

Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie  
der Technischen Universität München  
Klinikum rechts der Isar  
(Direktor: Univ.- Prof. Dr. J. Förstl)

**[18F] – FDG – PET und neuropsychologische Untersuchung  
bei der Demenz mit Lewy-Körperchen (DLB)**

Regina Feurer

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin  
der Technischen Universität München zur Erlangung des akademischen Grades eines  
Doktors der Medizin genehmigten Dissertation.

Vorsitzender: Univ.-Prof. Dr. D. Neumeier

Prüfer der Dissertation:

1. Univ.-Prof. Dr. J. Förstl
2. Priv.- Doz. Dr. A. Drzesga

Die Dissertation wurde am 28.08.06 bei der Technischen Universität München  
eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 18.04.07 angenommen.

*Meinen Eltern in Liebe und Dankbarkeit gewidmet.*

## Inhaltsverzeichnis

1.	Einleitung .....	6
1.1	Definition und Epidemiologie der Demenz .....	6
1.2	Die Demenz mit Lewy - Körperchen (DLB) .....	7
1.2.1	Epidemiologie .....	7
1.2.2	Neuropathologie .....	7
1.2.3	Pathophysiologie .....	8
1.2.4	Neurochemie .....	11
1.2.5	Genetik .....	12
1.2.6	Klinische Diagnose .....	13
1.2.7	Neuropsychologische Untersuchung.....	14
1.2.8	Bildgebung .....	15
1.2.9	Therapie der Demenz mit Lewy - Körperchen.....	17
1.3	Problemstellung.....	18
2.	Patienten und Methoden.....	20
1.4	Patienten.....	20
1.5	Klinische Untersuchung .....	21
1.6	Beschreibung der verwendeten Rating - Skalen .....	21
1.6.1	Modifizierte Stadieneinteilung nach Hoehn und Yahr.....	21
2.3.2	Die Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS).....	22
1.7	Neuropsychologische Untersuchung.....	23
2.4.1	Verwendete Testverfahren .....	23
2.4.2	Beschreibung der verwendeten Testverfahren.....	23
1.8	Statistische Auswertung der neuropsychologischen Testverfahren.....	29
1.9	Bestimmung des cerebralen Ruhestoffwechsels mittels FDG – PET .....	29
1.9.1	Grundlagen und Anwendungsmöglichkeiten der Positronen – Emissions – Tomographie .....	29
1.9.2	Datenanalyse .....	31
3.	Ergebnisse .....	34
1.10	Darstellung klinischer und demographischer Daten .....	34
1.11	Ergebnisse der neuropsychologischen Testverfahren.....	36
1.11.1	Ergebnisse der CERAD - Testbatterie und des Uhrentests.....	36
1.11.2	Ergebnisse der NPI - Testbatterie .....	38
1.11.3	Ergebnisse der MASRD und der FAB .....	39
1.12	Ergebnisse der Bildgebung mittels [ <sup>18</sup> F]-FDG-PET .....	40
4.	Diskussion.....	43
1.13	Ergebnisse der FDG-PET-Bildgebung.....	43
1.13.1	Interpretation eines im PET zur Darstellung gebrachten Glucosehypometabolismus bei der Demenz mit Lewy-Körperchen.....	43
1.13.2	Metabolisches Korrelat der kognitiven Beeinträchtigung bei der Demenz mit Lewy-Körperchen.....	46
1.13.3	Darstellung und Vergleich der FDG-PET-Ergebnisse .....	47
1.13.4	Theorien zum Entstehungsmechanismus des okzipitalen Hypometabolismus .....	50
1.14	Ergebnisse der neuropsychologischen Untersuchung.....	51
1.14.1	Kognitive Symptome der Demenz mit Lewy Bodies.....	51
1.14.2	Beeinträchtigung von Gedächtnis und Sprache .....	52

1.14.3	Beeinträchtigung visuospatialer und visuokonstruktiver Funktionen	53
1.14.4	Störungen frontal generierter Funktionen.....	55
1.14.5	Psychiatrische Begleitsymptome der Demenz mit Lewy – Bodies....	55
1.14.6	Halluzinationen als Begleitsymptom der Demenz mit Lewy - Körperchen.....	56
1.14.7	Wahn bei der Demenz mit Lewy – Körperchen.....	58
1.14.8	Depression bei der Demenz mit Lewy – Körperchen.....	60
5.	Zusammenfassung.....	62
6.	Literaturverzeichnis.....	65
7.	Danksagungen.....	79

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: "Neuriten - Dystrophie - Hypothese" (nach Duda) .....	10
Abbildung 2: Diagnostische Hauptmerkmale und Differentialdiagnosen der Demenz mit Lewy-Körperchen.....	14
Abbildung 3: Oberflächenprojektion des Glucosehypometabolismus (Sagittalansicht) .....	42
Abbildung 4: Oberflächenprojektion des Glucosehypometabolismus (Coronaransicht).....	42
Abbildung 5: Oberflächenprojektion des Glucosehypometabolismus (Transversalansicht) .....	42

## Verzeichnis der Tabellen

Tabelle 1: Pharmakologische Behandlung der Demenz mit Lewy – Körperchen ....	18
Tabelle 2: Einschlusskriterien für Patienten mit DLB .....	20
Tabelle 3: Ausschlusskriterien für Patienten mit DLB .....	20
Tabelle 4: Modifizierte Stadieneinteilung des Parkinson - Syndroms (nach Hoehn und Yahr).....	22
Tabelle 5: Subskalen der UPDRS (nach Fahn) .....	22
Tabelle 6: Schweregradeinteilung der MADRS (nach Snaith et al.) .....	27
Tabelle 7: Stadieneinteilung der Demenz mit dem "Clinical Dementia Rating" (nach Hughes et al.).....	28
Tabelle 8: Technische Daten des für die Untersuchungen verwendeten PET-Scanners .....	31
Tabelle 9: Gegenüberstellung klinischer und demographischer Daten der DLB - Patienten und der Kontrollen.....	35
Tabelle 10: Ergebnisse der CERAD - Testatterie .....	38
Tabelle 11: Ergebnisse der NPI - Testatterie .....	39
Tabelle 12: Ergebnisse der MADRS und der FAB.....	40
Tabelle 13: Rindenfelder nach Brodmann mit signifikantem Hypometabolismus....	41

# 1. Einleitung

## 1.1 Definition und Epidemiologie der Demenz

Der Begriff der Demenz bezeichnet gemäß der 10. Revision der Internationalen Klassifikation psychischer Störungen (ICD - 10) ein Syndrom mit den Merkmalen einer Gedächtnisabnahme sowie der zusätzlichen Beeinträchtigung mindestens einer weiteren intellektuellen Funktion wie beispielsweise Urteilsfähigkeit, Denkvermögen oder planendes Handeln. Zur Abgrenzung gegen vorübergehende Leistungsstörungen wird eine Mindestdauer von einem halben Jahr gefordert, außerdem muss ein eventuell vorliegender Verwirrtheitszustand als Ursache des kognitiven Abbaus ausgeschlossen werden. Neben den intellektuellen Defiziten können Störungen der Affektkontrolle, des Antriebs, der Gemütslage oder des Sozialverhaltens auffallen. Die Symptome müssen insgesamt so schwerwiegend sein, dass sie zu einer deutlichen Beeinträchtigung der Alltagsbewältigung führen [28].

Für Erkrankungen, deren Hauptsymptom die Demenz darstellt, wird der Begriff der Demenz auch nosologisch verwendet. Die Ursachen einer Demenz können vielfältig sein, am häufigsten sind jedoch die neurodegenerativen Demenzformen wie die Alzheimer-Demenz (AD) und die Demenz mit Lewy-Körperchen (DLB). Die Prävalenz der Demenz in der Bevölkerung der Bundesrepublik Deutschland über 65 Jahre wurde für 1996 auf etwa 7% geschätzt, was einer Gesamtzahl von 930 000 Patienten entsprach. Über 65 Jahren beträgt die Zahl der jährlichen Neuerkrankungen (Inzidenz) etwa 2%. Die geschätzten Werte für Prävalenz und Inzidenz sind sehr stark vom Alter der betrachteten Bevölkerungsgruppen abhängig. So betragen in der Gruppe der 65- bis 69-jährigen die Prävalenz 1% und die Inzidenz 0,4%, in der Gruppe der 75- bis 79-jährigen 6% bzw. 1,9% und in der Altersgruppe der 85- bis 89-jährigen bereits 24% bzw. 6%. Die Prävalenzraten des Demenzsyndroms steigen demnach zwischen dem 65. und 90. Lebensjahr annähernd exponentiell an [9]. Bei einer angenommenen jährlichen Zunahme um etwa 20 000 Patienten und einer vorausgesetzten Konstanz der altersspezifischen Prävalenzraten muss folglich mit etwa 1,5 Millionen Demenz-Kranken im Jahr 2030 und mit mehr als 2 Millionen bis zum Jahr 2050 gerechnet werden [10]. Die entstehenden sozioökonomischen Kosten und die schwere Beeinträchtigung der Lebensqualität von Betroffenen und Angehörigen lassen die Verbesserung von Diagnostik und Therapie der Demenzerkrankungen zu einer vordringlichen Aufgabe werden.

## **1.2 Die Demenz mit Lewy - Körperchen (DLB)**

### **1.2.1 Epidemiologie**

Die Demenz mit Lewy-Körperchen stellt nach der Alzheimer-Demenz (AD) die zweithäufigste neurodegenerative Demenzursache dar [100]. Neuropathologische Autopsie-Studien erbrachten bei 15-25% der dementen Patienten höheren Alters den Nachweis von Lewy-Körperchen in Hirnstamm und Neokortex, während der Anteil der AD am dementen Patientengut etwa 50–60% betragen soll [76]. Die Sensitivität der klinischen Symptomatik beläuft sich durchschnittlich auf etwa 49%. Die Spezifität liegt mit etwa 92% deutlich höher [74]. Die Demenz mit Lewy-Körperchen beginnt im Durchschnitt zwischen dem 60. bis 68. Lebensjahr, die gesamte Erkrankungsdauer beträgt etwa 6-8 Jahre [41]. Nach epidemiologischen Untersuchungen sollen Männer etwas häufiger betroffen sein [41].

### **1.2.2 Neuropathologie**

Nach wie vor ist die endgültige Sicherung der Diagnose einer DLB nur histopathologisch zu erbringen. Das wichtigste histologische Korrelat der Erkrankung stellen hierbei Lewy-Körperchen dar, eosinophile Einschlusskörperchen, welche im Jahre 1912 von F.H. Lewy erstmals beschrieben wurden ([69], [70]). Es handelt sich hierbei um runde oder ovoide, 3-20  $\mu\text{m}$  messende, konzentrische Strukturen mit einem dichten Proteinkern, welche intraneural oder intraneuritisch, teilweise auch extrazellulär auftreten und vor allem im Hirnstamm von einem peripheren Halo umgeben sind (so genannte "klassische" Lewy-Körperchen). Die Lewy-Körperchen galten lange Zeit als typisch für den Morbus Parkinson (PD), bei dem sie hauptsächlich in subkortikalen Strukturen wie der Substantia nigra und dem Locus coeruleus auftreten. Allerdings sind Lewy-Körperchen auch bei anderen neurodegenerativen Erkrankungen sowie in geringerem Umfang auch bei etwa 5-10% klinisch asymptomatischer Personen vor allem in der Substantia nigra nachweisbar. Sie stellen möglicherweise das Ergebnis eines veränderten neurofilamentären Stoffwechsels oder Transportes aufgrund fortschreitender Zellschädigung dar und führen zur Akkumulation veränderter zytoskelettaler Elemente [50].

Die Entwicklung immunhistochemischer Färbemethoden mit Antikörpern gegen Ubiquitin und  $\alpha$ -Synuclein erlaubte eine bessere Erfassung der Häufigkeit und Verteilung der Lewy-Körperchen, die bei der DLB nicht nur im Hirnstamm, sondern

in höherer Dichte auch im Neokortex und im limbischen System auftreten, hier allerdings im Erscheinungsbild weniger einheitlich geformt sind (so genannte "kortikale" Lewy-Körperchen). Darüber hinaus kommen mit der  $\alpha$ -Synuclein-Färbung auch Lewy-Neuriten zur Darstellung, die ebenfalls ein wichtiges histologisches Merkmal der DLB sind und im Hippocampus, der Amygdala und in einigen Kerngebieten des Hirnstamms lokalisiert sein können [76].

Die signifikantesten Korrelate des kognitiven Abbaus scheinen die kortikalen Lewy-Körperchen und Lewy-Neuriten zu sein, weniger die häufig koexistente Alzheimer-Pathologie in Form seniler Plaques oder spongiforme Veränderungen, die gelegentlich mit der DLB vergesellschaftet sein können [74].

Kortikale Lewy-Körperchen und Lewy-Neuriten lassen sich bei der Demenz mit Lewy-Körperchen gehäuft im CA2- und CA3-Sektor des Hippocampus nachweisen [100]. Darüber hinaus finden sich bei der Vielzahl der DLB-Patienten subkortikale Läsionen mit schwerer Degeneration der Substantia nigra, was die massive extrapyramidale Symptomatik im Krankheitsverlauf verständlich werden lässt. Zusätzlich entwickelt sich ein ausgeprägtes cholinerges Defizit mit neuronalen Zellverlusten im Bereich des Nucleus basalis Meynert [32].

Gemäß neuropathologischer Kriterien wird zur Diagnosestellung der DLB lediglich der Nachweis von Lewy-Körperchen in Hirnstamm und/oder Neokortex als essentiell erachtet [76]. Hierzu werden Proben aus definierten Arealen des frontalen, temporalen und parietalen Kortex, des vorderen Gyrus cinguli, des transentorhinalen Kortex sowie aus Regionen des Hirnstamms (vor allem Substantia nigra, Locus coeruleus, Nucleus dorsalis nervi vagi) entnommen. Die anschließende Bestimmung der Dichte der Lewy-Körperchen in den einzelnen Regionen anhand gefärbter Schnitte ermöglicht eine Einteilung der DLB in die drei folgenden Formen:

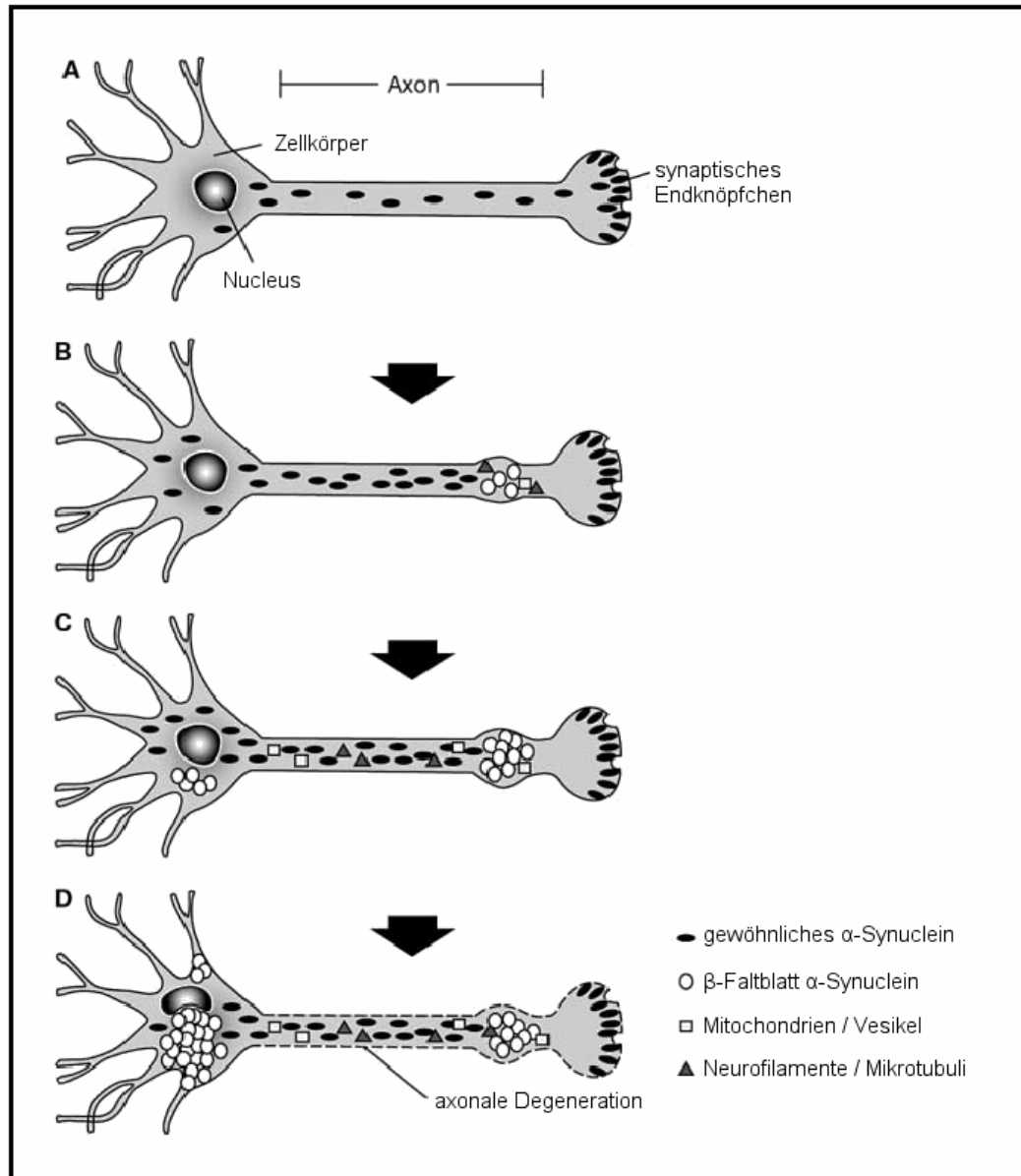
- Brainstem predominant I
- Limbic (Transitional) II
- Neocortical III

### 1.2.3 Pathophysiologie

Die Beobachtung, dass Aggregate von Lewy-Neuriten stets dem Auftreten von Lewy-Körperchen vorausgehen, legte die Vermutung nahe, dass Lewy-Neuriten die Entstehung einer Lewy-Körperchen-Formation im Zytoplasma der Nervenzelle



begünstigen. Weitere Untersuchungen zur Lewy-Body-Pathologie am Tiermodell [44] führte schließlich zur Entwicklung einer "Neuriten-Dystrophie- Hypothese" [Abbildung 1]. Diese besagt, dass verschiedene umweltbedingte, genetische oder intrinsische Faktoren eine Konformationsänderung des präsynaptischen Proteins  $\alpha$ -Synuclein in eine  $\beta$ -Faltblattstruktur bewirken, was eine Aggregationsneigung des  $\alpha$ -Synucleins zu zellulären Einschlusskörperchen nach sich zieht. Diese finden sich zuerst in Form der Lewy-Neuriten im axonalen Kompartiment und nehmen durch weitere Anlagerung von  $\alpha$ -Synuclein sowie anderen Proteinen und Organellen an Größe zu, bis sie zu einer Verlegung des axonalen Transportweges und zum Erliegen axonaler Transportvorgänge führen. In der Folge könnte es zu einer abnorm hohen  $\alpha$ -Synuclein Konzentration im Zellkörper kommen, die möglicherweise einen Triggereffekt auf die Entstehung der Lewy-Körperchen ausüben könnte. Die Aggregation des  $\alpha$ -Synucleins begünstigt darüber hinaus das Auftreten von Zellschäden durch Aktivierung oxidativer Vorgänge, konsekutive Entzündungsreaktionen sowie Schädigung des Ubiquitin-Proteasomen-Systems, welches für den Proteinkatabolismus verantwortlich ist [26]. Schließlich beeinträchtigt die Blockade des Transports die Überlebensfähigkeit des Axons und führt zu axonaler Degeneration mit möglichem nachfolgendem neuronalen Zelltod [32]



**Abbildung 1: "Neuriten - Dystrophie - Hypothese" (nach Duda, [32])**

**A** Intaktes  $\alpha$ -Synuclein wird im Zellkörper produziert und über axonalen Transport zum synaptischen Endknöpfchen befördert

**B** Aggregation von  $\beta$ -Faltblatt- $\alpha$ -Synuclein im axonalen Kompartiment

**C** Zusätzliche Anlagerung von weiterem  $\alpha$ -Synuclein, anderen Proteinen und subzellulären Bestandteilen bis zur Verlegung des axonalen Transportweges, dadurch Aufstau anterograd transportierter Elemente und Übersättigung des Zellkörpers mit  $\alpha$ -Synuclein, Bildung von Lewy-Körperchen im Zytoplasma.

**D** Wachstum der Lewy-Körperchen bis zur Zerstörung der Zellarchitektur: Verdrängung des Nucleus, Auftreten von Lewy-Neuriten in proximalen Dendriten. Der blockierte axonale Transport führt zu axonaler Degeneration und möglichem nachfolgendem Zelltod.

### 1.2.4 Neurochemie

Veränderungen der cerebralen Neurotransmitterkonzentrationen wurden vielfach mit neuropsychologischen Erkrankungen wie der senilen Demenz in Verbindung gebracht [23]. Imbalancen der Neurotransmitter bei dementen Patienten sind in den letzten 20 Jahren Gegenstand zahlreicher Studien gewesen und haben zu einem besseren Verständnis der Beziehung zwischen Neurotransmittermustern und Demenzen geführt ([24], [94]).

Studien, welche Veränderungen der Neurotransmitterkonzentration bei der DLB untersucht haben, erbrachten den Nachweis, dass eine reduzierte Neurotransmitteraktivität nicht notwendigerweise mit der Schwere der pathologischen Veränderungen korreliert ([94], [96]). In vielen betroffenen Hirnregionen treten Veränderungen der Neurotransmitterproduktion früh im Krankheitsprozess auf und zeugen deshalb möglicherweise von einem unterbrochenen axonalen Transport, bevor ein nachweisbarer Zellverlust auftritt.

- Dopaminerges Defizit

Neuronaler Zellverlust von der medialen zur lateralen Region der Substantia nigra scheint sowohl bei der DLB als auch beim idiopathischen M. Parkinson neuropsychiatrischen oder motorischen Symptomen zu entsprechen, außerdem korreliert bei beiden Erkrankungen der Grad der Zelldegeneration mit dem Auftreten von Lewy - Körperchen [95]. Allerdings unterliegt der Zellverlust bei M. Parkinson einer ausgeprägteren Asymmetrie, wodurch die mediale Region der Substantia nigra weniger geschädigt wird als bei der Lewy-Körperchen- Erkrankung [99]. Unterschiede im dopaminergen Verlust zwischen M. Parkinson und der DLB spielen eine wichtige Rolle beim Verständnis unterschiedlicher Reaktionen auf eine Levodopa- oder Neuroleptikatherapie. Bei einigen Patienten mit DLB erweisen sich die extrapyramidalmotorischen Symptome als resistent gegenüber einer Levodopa-Therapie, außerdem können sie schwere Nebenwirkungen nach Einnahme von Neuroleptika entwickeln [76]. Dies lässt vermuten, dass es im Hinblick auf den Dopaminmetabolismus neuropathologische Unterschiede zwischen der DLB und dem Morbus Parkinson geben muss.

Eine Studie konnte zeigen, dass die Dopamin-D2-Rezeptoren im kaudalen Abschnitt des Putamens bei Patienten mit DLB im Vergleich zu Kontrollpersonen und Patienten mit M. Parkinson signifikant vermindert sind [96]. Diese Differenz in der

Rezeptordichte könnten das schlechte Ansprechen der DLB-Patienten auf eine L-Dopa-Therapie erklären und schafft eine Grundlage für weitere Studien auf dem Gebiet der Neuroleptikasensitivität bei der DLB.

- Cholinerges Defizit

Die cholinerge Versorgung des gesamten Neokortex, der Amygdala und des Nucleus reticularis thalami erfolgt hauptsächlich über den Nucleus basalis Meynert (NBM) des basalen Vorderhirns, welcher bei der DLB ausgeprägte neuropathologische Veränderungen und einen stärkeren Zellverlust aufweist als bei der Alzheimer-Demenz [71]. Im Neokortex führt Acetylcholin zu einer Reduktion des Kaliumruhepotentials und damit zu einer höheren neuronalen Erregbarkeit, außerdem wird durch die Aktivitätssteigerung GABA-erger Interneuronen die kortikale Exzitation stärker fokussiert. Zuletzt dämpft Acetylcholin die Aktivität thalamischer Schrittmacherneurone. Diese drei Effekte erleichtern eine geordnete neokortikale Verarbeitung sensorischer oder endogener Exzitation und erhöhen den Grad der Aufmerksamkeit. Acetylcholin spielt darüber hinaus eine wesentliche Rolle beim Abspeichern und Abruf von Gedächtnisinhalten [39]. Die massive Degeneration des NBM und weiterer cholinergischer Zellverbände könnte daher wesentlich zum kognitiven Abbau der Patienten mit einer DLB beitragen [32].

### 1.2.5 Genetik

Genetische Untersuchungen können derzeit nicht als Bestandteil der Routinediagnostik empfohlen werden, da die DLB in den meisten Fällen sporadisch auftritt ([87], [100]). Bislang liegen nur einige wenige Fallberichte von Familien mit autosomal-dominantem Erbgang der DLB vor [115]. Wie bei der Alzheimer Demenz ist das Apolipoprotein-E4 (ApoE4) Allel auf Chromosom 19 auch bei der DLB überrepräsentiert, nicht jedoch bei M.Parkinson ohne Demenz. ([42], [52]). Mutationen im Bereich des Präsenilin-1-Gens auf Chromosom 14 oder des Präsenilin-2-Gens auf Chromosom 1, die bei einem Teil der Patienten mit familiärer AD nachzuweisen sind, konnten bisher nicht mit dem Auftreten einer DLB in Verbindung gebracht werden. Allerdings könnte zwischen dem Auftreten von Mutationen im Amyloid-Präkursorprotein an der Stelle 717 (APP717) und einer familiären AD mit ausgeprägten kortikalen Lewykörperchen ein Zusammenhang bestehen [101].

Als weitere Ursache einer familiären DLB mit autosomal-dominantem Erbgang ergab sich ein Zusammenhang mit einer Triplikation des  $\alpha$ -Synuclein-Genes ([37],[107]). Eine Studie, welche hierauf das  $\alpha$ -Synuclein-Gen von 54 Patienten mit DLB und 103 Parkinson-Patienten mit frühem Krankheitsbeginn analysierte, konnte jedoch keinen Nachweis einer quantitativen Veränderung des  $\alpha$ -Synucleins erbringen, so dass die beobachtete Triplikation keine Hauptursache in der Pathogenese der DLB zu sein scheint [58].

### **1.2.6 Klinische Diagnose**

Klinisch gestaltet sich die korrekte Diagnose der DLB aufgrund der Heterogenität der Symptomenkomplexe und dem Auftreten überlappender Merkmale sowohl mit der Alzheimer-Demenz als auch mit M. Parkinson mitunter sehr schwierig [Abbildung 2]. Anhand der im Jahre 1996 erstmals veröffentlichten Konsensus - Kriterien des „Consortium on Dementia with Lewy Bodies“ lässt sich klinisch eine Einteilung in eine wahrscheinliche oder mögliche DLB erreichen. Obligatorisch ist ein progredienter kognitiver Abbau, der zur Beeinträchtigung sozialer und beruflicher Funktionen führt. Zu Krankheitsbeginn stehen meist Störungen von Aufmerksamkeits-, frontal-subkortikalen und visuospatialen Funktionen im Vordergrund. Ferner lassen sich in wechselndem Ausmaß kognitive Fluktuationen vor allem der Aufmerksamkeit, wiederholte äußerst detailreiche visuelle Halluzinationen und motorische Parkinsonsymptome beobachten. Gestützt wird die Diagnose durch Stürze, Synkopen, vorübergehende Bewusstseinsverluste, Sensitivität gegenüber Neuroleptika [3], systematisierten Wahn und Halluzinationen in anderen Modalitäten [76]. Zusätzlich kann es zu REM-Schlaf-Verhaltensstörungen [96], Depressionen und bereits in der Frühphase zu neurogenen Blasenfunktionsstörungen kommen [100].

Patienten, die sich hauptsächlich wegen einer extrapyramidalmotorischen Symptomatik vorstellen und zu Krankheitsbeginn nur eine diskrete kognitive Beeinträchtigung aufweisen, werden möglicherweise unter der Diagnose eines idiopathischen M.Parkinson behandelt, da dessen Kardinalsymptome Rigor, Tremor und Akinese auch bei der DLB stark ausgeprägt sein können. Studienergebnissen zufolge soll jedoch bei Patienten mit einer DLB eine Seitenasymmetrie des Parkinsonsyndroms schwächer ausgeprägt sein als bei Patienten mit M.Parkinson.

Außerdem begünstigt ein hohes Maß an Rigidität in der motorischen Untersuchung eher die Diagnose einer DLB, während ein ausgeprägter Ruhetremor eher typisch für einen M.Parkinson sein soll [46]. Allerdings sind die gefundenen Unterscheidungsmerkmale für eine standardisierte klinische Diskrimination wenig geeignet, weswegen man auf zusätzliche diagnostische Hilfsmittel angewiesen bleibt.

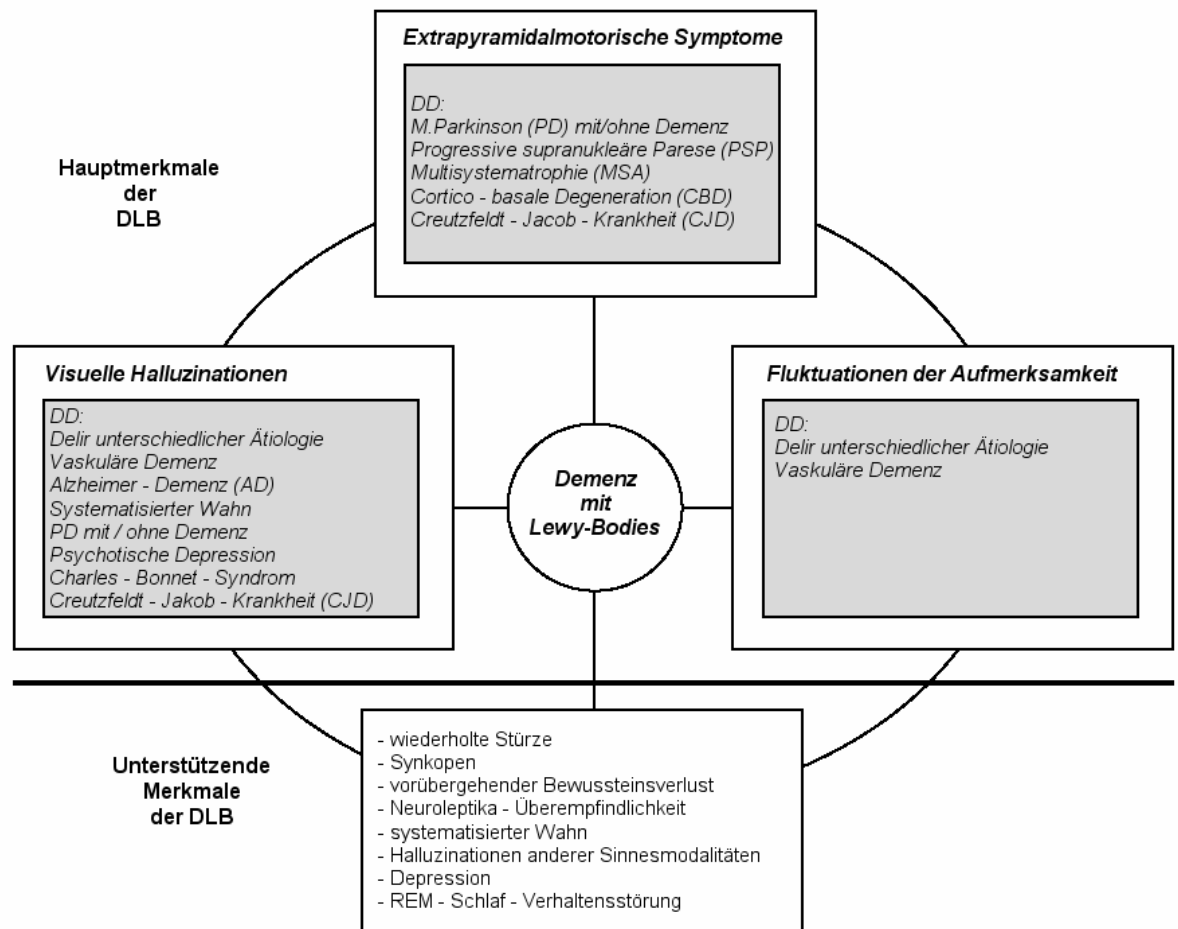


Abbildung 2: Diagnostische Hauptmerkmale und Differentialdiagnosen der Demenz mit Lewy-Körperchen [32]

### 1.2.7 Neuropsychologische Untersuchung

Die zahlreichen neuropsychologischen Defizite, die im Krankheitsverlauf der DLB auftreten können, spiegeln die kombinierte Hirnschädigung kortikaler und subkortikaler Regionen wider und können zu erheblichen Schwierigkeiten bei der Zuordnung zu einer bestimmten Demenzform führen. Zum einen führt die DLB zu neokortikalen pathologischen Veränderungen des Temporal-, Frontal- und Parietallappens. Die Zellschädigungen in diesen Bereichen könnten für die kortikalen

Demenzmerkmale wie beeinträchtigt Gedächtnis, gestörte Sprach- und Exekutivfunktionen sowie visuospatiale Einbußen verantwortlich sein [102]. Zum anderen lässt sich bei der DLB meist eine erhebliche Degeneration der Substantia nigra mit einhergehendem Dopaminmangel im Striatum nachweisen [95]. Dies trägt wahrscheinlich zu jenen neuropsychologischen Defiziten bei, die zumeist als Ausdruck einer subkortikalen Dysfunktion gewertet werden, wie beispielsweise beeinträchtigt Lernen, gestörte Aufmerksamkeit, visuokonstruktive Schwierigkeiten sowie psychomotorische Leistungen [25].

Auf dem Gebiet der Neuropsychologie wurden deshalb vermehrt Bemühungen unternommen, die klinische Trennschärfe zwischen der DLB und anderen dementiellen Erkrankungen durch Erfassung qualitativer Leistungsparameter in kognitiven Testverfahren zu erhöhen. Hierbei zeigte sich in einigen Studien, dass bei Patienten mit einer DLB Unaufmerksamkeit, visuelle Ablenkbarkeit, beeinträchtigt Wechseln zwischen generierten Handlungsmustern, Inkohärenz, Konfabulationen und Perseverationen signifikant häufiger auftreten als bei der Alzheimer-Demenz ([29], [16]). Besonders auffallend sind schwerwiegende Defizite der DLB-Patienten bei Aufgaben, die visuospatiale und visuokonstruktive Fähigkeiten erfordern ([46], [16], [1], [22], [21]), hingegen sind die dargebotenen Gedächtnisdefizite meist milder ausgeprägt als bei der Alzheimer-Demenz ([88], [102]).

Problematisch erscheint hingegen eine neuropsychologische Diskrimination zwischen der Demenz mit Lewy-Körperchen und dem M. Parkinson mit Demenz (PDD), bei welchen sich nach Studienergebnissen weder im motorischen noch im kognitiven Bereich signifikante Unterschiede erbringen lassen [88]. Allerdings kann hier der zeitliche Verlauf der dementiellen Symptomatik zur Diagnosestellung beitragen. Nach den klinischen Konsensuskriterien erhärtet ein Beginn des kognitiven Abbaus spätestens ein Jahr nach Einsetzen des Parkinson-Syndroms den Verdacht auf eine DLB [77].

## **1.2.8 Bildgebung**

### **1.2.8.1 Magnetresonanztomographie (MRT)**

Bei der Unterscheidung zwischen verschiedenen neurodegenerativen Demenzformen können auch magnetresonanztomographische Bilder einige wertvolle Hinweise liefern.

MR-volumetrische Untersuchungen haben ergeben, dass sich eine Atrophie des Hippocampus bei Patienten mit einer DLB weniger ausgeprägt darstellt als bei Patienten mit einer AD ([53], [112]). Ferner konnte eine weitere Studie eine signifikante Atrophie des medialen Temporallappens bei DLB - Patienten im Vergleich zu gesunden Kontrollprobanden nachweisen, allerdings war die Atrophie milder ausgeprägt als bei der Alzheimer - Demenz oder der vaskulären Demenz [6]. Übereinstimmend hierzu ergab eine Voxel-basierte MRT-Studie für den M. Parkinson mit Demenz (PDD) ein der DLB ähnelndes Muster des Hirnsubstanzverlustes, welches sich von der Alzheimer-Demenz durch eine geringere Atrophie des Temporallappens unterscheidet [15]. Einschränkend gilt zu bemerken, dass sich die DLB durch Zeichen einer globalen Hirnatrophie, Vergrößerungen der Ventrikelräume sowie periventrikuläre Signalverstärkungen der weißen Substanz nicht von einer AD oder einer vaskulären Demenz unterscheiden lässt [7].

#### **1.2.8.2 Nuklearmedizinische Funktionsdiagnostik**

Auf der Suche nach verlässlichen *in vivo* Markern der DLB spielen bildgebende nuklearmedizinische Verfahren eine zunehmend wichtige Rolle. Untersuchungen mit der FDG-PET zeigten bei Patienten mit einer DLB einen diffusen cerebralen Hypometabolismus mit deutlichem Abfall des Glucosemetabolismus in den Assoziationscortices unter relativer Aussparung des primären somatomotorischen Kortex, ein Muster, wie es auch schon bei der AD beschrieben wurde [2]. Allerdings haben Patienten mit einer DLB zusätzlich einen charakteristischen okzipitalen Hypometabolismus, der vor allem den okzipitalen Assoziationskortex und den primären visuellen Kortex betrifft ([1], [82], [62], [84]). Auch andere Formen der nuklearmedizinischen Funktionsdiagnostik fanden bei Patienten mit DLB Anwendung. Eine Studie mittels Technetium-99m- Hexamethylpropylenaminnoxim (HMPAO)-SPET (Single-Photonen-Emissions- Tomographie), die den regionalen cerebralen Blutfluss bei der DLB im Vergleich zur AD ermittelte, stellte bei allen dementen Patienten signifikante frontale und parietale Perfusionsdefizite fest. Okzipitale Perfusionsdefizite zeigten jedoch nur die Patienten mit einer DLB, während die Patienten mit AD temporale Perfusionsdefizite aufwiesen [19]. Die Funktion des nigrostriatalen dopaminergen Systems kann durch die Verwendung spezifischer Tracer für präsynaptische Dopamin-Transporter sichtbar gemacht



werden. Studien mittels Carboxymethoxyiodophenyltropan (CIT)-SPECT (Single-Photonen-Emissions-Computertomographie) erbrachten den Nachweis stark beeinträchtigter dopaminerger Funktionen in Nucleus caudatus und Putamen bei Patienten mit DLB, welche auch bei PD nicht jedoch bei der AD vorkommen ([116], [99], [89]). Diese Ergebnisse legen nahe, dass die CIT-SPECT besonders hilfreich sein könnte, die DLB von einer AD zu unterscheiden.

### **1.2.9 Therapie der Demenz mit Lewy - Körperchen**

Die derzeit existierenden Behandlungsoptionen der DLB sind als rein symptomatisch zu verstehen, ein kurativer Ansatz steht bislang nicht zur Verfügung. Zum einen kommt einer nicht-pharmakologischen Intervention im Vorfeld einer möglichen medikamentösen Therapie wie beispielsweise die Behandlung sensorischer Beeinträchtigungen (Hör – oder Sehdefekte) oder die Elimination von Risikofaktoren in der häuslichen Umgebung zur Reduktion der Sturzgefahr große Bedeutung zu. Die pharmakologische Behandlung der DLB erfordert ein umsichtiges Abwägen möglicher Risiken und Vorteilen [110]. Hauptsymptome, die eine medikamentöse Intervention erforderlich machen können, sind motorische und neuropsychiatrische Beeinträchtigungen wie auch kognitiver Abbau. Mögliche Vorteile einer medikamentösen Behandlung umfassen verbesserte kognitive Funktionen, gesteigerte Aufmerksamkeit und eine Verringerung neuropsychiatrischer Symptome. Die Risiken sind im Auftreten von Nebenwirkungen, Wechselwirkungen und sekundären Komplikationen wie Stürzen zu sehen. Generell sollten Medikamente mit anticholinergen Nebenwirkungen vermieden werden, da sie zu einer Exazerbation psychotischer Symptome führen können und zudem bei Patienten mit DLB mit einer orthostatischen Hypotension in Verbindung gebracht werden. Die größte Aufmerksamkeit bei der Behandlung der DLB kommt derzeit den Cholinesterasehemmern (ChE-I) zu; hier liegen einige Belege für ihre effektive und relativ sichere Wirksamkeit bei neuropsychiatrischen und kognitiven Symptomen vor ([74], [103], [98]).

Tabelle 1 gibt einen kurzen Überblick über die pharmakologischen Behandlungsmöglichkeiten der DLB.

	<b>Medikamente gegen Parkinson - Syndrom</b>	<b>Cholinesterase - Inhibitoren</b>	<b>Neuroleptika</b>	<b>Antidepressiva</b>
<b>Indikation</b>	Extrapyramidal- Motorische Symptome	Kognitive Defizite, neuropsychiatrische Symptome	Visuelle Halluzinationen, Wahn	Depression, Angst, Aggression
<b>Zu vermeiden:</b>	Anticholinerge, antimuskarinerge Effekte (Biperidin, Benzatropin)		Hohe D2 - Affinität, anticholinerge Nebenwirkungen	Anticholinerge Nebenwirkungen (Trizyklische Antidepressiva)
<b>Bevorzugt</b>	Levodopa (niedrigste wirksame Dosis, Monotherapie)	Rivastigmin, Donepezil, Galantamin	Clozapin , Olanzapin	SSRI, Multi - Rezeptor - Antidepressiva
<b>Vorteile</b>	Reduktion der EPS, verbesserte Motilität	Reduzierte neuropsychiatrische Symptome, verbesserte kognitive Funktionen	Reduktion der Halluzinationen, Besserung der Wahn - Symptomatik	Verminderte Ängstlichkeit, Depression, Aggression
<b>Neben- Wirkungen</b>	Visuelle Halluzinationen, orthostatische Hypotension, Übelkeit	Gastrointestinale Symptome, Bradykardie, selten Exazerbation der EPS	Gesteigerte Rigidität, Immobilität, Verwirrtheit, Sedierung und Sturzneigung	Gastrointestinale Beschwerden, Hypo- / Hypertension

**Tabelle 1: Pharmakologische Behandlung der Demenz mit Lewy – Körperchen [87]**

### 1.3 Problemstellung

Da bei den meisten bislang durchgeführten nuklearmedizinischen Studien die Diagnose einer DLB nicht nach den aktuellen Kriterien erfolgte, sind hier weitere Untersuchungen mit besserer Verzahnung von detaillierter klinischer Untersuchung und anschließender Bildgebung sinnvoll, vor allem um eine sicherere Diagnose der

DLB zu gewährleisten. Zudem erschweren die in einigen Studien ([2], [81], [84]) recht geringen Fallzahlen von lediglich fünf bis sieben Patienten eine Verallgemeinerung der Ergebnisse. Außerdem verzichtete ein Großteil der in dieser Arbeit erwähnten PET-Studien auf eine eingehende neuropsychologische Untersuchung.

Die angeführten Defizite in den bislang durchgeführten Studien gaben uns Anlass, klinische, neuropsychologische und Positronen-emissionstomographische Untersuchungen an Patienten mit einer DLB und einem gesunden Kontrollkollektiv durchzuführen. Wie bereits angesprochen liegt die Notwendigkeit einer Verbesserung der klinischen Diagnostik der DLB vor allem darin begründet, dass Therapieversuche mit Cholinesteraseinhibitoren der II. Generation ermutigende Ergebnisse bezüglich der kognitiven, psychiatrischen und neurologischen Symptome erbracht haben [118]. Eine eventuell bestehende Möglichkeit der neuroprotektiven Therapie sollte daher durch möglichst frühzeitige und gezielte Erfassung geeigneter Patienten genutzt werden.

Die vorliegende Arbeit untersucht zunächst, inwiefern sich Patienten mit einer DLB in neuropsychologischen Testverfahren von einem gesunden Kontrollkollektiv höheren Alters unterscheiden. Hierbei soll ermittelt werden, ob sich die mehrfach erwähnten globalen kognitiven Defizite mit starker Akzentuierung der visuokonstruktiven und visuospatialen Fähigkeiten in unserer Untersuchungsreihe bestätigen lassen.

Darüber hinaus soll mittels FDG – PET ermittelt werden, ob sich bei Patienten mit DLB ein eigenständiges und von gesunden Kontrollprobanden differentes Muster des Ruhestoffwechsels darstellen lässt.

Zuletzt soll ein Versuch unternommen werden, einen Zusammenhang zwischen metabolischen Veränderungen und dargebotenen neuropsychologischen Defiziten herzustellen.

## 2. Patienten und Methoden

Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich mit den neuropsychologisch erfassbaren kognitiven Defiziten, die im Verlauf der Demenz mit Lewy-Körperchen (DLB) auftreten sowie mit der Untersuchung des bei dieser Erkrankung auftretenden cerebralen Ruhestoffwechsels mittels [ $^{18}\text{F}$ ]-FDG-PET ( $^{18}\text{F}$ -2-Fluoro-2-Desoxyglukose Positronen-Emissions-Tomographie)

### 1.4 Patienten

Für die Studie konnten 34 Personen, davon je 18 Patienten mit einer DLB und 16 Kontrollprobanden im Alter zwischen 54 und 85 Jahren gewonnen werden. Die festgesetzten Ein- und Ausschlusskriterien für Patienten mit DLB sind in den Tabellen 2 und 3 zusammengefasst.

<b>Einschlusskriterien für Patienten mit DLB</b>
• Erfüllung der aktualisierten „Consensus criteria for the clinical diagnosis of probable and possible DLB“ des zweiten internationalen DLB - Workshops
• Mindestalter von 40 Jahren
• Stabiler klinischer Zustand
• Existenz einer verlässlichen Pflege – und Bezugsperson
• Fähigkeit zur Teilnahme an den neuropsychologischen Testverfahren und der PET-Untersuchung hinsichtlich der visuellen, auditiven, motorischen und kognitiven Erfordernisse

**Tabelle 2: Einschlusskriterien für Patienten mit DLB**

<b>Ausschlusskriterien für Patienten mit DLB</b>
• Schwere instabil eingestellte pulmonale, kardiale, gastrointestinale, renale oder endokrine Erkrankungen
• Stattgehabter cerebraler Insult
• Vorliegen eines cerebralen Tumors
• Vorliegen eines Schädelhirntraumas
• Bekannte Epilepsie
• Alkohol-/ Drogenabusus
• Vorliegen einer manifesten Depression

**Tabelle 3: Ausschlusskriterien für Patienten mit DLB**

Bei Patienten und Kontrollprobanden erfolgte zusätzlich eine cerebrale Bildgebung mittels Kernspintomographie zum Ausschluss einer überalterstypischen Hirnatrophie. Alle Patienten erfüllten die Diagnose für eine wahrscheinliche DLB.

Bei den Kontrollprobanden handelte es sich ausschließlich um körperlich gesunde Personen fortgeschrittenen Alters, die keinerlei Anzeichen einer dementiellen Erkrankung oder sonstige neuropsychologische Auffälligkeiten zeigten und sich freiwillig dem neuropsychologischen Testverfahren und der PET-Untersuchung unterzogen.

Sowohl die Patienten als auch die Kontrollprobanden wurden über die Ziele der neuropsychologischen und PET-Untersuchungen aufgeklärt und gaben ihre Zustimmung zur Teilnahme. Die PET-Untersuchungen der Patienten erfolgten innerhalb der klinischen Routine zu diagnostischen Zwecken. Für PET-Untersuchungen an den Kontrollprobanden lag eine Genehmigung der Ethikkommission vor.

Eine gruppenbezogene Gegenüberstellung demographischer und klinischer Daten findet sich im deskriptiven Teil der statistischen Auswertung.

## **1.5 Klinische Untersuchung**

Neben einer eingehenden Eigenanamnese und einer ausführlichen Fremdanamnese durch Bezugs- oder Betreuungspersonen wurde eine umfassende klinisch-neurologische Untersuchung durchgeführt. Der Schweregrad des Parkinson-Syndroms wurde anhand der modifizierten Skala nach Hoehn und Yahr [57] sowie der Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS), Teile I - III bestimmt [36]

## **1.6 Beschreibung der verwendeten Rating - Skalen**

### **1.6.1 Modifizierte Stadieneinteilung nach Hoehn und Yahr**

Die Hoehn-Yahr-Skala erlaubt eine grobe Einteilung des Parkinson-Syndroms in fünf Stadien. In der modifizierten Form stehen zur besseren Erfassung diskreter klinischer Abstufungen zwei zusätzliche Zwischenstadien zur Verfügung.

Stadium	Beschreibung
0	Keine Anzeichen einer Erkrankung
1	Einseitige Symptomatik, ohne oder mit nur geringer Beeinträchtigung des Patienten
1,5	Einseitige Symptomatik mit axialer Beteiligung
2	Beidseitige Symptomatik ohne Haltungsinstabilität
2,5	Leichte beidseitige Symptomatik mit Ausgleich beim Zugtest
3	Leichte bis mäßige beidseitige Erkrankung mit leichter Haltungsinstabilität, Patient körperlich unabhängig
4	Ausgeprägtes Parkinson - Syndrom mit starker Behinderung, Geh - und Stehfähigkeit ohne fremde Hilfe erhalten
5	Patient ist an Rollstuhl oder Bett gebunden und auf die Hilfe Dritter angewiesen

**Tabelle 4: Modifizierte Stadieneinteilung des Parkinson - Syndroms (nach Hoehn und Yahr 1992, [57])**

Die untersuchten Patienten mit DLB konnten den Stadien 0,5 bis 4 zugeordnet werden, keiner der Patienten befand sich im Stadium 5.

### 2.3.2 Die Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS)

Die UPDRS stellt eine multidimensionale Fremdbeurteilungsskala dar, welche aus 4 Subskalen mit jeweils unterschiedlichen Schwerpunkten in der Fragenstellung besteht. Eine 5-Punkte-Skala mit Bewertungen zwischen 0 und 4 dient der Einschätzung des Schweregrades der insgesamt 42 Items. Die Subskalen I bis IV können unabhängig voneinander ausgewertet und verglichen werden. Der Ergebnisbereich erstreckt sich zwischen 0 und 154 Punkten, wobei mit 154 Punkten eine maximale klinische Beeinträchtigung erreicht ist. In diese Arbeit gingen lediglich die Ergebnisse der Subskala III in den Gruppenvergleich ein.

Subskala	Untersuchter Teilbereich	Items
UPDRS I	Mentale Funktionen, Verhalten, Stimmung	1-4
UPDDR II	Aktivitäten des täglichen Lebens	5-17
UPDRS III	Motorik	18-31
UPDRS IV	Therapiebedingte und andere Komplikationen (geht nicht in die Gesamtpunktzahl des UPDRS ein)	32-42

**Tabelle 5: Subskalen der UPDRS (nach Fahn et al. 1987, [36])**

## 1.7 Neuropsychologische Untersuchung

Die neuropsychologische Untersuchung diente zum einen der Beurteilung kognitiver Einbußen anhand psychometrischer Testverfahren. Zum anderen wurde auch auf die Erfassung nicht-kognitiver Demenzsymptome Wert gelegt. 10 der 16 Personen des Kontrollkollektivs durchliefen das gleiche neuropsychologische Testverfahren, welches bei der Gruppe der Patienten mit DLB zur Anwendung kam. 6 Kontrollprobanden erklärten sich zu einer grob orientierenden telefonischen Erfassung der kognitiven Leistungen mittels Mini-Mental Status Test (MMST) bereit.

### 2.4.1 Verwendete Testverfahren

- Zur Erfassung kognitiver Defizite wurde die CERAD (Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease)-Testbatterie [85] einschließlich des darin enthaltenen Mini-Mental Status Test (MMST) nach Folstein [40] angewendet. Zusätzlich wurden alle Probanden dem Uhren-Test nach Shulman unterzogen [106].
- Frontale Funktionsleistungen wurden anhand der Frontal Assessment Battery (FAB) erfasst [31].
- Beeinträchtigungen im Bereich der Aktivitäten des täglichen Lebens (ATL) wurden anhand der Bayer-ADL-Skala (B-ADL) exploriert [56].
- Nicht-kognitive Demenzsymptome wurden durch den Neuropsychiatric Inventory (NPI) nach Cummings erfasst [27].
- Depressivität wurde mittels der Montgomery Asberg Depression Rating Scale (MADRS) evaluiert [86].
- Die globale Beurteilung des Schweregrades der dementiellen Beeinträchtigung erfolgte mittels des Clinical Dementia Rating (CDR) nach Hughes [60].

### 2.4.2 Beschreibung der verwendeten Testverfahren

- **CERAD Testbatterie**

Die CERAD-Testbatterie zur Messung kognitiver Defizite erfasst im Wesentlichen die Bereiche Orientierung, Sprache, konstruktive Praxis und Gedächtnis. Enthalten sind folgende sieben Einzeltests:

- Verbale Flüssigkeit zur Messung von Sprachproduktion und verbaler Assoziationsgeschwindigkeit. Hierbei müssen vom Patienten in einer vorgegebenen Zeitspanne von einer Minute so viele Tiere wie möglich aufgezählt werden.
- Modified Boston Naming Test (MBNT) zur Erfassung der basalen Benennungsleistung anhand 15 abgebildeter Items
- Mini-Mental Status Test (MMST) als Maß für die Schwere einer Demenz
- Lernen einer Wortliste von 10 Wörtern in 3 Durchgängen
- Konstruktive Praxis als einfaches Praxismaß. Die vier geometrischen Figuren müssen nach einmaligem sofortigen Abzeichnen im späteren Testverlauf auch verzögert wiedergegeben werden.
- Freies Abrufen der zuvor gelernten Wörter aus dem Gedächtnis
- Wiedererkennen der Wörter innerhalb einer umfangreicheren Liste mit zusätzlichen bislang nicht dargebotenen Wörtern.

Zur Auswertung liegen nach Altersgruppe, Geschlecht und Ausbildung differenzierte Normwerte vor.

- **Mini - Mental Status Test (MMST)**

Der MMST dient der groben Schweregradmessung eines dementiellen Syndroms. Es können maximal 30 Punkte erreicht werden, wobei eine Demenz ab einem Wert von 23 Punkten und weniger diagnostiziert wird. Grenzwerte für die Diagnose einer Demenz werden zwischen 23 und 26 Punkten angegeben. Der MMST enthält Aufgaben zur Orientierung, Merk- und Erinnerungsfähigkeit, Sprache, Anweisungsbefolgung sowie eine Aufgabe zum Nachzeichnen.

- **Uhrentest**

Der Uhrentest erfasst räumlich-konstruktive Störungen, Planungsstörungen und Neglect-Symptome. In einen vorgegebenen Kreis sind Ziffern und die Zeigerstellung "10 Minuten nach 11 Uhr" einzuzeichnen. Die gezeichnete Uhr wird nach vorgegebenen Kriterien beurteilt und mit einem Score zwischen 1 und 6 bewertet. Hierbei bedeutet ein Score von 1 eine einwandfreie Erfüllung der gestellten Aufgabe, während ein Score von 6 bei keinerlei Darstellung einer Uhr vergeben wird. Ein Score von 3 und mehr Punkten ist als pathologisch anzusehen.



- **Frontal Assessment Battery (FAB)**

Die FAB besteht aus sechs Unteraufgaben, die frontale Funktionen testen sollen. Im einzelnen werden die Fähigkeit zur begrifflichen Erklärung sowie zur Generierung eines motorischen Programms, mentale Flexibilität, inhibitorische Kontrolle, Empfindlichkeit gegenüber gegensätzlichen Anweisungen und Autonomie gegenüber externen Stimuli überprüft. Insgesamt kann ein Wert von 18 Punkten erreicht werden, was einer unbeeinträchtigten Funktion frontaler Funktionen entspricht [31].

Im Einzelnen handelt es sich um folgende Subtests:

- Ähnlichkeiten dreier Wortpaare erklären („In welcher Weise ähneln sich eine Banane und eine Orange?“ Antwort: Beides sind Früchte.)
- Ermittlung der Wortflüssigkeit (Nennen beliebiger Wörter mit Ausnahme von Nachnamen oder Eigennamen mit dem Anfangsbuchstaben „S“)
- Ausführen einer zuvor vom Untersucher demonstrierten Serie von Bewegungen („Faust – Handkante – Handfläche“ jeweils auf den ventralen Oberschenkel auflegen = Luria-Sequenz)
- Reaktion auf gegensätzliche Anweisungen („Klopfen Sie zweimal, wenn ich einmal klopfe.“ und „Klopfen Sie einmal, wenn ich zweimal klopfe“)
- „Go–No Go–Go“ zur Überprüfung der inhibitorischen Kontrolle („Klopfen Sie einmal, wenn ich einmal klopfe.“ und „Klopfen Sie gar nicht, wenn ich zweimal klopfe“)
- Überprüfung der Autonomie gegenüber externen Stimuli (Aufforderung „Nehmen Sie nicht meine Hände“ bei ausgestreckten Händen des Untersuchers.) [31]

- **Bayer ADL-Skala (B - ADL)**

Die B-ADL eruiert Verhaltensauffälligkeiten im Bereich der Alltagsaktivitäten. Mit 25 Items wird auf einer jeweils zehnstufigen Skala ermittelt, welche Probleme im Alltag des Demenzkranken auftreten und in welcher Ausprägung sie empfunden werden. Ein Wert von 1 steht dabei für "nie Schwierigkeiten", ein Wert von 10 für "immer vorhandene Schwierigkeiten". Ein Wert von 250 bedeutet eine maximale Beeinträchtigung bei alltäglichen Verrichtungen [56].

- Neuropsychiatric Inventory (NPI)

Das NPI befasst sich mit zehn Bereichen der Verhaltensstörungen, die bei dementen Patienten häufiger vorkommen: Wahnvorstellungen, Halluzinationen, Erregtheit, Depression, Angst, Euphorie, Apathie, Enthemmung, Reizbarkeit, abnormes motorisches Verhalten, Schlaf- und Essstörungen. Häufigkeit, Schwere und resultierende Belastung durch die gezeigte Verhaltensstörung wird für jeden der zehn Bereiche durch Angaben der Bezugsperson ermittelt und jeweils mit einem Wert zwischen 0 und 4 versehen, wobei ein Score von 4 stets für eine maximale Ausprägung und schwere emotionale Belastung vergeben wird. Cut-off Werte zur Diagnosestellung existieren nicht. Der Vergleich mit einem gesunden Kontrollkollektiv ergab jedoch, dass Scores größer 0 in den Bereichen Wahn, Halluzinationen, Erregung, Euphorie, Apathie und abweichendes motorisches Verhalten generell als Abnormalitäten einzustufen sind [27]. Ein Gesamtwert des NPI ist zwar anzugeben, allerdings aufgrund der unterschiedlichen summierten Verhaltensauffälligkeiten allenfalls ein grobes Maß zur Verhaltensbeurteilung. Hierzu multipliziert man in den jeweiligen Subskalen die Häufigkeit mit der Schwere der Ausprägung und addiert die gewonnenen Ergebnisse der zehn Subskalen zu einem Gesamtergebnis.

- Montgomery Asberg Depression Rating Scale (MADRS)

Die Montgomery Asberg Depression Rating Scale ist eine Fremdbeurteilungsskala zur Quantifizierung einer depressiven Symptomatik. Die Schwere der Ausprägung wird innerhalb von zehn einzelnen Themenkomplexen mit einem Wert zwischen 0 und 6 beurteilt. Die zehn Items umfassen die häufigsten Symptome bei Depression: Sichtbare Traurigkeit, berichtete Traurigkeit, innere Spannung, Schlaflosigkeit, Appetitverlust, Konzentrationsschwierigkeiten, Untätigkeit, Gefühllosigkeit, pessimistische Gedanken und Suizidgedanken. Ein Wert von 6 spricht für eine maximale depressive Ausprägung des jeweiligen Verhaltenszuges. Insgesamt kann ein Score von 60 erreicht werden Da die MADRS ursprünglich lediglich zur Verlaufsbeurteilung depressiver Symptome unter medikamentöser Therapie dienen sollte, wurde von den Autoren keine Richtlinie zur Einteilung der Summenscores in Schweregrade vorgegeben. Zur Beurteilung der Notwendigkeit einer psychiatrischen Behandlung sind die Ergebnisse einer Studie nach Snaith et al.[108] hilfreich. Diese

Arbeitsgruppe untersuchte 80 schwer depressive Patienten in unterschiedlichen Stadien der Rekonvaleszenz und erstellte entsprechend dem Grad der depressiven Störung eine hierzu korrespondierende Bewertung des Summenscores der MADRS [Tabelle 6].

Das Stadium einer sicheren Notwendigkeit zu psychiatrischer Behandlung ab einem Score von 35 Punkten lag bei keinem der untersuchten DLB - Patienten vor. Jene Patienten, die bei Befragung eine depressive Symptomatik aufwiesen, ließen sich anhand der erzielten Scores leichten bis mäßigen Stadien zuordnen.

<b>Grad</b>	<b>Summenscore</b>	<b>Notwendigkeit einer Behandlung</b>
Schwer	35 - 60	Sicher
Mäßig	20 - 34	Möglich
Leicht	7- 19	Möglich
Gesund	0 -6	Keine

**Tabelle 6: Schweregradeinteilung der MADRS nach Snaith et al. [108]**

- Clinical Dementia Rating (CDR)

Zur globalen Beurteilung der Demenz wird eine semi-strukturierte Befragung von Patient und Bezugsperson durchgeführt. Beeinträchtigungen werden in sechs Bereichen erfasst: Gedächtnis, Orientierung, Urteilsvermögen und Problemlösen, Fähigkeit zu gesellschaftlichen Aktivitäten, Ausüben von Heimarbeit und Hobbies sowie Verrichtung der Körperpflege. Zusammenfassend wird je nach Schweregrad ein Wert zwischen 0 (gesund) und 3 (schwere Demenz) vergeben. Das Vorliegen einer fraglichen Demenz kann mit einem zusätzlich geschaffenen Zwischenstadium von 0,5 bewertet werden. Das in dieser Studie untersuchte Patientenkollektiv wurde mit CDR-Werten zwischen 0,5 und 2 eingestuft. Keiner der Patienten erfüllte die Kriterien einer schweren Demenz.

	<b>Gesund CDR = 0</b>	<b>Fragliche Demenz CDR = 0,5</b>	<b>Leichte Demenz CDR = 1</b>	<b>Mittelschwere Demenz CDR = 2</b>	<b>Schwere Demenz CDR = 3</b>
<b>Gedächtnis</b>	Keine Störungen oder leichte, inkonsistente Vergesslichkeit	Leichte, konsistente, "benigne" Vergesslichkeit	Gedächtnis-verlust mittel-schwer, Defizit interferiert mit Alltag	Nur "überlernte" Inhalte erhalten, Neues wird schnell vergessen	Schwerer Gedächtnis-verlust, nur Fragmente erhalten
<b>Orientierung</b>	Vollständig orientiert	Vollständig orientiert	Orientiert zu Ort/Person	Desorientiert zur Zeit, häufig auch zum Ort	Nur orientiert zur Person
<b>Urteils- Vermögen, Problem- Lösen</b>	Unverändert, alltägliches Problemlösen gut	Nur fraglich beeinträchtigt bei abstrakten Aufgaben	Soziales Urteilsvermögen erhalten	Soziales Urteilsvermögen beeinträchtigt	Unfähig, Entscheidung zu treffen
<b>Gesellschaft- liche Aktivitäten</b>	Unabhängig bei Beruf, Einkauf, Finanzen	Fraglich / leicht beeinträchtigt	Nicht unabhängig, Beteiligung möglich	Kann nur noch mitgenommen werden	Wirkt zu krank, um mitgenommen zu werden
<b>Heim, Hobbies</b>	Leben zu Hause, Hobbies, intellektuelle Interessen gut erhalten	Leben zu Hause, Hobbies, intellektuelle Interessen leichtgradig beeinträchtigt	Schwierige Aufgaben abgegeben, keine anspruchsvollen Hobbies mehr	Nur noch leichte Aufgaben werden bewältigt	Keine nennenswerte Funktions-Fähigkeit außerhalb des eigenen Zimmers
<b>Körperpflege</b>	Selbstständig	Selbstständig	Mit Aufforderung	Benötigt Unterstützung bei Anziehen, Hygiene	Benötigt viel Hilfe, oft inkontinent

Tabelle 7: Stadieneinteilung der Demenz mit dem "Clinical Dementia Rating" (nach Hughes et al. 1982 [60])

## **1.8 Statistische Auswertung der neuropsychologischen Testverfahren**

Die statistische Auswertung erfolgte mit Hilfe des statistischen Programmpakets SPSS 12.0 für Windows. Deskriptiv wurden der arithmetische Mittelwert mit Standardabweichung sowie Minimum und Maximum erfasst.

Mittels des Mann-Whitney U-Tests für zwei unverbundene Stichproben wurden alle Messwerte auf signifikante Unterschiede zwischen der DLB-Gruppe und dem Kontrollkollektiv untersucht. Das Signifikanzniveau für die zweiseitigen p-Werte wurde auf  $\alpha = 0.05$  festgelegt, womit ein p-Wert  $< 0,05$  als statistisch signifikant erachtet wurde.

## **1.9 Bestimmung des cerebralen Ruhestoffwechsels mittels FDG – PET**

### **1.9.1 Grundlagen und Anwendungsmöglichkeiten der Positronen – Emissions – Tomographie**

Die PET ist ein Verfahren zur Darstellung von physiologischen Stoffwechselvorgängen *in vivo*. Hierbei werden natürlich vorkommende Stoffwechselsubstrate mit Positronenstrahlern markiert und der stattfindende Positronenzerfall im Tomographen registriert. Durch die regional unterschiedliche Konzentration von Positronen-emittierenden Radionukliden im Organismus lassen sich somit Veränderungen von regionalem Hirn-Blutfluss, Metabolismus und biochemischen Parametern *in vivo* erfassen. Die am häufigsten verwendeten Radionuklide sind  $^{11}\text{C}$ ,  $^{13}\text{N}$ ,  $^{15}\text{O}$  und  $^{18}\text{F}$ . Wegen der längeren Halbwertszeit von  $^{18}\text{F}$  und der einfacheren Produktion von  $^{18}\text{F}$  im Gegensatz zu Radiocarbon- Glucose, welche in der ursprünglichen Methode nach Sokoloff et al. 1977 zur Anwendung kam [109], wird dieses Radiopharmakon bevorzugt zur Darstellung des Glucosemetabolismus genutzt. Die Glucose stellt unter physiologischen Bedingungen die alleinige Energiequelle des menschlichen Gehirns dar ([120], [17], [54]). Bei nur minimal vorhandenen cerebralen Glykogenspeichern ist daher eine ständige Glucosezufuhr über das Blut erforderlich, wie es durch den rasch eintretenden Bewusstseinsverlust mit sofortigem Versagen der Hirnfunktion bei Unterbrechung des cerebralen Blutflusses veranschaulicht wird. Jeder Anstieg der neuronalen Aktivität führt zu einem Anstieg des regionalen Blutflusses, welcher nach allgemeiner Auffassung funktionell mit dem lokalen Glucose – Stoffwechsel

gekoppelt ist und zu einer vermehrten Anreicherung der Glucose in stoffwechselaktiven Hirnbereichen führt. Hierbei werden etwa 85 – 90% des cerebralen Glucosegehaltes für oxidative Stoffwechselforgänge genutzt, um Energie für den funktionellen Zellstoffwechsel bereitzustellen, während ein nur geringfügiger Anteil von 10–15% für die Aufrechterhaltung von Zellstrukturen benötigt wird. Der Glucoseverbrauch spiegelt somit die regionale neuronale Aktivität wieder, die mittels der radioaktiven Markierung der Glucose im PET bildlich zur Darstellung gelangt [64]. Die Reflektion der neuronalen Aktivität durch den erfolgten Glucoseverbrauch erlaubt allerdings keine Aussage über die intraneuronale Lokalisation der Verstoffwechslung. Generell könnte sowohl im Perikaryon als auch im Axon oder an der Synapse der Nervenzelle ein vermehrter Energiebedarf mit entsprechender Glucosezufuhr vorliegen. Tierstudien auf zellulärer Ebene zur Klärung dieser Fragestellung erbrachten den Nachweis, dass der Großteil der 2-Deoxy-Glucose Aufnahme nicht im Zellkörper sondern im Neuropil stattfindet, welches besonders reich an Synapsen, Dendriten und Axonen ist [33]. Weiterführende Untersuchungen auf diesem Gebiet unterstützten die Vermutung, dass der neuronale Glucoseverbrauch hauptsächlich die synaptische Aktivität widerspiegelt ([120], [17], [65]). Präzisierend lässt sich anmerken, dass die präsynaptischen Axonterminalen die Schauplätze der verstärkten metabolischen Aktivität darstellen [65], welche hierbei sowohl exzitatorischer als auch inhibitorischer Art sein kann.

Nachfolgend wird ein Überblick über Methodik, Untersuchungsablauf und Bildrekonstruktion gegeben.

### **1.9.1.1 Erhebung der Bilddaten und Bildrekonstruktion**

Die  $^{18}\text{F}$ -FGD-PET Bilddaten wurden im 3D-Modus an einem Siemens ECAT EXACT HR+ Scanner aufgezeichnet (CTI, Knoxville, Tenn. USA). Die technischen Daten dieses Gerätetyps wurden von Brix et al. in einer Evaluationsstudie detailliert beschrieben [14] und sind der Tabelle 8 zu entnehmen.

Der eigentlichen Untersuchung ging die für die Schwächungskorrektur notwendige Transmissionsmessung voraus, die die Reduktion des Gammaflusses im Patienten berücksichtigt und die Angabe eines Korrekturfaktors zur späteren Bildrekonstruktion ermöglicht. Hierfür drei rotierende, axial ausgerichtete Stabquellen aus 68-Germanium verwendet, die zwischen Patient und Detektoren angebracht wurden.

Die PET-Untersuchung erfolgte am nüchternen Patienten unter Ruhebedingungen bei geschlossenen Augen und gedämpftem Umgebungslicht. 30 Minuten nach Injektion von 185MBq des Tracers 18F-FDG wurde ein statisches Aquisitionsprotokoll von 20-minütiger Dauer geschrieben.

Nach Korrekturen für Abschwächung, Totzeit und zufällige sowie Streukoinzidenzen erfolgte die Rekonstruktion der Rohdaten mit Hilfe der gefilterten Rückprojektion. Zur Auslöschung der Verschmierungen im Randbereich wurde ein Hamming Filter mit einer Abschneidefrequenz von 0,5 Zyklen / Projektionselement verwendet. Die Rekonstruktion der Bilddaten ergab 47 Schichten bei einer Matrixgröße von 128 x 128 Pixel (Pixelgröße 2.0 mm) und einem Schichtabstand von 3.447 mm.

<b>PET-Scanner</b>	
<b>ECAT EXACT HR+ (Siemens)</b>	
<b>Axiales Sichtfeld</b>	15.5 cm
<b>Transversales Sichtfeld</b>	Ca. 50.0cm
<b>Axiale Auflösung</b>	4.1 mm
<b>Transversale Auflösung</b>	4.4 mm
<b>Anzahl Ringe/ Detektorebenen</b>	32
<b>Aufnahme -Modus</b>	3D
<b>Schichtabstand, Totraum zwischen den Schichten</b>	2,2 mm
<b>Transmissionsmessung</b>	Ja
<b>Bildformat</b>	ECAT 7
<b><u>Bilddaten nach Rekonstruktion</u></b>	
<b>Schichten</b>	47
<b>Schichtabstand</b>	3,447 mm
<b>Matrixgröße</b>	128 x 128 Pixel
<b>Pixelgröße</b>	2.0 mm

Tabelle 8: Technische Daten des für die Untersuchungen verwendeten PET-Scanners

## 1.9.2 Datenanalyse

### 1.9.2.1 Stereotaktische Normalisierung

Alle Konvertierungs- und Auswertungsschritte wurden auf einem Pentium Personal-Computer durchgeführt und erfolgten mittels des Softwarepakets NEUROSTAT (University of Michigan). Die hierin enthaltene Routine zur stereotaktischen

Normalisierung wurde zur klinischen und wissenschaftlichen Anwendung an Patienten mit Demenzen und anderen Erkrankungen entwickelt ([83], [30]) und ist relativ wenig empfindlich gegenüber einer Hirnatrophie [62].

In NEUROSTAT wurde zunächst eine transversale und koronare Rotationskorrektur sowie eine Zentrierung der Bilddaten durch Maximierung der Symmetrie zwischen den Hemisphären vorgenommen [80]. Anschließend wurde in der Sagittal-Ebene die Linie durch die anteriore und posteriore Kommissur (AC-PC-Linie) identifiziert und deren Zentrum an das Zentrum des Standardgehirns angepasst. Größenunterschiede zwischen Standardhirn und Bilddatensätzen wurden durch lineare Skalierung ausgeglichen, ferner korrigierte die Routine regionale anatomische Unterschiede der Hirnmorphologie durch nicht-lineare Methoden ("Warping"). Dazu wurden Orientierungspunkte für kortikale Projektionen im individuellen Bild aufgesucht und diese entlang der großen Faserbündel an die entsprechenden Punkte im Standardatlas versetzt.

Durch die vorgenommenen Normalisierungsschritte entstanden stereotaktisch-orientierte Bilder im Koordinatensystem nach Talairach und Tournoux [111]. Die Datensätze wiesen eine einheitliche Voxelgröße von 2,25 mm mit einer Interpolation auf 60 Schnitte und einer Matrizengröße von 128 x 128 Pixel auf.

Anschließend folgte eine Glättung der Bilddaten durch einen isotropischen Gauß-Filter mit einer FWHM (Full Width at Half Maximum) von 12 mm, wodurch das Verhältnis von Signal zu Rauschen verbessert wird. Zuletzt wurden zur Optimierung der interindividuellen Vergleichbarkeit die individuellen Mittelwerte des globalen Hirnstoffwechsels durch eine proportionale Skalierung auf einen Mittelwert von 50 mg pro 100ml/min gebracht (globale Normalisierung).

### **1.9.2.2 Statistische Auswertung der Bilddatensätze**

Die weiterführende statistische Auswertung der Bilddatensätze wurde mittels SPM2 (Wellcome Department of Cognitive Neurology, London, UK) durchgeführt. Hierbei handelt es sich um ein interaktives, in Matlab 5.3 implementiertes Programm zur Auswertung funktioneller neuroanatomischer Bilddaten.

Statistical Parametric Maps (SPM) sind dreidimensionale statistische Auswertungen im stereotaktischen Raum, die spezifische regionale Unterschiede zwischen Gruppen von Bilddatensätzen darstellen. Die Bilder werden hierbei Voxel für Voxel analysiert. Im Anschluss erfolgt eine Auflistung von Koordinaten im stereotaktischen



Raum, der räumlichen Ausdehnung der gefundenen Signifikanzen (Clustergröße) und dem zugehörigem Signifikanzniveau des Clusters.

Zunächst wurden alle Bilder zur Bearbeitung und Auswertung aus dem CTI Format in das ANALYZE-7 Format (Mayo Clinic, Rochester, USA) konvertiert.

Die normalisierten und geglätteten Datensätze wurden Voxel für Voxel unter Verwendung der so genannten „1scan/subject“ Routine mittels ANCOVA verglichen. Die SPM t-Werte wurden in SPM Z-Werte transformiert. Die festgelegte Signifikanzschwelle von  $P < 0.05$  war zusätzlich FDR (False discovery rate)-korrigiert. Die FDR ist als das erwartete Verhältnis zwischen der Anzahl der Fehler 1. Art und der Anzahl der abgelehnten Nullhypothesen definiert und stellt eine Korrekturmethode bei multiplen Vergleichen dar. Ein gewisser Anteil an falsch positiven Ergebnissen wird hierbei toleriert [43].

Graphisch erfolgt die Darstellung der statistischen Kennzahlen in SPM als Projektion der maximalen Intensität (MIP = Maximum Intensity Projection) in einem transparenten Gehirn, so dass sich dank der vorhergehenden stereotaktischen Normalisierung die gefundenen Signifikanzen distinkten Arealen des Gehirns zuordnen lassen.

### 3. Ergebnisse

#### 1.10 Darstellung klinischer und demographischer Daten

In Tabelle 9 erfolgt eine gruppenbezogene Gegenüberstellung demographischer und klinischer Daten der Patienten und des Kontrollkollektivs. Sofern eine metrische Skalierung und eine sinnvolle Anwendbarkeit vorlagen, erfolgte eine Prüfung auf Signifikanz mittels des Mann-Whitney-U-Tests durch Vergleich der vorliegenden Mittelwerte.

Das durchschnittliche Lebensalter der Patienten mit DLB lag bei  $71.1 \pm 4.4$  (MW  $\pm$  SD), das der Kontrollprobanden bei  $66.6 \pm 8.9$  (MW  $\pm$  SD). Der Vergleich des durchschnittlichen Lebensalters erreichte mit  $p=0.06$  keine statistische Signifikanz.

Die Patienten mit einer DLB wiesen eine durchschnittliche Erkrankungsdauer von  $3.4 \pm 2.1$  Jahren auf.

Die durchschnittliche Ausbildungsdauer der Patienten mit DLB lag bei  $10.7 \pm 2.6$  Jahren, die Ausbildungsdauer der Kontrollen bei  $11.2 \pm 2.0$  Jahren, was sich im statistischen Vergleich als nicht signifikant erwies ( $p=0.43$ ).

Die Parkinsonsymptomatik wurde mit Hilfe der motorischen Skala der UPDRS (Teil III) quantifiziert. Der durchschnittliche Score der Patienten mit DLB lag bei  $30.2 \pm 15.5$ , der des Kontrollkollektivs bei  $0.3 \pm 0.7$ . Die Patienten mit DLB erzielten im Vergleich signifikant höhere UPDRS-Scores als die Kontrollprobanden ( $p<0.001$ ). Auch die Einteilung des Parkinson - Syndroms nach den Hoehn & Yahr Stadien erreichte statistische Signifikanz ( $p<0.001$ ) und teilte die DLB - Patienten einem durchschnittlichen Stadium von  $2.4 \pm 1.2$  zu, während die Kontrollprobanden mit einem Stadium von  $0.0 \pm 0.0$  keinerlei Anzeichen eines Parkinson - Syndroms aufwiesen.

Die globale Beurteilung des Schweregrades der kognitiven Beeinträchtigung mittels des CDR (Clinical Dementia Rating) ergab bei den Patienten mit DLB ein durchschnittliches Stadium von  $1.1 \pm 0.7$ , was einer leichten bis mittelschweren Demenz entspricht. Die Kontrollprobanden wiesen mit einem durchschnittlichen Wert von  $0.0 \pm 0.0$  keinerlei kognitive Beeinträchtigung auf. Im Vergleich ergab sich eine statistische Signifikanz ( $p<0.001$ ). Die Gruppe der Patienten mit einer DLB erzielte auf der Bayer-ADL-Skala, welche Verhaltensauffälligkeiten bei Aktivitäten des täglichen Lebens eruiert, signifikant höhere Werte als die Kontrollprobanden

( $p < 0.001$ ). Hierbei lag der durchschnittliche Score der Patienten mit einer DLB bei  $125.1 \pm 65.7$ , der Score der Kontrollprobanden bei  $29.3 \pm 4.7$ .

Parkinsonsymptome (100%), wiederkehrende optische Halluzinationen (66.7%), rezidivierende Sturzereignisse (44.4%) und Fluktuationen der Aufmerksamkeit (50.0%), welche sich nur in der Gruppe der DLB- Patienten fanden, sind neben dem geforderten kognitiven Abbau Bestandteil der Kriterien des CDLB zur klinischen Diagnose der DLB und sind mit den jeweiligen prozentualen Häufigkeiten in der Tabelle 7 aufgeführt.

	<b>DLB</b>	<b>Kontrollen</b>	<b>p-Wert (Mann- Whitney-U-Test)</b>
<b>N (m/f)</b>	18 (10/8)	16 (6/10)	NA
<b>Alter</b>	$71.1 \pm 4.4$	$66.6 \pm 8.9$	0.06
<b>Dauer der Erkrankung (Jahre)</b>	$3.4 \pm 2.1$	NA	NA
<b>Ausbildungsjahre</b>	$10.7 \pm 2.6$	$11.2 \pm 2.0$	0.43
<b>CDR</b>	$1.1 \pm 0.7$	$0.0 \pm 0.0$	$<0.001$
<b>UPDRS III</b>	$30.2 \pm 15.5$	$0.3 \pm 0.7$	$<0.001$
<b>Hoehn &amp; Yahr Stadium</b>	$2.4 \pm 1.2$	$0.0 \pm 0.0$	$<0.001$
<b>Bayer - ADL - Skala</b>	$125.1 \pm 65.7$	$29.3 \pm 4.7$	$<0.001$
<b>Parkinson - Syndrom (N/18)</b>	18 (100%)	-	-
<b>Optische Halluzinationen (N/18)</b>	12 (66,7%)	-	-
<b>Fluktuationen der Aufmerksamkeit (N/18)</b>	9 (50,0%)	-	-
<b>Rezidivierende Sturzereignisse (N/18)</b>	8 (44,4%)	-	-

**Tabelle 9: Gegenüberstellung klinischer und demographischer Daten der DLB - Patienten und der Kontrollen, metrische Daten jeweils als MW  $\pm$  SD, Signifikanznachweis mittels Mann - Whitney - U - Test ( MW - Mittelwert, SD = Standardabweichung, DLB = Demenz mit Lewy - Körperchen, NA = nicht anwendbar)**

## 1.11 Ergebnisse der neuropsychologischen Testverfahren

### 1.11.1 Ergebnisse der CERAD - Testbatterie und des Uhrentests

Die Mittelwerte der in der CERAD-Testbatterie und im Uhrentest erzielten Scores der Patienten mit DLB und der Kontrollen wurden gruppenbezogen mittels des Mann-Whitney-U-Tests auf signifikante Unterschiede verglichen. Die Ergebnisse sind in Tabelle 10 dargestellt. Zusätzlich sind in Klammern die prozentual erzielten Leistungen der beiden Gruppen in den einzelnen Teilbereichen, bezogen auf die jeweils zu erzielende maximale Punktezahl in den Einzeltests, angegeben. Sowohl für den Gesamtscore als auch für den Subtest „Verbale Flüssigkeit“ existieren keine maximal zu erzielenden Punktevorgaben, weswegen Prozentangaben hier entfallen müssen.

Zur Auswertung der CERAD-Testbatterie liegen nach Altersgruppe, Geschlecht und Ausbildung differenzierte Normwerte vor. Tabelle 10 gibt einen Überblick über Mittelwerte und Standardabweichungen der einzelnen Teilbereiche eines nach Geschlecht getrennten Normkollektivs mit einem maximalen Alter von 69 Jahren und einer maximalen Ausbildungszeit von 12 Jahren. Hierbei ist anzumerken, dass der Teilbereich „Wortliste wiedererkennen“ in der CERAD-Normstichprobe lediglich als Diskriminabilität in Prozent angegeben wird. Gemeint ist hiermit der Anteil der korrekten Antworten an den insgesamt 20 dargebotenen Wörtern. Die Scores des Normkollektivs wurden nicht zu statistischen Berechnungen herangezogen, erlauben jedoch einen orientierenden Vergleich mit den Mittelwerten unserer Kontrollprobanden mit einem durchschnittlichen Lebensalter von  $66.6 \pm 8.9$  Jahren und einer durchschnittlichen Ausbildungszeit von  $11.2 \pm 2.0$  Jahren. Hierbei zeigt sich, dass die Leistungen unserer Kontrollprobanden in der CERAD-Testbatterie keine größeren Abweichungen von der Normstichprobe aufweisen.

Der durchschnittliche CERAD-Gesamtscore der Patienten mit DLB lag bei  $76.7 \pm 21.1$  (MW  $\pm$  SD), der durchschnittliche Gesamtscore der Kontrollprobanden bei  $131.6 \pm 10.5$  (MW  $\pm$  SD), was sich im Vergleich als statistisch signifikant erwies ( $p < 0.001$ ).

Im Subtest „Verbale Flüssigkeit“ erzielten die Patienten mit DLB einen Score von durchschnittlich  $10.6 \pm 3.7$ , die Kontrollen erzielten einen Score von durchschnittlich  $20.6 \pm 4.5$  ( $p < 0.001$ ). Im CERAD-Boston-Naming-Test erzielten die Patienten mit DLB im Durchschnitt  $10.8 \pm 2.7$  Punkte, die Kontrollen  $14.5 \pm 0.7$  Punkte ( $p < 0.001$ ).

Im CERAD-MMSE wiesen die Patienten mit DLB einen Score von  $20.7 \pm 5.6$  auf, die Kontrollen einen Score von  $28.8 \pm 0.9$  ( $p < 0.001$ ). Im Subtest „Wortliste Gedächtnis“ erreichten die Patienten mit DLB durchschnittlich  $9.6 \pm 4.0$  Punkte, die Kontrollprobanden im Durchschnitt  $20.2 \pm 3.3$  Punkte ( $p < 0.001$ ). Die Patienten mit DLB erzielten im Subtest „Konstruktive Praxis“ einen durchschnittlichen Score von  $5.9 \pm 2.5$ , die Kontrollen einen Score von  $10.0 \pm 1.3$  ( $p < 0.001$ ). Der durchschnittliche Score der Patienten mit DLB im Subtest „Wortliste Abruf“ lag bei  $2.4 \pm 1.9$ , der Score der Kontrollen bei  $9.3 \pm 7.1$  ( $p < 0.001$ ). Im Subtest „Wortliste wiedererkennen“ erreichten die Patienten mit DLB einen durchschnittlichen Wert von  $14.7 \pm 4.1$ , die Kontrollen einen Wert von  $19.6 \pm 0.7$  ( $p < 0.001$ ). Der durchschnittliche Score der Patienten mit DLB im Subtest „Konstruktive Praxis-Abruf“ lag bei  $2.1 \pm 2.4$ , der Score der Kontrollprobanden bei  $8.9 \pm 2.7$  ( $p < 0.001$ ).

Die DLB - Patienten wiesen somit in allen Teilbereichen der CERAD signifikant niedrigere Werte auf als die Kontrollprobanden ( $p < 0.001$ ). Bezogen auf die in den Einzeltests jeweils zu erzielende maximale Punktezahl schnitten die DLB - Patienten innerhalb der CERAD im Teilbereich "Konstruktive Praxis-Abruf" mit durchschnittlich 2.1 von 14 Punkten (15%) am niedrigsten ab.

Der Uhrentest nach Shulman ergab bei den DLB - Patienten ein durchschnittliches Stadium von  $3.61 \pm 1.24$ , welches als sicher pathologisch zu bewerten ist und sich signifikant vom durchschnittlichen Stadium  $1.00 \pm 0.0$  der unbeeinträchtigten Kontrollprobanden unterschied ( $p < 0.001$ ).

	<b>DLB</b>	<b>Kontrollen</b>	<b>p - Wert (Mann-Whitney-U-Test)</b>	<b>Normstich- probe Männer</b>	<b>Normstich- Probe Frauen</b>
<b>CERAD - Gesamtscore</b>	$76.7 \pm 21.1$	$131.6 \pm 10.5$	$<0.001$	-	-
<b>CERAD - Verbale Flüssigkeit</b>	$10.6 \pm 3.7$	$20.6 \pm 4.5$	$<0.001$	$22.0 \pm 5.4$	$21.3 \pm 5.1$
<b>CERAD- Boston- Naming - Test</b>	$10.8 \pm 2.7$ (72%)	$14.5 \pm 0.7$ (97%)	$<0.001$	$14.2 \pm 0.9$	$14.0 \pm 1.0$
<b>CERAD- MMSE</b>	$20.7 \pm 5.6$ (69%)	$28.8 \pm 0.9$ (96%)	$<0.001$	$29.0 \pm 1.0$	$29.2 \pm 0.9$
<b>CERAD- Wortliste Gedächtnis</b>	$9.6 \pm 4.0$ (32%)	$20.2 \pm 3.3$ (67%)	$<0.001$	$20.1 \pm 3.3$	$22.6 \pm 3.2$

<b>CERAD-Konstruktive Praxis</b>	5.9 ± 2.5 (54%)	10.0 ± 1.3 (91%)	<0.001	10.4 ± 0.8	10.1 ± 1.0
<b>CERAD-Wortliste Abruf</b>	2.4 ± 1.9 (24%)	9.3 ± 7.1 (93%)	<0.001	7.2 ± 1.7	7.8 ± 1.8
<b>CERAD-Wortliste wieder-Erkennen (Diskriminabilität in Prozent)</b>	14.7 ± 4.1 (74%)	19.6 ± 0.7 (98%)	<0.001	- (97.0 ± 4.9%)	- (97.9 ± 3.9%)
<b>CERAD-Konstruktive Praxis Abruf</b>	2.1 ± 2.4 (15%)	8.9 ± 2.7 (64%)	<0.001	9.4 ± 1.7	8.7 ± 2.0
<b>Uhrentest</b>	3.61 ± 1.24	1.00 ± 0.0	<0.001		

**Tabelle 10: Ergebnisse der CERAD - Testatterie einschließlich des MMSE, Ergebnisse als MW ± SD, Signifikanznachweis mittels Mann - Whitney - U - Test. In Klammern Angabe der erzielten Scores in Prozent bezogen auf die maximal zu erzielende Punktzahl in den jeweiligen Teilbereichen (MW = Mittelwert, SD = Standardabweichung, CERAD = Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease, DLB = Demenz mit Lewy - Körperchen)**

### 1.11.2 Ergebnisse der NPI - Testatterie

Die DLB - Patienten erreichten im Gesamtscore der NPI – Testatterie einen Wert von  $16.6 \pm 16.8$  (MW± SD) , die Kontrollprobanden einen Wert von  $2.3 \pm 4.2$  (MW ± SD), was sich als statistisch signifikant erwies ( $p=0.01$ ). Beim Vergleich der einzelnen Teilbereiche ergab sich jedoch nur im Abschnitt "Halluzinationen" ein signifikanter Unterschied (DLB:  $4.3 \pm 4.8$ , Kontrollen  $0.0 \pm 0.0$ ,  $p<0.001$ ), während sich in den übrigen Items keine signifikanten Differenzen nachweisen ließen. Dennoch bleibt festzuhalten, dass die DLB - Patienten in allen Teilbereichen der NPI - Testatterie einen Score größer als 0 aufwiesen, während die Kontrollprobanden nur in den Items Depression und Schlaf einen Score größer als 0 erzielten.

	<b>DLB</b>	<b>Kontrollen</b>	<b>p - Wert (Mann - Whitney - U- Test)</b>
<b>NPI - Gesamtscore</b>	16.6 ± 16.8	2.3 ± 4.2	0.01
<b>NPI - Wahn</b>	2.3 ± 4.2	0.0 ± 0.0	0.16
<b>NPI - Halluzinationen</b>	4.3 ± 4.8	0.0 ± 0.0	<0.001
<b>NPI - Erregtheit / Aggression</b>	1.4 ± 3.1	0.0 ± 0.0	0.25
<b>NPI - Depression</b>	1.8 ± 2.7	0.4 ± 1.0	0.18
<b>NPI - Angst</b>	1.3 ± 2.1	0.0 ± 0.0	0.10
<b>NPI - Euphorie</b>	0.4 ± 1.4	0.0 ± 0.0	0.65
<b>NPI - Apathie</b>	1.5 ± 2.7	0.0 ± 0.0	0.10
<b>NPI - Enthemmung</b>	0.3 ± 0.7	0.0 ± 0.0	0.49
<b>NPI - Reizbarkeit / Labilität</b>	1.2 ± 2.2	0.0 ± 0.0	0.25
<b>NPI - Abnormes motorisches Verhalten</b>	0.8 ± 1.9	0.0 ± 0.0	0.25
<b>NPI - Schlaf</b>	0.6 ± 1.2	1.4 ± 2.7	0.65
<b>NPI - Appetit</b>	0.7 ± 1.7	0.0 ± 0.0	0.36

**Tabelle 11: Ergebnisse der NPI - Testbatterie, Ergebnisse als MW ± SD, Signifikanznachweis mittels Mann - Whitney - U - Test (MW = Mittelwert, SD = Standardabweichung, NPI = Neuropsychiatric Inventory, DLB = Demenz mit Lewy - Körperchen)**

### **1.11.3 Ergebnisse der MASRD und der FAB**

Die DLB - Patienten wiesen in der Montgomery - Asberg Depression Scale (MADRS) einen signifikant höheren Gesamtscore auf als die Kontrollprobanden ( $p < 0.001$ ). Bei einem durchschnittlichen Wert von  $12.2 \pm 9.3$  (MW ± SD) ergab sich

die Zuordnung der DLB - Patienten zu einer leichten bis mäßigen depressiven Symptomatik, während die Kontrollen mit einem durchschnittlichen Wert von  $1.3 \pm 1.8$  (MW  $\pm$  SD) keine depressive Symptomatik darboten.

Auch beim Vergleich der Frontal Assessment Battery ergab sich ein statistisch signifikanter Unterschied ( $p < 0.001$ ). Die DLB - Patienten erzielten hierbei einen durchschnittlichen Gesamtwert von  $12.2 \pm 3.6$ , die Kontrollprobanden einen durchschnittlichen Score von  $16.9 \pm 1.4$ .

	<b>DLB</b>	<b>Kontrollen</b>	<b>p - Wert (Mann - Whitney - U - Test)</b>
<b>MADRS</b>	$12.1 \pm 9.3$	$1.3 \pm 1.8$	$<0.001$
<b>FAB</b>	$12.2 \pm 3.6$	$16.9 \pm 1.4$	$<0.001$

**Tabelle 12: Ergebnisse der MADRS und der FAB, Ergebnisse jeweils als MW  $\pm$  SD, Signifikanznachweis mittels Mann - Whitney - U - Tests (MW = Mittelwert, SD = Standardabweichung, MADRS = Montgomery - Asberg Depression Scale, FAB = Frontal Assessment Battery, DLB = Demenz mit Lewy - Körperchen)**

## **1.12 Ergebnisse der Bildgebung mittels [ $^{18}\text{F}$ ]-FDG-PET**

Die vorliegenden FDG-PET Daten der 18 Patienten mit DLB und 16 Kontrollprobanden wurden bei einer festgesetzten Signifikanzschwelle von  $p < 0.05$  (korrigiert für multiple Vergleiche) statistisch ausgewertet. Hierbei ergab sich bei den Patienten mit DLB im Vergleich zu den Kontrollprobanden eine bilaterale, annähernd symmetrische Reduktion des Glucosestoffwechsels innerhalb ausgedehnter Regionen des parietalen und occipitalen Kortex mit Ausdehnung in das posteriore Cingulum. Ferner zeigte sich eine bilaterale Beteiligung des frontalen Assoziationscortex mit Abfall des Glucosemetabolismus im Gyrus frontalis medius und Gyrus frontalis superior der linken und rechten Großhirnhemisphäre. Bezüglich der Frage, ob die Patienten mit DLB im Vergleich zu den Kontrollen hypermetabole Areale aufweisen, ergab sich kein statistisch signifikanter Befund.

Tabelle 11 gibt einen Überblick über die Rindfelder nach Brodman, welche im Vergleich der DLB - Patienten mit den Kontrollen (DLB < Ko) einen signifikanten Hypometabolismus aufweisen.



Rindenfelder	Koordinaten (x/y/z)	Z - Score	FDR - korrigierte p - Werte
BA 7, rechter Parietallappen, Lobulus parietalis superior	36/-68/43	6.42	0.000
BA 40, rechter Parietallappen, Gyrus supramarginalis	52/-54/34	6.26	0.000
BA 40, rechter Parietallappen, Lobulus parietalis inferior	54/-43/43	6.14	0.000
BA9, linker Frontallappen, Gyrus frontalis medius	-36/29/34	3.81	0.002
BA 46, rechter Frontallappen, Gyrus frontalis medius	43/38/20	3.39	0.008
BA 9, rechter Frontallappen, Gyrus frontalis superior	38/36/29	3.39	0.008
BA 9, rechter Frontallappen, Gyrus frontalis superior	36/29/36	3.29	0.010
BA 9, linker Frontallappen, Gyrus frontalis medius	-41/14/29	2.85	0.028
BA 17, rechter Okzipitallappen, Gyrus occipitalis inferior	16/-92/-7	2.84	0.029
BA 24, limbisches System, Gyrus cinguli	2/11/32	2.71	0.039
BA 10, rechter Frontallappen, Gyrus frontalis superior	29/54/11	2.70	0.039
BA 18, linker Okzipitallappen, Gyrus occipitalis medius	-36/-83/-7	2.69	0.040

**Tabelle 13: Rindenfelder nach Brodmann (BA), welche im Vergleich der DLB - Patienten mit den Kontrollen einen signifikanten Hypometabolismus aufweisen. Die Koordinaten (x/y/z) geben die Lokalisation des Hypometabolismus in mm in Bezug zur vorderen Kommissur (AC) im stereotaktischen Raum nach Tailarach und Tournoux [111] an. Nach unserer Konvention bezieht sich x auf die seitliche Distanz von der Mittellinie (+ = links, - = rechts), y gibt die anteriore - posteriore Entfernung von der AC an (+ = anterior, - = posterior), während z auf die Höhe bezüglich der AC - Linie verweist (+ = über, - = unter). Die p - Werte wurden bei einer festgelegten Signifikanzschwelle von  $P < 0.05$  zusätzlich FDR (False discovery rate) - korrigiert.**  
*Beschreibung:* Die DLB Patienten wiesen im Vergleich mit den Kontrollen im Lobulus parietalis des rechten Parietallappens (BA 7), im Gyrus supramarginalis des rechten Parietallappens (BA 40), im Lobulus parietalis inferior des rechten Parietallappens (BA 40), im Gyrus frontalis medius des linken Frontallappens (BA9), im Gyrus frontalis medius des rechten Frontallappens (BA 46), im Gyrus frontalis superior des rechten Frontallappens (BA 9), im Gyrus occipitalis inferior des rechten Okzipitallappens (BA 17), im Gyrus cinguli des limbischen Systems (BA 24) , im Gyrus frontalis superior des rechten Frontallappens (BA 10) und im Gyrus occipitalis medius des linken Okzipitallappens (BA 18) einen signifikanten Hypometabolismus auf.

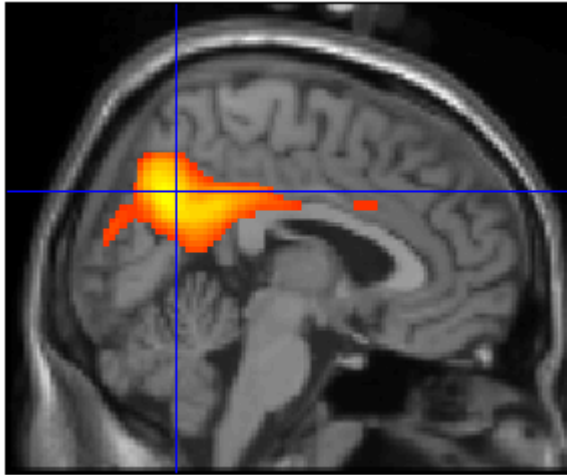


Abbildung 3

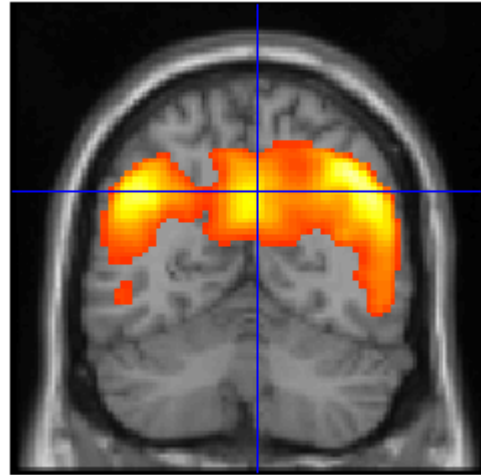


Abbildung 4

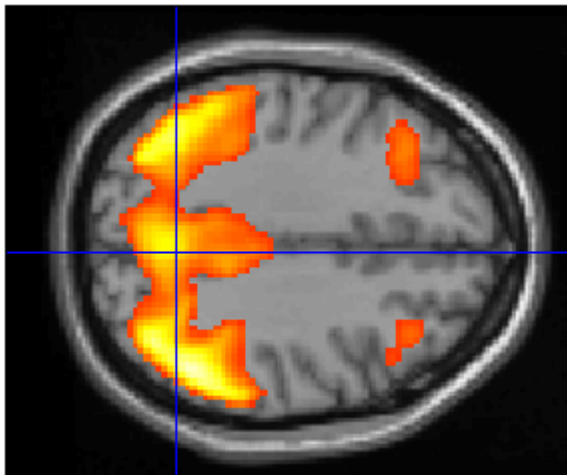
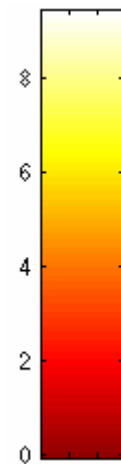


Abbildung 5



**Oberflächenprojektion der Regionen, die im Vergleich DLB<Ko einen signifikanten Glucosehypometabolismus aufwiesen.** Abbildungen: Regionen mit signifikantem Glucosehypometabolismus. Die Oberflächenprojektionen der farbkodierten SPM – Darstellungen wurden auf ein stereotaktisch normalisiertes Standard – MRT überlagert [111]. Die Farbskala zeigt mit dem Umschlagen von rot nach gelb einen zunehmenden Hypometabolismus an. **Abbildung 3** zeigt eine Sagittalansicht. **Abbildung 4** zeigt eine Coronaransicht. **Abbildung 5** zeigt eine Transversalansicht.

## 4. Diskussion

### 1.13 Ergebnisse der FDG-PET-Bildgebung

Bekannt ist, dass die Demenz mit Lewy-Körperchen einen diffusen cerebralen Hypometabolismus mit Abfall des Glucosestoffwechsels in den Assoziationscortices unter relativer Aussparung des somatomotorischen Kortex aufweist, ein Muster, wie es auch schon bei der Alzheimer-Demenz beschrieben wurde [2]. Darüber hinaus findet sich bei Patienten mit einer DLB zusätzlich ein charakteristischer okzipitaler Hypometabolismus, der vor allem den okzipitalen Assoziationskortex und den primären visuellen Kortex betrifft ([1], [82], [62], [84]). Ein Ziel dieser Arbeit sollte die Klärung der Frage sein, ob sich bei Patienten mit einer DLB ein eigenständiges und von gesunden Kontrollprobanden differentes Muster des Ruhestoffwechsels darstellen lässt. Als besondere Charakteristika der von uns zur Anwendung gebrachten 3D-PET-Technik sind vor allem die hohe Auflösung und die bis zu etwa achtfach gesteigerte Sensitivität im Gegensatz zum 2D-PET zu betonen [119].

Die Ergebnisse unserer PET- Untersuchungen, auf die nachfolgend noch detaillierter eingegangen werden soll, legen nahe, dass die Demenz mit Lewy-Körperchen mit ausgedehnten kortikalen Veränderungen einhergeht, welche der Alzheimer-Demenz ähneln, jedoch zusätzlich eine Reduktion des Glucosemetabolismus im Okzipitallappen aufweist. Dieser als charakteristisch geltende okzipitale Hypometabolismus, welcher in unserer Untersuchungsreihe die primäre Sehrinde (BA 17) und sekundäre visuelle Assoziationsareale (BA 18) umfasste, ist bei der Alzheimer-Demenz nicht nachweisbar und könnte somit als biologischer Marker zur Unterscheidung dieser beiden neurodegenerativen Entitäten *in vivo* dienen.

#### 1.13.1 Interpretation eines im PET zur Darstellung gebrachten Glucosehypometabolismus bei der Demenz mit Lewy -Körperchen

Ein mittels PET dargestellter kortikaler Glucosehypometabolismus kann generell sowohl primär kortikaler als auch subkortikaler Genese sein. Subkortikale Veränderungen führen sekundär zu Auswirkungen auf den Glucoseverbrauch des Neokortex

Wie bereits ausführlich im Methodikteil diskutiert, wird der cerebrale Glucoseverbrauch hauptsächlich durch die präsynaptische Aktivität bestimmt [64]. Strukturelle Veränderungen im Bereich der Synapsen treten bei der Demenz mit

Lewy-Körperchen in Form eines Synapsenverlustes aufgrund einer reduzierten Anzahl funktionstüchtiger kortikaler Neurone, einer Axondegeneration durch Verlegung des axonalen Transportweges sowie einer reduzierten dendritischen Verästelung auf [32]. Ein messbarer kortikaler Glucosehypometabolismus ist in diesem Fall durch eine primär kortikale Pathologie bedingt, da es durch strukturelle Beeinträchtigung der für die Verstoffwechslung essentiellen präsynaptischen Axonterminalen zu einem verminderten Umsatz der Glucose kommt.

Alternativ ist bei der Interpretation des Glucosehypometabolismus auch ein subkortikaler Entstehungsmechanismus zu bedenken, da es sowohl bei der DLB als auch beim M. Parkinson (PD) und dem M. Parkinson mit Demenz (PDD) zu einer subkortikalen Beteiligung in Form von massiven Zellverlusten in der Substantia nigra und zu einer Unterbrechung striato-kortikaler Projektionen kommen kann [59]. Trotz der primär in der Substantia nigra und ihrer dopaminergen Projektionen lokalisierten Pathologie des M. Parkinson gibt es Hinweise auf eine Verbindung zwischen einer Läsion des präsynaptischen nigrostriatalen dopaminergen Systems und dem Auftreten ausgedehnter Abnormalitäten des regionalen kortikalen Metabolismus [35]. Beobachtet wurde hierbei sowohl ein Anstieg als auch ein Abfall des Metabolismus in den Basalganglien bei gleichzeitiger Reduktion des Stoffwechsels in neokortikalen Arealen. Dies betraf insbesondere PDD-Patienten, welche mit den DLB-Patienten eine Vielzahl neuropathologischer und biochemischer Gemeinsamkeiten aufweisen. Der zunächst etwas widersprüchlich erscheinende Befund eines in einigen Studien vorliegenden gesteigerten Metabolismus der Basalganglien angesichts schwerwiegender neuronaler Einbußen erklärt sich durch einen Verlust inhibitorischer nigrostriataler dopaminergischer Projektionsbahnen, welcher zu einer funktionellen Überaktivität des Putamens mit einem Anstieg der inhibitorischen Feuerungsrate zum lateralen Globus pallidus und somit zu einer gesteigerten metabolischen Aktivität in diesem Bereich führt [35]. Kortiko-striatale Verbindungen zwischen parietotemporalen Arealen und dem ipsilateralen Striatum werden mit der Vorbereitung und der kinematischen Kodierung von Bewegungen in Verbindungen gebracht [59]. Eine Unterbrechung dieser Verbindungen bei Erkrankungen mit einem Parkinson-Syndrom könnte somit für einen Teil des Hypometabolismus im Parietal- und Temporallappen verantwortlich sein und auch bei den DLB-Patienten unserer Untersuchungsreihe zu Auffälligkeiten im cerebralen

Glucosemetabolismus beigetragen haben. Anzumerken bleibt, dass unsere PET-Daten keinerlei Anhalt für eine subkortikale Reduktion des Glukosestoffwechsels bei den DLB-Patienten ergaben. Jedoch ist bei der Interpretation dieser vermeintlich negativen Befunde Vorsicht geboten, da das PET-Verfahren zur Erfassung fokaler subkortikaler metabolischer Veränderungen eine weitaus geringere Sensitivität aufweist als bei der Erfassung ausgedehnter kortikaler Defizite.

Neuronale Zellverluste finden sich bei der DLB jedoch nicht nur in der Substantia nigra, sondern in weiteren subcorticalen Kerngebieten, welche bei Unterbrechung ihrer ausgedehnten efferenten Projektionen zum Neokortex an der Entstehung eines kortikalen Hypometabolismus beteiligt sein können. Eminente Bedeutung scheint hierbei insbesondere dem in der Einleitung bereits erwähnten Nucleus basalis Meynert (NBM) des basalen Vorderhirns zuzukommen, welcher für den Großteil der cholinergen Innervation des Neokortex verantwortlich ist und bei der DLB einem größeren neuronalen Zellverlust unterliegt als bei der Alzheimer- Demenz [71], worauf nachfolgend im Zusammenhang mit der kognitiven Beeinträchtigung bei der DLB noch detaillierter eingegangen werden soll. Darüber hinaus sind bei der DLB auch monoaminerge Zellgruppen des Hirnstammes mit Projektionen in zahlreiche neokortikale Areale betroffen. Zum einen bestehen Zellverluste in noradrenergen Zellgruppen mit dem Locus coeruleus (LC) als größtem Vertreter, zum anderen sind serotoninerge Zellverbände, die so genannten Raphe-Kerne, betroffen [95].

Zuletzt ist auch eine Beeinflussung des cerebralen Ruhestoffwechsellmusters durch Medikamente zu bedenken. Tatsächlich liegen Studien vor, welche bei Parkinson-Patienten im „On“-Stadium einer L-Dopa-Therapie im Vergleich zu gesunden Kontrollprobanden eine signifikante Reduktion des regionalen cerebralen Glucosestoffwechsels mittels FDG-PET nachweisen konnten, während sich im „Off“-Stadium nach Entzug der L-Dopa Medikation keine signifikanten Unterschiede ergaben [8]. Zwar wurde ein vorliegendes Parkinson-Syndrom bei 11 der 18 Patienten mit DLB mit L-Dopa behandelt, jedoch fand die Bildgebung bei allen Patienten im klinischen „Off“-Stadium statt, weswegen ein durch L-Dopa induzierter Hypometabolismus in unserer Untersuchungsreihe auszuschließen ist.

### **1.13.2 Metabolisches Korrelat der kognitiven Beeinträchtigung bei der Demenz mit Lewy-Körperchen**

Wie bereits eingangs erwähnt, ist die Demenz mit Lewy-Körperchen neuropathologisch durch das Auftreten von Lewy-Körperchen in Hirnstamm, subkortikalen Kerngebieten, Neokortex und limbischem System charakterisiert. Ein weiteres histopathologisches Merkmal der DLB stellen die Lewy-Neuriten dar, die vor allem im Hippocampus, der Amygdala, dem Nucleus basalis Meynert und anderen Kerngebieten des Hirnstammes lokalisiert sind. Darüber hinaus entwickelt ein Großteil der Patienten mit DLB eine zusätzlich bestehende Alzheimer-Pathologie in Form von  $\beta$ -Amyloid Ablagerungen und diffusen Plaque-Formationen bei weitgehendem Fehlen von AD-typischen Neurofibrillen [76]. Hierbei scheinen insbesondere die kortikalen Lewy-Körperchen und Lewy-Neuriten ausschlaggebend für die Entwicklung eines globalen dementiellen Syndroms zu sein [74]. Demgegenüber standen Studienergebnisse, die keine signifikante Korrelation zwischen der Dichte der neokortikalen Lewy-Körperchen und der Schwere der kognitiven Beeinträchtigung von Patienten mit DLB erbringen konnten [95]. Gegen eine direkte Relation zwischen kortikaler Zellschädigung und konsekutiv auftretendem Hypometabolismus sprach auch die die Feststellung, dass der okzipitale Kortex, der bei der DLB einer ausgeprägten Reduktion des Glucosestoffwechsels unterliegt, weitgehend frei von Lewy-Körperchen bleibt [92], so dass sich die Frage nach dem metabolischen Korrelat des kognitiven Abbaus stellte.

Die Beobachtung, dass die DLB mit einem größeren cholinergen Defizit verbunden ist als die Alzheimer-Demenz [92], lenkte die Aufmerksamkeit auf den cholinergen Nucleus Basalis Meynert (NMB) als möglichen Entstehungsherd des kortikalen Hypometabolismus, welcher bei der DLB einen weitaus größeren neuronalen Zellverlust aufweist als bei der Alzheimer-Demenz [71]. Wie eingangs erwähnt erfolgt die cholinerge Innervation des gesamten Neokortex über den NBM des basalen Vorderhirns, welcher eine geordnete neokortikale Verarbeitung sensorischer und endogener Exzitation ermöglicht und den Aufmerksamkeitsgrad erhöht, so dass er als essentieller Bestandteil des aufsteigenden retikulären aktivierenden Systems (ARAS) angesehen werden kann. Darüber hinaus trägt Acetylcholin wesentlich zu den Resonanzeigenschaften ausgedehnter hippocampo-neokortikaler Schwingkreise bei, die für Abspeichern und Abruf von Gedächtnisinhalten verantwortlich sind [39]. Diese letztgenannte Eigenschaft führte zur „cholinergen Hypothese der Demenz“,

wonach es hauptsächlich der neuronale Zelluntergang im NBM sein soll, der über eine verminderte cholinerge Versorgung des Kortex eine schwere kognitive Beeinträchtigung nach sich zieht [73]. Die efferenten Projektionen des NBM in nahezu alle Bereiche des Neokortex könnten hierbei auch den im PET darstellbaren diffusen Hypometabolismus bei kortikal auf bestimmte Hirnareale begrenzten neuropathologischen Veränderungen erklären.

Eine weitere Bedeutung bei der Entwicklung kognitiver Defizite und der Entwicklung eines kortikalen Hypometabolismus könnte jedoch auch dopaminergen, noradrenergen und serotoninergen Zellgruppen zukommen. Von besonderem Interesse scheint hierbei der noradrenerge Locus coeruleus zu sein, welcher sowohl bei der DLB als auch bei der PDD und der AD neuronale Zellverluste aufweist. Experimente am Tiermodell konnten einen Zusammenhang zwischen der Einnahme von Katecholamin-Antagonisten und einer Beeinträchtigung von Lernvorgängen und Gedächtnisfunktionen erbringen. Ferner ist die leistungssteigernde Wirkung von Dopamin, Noradrenalin und Adrenalin belegt. Allerdings scheint die Beziehung zwischen Katecholaminen und Gedächtnisfunktionen eher in einer Modulation als in einer Konsolidierung von Gedächtnisinhalten zu bestehen und daher im Gegensatz zum cholinergen System eher von untergeordneter Bedeutung zu sein [73].

### **1.13.3 Darstellung und Vergleich der FDG-PET-Ergebnisse**

Ein Ziel dieser Arbeit sollte die Klärung der Frage sein, ob sich bei Patienten mit einer DLB ein eigenständiges, von gesunden Kontrollprobanden differentes Ruhestoffwechsellmuster mittels FDG-PET darstellen und sich somit möglicherweise ein metabolisches Korrelat der kognitiven Beeinträchtigung charakterisieren lässt.

In unserer Untersuchungsreihe wiesen die Patienten mit einer DLB im Vergleich zu den Kontrollprobanden einen signifikanten parietookzipitalen Hypometabolismus mit frontaler Beteiligung und Ausbreitung in das posteriore Cingulum auf. Der nachgewiesene okzipitale Hypometabolismus schloss hierbei den primär visuellen Kortex (BA 17) und visuelle Assoziationsareale (BA 18) ein. Eine signifikante Reduktion des Glucosestoffwechsels ließ sich im Bereich des rechten Parietallappens (Lobulus parietalis superior BA7, Gyrus supramarginalis BA 40, Lobulus parietalis inferior BA 40), des linken Frontallappens ( Gyrus frontalis medius BA 9), des rechten Frontallappens (Gyrus frontalis medius BA 46, Gyrus frontalis superior BA 9), des rechten Okzipitallappens (Gyrus occipitalis inferior, BA 17), des limbischen

Systems (Gyrus cinguli BA 24) und des linken Okzipitallappens (Gyrus occipitalis medius BA 18) nachweisen.

Unsere Ergebnisse stimmen mit den Ergebnissen vorheriger PET-Studien überein, welche ebenfalls eine signifikante Reduktion des Glukosestoffwechsels in frontalen, parietalen und occipitalen Assoziationsarealen ([63], [84]) sowie dem posterioren Cingulum nachweisen konnten ([2], [90], [82]). Allerdings zeigte sich in den zitierten Studien zusätzlich eine Reduktion des Glucosestoffwechsels in temporalen Assoziationsarealen, während sich in unserer Untersuchungsreihe bei einem festgesetzten FDR-korrigierten Signifikanzniveau von  $\alpha = 0.05$  kein signifikanter temporaler Hypometabolismus der DLB-Patienten im Vergleich zu den Kontrollen ergab.

Einschränkend gilt zu bemerken, dass eine schwerwiegende Beeinträchtigung des Temporallappens mit einhergehender Atrophie gedächtnisassoziierter archikortikaler Strukturen eher ein Charakteristikum des M. Alzheimer darzustellen scheint ([53], [112], [15], [114]). Darüber hinaus wird auch eine ausgeprägte Reduktion des Glucosestoffwechsels im medialen Temporallappen und dem Cingulum eher mit dem M. Alzheimer in Verbindung gebracht [63], welcher als klassischer Vertreter einer kortikalen Demenz bereits im frühen Krankheitsverlauf zu Aphasie und prominenten Gedächtnis- und Merkfähigkeitsstörungen führt [25]. Im Gegensatz hierzu stehen bei der DLB zu Krankheitsbeginn meist Störungen von Aufmerksamkeits-, frontal-subkortikalen und visuospatialen Funktionen im Vordergrund, bevor sich ein globales dementielles Syndrom mit semantischen Defiziten und einer aphasischen Komponente ausbildet [76]. Zahlreiche neuropsychologische Untersuchungen konnten bei DLB-Patienten einen generell milderen Gedächtnisverlust bei gleichzeitig schlechterem Abschneiden in visuokonstruktiven und visuospatialen Aufgaben nachweisen ([102], [16], [29], [88]). Ein Vergleich des Ausmaßes der Hirnatrophie mittels MRT im Bereich des medialen Temporallappensystems, einem essentiellen Subsystem für die Informationsverarbeitung und -speicherung, ergab bei Patienten mit einer DLB im Vergleich zu Patienten mit AD eine geringere Atrophie des Hippocampus ([112], [15]) bei vergleichbarer Gesamthirnatrophie sowie einen geringeren hippocampalen neuronalen Zellverlust [53]. Ein relativ erhaltener temporaler Glucosemetabolismus bei der DLB wäre somit konsistent mit den geschilderten neuropathologischen Eigenheiten und der klinischen Präsentation des



dementiellen Syndroms im Initialstadium der DLB. In Übereinstimmung hierzu konnte eine Studie, welche mittels  $^{99m}\text{Tc}$ -HMPAO-SPET Unterschiede im regionalen cerebralen Blutfluss zwischen der DLB und der AD zur Darstellung brachte, für die Demenz mit Lewy -Körperchen parietookzipitale Defizite nachweisen, während sich kein Anhalt für eine temporale Hypoperfusion ergab [38]. Eine weitere SPET-Studie bestätigte die parietookzipitale Minderdurchblutung der DLB-Patienten und konnte ausschließlich bei den AD-Patienten zusätzliche temporale Defizite nachweisen [19]. Das Fehlen eines signifikanten temporalen Hypometabolismus unserer Untersuchungsreihe könnte nicht zuletzt durch die Auswahl unserer DLB- Patienten bedingt sein, welche zum überwiegenden Teil an einer Bewegungsstörung im Sinne eines Parkinson-Syndroms litten und lediglich diskrete kognitive Beeinträchtigungen darboten. Insbesondere ließen sich in der neuropsychologischen Untersuchung keine aphasische Komponente oder massive Störungen des Kurzzeitgedächtnisses als Marker einer Temporallappendysfunktion nachweisen.

Von besonderer Bedeutung scheint der bei der DLB in PET-Studien mehrfach nachgewiesene charakteristische okzipitale Hypometabolismus insbesondere des primär visuellen Kortex und visueller Assoziationsareale zu sein ([2], [90], [82], [61], [45]), welcher sich auch in unserer Untersuchungsreihe nachweisen ließ und eine Möglichkeit zur antemortalen Diskrimination zwischen der DLB und der AD eröffnet, da bei letzterer ein okzipitaler Hypometabolismus nicht beschrieben wurde. Übereinstimmend hierzu wiesen Untersuchungen zum Verteilungsmuster des regionalen cerebralen Blutflusses mittels SPECT eine Hypoperfusion des Okzipitallappens bei Patienten mit DLB nach, die bei Alzheimer-Patienten nicht auftrat ([19], [38]). Interessant ist in diesem Zusammenhang die Beobachtung, dass auch beim M. Parkinson [34] und insbesondere beim M. Parkinson mit Demenz (PDD) [121] ein okzipitaler Glucosehypometabolismus sowie eine Reduktion der cerebralen Blutflussrate nachgewiesen werden konnte. Wie bereits angesprochen lässt sich der M. Parkinson mit Demenz (PDD) lediglich durch das zeitliche Auftreten der kognitiven Beeinträchtigung frühestens 12 Monate nach Einsetzen der extrapyramidal-motorischen Symptome von der DLB unterscheiden. Eine Reduktion des cerebralen Glucosestoffwechsels sowie des Blutflusses innerhalb okzipitaler Hirnareale könnte somit als metabolisches Charakteristikum von Erkrankungen mit

einem Parkinson-Syndrom verstanden werden. Klinisch könnten die okzipitalen Veränderungen in Regionen der visuellen Verarbeitung visuospatiale Defizite und visuelle Halluzinationen nach sich ziehen, die bei DLB [95], PDD [88] und PD ([47], [25]) häufig auftreten und sich auch in unserer Untersuchungsreihe nachweisen ließen. Der Entstehungsmechanismus des okzipitalen Hypometabolismus ist bislang noch ungeklärt, es bestehen allenfalls Vermutungen und Theorien, welche im folgenden Abschnitt näher erörtert werden.

#### **1.13.4 Theorien zum Entstehungsmechanismus des okzipitalen Hypometabolismus**

Die Beobachtung eines charakteristischen okzipitalen Hypometabolismus bei der Demenz mit Lewy-Körperchen zog die Frage nach dessen pathophysiologischer und neurobiologischer Grundlage nach sich. Wie bereits angesprochen konnte ein Zusammenhang zwischen dem okzipitalen Hypometabolismus und dem Auftreten kortikaler Lewy Bodies nicht nachgewiesen werden, da die Dichte der kortikalen Lewy Bodies sowie die Immunreaktivität mit  $\alpha$ -Synuclein im Okzipitallappen am geringsten ausgeprägt ist ([63], [48]).

Ein Erklärungsmodell für das Auftreten eines okzipitalen Hypometabolismus könnte eine nigrostriatale Dysfunktion darstellen, welche ein gemeinsames Merkmal der DLB, PDD und PD darstellt. Grund zu dieser Annahme waren Studienergebnisse, welche eine positive Korrelation zwischen motorischen Defiziten von Parkinson-Patienten und einer Reduktion des okzipitalen Glucosestoffwechsels erbringen konnten [12]. Demgegenüber stehen Studienergebnisse, welche keine Korrelation des okzipitalen Hypometabolismus mit dem Auftreten von Parkinson-Symptomen bei der DLB nachweisen konnten [62]. Allerdings bestehen beim M. Parkinson bereits Anzeichen einer signifikanten nigrostriatalen Degeneration bevor klinisch manifeste extrapyramidalmotorische Symptome auftreten [81], so dass die Entstehung eines okzipitalen Hypometabolismus aufgrund einer nigrostriatalen Dysfunktion auch bei noch fehlender motorischer Parkinson-Symptomatik denkbar wäre. Eine Verbindung zwischen okzipitalem Hypometabolismus und nigrostriataler Dysfunktion kann demnach nicht ausgeschlossen werden.

Eine weitere Erklärungsmöglichkeit beschäftigte sich mit einem bei Parkinson-Patienten nachgewiesenen dopaminergen Defizit in der Retina, dem Corpus geniculatum laterale und dem visuellen Kortex, welche bei verschiedenen

Erkrankungen mit einem Parkinson-Syndrom zum okzipitalen Hypometabolismus beitragen könnte ([51], [72]). Aufgrund der bilateralen retinalen Projektionen zum Okzipitallappen wäre bei einer Retinopathie eine symmetrische Reduktion des okzipitalen Glucosestoffwechsels zu erwarten. Die Tatsache, dass der okzipitale Hypometabolismus mit einer Hemisphärenasymmetrie korreliert, macht daher eine alleinige retinale Ursache des okzipitalen Hypometabolismus eher unwahrscheinlich [12].

Die dritte Theorie hinsichtlich des okzipitalen Hypometabolismus bezieht sich auf das bereits mehrfach erwähnte extensive cholinerge Defizit bei DLB [92], PDD [11] und PD [18], welches das Ausmaß des cholinergen Verlustes bei der Alzheimer-Demenz übertrifft und hauptsächlich durch eine ausgeprägte Degeneration des NBM bedingt ist. Da der okzipitale Kortex weniger cholinerge Projektionen vom NBM erhält als andere kortikale Regionen [73], ist er durch die ausgeprägte Unterbrechung cholinergischer Afferenzen schwerer betroffen als die übrigen Hirnareale. Als vierte wenngleich bislang vage Erklärungsmöglichkeit wurden spongiforme Veränderungen der weißen Substanz im Okzipitallappen diskutiert, welche bei der DLB auftreten und möglicherweise eine Unterbrechung okzipitaler Projektionen mit nachfolgendem okzipitalen Hypometabolismus auslösen könnten [55].

## **1.14 Ergebnisse der neuropsychologischen Untersuchung**

### **1.14.1 Kognitive Symptome der Demenz mit Lewy Bodies**

Neuropsychologisch ausgerichtete Studien, welche den für die Diagnosestellung der DLB geforderten kognitiven Abbau näher zu charakterisieren suchten, wiesen für Patienten mit einer DLB eine globale dementielle Beeinträchtigung mit Defiziten der Gedächtnisfunktionen, der Aufmerksamkeit, der Sprache, der Psychomotorik sowie exekutiver Fähigkeiten mit einer auffallend schwerwiegenden Beeinträchtigung visuospatialer und visuokonstruktiver Fertigkeiten nach ([102], [68]). Visuokonstruktive [1] und psychomotorische Defizite waren bei der DLB ausgeprägter als bei AD-Patienten, hingegen wurde in zahlreichen Studien über eine mildere Beeinträchtigung der Gedächtnisfunktionen bei Patienten mit einer DLB im Vergleich zu AD-Patienten berichtet ([88][102][68]). Wie bereits eingangs erwähnt sind die nachgewiesenen neuropsychologischen Defizite der DLB konsistent mit einer Kombination aus gleichzeitig kortikaler und subkortikaler Hirnschädigung, so

dass die Demenz mit Lewy-Körperchen sowohl Merkmale kortikaler als auch subkortikaler Demenzen aufweist [102]. Als Zeichen einer kortikalen Beeinträchtigung gelten schwerwiegende Gedächtnisdefizite, beeinträchtigte Sprache, gestörte Exekutivfunktionen und visuospatiale Defizite, während beeinträchtigte Lernfähigkeit, Aufmerksamkeitsdefizite, psychomotorische Störungen und visuokonstruktive Schwächen eher als Merkmale einer subkortikalen Demenz gewertet werden [25].

#### **1.14.2 Beeinträchtigung von Gedächtnis und Sprache**

Beeinträchtigungen im Bereich der Sprachproduktion, der Benennensleistung, des semantischen Gedächtnisses, des sofortigen und verzögerten Abrufes sowie dem Wiedererkennen von neu gelerntem Material lassen sich durch die Subtests „Verbale Flüssigkeit“, den „Boston Naming Test“, „Lernen einer Wortliste“, „Freies Abrufen der Wortliste mit Verzögerung“ sowie „Wiedererkennen der gelernten Wörter“ der CERAD-Testbatterie erfassen, welche im Methodikteil beschrieben wurden. Die Patienten mit DLB wiesen in allen genannten Subtests signifikant niedrigere Scores auf als die Kontrollprobanden und zeigten sich somit in den Teilbereichen der Sprache und der Gedächtnisfunktionen als deutlich beeinträchtigt. Hierbei ist zu betonen, dass die Leistungen der Kontrollprobanden keine nennenswerten Abweichungen von der in Ausbildungsjahren und Alter vergleichbaren CERAD-Normstichprobe aufwiesen.

Eine Beeinträchtigung der Sprache und der Gedächtnisfunktion stimmt mit den Ergebnissen bisheriger Studien überein, welche nicht nur bei der AD sondern auch bei der DLB Störungen von Sprache und Gedächtnis als Ausdruck einer kortikalen Dysfunktion erbringen konnten ([68][102]). Auffallend war in unserer Untersuchung eine relativ milde Beeinträchtigung der Benennensleistung im „Boston Naming Test“ (DLB:  $10.8 \pm 2.7$ ; Kontrollen:  $14.5 \pm 0.7$ ) bei einem ausgeprägten Defizit im Subtest „Verbale Flüssigkeit“ (DLB:  $10.6 \pm 3.7$ ; Kontrollen:  $20.6 \pm 4.5$ ). Dies lässt sich mit der Feststellung vereinbaren, dass eine amnestische Aphasie mit Schwierigkeiten bei der Objektbenennung bereits im frühen Stadium der Alzheimer-Demenz vorhanden ist [25], während eine beeinträchtigte Wortflüssigkeit als charakteristisch für subkortikale Demenzformen beschrieben wird [46] und bei der DLB vor dem Auftreten einer schwerwiegenden aphasischen Komponente beobachtet werden kann. Außerdem fiel den in allen Teilbereichen des Aufgabenkomplexes „Lernen einer

Wortliste“ signifikant beeinträchtigten Patienten mit DLB der Subtest „Wiedererkennen der gelernten Wörter“ am leichtesten, während Patienten mit einer AD von einer Präsentation zuvor gelernter Informationen im Wiedererkennungsformat nicht merklich profitieren [102].

Diese Auffälligkeiten in unserer Untersuchungsreihe und die bereits erwähnte Tatsache, dass Strukturen der Gedächtniskonsolidierung und Speicherung wie Hippocampus und mediales Temporallappensystem bei der DLB weniger schwer geschädigt sind als bei der AD [53], legen die Vermutung nahe, dass der bei beiden Demenzformen beobachteten Gedächtnisstörung verschiedene Ursachen zugrunde liegen. Durch strukturelle Schädigung der für die Gedächtniskonsolidierung notwendigen hippocampo–neokortikalen Schwingkreise ist bei der AD die Enkodierung der Gedächtnisinhalte gestört, was zu defizitärer Speicherung und rapidem Zerfall der dargebotenen Information führt [25]. Bei Patienten mit DLB ist die Fähigkeit zur Enkodierung und Speicherung relativ erhalten, während sie ein auffallendes Defizit beim Auffinden zuvor erfolgreich abgespeicherter Informationen entwickeln [76], hierbei jedoch im Gegensatz zu AD-Patienten von Gedächtnisstützen und Wiedererkennungshilfen (so genannten „cue’s“) profitieren. Schwierigkeiten beim Abrufen enkodierter Information werden auch bei anderen die Basalganglien betreffenden Erkrankungen beobachtet und daher einer schwerwiegenden Reduktion dopaminerger Projektionen zum Striatum und einhergehender striataler Dysfunktion zugeschrieben [102].

### **1.14.3 Beeinträchtigung visuospatialer und visuokonstruktiver Funktionen**

Eine schwerwiegende, zum kognitiven Gesamtstatus disproportionale Störung der Patienten mit DLB hinsichtlich visuospatialer und visuokonstruktiver Funktionen, welche sich mit dem Uhrentest nach Shulman sowie den Subtests „Konstruktive Praxis“ und „Konstruktive Praxis – Abruf“ der CERAD erfassen lässt, wurde mehrfach in der Literatur beschrieben ([1][46][88][21]). Bestätigend hierzu erzielten die DLB-Patienten unserer Untersuchungsreihe im Vergleich zu den unbeeinträchtigten Kontrollen im Uhrentest nach Shulman einen als pathologisch zu bewertenden durchschnittlichen Score von 3.61, welcher als deutliches Zeichen einer visuell-räumlichen Desorganisation zu werten ist. Auch in den Subtests „Konstruktive Praxis“ und „Konstruktive Praxis – Abruf“ ergab sich ein signifikant schlechteres Abschneiden der Patienten mit DLB. Beeinträchtigt war somit sowohl

das Abzeichnen der dargebotenen Figuren als auch das Erinnern derselben. Allerdings wird die Interpretation dieser Ergebnisse durch die motorische Beeinträchtigung der Patienten mit DLB im Sinne des begleitenden Parkinson-Syndroms erschwert, welches durch die bestehenden Schwächen in Feinmotorik und Koordination möglicherweise zu einer Verzerrung der tatsächlich vorhandenen visuokonstruktiven Leistungsmöglichkeit führen könnte.

Einschränkend hierzu gilt jedoch zu bemerken, dass Patienten mit DLB auch in neuropsychologischen Testverfahren ohne Einbezug motorischer Fertigkeiten auffallende Schwierigkeiten beim Bearbeiten von dargebotenem Bildmaterial aufweisen. Das bestehende semantische Defizit scheint demnach für Bilder stärker ausgeprägt zu sein als für Wortmaterial. Vermutet wird hierbei eine Kombination aus semantischem und visuoperzeptivem Defizit [68].

Der Vorgang der Visuoperzeption erfolgt in der primären Sehrinde des Okzipitallappens, welche die Area 17 nach Brodman einnimmt und für die interpretationsfreie Bewusstwerdung der visuellen Impulse aus der Retina zuständig ist. Ein erkennendes Zuordnen des visuell Wahrgenommenen findet in der sekundären Sehrinde (Areae 18 und 19 nach Brodman) statt, welche ihre Afferenzen vornehmlich aus der primären Sehrinde erhält und für die integrative Verarbeitung und das sinnvolle Weitergeben der sensorischen Informationen an andere Kortexareale zuständig ist. Unsere PET-Untersuchungen konnten sowohl in der primären Sehrinde (BA 17) als auch in der sekundären Sehrinde (BA 18) des Okzipitallappens einen signifikanten Hypometabolismus nachweisen, welcher sich mit Störungen in der visuellen Wahrnehmung, Verarbeitung und Integration vereinbaren lässt.

Die Fähigkeit zur Visuokonstruktion erfordert neben einer intakten Wahrnehmung, Verarbeitung und Weitergabe visueller Sinneseindrücke auch deren räumliche Organisation, welche in Bereichen des hinteren Parietallappens angesiedelt wird. Insbesondere rechtsseitige Läsionen im hinteren Parietallappen führen häufig zu gravierenden Störungen der räumlichen Verarbeitung. Tatsächlich konnten unsere PET-Ergebnisse einen signifikanten Hypometabolismus im Bereich des rechten hinteren Parietallappens (BA 7, BA 40) erbringen.

#### **1.14.4 Störungen frontal generierter Funktionen**

Eine mögliche Dysfunktion des präfrontalen Kortex im Sinne einer Störung exekutiver Funktionen und motorischer Programme kann durch Anwendung der im Methodikteil beschriebenen Frontal Assessment Battery nachgewiesen werden. Hierbei wiesen die DLB-Patienten im Vergleich mit den Kontrollprobanden einen signifikant niedrigeren Gesamtscore auf und zeigten sich somit im Bereich des abstrakten Denkens, der mentalen Flexibilität, der motorischen Planung, der Empfindlichkeit gegenüber Unterbrechungen, der inhibitorischen Selbstkontrolle und der Autonomie gegenüber externen Stimuli beeinträchtigt. Defizite dieser Art treten meist recht früh im Krankheitsverlauf der DLB auf [76] und werden im Hinblick auf das zugrunde liegende neuronale Substrat auch als fronto- subkortikale Störungen bezeichnet, da es hierbei zu neuronalen Aktivitätsänderungen in kortiko-striato-pallido-subthalamo-thalamo-kortikaler Schaltkreise kommt. Als ursächlich für die Beeinträchtigung exekutiver und motorischer Funktionen wird eine Störung aufgrund dopaminerger Verarmung im dorsolateralen präfrontalen Schaltkreis angesehen, der von der Konvexität des Frontallappens über Caudatum, Globus pallidus, Substantia nigra und Thalamus zurück zum Frontallappen zieht [117]. Der in unseren PET-Studien nachgewiesene Hypometabolismus in Hirnarealen des präfrontalen Kortex (BA 9, 10, 46) ließe sich somit mit einer Störung exekutiver Funktionen der Patienten mit DLB vereinbaren und könnte eine primär subkortikale Pathologie durch Degeneration dopaminerger Zellverbände widerspiegeln.

#### **1.14.5 Psychiatrische Begleitsymptome der Demenz mit Lewy – Bodies**

Neben den bislang geschilderten kognitiven Symptomen kommt es im Verlauf der DLB häufig zur Ausbildung psychiatrischer Begleitsymptome. Beschrieben wurde hierbei das Auftreten von visuellen und akustischen Halluzinationen, Wahn, Depression, Angst und Agitiertheit [67]. Besonderer Bedeutung scheint insbesondere den visuellen Halluzinationen zuzukommen, da sie als einziges psychotisches Symptom eine diagnostische Abgrenzungsmöglichkeit gegenüber einer AD oder einer vaskulären Demenz eröffnen könnten [76]. Häufig sind die erlebten visuellen Halluzinationen mit einer paranoiden Wahnsymptomatik verbunden, weswegen eine beobachtete Wahnsymptomatik bei der Diagnostik einer DLB ebenfalls hilfreich sein kann [76]. Störungen der Stimmung und Gemütslage, insbesondere im Sinne einer Depression, werden bei Demenzen mit subkortikaler Beteiligung häufiger

beobachtet als bei rein kortikalen Demenzformen [25]. Verhaltensstörungen dementer Patienten, namentlich Wahnvorstellungen, Halluzinationen, Erregtheit, Depression, Angst, Euphorie, Apathie, Enthemmung, Reizbarkeit, abnormes motorisches Verhalten, Schlaf - und Essstörungen, werden durch das „Neuropsychiatric Inventory“ (NPI) erfasst. Hierbei sind bei Fehlen definierter Cut-off Werte zur Diagnosestellung positive Scores in den Bereichen Wahn, Halluzinationen, Erregung, Euphorie, Apathie und abweichendes motorisches Verhalten generell als Abnormalitäten zu werten [27].

In unserer Untersuchungsreihe erzielten die Patienten mit DLB einen signifikant höheren Gesamtscore als die Kontrollprobanden und waren somit psychiatrisch auffällig. Bei Vergleich der einzelnen Items zeigte sich jedoch nur im Teilbereich der Halluzinationen ein signifikanter Unterschied im Sinne eines nur bei den DLB - Patienten vorhandenen positiven Score. Als pathologisch sind nach obiger Definition des NPI auch die Scores der DLB-Patienten in den Bereichen Wahn, Erregung, Euphorie, Apathie und abweichendes motorisches Verhalten zu bewerten.

Ein vorliegendes depressives Syndrom wurde mittels der Montgomery-Asberg-Depression-Rating-Scale (MADRS) evaluiert, hierbei erzielten die Patienten mit DLB im Vergleich zu den unbeeinträchtigten Kontrollen einen signifikant höheren Gesamtscore mit Zuordnung zu einer leichten bis mittelgradig ausgeprägten depressiven Symptomatik.

In den nachfolgenden Abschnitten schließt sich angesichts der diagnostischen Bedeutsamkeit für die Demenz mit Lewy-Körperchen eine ausführlichere Diskussion der psychiatrischen Begleitsymptome visuelle Halluzinationen, Wahn und Depression an.

#### **1.14.6 Halluzinationen als Begleitsymptom der Demenz mit Lewy - Körperchen**

Wiederkehrende visuelle Halluzinationen gelten neben kognitiven Fluktuationen und motorischen Parkinson-Symptomen als eines der drei klinischen Kernsymptome, welche neben dem obligaten kognitiven Abbau für die weitere Einteilung in eine wahrscheinliche oder mögliche DLB herangezogen werden [76]. Prävalenzraten für das Auftreten visueller Halluzinationen schwanken zwischen 13.3% bis 80% mit einer niedrigeren Prävalenz im neurologischen (27.1%) als im psychiatrischen (63.5%) Patientengut. Visuelle Halluzinationen kommen bei der DLB häufiger vor



als bei der AD und sind meist äußerst detailreich. Die häufigsten Themeninhalte sind Menschen, Tiere, unbelebte Gegenstände, Kinder und Insekten [4]. Auch abstrakte Wahrnehmungen, wie Schriftzeichen an der Decke, sind nicht ungewöhnlich. Es besteht oft eine Einsicht in die Irrealität des optischen Eindrucks [75]. Studienergebnisse erbrachten den Anhalt, dass das Vorliegen kortikaler Lewy Bodies bei einer Demenz unabhängig vom Grad des kognitiven Abbaus mit schwereren Halluzinationen und einer wahrscheinlicheren Persistenz der Symptomatik einhergeht. Schwaches Augenlicht, welches bei älteren Patienten mit dem Auftreten visueller Halluzinationen verbunden zu sein scheint, trägt zwar zur Schwere der fälschlichen Sinneseindrücke, nicht aber zu deren Persistenz bei [78].

In unserer Untersuchungsreihe wiesen 12 von 18 DLB Patienten (66.7 %) das diagnostische Kriterium wiederkehrender, betont detailreicher Halluzinationen auf, wobei prozentuale Angaben bei unserer kleinen Stichprobe mit Vorsicht zu interpretieren sind. Geschildert wurden optische Halluzinationen in Form von schwarz gekleideten Gestalten, verstorbenen Bekannten, befreundeten Personen oder Verwandten, welche zum Zeitpunkt der Halluzinationen definitiv nicht zugegen waren. Auch berichteten die Patienten über die Wahrnehmung von stummen Kindern, Dieben in der Wohnung, Köpfen von Tieren am Bettrand, auftauchenden und verblassenden Schriftzeichen an der Wand, Insekten, Schlangen und schwarz gekleideten Liliputanern aus dem Zirkus. Die Emotionen unserer Patienten gegenüber diesen Trugwahrnehmungen, für die größtenteils Einsicht bestand, variierten, wie auch in der Literatur beschrieben [76] zwischen Angst, Belustigung und Gleichgültigkeit.

Aufgrund der Beobachtung, dass halluzinierende Patienten mit DLB unter einer größeren cholinergen Verarmung des Neokortex und einer niedrigeren Enzymaktivität der Acetylcholinesterase leiden als nicht-halluzinierende Patienten, wurde ein cholinerges Ungleichgewicht als neurochemische Grundlage der visuellen Halluzinationen postuliert ([5], [95]). Die Vorstellung einer cholinergen Dysfunktion wurde durch Studienergebnisse gestützt, die ein Ansprechen der visuellen Halluzinationen auf eine Therapie mit Cholinesterase-Hemmern bei der DLB belegen konnten [5]. Ergänzt wurde diese Annahme durch die Theorie einer „dopaminergen-cholinergen Imbalance“ als möglichen Auslöser der Symptomatik, gestützt durch die Feststellung, dass Parkinson-Patienten bei identisch niedriger Aktivität der kortikalen Acetylcholinesterase jedoch insgesamt niedrigeren

Dopaminspiegel als die DLB-Patienten häufig keine visuellen Halluzinationen aufweisen. In Übereinstimmung hierzu wurde in einigen Studien über eine Verbindung zwischen dopaminerger Medikation mit nachfolgendem Anstieg cerebraler Dopaminspiegel bei Parkinson-Patienten und dem Auftreten visueller Halluzinationen berichtet [93].

Aufgrund des im FDG-PET-Ergebnisteil geschilderten vermuteten Zusammenhangs zwischen cholinergem Neuronenverlust im NBM mit bevorzugtem Befall des Okzipitallappens aufgrund bereits geringerer cholinergischer Projektionen [73], wurde der bei der DLB beobachtete okzipitale Glucosehypometabolismus als mögliches metabolisches Korrelat der visuellen Halluzinationen diskutiert. Notwendig für die Entstehung visueller Halluzinationen scheint zum einen ein Hypometabolismus im primären visuellen Kortex (BA 17) zu sein, welcher allerdings auch bei nicht-halluzinierenden Patienten beobachtet wird und somit nicht alleine ausschlaggebend für die entstehende Symptomatik sein kann. Metabolische Unterschiede zwischen halluzinierenden und nicht-halluzinierenden Patienten mit DLB wurden in posterioren temporalen und parietalen Arealen der rechten Hemisphäre beschrieben, in denen die halluzinierende Gruppe einen deutlich mildereren Hypometabolismus aufwies als die Gruppe der nicht-halluzinierenden Patienten. Somit liegt die Vermutung nahe, dass ein Hypometabolismus im primären visuellen Kortex in Kombination mit einem relativ erhaltenen Metabolismus in rechten temporoparietalen Assoziationsarealen das Auftreten visueller Halluzinationen bei DLB begünstigen könnte. Diskutiert wird hierbei eine pathologische Aktivitätssteigerung der visuellen Repräsentation, welche im sensorischen Assoziationskortex gespeichert ist und durch Läsionen im primär visuellen Kortex eine pathologische Enthemmung erfahren könnte [61]. Übereinstimmend hierzu konnten wir in unserer FDG-PET-Untersuchungsreihe sowohl den notwendigen Hypometabolismus in der primären Sehrinde (BA 17) als auch eine relative Aussparung vor allem temporaler Assoziationsareale nachweisen.

#### **1.14.7 Wahn bei der Demenz mit Lewy – Körperchen**

Die Prävalenzrate für das Auftreten eines systematisierten Wahns bei der Demenz mit Lewy-Körperchen wird zwischen 30- 60% angegeben [113]. Die Wahnhalte basieren meist auf erinnerten Halluzinationen und sind oft paranoider Ausprägung. Die Ausgestaltung des Wahnkonstrukts ist sehr gefestigt, komplex und bizarr

anmutend im Vergleich zu den meist profanen und vage ausgebildeten Verfolgungsideen der AD-Patienten [76]. Hinsichtlich der Häufigkeit dieses Begleitsymptoms soll es jedoch zwischen den beiden Demenzformen keine wesentlichen Unterschiede geben [67].

In unserer Untersuchungsreihe ergaben sich im Item „Wahn“ des NPI keine signifikanten Unterschiede zwischen den DLB- Patienten und den Kontrollen. Dies mag einerseits am relativ kleinen Umfang unserer Stichprobe liegen, andererseits vermutlich auch an der Tatsache, dass das Vorliegen eines systematisierten Wahns meist zu stationären Krankenhausaufenthalten in psychiatrischen Einrichtungen führt. Unser hauptsächlich ambulant rekrutiertes Patientenkollektiv lebte bei oftmals diskreter kognitiver Beeinträchtigung und größtenteils erhaltenen Fähigkeiten zu selbstständiger Versorgung zuhause, so dass sich Patienten mit ausgeprägter psychotischer Begleitsymptomatik unserer Stichprobe entzogen.

Ein gefestigtes systematisiertes Wahnkonstrukt konnten wir nur bei einer Patientin im NPI erheben, tatsächlich entstand hierbei das Wahngefüge aus zuvor halluzinierten Inhalten in Form von „sie überwachenden schwarzen Gestalten“.

Auch für die Entstehung von Wahnvorstellungen wird eine cholinerge Dysfunktion als auslösende Ursache angenommen. Studien zur Bildgebung und Neuropathologie konnten einen Zusammenhang zwischen dem Auftreten diverser Psychosen und der Veränderung der neuronalen Zellzahl, der Zellfunktion sowie der Zellaktivität im Cingulum herstellen. Diese Beobachtungen ließen das Cingulum daher als für die Genese psychotischer Symptome wichtige Struktur erscheinen. Weiterführende Untersuchungen auf diesem Gebiet erbrachten den Nachweis hochregulierter muskarinerg M2-Rezeptoren im anterioren Cingulum, welche präsynaptisch sowohl an cholinergen als auch an nicht-cholinergen Nervenendigungen lokalisiert sind und eine Rolle als negative Autorezeptoren zur Kontrolle der Acetylcholin-Freisetzung spielen. Eine erhöhte Anzahl dieser Rezeptoren könnte daher einen Kompensationsmechanismus auf die entstehende cholinerge Verarmung bei der DLB widerspiegeln, um die cholinerge Versorgung überlebender Nervenendigungen gewährleisten zu können [113]. Die Daten unserer PET- Untersuchungen lieferten ein signifikantes Defizit geringer Ausdehnung im Gyrus cinguli (BA 24), was letztlich mit der äußerst diskreten psychotischen Symptomatik unserer Patienten zu vereinbaren ist.

### **1.14.8 Depression bei der Demenz mit Lewy – Körperchen**

Wie bereits erwähnt kommt es im Verlauf von Demenzen mit subkortikaler Beteiligung häufig zu Verstimmungen und depressiver Symptomatik [25]. In unserer Untersuchungsreihe ergab sich zwar in der MADRS ein signifikanter Unterschied zwischen den DLB-Patienten und den Kontrollen hinsichtlich der Ausprägung depressiver Symptome, ein Stadium einer majore Depression mit Behandlungsbedürftigkeit lag jedoch bei keinem der Patienten mit DLB vor, was jedoch auch den oben geschilderten Aufnahmebedingungen in das Patientenkollektiv zuzuschreiben ist. Das Vorliegen einer manifesten schweren Depression stellte ein Ausschlusskriterium für Patienten mit DLB dar, da Menschen mit einer Depression des höheren Lebensalters einen ausgedehnten, diffusen AD-ähnlichen cerebralen Glucosehypometabolismus aufweisen können [20], was eine Interpretation unserer PET-Daten sichtlich erschwert hätte.

Neben der zu vermutenden reaktiven Komponente einer depressiven Symptomatik bei anfänglich noch gegebener Einsicht in vorliegende kognitive Defizite und spürbarem Verlust einer eigenständigen Lebensführung existieren zusätzlich metabolische Korrelate, welche die eintretenden emotionalen Störungen dementer Patienten erklären könnten. Die monoaminerge Hypothese der Depression lässt einen Zusammenhang zwischen dem Untergang noradrenerger Zellgruppen und der Entwicklung einer Depression vermuten. Dieser Annahme lag die Beobachtung zugrunde, dass ein noradrenerges Defizit, welches bei der DLB durch neuronalen Zelluntergang im Locus coeruleus gegeben ist, bei dementen Patienten mit einer begleitenden Depression stärker ausgeprägt ist [23].

Eine bestehende depressive Symptomatik wird bei Erkrankungen mit subkortikaler Beteiligung oftmals durch den allgemeinen Eindruck von Apathie und Antriebsminderung verstärkt, welcher sich durch Störungen im anterioren cingulären Schaltkreis (Limbisches System - Nucleus accumbens – Pallidum – Substantia nigra – Thalamus – Gyrus cinguli anterior) ausbilden kann. Unterbrechung der Projektionen führen zum Syndrom des medialen Frontalhirns und anteriorem Cingulum mit Reduktion des psychomotorischen Antriebs und Apathie [117].

Nicht zuletzt kann der Eindruck einer depressiven Stimmungslage auch durch Defizite des präfrontalen Kortex entstehen, welche ebenfalls eine Minderung des psychomotorischen Antriebs und eine deutliche Verlangsamung betroffener Patienten nach sich ziehen. In unseren PET-Untersuchungen konnten wir

übereinstimmend hierzu eine signifikante bilaterale Reduktion des Glucosemetabolismus in Arealen der präfrontalen Rinde nachweisen (BA 9, 46)

## 5. Zusammenfassung

Die funktionelle Bildgebung mittels FDG-PET zur Erfassung des cerebralen Glucosestoffwechsels *in vivo* birgt das Potential einer frühzeitigen antemortalen Diskriminationsmöglichkeit unterschiedlicher degenerativer Demenzen, deren Diagnose klinisch oftmals durch Überlappung motorischer, kognitiver und psychiatrischer Symptome erschwert wird. Eine gezielte diagnostische Zuordnung im klinischen Frühstadium mit gegebener Möglichkeit zu Neuroprotektion und Verzögerung des kognitiven Abbaus ist insbesondere bei der Demenz mit Lewy-Körperchen von Bedeutung, da Therapievorsuche mit Cholinesteraseinhibitoren der II. Generation ermutigende Ergebnisse bezüglich der kognitiven, psychiatrischen und neurologischen Symptome bei dieser Form der degenerativen Demenz erbracht haben. Studien mittels FDG-PET konnten bei der DLB einen der Alzheimer-Demenz ähnelnden diffusen cerebralen Hypometabolismus mit Abfall des Glucosestoffwechsels in den Assoziationscortices unter relativer Aussparung des somatomotorischen Kortex nachweisen. Zusätzlich wurde über einen charakteristischen okzipitalen Hypometabolismus insbesondere im Bereich des primär visuellen Kortex (BA 17) und der sekundären Sehrinde (BA 18/19) berichtet. Neuropsychologisch wurde ein globales dementielles Syndrom mit auffallend schwerwiegender Beeinträchtigung visuospatialer und visuokonstruktiver Fähigkeiten beschrieben. Neben der kognitiven Symptomatik kommt es im Verlauf der DLB häufig zur Ausbildung psychiatrischer Begleitsymptome. Beschrieben wurde hierbei das Auftreten von visuellen und akustischen Halluzinationen, Wahn, Depression, Angst und Agitiertheit.

Ziel dieser Arbeit war die Klärung der Fragen, ob sich bei der DLB ein eigenständiges Ruhestoffwechsellmuster charakterisieren lässt und inwiefern sich Patienten mit einer DLB in neuropsychologischen Testverfahren von einem gesunden Kontrollkollektiv höheren Alters unterscheiden. Darüber hinaus sollte ein Versuch unternommen werden, zwischen metabolischen Veränderungen und neuropsychologischen Defiziten einen Zusammenhang herzustellen. Hierzu erhielten 18 DLB-Patienten und 16 alterskorrelierte gesunde Kontrollprobanden eine Bildgebung mittels [<sup>18</sup>F]-FDG-PET und wurden einem eingehenden neuropsychologischen Testverfahren unterzogen. Zur Erfassung des kognitiven Status kamen die CERAD-Testbatterie einschließlich des Mini-Mental-

Status-Test nach Folstein, der Uhren-Test nach Shulman, die Frontal Assessment Battery (FAB) und das Clinical Dementia Rating (CDR) nach Hughes zur Anwendung. Psychiatrische Symptome wurden mit dem Neuropsychiatric Inventory (NPI) nach Cummings und der Montgomery Asberg Depression Rating Scale (MADRS) evaluiert. Anschließend erfolgte eine statistische Analyse auf signifikante cerebral-metabolische und neuropsychologische Gruppenunterschiede mit einem festgesetzten Signifikanzniveau von  $\alpha = 0.05$  ( $p < 0.05$ ).

Im Vergleich zu den Kontrollprobanden wiesen die DLB-Patienten einen signifikanten annähernd symmetrischen bilateralen parietookzipitalen Hypometabolismus mit Ausbreitung in das posteriore Cingulum und frontaler Beteiligung auf. Auch in unserer Untersuchungsreihe ließ sich der charakteristische okzipitale Hypometabolismus unter Einschluss visuell assoziierter Areale erbringen (BA 17, 18).

Die DLB-Patienten wiesen in allen Teilbereichen des neuropsychologischen Testverfahrens signifikant niedrigere Scores auf als die Kontrollprobanden. Es zeigte sich ein globales dementielles Syndrom mit Defiziten im Bereich der Sprache, der Psychomotorik sowie der exekutiven Fähigkeiten mit einer auffallend schwerwiegenden Beeinträchtigung visuospatialer und visuokonstruktiver Fertigkeiten. Hinsichtlich der psychiatrischen Begleitsymptome erreichte allein das Auftreten visueller Halluzinationen statistische Signifikanz.

Die Beobachtung, dass der beschriebene okzipitale Hypometabolismus auch bei M. Parkinson und bei M. Parkinson mit Demenz nachgewiesen werden kann, lässt eine weiter gefasste Interpretation des okzipitalen Hypometabolismus als Charakteristikum des Parkinsonismus zu. Eine Unterscheidung zwischen der Alzheimer-Demenz und Parkinson-assoziierten Erkrankungen könnte auf dieser Grundlage möglich sein. Das metabolische Korrelat der visuospatialen und visuokonstruktiven Defizite stellt vermutlich der in unserer Untersuchungsreihe nachgewiesene parietookzipitale Hypometabolismus dar, welcher neurochemisch mit einer cholinergen Minderversorgung dieser Areale in Zusammenhang zu stehen scheint. Darüber hinaus liegt die Annahme einer Verbindung zwischen dem nachgewiesenen okzipitalen Hypometabolismus in der primären Sehrinde (BA 17) sowie visuell-assoziierten Arealen (BA 18) und dem Auftreten visueller

Halluzinationen nahe. Als Grundlage der bei der DLB häufig beobachteten psychiatrischen Begleitsymptomatik werden cholinerge und noradrenerge Transmittersysteme sowie Defizite im Bereich des Gyrus cinguli und des präfrontalen Kortex diskutiert, welche auch in unseren PET-Untersuchungen zur Darstellung kamen (BA 24, 46, 9)



## 6. Literaturverzeichnis

- [1] Ala, T.A., Hughes, L.F., Kyrouac, G.A., Ghobrial, M.W., Elble, R.J. Pentagon copying is more impaired in dementia with Lewy bodies than in Alzheimer's disease. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 70 (2001) 438 - 488
- [2] Albin, R.L., Minoshima, S., D'Amato, C.J., Frey, K.A., Kuhl, D.A., Sima, A.A.F. Fluoro - deoxyglucose positron emission tomography in diffuse Lewy body disease. *Neurology* 47 (1996) 462 - 466
- [3] Ballard, C., Grace, J., McKeith, I., Holmes, C. Neuroleptic sensitivity in dementia with Lewy bodies and Alzheimer's disease. *Lancet* 351 (1998) 1032 – 1033
- [4] Ballard, C., Lowery, K., Harrison, R., McKeith, I.G. Noncognitive symptoms Lewy body dementia. In: "Dementia with Lewy bodies", Perry, R.H., McKeith, I.G., Perry, E.K. (Hrsg.), Cambridge University Press, New York, 1996, 67 - 84
- [5] Ballard, C., Piggott, M., Johnson, M., Cairns, N., Perry, R., McKeith, I.G., Jaros, E., O'Brien, J., Holmes, C., Perry, E. Delusions associated with elevated muscarinic binding in Dementia with Lewy Bodies. *Ann. Neurol.* 48 (2000) 868 - 876
- [6] Barber, R., Ballard, C., McKeith, I.G., Gholkar, A., O'Brien, J.T. MRI volumetric study of dementia with Lewy Bodies. A comparison with AD and vascular dementia. *Neurology* 54 (2000) 1304 - 1309
- [7] Barber, R., Scheltens, A., Gholkar, A., McKeith, I.G., Ince, P., Perry, R., O'Brien, J. White matter lesions on magnetic resonance imaging in dementia with Lewy bodies, Alzheimer's disease, vascular dementia, and normal aging. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 67 (1999) 66 – 72
- [8] Berding, G., Odin, P., Brooks, D.J., Nikkhah, G., Matthies, C., Peschel, T., Shing, M., Kolbe, H., van den Hoff, J., Fricke, H., Dengler, R., Samii, M., Knapp, W.H. Resting Regional Cerebral Glucose Metabolism in Advanced Parkinson's Disease Studied in the Off and On Conditions with [<sup>18</sup>F] FDG - PET

- [9] Bickel, H. Demenzsyndrom und Alzheimer Krankheit: Eine Schätzung des Krankenbestandes und der jährlichen Neuerkrankungen in Deutschland. *Gesundheitswesen* 62 (2000) 211 - 218
- [10] Bickel, H. Demenzen im höheren Lebensalter: Schätzungen des Vorkommens und der Versorgungskosten. *Z. Gerontol Geriatr.* 34 (2001) 108 – 115
- [11] Bohnen, N.I., Kaufer, D.I., Ivancov, L.S., et al. Cortical cholinergic function is more severely affected in parkinsonian dementia than in Alzheimer's disease: an in vivo positron emission tomographic study. *Arch. Neurol.* 60 (2003) 1745 - 1748
- [12] Bohnen, N.I., Minoshima, S., Giordani, B., Frey, K.A., Kuhl, D.E. Motor correlates of occipital glucose hypometabolism in Parkinson's disease without dementia. *Neurology* 52 (1999) 541 - 546
- [13] Braak, H., Del Tredici, K., Rüb, U., De Vos, R.A.I., Jansen - Steur, E.N.H., Braak, E. Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiol. Aging* 24 (2003) 197 - 221
- [14] Brix, G., Zaers, J., Adam, L.E., Bellemann, M.E., Ostertag, H., Trojan, H., Haberkorn, U., Doll, J., Oberdorfer, F., Lorenz, W.J. Performance evaluation of a whole - body PET scanner using the NEMA protocol. *J. Nucl. Med.* 38 (1997) 1614 – 1623
- [15] Burton, E.J., McKeith, I.G., Burn, D.J., Williams, E.D., O'Brien, J.T. Cerebral atrophy in Parkinson's disease with and without dementia: a comparison with Alzheimer's disease, dementia with Lewy bodies and controls. *Brain* 127 (2004) 791-800
- [16] Calderon. J., Perry, R.J., Erzinclioglu, S.W., Berrios, G.E., Denning, T.R., Hodges J.R. Perception, attention, and working memory are disproportionately impaired in dementia with Lewy bodies compared with Alzheimer's disease. *J.Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 70 (2001) 157 – 164
- [17] Clarke, D.D., Sokoloff, L. Circulation and energy metabolism of the brain. In: "Basic Neurochemistry", Siegel, G.J., Agranoff, B.W., Albers, R.W., Molinoff, P.B. (Hrsg.), Raven Press, New York, 1994, 645 - 680

- [18] Candy, J.M., Perry, R.H., Perry, E.K., Irving, D., Blessed, G., Fairbairn, A.F., Tomlinson B.E., Pathological changes in the nucleus of Meynert in Alzheimer's and Parkinson's diseases. *J. Neurol. Sci.* 59 (1983) 277 - 289
- [19] Colloby, S.J., Fenwick, J.D., Williams, E.D., Paling, S.M., Lobotesis, K. Ballard, C., McKeith, I.G., O'Brien, J.T. A comparison of 99mTc - HMPAO SPET changes in dementia with Lewy bodies and Alzheimer's disease using statistical parametric mapping. *Europ. J. Nucl. Med.* 29 (2002) 615 – 622
- [20] Cordery, R.J., Tyrell, P.J., Lantos, P.L., Rossor, M.N. Dementia with Lewy bodies studied with positron emission tomography. *Arch. Neurol.* 58 (2001) 505 - 508
- [21] Cormack, F., Aarsland, D., Ballard, C., Tovée, M.J. Pentagon drawing and neuropsychological performance in Dementia with Lewy Bodies, Alzheimer's disease, Parkinson's disease and Parkinson with dementia. *Int. J. Geriatr. Psychiatry* 19 (2004) 371 - 377
- [22] Cormack, F., Gray, A., Ballard, C., Tovée, M.J. A failure of 'Pop out' in visual search tasks in dementia with Lewy Bodies as compared to Alzheimer's and Parkinson's disease. *I. J. Geriatr. Psychiatry* 19 (2004) 763 - 772
- [23] Court, J. A., Perry, E. K. Dementia: The neurochemical basis of putative transmitter orientated therapy. *Pharmac. Ther.* 52 (1991) 423 - 443
- [24] Court, J. A., Piggott, M.A., Lloyd, S., Cookson, N., Ballard C. G., McKeith, I.G., Perry, R. H., Perry, E.K. Nicotine binding in human striatum: elevation in schizophrenia and reductions in dementia with Lewy bodies, Parkinson's disease and Alzheimer's disease and in relation to neuroleptic medication. *Neuroscience* 98 (2000) 79 - 87
- [25] Cummings, J. L., "Subcortical dementia". University Press, New York, Oxford, 1990, 7-9
- [26] Cummings, J.L. Dementia with Lewy Bodies: Molecular Pathogenesis and Implications for Classification. *J. Geriatr. Psychiatry Neurol.* 17 (2004) 112 - 119

- [27] Cummings, J. L., Mega, M., Gray, K., Rosenberg - Thompson, S., Carusi, D. A., Gornbein, J. The Neuropsychiatric Inventory: Comprehensive assessment of psychopathology in dementia. *Neurology* 44 (1994) 2308 - 2314
- [28] Dilling, H., Freyberger, H.J. (Hrsg.): "Taschenführer zur Klassifikation psychischer Störungen mit Glossar und Diagnostischen Kriterien ICD - 10, DCR - 10", WHO, Huber, Bern, 1999, 1. Auflage, 23 - 26
- [29] Doubleday, E.K., Snowden, J.S., Varma, A.R., Neary, D. Qualitative performance characteristics differentiate dementia with Lewy bodies and Alzheimer's disease. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 72 (2002) 602 - 607
- [30] Drzezga, A., Arnold, S., Minoshima, S., Noachtar S., Szecsi J, Winkler, P., Romer, W., Tatsch, K., Weber, W., Bartenstein, P. 18F-FDG PET studies in patients with extratemporal and temporal epilepsy: evaluation of an observer - independent analysis. *J. Nucl. Med.* 40 (1999) 737-746
- [31] Dubois, B., Slachevsky, A., Litvan, I., Pillon, B. The FAB. A frontal assessment battery at bedside. *Neurology* 55 (2000) 1621 - 1626
- [32] Duda, J.E. Pathology and neurotransmitter abnormalities of Dementia with Lewy Bodies. *Dement. Geriatr. Cogn. Disord.* 17 (2004) 3-14
- [33] Duncan, G.E., Stumpf, W.E. Brain activity patterns: Assessment by high resolution autoradiographic imaging of radiolabeled 2 - deoxyglucose and glucose uptake. *Prog. Neurobiol.* 37 (1991) 365 - 382
- [34] Eberling, J.L., Richardson, B.C., Reed, B. R., Wolfe, N., Jagust W.J. Cortical glucose metabolism in Parkinson's disease without dementia. *Neurobiol. Aging* 15 (1994) 329 - 335
- [35] Eidelberg, D., Moeller, J.R., Dhawan, V., Spetsieris, P., Takikawa, S., Ishikawa, T., Chaly, T., Robeson, W., Margoulef, D., Przedborski, S., Fahn, S. The Metabolic Topography of Parkinsonism. *J. Cerebr. Blood Flow Metab.* 14 (1994) 783 - 801

- [36] Fahn, S., Elton, R. L., and Members of the UPDRS Comitee. Unified Parkinson's disease rating scale. In: "Recent developments in Parkinson's disease II", Fahn, S., Marsden, C. D., Goldstein, M. (Hrsg.), McMillan, New York, 1987, 153 – 163
- [37] Farrer, M., Kachergus, J., Forno, L., Lincoln, S., Wang, DS, Hulihan, M., Maraganore, D., Gwinn – Hardy, K., Wszolek, Z., Dickson, D., Langston, JW. Comparison of kindres with parkinsonism and alpha – synuclein genomic multiplications. *Ann Neurol* 55 (2004) 174-179
- [38] Firbank, M.J., Colloby, S.J., Burn, D.J., McKeith, I.G., O'Brien, J.T. Regional cerebral blood flow in Parkinson's disease with and without dementia. *Neuroimage* 20 (2003) 1309 - 1319
- [39] Förstl, H., Kurz, A., Calabrese, P., Hartmann, T. Alzheimer - Demenz. In: "Demenzen in Theorie und Praxis", Förstl, H. (Hrsg.), Springer, Berlin, Heidelberg, New York, 2001, 43 - 61
- [40] Folstein, M. F., Folstein, S. E., McHugh, P. R., Mini mental state. A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J. Psychiatr. Res.* 12 (1975) 189 - 198
- [41] Fuß, G., Becker, G. Parkinson - Syndrom und Demenz. *Neurol. Rehabil.* 8 (2002) 113 - 116
- [42] Galasko, D., Saitoh, T., Xia, Y., Thal, L.J., Katzman, R., Hill, L. R., Hansen, L. The apolipoprotein E allele  $\epsilon 4$  is overrepresented in patients with the Lewy body variant of Alzheimer's disease. *Neurology* 44 (1994) 1950 – 1951
- [43] Genovese, C.R., Lazar, N.A., Nichols T. Thresholding of statistical maps in functional neuroimaging using the false discovery rate. *Neuroimage.* 15 (2002) 870 - 878
- [44] Giasson, B.I., Duda, J.E., Quinn, S.M., Zhang, B., Trojanowski, J.Q., Lee, V. M.-Y. Neuronal  $\alpha$  - Synucleinopathy with severe movement disorder in mice expressing A53T human  $\alpha$  – Synuclein

- [45] Gilman, S., Koeppe, R.A., Little, R., An, H., Junck, L., Giordani, B., Persad, C., Heuman, M., Wernette, K. Differentiation of Alzheimer's disease from dementia with Lewy bodies utilizing positron emission tomography with [18F] fluorodeoxyglucose and neuropsychological testing. *Exp. Neurol.* 191 (2005) 95 - 103
- [46] Gnanalingham, K.K., Byrne, E.J., Thornton, A., Sambrook, M.A., Bannister, P. Motor and cognitive function in Lewy body dementia: comparison with Alzheimer's and Parkinson's diseases. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 62 (1997) 243 – 252
- [47] Goetz, C.G. Leurgans, S., Pappert, E.J., Raman, R., Steimer, AB. Prospective longitudinal assessment of hallucinations in Parkinson's disease. *Neurology* 57 (2001) 2078 – 2082
- [48] Gomez – Tortosa, E., Newell, K., Irizarry, M.C., et al. Alpha – Synuclein immunoreactivity in dementia with Lewy bodies: morphological staining and comparison with Ubiquitin immunostaining. *Acta Neuropathol* 99 (2000) 352 - 357
- [49] Grace, J., Daniel, S., Stevens, T., Shankar, K.K., Walker, Z., Bryne, E.J., Butler, S., Wilkinson, D., Woolford, J., Waite, J., McKeith, I.G. Long - term use of Rivastigmine in patients with Dementia with Lewy Bodies: An open label trial. *Int. Psychogeriatr.* 13 (2001) 199 - 205
- [50] Hansen, L. A., Galasko, D. Lewy body disease. *Curr. Opin. Neurol. Neurosurg.* 5 (1992) 889 – 894
- [51] Harnois, C., Di Paolo, T. Decreased dopamine in the retinas of patients with Parkinson's disease. *Invest Ophthalmol. Vis. Sci.* 31 (1990) 2473 - 2475
- [52] Harrington, C. R., Louwagic, J., Rossan, R., Vanmechelen, F., Perry, R. H., Perry, E. K., et al. Influence of apolipoprotein E genotype on senile dementia of the Alzheimer and Lewy body types. Significance for etiological theories of Alzheimer's disease. *Am. J. Pathol.* 145 (1994) 1472 - 1484
- [53] Hashimoto, M., Kitagaki, H., Imamura, T., Hirono, N., Shimomura, T., Kazui, H., Tanimukai, S., Hanihara, T., Mori, E. Medial temporal and whole - brain atrophy in dementia with Lewy bodies. *Neurology* 51 (1998) 357 – 362

- [54] Hasselbalch, S.G., Knudsen, G.M., Jakobsen, J., Hagemann, L.P., Holm, S., Paulsen, O.B., Brain Metabolism during short term starvation in humans. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 14 (1994) 25 – 131
- [55] Higuchi, M., Tashiro, M., Arai H., Okamura, N., Hara, S. Higuchi, S., Itoh, M., Shin, R.W., Trojanowski, J.Q., and Sasaki, H. Glucose hypometabolism and neuropathological correlates in brains of dementia with Lewy bodies. *Exp Neurol* 162 (2000) 247 - 256
- [56] Hindmarch, I., Lehfeld, H., de Jongh, P., Erzigkeit, H. The Bayer activities of daily living scale (B - ADL). *Dement. Geriatr. Cogn. Disord.*9 (1998) 20 - 26
- [57] Hoehn, M. M, Yahr, M. D., Parkinsonism: onset, progression, and mortality. *Neurology* 17 (1967) 427 – 442
- [58] Hofer, A., Berg, D., Asmus, F., Niwar, M., Ransmayr, G., Riemenschneider, M., Bonelli, S.-B., Steffelbauer, M., Ceballos-Baumann, A., Haussermann, P., Behnke, S., Krüger, R., Prestel, J., Sharma, M., Zimprich, A., Riess, O., Gasser, T. The role of  $\alpha$  – Synuclein gene multiplication in early-onset Parkinson's disease and dementia with Lewy bodies *J Neural Transm* 112 (2005) 1249 - 1254
- [59] Hu, M.T.M., Taylor – Robinson, S.D., Ray Chaudhuri, K., Bell, J.D., Labbé, C., Cunningham, M., Koepp, M.J., Hammers, A., Morris, R.G., Turjanski, N., Brooks, D.J. Cortical dysfunction in non – demented Parkinson's disease patients. A combined  $^{31}\text{P}$  – MRS and  $^{18}\text{F}$ FDG – PET study. *Brain* 123 (2000) 340 - 352
- [60] Hughes, C. P., Berg, L., Danziger, W. L., Coben, L. A., Martin, R. L. A new clinical scale for the staging of dementia. *Brit. J. Psychiat.* 140 (1982) 556 - 572
- [61] Imamura, T., Ishii, K., Hirono, N., Hashimoto, M., Tanimukai, S., Kazui, H., Hanihara, T., Sasaki, M., Mori, E. Visual hallucinations and regional cerebral metabolism in dementia with Lewy bodies (DLB). *Neuroreport* 10 (1999) 1903 - 1907
- [62] Imamura, T., Ishii, K., Hirono, N., Hashimoto, M., Tanimukai, S., Kazui, H., Hanihara, T., Sasaki, M., Mori, E. Occipital glucose metabolism in Dementia with Lewy Bodies with and without Parkinsonism: A study using Positron Emission Tomography. *Dement. Geriatr. Disord.* 12 (2001) 194 – 197

- [63] Imamura, T., Ishii, K., Sasaki, M., Kitagaki, H., Yamaji, S., Hirono, N., Shimomura, T., Hashimoto, M., Tanimukai, S., Kazui, H., Mori, E. Regional cerebral glucose metabolism in dementia with Lewy bodies and Alzheimer's disease: a comparative study using positron emission tomography. *Neuroscience Letters* 235 (1979) 49 - 52
- [64] Jueptner, M., Weiler, C. Review: Does Measurement of Regional Cerebral Blood Flow Reflect Synaptic Activity? – Implications for PET and fMRI. *Neuroimage* 2 (1995) 148 – 156
- [65] Kadekaro, M., Crane, A.M., Sokoloff, L. Differential effects of electrical stimulation of sciatic nerve on metabolic activity in spinal cord and dorsal root ganglion in the rat. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 82 (1985) 6010 - 6013
- [66] Kazumasa, S., Iseki, E., Uchiyama, H., Watanabe, Y., Haga, T., Kameyama, K., Ikeda, T., Yamamoto, T., Kosaka, K. Alterations of muscarinic acetylcholine receptor subtypes in diffuse Lewy body disease: relation to Alzheimer's disease. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 67 (1999) 209 – 213
- [67] Klatka, L.A., Louis, E.D., Schiffer, R.B., Psychiatric features in diffuse Lewy body disease. *Neurology* 47 (1996) 1148 - 1152
- [68] Lambon Ralph, M. A., Powell, J., Howard, D., Whitworth, A.B., Garrard, P., Hodges, J. R. Semantic memory is impaired in both dementia with Lewy bodies and dementia of Alzheimer's type: a comparative neuropsychological study and literature review. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 70 (2001) 149 - 156
- [69] Lewy, F.H. Paralysis agitans: I. Pathologische Anatomie. In: " *Handbuch der Neurologie*", Lewandowsky, M. (Hrsg.), Springer, Berlin, 1912, Vol.3, 920 - 933
- [70] Lewy, F.H." Die Lehre vom Tonus und der Bewegung. Zugleich systematische Untersuchung zur Klinik, Physiologie, Pathologie und Pathogenese der Paralysis agitans.", Springer, Berlin, 1923, 326-327
- [71] Lippa, C. F., Smith, T. W., Perry, E. Dementia with Lewy bodies: choline acetyltransferase parallels nucleus basalis pathology. *J. Neural. Transm.* 106 (1999) 525 – 535



- [72] Masson, G., Mestre, D., Blin, O. Dopaminergic modulation of visual sensitivity in man. *Fundam. Clin. Pharmacol.* 7 (1993) 449 – 463
- [73] McGeer, P.L. Aging, Alzheimer's disease, and the cholinergic system. *Can. J. Physiol. Pharmacol.* 62 (1984) 741 - 754
- [74] McKeith, I.G., Burn, D.J., Ballard C.G., Collerton, D., Jaros, E., Morris, C.M., McLaren, A., Perry, E.K., Perry, R., Piggott, M.A., O'Brien, J.T. Dementia with Lewy bodies. *Semin. Clin. Neuropsychiatry* 8 (2003) 46 - 57
- [75] McKeith, I.G., Del Ser, T., Spano, P., Emre, M., Wesnes, K., Anand, R., Cicin-Sain, A., Ferrara, R., Spiegel, R. Efficacy of rivastigmine in dementia with Lewy bodies: a randomised, double - blind, placebo - controlled international study. *Lancet* 356 (2000) 2031 - 2036
- [76] McKeith, I. G., Galasko, D., Kosaka, K., Perry, E. K., Dickson, D. W., Hansen. L. A., Salmon, D. P., Lowe, J., Mirra, S. S., Byrne, E. J., Lennox, G. Quinn, N. P., Ewardson, J. A., Ince, P. G., Bergeron, C., Burns, A., Miller, B.L., Lovestone, S., Collerton, D., Jansen, E.N.H., Ballard, C., de Vos, R. A. I., Wilcock, G. K., Jellinger, K.A., Perry, R. H. Consensus guidelines for the clinical and pathologic diagnosis of dementia with Lewy bodies (DLB): Report of the consortium on DLB international workshop. *Neurology* 47 (1996) 1113 - 1124
- [77] McKeith, I.G., Perry, E.K., Perry, R.H. Report of the second dementia with Lewy body international workshop. Diagnosis and treatment. *Neurology* 53 (1999) 902 – 905
- [78] McShane, R., Gedling, K., Reading, M., McDonald, B., Esiri, M.M., Hope, T. Prospective study of relations between cortical Lewy bodies, poor eyesight and hallucinations in Alzheimer's disease. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 59 (1995): 185 - 188
- [79] Middelkoop, H.A., van der Flier, W.M. Burton E.J. et al. Dementia with Lewy bodies and AD are not associated with occipital lobe atrophy on MRI. *Neurology* 57 (2001) 2117 - 2120
- [80] Minoshima, S., Berger, K.L., Lee, K.S., Mintun M.A., An automated method for rotational correction and centering of three-dimensional functional brain images. *J. Nucl. Med.* 33 (1992) 1579 - 1585

- [81] Minoshima, S., Foster, N.L., Petrie, E.C., Albin, R.L., Frey, K.A., Kuhl, D.E. Neuroimaging in Dementia with Lewy Bodies: Metabolism, Neurochemistry, and Morphology. *J. Geriatr. Psychiatry Neurol.* 15 (2002) 200 - 209
- [82] Minoshima, S., Foster, N.L., Sima, A.A.F., Frey, K.A., Albin, R.L., Kuhl, D.E. Alzheimer's Disease versus Dementia with Lewy Bodies: Cerebral metabolic distinction with autopsy confirmation. *Ann. Neurol.* 50 (2001) 358 - 365
- [83] Minoshima, S., Frey K.A., Koeppe, R.A., Foster N.L., Kuhl, D.E. A diagnostic approach in Alzheimer's disease using three - dimensional stereotactic surface projections of fluorine-18-FDG-PET
- [84] Mirzaei, S., Knoll, P., Koehn, H., Bruecke, T. Assessment of diffuse Lewy body disease by 2 - [18F]fluoro - 2 - deoxy - D - glucose positron emission tomography (FDG PET). *BMC Nucl. Med.* 3 (2003) 1
- [85] Morris, J. C., Mohs, R. C., Rogers, H., Fillenbaum, G., Heyman, A. Consortium to establish a registry for Alzheimer's disease (CERAD) clinical and neuropsychological assessment of Alzheimer's disease. *Psychopharmacol. Bull.* 24 (1988) 641 - 644
- [86] Montgomery, S. A., Asberg, M. A new depression scale designed to be sensitive to change. *Brit. J. Psychiat.* 134 (1979) 382 - 389
- [87] Mosimann, U.P., McKeith I.G. Dementia with Lewy Bodies - diagnosis and treatment. *Swiss Med. Wkly.* 133 (2003) 131 - 142
- [88] Noe, E., Marder, K., Bell, K.L., Jacobs, D.M., Manly, J.J., Stern, Y. Comparison of Dementia with Lewy Bodies to Alzheimer's Disease and Parkinson's Disease with dementia. *Mov. Disord.* 19 (2004) 60 - 67
- [89] O'Brien, J.T., Colloby, S., Fenwick, J., Williams, E.D., Firbank, M., Burn, D., Aarsland, D., McKeith, I.G. Dopamine transporter loss visualized with FP - CIT SPECT in the differential diagnosis of dementia with Lewy bodies. *Arch. Neurol.* 61 (2004) 919 - 925
- [90] Okamura, N., Hiroyuki, A., Higuchi, M., Tashiro, M., Matsui, T., Hu, X.-S., Takeda, A., Itoh, M., Sasaki, H. [18F] FDG - PET - Study in Dementia with Lewy Bodies and Alzheimer's Disease. *Prog. Neuro - Psychopharmacol. & Biol. Psychiat.* 25 (2001) 447 - 56

- [91] Pasquier, J., Bernard, F.M., Brenot - Rossi, I., Hassan - Sebbag, N., Sauvan, R., Gastaut J.L. Value of <sup>99m</sup>Tc - ECD SPET for the diagnosis of dementia with Lewy bodies. *Europ. Journ. Of Nuc.Med. and Mol. Imaging* 29 (2002) 1342 - 1348
- [92] Perry. E.K., Haroutunian, V., Davis, K. L., Levy, R., Lantos, P., Eagger, S., Honavar, M., Dean, A., Griffiths. M., McKeith, I.G., Perry, R.H. Neocortical cholinergic activities differentiate Lewy body dementia from classical Alzheimer's disease. *Neuroreport* 5 (1994) 747 - 749
- [93] Perry, E. K., Marshall, E., Perry, R. H., Irving, D., Smith, C. J., Blessed, G., Fairbairn, A. F. Cholinergic and dopaminergic activities in senile dementia of Lewy body type. *Alzheimer Dis. Assoc. Disord.* 4 (1990) 87 - 95
- [94] Perry, E. K., Morris, C. M., Court, J. A., Cheng, A., Fairbairn, A. F., McKeith, I. G., Irving, D., Brown, A., Perry, R. H. Alteration in nicotinic binding sites in Parkinson's disease, Lewy body dementia and Alzheimer's disease: possible index of early neuropathology. *Neuroscience* 64 (1995) 385 - 395
- [95] Perry, R.H., Irving, D., Blessed, G., Fairbairn, A., Perry, E. K. Senile dementia of Lewy body type. A clinically and neuropathologically distinct form of Lewy body dementia in the elderly. *J. Neurol.Sci* 95 (1990) 119 - 139
- [96] Petit, D., Gagnon, JF, Fantini, M. L., Ferini - Strambi, L., Montplaisir, J. Sleep and quantitative EEG in neurodegenerative disorders. *J. Psychosom. Res.* 56 (2004) 487 - 496
- [97] Piggott, M. A., Marshall, E. F., Thomas, N., Lloyd, S., Court, J. A., Jaros, E., Burn, D., Johnson, M., Perry, R. H., McKeith, I. G., Ballard, C., Perry, E. K. Striatal dopaminergic markers in dementia with Lewy bodies, Alzheimer's and Parkinson's disease. *Brain* 122 (1999) 1449 - 1468
- [98] Querfurth, H.W., Allam, G.J., Geffroy, M.A., Schiff, H.B., Kaplan, R.F., Acetylcholinesterase inhibition in dementia with Lewy bodies: results of a prospective pilot trial. *Dement. Geriatr. Cogn. Disord.* 11 (2000) 314 - 321

- [99] Ransmayr, G. Seppi, K., Donnemiller, E. Luginger, E., Marksteiner, J., Riccabona, G., Poewe, W., Wenning, G.K. Striatal dopamine transporter function in dementia with Lewy bodies and Parkinson's disease. *Eur. J. Nucl. Med.* 28 (2001) 1523 - 1528
- [100] Ransmayr, G., Wenning, G.K., Seppi, K., Jellinger, K., Poewe, W. Demenz mit Lewy - Körperchen. *Nervenarzt* 71 (2000) 929 - 935
- [101] Revesz, T., McLaughlin, J.L., Rossor, M.N., Lantos, P.L. Pathology of familial Alzheimer's disease with Lewy bodies. *J. Neurol. Transm. Suppl.* 51 (1997) 121 - 135
- [102] Salmon, D. P., Galasko, D., Hansen, L.A., Masliah, E., Butters, N., Thal, L. J., Katzman, R. Neuropsychological deficits associated with diffuse Lewy body disease. *Brain Cogn.* 31 (1996) 148 - 165
- [103] Samuel, W., Caligiuri, M., Galasko, D., Lacro, J., Marini, M., McClure, F. S., Warren, K., Jeste, D.V. Better cognitive and psychopathologic response to Donepezil in patients prospectively diagnosed as Dementia with Lewy Bodies: A preliminary study. *Int. J. Geriatr. Psychiatry* 15 (2000) 794 - 802
- [104] Shiozaki, K., Iseki, E., Hino, H., Kosaka, K.. Distribution of muscarinic acetylcholine receptors in the hippocampus of patients with Alzheimer's disease and dementia with Lewy bodies - an immunohistochemical study. *J. Neurol. Sci.* 193 (2001) 23 - 28
- [105] Shiozaki, K., Iseki, E., Uchiyama, H., Watanabe, Y., Haga, T., Kameyama, K., Ikeda, T., Yamamoto T., Kosaka, K. Alterations of muscarinic acetylcholine receptor subtypes in diffuse Lewy body disease: relation to Alzheimer's disease. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 67 (1999) 209 - 213
- [106] Shulman, K.L., Shedletsky R., Silver I.L. The challenge of time: clock drawing and cognitive function in the elderly. *Int. J. Geriatr. Psychiatr.* 1 (1986) 135 - 140
- [107] Singleton, A., Farrer, M., Johnsn, J., Singleton A., Hague, S., Kachergus J., Hulihan, M., Peuralinna, T., Dutra, A., Lincoln, S., Crawley, A., Hanson, M., Cookson, M., Muentner, M., Baptista, M., Miller D., Blancato J., Hardy J., Gwinn - Hardy, K. Alpha - synuclein locus triplication causes Parkinson's disease. *Science* 302 (2003) 841

- [108] Snaith, R.P., Harrop, F.M., Newby, D.A., Teale, C. Grade scores of the Montgomery - Asberg Depression and the Clinical Anxiety Scales. *Br. J. Psychiatr.* 148 (1986) 559 – 601
- [109] Sokoloff, L., Reivich, M., Kennedy c., Des Rosiers, M., Patalak, C.S., Pettigrew, K.D., Sakurada, O., Shinohara, J. The <sup>14</sup>C – deoxyglucose method for the measurement of local cerebral glucose utilization. Theory, procedure, and normal values in the conscious and anesthetized albino rat. *J. Neurochem.* 28 (1977) 897 - 916
- [110] Swanberg, M.M., Cummings, J. L. Benefit - risk considerations in the treatment of dementia with Lewy bodies. *Drug. Saf.* 25 (2002) 511 - 523
- [111] Talairach, J., Tournoux, P. "Co-planar stereotactic atlas of the human brain". Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York, 1988
- [112] Tam, C.W.C, Burton, E.J., McKeith, I.G., Burn, D.J., O'Brien, DM. Temporal lobe atrophy on MRI in Parkinson disease with dementia. *Neurology* 64 (2005) 861-865
- [113] Teaktong, T., Piggott, M.A., McKeith, I.G., Perry, R.H., Ballard, C.G., Perry, E.K. Muscarinic M2 and M4 receptors in anterior cingulate cortex: relation to neuropsychiatric symptoms in dementia with Lewy bodies. *Behav. Brain. Res.* 161 (2005) 299 - 305
- [114] Tiraboschi, P., Hansen, L.A., Alford, M., Sabbagh, M.N., Schoos, B., Masliah, E., Thal, L.J., Corey - Bloom, J. Cholinergic dysfunction in diseases with Lewy bodies. *Neurology* 54 (2000) 407 - 411
- [115] Wakabayashi, K., Hayashi, S., Ishikawa, A., Hayashi, T., Okuizumi, K., Tanaka, H., Tsuji, S., Takahashi, H. Autosomal dominant diffuse Lewy body disease. *Acta Neuropathol.* 96 (1998) 207 - 210
- [116] Walker, Z., Costa, D.C., Walker, R.W.H., Shaw, K., Gacinovic, S., Stevens, T., Livingston, G., Ince, P., McKeith, I.G., Katona, C.L.E. Differentiation of dementia with Lewy bodies from Alzheimer's disease using a dopaminergic presynaptic ligand. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 73 (2002) 134 – 140
- [117] Weindl, A. „Parkinson – Plus“/ Lewy – Körper- Demenz, Chorea Huntington und andere Demenzen bei Basalganglienerkrankungen. In: „Demenzen in Theorie und Praxis“, Förstl, H. (Hrsg.), Springer, Berlin, Heidelberg, New York, 2001, 83 - 107

- [118] Wesnes, K.A., McKeith, I.G., Ferrara, R., Emre, M., Del Ser, T., Spano, P.F., Cicin - Sain, A. Anand, R., Spiegel, R. Effects of Rivastigmine on Cognitive Funktion in Dementia with Lewy Bodies: A Randomised Placebo - controlled international study Using the Cognitive Drug Research Computerised Assessment System. *Dement. Geriatr. Cogn. Disord.* 13 (2002) 183 – 192
- [119] Wienhard K., Dahlbom M., Eriksson L., Michel C., Bruckbauer T., Pietrzyk U., Heiss WD. The ECAT EXACT HR: performance of a new high resolution positron scanner. *J Comput Assist Tomogr.* 18 (1994) 110-118
- [120] Wree, A., Schleicher, A. The determination of the local cerebral glucose utilization with the 2 – deoxyglucose method. *Histochemistry* 90 (1988) 109 – 121
- [121] Wu, J.C., Iacono, R., Ayman, M., Salmon, E., Lin, S.D., Carlson, J., Keator, D., Lee, A., Najafi, A., Fallon, J. Correlation of intellectual impairment in Parkinson's disease with FDG PET scan. *Neuroreport* 11 (2000) 2139 – 2144

## **7. Danksagungen**

Mein Dank gilt:

Herrn Univ.-Prof. Dr. H. Förstl für die freundliche Überlassung des Themas sowie die wertvollen Anregungen.

Herrn Dr. med. Peter Häußermann für die hervorragende und zeitintensive Betreuung meiner Arbeit trotz räumlicher Distanz.

Dipl.-Ing. Tiziano Panico für die Umsetzung meiner Arbeit, insbesondere jedoch für seine liebevolle und ausdauernde Unterstützung während unserer gemeinsamen Zeit in München.

Meiner Kollegin Kathrin Laaser für ihre außergewöhnliche Hilfsbereitschaft.

Meiner Familie für ihre Anteilnahme an allen großen und kleinen Problemen, auch jenseits der fachlichen Ebene, und ihrem dauerhaften Zuspruch.

Besonderer Dank gebührt den Patienten und Kontrollprobanden, die durch ihre Bereitschaft, sich den Untersuchungen zu unterziehen, das Entstehen dieser Arbeit erst möglich gemacht haben.