

Demenz mit Lewy-Körperchen und verminderter Dopamin-Transporter-Bindung verweist auf Acetylcholin-Mangel Therapeutische Implikationen des DaTSCAN

Dementia with Lewy bodies and reduced dopamine transporter binding indicates significant cholinergic deficit: therapeutic implications of abnormal dopamine transporter imaging with ^{123}I -labelled loflupane (DaTSCANTM)

Autoren

H. Förstl¹ S. Gratz² U. Hahn² J. Schwarz³

Institut

¹ Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie der TU München

² Praxis für Nuklearmedizin und Radiologie, Stuttgart Bad Cannstatt

³ Klinik und Poliklinik für Neurologie, Universität Leipzig

Diagnose

Neuropathologische Studien zeigen, dass ca. 15 bis 25% aller älteren dementen Patienten Lewy-Körperchen im Hirnstamm und Neokortex aufweisen [17]. Histopathologisch findet man bei einer Demenz mit Lewy-Körperchen (Dementia with Lewy-bodies, **DLB**) intrazelluläre Lewy-Körperchen und Lewy-Neuriten sowie zumeist zahlreiche Alzheimer-Plaques. Allerdings sind dort weniger Neurofibrillen als bei Patienten mit reiner Alzheimer-Demenz [9,22] vorhanden. Die DLB ist histopathologisch beim älteren Menschen zwar die zweithäufigste Form der neurodegenerativen Demenzen, wird jedoch klinisch oft nicht erkannt.

Die klinische Diagnose erfolgt anhand der aktuellen Konsensuskriterien nach McKeith et al., die in **Tab. 1** aufgelistet sind [17].

Bei wenig charakteristischer klinischer Symptomatik kann der Nachweis einer verminderten präsynaptischen Dopamin-Transporter-Bindung im Striatum eine klinische Verdachtsdiagnose unterstützen [26]. Die Methode des Dopamin-Transporter-Imaging mit dem Kokain-Analogon ^{123}I -2 β -Carbomethoxy-3 β -(4-Jodophenyl)-N-(3-Fluoropropyl)Nortropan (I-FP-CIT; DaTSCAN[®]) wurde daher in die aktuellen klinischen Diagnose-Kriterien mit aufgenommen [17]. In einer Studie wurden 94 Patienten mit wahrscheinlicher DLB, 57 mit möglicher DLB und 147 Patienten mit anderen – vor allem Alzheimer – Demenzen untersucht. Sie ergab eine Sensitivität von 77,7% für die Identifikation von Patienten mit wahrscheinlicher DLB und eine Spezifität von 90,4% für den Ausschluss anderer Demenzen. Zugleich wurde ein positiv prädiktiver Wert von 82,4% sowie ein negativer prädiktiver Wert von 87,5% berichtet [18].

Tab. 1 Kriterien zur klinischen Diagnose der Demenz mit Lewy-Körperchen (DLB; gekürzt nach McKeith et al. [17]): Sind 2 der Kernmerkmale erfüllt, spricht man von einer wahrscheinlichen DLB, bei einem Kernmerkmal von einer möglichen DLB.

Obligates Merkmal

Zunehmende kognitive Störungen, die mit Beeinträchtigungen im sozialen oder beruflichen Umfeld einhergehen.

Kernmerkmale

- ▶ Kognitive Fluktuationen, v. a. der Aufmerksamkeit
- ▶ Wiederkehrende, meist detailreiche visuelle Halluzinationen
- ▶ Motorische Parkinson-Symptome

Hinweisende Merkmale

- ▶ Stürze, Synkopen, vorübergehende Störungen des Bewusstseins
 - ▶ Halluzinationen in anderen Sinnesmodalitäten
 - ▶ Wahn
 - ▶ REM-Schlaf-Verhaltensstörungen
 - ▶ Neuroleptika-Sensitivität
 - ▶ Mittels SPECT- oder PET-Bildgebung erfasste, verminderte Dopamin-Transporter-Aufnahme im Striatum
- SPECT = Single photon emission computed tomography (Einzelphotonen-Emissions-Tomographie),
PET = Positronen-Emissions-Tomographie, REM = Rapid eye movement

kurzgefasst

Der Nachweis funktionell relevanter, degenerativer nigro-striataler Veränderungen mit dieser Methode ist dann von Bedeutung, wenn die klinischen Hinweise auf eine extrapyramidalmotorische Störung wenig ausgeprägt sind. Dies kann an einer Überlagerung mit anderen Hirnveränderungen liegen oder an dem noch frühen Stadium einer neurodegenerativen Erkrankung [7].

Es ist zu bedenken, dass auch bei anderen Erkrankungen als der DLB eine verminderte präsynaptische Dopamin-Transporter-Bindung (DaT) nachgewiesen werden kann (**Tab. 2**).

Neuronale Bildgebung

Schlüsselwörter

- 🔍 Demenz
- 🔍 Lewy-Körperchen
- 🔍 Acetylcholin
- 🔍 DaT-SCAN
- 🔍 Cholinesterase-Hemmer
- 🔍 Cholinopathie

Key words

- 🔍 dementia
- 🔍 Lewy-bodies
- 🔍 acetylcholine
- 🔍 DaT-Scan
- 🔍 cholinesterase-inhibitor
- 🔍 Cholinopathy

eingereicht 7.1.2008

akzeptiert 10.4.2008

Bibliografie

DOI

Dtsch Med Wochenschr 2008; 133: 7–10 · © Georg Thieme Verlag KG Stuttgart · New York · ISSN 0012-0472

Korrespondenz

Prof. Dr. H. Förstl

Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie der TU München
Klinikum rechts der Isar Universität München
Ismaninger Straße 22
81675 München
Tel. 089/41404-200
Fax 089/41404-837
eMail Hans.Foerstl@lrz.tu-muenchen.de

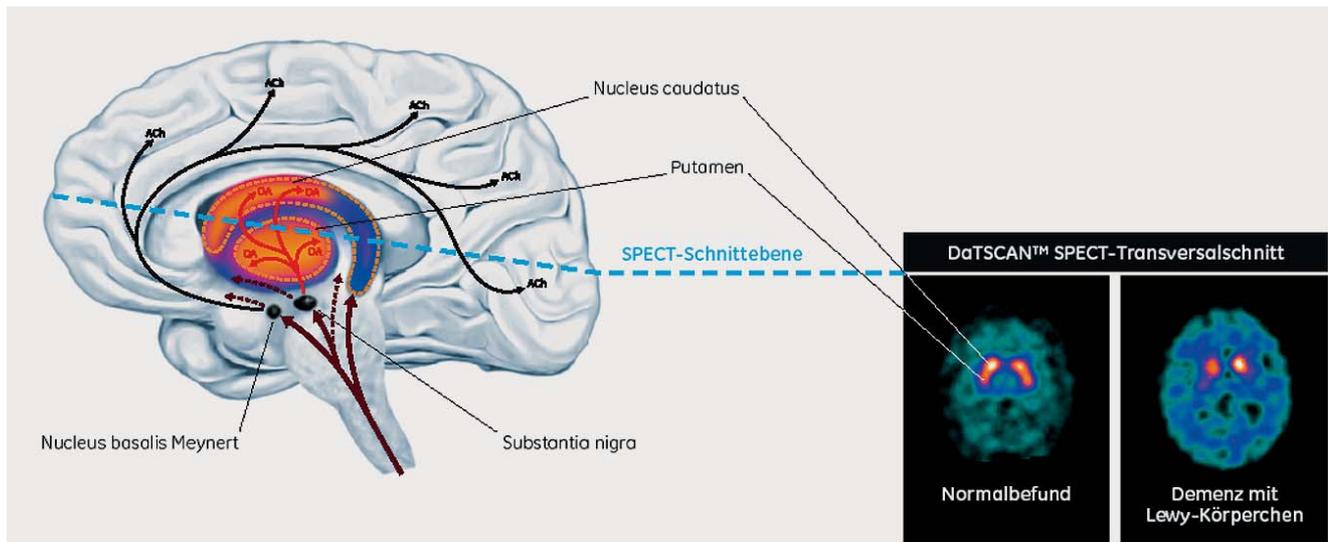


Abb. 1 Bei dementen Patienten ist der Nachweis einer verminderten präsynaptischen DaT-Bindung nicht nur ein Indiz für eine Lewy-Körperchen-Pathologie, sondern auch für eine Schädigung des cholinergen Systems durch den gleichen neurodegenerativen Prozess, der durch die meist vorhandene Alzheimer-Pathologie noch verschärft wird. Therapeutisch muss nicht nur an die Kompensation der dopaminergen, sondern auch der cholinergen Defizite gedacht werden (Abb. 1). Paramedianer Hirnschnitt (rotbraune Pfeile: aufsteigende Lewy-Körperchen-Pathologie; rot: dopaminerge Projektionen aus der Substantia nigra; schwarz: cholinerge Projektionen aus dem Nucleus basalis Meynert). Rechts ist die Schnittebene einer DaTSCAN-Untersuchung mit normalem und pathologischem Befund zu sehen (Putamen ist beidseits kaum mehr dargestellt).

Aus folgenden Gründen und in folgenden Situationen ist der Beitrag des DaTSCAN nützlich:

- ▶ Auch bei der **Alzheimer-Demenz** (AD) können in weiter fortgeschrittenen Stadien Wahnideen und Halluzinationen auftreten, selten sogar Koordinations- und andere motorische Störungen. Die Abgrenzung von AD und DLB allein auf der Basis klinischer Symptome kann deshalb schwierig sein [8].
- ▶ Die **posteriore Atrophie** kann mit einer DLB verwechselt werden, da sie ebenfalls mit visuellen Halluzinationen und einer Hypoperfusion am temporoparietal-okzipitalen Übergang einhergeht [1, 14].
- ▶ Bei den **frontotemporalen Degenerationen** kann der Gyrus präzentralis mit beteiligt sein (Mitsuyama-Syndrom). Damit kann eine Kombination von „Frontalhirnsymptomen“ und einer myatrophen Lateralsklerose auftreten, die unter Umständen mit anderen, ebenfalls mit motorischen Störungen einhergehenden, dementiellen Erkrankungen verwechselt werden kann. Unabhängig davon sind bei einem erheblichen Teil der Patienten mit frontotemporalen Degenerationen die Stammganglien funktionell mit betroffen [11].
- ▶ Das **Demenzsyndrom der Depression** („depressive Pseudodemenz“) ist typischerweise mit einer Verlangsamung und im fortgeschrittenen Stadium mit einem Parkinsonoid assoziiert. Bei Fehlbehandlung mit anticholinergen trizyklischen Antidepressiva kann die geistige Leistungsfähigkeit weiter nachlassen und ein delirantes Syndrom auftreten. Auch bei Parkinson-Erkrankungen werden bei einem Drittel der Patienten depressive Störungen beobachtet [24].
- ▶ Der Übergang von der DLB zum **Morbus Parkinson** und der Parkinson-Demenz ist fließend [5, 22]. Bei allen Varianten überlagern sich die Lewy-Körperchen-Pathologie und die mehr (DLB) oder weniger Alzheimer-Veränderungen („reiner“ Morbus Parkinson). Das klinische differentialdiagnostische Kriterium zwischen Demenz bei Morbus Parkinson (Aufreten der kognitiven Störungen später als ein Jahr nach Beginn der

motorischen Symptome) und DLB (Aufreten vor oder innerhalb eines Jahres nach Beginn etwaiger extrapyramidal-motorischer Symptome) ist arbiträr [5, 17].

- ▶ Bei der **kortikobasalen Degeneration** ist die Kombination von neokortikalen Werkzeugstörungen und extrapyramidal-motorischen Symptomen meist stark asymmetrisch ausgeprägt. Dies ist diagnostisch richtungsweisend [12].
- ▶ Entgegen früherer Annahmen [15], treten auch bei der Multisystematrophie (MSA) häufig frontal akzentuierte kognitive Störungen auf. Die Bewegungsstörungen und Schlafstörungen können bei der Parkinson-Variante (MSA-P) zu Verwechslungen mit der DLB führen.
- ▶ Vaskuläre Läsionen des Striatum können zu meist asymmetrischen Parkinsonsymptomen führen und bei bilateraler Ausprägung auch Anlass zu DLB-ähnlichen DaT-Befunden geben, die jedoch durch die strukturelle Bildgebung von der neurodegenerativen DLB zu unterscheiden sind.

kurzgefasst

Die meisten der aufgelisteten Störungsbilder sind in der Zusammenschau von Klinik und Bildgebung zuverlässig zu differenzieren. Die striatale DaT-Darstellung alleine kann nicht Grundlage der Diagnose sein, gibt aber wichtige Hinweise auf den Funktionszustand des Nigrostriatalsystems.

Therapie

▼ Wird unter Verdacht auf eine DLB eine Verminderung der präsynaptischen DaT-Bindung nachgewiesen, lassen sich daraus therapeutische Konsequenzen hinsichtlich des cholinergen Systems ableiten:

Tab. 2 Differenzialdiagnose von Demenzsyndromen mit und ohne verminderte präsynaptischer Dopamin-Transporter-Bindung.

Präsynaptische Dopamin-Transporter-Bindung	
Normal	vermindert
Alzheimer-Demenz	Demenz mit Lewy-Körperchen
Posteriore Atrophie	Morbus Parkinson, Parkinson Demenz
Frontotemporale Degenerationen	Progressive supranukleäre Parese
Demenzsyndrom der Depression u. v. a.	Kortikobasale Degeneration Multisystematrophie (vaskuläre Striatumläsionen)

Tab. 3 Pharmakotherapeutische Probleme bei Demenz mit Lewy-Körperchen.

Projektionen	Substantia nigra-Striatum	N. basalis Meynert-Kortex
Transmitter	Dopamin-Mangel	Acetylcholin-Mangel
Symptome u. a.	Motorischer Parkinson	Demenz mit Halluzinationen
Problematische Interventionen	Dopamin-Agonisten, Anticholinergika, (L-Dopa)	Neuroleptika (anti-dopaminerg)
Resultierende Komplikationen	Mehr Verwirrtheit, visuelle „Psychose“	Mehr motorischer Parkinson, (evtl. malignes Neuroleptika-induziertes Syndrom)
Problematische Reaktionen	antidopaminerge Neuroleptika, usw.	Mehr dopaminerge Medikamente, usw.
Klinische Konsequenz	„Psychose + Parkinson“	„Parkinson + Psychose“

- ▶ Eine verminderte präsynaptische DaT-Bindung bedeutet verminderte dopaminerge Neurotransmission. Zu deren Kompensation bieten sich pharmakologisch mehrere Optionen an.
- ▶ Bei einem dementen älteren Menschen ohne spezifische Hinweise auf andere Hirnerkrankungen kann aus dem Nachweis der nigro-striatalen Pathologie auf die zugrunde liegende histologische Veränderung geschlossen werden, eine Lewy-Körperchen-Demenz mit ihrer typischen Ausbreitung [2].
- ▶ In einem Stadium fortgeschrittener Lewy-Körperchen-Pathologie in der Substantia nigra mit funktionellen motorischen Konsequenzen ist zumeist auch das frontobasale cholinerge System – vor allem der Nucleus basalis Meynert – mit betroffen.
- ▶ Angesichts der Kombination von Alter und Demenz ist ferner davon auszugehen, dass die cholinergen Kerngebiete zusätzlich von degenerativen Alzheimer-Veränderungen betroffen sind [20].

Das cholinerge Defizit ist bei DLB noch stärker ausgeprägt als bei einer ausschließlichen Alzheimer-Pathologie [4]. Während der nigro-striatale Dopaminmangel die extrapyramidal-motorischen Störungen verursacht, führt der Acetylcholinmangel zu Aufmerksamkeits- und Konzentrationsstörungen bis zu ausgeprägtem Verwirrheitszustand und ruft visuellen Halluzinationen hervor. Primäre und sekundäre visuelle Assoziationsareale am hypometabolen temporo-parieto-okzipitalen Übergang sind die „letzte Wiese“ des cholinergen Systems [1, 10]. Hieraus entsteht eine Reihe von pharmako-therapeutischer Dilemmata (Tab. 3).

Eine zu energische und tonische Substitution der dopaminergen Neurotransmission mit Dopaminagonisten kann durch das cholinerge System nicht mehr ausreichend antagonisiert werden und dadurch zu einer „psychotischen“ Entgleisung mit Wahn und Halluzinationen führen. Diese Entgleisung kann ebenso durch anticholinerge Substanzen wie Biperiden ausgelöst oder verschärft werden. Dopamin-antagonisierende Antipsychotika verschlechtern wiederum die extrapyramidal-motorische Funktion und können aufgrund der beeinträchtigten dopaminergen Situation zu einer autonomen Entgleisung führen, dem malignen Neuroleptika-induzierten Syndrom (Cave: Diagnostischer Einsatz der Neuroleptika-Überempfindlichkeit). Diese Situation kann am ehesten durch die Unterstützung des cholinergen Systems mit Cholinesterase-Hemmern ausbalanciert werden [4].

Pragmatisch muss bei einem Demenzsyndrom mit wiederholter Überlagerung eines Verwirrheitszustands angenommen werden, dass ein ausgeprägter Acetylcholin-Mangel zugrunde liegt, der – sofern keine anderen Ursachen bekannt sind (z.B. Alkoholismus, Subduralhämatom) – auf eine Kombination von Alzheimer- und Lewy-Körperchen-Pathologie zurückzuführen ist. Pharmakologisch sind folgende Interventionen sinnvoll:

- ▶ Anpassung einer etwaigen Parkinson-Behandlung (unter dem Motto „der Geist ist mindestens ebenso wichtig wie die Motorik“): Absetzen von Anticholinergika und tonisch wirksamen, psychotogenen Dopamin-Agonisten; falls notwendig Gabe der geringsten notwendigen Menge L-Dopa (mit verbesserter phasischer Freisetzung von Dopamin) und zusätzlich gegebenenfalls Catechol-O-Methyltransferase-(COMT)-Hemmer.
- ▶ Absetzen einer etwaigen Memantin-Behandlung, die gelegentlich selbst Halluzinationen auslösen kann.
- ▶ Gabe von Cholinesterase-Hemmern, z.B. Rivastigmin [6, 16]. Prädiktoren eines vergleichsweise guten Ansprechens auf Cholinesterase-Hemmer sind fluktuierender Verlauf, Verwirrheitszustände und visuelle Halluzinationen – die typischen Merkmale der Demenz mit Lewy-Körperchen [19]. Neuere Studien ergaben Hinweise auf günstige Wirkungen von Donepezil [21] und Galantamin [3].
- ▶ Bei akuter Gefahr oder anhaltenden Halluzinationen, Wahnideen, Agitation, Aggressivität ist die Gabe von atypischen Neuroleptika (z.B. Quetiapin, 25 mg) [14], nicht als Dauerverordnung, sondern mit kurzfristiger Überprüfung der Indikation zu empfehlen. Dabei muss im Krankenblatt eindeutig dokumentiert werden, dass aufgrund der Symptomkonstellation an eine Demenz mit Lewy-Körperchen gedacht wurde und wegen der dringlichen Indikation – trotz der bekannten Gefahr einer Neuroleptika-Überempfindlichkeit bei dieser Demenzform – mit der Behandlung begonnen werden musste.
- ▶ Bei belastender Restless-Legs-Symptomatik ist die Gabe von Clonazepam, bei ausgeprägter autonomer Dysfunktion sind Stützstrümpfe, Midodrin, Tolterodin oder Trosipiumchlorid zu empfehlen [23].

Autorenerklärung: H. Förstl erhielt Vortrags- und Beraterhonorare der Firmen GE Healthcare, Janssen-Cilag, Novartis, Eisai, Pfizer und anderen. J. Schwarz erhielt Vortrags- und Beraterhonorare von der Firma GE Healthcare. Die weiteren Co-Autoren U. Hahn und S. Gratz erklären, dass sie keine finanziellen Verbindungen mit einer Firma haben, deren Produkt in dem Beitrag eine wichtige Rolle spielt (oder mit einer Firma, die ein Konkurrenzprodukt vertreibt).

Konsequenz für Klinik und Praxis

- ▶ Eine klinische Diagnose einer DLB basierend auf den Kriterien nach McKeith et al. kann schwierig sein.
- ▶ Bildgebende Verfahren – wie z.B. der DaTSCAN – besitzen eine hohe Sensitivität und Spezifität zur Detektion oder zum Ausschluss eines nigro-striatalen dopaminergen Defizits.
- ▶ Eine dopaminerge Dysfunktion bei dementen Patienten erhöht die klinische Verdachtsdiagnose einer DLB, eine optimierte Therapie kann frühzeitig initiiert werden.
- ▶ Vor allem Cholinesterase-Hemmer wirken bei DLB Patienten gut. Neuroleptika sollten nur mit entsprechender Vorsicht eingesetzt werden.

Literatur

- 1 Boecker H, Ceballos-Baumann AO, Volk D et al. Metabolic alterations in patients with Parkinson disease and visual hallucinations. *Arch Neurol* 2007; 64: 984–988
- 2 Braak H, del Tredici K, Rüb U et al. Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiol Aging* 2003; 24: 197–211
- 3 Edwards K, Royall D, Hershey L et al. Efficacy and safety of galantamine in patients with dementia with Lewy bodies: a 24-week open-label study. *Dementia Geriatr Cog Disord* 2007; 23: 401–405
- 4 Egert S, Wagenpfeil S, Förstl H. Cholinesterase-Inhibitoren und Alzheimer Demenz: Meta-Analyse und Wirksamkeitsnachweis, Ursprung und Ergebnisverzerrung in publizierten Studien. *Dtsch Med Wochenschr* 2007; 132: 1207–1213
- 5 Emre M. Dementia associated with Parkinson's disease. *Lancet Neurol* 2003; 2: 229–237
- 6 Emre M, Aarsland D, Albanese A et al. Rivastigmine for dementia associated with Parkinson's disease. *New Engl J Med* 2004; 351: 2509–2518
- 7 Förstl H, Bickel H, Frölich L et al. MCI-plus: leichte kognitive Beeinträchtigung mit Vorzeichen rascher Verschlechterung. *Dtsch Med Wochenschr* 2008; 133: 431–436
- 8 Förstl H, Burns A, Levy R et al. Neuropathological correlates of psychotic phenomena in confirmed Alzheimer's disease. *Brit J Psychiat* 1994; 165: 53–59
- 9 Förstl H, Burns A, Luthert P et al. The Lewy-Body variant of Alzheimer's-disease clinical and pathological findings. *Brit J Psychiat* 1993; 162: 385–392
- 10 Förstl H, Maelicke A, Weichel C. Demenz – Taschenatlas spezial. Stuttgart: Thieme, 2005
- 11 Grimmer T, Diehl J, Drzezga A et al. Region-specific decline of cerebral glucose metabolism in patients with frontotemporal dementia: a prospective F-18-FDG-PET study. *Dementia Geriatr Cog Disord* 2006; 18: 32–36
- 12 Hentschel F, Braus DF, Zerfass R et al. Kortikobasale Degeneration in CT und MRI. *Fortschr Röntgenstrahlen Neu Bildg Verfahren* 1995; 163: 88–90
- 13 Joseph KA, Whitwell JL, Boeve B et al. Visual hallucinations in posterior cortical atrophy. *Arch Neurol* 2006; 63: 1427–1432
- 14 Kurlan R, Cummings L, Raman R et al. Quetiapine for agitation or psychosis in patients with dementia and Parkinsonism. *Neurology* 2007; 68: 1356–1363
- 15 Litvan I, Bhatia K, Burn DJ et al. SIC Task Force Appraisal of Clinical Diagnostic Criteria for Parkinsonian Disorders. *Mov Disord* 2003; 18: 467–486
- 16 McKeith IG, del Ser T, Spano P et al. Efficacy of rivastigmine in dementia with Lewy-bodies: a randomised, double-blind, placebo-controlled international study. *Lancet* 2004; 356: 2031–2036
- 17 McKeith IG, Dickson DW, Lowe J et al. Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies: Third report of the DLB consortium. *Neurology* 2005; 65: 1863–1872
- 18 McKeith IG, O'Brien J, Walker Z et al. Sensitivity and specificity of dopamine transporter imaging with 123I-FP-CIT SPECT in dementia with Lewy bodies: a phase III, multi-centre study. *Lancet Neurol* 2007; 6: 305–313
- 19 McKeith IG, Wesnes KA, Perry E et al. Hallucinations predict attentional improvements with rivastigmine in dementia with Lewy-bodies. *Dementia Geriatr Cog Disord* 2004; 18: 94–100
- 20 MRC-CFAS. Pathological correlates of late-onset dementia in a multi-centre community-based population in England and Wales. *Lancet* 2001; 357: 169–175
- 21 Müller T, Welnic J, Fuchs G et al. The DONPAD-study – treatment of dementia in patients with Parkinson's disease with donepezil. *J Neural Transmission* 2006; 71, Suppl: 27–30
- 22 Perneczky R, Mösch D, Neumann M et al. The Alzheimer variant of Lewy body disease: A pathologically confirmed case-control study. *Dement Geriatr Cog Dis* 2005; 20: 89–94
- 23 Ransmayr G, Katzenschlager R, Dal-Bianco P et al. Lewy-Körper-Demenz und ihre differentialdiagnostische Abgrenzung von Alzheimerscher Erkrankung. *Neuropsychiatrie* 2007; 21: 63–74
- 24 Riedel O, Dodel R, Spottke A et al. Wie beurteilen Ärzte die Häufigkeit dementieller, depressiver und psychotischer Symptome bei Patienten mit Parkinson Krankheit? *Akt Neurol* 2006; 33: 374–380
- 25 Tiraboschi P, Hansen LA, Alford M et al. Early and widespread cholinergic losses differentiate dementia with Lewy bodies from Alzheimer disease. *Arch Gen Psychiat* 2002; 59: 946–51
- 26 Walker Z, Costa DC, Walker RW et al. Differentiation of dementia with Lewy bodies from Alzheimer's disease using a dopaminergic presynaptic ligand. *J neurol Neurosurg Psychiatry* 2002; 73: 134–140