusen Lewy-Körperchen (DLB)?

Beide Krankheitsbilder sind hinsichtlich ihrer klinischen und pathologischen Charakteristika nahezu identisch, und es bleibt umstritten, ob sie nicht einer einzigen pathologischen Entität entsprechen [7, 17, 33]. Zur Differentialdiagnose wurde bis anhin die Einjahresregel verwendet [17]. Tritt eine Demenz vor oder innerhalb eines Jahres nach Auftreten der Parkinson-Symptomatik auf, handelt es sich um eine Demenz mit diffusen Lewy-Körperchen, andernfalls um eine Parkinson-Demenz. Einige Autoren sprechen jedoch auch von einer Zeitspanne von zwei Jahren.

Das «DLB-Consortium» [17] empfiehlt die Diagnose einer Demenz mit diffusen Lewy-Körperchen, wenn Demenz vor oder zusammen mit Parkinsonismus auftritt. Der Begriff Parkinson-Demenz hingegen ist zur Beschreibung einer Demenz im Kontext mit einer bekannten Parkinson-Krankheit zulässig. In der Praxis soll derjenige Begriff verwendet werden, welcher der klinischen Situation am besten entspricht.

Die Kriterien für die Diagnose «Demenz mit diffusen Lewy-Körperchen» wurden kürzlich vom «DLB-Consortium» in dritter Auflage überarbeitet [17]. Unterschieden wird zwischen zentralen Merkmalen, einer Kernsymptomatik und suggestiven sowie unterstützenden Merkmalen, die zur Diagnose einer möglichen oder wahrscheinlichen Demenz mit diffusen Lewy-Körperchen führen.

2.6 Therapie der Parkinson-Demenz

Eine optimale Behandlung der Demenz-Patienten verlangt nach einem multimodalen Ansatz in bezug auf nichtmedikamentöse und medikamentöse Therapien.

Nichtmedikamentöse Ansätze

Durch verschiedene nichtmedikamentöse Ansätze können das Auftreten von Halluzinationen vermindert sowie Depressionen moduliert werden. Zu diesen Massnahmen gehören ausreichende Beleuchtung, Verhinderung von dunklen Ecken in den Wohnräumen, eine Korrektur der Sehstörungen, ausreichendes Tageslicht, eine Verbesserung des Nachtschlafs bzw. der Vigilanz, Angst- und Stress-abbauende Strategien.

Pharmakologische Therapie der Demenz

Cholinesterase-Hemmer sind in der Therapie der Alzheimer-Demenz etabliert. In der Schweiz sind gegenwärtig die Cholinesterase-Hemmer Donepezil, Galantamin und Rivastigmin für die Behandlung von leichter und mittelschwerer Demenz vom Alzheimer Typ zugelassen. Aufgrund des im Vergleich zu Alzheimer-Demenz ausgeprägteren cholinergen Defizits bei Demenz mit diffusen Lewy-Körperchen und Parkinson-Demenz liegt es nahe, dass Cholinesterase-Hemmer sogar eine günstigere Wirkung auf kognitive Symptome haben können.

Rivastigmin und Donepezil haben in einigen Studien einen positiven Effekt auf die Parkinson-Demenz gezeigt. Eine Übersicht dieser Studien ist in Tabelle 4 aufgeführt.

Eine kürzlich veröffentlichte *Review der Cochrane Collaboration zum Einsatz von Cholinesterase-Hemmern bei Parkinson-Demenz* analysiert die bisher durchgeführten Studien [44]. Nur die Studie Emre et al. (2004) erfüllte die Einschlusskriterien der Cochrane Collaboration [40]. Die doppelblinde, randomisierte, placebokontrollierte Studie über 24 Wochen verglich Rivastigmin mit Placebo. Insgesamt 541 Patienten mit milder bis mittelschwerer Demenz, die mindestens zwei Jahre nach der Diagnose der Parkinson-Krankheit aufgetreten sein musste, erhielten Rivastigmin in steigender Dosis bis 12 mg/d über einen Zeitraum von 24 Wochen. Signifikante Unterschiede zugunsten von Rivastigmin wurden bei mehreren kognitiven Skalen (darunter ADAS-cog und MMSE) gezeigt. Der Unterschied zwischen der Verum- und der Placebo-Gruppe auf der Alzheimer's Disease Assessment Scale, kognitiver Teil (ADAS-Cog [45]) betrug nach 24 Wochen 2,80 Punkte und ist damit vergleichbar mit den Unterschieden, die bei der Behandlung der Alzheimer-Demenz mit Cholinesterase-Hemmern auftreten. Eine im Alltag relevante Verbesserung (ADCS-CGIC-Scores) konnte bei etwa 20% der mit Rivastigmin behandelten Patienten beobachtet werden (gegenüber 14,5% in der Placebo-Gruppe). Im Vergleich mit Placebo traten in der mit Rivastigmin behandelten

Tabelle 4

Cholinesterase-Hemmer bei Parkinson-Demenz und Demenz mit Lewy-Körperchen.

Studie	Studientyp	Patientenzahl	Einschlusskriterien	Behandlung	Test	Resultate	auftretende Nebenwirkungen
Bergman et al. 2002 [34]	offene Studie	6	Patienten mit Parkinson-Krankheit, Demenz und Psychosen	Donepezil 5 mg/d; nach 2 Wochen 10 mg/d über 6 Wochen	MMSE	keine Veränderung	gute Verträglichkeit, keine Verschlechterung des Parkinsonismus
					CGI	signifikante Unterschiede	
					SAPS	signifikante Verbesserung	
					SAS	keine Verschlechterung der motorischen Symptomatik	
Aarsland et al. 2002 [35]	doppelblinde, randomisierte Crossover-Studie	12	Patienten mit Parkinson-Demenz (Aufreten der Demenz mindestens 1 Jahr nach Diagnose Parkinson-Krankheit)	Donepezil 5–10 mg/d oder Placebo, je über 10 Wochen	MMSE	signifikante Verbesserung	Schwindel, Übelkeit, Durchfall (14%)
					CIBIC+	signifikante kleine Verbesserung	
					UPDRS	Trend zu leichter nicht-signifikanter Verschlechterung	
Leroi et al. 2004 [36]	doppelblinde, randomisierte Studie	7 Verum, 9 Placebo	Patienten mit Parkinson-Krankheit und leichter kognitiver Beeinträchtigung oder Demenz	Donepezil oder Placebo über 18 Wochen (5 Tage 2,5 mg/d, bis Woche 6: 5 mg/d, 5 Tage 7,5 mg/d, anschliessend 10 mg/d)	NART	nicht signifikant	Drop-outs wegen Verträglichkeit: 4 von 7 in Verumgruppe; 1 von 9 in Placebo
					MMSE	nicht signifikant	
					DRS	signifikante Verbesserung	
					BTA	nicht signifikant	
					TMT-A und TMT-B	nicht signifikant	
					HVLT	nicht signifikant	
					NPI	nicht signifikant	
					CSDD	nicht signifikant	
Ravina et al. 2005 [37]	doppelblinde, randomisierte Studie	22	Patienten mit Parkinson-Krankheit und Demenz (Aufreten der Demenzsymptome mindestens 1 Jahr nach Diagnose Parkinson-Krankheit)	Donepezil 5–10 mg/d bzw. Placebo über 10 Wochen, gefolgt von 6 Wochen Wash-out-Phase und einer zweiten 10wöchigen Behandlungsphase	ADAS-cog	Verbesserung nicht signifikant	generell gute Verträglichkeit
					MMSE	signifikante Verbesserung	
					MDRS	keine Veränderung	
					CGI	signifikante Verbesserung	
					BPRS	keine Veränderung	
Reading et al. 2001 [38]	offene Studie	12	Patienten mit fortgeschrittener Parkinson-Krankheit und neuropsychiatrischen Komplikationen (Aufreten der Demenzsymptome mindestens 2 Jahre nach Diagnose Parkinson-Krankheit)	Rivastigmin über 8 Wochen (Initialdosis 1,5 mg/2 × d, nach 2 Wochen 6,0 mg/2 × d)	MMSE	signifikante Verbesserung	Übelkeit
					UPDRS	tendenzielle nicht-signifikante Erhöhung	
					NPI	signifikante Verbesserung	
					Caregiver-Distress (Befragung)	signifikante Verbesserung	
Giladi et al. 2003 [39]	offene Studie	28	Patienten mit Parkinson-Demenz (Aufreten der Demenzsymptome mindestens 2 Jahre nach Diagnose Parkinson-Krankheit)	Rivastigmin (durchschnittliche Tagesdosis 7,2 ± 3,3 mg/d)	ADAS-cog	signifikante Verbesserung	erhöhte Sputumproduktion, Tremor
					CIC	signifikante Verbesserung	
					UPDRS	signifikante Verbesserung im Teil I (mental), nicht-signifikante Erhöhung in Alltagsaktivität und Motorik	
					MMSE	leichte, nicht-signifikante Verbesserung	

Studie	Studientyp	Patientenzahl	Einschlusskriterien	Behandlung	Test	Resultate	auftretende Nebenwirkungen
Emre et al. 2004 [40]	doppelblinde, randomisierte, Placebo-kontrollierte Studie	541	Patienten mit Parkinson-Krankheit und Demenz (Auftreten der Demenzsymptome mindestens 2 Jahre nach Diagnose Parkinson-Krankheit)	Rivastigmin (3 bis 12 mg/d oder Placebo während 24 Wochen)	ADAS-cog	signifikante Verbesserung	In der Verumgruppe signifikant häufiger Nausea, Erbrechen, Schwindel und Tremor. In der Placebogruppe signifikant häufiger orthostatischer Hypotonus und Halluzinationen.
					ADCS-CGIC	signifikante Verbesserung	
					MMSE	signifikante Verbesserung	
					ADCS-ADL	signifikante Verbesserung	
					NPI-10	signifikante Verbesserung	
					CDR	keine signifikanten Unterschiede	
					D-KEFS	signifikante Verbesserung, Test jedoch nicht in allen Zentren durchgeführt	
					10-Punkte-Uhrentest	keine Angaben	
					UPDRS	nur motorische Skala: keine signifikanten Unterschiede	
McKeith et al. 2000 [33]	Placebo-kontrollierte, doppelblinde Multizentrumsstudie	120	Demenz mit Lewy-Körperchen	Rivastigmin 12 mg	NPI-4	signifikante Verbesserung	Nausea, Erbrechen, Anorexia, Schläfrigkeit
					NPI-10	signifikante Verbesserung	
					CGC-plus	nicht-signifikante Verbesserung	
					MMSE	nicht-signifikante Verbesserung	
Shea et al. 1998 [41]	Fallserie	9	Demenz mit Lewy-Körperchen	Donepezil 5 mg	Kognition	Verbesserung bei 7/9 Patienten	nicht beschrieben
					Halluzinationen	Verbesserung bei 8/9 Patienten	
					Parkinsonismus	Verschlechterung bei 3/9 Patienten	
					Funktion	Erhaltung oder Verbesserung bei 6/9, Fluktuationen bei 2/9	
Fergusson et al. 2000 [42]	Kasuistik	2	wahrscheinliche Demenz mit Lewy-Körperchen	Donepezil 10 mg	MMSE	Verbesserung (ein Fall)	nicht beschrieben
					psychotische Symptome	Verbesserung	
Samuel et al. 2000 [43]	preliminäre Studie	16	Alzheimer-Demenz, 4 Patienten zudem Demenz mit Lewy-Körperchen	Donepezil 5 mg	MMSE	Verbesserung	nicht beschrieben
					BEHAVE-AD	Abnahme des Scores	

Gruppe signifikant mehr Drop-outs (27/18%) bzw. Nebenwirkungen wie Nausea, Erbrechen, Schwindel und Tremor auf. Basierend auf dieser Studie besteht laut den Cochrane-Autoren eine klare Evidenz, dass Rivastigmin einen moderaten Effekt auf Kognition und in einem geringeren Ausmass auf die Alltagsaktivität von Patienten mit Parkinson-Demenz hat. Die sogenannte Number-Needed-to-Treat (d.h. die Anzahl Patienten, die behandelt werden müssen, um einen signifikanten Therapieeffekt zu erzielen) war mit 9 klein.

Eine weitere Review der *Cochrane Collaboration* zur Behandlung von DLB mit Cholinesterase-Hemmern [46] schloss nur eine randomisierte, doppelblinde und placebokontrollierte Studie ein, da nur diese den Kriterien der Cochrane Collaboration entsprach. Die Studie untersuchte die Wirksamkeit von Rivastigmin in der Behandlung von Demenz mit diffusen Lewy-Körperchen [47]. Insgesamt 120 Patienten mit Demenz mit diffusen Lewy-Körperchen erhielten über 20 Wochen in steigender Dosierung bis zu 12 mg/d Rivastigmin oder Placebo. Unter Rivastigmin konnten neuropsychiatrische Symptome wie Apathie, Angst, Wahn, Halluzinationen und motorische Unruhe verbessert werden. Rivastigmin führte zu keiner Änderung der motorischen Symptomatik, eine neu aufgetretene Tremorsymptomatik wurde bei 4 Patienten beobachtet. Weitere bekannte Nebenwirkungen der Cholinesterase-Hemmer-Behandlung wie Übelkeit, Erbrechen und Anorexie wurden in der mit Rivastigmin behandelten Gruppe signifikant häufiger beobachtet. Laut den Autoren dieser Cochrane Review gibt es Hinweise auf eine Wirkung von Rivastigmin auf die neuropsychiatrischen Störungen, jedoch nicht auf die kognitiven Leistungen, bei Demenz mit diffusen Lewy-Körperchen. Die Number-Needed-to-Treat (siehe oben) war mit 4 klein.

Basierend auf der aktuellen Studienlage wurde Rivastigmin im Januar 2006 in der Schweiz und vor kurzem in der EU und in den USA als einziger Cholinesterase-Hemmer für die Behandlung der Parkinson-Demenz zugelassen. Die Amerikanische Neurologen-Gesellschaft (AAN, siehe [48]) empfiehlt Rivastigmin für die Behandlung von Parkinson-Demenz und Demenz mit diffusen Lewy-Körperchen und, basierend auf einer kleinen Studie [37], die allerdings keine signifikanten Unterschiede zwischen Verum und Placebo auf der ADAS-cog gezeigt hatte, auch Donepezil für die Behandlung von Parkinson-Demenz.

Um die häufigsten Nebenwirkungen Übelkeit und Erbrechen zu vermindern beziehungsweise zu vermeiden, empfiehlt sich eine sanfte Titrierung der Cholinesterase-Hemmer. Die Startdosis für

Rivastigmin beträgt 1,5 mg/d, bevorzugt abends einzunehmen. In Zeitintervallen von einem Monat wird die Dosis jeweils um 1,5 mg erstmals abends und dann morgens auf jeweils 3–6 mg/d erhöht.

Die Therapie mit Donepezil (die bei Unverträglichkeit von Rivastigmin in Betracht gezogen werden kann) sollte mit 5 mg begonnen werden und kann nach einem Monat auf 10 mg erhöht werden.

Diese Behandlungen sollten bezüglich cholinergischer Nebenwirkungen und des Risikos der Zunahme des Tremors engmaschig beobachtet werden. Zudem ist eine kritische Evaluation der Wirksamkeit zusammen mit dem betreuenden Umfeld empfehlenswert.

Management der Halluzinationen

Als erstes müssen mögliche auslösende Faktoren der Halluzinationen wie Infektionen, Dehydrierung und Schlafstörungen beseitigt werden. Zudem muss man medikamentöse Faktoren berücksichtigen (Tab. 3), insbesondere sollte eine Vereinfachung der Antiparkinson-Therapie mit Reduktion oder Absetzen von Anticholinergika, MAO-Hemmer, Amantadin und – soweit von der klinischen (motorischen) Situation vertretbar – Dopamin-Agonisten erfolgen.

Reichen diese Massnahmen für das Management der Halluzinationen nicht aus, ist eine spezifische Therapie indiziert. Klassische Neuroleptika sind bei der Parkinson-Krankheit kontraindiziert. Gute Erfahrungen bei Parkinson-Patienten bestehen mit den atypischen Neuroleptika Clozapin (Beginn mit 6,25 mg/d, Enddosis meist um etwa 25–50 mg/d, aufgrund klinischer Erfahrung wahrscheinlich das potenteste Mittel in dieser Situation) und Quetiapin (Beginn mit 12,5 mg/d). Clozapin und Quetiapin werden auch von der AAN für die Behandlung von Halluzinationen bei der Parkinson-Krankheit empfohlen [39]. Da Clozapin mit dem Risiko einer Agranulozytose assoziiert ist, die tödlich verlaufen kann, muss in diesem Fall das Blutbild regelmässig (für die ersten Monate wöchentliche Blutkontrollen) überwacht werden. Die Verwendung von anderen atypischen Neuroleptika (inkl. z.B. Olanzapin) ist zu vermeiden, da es die motorischen Funktionen verschlechtern kann. Cholinesterase-Hemmer könnten auch eine gute Wirkung auf Halluzinationen haben [34].

Management der Depression

Erfahrungen aus dem klinischen Alltag zeigen, dass Depressionen bei Parkinson-Patienten mit Trizyklika, SSRI oder SNRI wirksam behandelt werden können. Bei deren Kombination mit MAO-B-Hemmern besteht jedoch die Gefahr eines Sero-

tonin-Syndroms. Evidenz für eine mögliche Wirksamkeit der Behandlung von Depressionen bei PD-Patienten besteht gemäss AAN nur für das trizyklische Antidepressivum Amitriptylin [48]. Die anticholinerge Wirkung dieses Medikamentes ist jedoch bei Parkinson-Demenz zu bedenken. Für weitere Empfehlungen fehlen die entsprechenden Studien. Erwähnenswert ist, dass die Einnahme von SSRI sehr selten zu einer Verschlechterung der Parkinsonsymptomatik führen kann; diese Medikamentengruppe wird trotzdem heute bevorzugt zur Therapie der Depression bei Parkinson-Demenz gebraucht. Die Wahl der Substanz sollte auch aufgrund der Begleitsymptomatik (u.a. Insomnie oder Tagesschläfrigkeit/-müdigkeit) getroffen werden.

Management der REM-Verhaltensstörungen

Das pharmakologische Management der REM-Verhaltensstörungen erfolgt primär mit einer tiefen Dosis (0,5–2,0 mg) Clonazepam zur Bettzeit. Bei Parkinson-Demenz-Patienten soll auf eine paradoxe Reaktion von Benzodiazepinen geachtet werden. Die Wirkung tritt normalerweise innerhalb Tagen auf. Alternativtherapien sind Levodopa, Dopamin-Agonisten (bei vorhandenen Halluzinationen mit Sorgfalt anzuwenden) und Melatonin [49].

Literatur

- Hobson P, Meara J. The detection of dementia and cognitive impairment in a community population of elderly people with Parkinson's disease by use of the CAMCOG neuropsychological test. *Age Ageing*. 1999;28:39–43.
- Aarsland D, Tandberg E, Larsen JP, Cummings JL. Frequency of dementia in Parkinson's disease. *Arch Neurol*. 1996;53:538–42.
- Aarsland D, Andersen K, Larsen JP, Lolk A, Kragh-Sørensen P. Prevalence and characteristics of dementia in Parkinson's disease. *Arch Neurol*. 2003;60:387–92.
- National Parkinson Foundation Web site: www.parkinson.org
- Jellinger KA, Seppi K, Wenning GK, Poewe W. The impact of coexisting Alzheimer pathology on the natural history of Parkinson's disease. *J Neural Transm*. 2002;109(3):329–39.
- Aarsland D, Andersen K, Larsen JP, Lolk A, Nielsen H, Kragh-Sørensen P. Risk of dementia in Parkinson's disease: a community-based, prospective study. *Neurology*. 2001;56:730–6.
- Emre M. Dementia associated with Parkinson's disease. *Lancet Neurol*. 2003;2:229–37.
- Galvin JE, Pollack J, Moriss JC. Clinical phenotype of Parkinson's disease dementia. *Neurology*. 2006;67:1605–11.
- 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*. 2001;57:34–8.
- Hughes AJ, Daniel SE, Ben-Shlomo Y, Lees AJ. The accuracy of diagnosis of parkinsonian syndromes in a specialist movement disorder service. *Brain*. 2002;125:861–70.
- Schnider A. *Verhaltensneurologie. Eine Einführung für Ärzte und Psychologen*. Stuttgart: Thieme; 2004.
- Diagnostisches und statistisches Manual psychischer Störungen DSM IV. 4. Auflage. Göttingen: Hogrefe Verlag; 1996. (Original: American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. 4th edition. Washington DC: American Psychiatric Association; 1994).
- ICD-10: Basis ist die Website: Zentralinstitut für die kassenärztliche Versorgung in der Bundesrepublik Deutschland: www.zi-berlin.de/Zi_ICD10Browser/zi_icd_10_browser.htm
- Cummings JL, Benson DF. *Dementia – a clinical approach*. 2nd edition. Boston: Butterworth-Heinemann; 1992.
- American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. 3rd, revised edition. Washington DC: American Psychiatric Association; 1987.
- Burton EJ, McKeith IG, Burn DJ, Williams ED, O'Brien JT. Cerebral atrophy in Parkinson's disease with and without dementia: a comparison with Alzheimer's disease, dementia with Lewy bodies and controls. *Brain*. 2004;127:791–800.
- McKeith IG, Dickson DW, Lowe J, Emre M, O'Brien JT, Feldman H, et al. Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies: third report of the DLB consortium. *Neurology*. 2005;65:1863–72.
- Nakano I, Hirano A. Parkinson's disease: neuron loss in the nucleus basalis without concomitant Alzheimer's disease. *Ann Neurol*. 1984;15:415–8.
- Perry EK, Curtis M, Dick DJ, Candy JM, Atack JR, Bloxham CA, et al. Cholinergic correlates of cognitive impairment in Parkinson's disease: comparisons with Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1985;48:413–21.
- Perry RH, Perry EK, Smith CJ, Xuereb JH, Irving D, Whitford CA, et al. Cortical neuropathological and neurochemical substrates of Alzheimer's and Parkinson's diseases. *J Neural Transm*. 1987;24(Suppl):131–6.
- Whitehouse PJ, Hedreen JC, White CL 3rd, Price DL. Basal forebrain neurons in the dementia of Parkinson's disease. *Ann Neurol*. 1983;13:243–8.
- Kuhl DE, Minoshima S, Fessler JA, Frey KA, Foster NL, Ficarò EP, et al. In vivo mapping of cholinergic terminals in normal aging, Alzheimer's disease, and Parkinson's disease. *Ann Neurol*. 1996;40:399–410.
- Ballard CG, Aarsland D, McKeith I, O'Brien J, Gray A, Cormack, et al. Fluctuations in attention. PD dementia vs DLB with parkinsonism. *Neurology*. 2002;59:1714–20.
- Aarsland D, Cummings JL, Larsen JP. Neuropsychiatric differences between Parkinson's disease with dementia and Alzheimer's disease. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2001;16:184–91.
- Aarsland D, Ballard C, Larsen JP, McKeith I. A comparative study of psychiatric symptoms in dementia with Lewy bodies and Parkinson's disease with and without dementia. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2001;16:528–36.

- 26 Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. "Mini Mental State" – a practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res.* 1975;12:189–98.
- 27 Levy G, Jacobs DM, Tang MX, Cote LJ, Louis ED, Alfaró B, et al. Memory and executive function impairment predict dementia in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2002;17(6):1221–6.
- 28 Beck AT, Hautzinger M, Bailer M, Worall H, Keller F. Beck-Depressions-Inventar. 2., überarbeitete Auflage. Göttingen: Hogrefe; 1995.
- 29 Hamilton M. A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatr.* 1960;23:56–62.
- 30 Johns MW. Sleepiness in different situations measured by the Epworth Sleepiness Scale. *Sleep.* 1994;17(8):703–10.
- 31 Chaudhuri KR, Pal S, DiMarco A, Whately-Smith C, Bridgman K, Mathew R, et al. The Parkinson's disease sleep scale: a new instrument for assessing sleep and nocturnal disability in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2002;73:629–35.
- 32 Hughes AJ, Daniel SE, Blankson S, Lees AJ. A clinicopathologic study of 100 cases of Parkinson's disease. *Arch Neurol.* 1993;50:140–8.
- 33 McKeith I, Mintzer J, Aarsland D, Burn D, Chiu H, Cohen-Mansfield J, et al. Dementia with Lewy bodies. *Lancet Neurol.* 2004;3:19–28.
- 34 Bergman J, Lerner V. Successful use of donepezil for the treatment of psychotic symptoms in patients with Parkinson's disease. *Clin Neuropharmacol.* 2002;25:107–10.
- 35 Aarsland D, Laake K, Larsen JP, Janvin C. Donepezil for cognitive impairment in Parkinson's disease: a randomised controlled study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2002;72:708–12.
- 36 Leroi I, Brandt J, Reich SG, Lyketsos CG, Grill S, Thompson R, et al. Randomized placebo-controlled trial of donepezil in cognitive impairment in Parkinson's disease. *Int J Geriatr Psychiatry.* 2004;19:1–8.
- 37 Ravina B, Putt M, Siderowf A, Farrar JT, Gillespie M, Crawley A, et al. Donepezil for dementia in Parkinson's disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled, crossover study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2005;76:934–9.
- 38 Reading PJ, Luce AK, McKeith IG. Rivastigmine in the treatment of parkinsonian psychosis and cognitive impairment: preliminary findings from an open trial. *Mov Disord.* 2001;16:1171–4.
- 39 Giladi N, Shabtaï H, Gurevich T, Benbunan B, Anca M, Korczyn AD. Rivastigmine (Exelon) for dementia in patients with Parkinson's disease. *Acta Neurol Scand.* 2003;108:368–73.
- 40 Emre M, Aarsland D, Albanese A, Byrne EJ, Deuschl E, De Deyn PP, et al. Rivastigmine for dementia associated with Parkinson's disease. *N Engl J Med.* 2004;351:2509–18.
- 41 Shea C, MacKnight C, Rockwood K. Donepezil for treatment of dementia with Lewy bodies: a case series of nine patients. *Int Psychogeriatr.* 1998;10:229–38.
- 42 Fergusson E, Howard R. Donepezil for the treatment of psychosis in dementia with Lewy bodies. *Int J Geriatr Psychiatry.* 2000;15:280–1.
- 43 Samuel W, Caligiuri M, Galasko D, Lacro J, Marini M, McClure FS, et al. Better cognitive and psychopathologic response to donepezil in patients prospectively diagnosed as dementia with Lewy bodies: a preliminary study. *Int J Geriatr Psychiatry.* 2000;15:794–802.
- 44 Maidment I, Fox C, Boustani M. Cholinesterase inhibitors for Parkinson's disease dementia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006;(1):CD004747.
- 45 Rosen WG, Mohs RC, Davis KL. A new rating scale for Alzheimer's disease. *Am J Psychiatry.* 1984;141(11):1356–64.
- 46 Wild R, Pettit T, Burns A. Cholinesterase inhibitors for dementia with Lewy bodies. *Cochrane Database Syst Rev.* 2003;(3):CD003672.
- 47 McKeith I, Del Ser T, Spano P, Emre M, Wesnes K, Anand R, et al. Efficacy of rivastigmine in dementia with Lewy bodies: a randomised, double-blind, placebo-controlled international study. *Lancet.* 2000;356:2031–6.
- 48 Miyasaki JM, Shannon K, Voon V, Ravina B, Kleiner-Fisman G, Anderson K, et al. Practice parameter: evaluation and treatment of depression, psychosis, and dementia in Parkinson's disease (an evidence-based review): Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology.* 2006;66:996–1002.
- 49 Gagnon JF, Postuma RB, Montplaisir J. Update on the pharmacology of REM sleep behavior disorder. *Neurology.* 2006;67:742–7.