

Demenzen, Morbus

Alzheimer und Morbus

Parkinson beim alternden

Mann

Jellinger KA

Blickpunkt der Mann 2003; 1 (3)

34-42

Homepage:

www.kup.at/dermann

**Online-Datenbank mit
Autoren- und Stichwortsuche**

**Krause & Pachernegg GmbH
Verlag für Medizin und Wirtschaft
A-3003 Gablitz**

Verlagspostamt: 3002 Purkersdorf
Erscheinungsort: 3003 Gablitz

Demenzen, Morbus Alzheimer und Morbus Parkinson beim alternden Mann

K. A. Jellinger

Die steigende Lebenserwartung bedingt einen starken Anstieg der Alzheimer-Krankheit (AK) als häufigste Demenzursache sowie des M. Parkinson (MP), der häufigsten Bewegungsstörung im fortgeschrittenen Alter. Die AK betrifft Frauen doppelt so häufig wie Männer, während die Geschlechtsverteilung beim MP umgekehrt ist, doch sind die Ursachen dieser Unterschiede ungeklärt. Eine Abnahme des Testosteronspiegels beim alternden Mann ist mit kognitiven Beeinträchtigungen verbunden und bioverfügbares Testosteron ist bei männlichen AK-Patienten erniedrigt, dies könnte somit einen altersunabhängigen und potentiell therapierbaren Risikofaktor darstellen.

Der Verlauf der AK zeigt fortschreitenden kognitiven Abbau bis zur schweren Demenz; die diagnostische Treffsicherheit beträgt nach aktuellen Konsensuskriterien rund 90 %. Neuropathologische Marker sind extrazelluläre Ablagerung von β -Amyloidpeptid sowie Zytoskelettläsionen mit Ablagerung von pathologisch phosphoryliertem Tau-Protein, die zu Funktionsstörung und Verlust von Synapsen und Nervenzellen führen. Die Behandlung umfaßt eine integrierte Therapie mit Cholinesterasehemmern und anderen Antidementiva sowie psychosoziale Maßnahmen, während Testosteronersatz die kognitiven Funktionen nicht bessern dürfte.

Der MP, klinisch gekennzeichnet durch Ruhetremor, Rigor, Akinese und Haltungsstörungen, ist eine Multisystemdegeneration mit Schädigung des dopaminergen nigrostriären Systems und anderer Neuronensysteme. Die diagnostische Treffsicherheit liegt nach aktuellen Konsensuskriterien zwischen 80 und 90 %, doch ist eine eindeutige Diagnose nur durch neuropathologische Untersuchung möglich. Nach neueren Befunden beginnt die Ablagerung von α -Synuclein als essentielle Läsion in Kernen des kaudalen Hirnstammes mit fortschreitendem Aufsteigen über das Mittelhirn zu den Stammganglien und allenfalls zur Hirnrinde. Der stufenweise Degenerationsprozeß führt zu vielfachen biochemischen Störungen als Grundlage des komplexen klinischen Bildes. Die medikamentöse Behandlung umfaßt dopaminerge (L-Dopa, Dopaminagonisten) und potentielle neuroprotektive Substanzen. Testosteronersatz bei männlichen MP-Patienten soll günstige Wirkung auf nicht-motorische Symptome zeigen. Im Hinblick auf die aktuelle Diskussion über Männergesundheit stellt die Klärung der pathogenetischen Rolle von Sexualhormonen bei beiden Erkrankungen und ihrer möglichen vorbeugenden und therapeutischen Effekte ein wichtiges volksgesundheitliches Problem dar.

Progressive life expectancy causes a strong increase in incidence of Alzheimer disease (AD), the most frequent cause of dementia, and of Parkinson disease (PD), the most frequent movement disorder in advanced age. AD is twice as frequent in females than in males, while PD shows an inverse gender predilection, the reasons of which are unknown. Decrease in testosterone levels in aging men are associated with cognitive impairment, and bioavailable testosterone is reduced in male AD patients, thus representing an age-independent and possibly treatable risk factor of dementia.

The clinical course of AD is progressive cognitive impairment leading to severe dementia; its diagnostic accuracy when using current consensus criteria is around 90 %. Neuropathologic markers are extracellular deposition of β -amyloid peptide and cytoskeletal changes with deposition of hyperphosphorylated tau-protein leading to dysfunction and loss of synapses and neurons. Management includes integrated drug treatment with cholinesterase inhibitors and other antidementive substances plus psychosocial measures, while testosterone replacement may not increase cognitive functions.

Parkinson disease (PD), featured by resting tremor, rigidity, akinesia, and postural instability, is a multisystem degeneration with dysfunction of the dopaminergic striatonigral and other neuronal systems. Diagnostic accuracy using modern consensus criteria is 80–90 %, but definite diagnosis is only achieved by neuropathological examination. According to recent studies, deposition of α -synuclein as the major lesion begins in medullary nuclei with upward progression to midbrain, basal ganglia, and, inconsistently, to the cortex. This stepwise degenerative process leads to multiple biochemical dysfunctions causing the complex clinical picture. Drug treatment includes dopaminergic substances (levodopa, dopamine agonists) and potential neuroprotective drugs.

*Testosterone replacement in male PD patients may show positive effects on non-motor symptoms. However, in view of the current discussion on health of males, clarification of the pathogenic role of decreased sexual hormone levels in both disorders and its possible preventive and therapeutic effects in aging men represent important medical, scientific, and social problems. **BLICKPUNKT DER MANN 2003; 1 (3): 34–42.***

Die steigende Lebenserwartung und starke Zunahme des Anteils älterer Menschen, vor allem von Hochbetagten, an der Bevölkerung führten zu einem erheblichen Anstieg dementieller Erkrankungen, insbesondere der Alzheimer-Krankheit (AK) sowie des Morbus Parkinson (MP), als der häufigsten neurodegenerativen Erkrankung im fortgeschrittenen Lebensalter.

Als **Demenz** bezeichnet man erworbene Störungen mehrerer kognitiver Funktionen mit Abnahme von Gedächtnisleistung, Denkvermögen oder anderen höheren Hirnleistungen (Sprache, Urteilskraft, Orientierung, Affektkontrolle, Persönlichkeit, Sozialverhalten) bei bewußtseinsklaren Personen, die zur Beeinträchtigung sozialer, beruflicher und anderer Alltagsaktivitäten führen und zumindest 6 Monate anhalten. Häufigste Ursache der Demenz ist die **Alzheimer-Krankheit** (AK), deren Anteil rund 50–70 % beträgt, gefolgt von der erst seit wenigen Jahren bekannten Demenz mit

Lewy-Körpern (DLK), einer Kombination von MP mit geistigem Abbau (10–15 %), vaskulären Demenzen, d. h. Hirnfunktionsstörungen durch Gefäßerkrankungen (8–10 %) sowie anderen Ursachen, wie der oft familiär auftretenden Fronto-Temporal demenz oder behandelbaren Formen (toxisch-medikamentös, Hirntumoren, Hydrozephalus, Depression, interne und Stoffwechselerkrankungen; ca. 10–15 %) [1].

Der **Morbus Parkinson** (MP) ist eine mit Haltungs- und Bewegungsstörungen einhergehende fortschreitende Erkrankung, klinisch gekennzeichnet durch Rigor (Steifigkeit), Hypo-/Akinese (Bewegungsarmut), Ruhetremor (Zittern) und Haltungsinstabilität, die häufig mit Depression und bei rund 30 % im späteren Verlauf mit Demenz einhergeht.

Beide Erkrankungen treten im fortgeschrittenen Lebensalter auf; sie sind durch moderne klinische, Labor- und bildgebende Methoden diagnostizierbar. Da ihre Ursachen nicht bekannt sind, sind sie zwar behandelbar, aber nicht heilbar. Sie betreffen die Geschlechter zwar mit unterschiedlicher Häufigkeit (AK etwa doppelt so häufig bei Frauen als bei Männern; MP mit um-

Korrespondenzadresse: Univ.-Prof. Dr. med. Kurt Jellinger, Institut für Klinische Neurobiologie, A-1070 Wien, Kenyongasse 18/7, e-mail: kurt.jellinger@univie.ac.at

gekehrtem Häufigkeitsverhältnis), doch ergeben sich nach jüngsten Untersuchungen im hohen Alter (über 75 Jahre) keine wesentlichen Unterschiede für Inzidenz und Schwere der AK zwischen Männern und Frauen [2]. AK und MP führen letztlich zu schwersten Behinderungen bis zur Pflegebedürftigkeit und Erfordernis einer Heimpflege. Im Hinblick auf unsere sozialen Strukturen mit einer großen Anzahl von allein-stehenden Männern sowie auf das heute aktuelle Problem der Männergesundheit ergeben diese Erkrankungen damit wichtige gesundheitspolitische und sozialökonomische Probleme.

Epidemiologie und Häufigkeit

Das Risiko von Demenz und MP steigt mit zunehmendem Lebensalter drastisch an. Im EU-Raum wird bis 2025 eine Zunahme der 60–80jährigen um 50%, der über 80–90jährigen um 100–200% erwartet. Voraussichtlich ein Drittel der Bevölkerung wird über 65 Jahre und rund ein Viertel über 80 Jahre alt sein und hat damit ein erhöhtes Risiko von Demenz und Parkinsonismus. Die Zahl Demenzkranker in Europa wird dzt. auf 8–10 Millionen, in den USA auf 5 Millionen mit Zunahme bis 2050 auf 14 Millionen geschätzt. Das lebensalterliche Risiko für Demenzen im Alter zwischen 65 und 100 Jahren beträgt 33% für Männer und 45% für Frauen mit einer jährlichen Inzidenz von 1–2% in der 7. bis über 4% in der 9. Lebensdekade und einer Prävalenz ansteigend von 1,5% in der 7. bis über 60% in der 10. Dekade mit einer Verdoppelung alle 5 Jahre [1].

Das Überwiegen des weiblichen Geschlechtes wird auf biologische Phänomene, etwa den fehlenden Einfluß von Sexualhormonen bei älteren Frauen zurückgeführt, denen eine neuroprotektive Wirkung und günstige Einflüsse auf die kognitiven Funktionen zukommt [3]. Jüngste Untersuchungen mittels Magnetresonanz-Spektroskopie weisen auf unterschiedliche Stoffwechselfvorgänge bei bestimmten kognitiven Vorgängen in subkortikalen Hirnregionen und damit auf geschlechtsbezogene neuronale Degenerationsvorgänge bzw. Funktionsstörungen mit stärkerer Belastung bei Männern hin [4]. Durch Hormonersatztherapie ist eine Risikoverminderung der Demenz/Alzheimer-Entwicklung durch umfassende populationsbezogene Studien gesichert [5, 6].

Die Prävalenz des MP beträgt 0,3% der Gesamtbevölkerung und steigt exponentiell mit dem Alter auf rund 3% über dem 65. Lebensjahr bzw. von unter 10/100.000 der 50jährigen auf 150–200/100.000 in der 9. Dekade an. Sie ist bei Männern etwa doppelt so häufig als bei gleichaltrigen Frauen. Das Überwiegen des männlichen Geschlechtes ist von geographischer Verbreitung und ethnischen Gruppen unabhängig. Es ist unklar, ob es sich um ein biologisches Phänomen, etwa durch unterschiedliche Einflüsse von Sexualhormonen, oder ein kulturelles Phänomen infolge beruflicher Exposition oder anderen Verhaltensfaktoren handelt. Für letzters spricht eine große finnische Studie, die eine dramatische Zunahme im Verhältnis Männer zu Frauen von 0,91 im Jahre 1971 auf 1,9 im Jahr 1992 bei unveränderter Inzidenz der Erkrankung ergab [7]. Hingegen zeigen Testosteron bzw. Dehydroepiandro-

steron und Östradiol in neurotoxischen Tiermodellen unterschiedliche neuroprotektive Wirkung [8, 9].

Bedeutung von Testosteron für Kognition und Neurodegeneration

Neuere Untersuchungen weisen auf enge Beziehungen zwischen dem männlichen Geschlechtshormon Testosteron und neurodegenerativen Erkrankungen [10], seine Bedeutung für die Kognition [11, 12], sowie die Rolle des Testosteronmangels für die Entwicklung kognitiver und neuropsychiatrischer Störungen [10, 13–19]. Tierexperimentell wurden Wirkungen neonataler gonadaler Steroide auf die Morphologie von Dendriten im Hippokampus mit Verbesserung des räumlichen Gedächtnisses [20] sowie Zunahme kognitiver Leistungen bei Ratten festgestellt [21]. Da Testosteronmangel bei alternden Männern üblich ist [22], erscheint eine Klärung der Beziehungen zwischen Testosteron und Kognition als möglichen und allenfalls durch Hormon-Ersatztherapie behandelbaren Risikofaktor von Bedeutung [23, 24], doch liegen über die Beziehungen zwischen Testosteron und Demenz bzw. AK und MP beim Menschen bisher nur unzureichende Informationen vor.

Klinischer Verlauf der Alzheimer-Krankheit

Typisch für die meisten neurodegenerativen Erkrankungen sind ein schleichender Beginn und langsames Fortschreiten. Die Krankheit beginnt zwischen dem 50. und 80. Lebensjahr; die Dauer beträgt etwa 7–10 Jahre. Anfänglich bestehen leichte, vom Patienten und seiner Umgebung mitunter bemerkte Störungen von Gedächtnis und Merkfähigkeit mit gering reduzierter Fähigkeit der Wiedergabe von Informationen, leichten Störungen der Aufmerksamkeit und der Informationsverarbeitung. Diese leichte kognitive Beeinträchtigung (mild cognitive impairment – MCI) bedeutet noch keine oder nur eine diskrete Beeinträchtigung im Alltagsleben ohne Hinweise auf eine Demenz, doch zeigen spezifische neuropsychologische Tests bereits einen Abfall der Leistung gegenüber dem früheren Niveau. Auch in Stresssituationen kommt es zum Leistungsabfall. MCI stellt in bis zu 80% ein sehr frühes Stadium der Demenz dar, das häufig in eine solche übergeht (Progressionsrate 10–15% pro Jahr). Diese frühen kognitiven Leistungseinbußen sind vor allem bei Männern in leitender und verantwortungsvoller Position besonders quälend und rufen nach rascher Abklärung.

Im Frühstadium (Dauer 1–2 Jahre) bleiben die Defizite der Umgebung oft verborgen, da eine gute „Fassade“ besteht. Die Betroffenen vergessen Namen, wichtige Ereignisse, Termine oder verirren sich in nicht vertrauter Umgebung. Das Kurzzeitgedächtnis ist gestört, bei guter Erinnerungsfähigkeit an weit zurückliegende Ereignisse. Komplizierte Aufgaben, wie Planung und Abwicklung von Geldangelegenheiten sind erschwert, die Konzentration gestört. Das bewirkt einen Rückzug aus dem sozialen Leben mit Stimmungsschwankungen und Depressionen. Diese sind besonders bei alleinstehenden Männern ausgeprägt und führen zu einer statistisch gesicherten gesteigerten Selbstmordrate alter Männer.

In späteren Stadien schreiten Störungen von Gedächtnis, Denken und Orientierung voran; es kommt zur Verarmung und Störung der Sprache, der Wortwahl, Beeinträchtigungen von Handlungsabläufen, wie Kochen, Autofahren und Körperhygiene, der Persönlichkeit (Apathie, motorische Unruhe, Aggressivität), der Erkennung von Gegenständen (Agnosie) oder Durchführung gezielter Handlungen (Apraxie).

Im Endstadium sind sämtliche intellektuellen Funktionen stark gestört, es bestehen Desorientiertheit, Sprachzerfall, Gangstörungen, Harn- und Stuhlinkontinenz. Verrichtungen des täglichen Lebens, wie Essen, Ankleiden, Körperpflege, sind nicht mehr allein durchführbar. Die Krankheitseinsicht fehlt und häufig treten psychotische Symptome, wie Wahnbildungen, Verhaltensstörungen oder Verkennungen (Halluzinationen), auf, die letztlich zur Pflegeheimweisung führen. Todesursachen sind meist Lungenentzündung, Harnwegsinfekte, Lungenembolie und andere Begleiterkrankungen.

Diagnose der Alzheimer-Krankheit

Die Diagnose erfolgt schrittweise durch:

- sorgfältige Anamnese samt Fremdanamnese (familiäre Belastung, Risikofaktoren, Verlauf),
- klinische (internistische, neurologische, psychiatrische) Untersuchung,
- komplette Laboruntersuchung: Blutchemie, Serologie, Vitamine, ApoE-Gen, HIV, Entzündungsparameter, evtl. Liquorpunktion (Nachweis von erhöhtem Tau-Protein, erniedrigtem β -Amyloid 1–42 mittels ELISA-Methoden),
- neuropsychologische Untersuchung (Uhrentest, Mini-Mental-Status, psychometrischer Kurztest),
- apparative Untersuchungen (EEG, MRI, SPECT oder PET) zum Ausschluß anderer Demenzursachen bzw. Nachweis von Stoffwechselstörungen.

Wesentlich ist die Zusammenarbeit zwischen Hausarzt, Facharzt (Nervenarzt, Internist) sowie von spezialisierten Memory-Kliniken, die zur gezielten Abklärung beitragen können. Bei Verdacht auf MCI, früh auftretende Demenz oder schwieriger Differentialdiagnose empfiehlt sich die Überweisung an Facharzt oder Memory-Klinik. Die routinemäßige Bestimmung von Apolipoprotein E (in jedem medizinischen Labor

aus dem Serum möglich) ist zur Diagnostik der AK **nicht** geeignet, sondern lediglich als Stütze der Verdachtsdiagnose AK zulässig. Auch die neuerdings durchgeführte Bestimmung von β -Amyloid 1–42 im Serum stellt keinen verlässlichen Marker für beginnende Demenz dar, sondern scheint eher altersbedingt.

Bei Anwendung etablierter diagnostischer Konsenskriterien – DSM IV, ICD-10 sowie NINCDS-ADRDA-Kriterien (siehe [25]) sowie kombinierter neuropsychologischer, bildgebender und Marker-Befunde liegt die diagnostische Trefferquote für die AK heute bei rund 90 %, d. h. mindestens jeder 10. Patient leidet an einer anderen Demenzursache. Die Verdachtsdiagnose sollte bereits in den Vorstadien der MCI gestellt, durch Verlaufsbeobachtungen erhärtet und von anderen Demenzformen abgegrenzt werden. Damit gilt die AK heute nicht mehr als Ausschlussdiagnose. Allerdings ist eine eindeutige Diagnose nur durch neuropathologische/histologische Hirnuntersuchung möglich, die nach wie vor als „Goldstandard“ der Diagnostik gilt [1].

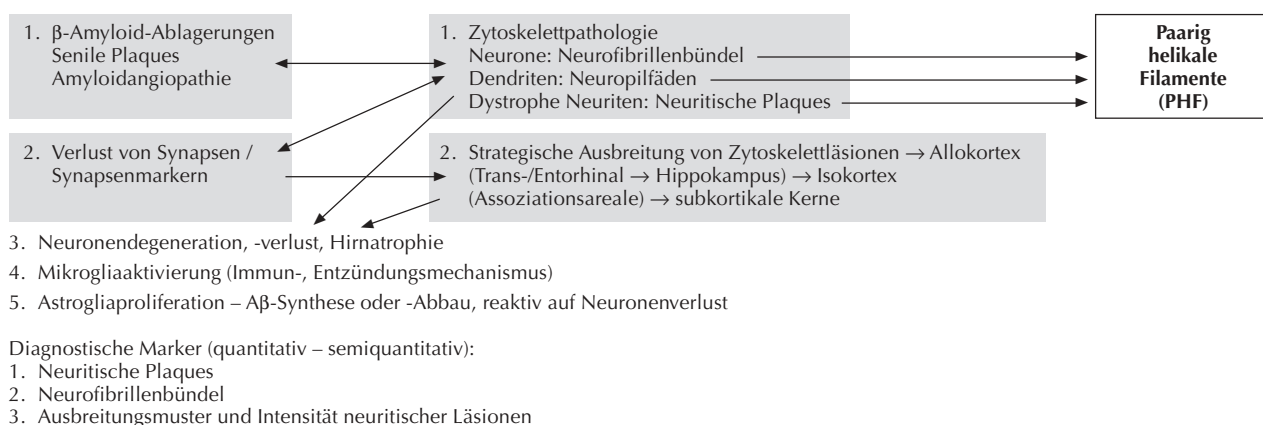
Neuropathologie der Alzheimer-Krankheit

(Tab. 1)

Das Gehirn zeigt eine diffuse Atrophie mit Verschmälerung der Windungen und Erweiterung der Hirnkammern. Feingeweblich finden sich extrazelluläre Ablagerung von β -Amyloidpeptid als senile Plaques in Hirngewebe und Hirngefäßen (Amyloidangiopathie), sowie Ablagerungen von doppelhelixartigen, nicht löslichen Eiweißfäden aus hyperphosphoryliertem Tau-Protein in Nervenzellen (Neurofibrillenfäden/NFT), deren Fortsätzen (Neuropilfäden) und dystrophischen Nervenendigungen um Amyloidplaques (neuritische Plaques). Während das lösliche und fibrilläre β -Amyloid neurotoxisch wirkt, bindet sich das fibrilläre Tau-Protein an die Mikrotubuli (Transportstrukturen in der Nervenzelle) und führt durch synchrone Wechselwirkung zu Gewebeschädigungen mit Verlust von Synapsen (Nervenzellverbindungen) und Nervenzellen in der Großhirnrinde, was durch Unterbrechung wichtiger Nervenverbindungen zur Demenz führt.

Beide Gewebsveränderungen sind wichtige Marker, deren (semi-) quantitative Erfassung und Ausbreitungsmuster den neuropathologischen Diagnosekriterien der AK zugrundeliegen. Die neuritischen Läsionen,

Tabelle 1: Histopathologie der Alzheimer-Krankheit – Diagnostische Merkmale



sog. Neurofibrillendegeneration (NFD), verbunden mit Konformationsänderungen des Tau-Protein, zeigen eine gesetzmäßige Ausbreitung von der (Trans-) Entorhinalrinde mit mediobasalen Schläfenlappen über den Hippokampus zu neokortikalen Assoziationsarealen und subkortikalen Strukturen (Abb. 1). Die Frühveränderungen im limbischen System verursachen frühe ko-

gnitive Störungen (Merkfähigkeit, Gedächtnis) durch Unterbrechung wichtiger Zu- und Abstrombahnen zum Hippokampus, während der globale Befall des Gehirns zu dessen Funktionszusammenbruch führt.

Der Schweregrad der Demenz geht im allgemeinen mit der Dichte und Ausbreitung der „Fibrillen-

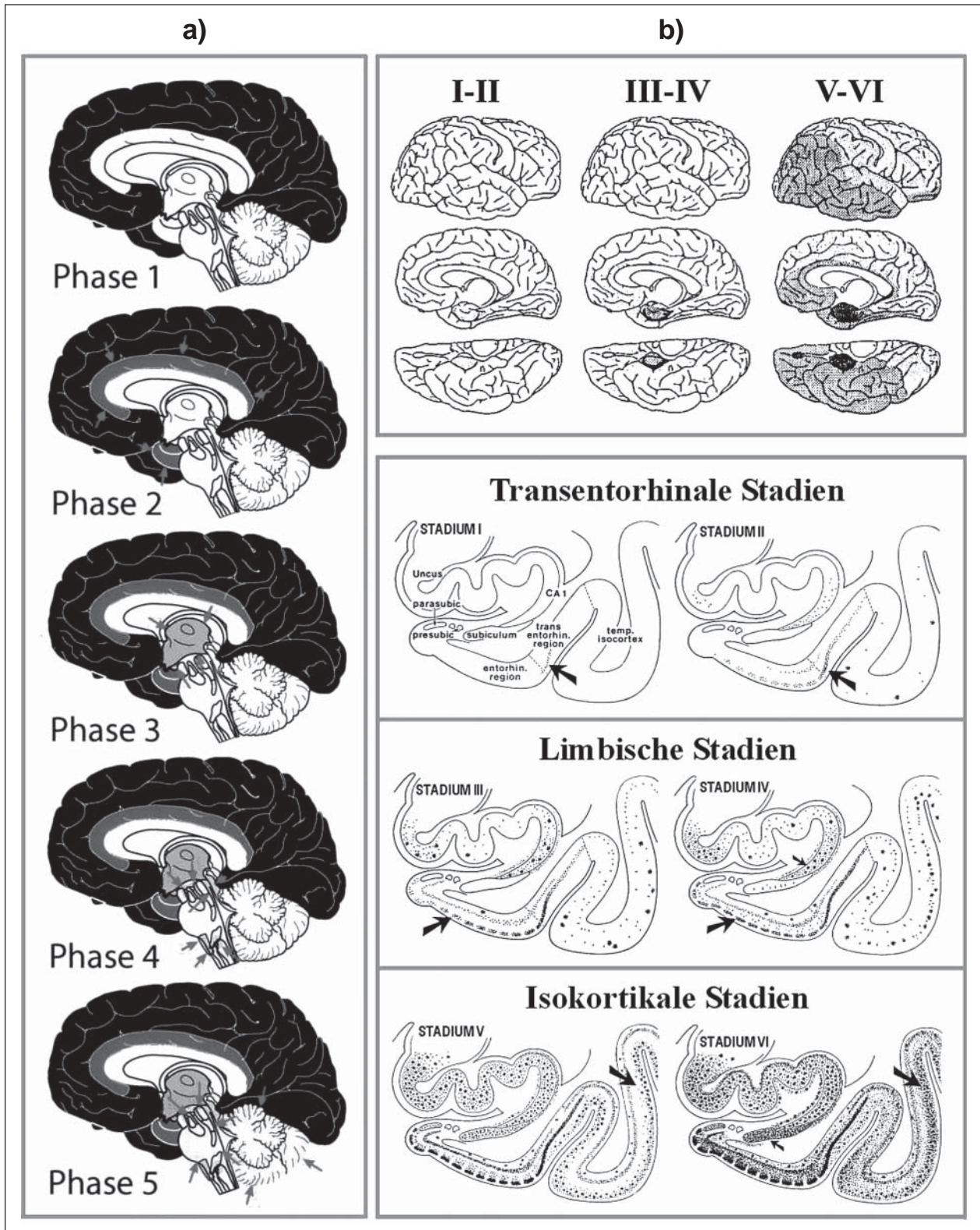


Abbildung 1: Ausbreitung von a) Amyloidablagerungen (nach [63]) und b) Neurofibrillenpathologie (oberer Teil) und der 6 aufeinanderfolgenden Stadien, demonstriert im medialen Schläfenlappen (nach [64]).

pathologie“ sowie der biochemisch nachweisbaren Ablagerung von Tau-Protein einher, obwohl nach neueren Daten, etwa der Nun-Studie, über 50 % von kognitiv intakten oder nur minimal beeinträchtigten Senioren bereits eindeutige Alzheimer-typische Veränderungen aufweisen und nur etwa 20 % davon frei sind [26]. Dadurch ist die Abgrenzung zwischen fraglicher und sicherer Demenz trotz Anwendung mehrerer Diagnosekriterien (NIA-Khachaturian, Tierney et al., CERAD, Braak u. Braak, NIA-Reagan-Institut-Kriterien – siehe [1]) mitunter schwierig.

Die „Fibrillenpathologie“ unterscheidet sich von den Phasen der β -Amyloidablagerung, die im Neokortex beginnt und später auf den Allokortex anterograd auf Regionen übergreift, die neuronale Projektionen aus bereits betroffenen Gebieten erhalten (Abb. 1). Im Gegensatz zur strikten hierarchischen Ausbreitung der Tau-Pathologie ist die Amyloidose mit fortschreitender Anhäufung von löslichem β -Amyloidpeptid als diffuse Plaques gefolgt von Ablagerung als unlöslichem Amyloid heterogen und willkürlich. Beide Läsionen setzen lange vor Beginn der klinischen Symptome ein, wobei die kausalen Beziehungen zwischen beiden Prozessen noch ungeklärt sind. Nach der Amyloid-Hypothese stellt die Ablagerung von Amyloid durch Fehlverarbeitung des ubiquitären Amyloid-Vorläuferproteins (APP) den ersten Schritt in der Pathogenese der AK dar [27], während die Tau-Pathologie mit Bildung von NFT durch Balancestörungen in Produktion und Abtransport von Amyloid erklärt wird. Andererseits wird eine initiale und von der Amyloidose oder APP-Dysfunktion unabhängige Veränderung von Tau-Protein mit Induktion der Amyloid-Neurotoxizität angenommen, wobei beide Prozesse nicht überlappend, aber synergistisch und mit paralleler Progression ablaufen dürfen [28].

Testosteron und Alzheimer-Krankheit

Über die Bedeutung von Testosteron in der Pathogenese der AK liegen uneinheitliche Befunde vor. Es wird eine Interaktion mit Apolipoprotein E ϵ 4, dem Risikogen der spontanen AK, angenommen, wodurch niedrige Testosteronspiegel einen modifizierbaren Risikofaktor besonders für ApoE ϵ 4-Träger darstellen könnten [29]. Andererseits wurde ein protektiver Effekt von Androgen gegen durch ApoE ϵ 4 induzierte kognitive Störungen durch Blockade der Androgenrezeptoren im Tierversuch mit der Möglichkeit einer Rückbildung von durch ApoE ϵ 4 induzierten kognitiven Störungen festgestellt [30]. Daneben vermindern 17β -Östradiol und Testosteron in der Gewebekultur die Sekretion des nicht-amyloidogenen S- β -APPa sowie von β -Amyloidpeptiden [14].

Über die Höhe von Serum-Testosteron bei AK wurden in einigen kleinen Untersuchungsreihen unterschiedliche Befunde erhoben: Während Twist et al. [31] bei AK im Gegensatz zur Zunahme der Östrogenspiegel keine Änderungen erhoben, fanden Hogervorst et al. [32] eine von Alter und anderen Risikofaktoren unabhängige signifikante Abnahme des Gesamt-Testosterons im Serum. Im Alzheimer-Parkinson-Krankheitsregister der Emory Universität, Atlanta, GA, fand sich eine 35–46 %ige Abnahme von Serum-Testosteron gegenüber altersgleichen Kontrollpersonen, wobei keine

Unterschiede zwischen AK und MP sowie keine Korrelationen zu psychologischen Testbefunden erhoben wurden (Okun et al., pers. Mitteilung). Diese Befunde, die Gesamt-Testosteron als Komorbiditätsfaktor der AK und MP bei Männern vermuten lassen, müssen durch prospektive Studien bestätigt und validiert werden.

Behandlungsstrategien bei Alzheimer-Krankheit

Obwohl die Ursachen der meisten neurodegenerativen Erkrankungen einschließlich AK noch ungeklärt sind, lässt sich in ihrer Therapie ein entscheidender Paradigmenwechsel erkennen. Mehrdimensionale medikamentöse und psychosoziale Strategien verdrängen den bisherigen therapeutischen Nihilismus.

Pharmakotherapie kognitiver und nicht-kognitiver Symptome

Zur Reduktion der Hirnfunktionsstörungen bei AK und verwandten Demenzen werden derzeit auf Grundlage der „cholinergen Hypothese“ Cholinesterasehemmer und andere Antidementiva/Nootropika eingesetzt, die durch Eingriff in die das cholinerge Vorderhirnsystem betreffenden biochemischen Vorgänge eine vorübergehende Symptomverbesserung, Stabilisierung bzw. Verzögerung der Krankheitsprogression um 12–18 Monate bewirken. Dadurch werden die Lebensqualität verbessert bzw. die Notwendigkeit der Heimpflege hinausgezögert und damit trotz hoher Medikamentenkosten eine Einsparung der Pflegekosten bewirkt.

Bei mäßigen bis schweren Formen der AK finden sich günstige Effekte durch Beeinflussung der überstimulierten GABA- (N-Methyl-D-Aspartat) Rezeptoren durch Gabe des antigitamatergen NMDA-Antagonisten Memantin [33]. Die Kombination pflanzlicher (Ginkgo-Derivate), nervenwachstumsfördernder Substanzen, Reduktion freier Radikale (Vitamin E, Selegilin), zentraler Entzündungshemmer (NSAR, COX-Hemmer), Förderung der Hirndurchblutung (Dihydroergotoxin) zeigt unterschiedliche Effekte (Tab. 2). Während die Östrogensubstitution bei älteren Frauen mit manifester

Tabelle 2: Therapie kognitiver Symptome bei M. Alzheimer

| Substanz | Evidenzklassifizierung | Wirksamkeit |
|---|------------------------|-------------|
| 1. Cholinesterasehemmer | | |
| Donezepil | I | ++ |
| Rivastigmin | I | ++ |
| Galanthamin | I | ++ |
| Tacrin (Lebertoxizität) | I | ++ |
| 2. Andere Antidementiva / Nootropika | | |
| Cerebrolysin i.v. | I | + |
| Selegilin | I | + |
| Memantine (NMDA-H.) | I | + |
| Tocopherol (Vit. E) | I | + |
| Dihydroergotoxin | I | + / - |
| Piracetam | II | + / - |
| Idebenone (Co-Enzym Q) | I | + / - |
| Nimodipin | I | + / - |
| Ginkgo biloba | I | + / - |
| Nicergolin | II | + |
| Propentofyllin | I | + / - |
| Pentoxifyllin | I | + / - |
| Vincamin | II | + / - |
| Östrogensubstitution | I | + / - / - |

I = hoch, II = mittel; ++ signifikant, + gut, + / - fraglich

AK keine oder nur marginale Verbesserung der kognitiven Störungen bewirkt [34–36], zeigte die Kombination von Progesteron mit Cholinesterasehemmern, wie Donepezil, günstigere Effekte [37]. Hingegen ergab transdermale Testosterongabe bei gesunden älteren Männern mit erniedrigten Spiegeln bioverfügbaren Hormons keine signifikante Verbesserung kognitiver Funktionen gegenüber der Placebogruppe [15], doch sind weitere Langzeitstudien erforderlich.

Körperliche und psychische Begleitsymptome und Verhaltensstörungen (Depression, Agitiertheit, Verwirrtheit, Halluzinationen, Schlafstörungen, Wahnbildungen) können mit modernen atypischen Neuroleptika, Antidepressiva (Vorsicht bei Trizyklika wegen anticholinergener Nebenwirkungen), besonders Serotonin- bzw. Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmern (SSRIs, SNRIs) und Anxiolytika behandelt werden.

Psychosoziale Maßnahmen mit engmaschiger Betreuung des AK-Patienten sind unbedingt einzubeziehen, um ihn möglichst lange im vertrauten Umfeld individuell zu betreuen, was besonders bei alleinstehenden Männern ohne weibliche Unterstützung wichtig erscheint.

Künftige Therapieansätze umfassen die Aktivierung von Nikotin- und Muskarinrezeptoren, Hemmung der Amyloidablagerung durch Sekretasehemmer, Impfung gegen Amyloidpeptid in modifizierter Form nach bisher bekannten entzündlichen Nebenwirkungen [38], Hemmung der Tau-Phosphorylierung durch Aktivierung von Phosphatasen, β -Sheet-Brecherpeptide, Regulation des Lipidstoffwechsels durch Cholesterinsenker (Statine), Radikalfänger (β -Carotine, Vitamin A und E, synthetische Antioxidantien), neurotrophe Stimulation sowie Transplantation aktiver und neuronaler Stammzellen.

Klinik des M. Parkinson

Mit Ausnahme von genetisch durch Mutation von Parkin-Genen bedingten seltenen juvenilen Formen liegt der Erkrankungsbeginn zwischen 55 und 65 Jahren. Initialsymptome sind einseitiger Ruhetremor, gefolgt von Gangstörungen, Bradykinese mit Verlangsamung von Bewegungen, Mikrographie und Hypophonie, Rigor mit Versteifung und positivem Zahnradphänomen, Haltungs- und Gangstörungen, vorgeneigte Körperhaltung, Verlust der Haltungsreflexe sowie automatischer Bewegungen und vegetative Dysfunktionen, wie Obstipation, Seborrhoe, Hypotension, Dysphagie, sexuelle Funktionsstörungen (Leitsymptom bei Multisystematrophie) und Blasenstörungen, die nach weiterem Verlauf zur völligen Bewegungslosigkeit, Bettlägerigkeit und Pflegebedürftigkeit führen.

Störungen kognitiver Funktionen, insb. frontaler Planung und deren Durchführung, und Demenz treten in rund 30 % mit einem 6fachen Risiko gegenüber der Normalpopulation auf [39] und führen zu starker Verkürzung der Überlebenszeit [40] bzw. Verdoppelung der Mortalität [41]. Psychiatrische Komplikationen sowie Depression bei rund 50 % der Patienten beeinträchtigen neben der motorischen Behinderung

wesentlich die Lebensqualität. Die Krankheitsdauer beträgt als Folge der modernen Therapie heute 10–25 Jahre. Der Tod tritt durch Sekundärkomplikationen auf, doch ist die Lebenserwartung nicht dementer MP-Patienten heute gegenüber gleichaltrigen Senioren nur gering vermindert.

Diagnose des M. Parkinson

Die klinische Diagnose des MP und ihre Abgrenzung von anderen Parkinson-Syndromen, wie Demenz mit Lewy-Körpern, progressive supranukleäre Lähmung, Multisystematrophie, kortikobasale Degeneration, vaskulärer oder iatrogen (medikamentöser) Parkinsonismus, ist bei Beachtung internationaler Konsensuskriterien [42] mit einer Sensitivität und Spezifität von 75–90 % möglich [43], doch leiden nach Autopsieserien zwischen 11 und 24 % von klinisch als MP diagnostizierten Patienten an anderen Erkrankungen [44, 45]. Eine eindeutige Diagnose ist nur durch neuropathologische Untersuchung möglich.

Die Beurteilung der motorischen Beeinträchtigung erfolgt meist mittels der Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) [46]. Funktionelle Magnetresonanztomographie (fMRT) und die Untersuchung spezifischer radioaktiver Markierungsstoffe mittels Single-Photon-Emission-CT (SPECT) bzw. Positronenemissionstomographie (PET) zeigen eine verminderte Aufnahme von Dopamin bzw. Dopamintransportern im Striatum und lassen damit eine Frühdiagnose des MP sowie eine Abgrenzung von atypischen Parkinson-Syndromen zu. Die transkraniale Dopplertomographie zeigt eine Echosteigerung in der Nigra von MP-Patienten [47]. Routine-Laborbefunde sind ohne diagnostische Relevanz. Daneben wird die Diagnose durch anhaltende therapeutische Wirkung von L-Dopa bzw. dopaminergen Substanzen gestützt.

Neuropathologie der Parkinson-Krankheit

Der MP ist gekennzeichnet durch eine fortschreitende Degeneration der striato-nigralen und extra-nigralen Neuronensysteme mit durch Verlust melaninhaltiger Neurone im schwarzen Kern (Substantia nigra) bedingtem Dopaminmangel im Striatum sowie weitläufigem Auftreten von Lewy-Körpern, intrazytoplasmatischen Zelleinschlüssen sowie Einschlüssen von dystrophischen oder Lewy-Neuriten, die vorwiegend aus dem präsynaptischen Protein α -Synuclein aufgebaut sind. Die charakteristischen Zelleinschlüsse treten in einer konzentrisch-lamellären subkortikalen Form in pigmentierten und nicht-pigmentierten Neuronen des Hirnstammes und der Stammganglien, seltener als homogene kortikale Form im limbischen System und im Neokortex, auf. Ihr biochemischer Aufbau ist heute weitgehend bekannt, ihre pathogenetische Rolle noch unklar, doch dürften betroffene Neurone in ihrer Funktion geschädigt sein. Die beiden klinischen Hauptformen – rigid-akinetischer und tremordominanter Typ – zeigen unterschiedliche Läsionsschwerpunkte (Bevorzugung der medioventralen gegenüber der lateralen Nigra sowie des retrorubralen Feldes, die aufgrund ihrer komplexen Neuronenverbindungen verschiedene Pathogenese und damit unterschiedliche Therapieansätze bieten [48, 49]).

Beim MP handelt es sich um eine multiple Systemerkrankung, die nicht auf das dopaminerge nigrostriäre System beschränkt ist, sondern auch andere Neurosensysteme (mesokortikales, dopaminerges, noradrenerges-Locus coeruleus, serotonerges-dorsales Raphe-System sowie das cholinerge Vorderhirnsystem mit massivem Ausfall cholinergischer Neurone im Nucleus basalis Meynert, peptiderge Systeme u. a.) mit entsprechenden biochemischen Schädigungen betrifft.

Nach neueren Befunden erfolgt die Ausbreitung der pathologischen Veränderungen hierarchisch mit Beginn der Läsionen (Lewy-Körper und -Neuriten) im dorsalen Vagus Kern und benachbarten Arealen der großzelligen *Formatio reticularis* und des Raphesystems in der *Medulla oblongata* (Stadium 1 und 2), gefolgt vom *Coeruleus-Subcoeruleus-Komplex*, den großzelligen Kernen des basalen Vorderhirns sowie Unterkernen von Thalamus und Mandelkern (Stadium 3 und 4) mit inkonstantem spätem Befall des Neokortex und seiner Assoziationsareale (Stadium 5–6) [50, 51]. Diese Krankheitsprogression mit präsymptomatischen Stadien I und II (inzidentelle Lewy-Körperkrankheit) mit Befall der „*gain setting nuclei*“ im kaudalen Hirnstamm und dadurch bedingten autonomen Störungen führt zu den teilweise klinisch manifesten Stadien 3 und 4 bzw. den mit voller klinischer Symptomatik sowie kognitiven Störungen einhergehenden Stadien 4 bis 6. Diese wurden durch eigene Untersuchungen weitgehend bestätigt, wenngleich morphologisch ausgeprägte MP-Fälle ohne sichere medulläre Beteiligung auftreten können [52, 53]. Daneben treten α -Synuclein-positive Zell- und Nerven einschüsse in unterschiedlicher Verteilung in rund 50 % aller Fälle von AK auf, wofür die Ursachen noch ungeklärt sind. Für die kognitiven Störungen beim MP sind neben der Dysfunktion der striato-subfrontalen Verbindungen der Befall zahlreicher extra-nigraler Systeme sowie das Zusammenwirken von Lewy-Körpern und Alzheimer-typischer Pathologie im limbischen System und in der Großhirnrinde verantwortlich, die einander vermutlich triggern, aber deren Stellenwert noch unklar ist [49].

Testosteron und Parkinson-Krankheit

Während Testosteron-Mangel rund 20–25 % aller Männer über 60 Jahren in der Gesamtbevölkerung betrifft, fand eine relativ kleine Studie in 35 % von 68 männlichen MP-Patienten einen Mangel an Serum-Testosteron. Sein Risiko stieg pro Dekade 2,8mal ($p < 0,001$) parallel zu jenem der Gesamtbevölkerung an, während bei 5 MP-Patienten eine signifikante Besserung ihrer bisher therapierefraktären nicht-motorischen Symptome eintrat [10]. Daraus wurde eine Komorbidität von Testosteronmangel und MP vermutet, doch sind die pathogenetischen Zusammenhänge unklar und bedürfen einer weiteren Abklärung.

Therapie der Parkinson-Krankheit

Als „Goldstandard“ der Parkinsonbehandlung gilt nach wie vor die Dopaminsubstitution durch L-Dopa plus den Dopadekarboxylasehemmern Benserazide bzw. Carbidopa sowie durch andere dopaminerge Substanzen, insbesondere Dopaminagonisten, wie Bromo-

riptin, Pergolid, Carbergolin, Ropinirol, Pramipexol und Piribedil. Bei jüngeren de novo-Patienten wird zunächst eine Monotherapie mit Dopaminagonisten zwecks Minimierung der nach L-Dopa-Langzeitgaben gehäuft auftretenden Nebenwirkungen (Halluzinationen, Verwirrtheit, Dyskinesien u. a.) empfohlen [54]. Aktuelle Vorschläge bei Patienten unter 75 Jahren ohne kognitive Störungen befürworten initiale Behandlung mit Dopamin-Agonisten, während bei solchen mit kognitiven und psychischen Komplikationen eine initiale L-Dopabehandlung vorzuziehen ist. Bei mangelndem Ansprechen oder Wirkungsverlust von Dopaminagonisten wird eine Kombination mit L-Dopa empfohlen [55]. Andere Substanzen, wie COMPT-Hemmer, Monoaminoxidase-Hemmer (Selegilin) und Amantadin, werden bei mangelnder L-Dopa-Wirkung verabreicht; Anticholinergika (Biperidon, Trihexyphenidyl u. a.) sollten wegen der Gefahr kognitiver Störungen vermieden werden. Die Frage einer Verlangsamung des Degenerationsprozesses durch Gabe von Dopaminagonisten, auf die neuere PET-Untersuchungen über verminderte Abnahme der Dopamin- und Dopamintransporteraufnahme unter Ropinirol bzw. Pramipexol hinwiesen [56–58], wird heute kritisch beurteilt [39, 59]. Die operative Behandlung durch subkortikale Hirnstimulation sowie Transplantation dopaminergischer Zellen wird hier nicht diskutiert.

Während einzelne Studien keinen protektiven Effekt von Östrogen auf das PK-Risiko [60] und bei Parkinson-kranken Frauen nur eine milde dopaminerge Wirkung der Hormonersatztherapie (Östradiol, Progesteron) ohne Verbesserung oder Motorik und der Dyskinesie-Scores ergaben [61], berichteten Okun et al. [62] bei Parkinson-kranken Männern mit Testosteronmangel über günstige Effekte von transdormaler Testosterongabe auf nicht motorische Symptome sowie eine geringe Verbesserung der UPDRS IV, doch bedürfen diese Befunde einer Bestätigung.

Schlußfolgerung

M. Alzheimer (als Sammelbegriff für alle Demenzen) und M. Parkinson sind zu Erkrankungen des 21. Jahrhunderts geworden, deren möglichst frühe Erkennung und Erforschung ihrer bisher nur spärlich bekannten Ursachen als Grundlagen für eine effektive Risikoverhütung und Behandlung zu den vordringlichen Problemen der modernen Medizin zählen.

Im Sinne einer verbesserten Männergesundheit, aber auch im Rahmen der Forderung nach besserer Allgemeingesundheit, müssen Risikominderung und Verbesserung der Lebensqualität der Betroffenen und ihrer Umwelt die vordringlichen Kriterien der Lebens- und Therapieplanung sein. Das gilt für Männer ebenso wie für Frauen, doch sind Männer angesichts der steigenden Häufigkeit von Alterserkrankungen besonders dringend zur Optimierung ihres Gesundheitsbewußtseins aufgerufen.

Literatur:

1. Jellinger KA. Neuropathologie der Demenzen. *J Neurol Neurochir Psychiatr* 2001; 2: 7–31.
2. Barnes LL, Wilson RS, Schneider JA, Bienias JL, Evans DA, Bennett DA. Gender, cognitive decline, and risk of AD in older persons. *Neurology* 2003; 60: 1777–81.

3. Sherwin BB. Estrogen and cognitive functioning in women. *Endocr Rev* 2003; 24: 133–51.
4. Colla M, Ende G, Bohrer M, Deuschle M, Kronenberg G, Henn F, Heuser T. MR spectroscopy in Alzheimer's disease: gender differences in probabilistic learning capacity. *Neurobiol Aging* 2003; 24: 545–52.
5. Geerlings MI, Launer LJ, de Jong FH, Ruitenberg A, Stijnen T, van Swieten JC, Hofman A, Witteman JC, Pols HA, Breteler MM. Endogenous estradiol and risk of dementia in women and men: the Rotterdam Study. *Ann Neurol* 2003; 53: 607–15.
6. Jellinger KA. Neuroendocrine changes and Alzheimer disease in postmenopausal women. In: Fischl FH (ed). *Menopause – Andropause*. Krause & Pacherneegg, Vienna, 2001; 107–20.
7. Kuopio AM, Marttila RJ, Helenius H, Rinne UK. Changing epidemiology of Parkinson's disease in southwestern Finland. *Neurology* 1999; 52: 302–8.
8. Ekue A, Boulanger JF, Morissette M, Di Paolo T. Lack of effect of testosterone and dihydrotestosterone compared to 17beta-oestradiol in 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6, tetrahydropyridine-mice. *J Neuroendocrinol* 2002; 14: 731–6.
9. Tomas-Camardiel M, Sanchez-Hidalgo MC, Sanchez del Pino MJ, Navarro A, Machado A, Cano J. Comparative study of the neuroprotective effect of dehydroepiandrosterone and 17beta-estradiol against 1-methyl-4-phenylpyridium toxicity on rat striatum. *Neuroscience* 2002; 109: 569–84.
10. Okun MS, McDonald WM, DeLong MR. Refractory nonmotor symptoms in male patients with Parkinson disease due to testosterone deficiency: a common unrecognized comorbidity. *Arch Neurol* 2002; 59: 807–11.
11. O'Connor DB, Archer J, Hair WM, Wu FC. Activational effects of testosterone on cognitive function in men. *Neuropsychologia* 2001; 39: 1385–94.
12. Perry PJ, Lund BC, Arndt S, Holman T, Bever-Stille KA, Paulsen J, Demers LM. Bioavailable testosterone as a correlate of cognition, psychological status, quality of life, and sexual function in aging males: implications for testosterone replacement therapy. *Ann Clin Psychiatry* 2001; 13: 75–80.
13. Almeida OP, Waterreus A, Spry N, Corica T, Martins G, Martins RN, Flicker L. Effect of testosterone deprivation on the cognitive performance of a patient with Alzheimer's disease. *Int J Geriatr Psychiatry* 2001; 16: 823–5.
14. Gouras GK, Xu H, Gross RS, Greenfield JP, Hai B, Wang R, Greengard P. Testosterone reduces neuronal secretion of Alzheimer's beta-amyloid peptides. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000; 97: 1202–5.
15. Kenny AM, Bellantonio S, Gruman CA, Acosta RD, Prestwood KM. Effects of transdermal testosterone on cognitive function and health perception in older men with low bioavailable testosterone levels. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2002; 57: M321–5.
16. Orengo C, Kunik ME, Molinari V, Wrusters K, Yudofsky SC. Do testosterone levels relate to aggression in elderly men with dementia? *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2002; 14: 161–6.
17. Tan RS. Memory loss as a reported symptom of andropause. *Arch Androl* 2001; 47: 185–9.
18. Wolf OT, Kirschbaum C. Endogenous estradiol and testosterone levels are associated with cognitive performance in older women and men. *Horm Behav* 2002; 41: 259–66.
19. Yaffe K, Lui LY, Zmuda J, Cauley J. Sex hormones and cognitive function in older men. *J Am Geriatr Soc* 2002; 50: 707–12.
20. Isgor C, Sengelaub DR. Effects of neonatal gonadal steroids on adult CA3 pyramidal neuron dendritic morphology and spatial memory in rats. *J Neurobiol* 2003; 55: 179–90.
21. Frye CA, Seliga AM. Testosterone increases analgesia, anxiolysis, and cognitive performance of male rats. *Cogn Affect Behav Neurosci* 2001; 1: 371–81.
22. Lamberts SW. The endocrinology of gonadal involution: menopause and andropause. *Ann Endocrinol (Paris)* 2003; 64: 77–81.
23. Cherrier MM, Asthana S, Plymate S, Baker L, Matsumoto AM, Peskind E, Raskind MA, Brodtkin K, Bremner W, Petrova A, LaTendresse S, Craft S. Testosterone supplementation improves spatial and verbal memory in healthy older men. *Neurology* 2001; 57: 80–8.
24. Lim D, Flicker L, Dharamarajan A, Martins RN. Can testosterone replacement decrease the memory problem of old age? *Med Hypotheses* 2003; 60: 893–6.
25. Scinto LFM, Kirk R. *Early Diagnosis of Alzheimer's Disease*. Humana Press, Totowa, NJ, 2001.
26. Riley KP, Snowdon DA, Markesbery WR. Alzheimer's neurofibrillary pathology and the spectrum of cognitive function: findings from the Nun Study. *Ann Neurol* 2002; 51: 567–77.
27. Selkoe DJ. Alzheimer's disease is a synaptic failure. *Science* 2002; 298: 789–91.
28. Delacourte A, Sergeant N, Champain D, Watzet A, Maurage CA, Lebert F, Pasquier F, David JP. Nonoverlapping but synergetic tau and APP pathologies in sporadic Alzheimer's disease. *Neurology* 2002; 59: 398–407.
29. Hogervorst E, Lehmann DJ, Warden DR, McBroom J, Smith AD. Apolipoprotein E e4 and testosterone interact in the risk of Alzheimer's disease in men. *Int J Geriatr Psychiatry* 2002; 17: 938–40.
30. Raber J, Bongers G, LeFevour A, Buttini M, Mucke L. Androgens protect against apolipoprotein E4-induced cognitive deficits. *J Neurosci* 2002; 22: 5204–9.
31. Twist SJ, Taylor GA, Weddell A, Weightman DR, Edwardson JA, Morris CM. Brain oestradiol and testosterone levels in Alzheimer's disease. *Neurosci Lett* 2000; 286: 1–4.
32. Hogervorst E, Williams J, Budge M, Barnetson L, Combrink M, Smith AD. Serum total testosterone is lower in men with Alzheimer's disease. *Neuroendocrinol Lett* 2001; 22: 163–8.
33. Reisberg B, Doody R, Stoffler A, Schmitt F, Ferris S, Mobius HJ. Memantine in moderate-to-severe Alzheimer's disease. *N Engl J Med* 2003; 348: 1333–41.
34. Asthana S, Baker LD, Craft S, Stanczyk FZ, Veith RC, Raskind MA, Plymate SR. High-dose estradiol improves cognition for women with AD: results of a randomized study. *Neurology* 2001; 57: 605–12.
35. Hogervorst E, Williams J, Budge M, Riedel W, Jolles J. The nature of the effect of female gonadal hormone replacement therapy on cognitive function in post-menopausal women: a meta-analysis. *Neuroscience* 2000; 101: 485–512.
36. Mulnard RA, Cotman CW, Kawas C, van Dyck CH, Sano M, Doody R, Koss E, Pfeiffer E, Jin S, Gamst A, Grundman M, Thomas R, Thal LJ. Estrogen replacement therapy for treatment of mild to moderate Alzheimer disease: a randomized controlled trial. *Alzheimer's Disease Cooperative Study*. *JAMA* 2000; 283: 1007–15.
37. Relkin N, Orazem J, McRae T. The effect of concomitant donepezil and estrogen treatment on the cognitive performance of women with Alzheimer's disease. *Neurology* 1999; 52 (Suppl 2): A397–A398.
38. Nicoll JA, Wilkinson D, Holmes C, Steart P, Markham H, Weller RO. Neuropathology of human Alzheimer disease after immunization with amyloid-beta peptide: a case report. *Nat Med* 2003; 9: 448–52.
39. Ahlskog JE. Slowing Parkinson's disease progression: recent dopamine agonist trials. *Neurology* 2003; 60: 381–9.
40. Jellinger KA, Seppi K, Wenning GK, Poewe W. Impact of coexistent Alzheimer pathology on the natural history of Parkinson's disease. *J Neural Transm* 2002; 109: 329–39.
41. Levy G, Tang MX, Louis ED, Cote LJ, Alfaró B, Mejia H, Stern Y, Marder K. The association of incident dementia with mortality in PD. *Neurology* 2002; 59: 1708–13.
42. Gelb DJ, Oliver E, Gilman S. Diagnostic criteria for Parkinson disease. *Arch Neurol* 1999; 56: 33–9.
43. Schrag A, Ben-Shlomo Y, Quinn N. How valid is the clinical diagnosis of Parkinson's disease in the community? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002; 73: 529–34.
44. 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.
45. Jellinger KA. How valid is the clinical diagnosis of Parkinson's disease in the community? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003; in press.
46. Fahn S, Elton R. Members of the UPDRS Development Committee. In: Fahn S, Calne DB, Goldstein M (eds). *Recent Developments in Parkinson's Disease*, Vol. 2. Macmillan Health Care Information, Florham Park, NJ, 1987; 153–63, 293–304.
47. Berg D, Siefker C, Becker G. Echogenicity of the substantia nigra in Parkinson's disease and its relation to clinical findings. *J Neurol* 2001; 248: 684–9.
48. Jellinger KA. Recent developments in the pathology of Parkinson's disease. *J Neural Transm* 2002; (suppl): 347–76.
49. Jellinger KA, Mizuno Y. Parkinson disease. In: Dickson DW (ed). *Neurodegeneration and Dementias*. ISN Neuropath Press, Basel, 2003; 159.
50. Braak H, Del Tredici K, Rub U, de Vos RA, Jansen Steur EN, Braak E. Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiol Aging* 2003; 24: 197–211.
51. Del Tredici K, Rub U, De Vos RA, Bohl JR, Braak H. Where does Parkinson disease pathology begin in the brain? *J Neuropathol Exp Neurol* 2002; 61: 413–26.
52. Jellinger KA. Alpha-synuclein pathology in Parkinson and Alzheimer disease brain. Incidence and topographic distribution – A pilot study. *Acta Neuropathol* 2003; 106: 191–201.

53. Parkkinen L, Soininen H, Alafuzoff I. Regional distribution of alpha-synuclein pathology in unimpaired aging and Alzheimer disease. *J Neuropathol Exp Neurol* 2003; 62: 363–7.
54. Rascol O, Brooks DJ, Korczyn AD, De Deyn PP, Clarke CE, Lang AE. A five-year study of the incidence of dyskinesia in patients with early Parkinson's disease who were treated with ropinirole or levodopa. 056 Study Group. *N Engl J Med* 2000; 342: 1484–91.
55. Miyasaki JM, Martin W, Suchowersky O, Weiner WJ, Lang AE. Practice parameter: initiation of treatment for Parkinson's disease: an evidence-based review: report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2002; 58: 11–7.
56. Parkinson Study Group. Dopamine transporter brain imaging to assess the effects of pramipexole vs levodopa on Parkinson disease progression. *JAMA* 2002; 287: 1653–61.
57. Rakshi JS, Pavese N, Uema T, Ito K, Morrish PK, Bailey DL, Brooks DJ. A comparison of the progression of early Parkinson's disease in patients started on ropinirole or L-dopa: an 18F-dopa PET study. *J Neural Transm* 2002; 109: 1433–43.
58. Whone A, Remy P, Davis M et al. The REAL-PET study: slower progression in early Parkinson disease treated with ropinirole compared with l-dopa. *Neurology* 2002; 58: A82–A83.
59. Ravina BM, Fagan SC, Hart RG, Hovinga CA, Murphy DD, Dawson TM, Marler JR. Neuroprotective agents for clinical trials in Parkinson's disease: A systematic assessment. *Neurology* 2003; 60: 1234–40.
60. Marder K, Tang MX, Alfaró B, Mejia H, Cote L, Jacobs D, Stern Y, Sano M, Mayeux R. Postmenopausal estrogen use and Parkinson's disease with and without dementia. *Neurology* 1998; 50: 1141–3.
61. Blanchet PJ, Fang J, Hyland K, Arnold LA, Mouradian MM, Chase TN. Short-term effects of high-dose 17beta-estradiol in postmenopausal PD patients: a crossover study. *Neurology* 1999; 53: 91–5.
62. Okun MS, Walter BL, McDonald WM, Tenover JL, Green J, Juncos JL, DeLong MR. Beneficial effects of testosterone replacement for the nonmotor symptoms of Parkinson disease. *Arch Neurol* 2002; 59: 1750–3.
63. Thal DR, Rub U, Orantes M, Braak H. Phases of A beta-deposition in the human brain and its relevance for the development of AD. *Neurology* 2002; 58: 1791–800.
64. Braak H, Braak E. [Morphological changes in the human cerebral cortex in dementia]. *J Hirnforsch* 1991; 32: 277–82.

Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere zeitschriftenübergreifende Datenbank

[Bilddatenbank](#)

[Artikeldatenbank](#)

[Fallberichte](#)

e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

[Bestellung e-Journal-Abo](#)

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

[Impressum](#)

[Disclaimers & Copyright](#)

[Datenschutzerklärung](#)