

Lewy-Körper-Demenz und ihre differentialdiagnostische Abgrenzung von Alzheimer'scher Erkrankung: Ein gemeinsames Konsensus-Statement der Österreichischen Alzheimer Gesellschaft (ÖAG) und der Österreichischen Parkinson Gesellschaft (ÖPG)

Gerhard Ransmayr, Regina Katzenschlager, Peter Dal-Bianco, Gregor Wenning, Christian Bancher, Kurt Jellinger, Reinhold Schmidt und Werner Poewe

sowie die Teilnehmer der Lewy Body Demenz Konsensuskonferenz

Franz Aichner, Eduard Auff, Ulf Baumhackl, Klaus Berek, Christian Eggers, Günter Hochschorner, Christian Jagsch, Peter Kapeller, Marc Keglevic, Gunther Ladurner, Josef Marksteiner, Takeshi Nakajima, Christian Lampl, Erwin Ott, Georg Psota, Franz Reisecker, Marianne Scala, Franz Schautzer, Christoph Silberbauer, Josef Spatt, Volker Tomantschger, Margarethe Uranüs und Adreas Winkler

Schlüsselwörter:

Demenz mit Lewy Körpern – Parkinson Demenz – Alzheimer Demenz – Richtlinien – Diagnose – Behandlung

Keywords:

Dementia with Lewy bodies – Parkinson dementia – Alzheimer dementia – guidelines – diagnosis – treatment

Lewy-Körper-Demenz und ihre differentialdiagnostische Abgrenzung von Alzheimer'scher Erkrankung

Demenz mit Lewy-Körpern (DLB) ist für etwa 20% aller Autopsie-bestätigten Demenzen des höheren Lebensalters verantwortlich. Es ist davon auszugehen, dass in der Alltagssituation einer Gedächtnisambulanz gegenwärtig die Diagnose einer DLB bei Patienten mit fehlender oder geringer Parkinson-Symptomatik zu

selten gestellt wird. Die Österreichische Alzheimer Gesellschaft und die Österreichische Parkinson Gesellschaft sehen dies als Motivation um in einer gemeinsamen Initiative über Kernsymptome, unterstützende Charakteristika und hinweisende Zeichen der DLB zu informieren und auf diagnostische Möglichkeiten zur besseren Abgrenzung gegenüber anderen Demenzformen hinzuweisen. Wir geben auch Leitlinien zur Behandlung der DLB, da gerade die pharmakologische Therapie hohe Anforderungen an den behandelnden Arzt stellt.

Dementia with Lewy Bodies and its Differentiation from Alzheimer's Disease

Dementia with Lewy Bodies (DLB) accounts for approximately 20 % of all autopsy-confirmed dementias in the elderly. Presumably, DLB is underdiagnosed in patients without or with only mild Parkinsonian symptoms in the daily routine of memory clinics. This motivated the

Austrian Alzheimer Society and the Austrian Parkinson Society to inform about core features, suggestive features and supportive clinical findings of DLB and to provide information on diagnostic possibilities leading to better differential diagnosis. We also guide in the management of DLB as pharmacological treatment can pose difficult dilemmas for the treating clinician.

Einleitung

Parkinson-Demenz (PDD) und die Demenz mit Lewy-Körpern (Lewy-Körper-Demenz, DLB) sind klinisch und neuropathologisch eng verwandte Manifestationen innerhalb des Spektrums der Synucleinopathien. Das definierende klinische Kriterium der DLB gegenüber der PDD ist das frühzeitige Auftreten von Demenz-Symptomen vor dem Eintreten motorischer Symptome oder spätestens innerhalb des ersten Jahres nach Manifestation eines Parkinson-Syndroms. Während die Prävalenz

der PD auf ca. 0.5 % der Bevölkerung geschätzt wird [1], gilt die DLB mit einem ca. 20 % Anteil als die zweithäufigste degenerative Demenzform nach der Alzheimer-Erkrankung (AD). Die McKeith Kriterien 2005 [2] beinhalten neue Empfehlungen für die pathologische Klassifizierung, wobei die häufige Koexistenz von DLB- und AD-Pathologie Berücksichtigung findet.

Basierend auf dieser häufigen Koexistenz beider Pathologien ist es nicht verwunderlich, dass die klinische Abgrenzung der DLB von der AD, vor allem wenn Parkinson-Symptome in nur geringem Ausmaß vorhanden sind, oft schwierig ist. Trotz der im Bereich der Neurologie intensiv geführten Diskussion einer Unterscheidung zwischen PDD und DLB ist davon auszugehen, dass in der Alltagssituation einer Gedächtnisambulanz gegenwärtig die Diagnose einer DLB bei Patienten mit fehlender oder geringer Parkinson-Symptomatik zu selten gestellt wird. Die ÖAG und ÖPG sehen es daher als ihre gemeinsame Aufgabe, in einer konzertierten Initiative den Kenntnisstand über die DLB im ambulanten Bereich zu verbessern und systematische Erhebungsinstrumente bereitzustellen, die es erlauben eine strukturierte Erfassung von Kernsymptomen- und die Diagnose unterstützenden Symptomen der DLB durchzuführen und somit eine klinische Abgrenzung von der AD erleichtern. Dieses gemeinsame Statement ist nicht zuletzt auch durch die spezifischen Anforderungen und zu berücksichtigenden Kautelen bei der Therapie der DLB motiviert.

Prävalenz der Lewy-Körper-Demenz

Parkinson-Patienten haben ein drei- bis sechsfach erhöhtes Risiko, im Verlauf der Erkrankung Hirnleistungsstörungen zu entwickeln, die den klinischen Kriterien einer De-

menz entsprechen. Die Prävalenz liegt zwischen 2 % bei frühem Erkrankungsbeginn und 81 % bei betagten Patienten, durchschnittlich bei etwa 40 % in einer unselektierten Patienten-Population [3, 4]. Die Inzidenz einer Demenz im Rahmen einer Parkinson-Krankheit steigt ab dem 60. bis 65. Lebensjahr exponentiell an [5, 6]. Das Demenzrisiko korreliert vor allem mit dem Alter und dem Alter zu Beginn der Erkrankung, in geringem Ausmaß mit der Dauer der Erkrankung [7,8]. Indikatoren eines erhöhten Demenzrisikos sind außerdem Dysarthrie und axiale Symptome, Vorherrschen von Rigor und Akinese, Depression und Delir oder psychotische Symptome auf dopaminerge Medikation [3,8]. Wichtig ist nochmals darauf hinzuweisen, dass die zeitliche Abfolge von motorischer Parkinsonsymptomatik und Demenz im Konzept der DLB eine wichtige Rolle spielt. Per definitionem tritt die Demenz vor oder nahezu gleichzeitig mit der Entwicklung einer motorischen Parkinson-Symptomatik auf, zumindestens aber nicht später als ein Jahr nach Erstmanifestation des motorischen Parkinson-Syndroms. DLB und PDD sind nach der AD die zweithäufigsten degenerativen Demenzen und wahrscheinlich annähernd so häufig wie die vaskuläre Demenz.

Neuropathologie

Die neuropathologischen Charakteristika der DLB sind Lewy-Körper und Lewy-Neuriten, in höherer Dichte, in Neocortex, Gyrus cinguli, Amygdala, transentorhinalem Kortex, Nucleus basalis Meynert und in den aminergen Kernen des Hirnstamms sowie im Nucleus dorsalis nervi vagi. In der älteren Literatur bediente man sich dafür der von Kosaka geprägten Begriffe diffuse bzw. limbische (transitionelle) Lewy-Körper-Erkrankung [9]. Durch die deutlich höhere Sensitivität der Immunhistochemie mit Antikörpern

gegen Ubiquitin, vor allem aber gegen α -Synuclein, lassen sich vor allem im Cortex Lewy-Körper wesentlich besser zur Darstellung bringen als mit der HE-Färbung. Aus diesem Grund konnte in den angesprochenen Strukturen auch in Gehirnen von Parkinson-Patienten ohne Demenz und bei bis zu 60 % von Alzheimer-Patienten Lewy-Pathologie nachgewiesen werden [2]. Meist bleiben diese Veränderungen bei der AD, insbesondere wenn sie in nur geringer Dichte vorliegen, asymptomatisch, insbesondere wenn eine Neurofibrillen-Degeneration gegenüber Plaques dominiert. Allerdings weisen rund 20–22 % aller AD-Patienten extrapyramidale Symptome (Rigor, Bradykinesia, Gangstörungen) auf, die vorwiegend auf einer mit dem Schweregrad des Braak-Stadiums zunehmenden Tau-Pathologie in der Substantia nigra beruhen und in der Regel erst in fortgeschrittenen Erkrankungsstadien manifest werden. [10]

Neueste Untersuchungen weisen auf eine massive präsynaptische Ablagerung von α -Synuclein als Ursache der Neurodegeneration bei DLB und damit vermutlich auch der Demenz hin [11]. Je deutlicher die Alzheimer-Pathologie, vor allem die Neurofibrillen-Degeneration ausgeprägt ist, desto weniger häufig weisen Patienten für die DLB charakteristische Symptome auf und desto ähnlicher ist die Symptomatik jener der AD [12]

Es gibt also sowohl klinisch als auch neuropathologisch einen fließenden Übergang von der Parkinson-Krankheit ohne Demenz (Lewy-Pathologie, abgesehen vom Bulbus olfactorius überwiegend im Hirnstamm, früher als Hirnstamm-Typ einer Lewy-Körperchen-Erkrankung bezeichnet), über die PDD und die DLB (Lewy-Pathologie in mittlerer bzw. hoher Dichte in Neocortex, limbischem System, Zwischenhirn und Hirnstamm) und die Lewy-Körper-Variante der AD (Alzheimer-Pathologie kombiniert mit einer für diese

Diagnose relativ hohen Dichte an Lewy-Pathologie) zur „reinen“ AD (Alzheimer-Pathologie ohne wesentliche Lewy-Pathologie) (Abbildung 1). Allerdings zeigen viele Alzheimer-Gehirne eine ausgeprägte α -Synuclein-Pathologie, insbesondere im Nucleus amygdalae [13]. Auch sei darauf verwiesen, dass neueren Untersuchungen zufolge doch Unterschiede zwischen PDD und DLB bestehen. Beschrieben wurde ein häufigerer Befall der Ammonshorn-sektoren CA2 und 3 durch Lewy-Körper bei DLB als bei PDD; lokale Unterschiede der Neuronenausfälle in der Substantia nigra (PDD eher ventromedial, DLB eher dorsolateral); sowie massive Ablagerung von Amyloidplaques im Striatum bei DLB, die bei PDD trotz ausgeprägter kortikaler AD-Pathologie kaum anzutreffen sind [14]. Auch ein stärkerer Befall des temporalen Cortex, des Striatums und frontohippocampaler Projektionen wurde bei DLB berichtet [15].

Klinische Charakteristika

Es handelt sich bei der DLB um einen progredienten dementiellen Prozess, der schleichend, oft auch rasch und in Form deliranter Verwirrtheit einsetzen kann, charakterisiert durch deutliche Schwankungen seiner Ausprägung von Tag zu Tag oder während eines Tages, gestörte Aufmerksamkeit und Vigilanz, Lethargie, verworrenen Gedankenfluss, Störungen der Wortflüssigkeit, frontal-exekutiver und räumlich-visueller intellektueller Funktionen bei möglicherweise anfangs relativ geringer Beeinträchtigung von Gedächtnis und Merkfähigkeit [2]. Diese Schwankungen lassen sich häufig erst durch detaillierte Befragung, Fremdanamnese oder Anwendung von spezifischen Ratings und neuropsychologischen Tests objektivieren. Zusammen mit wiederholten, konkreten visuellen Halluzinationen, meist in Form von Tieren oder Menschen, illusionären Verkennungen und

einem spontanen (nicht medikamentös oder durch andere Faktoren hervorgerufenem) Parkinson-Syndrom ist eine progrediente Demenz dieser Charakteristik die Kernsymptomatik der DLB. Bei – neben der Demenz (Kernsymptom) – Vorliegen von mindestens zwei der drei Kernsymptomen (Fluktuationen der Kognition, wiederholte visuelle Halluzinationen bzw. motorische Parkinson-Symptomatik) ist die Diagnose einer DLB wahrscheinlich. Das Parkinson-Syndrom zeigt häufig eine Betonung der Körperachse (mit Stand- und Gangstörungen, deutlichem Antekollis, Nackenrigor, starrem Gesichtsausdruck, deutlicher Dysarthrie). Ruhetremor wird bei DLB seltener als bei der Parkinson-Krankheit ohne Demenz beobachtet. Meist sprechen die motorischen Parkinson-Symptome der DLB schlechter auf L-Dopa-Therapie an als bei PDD und Parkinson-Patienten ohne Demenz [16]. REM-Schlaf-assoziierte Verhaltensstörungen, eine ausgeprägte Sensitivität gegenüber Neuroleptika mit erhöhter Morbidität und Mortalität infolge akuten Beginns oder Exazerbation einer Parkinsonsymptomatik und von Bewusstseinsstörungen, und ein pathologischer Dopamintransporter-SPECT oder Dopamin-PET sind weitere, auf die Diagnose DLB hinweisende Symptome bzw. Befunde. Wenn mindestens einer dieser Befunde zusammen mit einem Kernsymptom und dem Zentralsymptom Demenz vorliegt ist ebenso die Diagnose DLB wahrscheinlich. Orthostatische Hypotonie („neurokardiovaskuläre Instabilität“), Harninkontinenz [17], Obstipation, erektile Dysfunktion, Schluckstörungen, sowie systemisierter Wahn oder Halluzinationen anderer Modalität als der visuellen unterstützen die Diagnose. Eine Zusammenfassung der Symptome gibt Tabelle 1.

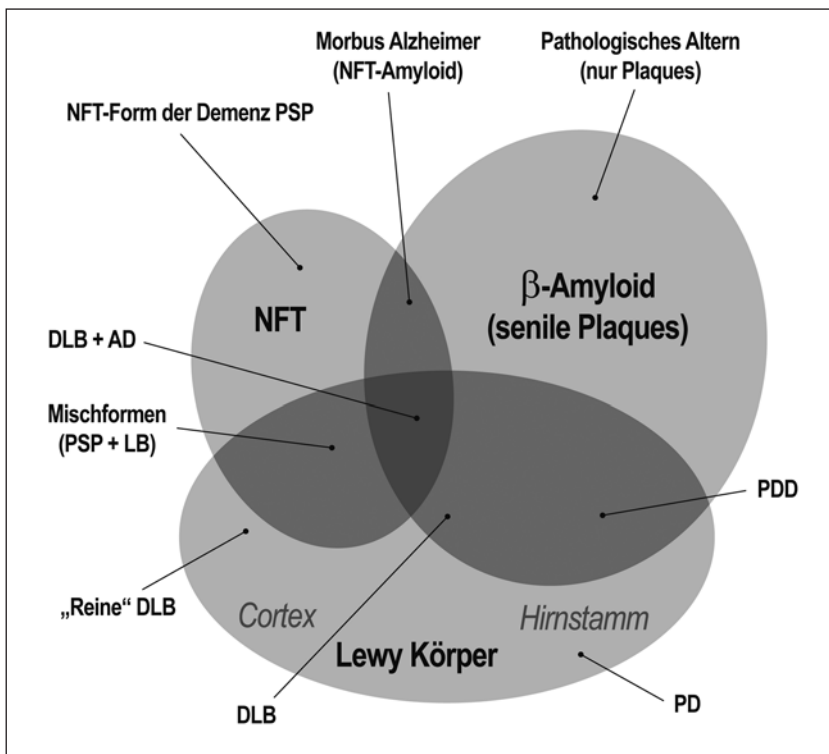


Abbildung 1: Übergreifende morphologische Beziehung zwischen PD-PDD-DLB-AD.

AD, M. Alzheimer; PD, M. Parkinson; PDD, Parkinson-Demenz; PSP, progressive supranukleäre Paralyse; DLB, Lewy-Körper Demenz; NFT, Neurofibrilläre Tangle

Die in der Tabelle angeführten Symptome und Befunde sind nicht spezifisch für diese Diagnose, sondern sind auch Symptome der PDD,

<p>Zentralsymptom: Progrediente Demenz</p> <p>Kern-Symptome („core features“): Fluktuationen der Hirnleistung Wiederholte spontane visuelle Halluzinationen Parkinson-Syndrom</p> <p>Symptome, die auf DLB hinweisen („suggestive features“): REM-Schlaf-Verhaltensstörung Erhöhte Neuroleptika Sensitivität (sh. auch „Klinische Charakteristika“ und „Therapie“) Niedrige Dopamin Transporter Aufnahme in den Basalganglien nachgewiesen mit SPECT oder PET Imaging</p> <p>Die Diagnose DLB unterstützende Symptome („supportive features“): Orthostatische Hypotonie („neurokardiovaskuläre Instabilität“) Harninkontinenz Obstipation Erektile Dysfunktion Schluckstörungen Systemisierter Wahn Halluzinationen anderer Modalität als der visuellen</p> <p>Differentialdiagnosen: Alzheimer Demenz Subkortikale vaskuläre Enzephalopathie Progressive supranukleäre Parese (Steele-Richardson-Olszewski-Syndrom) Frontotemporale Demenz (mit Parkinson-Symptomatik und Enthemmung) Normaldruckhydrozephalus Hashimoto-Enzephalopathie Cortikobasale Degeneration Creutzfeldt-Jakob Erkrankung</p>

wenngleich dort in oft vergleichsweise geringerer Ausprägung, sodass eine willkürliche terminologische Differenzierung von DLB und PDD zunehmend in Frage gestellt wird. Bei spezifischen wissenschaftlichen Fragestellungen wird diese begriffliche Unterscheidung jedoch weiterhin als sinnvoll erachtet. Symptome der DLB und der PDD, wie Schwankungen der kognitiven Leistungen, Vigilanzstörungen, wahnhaft Symptome, Halluzinationen, motorische Parkinson-Symptome, orthostatische Hypotonie und Harn-Inkontinenz können sich auch im Rahmen der AD manifestieren. Umgekehrt erfüllen Patienten mit DLB häufig die klinischen Diagnosekriterien einer AD. Bei der AD kommen diese Symptome jedoch wesentlich seltener und wenn, dann erst im deutlich fortgeschrittenen Stadium der Erkrankung vor.

Die wichtigsten Differentialdiagnosen zur DLB sind die AD, im Speziellen ihre Lewy-Körper-Variante,

Tabelle 1: Symptome der Demenz mit Lewy-Körpern nach McKeith [2]

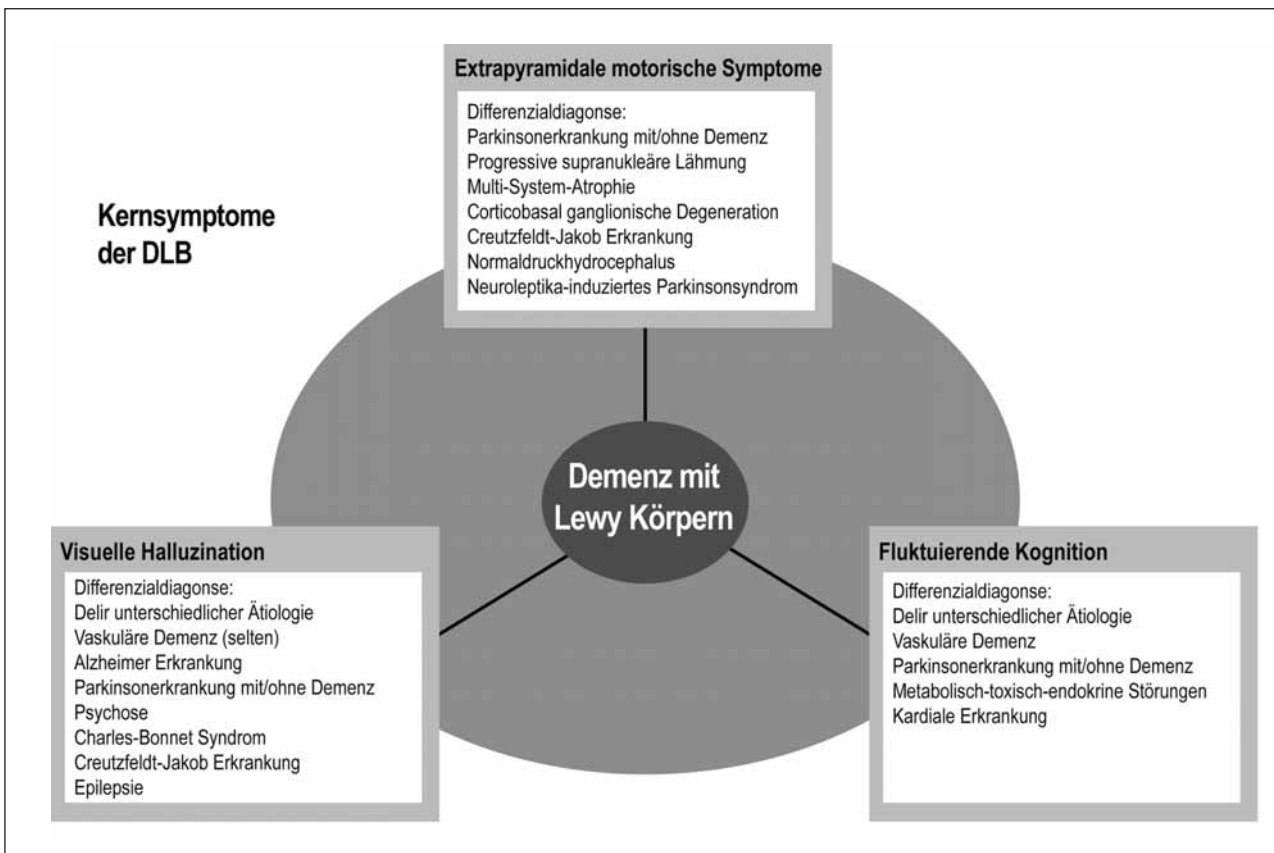


Abbildung 2: Kernsymptome der Lewy Körper Demenz und ihre Differentialdiagnose, modifiziert nach Mosimann [18]

eine höhergradige subkortikale vaskuläre Enzephalopathie mit Demenz, Pseudobulbärparalyse und subkortikaler („pseudoparkinsonistischer“) Gangstörung, die progressive supranukleäre Parese (PSP) (da bei DLB auch Blickparesen beschrieben wurden), die frontotemporale Demenz, wenn sie mit Parkinson-Symptomatik einhergeht (Frontotemporale Demenz mit Enthemmung und Parkinson Symptomatik), der Normaldruckhydrozephalus und, unter Umständen die Hashimoto-Enzephalopathie, die cortikobasale Degeneration (CBD) und die Creutzfeldt-Jakob Erkrankung. Abbildung 2 informiert über die Symptome der DLB und die wichtigsten differentialdiagnostischen Überlegungen [18].

Bildgebung

In den 2005 überarbeiteten Diagnosekriterien für die DLB [2] wird der Nachweis einer verminderten Dopamin-Wiederaufnahme in den Basalganglien mittels SPECT oder PET als einziges „suggestives“ Imaging Merkmal angeführt, welches bei Vorliegen von bereits einem Kernsymptom (fluktuierende Kognition, visuelle Halluzinationen, Parkinson-Syndrom) die Diagnose einer wahrscheinlichen DLB zuläßt. Weitere bildgebende Merkmale werden lediglich als unterstützende Kriterien eingestuft, da sie unzureichende diagnostische Spezifität aufweisen. Hierzu zählen die relative Integrität von Hippocampus und medialem Temporalappen sowie eine putaminale Atrophie im MRT. Weitere Kriterien sind occipitale Hypoperfusion im SPECT [19] sowie Hypometabolismus in der PET. Andere bildgebende Veränderungen wie Ausmaß und Progressionsrate der generalisierten Hirnatrophie und Schweregrad subkortikaler vaskulärer Läsionen differenzieren nicht zwischen den verschiedenen Demenzformen. Die Herzsztintigraphie mittels [¹²³I] Metaiodobenzyl-

Guanidin (MIBG) erlaubt eine Quantifizierung der postganglionären sympathischen kardialen Innervation und zeigt eine Reduktion bei DLB gegenüber Alzheimer Patienten. Aus diesem Grund ist auch der MIBG SPECT als Imaging-Kriterium in den DLB Diagnose-Guidelines aufgeführt.

Nachfolgend soll die vorhandene Evidenz zum MRT sowie funktionellen Imaging bei DLB zusammengefaßt werden.

MR-Tomographie

Der Befund einer temporomesialen Atrophie ist in zahlreichen MRT Studien bei Alzheimer Patienten beschrieben worden. Dennoch ist die temporomesiale Atrophie nicht spezifisch und wird u.a. auch bei vaskulärer Demenz beobachtet. Mehrere MRT-Vergleichstudien haben eine relative Integrität des mesialen Temporalappens bei DLB gegenüber der AD berichtet [2]. In nur einer Studie wurde dagegen eine Atrophie des Putamens bei DLB, nicht aber Alzheimer Patienten beschrieben. Die Volumetrie des Nucleus caudatus ergab keine signifikanten Unterschiede zwischen DLB und AD. Bislang wurden nur wenige MR-basierte Untersuchungen bei PDD-Patienten durchgeführt. Mittels voxel-basierter Morphometrie konnte eine isolierte Frontalhirnatrophie bei nicht-dementen Parkinson-Patienten gezeigt werden, während bei PDD Patienten darüberhinaus eine temporale, parietale und occipitale Atrophie vorlag, die sich vom Atrophie Muster der DLB Patienten nicht unterschied [20,21]. In letzter Zeit sind subkortikale Marklager-Veränderungen bei degenerativen Demenzen ins Blickfeld gerückt. Die Progressionsdynamik dieser Veränderungen unterscheidet sich bei den verschiedenen degenerativen Demenzen offenbar nicht und korreliert auch nicht mit der Progression der kognitiven Defizite [22].

SPECT/PET Evidenz

Zur Charakterisierung und Differentialdiagnostik der DLB von anderen Demenzformen wurden die Messung des cerebralen Glukosestoffwechsels mittels [¹⁸F] Fluoro-Deoxy-D-Glukose (FDG) und PET sowie die Bestimmung der cerebralen Perfusion und der präsynaptischen Dopamintransporter-Verfügbarkeit mit SPECT in klinischen Studien untersucht. Die FDG-PET zeigte bei autopsisch gesicherten Patienten mit DLB und AD hypometabole Bereiche parietotemporal und frontal sowie im posterioren Cingulum. Im Unterschied zur AD war eine signifikante Reduktion des Glukosemetabolismus im occipitalen Kortex bei DLB Patienten auffällig. Anhand dieses Untersuchungsbefundes konnte die DLB von der AD mit einer Sensitivität von 90 % und einer Spezifität von 80 % unterschieden werden [23]. Die Verteilung der mit der SPECT gemessenen cerebralen Minderperfusion bei der DLB und AD ist mit den Ergebnissen der FDG-PET vergleichbar. Die Sensitivität und Spezifität der Perfusions-SPECT ist jedoch der der FDG-PET unterlegen.

Durch den Untergang der nigrostriatalen dopaminergen Bahnen kommt es bei der DLB im Unterschied zur AD zu einer verminderten Anspeicherung von Dopamintransporter-SPECT Liganden und [¹⁸F] Dopa gemessen mit PET. Der Verlust an striataler Bindung von Dopamintransporter Liganden ist bei DLB Patienten mit Parkinson-Syndrom deutlicher als bei der Parkinson-Krankheit [24]

In einer Studie wurde die diagnostische Wertigkeit des Dopamintransporterliganden [¹²³I] Ioflupan (FP-CIT) in der Differentialdiagnose der DLB und AD bei pathologisch verifizierten Patienten erhoben [25]. Dabei zeigte die Abnahme der Dopamintransporterverfügbarkeit im Striatum bei DLB Patienten eine Sensitivität von 83 % und einer Spezifität von 100 % in der Diskrimination zur AD

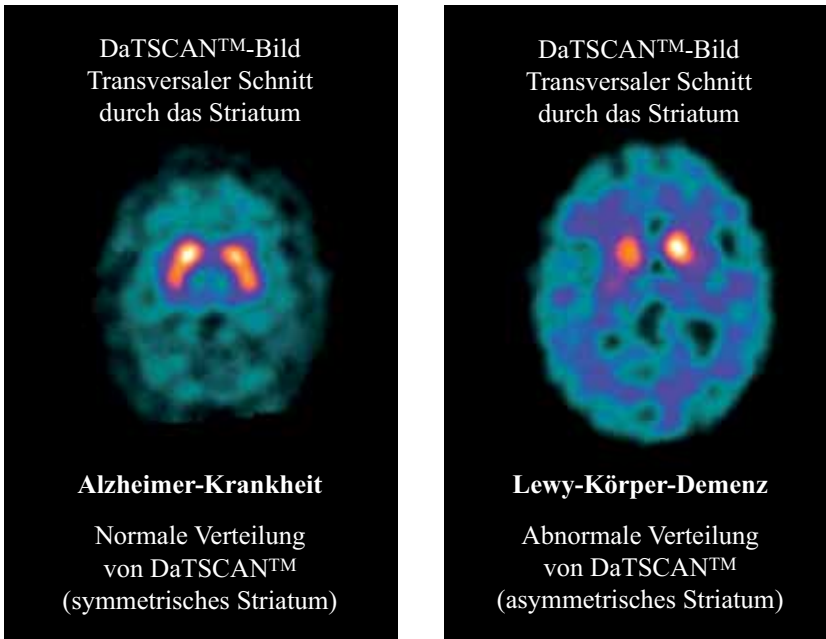


Abbildung 3: Die funktionelle Bildgebung mittels SPECT und 123I-FP-CIT zeigt bei einem DLB Patienten eine deutlich verminderte striatale Dopamintransporterbindung (rechts) verglichen mit einem AD Patienten

Kern- und Stützsymptome der DLB	DLB	PDD	AD
Schwankungen in Kognition und Wachheit (siehe auch Fluktuationsfragen)	ja	ja	kaum
Wiederholt visuelle Halluzinationen ab Demenzfrühstadium (konkret z.B.: Personen, Gegenstände)	ja	ja	nein
Parkinsonsymptomatik (bei DLB selten Tremor)	Parkinson- und Demenzbeginn innerhalb eines Jahres	zumindest 1 Jahr vor Demenzbeginn	im Spätstadium
REM – Schlafstörung	ja	möglich	nein
Schwere Neuroleptika Sensitivität	ja	ja	nein
Visuell-Räumliches Defizit ab Demenzfrühstadium (disproportional schwer)	ja	ja	nein
geringe striatale Dopamintransporter-Aufnahme in SPECT/PET Imaging	ja	ja	nein

Tabelle 2: Differentialdiagnostische Abgrenzung von Lewy-Körper-Demenz (DLB), Parkinson-Demenz (PDD) und Alzheimer-Demenz (AD) anhand von Kernsymptomen und hinweisenden Charakteristika

(Abbildung 3). In einer rezenten Arbeit wird gezeigt dass FP-CIT SPECT die Diagnosegenauigkeit der DLB deutlich gegenüber den rein klinischen Kriterien verbessert [26]. FP-CIT ist zur Zeit der einzige Dopamintransporterligand der als Hilfestellung zur Unterscheidung der DLB von der AD von der Europäischen Arzneimittelbehörde EMA zugelassen wurde.

Neben der Messung von cerebralen Stoffwechselalterationen konnte mit der [123I] Metaiodobenzylguanidin (MIBG) SPECT bei 37 Patienten mit klinisch-wahrscheinlicher DLB im Unterschied zu 42 Patienten mit AD eine signifikante Abnahme der postsynaptischen sympathischen Innervation am Myokard festgestellt werden [27].

In dieser Studie, die bei Patienten ohne pathologische Diagnoseverifikation durchgeführt wurde, erreichte die MIBG SPECT eine Sensitivität und Spezifivität von 100 %.

Zusammenfassend konnte mit der Dopamintransporter-SPECT und FDG-PET eine hohe diagnostische Sicherheit in der Zuordnung bei autopsisch-gesicherter DLB und AD erzielt werden. Die diagnostische Wertigkeit der MIBG-SPECT kann aufgrund des Fehlens von postmortem-gesicherten Studien nicht abschließend beurteilt werden. Es ist anzumerken, dass die Befunde der hier beschriebenen nuklearmedizinischen Verfahren bei relativ kleinen Fallzahlen erhoben wurden. Eine auf populationsbasierten Daten basierende Empfehlung kann deshalb nicht gegeben werden.

Aufgrund der vorliegenden Evidenz empfehlen wir gemäß den internationalen DLB Diagnose-Kriterien neben einer 1.5 T-Schädel-MRT-Untersuchung zum Ausschluss symptomatischer Demenzursachen die Anwendung einer DAT SPECT-Untersuchung bei Demenz-Patienten mit klinischem Verdacht auf DLB. Ein generelles DAT SPECT-Screening aller Patienten mit Verdacht auf ein degeneratives Demenz-Syndrom

ist nicht indiziert. Der Nachweis einer dopaminergen Dysfunktion erhärtet die klinische Verdachtsdiagnose DLB vor allem dann, wenn klinische Symptome eines Parkinson-Syndroms fehlen oder gering ausgeprägt sind. Die weiteren bildgebenden Verfahren inklusive spezialisierte MRT-Methoden oder MIBG-Szintigraphie sind noch nicht ausreichend etabliert, sodass keine generelle Empfehlung für die Anwendung in der Routine ausgesprochen werden kann.

Differentialdiagnose im ambulanten Bereich

Die Schwierigkeiten in der Differentialdiagnose der DLB, PDD und AD wurden in den vorangehenden Abschnitten deutlich gemacht. Die Autoren des Konsensusstatement geben daher in Tabelle 2 eine Hilfestellung zur klinischen Abgrenzung von DLB, PDD und AD anhand von Kernsymptomen und auf die Diagnose DLB hinweisenden Charakteristika und präsentieren in Tabelle 3 einen kurzen, einfach zu handhabenden systematischen Erhebungsbogen für den Einsatz im ambulanten Bereich mit dem Ziel, die klinische Abgrenzung der DLB von der AD zu unterstützen. Grundlage für die differentialdiagnostischen Überlegungen ist das Vorliegen eines progredienten kognitiven Abbaues. Der Bogen ist nicht validiert.

Therapie

Das Management der DLB ist komplex, weil – ähnlich wie bei der PDD – die Therapieziele vielfältig sind. Eine der Herausforderungen für die Behandlung besteht darin, dass durch medikamentöse Therapie eines Zielsymptoms ein anderes Schlüssel-symptom der Erkrankung verschlechtert werden kann. Die Therapie der motorischen Symptome kann zur

Patientenetikette:
Datum:

Kernsymptome der DLB	Typische Merkmale	vorhanden
Schwankungen in Kognition und Wachheit (siehe Fluktuationsfragen)	Dauer Minuten bis Tage Aufmerksamkeit Orientierung Konzentration Kommunikation Bewusstsein/Wachheit	
Wiederholt visuelle Halluzinationen ab Demenzfrühstadium	Konkret Personen, Tiere, Gegenstände	
Parkinsonsymptomatik	Parkinson- und Demenzbeginn innerhalb eines Jahres (siehe auch Erklärung zur 1-Jahres Regel) , selten Tremor	
Stützsymptome der DLB	Typische Merkmale	vorhanden
REM - Schlafstörung	Heftiges Schlagen/Stoßen mit Armen u Beinen während des Schlafens u.U. mit Verletzungsgefahr für Patient und Partner; Schlafunterbrechungen ohne andere Erklärung	
Schwere Neuroleptika Sensitivität	schwerwiegende Beeinträchtigung der Motorik mit Fallneigung, Beeinträchtigung der Orientierung und Wachheit bis zum Koma	
Visuell-räumliches Defizit ab Demenzfrühstadium	disproportional schlechte Leistungen zum kognitiven Gesamtstatus bei visuell-räumlichen Testaufgaben, z.B. Kopieren der Figur im MMSE	
geringe striatale Dopamintransporter-Aufnahme in SPECT/PET Imaging	Verminderte Dopamintransporter Bindung im Striatum, besondere Betonung im Bereich des Putamen	

AUSWERTUNG:
DLB wahrscheinlich: 2 Kernsymptome oder 1 Kern- + 1 Stützsymptom
DLB möglich: nur 1 Kernsymptom oder nur 1 Stützsymptom

Erklärung zur 1-Jahres Regel:
 Die Zeitgrenze mit einem Jahr, innerhalb dessen Demenz auftreten muss, um die klinischen Kriterien für DLB nach McKeith zu erfüllen, entspringt dem Bestreben, möglichst nur Patienten mit DLB zu erfassen, etwa für Studien. In der Praxis schließt ein Auftreten der kognitiven Symptomatik mit etwas längerem zeitlichem Abstand nach Beginn der Parkinsonsymptome, bei ansonsten typischer Symptomatik, das Vorliegen einer DLB nicht sicher aus.

Fluktuationsfragen (Zur Dokumentation der Symptomschwankungen)	vorhanden
PatientIn hat Episoden mit unklarem Gedankenfluss (unlogische und verworrene verbale Mitteilungen)	
PatientIn hat wiederholt Tageslethargie (döst vor sich hin, trotz ausreichendem Nachtschlaf davor)	
PatientIn schläft tagsüber (vor 19.00 h) mehr als 2 Stunden (trotz ausreichendem Nachtschlaf davor)	
PatientIn starrt oft längere Zeit vor sich hin	
DLB-Hinweis wenn 3-4 Fragen mit JA beantwortet sind	

Mayo Fluctuation Scale (Neurology 2004;62: 181)

Tabelle 3: Klinischer Erhebungsbogen bei progredienter Demenz zur Differentialdiagnose DLB/Alzheimer Demenz (Anamneseergänzung für die Patientendatei, nicht validiert)

Verschlechterung der neuropsychiatrischen Symptomatik führen, umgekehrt aber die Behandlung psychotischer Symptome motorische Symptome verschlechtern. Die Konsequenz dieser speziellen Therapiesituation besteht in der Notwendigkeit zu einer exakten Definition des Zielsymptoms, das zuerst behandelt werden soll, mit einer dann folgenden seriellen Intervention. Das bedeutet, dass Interventionen nacheinander mit genügend langen Zeitabständen zur Abschätzung der Therapieantwort und nicht parallel erfolgen sollen.

Folgender Stufenplan ist bei Therapieeinleitung zu empfehlen [18]:

1. Identifikation des Schlüsselsymptoms;
2. Erhebung der kognitiven, extrapyramidalen und neuropsychiatrischen Symptome,
3. Nicht-pharmakologische Interventionen
4. Pharmakologische Therapie

Reduktion von Polypharmakotherapie, Ausrichtung auf das Schlüssel-symptom, und sorgfältiges Follow-up sind wichtige Voraussetzungen beim Einsatz jeder medikamentösen Therapie.

Nicht-pharmakologische Interventionen

Trotz Fehlens systematischer Untersuchungen ist in Analogie zu anderen Demenzerkrankungen eine positive Wirkung stimulierender Methoden und ausreichender sozialer Interaktion anzunehmen. Hör- und Sehschwächen sollten wenn möglich korrigiert werden, da diese Faktoren ebenso wie interkurrente Effekte, Dehydrierung oder metabolische Störungen bei der Entstehung von psychotischen Symptomen eine Rolle spielen. Auf Sturzgefahren im Wohnbereich der Patienten bzw. eine entsprechende Unterstützung durch Gehhilfen oder Hilfspersonen ist zu achten. Langsames Aufrichten sowie

Kompressionsstrümpfe können eine Rolle bei der Vermeidung orthostatisch bedingter Stürze und Synkopen spielen.

Pharmakologische Interventionen

Der potentielle Nutzen einer Therapie ist sorgfältig gegen das allfällige Risiko abzuwägen. Alle anticholinerg wirksamen Substanzen sollen vermieden werden, dazu gehören Neuroleptika, tri- und tetrazyklische Antidepressiva, anticholinerge Parkinsonmittel und Spasmolytika. Die drei Schlüsselsymptome, die medikamentöser Therapie zugänglich sind, sind die motorischen, die kognitiven und neuropsychiatrischen Folgen der Erkrankung.

A. Therapie der motorischen Symptome (*Antiparkinsontherapie*)

Monotherapie mit L-Dopa ist zu bevorzugen, weil unter dieser Medikation das geringste Risiko einer Induktion oder Verschlechterung psychotischer und kognitiver Probleme besteht. COMT-Hemmer, die zu einer Verlängerung der L-Dopa-Wirkung führen, ohne ein eigenständiges psychotogenes Potential zu besitzen, können bei motorischen Fluktuationen eingesetzt werden. Nur in ausgewählten Fällen, bei jüngeren Patienten und bei milder Symptomatik sind ergänzend kleinere Dosen von Dopaminagonisten sinnvoll. Anticholinergika müssen in jedem Fall vermieden werden.

B. Therapie der kognitiven und neuropsychiatrischen Symptome

Cholinesterasehemmer

Cholinesterasehemmer sind effektiv und relativ sicher in der Therapie kognitiver, aber auch neuropsychiatrischer Symptome bei DLB. Die

typischen vegetativen Nebenwirkungen (Nausea, Inappetenz, Erbrechen) sind jedoch zu beachten.

Neben einigen kleinen Pilotstudien wurde die Wirksamkeit von Rivastigmin (12mg/Tag) in einer großen plazebokontrollierten Studie bei 120 PatientInnen über 20 Wochen untersucht. Rivastigmin-behandelte PatientInnen zeigten im Vergleich zu Placebo signifikante Besserungen bezüglich Apathie, Angst, Verwirrtheit und Halluzinationen. Die Unterschiede für globale klinische Änderung und MMSE waren nicht signifikant im Vergleich zur Placebogruppe [28]. Eine spätere Subanalyse zeigte Hinweise darauf, dass bei Patienten mit Halluzinationen die Verbesserungen im Bereich der Aufmerksamkeit deutlicher waren als bei nicht halluzinierenden Patienten [29], und eine prospektive Studie bestätigte signifikant bessere kognitive Ergebnisse bei halluzinierenden Patienten [30]

Ähnliche Effekte zeigte Rivastigmin bei PDD. In einer großen plazebokontrollierten, doppelblinden Studie mit 541 Patienten bestand signifikant bessere Wirksamkeit bezüglich Kognition, Verhaltensauffälligkeiten und globalem klinischem Eindruck. Auf der Unified Parkinson's Disease Rating Skala (UPDRS) kam es zu keiner Verschlechterung der Motorik, allerdings berichteten signifikant mehr mit Rivastigmin als mit Placebo behandelte Patienten über Tremor als Nebenwirkung [31].

Für Donepezil gibt es bei der Parkinsondemenz eine kleine randomisierte, plazebokontrollierte Crossover-Studie. Unter 10 mg Donepezil kam es zu einer signifikanten Besserung im Mini Mental State Examination (MMSE) Score und im Caregiver Interview Based Impression of Change Score gegenüber Placebo, während sich das Neuropsychiatric Inventory nicht signifikant unterschied. Die UPDRS-Skala zeigte auch hier keine motorische Verschlechterung unter dem Cholinesterasehemmer [32].

Bei DLB wurde Donepezil in mehreren offenen Studien und Fallberichten untersucht, die Hinweise auf kognitive Verbesserungen aber auch auf mögliche motorische Verschlechterungen ergaben.

Insgesamt reichen die bisher veröffentlichten Donepezil-Daten in der Indikationsstellung DLB und PDD nicht an die Qualität der Rivastigmin-Studien heran, sodass Rivastigmin in diesen Indikationen als Mittel erster Wahl gilt [33]. Dies wird auch durch EU-Zulassung von Rivastigmin bei der PDD dokumentiert.

Da die Therapie mit Cholinesterasehemmern sich bei Patienten mit DLB auch günstig auf die psychotischen Symptome auswirkt, ist es wahrscheinlich – wenngleich der wissenschaftliche Nachweis bisher nicht geführt wurde –, dass zum Teil damit Neuroleptika eingespart werden können.

Die antipsychotischen Effekte sind aber bei floriden psychotischen Symptomen meist nicht ausreichend, um mit Cholinesterasehemmern das Auslangen zu finden.

Neuroleptika

Bei psychotischen Symptomen und Verhaltensstörungen wird – analog zu ähnlichen Problemen beim M. Parkinson und anderen Demenzformen – folgender Stufenplan empfohlen:

1. Auslösende Faktoren beseitigen: z.B. Infektionen, Dehydratation, primäre Schlafstörungen, aber auch chronische Faktoren, wie Sehschwäche oder Hörmindering.
2. Medikamentöse Faktoren berücksichtigen: Sedativa, Anxiolytika, anticholinerg wirksame Medikamente (z.B. Antidepressiva, den M. Detrusor vesicae hemmende Substanzen)
3. Absetzen von Antiparkinsonmitteln mit hohem psychotogenem Risiko in folgender Reihenfolge:
 - Anticholinergika,

- Amantadin,
 - MAO-B Hemmer
 - Dopaminagonisten,
 - gegebenenfalls Reduktion von L-Dopa
4. Cholinesterasehemmer, bevorzugt Rivastigmin
 5. Atypische Neuroleptika

Klassische Neuroleptika wie z.B. Haloperidol sind bei allen neurodegenerativen Parkinsonsyndromen grundsätzlich kontraindiziert. Dies gilt allerdings in ganz besonderem Ausmaß für diejenigen Patienten, die die klinisch-diagnostischen Kriterien für DLB erfüllen. In dieser Patientengruppe werden auf die Einnahme von Neuroleptika häufig schwerwiegende Beeinträchtigungen der Motorik mit Fallneigung, vor allem aber auch des Orientierungs- und Wachheitsgrades bis hin zu komatösen Zuständen beobachtet. Eine neuropathologisch gesicherte Studie berichtete das Auftreten dieser als Neuroleptika-Sensitivität bezeichneten Reaktion bei 13 von 30 Patienten [34]. Auch ein malignes Neuroleptika-Syndrom wurde bei DLB-Patienten beobachtet. Neuroleptika-Sensitivität ist zwar ein differentialdiagnostisches Charakteristikum der DLB gegenüber der AD, ein Einsatz von Neuroleptika zur diagnostischen Zwecken ist aber strikt abzulehnen. Die Mortalität bei Neuroleptikagabe ist bei DLB PatientInnen auf das 2-3-Fache erhöht.

Auch die atypischen Antipsychotika sind nur nach genauer Nutzen/Risiko-Abwägung einzusetzen. Es gibt zum Einsatz von atypischen Neuroleptika bei DLB-Patienten mit psychotischen Symptomen bislang relativ wenige Daten aus randomisierten Studien.

Clozapin gilt als eines der Neuroleptika der Wahl bei psychotischen DLB-Patienten. Dies beruht einerseits auf Hinweisen auf Effektivität in anekdotischen Berichten und in der klinischen Praxis, andererseits auf Analogieschlüssen zu den Ergebnis-

sen bei der Parkinson-Psychose, wo neben mehreren offenen Studien eine randomisierte, plazebokontrollierte Studie über 14 Monate gute antipsychotische Wirksamkeit nachweisen konnte [35]

Clozapin dürfte von allen derzeit erhältlichen Neuroleptika die Parkinsonsymptomatik am wenigsten verschlechtern. Wegen des Risikos einer Agranulozytose ist jedoch unter jeder Clozapin-Therapie engmaschiges Monitoring (entsprechend den Angaben des Herstellers) erforderlich.

Quetiapin ist mit Clozapin pharmakologisch eng verwandt. Zahlreiche offene, unkontrollierte Studien zeigen Hinweise auf antipsychotische Wirksamkeit bei Parkinson-assoziiert Psychose mit oder ohne Demenz, mit unterschiedlichem aber meist geringem Auftreten einer unerwünschten Wirkung auf die Motorik. Bei PDD gibt es häufiger Hinweise auf motorische Verschlechterungen unter Quetiapin als bei nicht-demennten Parkinson-Patienten.

Es besteht kein Agranulozytoserisiko, allerdings steht ein wissenschaftlich belegter Wirkungsnachweis noch aus. Mittlerweile liegen zwei randomisierte, kontrollierte Studien bei Parkinson-Krankheit vor, die keine signifikante antipsychotische Wirksamkeit im Vergleich zu Plazebo nachweisen konnten. Auch die motorischen Symptome verschlechterten sich nicht. Eine endgültige Beurteilung des Stellenwertes von Quetiapin ist aber aufgrund eher kleiner Fallzahlen und niedriger verwendeter Dosierungen in diesen beiden Studien noch nicht möglich [36, 37].

Bei DLB gibt es zu Quetiapin nur offene, unkontrollierte Studien und Fallserien, die unter Dosierungen von meist 50 mg/Tag großteils signifikante Verbesserungen gegenüber dem Ausgangsstatus berichteten [38, 39].

Für Olanzapin liegt eine plazebokontrollierte Studie bei 29 DLB-Patienten mit visuellen Halluzinationen vor [40]. Signifikante neuropsy-

chirurgische Effekte ohne motorische und kognitive Verschlechterung bestanden für Dosierungen von 5mg und 10mg. In mehreren kontrollierten Studien bei der Parkinson-assoziierten Psychose (und auch bei nicht-psychotischen, dyskinetischen PatientInnen) hat sich Olanzapin allerdings wegen massiver motorischer Verschlechterung nicht bewährt und sollte daher bei Parkinson – und DLB-PatientInnen in der Regel vermieden werden.

Für Risperidon und Aripipazol liegen wenige Daten vor, motorische Verschlechterungen bei Parkinsonpatienten wurden beschrieben. Beide Substanzen sind, wenn überhaupt, nur mit größter Vorsicht bei degenerativen Parkinsonsyndromen einsetzbar. Auf allgemeine Warnhinweise und Dokumentationspflicht bei Neuroleptikagabe wird verwiesen [33].

C. Therapie anderer klinischer Probleme

Rapid eye movement sleep behavior disorder (RBD):

RBD tritt bei Synucleinopathien häufig auf, einschließlich M. Parkinson, DLB und MSA, und es bestehen Hinweise auf eine besonders hohe Prävalenz bei DLB-Patienten. Wenn die im Schlaf auftretenden Verhaltensänderungen störend sind, ist eine medikamentöse Therapie indiziert. Hier hat sich Clonazepam in einer abendlichen Dosis von 0.5-1 mg bewährt, allerdings gibt es keine spezifischen Studien zu RBD bei M. Parkinson oder DLB.

Autonome Dysfunktion

Hier liegen keine Studien speziell über DLB vor, und das Management richtet sich nach den Erfahrungen mit autonomer Dysfunktion bei M. Parkinson und anderen Grunderkrankungen.

- Orthostatische Regulationsstörung: Allgemeinmaßnahmen um-

Management der DLB		
Klinisches Problem	Optionen	Evidenzgrad
Kognitive Dysfunktion	CHE-Hemmer (Rivastigmin)	1
	Training/nicht-medikamentöse Maßnahmen	3
Psychose/Verhaltensstörung	CHE-Hemmer	1
	Atypische Neuroleptika	3
Depression	SSRIs	3
Parkinsonismus	L-Dopa ± COMT-Hemmer	3
	Physiotherapie	3
RBD	Clonazepam	3
Autonome Dysfunktion	Midodrin, Tolterodin, Trosipiumchlorid, Sildenafil, Diät, Stützstrümpfe	3

Tabelle 4: Übersichtsdarstellung zur Therapie der Lewy Körper Demenz [38]

fassen ausreichende Flüssigkeitszufuhr, mehrere kleine Mahlzeiten, langsames Aufrichten aus dem Liegen oder Sitzen und Kompressionsstrümpfe. Domperidon kann durch eine medikamentöse Parkinsontherapie bedingte Hypotonie bessern. Midodrin ist ein Alpha-Rezeptoren-Agonist mit Wirkung auf das periphere Gefäßsystem. Mehrere kleine Studien zeigten Hinweise auf Wirksamkeit, jedoch können hypertensive Werte auftreten. Zu Fluodrohydrocortison liegt bei M. Parkinson eine offene Studie vor, die relevante Blutdruckanstiege zeigte. Weitere Möglichkeiten umfassen Yohimbin, Etilefrin und Indomethacin.

- Blasenfunktionsstörungen: Medikamentöse Maßnahmen bei Urge-Symptomatik oder häufigem Harndrang umfassen die anticholinerg wirksamen Substanzen Oxybutinin und Tolterodin. Diese hemmen eine Detrusorhyperreflexie, wobei das Risiko einer Restharnbildung besteht. Zentrale anticholinerge Nebenwirkungen

wie Sedierung und Zunahme von Verwirrtheit und Kognitionsstörung ist gerade bei dementen Patienten zu bedenken, und ein Einsatz bei DLB-Patienten sollte nur mit größter Vorsicht versucht werden. Einmalkatheterisierung oder das Anlegen eines suprapubischen Katheters können Alternativen sein. Andere mögliche Ursachen wie Prostatahyperplasie oder Medikamentennebenwirkungen müssen bedacht werden. Auch die primäre motorische Einschränkung kann zum Problem beitragen. Eine zusammenfassende Darstellung der medikamentösen Therapie bei DLB nach Schlüsselsymptom und Evidenzgrad wird in der Tabelle 4 gegeben [41].

Dieses Projekt wurde durch einen Unrestricted Grant von GE HEALTHCARE Handels GmbH und Novartis Pharma GmbH unterstützt.

Referenzen

- [1] Aarsland D, Zaccari J, Brayne C. A systematic review of prevalence studies of dementia in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 20(10), 1255–1263 (2005).
- [2] McKeith I, Dickson DW, Lowe J et al. Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies: third report of the DLB Consortium. *Neurology* 65, 1863-1872 (2005).
- [3] Emre M. Dementia associated with Parkinson's disease. *Lancet Neurology*, 2229-2237 (2003).
- [4] Aarsland D, Andersen K, Larsen JP, Lolk A, Kragh-Sorensen. Prevalence and characteristics of dementia in Parkinson's disease. *Arch Neurol* 60, 387-392 (2003).
- [5] Mayeux R, Stern Y, Rosenstein R et al. An estimate of the prevalence of dementia in idiopathic Parkinson's disease. *Arch Neurol* 45, 260-262 (1988).
- [6] Mayeux R, Chen J, Mirabello F et al. An estimate of the incidence of dementia in idiopathic Parkinson's disease. *Neurology* 40, 1513-1517 (1990).
- [7] Mayeux R, Denaro J, Hermengildo N et al. A population based investigation of Parkinson's disease with and without dementia: relationship to age and gender. *Arch Neurol* 49, 492-497 (1992).
- [8] Hughes TA, Ross HF, Musa S et al. A 10-year study of the incidence of and factors predicting dementia in Parkinson's disease. *Neurology* 2000;54:1596-1602
- [9] Kosaka K, Yosimura M, Ikeda K, Budka H. Diffuse type of Lewy body disease: Progressive dementia with abundant cortical Lewy bodies and senile changes of varying degree—a new disease? *Clin Neuropathol* 3, 85-192 (1884).
- [10] Attems J, Quass M, Jellinger KA. Tau and alpha-synuclein brainstem pathology in Alzheimer disease: relation with extrapyramidal signs. *Acta Neuropathol (Berl)* 113, 53-62 (2007).
- [11] Kramer ML, Schulz-Schaeffer WJ. Presynaptic alpha-synuclein aggregates, not Lewy bodies, cause neurodegeneration in dementia with Lewy bodies. *J Neurosci* 27, 1405-1410 (2007)
- [12] Merdes AR, Hansen LA, Jeste DV, Galasko D, Hofstetter CR, Ho GJ, Thal LJ, Corey-Bloom J. Influence of Alzheimer pathology on clinical diagnostic accuracy in dementia with Lewy bodies. *Neurology* 60, 1586-1590 (2003)
- [13] Uchikado H, Lin WL, DeLucia MW, Dickson DW. Alzheimer disease with amygdala Lewy bodies: a distinct form of alpha-synucleinopathy. *J Neuropathol Exp Neurol.* 65(7), 685-697 (2006).
- [14] Jellinger KA, Attems J. Does striatal pathology distinguish Parkinson disease with dementia and dementia with Lewy bodies? *Acta Neuropathol (Berl)* 112, 253-260 (2006).
- [15] D, Ballard CG, Halliday G. Are Parkinson's disease with dementia and dementia with Lewy bodies the same entity? *J Geriatr Psychiatry Neurol* 17, 137-145 (2004).
- [16] Bonelli SB, Ransmayr G, Stefflbauer M, Lukas T, Iampl C, Deibl M. L-Dopa responsiveness in dementia with Lewy-bodies, Parkinson's disease with and without dementia. *Neurology* 63, 376-378 (2004).
- [17] Del-Ser T, Munoz DG, Hachinski V. Temporal pattern of cognitive decline and incontinence is different in Alzheimer's and diffuse Lewy body disease. *Neurology* 46, 682-686 (1996).
- [18] Mosimann UP, McKeith IG. Dementia with Lewy bodies—diagnosis and treatment. *Swiss Med WKLY* 133, 131-141 (2003).
- [19] Donnemiller E, Heilmann J, Wenning GK et al. Brain perfusion scintigraphy with 99mTc-HMPAO or 99Tc-ECD and 123I-β-CIT single-photon emission tomography in dementia of the Alzheimer-type and diffuse Lewy body disease. *Eur J Nucl Med* 24, 320-325 (1996).
- [20] Burton EJ, McKeith IG, Burn DJ et al. Cerebral atrophy in Parkinson's disease with and without dementia: a comparison with Alzheimer's disease, dementia with Lewy bodies and controls. *Brain* 127, 791-800 (2004).
- [21] Brenneis C, Wenning GK, Egger KE, Schocke M, Trieb T, Seppi K, Marksteiner J, Ransmayr G, Benke T, Poewe W. Basal forebrain atrophy is a distinctive pattern in dementia with Lewy bodies. *Neuroreport.* 15(11), 1711-1714 (2004).
- [22] Burton EJ, McKeith IG, Burn DJ et al. Progression of white matter hyperintensities in Alzheimer disease, dementia with lewy bodies, and Parkinson disease dementia: a comparison with normal aging. *Am J Geriatr Psychiatry* 14, 842-849 (2006).
- [23] Minoshima S, Foster NL, Sima AA, Frey KA, Albin RL, Kuhl DE. Alzheimer's disease versus dementia with Lewy bodies: cerebral metabolic distinction with autopsy confirmation. *Ann Neurol.* 50, 358-365 (2001).
- [24] Ransmayr G, Seppi K, Donnemiller E, Luginger E, Marksteiner J, Riccabona G, Poewe W, Wenning GK. Striatal dopamine transporter function in dementia with Lewy bodies and Parkinson's disease. *Eur J Nucl Med.* 28(10), 1523-1528 (2001).
- [25] Walker Z, Costa DC, Walker RW, Shaw K, Gacinovic S, Stevens T, Livingston G, Ince P, McKeith IG, Katona CL. Differentiation of dementia with Lewy bodies from Alzheimer's disease using a dopaminergic presynaptic ligand. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 73, 134-140 (2002).
- [26] McKeith I, O'Brien J, Walker Z, et al: Sensitivity and specificity of dopamine transporter imaging with ¹²³I-FP-CIT SPECT in dementia with Lewy bodies: a phase III, multicentre study. *Lancet* published online February 27, 2007
- [27] Yoshita M, Taki J, Yokoyama K, Noguchi-Shinohara M, Matsumoto Y, Nakajima K, Yamada M. Value of 123I-MIBG radioactivity in the differential diagnosis of DLB from AD. *Neurology.* 27;66, 1850-1854 (2006).
- [28] McKeith I, Del-Ser T, Spano PF, et al. Efficacy of rivastigmine in dementia with Lewy bodies: a randomised, double-blind, placebo-controlled international study. *Lancet* 356, 2031-2036 (2000).
- [29] McKeith IG, Wesnes KA, Perry E, Ferrara R. Hallucinations predict attentional improvements with rivastigmine in dementia with lewy bodies. *Dement Geriatr Cogn Disord* 18, 94-100 (2004).
- [30] Burn D, Emre M, McKeith I, De Deyn PP, Aarsland D, Hsu C, Lane R. Effects of rivastigmine in patients with and without visual hallucinations in dementia associated with Parkinson's disease. *Mov Disord* 21, 1899-1907 (2006).
- [31] Emre M, Aarsland D, Albanese A, Byrne EJ, Deuschl G, De Deyn PP, Durif F, Kulisevsky J, van Laar T, Lees A, Poewe W, Robillard A, Rosa MM, Wolters E, Quarg P, Tekin S, Lane R. Rivastigmine for dementia associated with Parkinson's disease. *N Engl J Med.* 351(24), 2509-2518 (2004).
- [32] Aarsland D, Laake K, Larsen JP, Janvin C. Donepezil for cognitive impairment in Parkinson's disease: a randomised controlled study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 72(6), 708-712 (2002).
- [33] Alf C, Bancher C, Benke T, K. Berek, T. Bodner, A. Croy, P. Dal-Bianco, P. Fischer, G. Fruhwürth, G. Gatterer, J. Grossmann, H. Hinterhuber, D. Imarhiagbe, P. Kapeller, M. Krautgartner, A. Jaksch, K. Jellinger, M. Kalousek, G. Ladurner, F. Leblhuber, A. Lechner, A. Lingg, J. Marksteiner, T. Nakajima, G. Psota, M. Rainer, G. Ransmayr, F. Reisecker, R. Schmidt, J. Spatt, T. Walch, A. Walter, J. Wancata, A. Winkler. Consensus statements "Dementia" of the Austrian Alzheimer Society - Update 2006. *Neuropsychiatr* 20 (4), 221-231 (2006).
- [34] McKeith IG, Ballard CG, Harrison RW. Neuroleptic sensitivity to risperid-

- done in Lewy body dementia. *Lancet*. 346 (8976),699 (1995)
- [35] Parkinson Study Group. Low-dose clozapine for the treatment of drug-induced psychosis in Parkinson's disease. *N Engl J Med* 340, 757-763 (1999).
- [36] Ondo WG, Tintner R, Dat Young K, Lai D, Ringholz G. Double-blind, placebo-controlled, unforced titration parallel trial of quetiapine for dopaminergic-induced hallucinations in Parkinson's disease *Mov Disord* 20, 958-963 (2005).
- [37] Rabey JM, Prokhorov T, Miniowitz A, Dobronevsky E, Klein C. Effect of quetiapine in psychotic Parkinson's disease patients: A double-blind labeled study of 3 months' duration *Mov Disord*, e-pub ahead of print.
- [38] Takahashi H, Yoshida K, Sugita T, Higuchi H, Shimizu T. Quetiapine treatment of psychotic symptoms and aggressive behavior in patients with dementia with Lewy bodies: a case series. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 27, 549-553 (2003).
- [39] Fernandez HH, Trieschmann ME, Burke MA, Friedman JH. Quetiapine for psychosis in Parkinson's disease versus dementia with Lewy bodies. *J Clin Psychiatry* 63, 513-515 (2002).
- [40] Cummings JL, Street J, Masterman D, Clark WS. Efficacy of olanzapine in the treatment of psychosis in dementia with lewy bodies. *Dement Geriatr Cogn Disord* 13, 67-73 (2002).
- [41] Poewe W. Treatment of dementia with Lewy bodies and Parkinson's disease dementia. *Mov Disord* 20(Suppl 12), 77-82 (2005).

Univ.-Prof. Dr. Reinhold Schmidt
Neurologische Universitätsklinik Graz
Medizinische Universität Graz
reinhold.schmidt@meduni-graz.at