

Aus der
Klinik und Poliklinik für Neurologie, Universitätsmedizin Rostock
Direktor: Prof. Dr. med. Reiner Benecke

Wertigkeit der Transkraniellen Hirnsonographie
in der Abgrenzung einer Alzheimer-Demenz
von einer Lewy-Körperchen-Demenz

Dissertation
zur Erlangung des akademischen Grades
Doktor der Medizin
der Universitätsmedizin Rostock

vorgelegt von

Jan Klinke

Rostock, 2012

Dekan: Professor Dr. med. Emil Christian Reisinger

1. Gutachter: Prof. Dr. med. Uwe Walter
Klinik und Poliklinik für Neurologie
Universitätsmedizin Rostock

2. Gutachter: Frau PD Dr. med. Jacqueline Höppner
Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie
Universitätsmedizin Rostock

3. Gutachter: Prof. Dr. med. Ludwig Niehaus
Klinik für Neurologie und Neuroradiologie
Klinikum Schloss Winnenden

Einreichung: 21. Dezember 2012
Verteidigung: 17. September 2013

MEINEN ELTERN

INHALTSVERZEICHNIS

1 EINLEITUNG	1
1.1 Allgemein	1
1.2 Alzheimer Demenz	2
1.2.1 Geschichte	2
1.2.2 Epidemiologie.....	3
1.2.3 Pathologie und Ursachen.....	3
1.2.3.1 Neuropathologie.....	3
1.2.3.2 Genetik	1
1.2.4 Klinisches Bild und Verlauf	1
1.2.5 Diagnosestellung.....	2
1.2.5.1 NINCDS-ADRDA-Kriterien.....	2
1.2.5.2 Zusatzdiagnostik.....	4
1.2.5.2.1 Neuropsychologie.....	4
1.2.5.2.2 Laborchemie	5
1.2.5.2.3 EEG	5
1.2.5.2.4 Liquor cerebrospinalis	6
1.2.5.2.5 Computertomographie und Magnetresonanztomographie.....	6
1.2.5.2.6 Funktionelle Bildgebung in SPECT und PET.....	7
1.2.6 Behandlung.....	8
1.2.6.1 Pharmakologische Therapie.....	8
1.2.6.1.1 Acetylcholinesterasehemmer.....	8
1.2.6.1.2 Memantin	9
1.2.6.2 Psychische Symptome und Verhaltensauffälligkeiten.....	10
1.3 Lewy-Körperchen-Demenz.....	10
1.3.1 Geschichte und Hintergrund.....	10
1.3.2 Neuropathologie.....	11
1.3.3 Klinisches Bild und Verlauf	12
1.3.4 Epidemiologie.....	14
1.3.5 Diagnosestellung.....	14
1.3.5.1 McKeith-Kriterien	14
1.3.5.2 Zusatzdiagnostik.....	16
1.3.5.2.1 Computertomographie und Magnetresonanztomographie.....	16
1.3.5.2.2 Funktionelle Bildgebung in SPECT und PET.....	16
1.3.5.2.3 Liquordiagnostik.....	17

1.3.6 Therapie.....	17
1.3.6.1 Kognitive Symptome.....	17
1.3.6.2 Neuropsychiatrische Symptome	17
1.3.6.3 Parkinsonsyndrom	18
1.3.7 Differentialdiagnosen	18
1.3.7.1 Idiopathische Parkinsonerkrankung mit Demenz	18
1.4 Differenzierung zwischen Alzheimer- und Lewy-Körperchen-Demenz	19
1.4.1 Computer-/Magnetresonanztomographie	19
1.4.2 PET/SPECT	20
1.4.3 Liquor cerebrospinalis	21
1.5 Hirnsonographie	21
1.5.1 Sonographie in der Medizin	21
1.5.2 Geschichte der Hirnsonographie	22
1.5.3 Vorteile der Hirnsonographie	22
1.5.4 Einschränkungen der Hirnsonographie	22
1.5.5 Hirnsonographische Befunde	23
1.5.5.1 Parkinsonerkrankung	23
1.5.5.2 Lewy-Körperchen-Demenz.....	24
1.5.5.3 Parkinsonerkrankung mit Demenz	24
1.5.5.4 Weitere neurodegenerative Erkrankungen	24
1.6 Problemstellung	25
2 MATERIAL UND METHODEN.....	27
2.1 Patienten	27
2.2 Transkranielle Hirnsonographie	28
2.2.1 Ultraschallsystem	28
2.2.2 Durchführung	28
2.2.3 Beurteilte Strukturen.....	29
2.2.3.1 Mittelhirnebene	31
2.2.3.2 Thalamusebene	33
2.3 Studiendesign und Statistik.....	34
3 ERGEBNISSE	36
3.1 Klinische Charakterisierung.....	36
3.2 Neuropsychologische Befunde	36
3.3 Liquorbefunde.....	36
3.4 CT- und MRT-Befunde	37

3.5 Hirnsonographische Befunde	39
3.5.1 Substantia nigra.....	39
3.5.2 Nucleus lentiformis.....	41
3.5.3 Kombination aus Substantia nigra / Nucleus lentiformis	41
3.5.4 Übrige Hirnstrukturen.....	42
3.5.5 Ventrikelweiten	43
3.5.6 Validitätsprüfung.....	45
3.6 Zusammenhänge zwischen hirnsonographischen und klinischen Befunden	45
3.6.1 Zusammenhänge mit Patientenalter / Krankheitsdauer	45
3.6.2 Zusammenhänge mit neuropsychologischen Befunden	46
3.6.3 Zusammenhänge mit Liquorbefunden	46
3.6.4 Zusammenhänge mit CT- und MRT-Befunden	46
3.7 Interraterreliabilität	46
4 DISKUSSION	47
4.1 Wertung der Untersuchungsbefunde	47
4.2 Klinische Einordnung.....	48
4.3 Befunde bei Lewy-Körperchen-Demenz.....	48
4.4 Ursache der Hyperechogenität.....	50
4.5 Befunde bei Alzheimer-Demenz	51
4.6 Sensitivität, Spezifität und Einschränkungen	52
5 ZUSAMMENFASSUNG UND AUSBLICK.....	55
6 ANHANG.....	VI
6.1 Literaturverzeichnis	VI
6.2 Thesen.....	XXI
6.3 Danksagungen.....	XXIII
6.4 Lebenslauf.....	XXIV
6.5 Selbstständigkeitserklärung.....	XXVI

ABKÜRZUNGEN

¹¹ C-PiB-PET	Pittsburgh-Compound-B-PET
¹²³ I-FP-CIT SPECT	¹²³ I-N- ω -fluoropropyl-2beta-carbomethoxy-3beta-(4-iodophenyl)nortropan – SPECT (kurz: Ioflupan-SPECT oder Datscan®)
¹⁸ FDG-PET	Fluorodeoxyglucose-PET
^{99m} Tc-HMPAO SPECT	Technetium-Hexamethylpropylenaminnoxim-SPECT
ACE	Addenbrooke's Cognitive Examination
AD	Alzheimer-Demenz
ADRDA	Alzheimer's Disease and Related Disorders Association (heute: Alzheimer's Association)
ApoE	Apolipoprotein-E
APP	Amyloidvorläuferprotein (amyloid precursor protein)
AUC	Area under curve (siehe ROC)
CBD	Cortikobasale Degeneration
CT	Computertomographie
DLB	Lewy-Körperchen-Demenz (<i>Dementia with Lewy bodies</i>)
EEG	Elektroenzephalogramm
EFNS	European Federation of Neurological Societies
IQR	Interquartilbereich (<i>interquartile range</i>)
MCI	Mild cognitive impairment (leichte kognitive Störung)
MMST	Mini-Mental-Status-Test
MRT	Magnetresonanztomographie
MSA	Multisystematrophie
NINCDS	National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke
NMDA	N-Methyl-D-Aspartat
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
PSP	Progressive supranukleäre Blickparese (<i>Progressive supranuclear palsy</i>)
RBD	REM-Schlaf-Verhaltensstörung (<i>REM sleep behavior disorder</i>)
REM	Rapid Eye Movement
ROC	Receiver operating characteristic
SD	Standardabweichung, <i>standard deviation</i>
SPECT	Single-Photon-Emissionscomputertomographie
TSH	Thyreoida-stimulierendes Hormon
VaD	Vaskuläre Demenz
ZNS	Zentrales Nervensystem

1 EINLEITUNG

1.1 ALLGEMEIN

Eine Demenz bedeutet den fortschreitenden Funktionsverlust von intellektuellen und sozialen Fähigkeiten in mehreren kognitiven Funktionsbereichen. Hierzu zählen neben Kurz- und Langzeitgedächtnisleistungen ebenso Sprachvermögen, Urteilsfähigkeit, visuell-räumliche Aufmerksamkeitsleistungen und die Kontrolle über das eigene Verhalten. Im Verlauf der fortschreitenden Erkrankung kommt es zu einem Verlust von Alltagskompetenz und Selbsthilfefähigkeit.

Demenzkrankungen stellen eine der häufigsten Ursachen für Krankheit, Behinderung und Tod im Alter dar. Mit 65 Jahren erfüllen etwa 1% der Bevölkerung die Kriterien einer Demenzkrankung. Die Prävalenz verdoppelt sich ab diesem Alter alle 5 Jahre und steigt auf 35 – 55 % bei den über 95-jährigen. Weltweit sind etwa 30 Millionen Menschen betroffen. In Deutschland allein leiden etwa 1,2 Millionen Menschen an einer Demenz [Ziegler et al., 2009⁽¹²¹⁾]. Mit der zunehmenden Alterung der Bevölkerung wird die gesundheitliche und gesellschaftliche Bürde der Demenzkrankungen kontinuierlich wachsen [World Health Organization, 2006⁽¹¹⁹⁾]. Die Verbesserung von Diagnostik und Therapie von Demenzkrankungen stellt eine vordringliche Aufgabe dar.

Es werden über 80 verschiedene Ursachen für dementielle Prozesse vermutet. Die häufigste und die zweithäufigste Ursache einer neurodegenerativen Demenz stellen die Alzheimer-Demenz (60 - 70 %) und die Lewy-Körperchen-Demenz (15 – 20 %) dar.

Neurodegenerative Demenzen sind bisher bekanntermaßen nicht heilbar. Dennoch stehen verschiedene nicht-medikamentöse und medikamentöse Behandlungsansätze zur Verfügung. Mit diesen wird versucht durch einen möglichst frühen Behandlungsbeginn das Fortschreiten der Erkrankung zu verlangsamen und die Folgen für den Patienten und sein soziales Umfeld abzumildern. In Kenntnis einer genaueren Demenzdiagnose kann eine Behandlung zielgerichteter geplant werden, können

Einleitung

Probleme im Krankheitsverlauf vorausgesehen werden und können Betroffene und deren Angehörige besser geschult werden.

Grundlage für die Entwicklung rationaler und effektiver Therapieansätze ist die Stellung einer differenzierten Diagnose. Sowohl bei der Alzheimer-Demenz als auch bei der Lewy-Körperchen-Demenz wird die Diagnose im Wesentlichen anhand von klinischen Kriterien gestellt. Die Symptome weisen jedoch ein hohes Maß an Überschneidungen auf. Einfache und akkurate laborchemische oder bildgebende Merkmale liegen für keine der beiden Erkrankungen vor. Die Entwicklung verlässlicher diagnostischer Verfahren ist Gegenstand intensiver Forschung.

Die Transkranielle Hirnsonographie hat in den vergangenen 20 Jahren als nichtinvasives und günstiges diagnostisches Verfahren vor allem in der Diagnostik der Parkinsonerkrankung für Aufmerksamkeit gesorgt und hat an spezialisierten Zentren Eingang in die klinische Routinediagnostik gefunden. Es konnten darüber hinaus spezifische Befunde für weitere neurodegenerative Erkrankungen erhoben werden, darunter auch für die Lewy-Körperchen-Demenz. An Patienten mit Alzheimer-Demenz wurden bisher kaum hirnsonographische Untersuchungen vorgenommen. Der Stellenwert dieser Untersuchungsmethode in der Differentialdiagnose dieser beiden Demenzformen ist unklar. Gegenstand dieser Arbeit ist die hirnsonographische Charakterisierung von Patienten mit Alzheimer-Demenz und Lewy-Körperchen-Demenz. Dabei soll untersucht werden ob sich Befunde erheben lassen, welche eine Abgrenzung zwischen den beiden Erkrankungen unterstützen können.

1.2 ALZHEIMER DEMENZ

1.2.1 Geschichte

Auf der „Versammlung Südwestdeutscher Irrenärzte“ in Tübingen im November 1906 beschrieb der deutsche Psychiater Alois Alzheimer erstmalig das später nach ihm benannte Krankheitsbild. Seine Patientin Auguste D. erkrankte im Alter von 51 Jahren an einer präsenilen Demenz und verstarb nach 4½ Jahren Krankheitsdauer.

Einleitung

Alzheimer untersuchte anschließend histopathologisch das Gehirn der Patientin und veröffentlichte die Ergebnisse [Alzheimer, 1907⁽⁴⁾].

In den Folgejahren wurden mehrere vergleichbare Fälle publiziert. In seinem Lehrbuch für Psychiatrie (1910) benannte Emil Kraepelin die Alzheimer-Demenz erstmalig als eigenständige Erkrankung [Kraepelin, 1910⁽⁶³⁾].

1.2.2 Epidemiologie

Die Prävalenz der Alzheimer-Demenz nimmt mit fortschreitendem Alter kontinuierlich zu. Im Alter zwischen 65 und 70 Jahren leiden 1 – 4 % der Bevölkerung an der Erkrankung. In den folgenden Lebensjahren verdoppelt sich die Prävalenz etwa alle 5 Jahre.

Im Jahr 2006 lag die weltweite Prävalenz bei 26,6 Millionen Menschen. Bis zum Jahr 2050 wird eine Vervierfachung dieser Zahl angenommen und 1 von 85 Personen wird an einer Alzheimer-Demenz leiden [Brookmeyer et al., 2007⁽²²⁾].

1.2.3 Pathologie und Ursachen

1.2.3.1 Neuropathologie

Mikroskopisch stellen sich intrazelluläre Neurofibrillen dar, welche aus Tau-Proteinen bestehen. Daneben finden sich extrazellulär gelegene Beta-Amyloid-Plaques. Diese Veränderungen lassen sich auch im Rahmen des normalen Alterungsprozesses des Gehirns finden. Bei Patienten mit Alzheimer Demenz sind jedoch spezifische Hirnregionen quantitativ deutlich stärker betroffen.

In bis zu 30 % der neuropathologisch untersuchten Patienten mit Alzheimer-Demenz findet sich eine zusätzliche Lewy-Körperchen-Pathologie [Hansen et al., 1993⁽⁵¹⁾].

1.2.3.2 Genetik

Die Alzheimer-Demenz kommt sowohl als familiäre als auch als sporadische Form vor.

Bei der frühen familiären Form treten in der Regel bereits vor dem 65. Lebensjahr Symptome auf. Es konnten mehrere Mutationen mit autosomal-dominantem Erbgang nachgewiesen werden: im β -Amyloidvorläuferprotein-Gen (β -APP) auf Protein 21 [Goate et al., 1991⁽⁴⁶⁾], im Präsenilin-2-Gen auf Chromosom 1 und im Präsenilin-1-Gen auf Chromosom 14. Neben dem sehr frühen Krankheitsbeginn kommen auch atypische Verläufe, z.B. mit epileptischen Krampfanfällen und Myoklonien vor. Durch diese Mutationen wird die proteolytische Verarbeitung von β -APP dahingehend verändert, dass sich die Menge von Amyloid- β -Peptiden erhöht. Neben einer erhöhten Gesamtmenge an Amyloid- β kommt es insbesondere zur Bildung von als toxisch geltenden Amyloid- β -1-42 und Amyloid- β -3-42 [Hardy, 1996⁽⁵²⁾, Saido et al., 1995⁽⁹⁴⁾]. Die frühe familiäre Form macht jedoch nur einen geringen Teil der Erkrankungen aus.

Bei der vorwiegend auftretenden sporadischen Form wurde ein Zusammenhang mit dem ϵ 4-Allel des Apolipoprotein-E-Gens (ApoE) auf Chromosom 19 entdeckt. Das heterozygote Vorliegen dieses Allels erhöht das Erkrankungsrisiko auf das zwei- bis dreifache Maß. Das Vorliegen von zwei Allelen bedeutet eine Verzehnfachung des Risikos.

1.2.4 Klinisches Bild und Verlauf

Das Erkrankungsalter liegt im Mittel bei 78 Jahren. Die sporadische Alzheimer-Demenz tritt mit frühestens 50 Jahren auf. Hereditäre frühe familiäre Fälle treten zum Teil deutlich früher auf. Auch das Vorliegen einer Mutation im ApoE-Gen geht mit einem früheren Erkrankungsbeginn einher. Fälle mit einem Erkrankungsbeginn vor dem 65. Lebensjahr werden als präsenile Alzheimer-Demenz bezeichnet. In ihrer klinischen Symptomatik unterscheiden sich diese Fälle jedoch nicht.

Einleitung

In einem Prodromalstadium, der sogenannten leichten kognitiven Störung (*mild cognitive impairment*, MCI), kommt es zu Gedächtnisstörungen und Einschränkungen bei komplexen Alltagsaufgaben. Es besteht eine hohe Wahrscheinlichkeit für den Übergang in eine Alzheimer-Demenz [Schmidtke et al., 2008⁽⁹⁸⁾].

Frühsymptome sind mnestiche Defizite, Störung der räumlichen Orientierung, dysphasische Störungen und depressive Störungen. Der weitere Verlauf ist gekennzeichnet von einer zunehmenden kortikalen Demenz mit Neugedächtnisstörung, Störungen der visuell-räumlichen Verarbeitung und einer zunehmenden Sprachverarmung. Zusätzlich treten psychiatrische Symptome in wechselnder Ausprägung hinzu. Hierzu zählen psychomotorische Erregungszustände, wahnhaftige Störungen und Störungen des Schlaf-/Wachrhythmus.

Über einen langen Zeitraum gut erhalten bleiben Persönlichkeit, Vigilanz und affektive Schwingungsfähigkeit. Man spricht auch von einer sogenannten „guten Fassade“. In der Spätphase kommt es zum Verlust aller höheren Hirnleistungen und völligem Sprachzerfall. In der Spätphase können auch körperlich-neurologische Symptome wie Gangstörung, Rigor, epileptische Krampfanfälle oder Myoklonien hinzutreten.

Der Verlauf ist chronisch progredient und endet nach 5 - 8 Jahren letal.

1.2.5 Diagnosestellung

1.2.5.1 NINCDS-ADRDA-Kriterien

Am weitesten verbreitet sind die NINCDS-ADRDA-Kriterien, welche durch das *National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke* (NINCDS) und die *Alzheimer's Disease and Related Disorders Association* (ADRDA) erstmalig 1984 publiziert wurden [McKhann et al., 1984⁽⁸²⁾]. Diese Kriterien finden sich auch in der aktuellen interdisziplinären S3-Leitlinie Demenz [Fink, 2010⁽³⁸⁾] wieder und erlauben die Einteilung in eine *wahrscheinliche* oder *mögliche* Alzheimer-Demenz:

NINCDS-ADRDA Alzheimer-Kriterien

Definitive Alzheimer-Demenz (*definite Alzheimer's disease*)

- Histopathologische Sicherung, in der Regel post mortem
- Der Patient erfüllt die Kriterien einer wahrscheinlichen Alzheimer-Demenz

Wahrscheinliche Alzheimer-Demenz (*probable Alzheimer's disease*)

- Klinisch und neuropsychologisch gesicherte fortschreitende dementielle Entwicklung in mindestens zwei kognitiven Bereichen
- Krankheitsbeginn zwischen dem 40. und 90. Lebensjahr
- Keine Bewusstseinsstörung
- Kein Hinweis auf andere neurologische oder internistische Erkrankungen, welche das dementielle Syndrom verursachen können
- Unterstützende Befunde für eine wahrscheinliche Alzheimer-Demenz:
 - Fortschreitende Verschlechterung von Sprache (Aphasie), Motorik (Apraxie) oder Wahrnehmung (Agnosie)
 - Beeinträchtigung von Alltagsaktivitäten und Auftreten von Verhaltensstörungen
 - Positive Familienanamnese für Alzheimer-Demenz
 - EEG mit Normalbefund oder unspezifischen Veränderungen
 - Zerebrale Atrophie in bildgebenden Verfahren
 - Unauffälliger Liquorbefund (Routineparameter)
- Klinische Befunde, die mit einer wahrscheinlichen Alzheimer-Demenz vereinbar sind (nach Ausschluss anderer Ursachen für die demenzielle Entwicklung):
 - Neurologische Auffälligkeiten (epileptische Anfälle, erhöhter Muskeltonus, Myoklonien oder Gangstörungen), vor allem bei fortgeschrittener Erkrankung
 - Vorübergehender Stillstand im Verlauf der Erkrankung

Einleitung

- Neuropsychiatrische Symptome (Depression, Schlaflosigkeit, Illusionen, Halluzinationen, Wahnvorstellungen, plötzliche aggressive Verhaltensstörungen)
- Inkontinenz, Gewichtsverlust, sexuelle Dysfunktionen
- Altersentsprechende zerebrale Bildgebung

Mögliche Alzheimer-Demenz (*possible Alzheimer's disease*)

- Dementielles Syndrom mit untypischem Beginn, klinischen Bild oder Verlauf
- Kein Hinweis auf eine andere neurologische oder internistische Erkrankung, welche das dementielle Syndrom erklären kann
- Bei Vorliegen einer alternativen Ursache, darf diese die Demenz nicht hinreichend erklären

Ausschlusskriterien

- Apoplektiformer Beginn
- Neurologische Ausfälle bereits im frühen Krankheitsstadium (Epileptische Anfälle, Gangstörungen, Hemiparese, sensorische Ausfälle, Gesichtsfelddefekte oder Koordinationsstörungen)

In den letzten Jahren haben Biomarker (Liquordiagnostik mit Demenzmarkern, MR-Tomographie, SPECT und PET) an zunehmender Bedeutung bei der Diagnose der Alzheimer-Demenz gewonnen. Dieses spiegelt sich auch in den überarbeiteten NINCDS-ADRDA-Kriterien von 2007 [Dubois et al., 2007⁽³³⁾] sowie der aktuellen Leitlinie der EFNS (European Federation of Neurological Societies) [Hort et al., 2010⁽⁵⁵⁾] wieder.

1.2.5.2 Zusatzdiagnostik

1.2.5.2.1 Neuropsychologie

Für die klinische Diagnostik eines dementiellen Syndromes stehen verschiedene neuropsychologische Testverfahren zur Verfügung. Hierzu zählen unter anderem der

Einleitung

Mini-Mental-Status-Test (MMST) [Folstein et al., 1975⁽³⁹⁾] und der Addenbrooke's-Cognitive-Examination-Test (ACE) [Mathuranath et al., 2000⁽⁷⁰⁾].

1.2.5.2.2 Laborchemie

Es liegen keine evidenzbasierten Daten vor, welche den Nutzen spezifischer Routinelaboruntersuchungen in der Diagnosestellung einer Alzheimer-Demenz belegen. Der Stellenwert liegt vorrangig in der Ausschlussdiagnostik. In der Routine empfohlen wird u.a. die Untersuchung von Vitamin B12, Folsäure, Nierenretentionsparametern, Transaminasen, Differentialblutbild, Calcium, Glucose und TSH. Darüber hinaus sollte in Abhängigkeit von klinischen Hinweisen eine weiterführende serologische Diagnostik erwogen werden (Treponema pallidum, Borrelia burgdorferi, Humanes Immundefizienz-Virus) [Hort et al., 2010⁽⁵⁵⁾].

1.2.5.2.3 EEG

Das EEG kann bei der Differenzierung von Alzheimer-Demenz, anderen psychiatrischen Erkrankungen und subjektiv beklagten Beschwerden helfen. Es können sich Hinweise auf das Vorliegen einer Creutzfeldt-Jakob-Erkrankung, metabolischer Ursachen und epileptischer Störungen finden lassen. In der Frühphase einer Alzheimer-Demenz kann das EEG auch unauffällig ausfallen.

Der typische EEG-Befund eines Alzheimerpatienten zeigt eine verminderte Alpha-Aktivität, vermehrte Theta-Aktivität sowie eine Verlangsamung des Grundrhythmus. Ein normales EEG spricht eher für subjektive Beschwerden oder eine psychiatrische Erkrankung. Ausschließlich generalisierte Veränderungen sprechen für eine Alzheimer-Demenz. Ausschließlich fokale Veränderungen sprechen für eine leichte kognitive Störung. Ein EEG mit sowohl generalisierten, als auch fokalen Veränderungen kann für eine Lewy-Körperchen-Demenz, Alzheimer-Demenz oder Vaskuläre Demenz sprechen [Liedorp et al., 2009⁽⁶⁷⁾].

Die diagnostische Genauigkeit zeigt eine starke Variabilität [Jelic et al., 2009⁽⁵⁶⁾], so dass für den Einsatz in der Primärdiagnostik noch keine etablierten Standards bestehen.

Einleitung

1.2.5.2.4 Liquor cerebrospinalis

Die Routineparameter (Leukozytenzahl, Gesamtprotein, Glucose, Elektrophorese) dienen dem Ausschluss von akut und chronisch entzündlichen Prozessen (z.B. Encephalitis, demyelinisierende Erkrankungen oder Zerebrale Vaskulitis).

Im Vergleich zu nicht demenzerkrankten Kontrollgruppen findet man im Liquor cerebrospinalis bei Patienten mit Alzheimer-Demenz vermindertes Amyloid- β -1-42, vermehrtes Gesamt-Tau und vermehrtes phosphoryliertes Tau. Die Bestimmung von Amyloid- β -1-42 erreicht eine Sensitivität von 86 % und eine Spezifität von 90 %. Für Gesamt-Tau (respektive Phospho-Tau) beträgt die Sensitivität 81 % (80 %) und die Spezifität 90 % (92 %). In der Kombination von Amyloid- β -1-42 und Gesamt-Tau lässt sich eine Sensitivität von 85 - 94 % und eine Spezifität von 83 - 100 % erreichen [Blennow et al., 2003⁽¹⁹⁾]. Erschwert wird die Demenzmarkerdiagnostik durch schwankende Messwerte zwischen den Laboratorien [Hort et al., 2010⁽⁵⁴⁾, Verwey et al., 2009⁽¹⁰⁸⁾].

In der Abgrenzung gegenüber anderen Demenzerkrankungen ist die Spezifität geringer (39-90%) [Mattsson et al., 2009⁽⁷²⁾]. Als eine mögliche Erklärung hierfür wird eine häufige komorbide Alzheimerpathologie angenommen [Tapiola et al., 2009⁽¹⁰⁵⁾].

1.2.5.2.5 Computertomographie und Magnetresonanztomographie

Im klinischen Alltag dient die zerebrale Bildgebung mittels Computertomographie oder Magnetresonanztomographie primär dem Ausschluss von Differentialdiagnosen. Hierzu gehören potentiell behandelbare Ursachen wie zerebrale Raumforderungen oder ein Normaldruckhydrocephalus. Diese radiologisch entdeckten Differentialdiagnosen machen jedoch nur etwa 2 % der Patienten mit Demenzentwicklung aus [Clarfield, 2003⁽²⁵⁾].

Strukturell können sich zudem Hinweise auf andere Erkrankungen mit Demenzentwicklung ergeben: vaskulärer Demenz (VaD), Multisystematrophie (MSA), Cortikoba-

Einleitung

sale Degeneration (CBD), Multiple Sklerose, Progressive supranukleäre Blickparese (PSP) und Prionenerkrankungen.

Typische Befunde bei einer Alzheimer-Demenz sind eine generalisierte Atrophie, erweiterte innere Liquorräume sowie leichte bis moderate Veränderungen der weißen Substanz. MR-tomographisch lässt sich bei 80 – 90 % der Patienten mit Alzheimer-Demenz eine Atrophie im Bereich des medialen Temporallappens (Hippocampus, entorhinaler Cortex) finden [Jobst et al., 1992⁽⁵⁷⁾, Scheltens et al., 2002⁽⁹⁷⁾]. Im frühen Krankheitsstadium und vor allem in der Differenzierung gegenüber anderen Demenzursachen sind die Ergebnisse jedoch unzureichend [O'Brien et al., 2000⁽⁸⁶⁾, Wahlund et al., 2005⁽¹⁰⁹⁾]. Zudem kommt es auch im Rahmen des normalen Alterungsprozesses zu einer hippocampalen Atrophie [de Leon et al., 2004⁽²⁸⁾].

1.2.5.2.6 Funktionelle Bildgebung in SPECT und PET

Funktionelle zerebrale Bildgebungen mittels Positronen-Emissions-Tomographie (PET) und Single-Photon-Emissionscomputertomographie (SPECT) können die diagnostische Sicherheit bei der Differenzierung von Demenzformen erhöhen. Bei Patienten mit Alzheimer-Demenz zeigt sich eine symmetrische temporoparietale Hypoperfusion (^{99m}Tc-HMPAO SPECT), bzw. ein Hypometabolismus (¹⁸FDG-PET). Diese Veränderungen können der Demenzentwicklung voraus gehen und finden sich bereits bei Patienten mit leichter kognitiver Störung (MCI) [Pakrasi et al., 2005⁽⁸⁷⁾].

In der Differenzierung zwischen Patienten mit Alzheimer-Demenz und gesunden Personen wird mit einem ¹⁸FDG-PET eine Sensitivität und Spezifität von 86 % erreicht [Patwardhan et al., 2004⁽⁸⁹⁾]. Im ^{99m}Tc-HMPAO-SPECT beträgt die Sensitivität 74 % und die Spezifität 91 % [Dougall et al., 2004⁽³²⁾].

In der Abgrenzung einer Alzheimer-Demenz von einer Frontotemporalen Demenz ergibt sich für das ¹⁸FDG-PET eine Sensitivität von 73 % und eine Spezifität von 98 %. Das ^{99m}Tc-HMPAO-SPECT erreicht eine Sensitivität von 72 % und Spezifität von 78 %. In der Differentialdiagnose zu einer Vaskulären Demenz erreicht das ¹⁸FDG-PET eine Sensitivität von 71 % und eine Spezifität von 76 %. Das ^{99m}Tc-HMPAO-SPECT liefert eine Sensitivität von 71 % und Spezifität von 76 % [Dougall et al., 2004⁽³²⁾, Foster et

al., 2007⁽⁴¹⁾]. In der Abgrenzung gegen andere früh beginnende Demenzformen erreicht das ¹⁸F-DG-PET eine Spezifität von bis zu 95% [Panegyres et al., 2009⁽⁸⁸⁾].

In den letzten Jahren wurde eine direkte Darstellung von zerebralem Amyloid mittels PET und SPECT erforscht [Grimmer et al., 2010⁽⁴⁸⁾]. Am gründlichsten untersucht ist bisher das ¹¹C-PiB-PET. Abgeleitet von dem Farbstoff Thioflavin aus der Histopathologie, bindet das sogenannte Pittsburgh-Compound B (PiB, 6-Hydroxybenzothiazol) an zerebrales Amyloid und es kommt zu einer spezifischen Anreicherung in der Hirnrinde sowie den subkortikalen Kerngebieten [Klunk et al., 2004⁽⁶⁰⁾]. In der Differentialdiagnose gegenüber anderen neurodegenerativen Demenzen hilft das ¹¹C-PiB-PET vorwiegend bei Demenzformen deren Amyloidablagerungen deutlich unterschiedlich sind, wie beispielsweise bei der Frontotemporalen Demenz [Engler et al., 2008⁽³⁶⁾]. Auch unter den Patienten mit einer leichten kognitiven Störung haben etwa 50 % einen pathologischen Befund im ¹¹C-PiB-PET, so dass mit dieser Methode möglicherweise auch Alzheimer-Patienten im Frühstadium detektiert werden können [Kemppainen et al., 2007⁽⁵⁹⁾].

1.2.6 Behandlung

1.2.6.1 Pharmakologische Therapie

Es stehen gegenwärtig vier zugelassene Medikamente zur Verfügung: drei Acetylcholinesterasehemmer und der NMDA-Antagonist Memantin. Die Behandlung kann den Verlauf der Erkrankung nicht verzögern sondern stellt eine symptomatische Therapie dar. Krankheitsmodifizierende Medikamente mit Einfluss auf den neuropathologischen Krankheitsverlauf sind Gegenstand der Forschung. Für ginkgohaltige Präparate, Vitamin E und nichtsteroidale Antiphlogistika konnte bisher keine ausreichende Wirksamkeit nachgewiesen werden [Fink, 2010⁽³⁸⁾].

1.2.6.1.1 Acetylcholinesterasehemmer

Acetylcholinesterasehemmer erhöhen die Konzentration von Acetylcholin im Gehirn durch eine Hemmung des Acetylcholinabbaus. Hierdurch wird der Verlust von cholinergen Neuronen teilweise ausgeglichen.

Einleitung

Die Acetylcholinesterasehemmer Donepezil, Galantamin und Rivastigmin sind zur Behandlung der leichten bis mittelschweren Alzheimer-Demenz zugelassen (MMST 16 bis 26 Punkte). Sie wirken auf die kognitive Funktion, Aktivitäten des Alltags sowie Verhaltensauffälligkeiten. Eindeutige Hinweise auf die Überlegenheit einer der drei Substanzen liegen nicht vor. Auch kann keine Voraussage getroffen werden, welcher Patient von der Behandlung profitieren wird [Birks, 2006⁽¹⁸⁾]. Nicht-kognitive Funktionen wie psychotische Störungen und Apathie können ebenfalls positiv beeinflusst werden. Die Behandlung wird in der Regel gut vertragen, es können vor allem gastrointestinale Nebenwirkungen auftreten [Hort et al., 2010⁽⁵⁵⁾].

Auch bei schwerer Demenz (MMST unter 10 Punkten) haben sich Hinweise auf eine Wirksamkeit von Acetylcholinesterasehemmern ergeben. Die Behandlung dieser Patienten stellt jedoch einen Off-Label-Gebrauch dar [Fink, 2010⁽³⁸⁾].

1.2.6.1.2 Memantin

Erhöhte Mengen von Glutamat können im Gehirn einen Zelltod durch Überstimulation des NMDA-Rezeptors herbeiführen. Diese sogenannte Exzitotoxizität wird durch die Blockade des NMDA-Rezeptors durch NMDA-Antagonisten vermindert [Lipton, 2006⁽⁶⁸⁾].

Der nichtkompetitive NMDA-Antagonist Memantin ist in Deutschland für die Behandlung einer moderaten bis schweren Alzheimer-Demenz zugelassen. Die moderate Demenz umfasst einen MMST-Bereich von 10 - 20 Punkten, die schwere Demenz Werte unter 10 Punkten.

Für eine leichte Demenz ist Memantin nicht zugelassen. Die vorliegenden Studien haben zwar für alle Schweregrade einen positiven Effekt gezeigt, jedoch konnte nur bei moderater bis schwerer Demenz eine Verbesserung der Alltagsaktivitäten, Verhaltensauffälligkeiten und des allgemeinen Outcomes nachgewiesen werden [Burns et al., 2006⁽²³⁾].

1.2.6.2 Psychische Symptome und Verhaltensauffälligkeiten

Im Krankheitsverlauf von dementiellen Erkrankungen kommt es häufig zu weiteren psychopathologischen Veränderungen. Hierzu gehören Symptome wie Depression, Angst und Aggression in variabler Ausprägung. Sollte eine psychosoziale Intervention nicht möglich oder nicht ausreichend effektiv sein, kann eine medikamentöse Behandlung erforderlich sein.

Bei aggressivem Verhalten sollten statt klassischer Neuroleptika vorzugsweise atypische Neuroleptika wie Risperidon eingesetzt werden. Neuroleptika mit anticholinergischer Wirkung sollten nicht eingesetzt werden. Die Gabe von Neuroleptika ist mit einem erhöhten Risiko für zerebrovaskuläre Ereignisse und Mortalität korreliert [Fink, 2010⁽³⁸⁾].

1.3 LEWY-KÖRPERCHEN-DEMENZ

1.3.1 Geschichte und Hintergrund

Die Erkrankung wurde nach dem in Berlin geborenen Neurologen Friedrich Heinrich Lewy (1885 - 1950) benannt. Er beschrieb 1912 erstmalig ungewöhnliche Proteineinschlüsse im Nucleus dorsalis nervi vagi und Nucleus basalis Meynert bei Patienten mit Parkinsonerkrankung [Lewy, 1912⁽⁶⁶⁾]. 1919 wurden diese intraneuronalen eosinophilen Einschlusskörperchen auch in der Substantia nigra gefunden und von dem russischen Neuropathologen Tretiakoff erstmalig Lewy-Körperchen genannt [Rodrigues e Silva et al., 2010⁽⁹³⁾].

Für Jahrzehnte wurde die Relevanz der Lewy-Körperchen vorrangig in ihrem Vorkommen in der Substantia nigra von Parkinsonpatienten gesehen. Mitte der siebziger Jahre wurden erstmals auch Lewy-Körperchen im Cortex älterer Patienten mit einer Demenzerkrankung nachgewiesen [Kosaka et al., 1976⁽⁶¹⁾]. Mit dem Aufkommen sensitiver immunhistochemischer Verfahren in den 80er Jahren, erkannte man, dass eine Lewy-Körperchen-Pathologie mit höherer Inzidenz auftrat als zuvor angenommen.

Nach einer Reihe von Publikationen über Patienten mit den klinischen Symptomen Demenz, Psychose und Parkinson-Syndrom, wurde 1984 von Kosaka et al. der Begriff der Lewy-Körperchen-Erkrankung vorgeschlagen [Kosaka et al., 1984⁽⁶²⁾]. Es erfolgte eine histopathologische Einteilung in drei Gruppen (Kapitel 1.3.2).

Mitte der 90er Jahre kam es zu einer zunehmenden Akzeptanz der Diagnose einer Lewy-Körperchen-Demenz in der medizinischen Fachwelt. Dieser Umstand ist vor allem der Arbeit von McKeith und Kollegen aus Newcastle zu verdanken [McKeith et al., 2004⁽⁷⁶⁾, McKeith et al., 2005⁽⁷⁸⁾, McKeith et al., 1994⁽⁷⁹⁾, McKeith et al., 1996⁽⁸⁰⁾].

1.3.2 Neuropathologie

Die namensgebenden Lewy-Körperchen finden sich in Nervenzellen und deren Neuriten. Sie sind rund bis oval und haben einen Durchmesser von 3 – 20 µm. Sie bestehen aus Proteinansammlungen von α -Synuclein. Die immunhistochemische Färbung von α -Synuclein stellt die sensitivste und spezifischste Methode zur Darstellung von Lewy-Körperchen dar.

Lewy-Körperchen lassen sich im gesamten Gehirn der Erkrankten nachweisen. Der Hirnstamm ist dabei praktisch immer betroffen, der Schweregrad ist jedoch sehr variabel. Ebenso variabel ist die Mitbeteiligung von Cortex und limbischem System. Anhand des regionalen Verteilungsmusters kann eine Zuordnung in eine von drei Gruppen erfolgen: Diffuser Typ, Übergangstyp, Hirnstammtyp [McKeith et al., 2005⁽⁷⁸⁾].

Einteilung der Lewy-Körperchen-Krankheit nach Kosaka et al. (1984)

Gruppe A (Diffuser Typ)

Zahlreiche Lewy-Körperchen im Hirnstamm und Zwischenhirn, Cortex sowie in den Basalganglien. Begleitend senile Plaques und Neurofibrillendegeneration.

Einleitung

Gruppe B (Übergangstyp)

Zahlreiche Lewy-Körperchen im Hirnstamm und Zwischenhirn, weniger zahlreich im Cortex und in den Stammganglien als in Gruppe A.

Gruppe C (Hirnstammtyp)

Viele Lewy-Körperchen im Hirnstamm und im Zwischenhirn, einzelne oder keine Lewy-Körperchen im Cortex und in den Stammganglien.

Es kommt es zu einem Verlust von dopaminergen Neuronen in der Substantia nigra, vergleichbar mit den Veränderungen bei der idiopathischen Parkinsonerkrankung. Hierin wird die Ursache der motorischen Symptome gesehen. Ebenfalls betroffen sind Acetylcholin-produzierende Neurone. Entsprechend der Alzheimer-Erkrankung wird hierin ein Korrelat für den kognitiven und mnestischen Abbau gesehen.

Die wenigsten Patienten zeigen eine reine Lewy-Körperchen-Pathologie. In etwa $\frac{2}{3}$ der Fälle findet sich eine zusätzliche Alzheimer-Pathologie [Barker et al., 2002⁽⁶⁾]. Dabei treten vor allem senile Plaques aus β -Amyloid auf, seltener kortikale Neurofibrillen [McKeith et al., 1998⁽⁸¹⁾].

1.3.3 Klinisches Bild und Verlauf

Es kommt zu einer dementiellen Entwicklung mit zunehmenden kognitiven Störungen, welche eine Beeinträchtigung des sozialen oder beruflichen Umfeldes zur Folge haben. Klinisch bezeichnend ist eine Trias aus fluktuierenden kognitiven Defiziten, optischen Halluzinationen und einer motorischen Parkinsonsymptomatik.

Die optischen Halluzinationen haben häufig szenischen Charakter und können Tiere oder Personen beinhalten. Sie treten typischerweise bereits in einem frühen Stadium der Erkrankung auf. Die ausgeprägte Fluktuation der kognitiven Störungen führt zu Schwankungen von Wachheit und Aufmerksamkeit. Dieses Merkmal lässt sich anamnestisch jedoch vergleichsweise unscharf erfassen und es besteht eine niedrige Interrater-Reliabilität [McKeith et al., 2005⁽⁷⁸⁾].

Einleitung

Klassisch sind darüber hinaus extrapyramidal-motorische Symptome im Sinne eines Parkinsonsyndromes mit Hypokinese, Rigor und seltener auch Ruhetremor:

Als Hypokinese wird eine allgemeine Bewegungsarmut bezeichnet. Der gesamte Bewegungsablauf ist von der Planung bis zur Ausführung gehemmt. Ebenso betroffen sind entgegengesetzte Bewegungen. Klinisch zeigen sich vielfältige Beschwerden. Das Gangbild wird kleinschrittig, die Arme schwingen beim Gehen weniger stark mit, die gestörte Feinmotorik bedingt ein verändertes Schriftbild (Mikrographie) und der Gesichtsausdruck wird maskenhaft (Hypomimie).

Der begleitende Rigor bedeutet einen erhöhten Muskeltonus durch unwillkürliche dauerhafte Muskelaktivität. Die proximalen Muskelgruppen sind häufig stärker betroffen. In Zusammenspiel mit dem Ruhetremor entsteht das sogenannte Zahnradphänomen bei passiver Bewegung der Extremitäten. Der Rigor zeigt sich bei der klassischen Parkinsonerkrankung typischerweise zunächst asymmetrisch und bedingt im Verlauf durch die zunehmende Flexion eine Fehlhaltung des Rumpfes (Kamptokormie).

Das auffälligste motorische Parkinsonsymptom, der Ruhetremor, kommt bei Patienten mit Lewy-Körperchen-Demenz seltener vor. Er hat eine Frequenz zwischen 4 - 6 pro Sekunde, tritt im Wesentlichen in Ruhe auf und verschwindet bei zielgerichteten Bewegungen. Zu Beginn ist auch der Ruhetremor in der Regel asymmetrisch und kann nur eine einzige Extremität betreffen.

Die Posturale Instabilität bereitet häufig in den späteren Phasen der Parkinson-Erkrankung Beschwerden. Durch eine Verzögerung der Ausgleichsbewegungen kommt es zu einer Stand- und Gangunsicherheit mit gestörter Wendebewegung und erhöhter Sturzneigung.

Ebenso wie bei der Parkinsonerkrankung können vegetative Begleitsymptome auftreten. So kommt es beispielsweise durch orthostatische Dysregulationen zu Synkopen und Stürzen.

Bei der Lewy-Körperchen-Demenz treten die Parkinsonsymptome in der Regel symmetrisch auf.

Typisch ist eine Überempfindlichkeit gegenüber Neuroleptika. Bereits niedrige Dosen klassischer Neuroleptika (z.B. Haloperidol) können eine deutliche Verschlechterung der Parkinsonsymptome bis hin zu einer lebensbedrohlichen akinetischen Krise oder eine Vigilanzstörung verursachen. Nur etwa die Hälfte der Patienten mit Lewy-Körperchen-Demenz reagiert auf die Behandlung mit klassischen Neuroleptika überempfindlich, so dass eine entsprechende Toleranz die Diagnose nicht ausschließen kann. Umgekehrt ist jedoch das Auftreten einer Überempfindlichkeit hinweisend auf die Diagnose einer Lewy-Körperchen-Demenz [McKeith et al., 1992⁽⁷⁵⁾].

1.3.4 Epidemiologie

Nach der Demenz von Alzheimer-Typ ist die Lewy-Körperchen-Demenz die zweithäufigste neurodegenerative Demenz und für etwa 10 – 20 % der Fälle verantwortlich [Perry et al., 1990⁽⁹⁰⁾, Rahkonen et al., 2003⁽⁹²⁾, Stevens et al., 2002⁽¹⁰⁴⁾].

1.3.5 Diagnosestellung

1.3.5.1 McKeith-Kriterien

Die Diagnose einer Lewy-Körperchen-Demenz wird klinisch anhand der 1996 etablierten und 2005 überarbeiteten McKeith-Kriterien gestellt [McKeith et al., 2005⁽⁷⁸⁾, McKeith et al., 1996⁽⁸⁰⁾]:

Diagnostische Kriterien der Lewy-Körperchen-Demenz (McKeith et al.)

Wahrscheinliche Lewy-Körperchen-Demenz (*probable DLB*):

- Hauptsymptom und 2 Kernsymptome
oder
- Hauptsymptom und 1 Kernsymptom und 1 hinweisendes Symptom

Einleitung

Mögliche Lewy-Körperchen-Demenz (*possible DLB*):

- Hauptsymptom und 1 Kernsymptom
oder
- Hauptsymptom und 1 hinweisendes Symptom

Hauptsymptom (*central feature*):

- Demenz

Kernsymptome (*core features*):

- Fluktuationen von Kognition, Aufmerksamkeit und Vigilanz
- Motorisches Parkinsonsyndrom
- Optische Halluzinationen

Hinweisende Symptome (*suggestive features*)

- Verhaltensstörung während des REM-Schlafs (RBD)
- Überempfindlichkeit gegenüber klassischen Neuroleptika
- Verminderte Dopamintransporterspeicherung in den Basalganglien (SPECT/PET)

Unterstützende Symptome (*supportive features*):

- Synkopen, häufige Stürze
- Vorübergehende Bewusstseinsstörungen
- Schwere autonome Dysfunktionen (orthostatische Hypotension, Inkontinenz)
- Paranoide Psychosen
- Depression
- Nicht-optische Halluzinationen
- Generalisierte verminderte Speicherung in SPECT/PET-Perfusions-Scan mit verminderter occipitaler Aktivität
- Pathologisch verminderte Speicherung in der MIBG Myokardszintigraphie

Einleitung

- EEG mit prominenter Verlangsamung und transienten *sharp waves* über den Temporalableitungen

Die Diagnose einer Lewy-Körperchen-Demenz ist weniger wahrscheinlich bei:

- Vorhandensein einer zerebrovaskulären Erkrankung mit fokal-neurologischen Ausfällen oder entsprechenden Auffälligkeiten in der zerebralen Bildgebung
- Vorhandensein einer anderen physischen Erkrankung oder Hirnerkrankung, welche das klinische Bild teilweise oder komplett erklärt
- Erstmaliges Auftreten von Parkinsonsymptomen erst im Stadium einer schwerwiegenden Demenz

In einer neuropathologischen Studie zur Untersuchung der Validität dieser Kriterien zeigte sich dass die Kriterien für eine *mögliche* Lewy-Körperchen-Demenz zwar eine sehr gute Sensitivität (89 %), jedoch nur eine schlechte Spezifität (28 %) haben. Die Kriterien eine *wahrscheinliche* Lewy-Körperchen-Demenz wiederum verbessern die Spezifität (84 %) unter einer deutlichen Reduktion der Sensitivität (61 %) [Verghese et al., 1999⁽¹⁰⁷⁾]. Patienten mit komorbider Alzheimer-Pathologie lassen sich klinisch deutlich schlechter anhand dieser Kriterien diagnostizieren als Patienten mit alleinigem Vorkommen einer Lewy-Körperchen-Pathologie [Merdes et al., 2003⁽⁸³⁾].

1.3.5.2 Zusatzdiagnostik

1.3.5.2.1 Computertomographie und Magnetresonanztomographie

Veränderungen in der zerebralen Schnittbildgebung sind bei der Lewy-Körperchen-Demenz weniger gut untersucht als bei anderen Demenzformen. Im Vergleich zur Alzheimer-Demenz scheint die Atrophie geringer ausgeprägt zu sein und eher ein subkortikales Verteilungsmuster zu zeigen [Burton et al., 2002⁽²⁴⁾, Duda, 2004⁽³⁴⁾].

1.3.5.2.2 Funktionelle Bildgebung in SPECT und PET

Die Reduktion des Dopamintransporter-Proteins bei Patienten mit Lewy-Körperchen-Demenz kann mit Hilfe eines ¹²³I-FP-CIT-SPECTs (Ioflupan-SPECT/Datscan®) dargestellt werden. Hiermit lässt sich eine Sensitivität von 78 %

und eine Spezifität von 90 % in der Differenzierung einer Lewy-Körperchen-Demenz von anderen Demenzformen (vorwiegend Alzheimer-Demenz) erreichen [McKeith et al., 2007⁽⁷⁷⁾].

1.3.5.2.3 Liquordiagnostik

Der Baustein der Lewy-Körperchen α -Synuclein kommt nicht nur intrazellulär vor, sondern wird auch u.a. in den Liquor cerebrospinalis abgegeben. Aus diesem Grund wird α -Synuclein als potentieller Biomarker betrachtet. Die bisherigen Ergebnisse sind jedoch noch variabel. In der Mehrzahl der Untersuchungen der letzten Jahre wurde im Liquor von Patienten mit Lewy-Körperchen-Demenz eine Reduktion des α -Synuclein-Spiegels gefunden [Kasuga et al., 2012⁽⁵⁸⁾].

1.3.6 Therapie

1.3.6.1 Kognitive Symptome

Die vom Einsatz in der Alzheimer-Demenz bekannten Cholinesterasehemmer (Donepezil, Galantamin und Rivastigmin) haben möglicherweise einen positiven Einfluss auf die fluktuierenden kognitiven Defizite und damit auf die Aktivitäten des täglichen Lebens von Patienten mit Lewy-Körperchen-Demenz [Aarsland et al., 2004⁽³⁾, Samuel et al., 2000⁽⁹⁵⁾].

1.3.6.2 Neuropsychiatrische Symptome

Für die Behandlung neuropsychiatrischer Symptome mit optischen Halluzinationen, Unruhezuständen und Verhaltensstörungen kommen pharmakologische Behandlungsansätze in Betracht. Es konnte ein Effekt der genannten Cholinesterasehemmer gezeigt werden; nur für Rivastigmin liegen Placebo-kontrollierte Untersuchungen vor [McKeith et al., 2000⁽⁷⁴⁾]. Sollte sich hiermit keine Besserung einstellen oder es zu einer akuten Exazerbation psychotischer Symptome kommen, kann der Einsatz atypischer Neuroleptika unumgänglich erscheinen. In Betracht kommen Quetiapin, Clozapin und Aripiprazol. Kontrollierte klinische Studien fehlen bisher.

Unbedingt zu vermeiden ist der Einsatz klassischer Neuroleptika (Haloperidol) aufgrund der deutlich erhöhten Sensitivität mit dem Risiko plötzlich zunehmender extrapyramidal-motorischer Symptome, ausgeprägter Sedierung, akuter kognitiver Verschlechterung und einer insgesamt erhöhten Mortalität [McKeith et al., 1992⁽⁷⁵⁾].

Die häufig auftretenden Schlafstörungen (RBD) können mit einer niedrigdosierten abendlichen Gabe von Benzodiazepinen (Clonazepam), atypischen Neuroleptika (Quetiapin) oder Melatonin behandelt werden [Boeve et al., 2004⁽²⁰⁾].

1.3.6.3 Parkinsonsyndrom

Zur Behandlung motorischer Parkinsonsymptome kann Levodopa eingesetzt werden. Patienten mit Lewy-Körperchen-Demenz sprechen jedoch seltener auf die Behandlung an als Patienten mit einer idiopathischen Parkinsonerkrankung oder einer Parkinsonerkrankung mit Demenz [Molloy et al., 2005⁽⁸⁴⁾]. Wie bei der Parkinsonerkrankung spricht ein positiver Levodopa-Test für ein gutes Ansprechen auf die dauerhafte Behandlung mit Levodopa [Bonelli et al., 2004⁽²¹⁾]. Die Höhe der Dosis ist aufgrund der häufigeren Nebenwirkung in Form von neuropsychiatrischen Symptomen eingeschränkt. Deswegen sollte mit niedrigen Dosen unter langsamer Steigerung gearbeitet werden [McKeith et al., 2005⁽⁷⁸⁾].

1.3.7 Differentialdiagnosen

1.3.7.1 Idiopathische Parkinsonerkrankung mit Demenz

Im Verlauf der idiopathischen Parkinsonerkrankung entwickelt sich häufig zusätzlich eine Demenz. Gegenüber nicht erkrankten Personen ist dieses Risiko etwa sechsfach erhöht [Aarsland et al., 2001⁽¹⁾]. Hierdurch ist die Differentialdiagnose zwischen Lewy-Körperchen-Demenz und idiopathischer Parkinsonerkrankung erschwert. Histopathologisch finden sich zudem vergleichbare Veränderungen. Aus diesem Grund können Lewy-Körperchen-Demenz und idiopathische Parkinsonerkrankung auch als zwei verschiedene Präsentationen in einem Spektrum von Lewy-Körperchen-Erkrankungen angesehen werden [Aarsland et al., 2004⁽²⁾, Benecke, 2003⁽⁹⁾]. Das klinische Bild wird durch die unterschiedlichen Verteilungsmuster der

zerebralen Lewy-Körperchen bestimmt. Bei Patienten mit Lewy-Körperchen-Demenz wird beispielsweise eine frühere kortikale Beteiligung angenommen.

Die aktuellen Konsensusleitlinien schlagen zur Unterscheidung eine „Ein-Jahres-Regel“ vor: treten die motorischen Parkinsonsymptome mehr als ein Jahr vor den kognitiven Defiziten auf, spricht man von einer Parkinsonerkrankung mit Demenz. In den übrigen Fällen wird von einer Lewy-Körperchen-Demenz gesprochen [McKeith et al., 2005⁽⁷⁸⁾].

1.4 DIFFERENZIERUNG ZWISCHEN ALZHEIMER- UND LEWY-KÖRPERCHEN-DEMENZ

Die rein klinische Unterscheidung zwischen Alzheimer-Demenz und Lewy-Körperchen-Demenz weist nur eine niedrige Sensitivität und Spezifität auf. Einerseits kommt es auch bei Patienten mit Alzheimer-Demenz im Verlauf der Erkrankung zu zunehmenden motorischen Symptomen [Scarmeas et al., 2004⁽⁹⁶⁾]. Andererseits können eben jene Symptome bei Patienten mit Lewy-Körperchen-Demenz in der Anfangsphase klinisch noch wenig ausgeprägt auftreten und sie sind für die Diagnostik auch nicht obligat.

Histopathologisch finden sich bei der Mehrzahl der Patienten mit Lewy-Körperchen-Demenz zusätzlich Veränderungen im Sinne einer Alzheimer-Pathologie. Diese „allgemeine“ Form der Lewy-Körperchen-Demenz lässt sich klinisch weniger treffsicher abgrenzen als eine „reine“ Form [Del Ser et al., 2001⁽²⁹⁾, Merdes et al., 2003⁽⁸³⁾].

1.4.1 Computer-/Magnetresonanztomographie

Im Gegensatz zu Patienten mit Alzheimer-Demenz findet sich bei Patienten mit Lewy-Körperchen-Demenz bei etwa 40% ein vergleichsweise gut erhaltener Hippocampus und medialer Temporallappen.

Mit Hilfe volumetrischer Techniken können Unterschiede im Atrophiemuster dargestellt werden: Bei Patienten mit Alzheimer-Demenz sind im Rahmen einer generalisierten Atrophie vorwiegend der mediale und inferiore Temporallappen, der Hippocampus und der temporo-parietale Cortex betroffen. Bei Patienten mit Lewy-Körperchen-Demenz findet sich neben einer weniger stark ausgeprägten kortikalen Beteiligung eine relativ fokussierte Atrophie subkortikaler Strukturen (dorsales Mittelhirn, Hypothalamus) [Whitwell et al., 2007⁽¹¹⁸⁾]. Insgesamt besteht jedoch eine große Überlappung, so dass der Stellenwert der zerebralen Schnittbildgebung in der Differentialdiagnostik eingeschränkt ist [Ballmaier et al., 2004⁽⁵⁾].

1.4.2 PET/SPECT

Bei Patienten mit Alzheimer-Demenz findet sich typischerweise ein Beteiligung kortikaler Strukturen, vorwiegend temporoparietal und variabel auch frontal. Der motorische Cortex und die Basalganglien bleiben bis zu einem späten Krankheitsstadium verschont [Pakrasi et al., 2005⁽⁸⁷⁾].

Im SPECT (^{99m}Tc-HMPAO SPECT) findet sich sowohl bei der Alzheimer-Demenz als auch bei der Lewy-Körperchen-Demenz häufig eine temporoparietale Hypoperfusion. Eine occipitale Hypoperfusion wird hingegen bei Lewy-Körperchen-Demenz häufiger gesehen. Die Sensitivität und Spezifität zur Differenzierung Alzheimer-Demenz/Lewy-Körperchen-Demenz liegt bei etwa 60 - 65 % [Lobotesis et al., 2001⁽⁶⁹⁾].

Da sich bei den meisten Patienten mit Lewy-Körperchen-Demenz histopathologisch ebenfalls Amyloidablagerungen finden, hilft eine in-vivo Darstellung der Amyloidablagerungen mittels ¹¹C-PiB-PET (Kapitel 1.2.5.2.6) bei der Differenzierung nicht bedeutend. In bis zu 80 % der Fälle mit Lewy-Körperchen-Demenz findet sich ebenfalls eine pathologische Anreicherung bei dieser Untersuchungsmethode [Edison et al., 2008⁽³⁵⁾].

1.4.3 Liquor cerebrospinalis

Im Liquor cerebrospinalis finden sich bei Patienten mit Lewy-Körperchen-Demenz im Vergleich zu Patienten mit Alzheimer-Demenz erniedrigte Werte für α -Synuclein. Das Amyloid- β -1-42 ist bei beiden Erkrankungen erniedrigt, bei Patienten mit Alzheimer-Demenz jedoch ausgeprägter. Durch eine Kombination dieser Parameter ließ sich in einer neueren Untersuchung eine gute Differenzierung zwischen beiden Diagnosen erreichen (ROC-Analyse AUC 0.90) [Hall et al., 2012⁽⁵⁰⁾].

1.5 HIRNSONOGRAPHIE

1.5.1 Sonographie in der Medizin

Die Anwendung der Ultraschalltechnik zu diagnostischen Zwecken im medizinischen Bereich erfolgte erstmalig in den 1940er Jahren durch den österreichischen Neurologen Karl Theo Dussik. Unterstützt durch seinen Bruder, einen Radiotechniker, gelang ihm die Darstellung der Hirnventrikel. Er nannte seine Technik Hyperphonographie [Frentzel-Beyme, 2005⁽⁴²⁾].

Durch ihre stetige Weiterentwicklung hat sich die Ultraschalltechnik zum mittlerweile meistgenutzten bildgebenden Verfahren in der Medizin entwickelt. Die Vorteile liegen in der fehlenden Schädigung des untersuchten Gewebes, der verbreiteten und flexiblen Verfügbarkeit sowie dem vergleichsweise geringen personellen und finanziellen Aufwand. Die Nachteile sind u.a. eine eingeschränkte Beurteilbarkeit durch schlechte Schallbedingungen (z.B. durch Knochen oder Luft), eine limitierte Eindringtiefe sowie eine hohe Abhängigkeit von der Erfahrung des Untersuchers.

Der Einsatz ist in vielen medizinischen Fachrichtungen verbreitet. Beispielhaft erwähnt werden sollen die Pränataldiagnostik in der Gynäkologie, die Abdomensonographie in der Gastroenterologie, die Echokardiographie in der Kardiologie sowie der Gefäßultraschall, welcher in der Neurologie den häufigsten Anwendungsfall darstellt. Sowohl extra- als auch intrakraniell können hiermit die hirnversorgenden Gefäße auf Stenosen oder Verschlüsse untersucht werden.

1.5.2 Geschichte der Hirnsonographie

Nachdem der Schädelknochen zunächst als zu große Hürde galt um hochauflösende Ultraschallbilder des Gehirns zu erhalten, konnte durch moderne Geräte in den 90er Jahren die Transkranielle Hirnsonographie zunehmend etabliert werden.

Es gelang zunächst die Darstellung von größeren Strukturen, wie Hirnblutungen und dem Ventrikelsystem [Maurer et al., 1998⁽⁷³⁾, Seidel et al., 1995⁽⁹⁹⁾]. Nachfolgend etablierte sich die Transkranielle Hirnsonographie insbesondere auf dem Gebiet der Bewegungsstörungen mit der Darstellung von Veränderungen im Bereich der Basalganglien. Die Beschreibung einer vermehrten Echogenität der Substantia nigra bei Patienten mit idiopathischer Parkinsonerkrankung war ein Ausgangspunkt für anknüpfende Untersuchungen bei weiteren Bewegungsstörungen [Becker et al., 1995⁽⁷⁾].

1.5.3 Vorteile der Hirnsonographie

Im Vergleich zu den etablierten bildgebenden Verfahren (Magnetresonanztomographie, Computertomographie) besitzt die Transkranielle Hirnsonographie mehrere Vorteile. Hierzu zählen die vergleichsweise niedrigen Kosten, die flexible Einsetzbarkeit (z.B. am Krankenbett), die geringere Abhängigkeit von der Mitarbeit des Patienten sowie die kurze Untersuchungszeit. Aufgrund des für den Patienten nichtinvasiven und risikoarmen Einsatzes ist die Untersuchung zudem beliebig häufig durchführbar [Walter et al., 2007⁽¹¹²⁾]. Die Auflösung tiefer Hirnstrukturen ist vergleichbar oder z.T. höher als bei der Magnetresonanztomographie [Walter et al., 2008⁽¹¹⁴⁾].

1.5.4 Einschränkungen der Hirnsonographie

Einschränkend ist die Abhängigkeit von einem ausreichenden temporalen Schallfenster. Die Qualität des Schallfensters verschlechtert sich mit zunehmendem Alter und ist bei Frauen generell häufig schlechter ausgeprägt. Bei 10 – 20 % der Patienten ist das Schallfenster fehlend oder nur teilweise vorhanden. Ein qualitativ schlechtes

Schallfenster verringert zudem die Genauigkeit in der Beurteilung einiger Hirnstrukturen durch ein erhöhtes Bildrauschen [Hagenah et al., 2010⁽⁴⁹⁾].

Wie bei anderen Ultraschallverfahren auch, sind die Untersuchungsergebnisse in hohem Maße von den Fähigkeiten des Untersuchers abhängig. In einer Untersuchung an Parkinsonpatienten konnte aber eine gute Reproduzierbarkeit in der Vermessung der Substantia-nigra-Fläche nachgewiesen werden [van de Loo et al., 2010⁽¹⁰⁶⁾].

1.5.5 Hirnsonographische Befunde

1.5.5.1 Parkinsonerkrankung

Mitte der neunziger Jahre wurde erstmalig ein charakteristisches Schallsignal der Substantia nigra bei Patienten mit Parkinsonerkrankung beschrieben [Becker et al., 1995⁽⁷⁾]. Diese als hyperechogen bezeichnete Substantia nigra ließ sich bei 91 – 100 % der Parkinsonpatienten finden [Berg et al., 2001⁽¹⁷⁾, Walter et al., 2002⁽¹¹⁶⁾]. Die Hyperechogenität ist bei 73 – 79 % deutlich und bei 20 – 25 % moderat ausgeprägt.

Die zur klinisch stärker betroffenen Seite kontralaterale Substantia nigra ist im Mittel stärker hyperechogen. Eine größere Substantia nigra korreliert mit einem jüngeren Alter zu Beginn der Erkrankung. Im Verlauf der Erkrankung ändern sich die sonographischen Befunde der Substantia nigra hingegen nicht [Walter et al., 2004⁽¹¹⁵⁾]. Über die Schwere und den weiteren Verlauf einer Parkinsonerkrankung kann sie nach aktuellem Stand der Forschung keine Informationen liefern. Als morphologisches Korrelat für die Veränderungen wird eine vermehrte Eiseneinlagerung angenommen [Berg et al., 1999⁽¹²⁾].

Bei gesunden Kontrollpersonen findet man in 7 – 14 % der Fälle ebenfalls eine vermehrte Echogenität der Substantia nigra. Zwar entwickeln nur 1 – 2 % aller Menschen über 60 Jahren eine idiopathische Parkinsonerkrankung, neuropathologisch finden sich jedoch bei etwa 10 % dieser Altersgruppe präsymptomatische Stadien einer Parkinsonerkrankung [Fearnley et al., 1991⁽³⁷⁾]. Patienten mit hyperechogener Substantia nigra entwickeln häufiger extrapyramidal motorische Sympto-

me als Nebenwirkung auf eine Behandlung mit Neuroleptika [Berg et al., 2001⁽¹³⁾]. Der Nachweis einer Hyperechogenität bei klinisch gesunden Personen wird als möglicher Marker für eine Prädisposition für eine Parkinsonerkrankung diskutiert [Berg, 2011⁽¹⁰⁾, Walter, 2011⁽¹¹⁰⁾].

1.5.5.2 Lewy-Körperchen-Demenz

Für die Lewy-Körperchen-Erkrankung konnten charakteristische hirnschonographische Befunde beschrieben werden. Es findet sich vergleichbar mit Parkinsonpatienten eine hyperechogene Substantia nigra. Diese tritt häufig ausgeprägter auf und findet sich meist beidseits und symmetrisch. Es findet sich auch keine Korrelation mit einem früheren Erkrankungsalter. Durch eine Kombination der Parameter Substantia-nigra-Größe, Substantia-nigra-Asymmetrie und Erkrankungsalter lassen sich hirnschonographisch Patienten mit Parkinsonerkrankung und Demenz von Patienten mit Lewy-Körperchen-Demenz mit einer Sensitivität von 96 % und Spezifität von 80 % unterscheiden [Walter et al., 2006⁽¹¹³⁾].

1.5.5.3 Parkinsonerkrankung mit Demenz

Bei Patienten mit einer Parkinsonerkrankung mit Demenz findet sich ebenfalls eine charakteristische Hyperechogenität der Substantia nigra. Diese ist jedoch im Vergleich zu Patienten mit Lewy-Körperchen-Demenz häufig asymmetrischer ausgeprägt. Diese Asymmetrie kann bei der Differenzierung zwischen Lewy-Körperchen-Demenz und Morbus Parkinson mit Demenz helfen (Kapitel 1.5.5.2) [Walter et al., 2006⁽¹¹³⁾].

1.5.5.4 Weitere neurodegenerative Erkrankungen

Bei 40 % der Patienten mit *Morbus Huntington* wurde eine Hyperechogenität der Substantia nigra oder des Nucleus caudatus gefunden [Postert et al., 1999⁽⁹¹⁾]. Es besteht eine Korrelation zwischen einer Hyperechogenität der Substantia nigra und der Krankheitsschwere sowie der Anzahl von CAG-Wiederholungen. Als mögliches morphologisches Korrelat konnte neuropathologisch ein vermehrter Eisengehalt bei

verminderter Ferritin-Konzentration des Nucleus caudatus sowie ein vermehrter Kupfergehalt der Substantia nigra gezeigt werden [Dexter et al., 1992⁽³⁰⁾].

Bei Patienten mit *Multipler Sklerose* finden sich im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen auffällige hirsonographische Befunde in der Substantia nigra, der Hirnstammraphe, des Nucleus lentiformis und des Nucleus caudatus. Hyperechogenitäten der Substantia nigra und des Nucleus lentiformis waren mit kognitiven Störungen korreliert. Des weiteren besteht ein Zusammenhang zwischen der Schwere einer Dranginkontinenz und einer kombinierten Alteration der Substantia nigra und der Hirnstammraphe [Horowski et al., 2011⁽⁵³⁾].

1.6 PROBLEMSTELLUNG

Die Alzheimer-Demenz und die Lewy-Körperchen-Demenz stellen die häufigste und zweithäufigste Form einer neurodegenerativen Demenz dar. Ihre rein klinische Differentialdiagnose besitzt bisher keine zufriedenstellende Genauigkeit. Durch die Erforschung zusätzlicher geeigneter Biomarker und funktioneller Bildgebungen konnte eine Verbesserung der Sensitivität und Spezifität erreicht werden.

Ob auch die Methode der Transkraniellen Hirnsonographie in der Differentialdiagnostik zwischen Alzheimer-Demenz und Lewy-Körperchen-Demenz einen Beitrag liefern kann, ist bisher nicht ausreichend untersucht.

Es liegen bisher kaum Daten von hirsonographischen Untersuchungen bei Patienten mit Alzheimer-Demenz vor. Patienten mit Lewy-Körperchen-Demenz sind hirsonographisch bereits etwas besser untersucht und es finden sich typische Veränderungen vorwiegend im Bereich der Substantia nigra und der Basalganglien.

Da beiden Erkrankungen im Wesentlichen unterschiedliche histopathologische Veränderungen zu Grunde liegen, ist zu vermuten, dass sich bei Patienten mit Alzheimer-Demenz hirsonographisch nicht dieselben Veränderungen wie bei Patienten mit Lewy-Körperchen-Demenz finden lassen.

Einleitung

Ziel dieser Arbeit ist es, hirsonographische Befunde von Patienten mit Alzheimer-Demenz und Lewy-Körperchen-Demenz zu vergleichen und auf geeignete Befundkonstellationen zu prüfen, welche eine Differenzierung zwischen den beiden Diagnosen erlauben. Es gilt die Wertigkeit dieser nicht-invasiven und günstigen Untersuchungsmethode in der Differentialdiagnostik dieser beiden neurodegenerativen Demenzen einzuschätzen.

Darüber hinaus soll untersucht werden, ob sich innerhalb der beiden Gruppen Zusammenhänge zwischen hirsonographischen Befunden und klinischen, bildgebenden oder liquorchemischen Befunden herstellen lassen.

2 MATERIAL UND METHODEN

2.1 PATIENTEN

Insgesamt wurden 41 Patienten mit der Diagnose einer Alzheimer- oder Lewy-Körperchen-Demenz identifiziert, die im Rahmen ihrer Diagnostik eine Hirnsonographie erhielten. Die Analyse hirnsonographischer Daten bei Patienten mit Demenzerkrankungen wurde von der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Universität Rostock genehmigt.

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit wurden die Grade der jeweiligen Diagnosesicherheit (wahrscheinliche, bzw. mögliche Alzheimer- oder Lewy-Körperchen-Demenz) entsprechend der aktuell gültigen diagnostischen Konsensus-Kriterien (Kapitel 1.2.5.1 und 1.3.5.1) auf Grundlage aller dokumentierten anamnestischen, klinischen, laborchemischen und bildgebenden Befunde eingeordnet.

Von den 41 identifizierten Patienten mussten 11 ausgeschlossen werden, da aufgrund einer unzureichenden Datenlage die Diagnosesicherheit ungenügend war (fehlende ausreichende Anamnese bei 7 Patienten, fehlende oder unzureichende Neuropsychologische Testung bei 4 Patienten).

Eingeschlossen wurden insgesamt 30 Patienten, welche sich zwischen 2002 und 2011 in Behandlung in der Klinik für Neurologie des Universitätsklinikums Rostock befanden. Bei 12 Patienten bestand die Diagnose einer Alzheimer-Demenz und bei 18 Patienten die Diagnose einer Lewy-Körperchen-Demenz.

Die vorliegenden computer- und kernspintomographischen Bilder wurden in Hinblick auf das Vorliegen vaskulärer Veränderungen (im Sinne einer subkortikalen arteriosklerotischen Encephalopathie) und einer Hirnvolumenminderung ausgewertet. Das Ausmaß der vaskulären Veränderungen wurde als normal (0 Punkte), leicht (1 Punkt), moderat (2 Punkte) oder schwer (3 Punkte) eingeordnet [Geroldi et al., 2003⁽⁴⁴⁾]. Die Einteilung der Hirnvolumenminderung erfolgte ebenfalls anhand einer 4-Punkte-Skala: normal (0 Punkte), leicht (1 Punkt), moderat (2 Punkte) oder schwer (3 Punkte) [Davis et al., 1992⁽²⁷⁾].

Zur Beurteilung der kognitiven Defizite wurden Befunde des Mini-Mental-Status-Tests (MMST) [Folstein et al., 1975⁽³⁹⁾] und des Addenbrooke's-Cognitive-Examination-Tests (ACE) [Mathuranath et al., 2000⁽⁷⁰⁾] ausgewertet. Die Ergebnisse der neuropsychologischen, liquordiagnostischen und bildgebenden Befunde wurden zwischen beiden diagnostischen Gruppen verglichen.

2.2 TRANSKRANIELLE HIRNSONOGRAPHIE

2.2.1 Ultraschallsystem

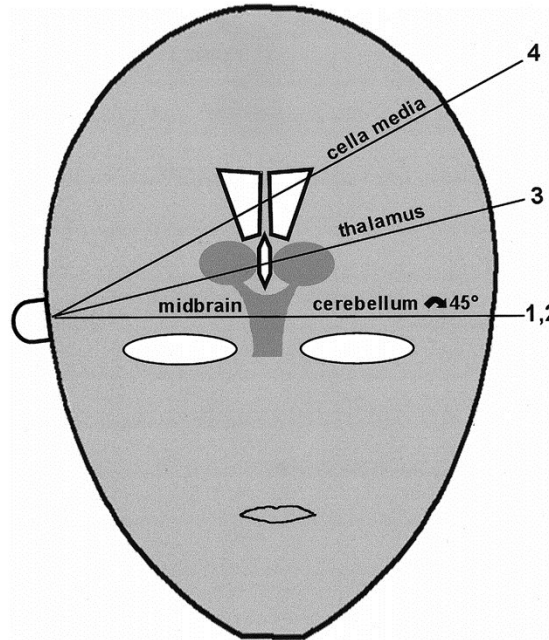
Alle Patienten wurden mit einem Ultraschallsystem der Firma Siemens (Sonoline Serie; Elegra [n = 19] bzw. Acuson Antares [n = 11]) untersucht. Für diese Systeme liegen gut dokumentierte Referenzwerte vor, so dass eine Vergleichbarkeit der Befunde für beide Systeme gegeben ist [Glaser et al., 2006⁽⁴⁵⁾, van de Loo et al., 2010⁽¹⁰⁶⁾]. Gemäß dieser Vorarbeiten wurden die Messwerte der Substantia-nigra-Fläche, die mit dem Ultraschallsystem Acuson Antares erhoben wurden, zur Normierung durch den Korrekturfaktor 1,2 dividiert.

Es kam ein optimierter „Phased-Array“-Sektorschallkopf (2,5-Mhz) zur Anwendung. Es wurde eine Bildtiefe von 14 – 16 cm und ein dynamischer Bereich von 45 – 50 dB gewählt.

2.2.2 Durchführung

Die Untersuchung erfolgte durch das temporale Schallfenster in axialer Schnittführung. Hierfür wurde der Ultraschallkopf präaurikulär parallel zur Orbito-Meatal-Ebene positioniert und das optimale Schallfenster aufgesucht (siehe Abbildung 1 und 2). Trotz Optimierung der Schallparameter war bei einem Teil der Patienten aufgrund eines insuffizienten Schallfensters die Beurteilung teilweise eingeschränkt.

Abbildung 1. Schematische Darstellung der Schnittebenen bei standardisierter transkranieller Hirnsonographie [Walter et al., 2007⁽¹¹²⁾].

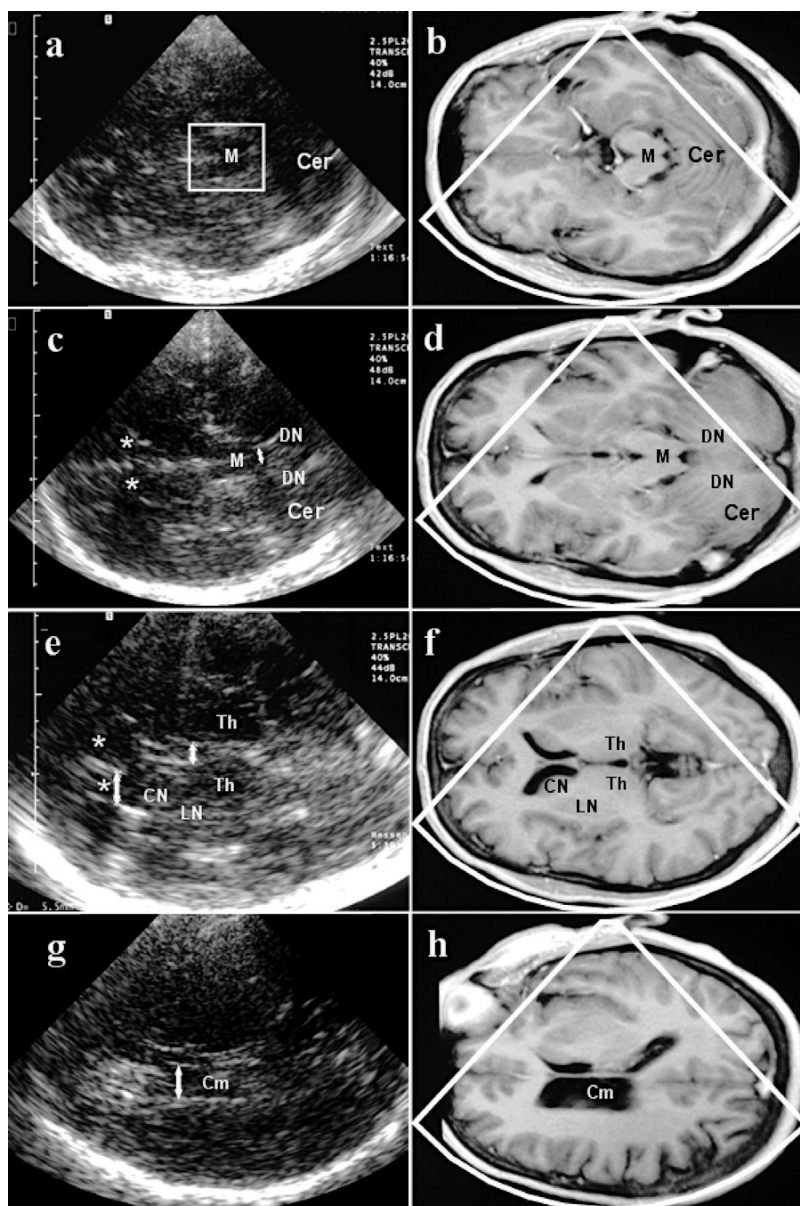


2.2.3 Beurteilte Strukturen

Die nachstehend aufgeführten Strukturen wurden in beiden Hemisphären durch Untersucher 1 (UW) beurteilt. Die Untersuchungen erfolgten in der Regel im Rahmen eines diagnostischen stationären Aufenthaltes. Untersucher 1 war zum Untersuchungszeitpunkt über die Verdachtsdiagnose einer Demenz informiert.

Durch einem zweiten Untersucher (Untersucher 2, Autor der Arbeit) erfolgte anhand der digitalisierten Bilder die unabhängige Zweitbeurteilung der Echogenität der Mittelhirnstrukturen sowie der Thalamusebene. Diese Reevaluierung erfolgte ohne Kenntnis der Verdachtsdiagnose.

Abbildung 2. Darstellung von korrespondierenden Schnittebenen im MRT (rechte Spalte) und in der transkranialen Hirnsonographie (linke Spalte). **Bild a und b** stellen die Mittelhirnebene dar. Durch Drehung des hinteren Teils des Schallkopfes um 45° nach unten wird in **Bild c und d** die Ebene des 4. Ventrikels (markiert durch Doppelpfeil) eingestellt. Die Doppelpfeile in **Bild e und f** kennzeichnen die Weite des 3. Ventrikels und das Vorderhorn des Seitenventrikels in der Thalamusebene. In **Bild g und h** stellt sich die Seitenventrikelenebene auf Höhe der Cella media (markiert durch Doppelpfeil) dar. M = Mittelhirn, Cer = Cerebellum (Kleinhirn), CM = Cella media, CN = Nucleus caudatus, DN = Nucleus dentatus, LN = Nucleus lentiformis, Th = Thalamus, * = Vorderhörner der Seitenventrikel [Walter et al., 2007⁽¹¹²⁾].



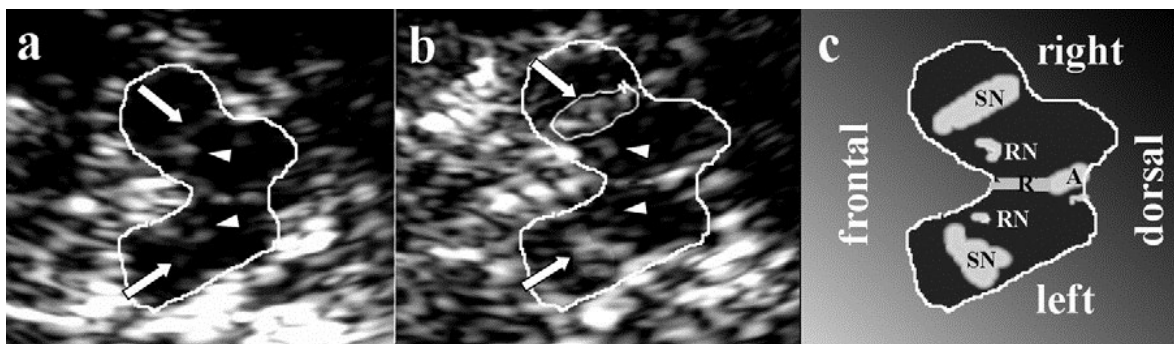
2.2.3.1 Mittelhirnebene

In der Mittelhirnebene wurden die ipsilaterale Substantia nigra, der ipsilaterale Nucleus ruber und die mediane Hirnstammraphe beurteilt (siehe Tabelle 1). Das Mittelhirn stellt sich im axialen Schnittbild als schmetterlingsförmige hypoechogene Struktur dar. Es ist von den basalen Zisternen umgeben, welche sich hyperechogen darstellen (Abbildungen 1[1], 2[a,b] und 3[c]).

Eine Hyperechogenität bezeichnet eine gesteigerte Intensität des Schallechos im Vergleich zum Normalbefund. Die Einteilung kann semiquantitativ nach dem optischen Eindruck (Nucleus ruber, Hirnstammraphe) oder quantitativ durch eine planimetrische Ausmessung des betroffenen Areales erfolgen (Substantia nigra).

Nach Einstellung der Ebene wurde das Bild eingefroren und die echogene Fläche der ipsilateralen Substantia nigra durch Umfahren mit dem Cursor bestimmt. Soweit technisch möglich, konnte für jede Hirnhälfte ein Messwert erhoben werden. Entsprechend ihrer Flächenausdehnung ließ sich die Substantia nigra normal echogen (Abbildung 3[a]) oder hyperechogen darstellen (Abbildung 3[b]).

Abbildung 3. Sonographiefunde der Mittelhirnebene. Das schmetterlingsförmige Mittelhirn wurde markiert. **Bild c** zeigt ein Schema der Mittelhirnstrukturen: SN = Substantia nigra, RN = Nucleus ruber, R = Hirnstammraphe, A = Aquädukt (A). In **Bild a** zeigen sich bei einem gesunden Probanden die normal echogene Substantia nigra (markiert durch lange Pfeile), der unauffällige Nucleus ruber (markiert durch kurze Pfeile) sowie die Hirnstammraphe. In **Bild b** wird eine beidseitige hyperechogene Substantia nigra dargestellt. [Walter et al., 2002⁽¹¹⁶⁾]



Für Gruppenvergleiche, Korrelationsanalysen und für die weitere Klassifizierung wurde für jeden Patienten nach unten beschriebenen Kriterien ein kombinierter Messwert aus den Einzelmessungen von rechter unter linker Substantia nigra gebildet.

In Anlehnung an die Befunde einer Vorarbeit zur Diskrimination von Lewy-Körperchen-Demenz und Demenz bei Parkinson-Krankheit [Walter et al., 2006⁽¹¹³⁾] wurden die folgenden Klassifikationskriterien definiert:

- Für eine Lewy-Körperchen-Demenz spricht eine Hyperechogenität der Substantia nigra, d.h. bei beidseitiger Beurteilbarkeit der Substantia nigra ein Mittelwert aus beiden Messungen von $\geq 0,25 \text{ cm}^2$ oder, bei nur einseitiger Beurteilbarkeit der Substantia nigra, ein Messwert von $> 0,30 \text{ cm}^2$.
- Für eine Alzheimer-Demenz spricht umgekehrt eine fehlende Hyperechogenität der Substantia nigra, d.h. bei beidseitiger Beurteilbarkeit ein Mittelwert aus beiden Messungen von $< 0,25 \text{ cm}^2$ oder, bei nur einseitiger Beurteilbarkeit der Substantia nigra, ein Messwert von $< 0,20 \text{ cm}^2$.
- Fälle mit nur einseitiger Beurteilbarkeit der Substantia nigra und einem Messwert zwischen $0,20 \text{ cm}^2$ und $0,30 \text{ cm}^2$ werden als inkonklusiv (Diagnose nicht klassifizierbar) definiert.

Die Hirnstammraphe wurde semiquantitativ im Vergleich zum Nucleus ruber bewertet. Im Normalfall stellt sich die Raphe ebenso stark echogen wie der Nucleus ruber dar (Grad 2). Eine unterbrochene oder nicht sichtbare Raphe wird als reduzierte Echogenität klassifiziert (Grad 1) [Walter et al., 2007⁽¹¹²⁾].

Tabelle 1. Hirnsonographische Befunde der Mittelhirnebene [Walter et al., 2007⁽¹¹²⁾]

Struktur	Normalbefund	Pathologischer Befund
Substantia nigra	echogene Fläche < 0,25 cm ²	Hyperechogenität: echogene Fläche ≥ 0,25 cm ²
Nucleus ruber	schwache bis moderate Echogenität	Hyperechogenität
Hirnstammraphe	identisch starke Echogenität mit Nucleus ruber (Grad 2)	unterbrochen oder nicht sichtbar (Grad 1)

2.2.3.2 Thalamusebene

In der Thalamusebene wurden der Nucleus lentiformis, der Nucleus caudatus sowie die Weite des 3. Ventrikels und der Seitenventrikel beurteilt.

Ausgehend von der Einstellung der Mittelhirnebene wurde die Thalamusebene durch Kippen des Schallkopfes um 10° nach oben dargestellt (siehe Abbildung 1[3] und 2[e,f]). Es wurden die Weite des 3. Ventrikels und des Vorderhorns des kontralateralen Seitenventrikels vermessen (siehe Tabelle 2) [Seidel et al., 1995⁽⁹⁹⁾]. Für die weitere statistische Auswertung wurde aus den Messwerten beider Seitenventrikel ein Mittelwert berechnet. Eine deutliche Erweiterung der Ventrikel bestand ab > 10 mm (3. Ventrikel) und > 20 mm (Seitenventrikel). Semiquantitativ wurden die Echogenität des kontralateralen Nucleus lentiformis und Nucleus caudatus bestimmt. Der Normalbefund (Grad 1) bedeutete eine fehlende Darstellbarkeit, d.h. die Kerne waren isoechogen zum umliegenden Parenchym. Als pathologische Befunde wurden eine moderate (Grad 2) oder deutliche (Grad 3) Hyperechogenität der Kerne gewertet [Naumann et al., 1996⁽⁸⁵⁾].

Tabelle 2. Hirnsonographische Befunde in der Thalamusebene

Struktur	Normalbefund	Pathologischer Befund
3. Ventrikel	20 - 60 Jahre: Weite < 7 mm ≥ 60 Jahre: Weite < 10 mm	20 - 60 Jahre: Weite ≥ 7 mm ≥ 60 Jahre: Weite ≥ 10 mm
Vorderhorn des Seitenventrikels	20 - 60 Jahre: Weite < 17 mm ≥ 60 Jahre: Weite < 20 mm	20 - 60 Jahre: Weite ≥ 17 mm ≥ 60 Jahre: Weite ≥ 20 mm
Nucleus caudatus	isoechogen (Grad 1)	hyperechogen (Grad 2, 3)
Nucleus lentiformis	isoechogen (Grad 1)	hyperechogen (Grad 2, 3)

2.3 STUDIENDESIGN UND STATISTIK

Es handelt sich um eine retrospektive Analyse der erhobenen hirsonographischen, klinischen, radiologischen und liquorchemischen Befunde bei insgesamt 30 Patienten. In diesem Rahmen wurden die digitalisierten Hirnsonogramme von Mittelhirn und Basalganglien durch den Promovenden unabhängig nachbeurteilt. Nur wenn Erstuntersucher und Zweitbeurteiler eine Struktur übereinstimmend als hyperechogen bewerteten, wurde diese Bewertung für die vorliegende Datenanalyse übernommen.

Deskriptive Statistiken der skalierten hirsonographischen Messwerte (z.B. Fläche der Substantia nigra) werden als Median mit Interquartilbereich (25-%-Quartile und 75-%-Quartile) angegeben.

Für Gruppenvergleiche in normal verteilten Stichproben wurde der 2-seitige *t*-Test für unabhängige Stichproben verwendet (z.B. Patientenalter). Bei nicht normal verteilten Stichproben wurde der Mann-Whitney-*U*-Test angewandt (z.B. echogene Fläche der Substantia nigra). Auf Normalverteilung wurde mit Hilfe des Shapiro-Wilks-Tests geprüft.

Material und Methoden

Kategorielle Daten (Hyperechogenität von Substantia nigra, Nucleus caudatus, Hirnstammraphe, Nucleus ruber, Nucleus lentiformis) wurden mit dem Exakten Test nach Fisher ausgewertet.

Eine ROC-Analyse (Receiver Operating Characteristic) wurde zur Bestimmung eines optimalen „Cut-off“-Wertes der Substantia-Fläche in unserem Patientenkollektiv durchgeführt (0,2675 cm²). Hierbei bestätigte sich im Wesentlichen der Wert der Vorarbeiten (0,25 cm²) [Walter et al., 2006⁽¹¹³⁾], so dass zur besseren Vergleichbarkeit auf eine gesonderte Anpassung verzichtet wurde.

Der Spearman-Rangkorrelationskoeffizient wurde für die Interrater-Reliabilität und den Vergleich der echogenen Fläche der Substantia nigra mit Alter, Krankheitsdauer und neuropsychologischen Tests angewandt.

Das Signifikanzniveau wurde auf $p < 0,05$ festgelegt.

Für die Datenerfassung und -aufbereitung wurde die Software Excel (Version 14) von Microsoft benutzt. Die statistische Auswertung erfolgte mit SPSS (Version 21) von IBM.

3 ERGEBNISSE

In Tabelle 3 werden die folgende klinische Charakterisierung des Patientenkollektivs sowie zusätzliche apparative, liquordiagnostische und neuropsychologische Befunde zusammenfassend dargestellt.

3.1 KLINISCHE CHARAKTERISIERUNG

In der Gruppe der Patienten mit Alzheimer-Demenz erfüllten 7 Patienten die Kriterien einer wahrscheinlichen und 5 Patienten die Kriterien für eine mögliche Alzheimer-Demenz.

Unter den Patienten mit Lewy-Körperchen-Demenz erfüllten 12 Patienten die Kriterien für eine wahrscheinliche und 6 Patienten die Kriterien für eine mögliche Lewy-Körperchen-Demenz.

Es bestanden keine signifikanten Unterschiede in Geschlechterverteilung, Durchschnittsalter und Krankheitsdauer.

3.2 NEUROPSYCHOLOGISCHE BEFUNDE

Bei 8 Patienten mit Alzheimer-Demenz und bei 7 Patienten mit Lewy-Körperchen-Demenz wurde ein ACE durchgeführt. Es ergaben sich Mittelwerte von $54,4 \pm 20,1$ (AD) und $57,4 \pm 26,5$ (DLB) Punkten. Bei 2 Patienten mit Alzheimer-Demenz und bei 9 Patienten mit Lewy-Körperchen-Demenz wurde ein MMST durchgeführt. Es ergaben sich Mittelwerte von $20,0 \pm 7,1$ (AD) und $23,9 \pm 4,0$ (DLB) Punkten. Die Unterschiede der neuropsychologischen Befunde waren nicht signifikant.

3.3 LIQUORBEFUNDE

Sofern vorhanden wurden liquordiagnostische Befunde berücksichtigt. Es lagen Werte von 9 von 12 Patienten mit Alzheimer-Demenz und 8 von 18 Patienten mit

Ergebnisse

Lewy-Körperchen-Demenz vor. Die Zellzahl (Leukozyten) lag ohne Ausnahme im Normbereich. Auch im Differential-Zellbild ergaben sich keine Hinweise auf einen akut- oder chronisch-entzündlichen Prozess. Für das Gesamtprotein lagen die Mittelwerte bei $559,8 \pm 165,7$ mg/l (AD) und $432,3 \pm 142,2$ (DLB) (Normbereich 150 – 450 mg/l). Dieser Unterschied war statistisch nicht signifikant. Demenzmarker lagen leider nur bei einem zu geringen Teil der Patienten vor (3 Patienten mit Alzheimer-Demenz, 2 Patienten mit Lewy-Körperchen-Demenz), so dass auf eine Auswertung verzichtet wurde.

3.4 CT- UND MRT-BEFUNDE

Die Befunde der erhobenen Scores zur Beurteilung des Schweregrades der zerebralen Mikroangiopathie und der Hirnatrophie sind in der Tabelle 3 aufgeführt. Bei der nur begrenzten Anzahl von ausgewerteten Bildern, erlaubten die globalen Scores keine Differenzierung zwischen den beiden diagnostischen Gruppen.

Ergebnisse

Tabelle 3. Klinische Charakterisierung des Patientenkollektivs

	AD (n = 12)	DLB (n = 18)	p
Diagnose wahrscheinlich / möglich	7 / 5	12 / 6	0,71 ^a
Geschlecht Männer / Frauen	7 / 5	10 / 8	1,00 ^a
Alter, Jahre (Mittelwert ± SD) Altersspanne, Jahre	74,0 (±7,5) 62 - 85	73,4 (±5,1) 62 - 84	0,81 ^b
Krankheitsdauer, Jahre (MW ± SD) Erkrankungsalter, Jahre (MW ± SD)	2,5 (±0,9) 72,1 (±8,4)	2,8 (±1,3) 71,5 (±5,3)	0,90 ^c 0,83 ^b
Neuropsychologie ACE (Mittelwert ± SD) ¹ MMST (Mittelwert ± SD) ²	54,4 (±20,1) 20,0 (±7,1)	57,4 (±26,5) 23,9 (±4,0)	0,81 ^b 0,29 ^b
Liquor Protein, mg/l (MW ± SD) ³	559,8 (±165,7)	432,3 (±142,2)	0,11 ^b
Hirnvolumenminderung in CT/MRT ⁴ keine, n (%) leicht, n (%) mäßig, n (%) stark, n (%)	2 (33,3) 1 (16,7) 2 (33,3) 1 (16,7)	0 (0,0) 6 (60,0) 2 (20,0) 2 (20,0)	0,71 ^c
SAE in CT / MRT ⁵ keine, n (%) leicht, n (%) mäßig, n (%) stark, n (%)	4 (50,0) 2 (25,0) 1 (12,5) 1 (12,5)	5 (41,7) 0 (0,0) 4 (33,3) 3 (25,0)	0,43 ^c

SAE = Subkortikale arteriosklerotische Encephalopathie. ACE = Addenbrooke's Cognitive Examination. MMST = Mini-Mental-Status-Test. MW = Mittelwert. SD = Standardabweichung.

^a Exakter Test nach Fisher (n.s. = nicht signifikant)

^b t-Test (n.s. = nicht signifikant)

^c Mann-Whitney-U-Test (n.s. = nicht signifikant)

1 Es lagen Daten von 8/12 AD-Patienten und 7/18 DLB-Patienten vor

2 Es lagen Daten von 2/12 AD-Patienten und 9/18 DLB-Patienten vor

3 Es lagen Daten von 9/12 AD-Patienten und 8/18 DLB-Patienten vor

4 Es lagen Bilder von 8/12 AD-Patienten und 12/18 DLB-Patienten vor

5 Es lagen Bilder von 8/12 AD-Patienten und 12/18 DLB-Patienten vor

3.5 HIRNSONOGRAPHISCHE BEFUNDE

In Tabelle 4 werden die erhobenen hirnsonographischen Befunde der Mittelhirnebene und der Thalamusebene zusammenfassend dargestellt.

Bei allen Patienten konnte die Substantia nigra mindestens auf einer Seite dargestellt werden. Aufgrund eines nicht ausreichenden Schallfensters konnte die Substantia nigra bei 6 Patienten nur einseitig beurteilt werden. Bis auf zwei inkonklusive Fälle (2 Patienten mit Lewy-Körperchen-Demenz, echogene Substantia-nigra-Flächen $0,24 \text{ cm}^2$ und $0,29 \text{ cm}^2$) war in allen anderen Fällen eine Klassifikation als normal echogen bzw. hyperechogen möglich (Kapitel 2.2.3.1).

Technisch bedingt konnten auch einige übrige Hirnstrukturen nicht bei allen Patienten durchgängig dargestellt werden. Eine detaillierte Auflistung befindet sich in den Erläuterungen unter Tabelle 4.

3.5.1 Substantia nigra

Alle vorhandenen Messwerte aus beiden Hirnhälften berücksichtigend, betrug die mediane echogene Substantia-nigra-Fläche bei den Patienten mit Alzheimer-Demenz $0,23$ (Interquartilbereich $0,17 - 0,30$) cm^2 und bei den Patienten mit Lewy-Körperchen-Demenz $0,31$ ($0,21 - 0,33$) cm^2 ($p < 0,05$, Mann-Whitney-*U*-Test).

Nur die jeweils größere Seite bei den Patienten mit beidseitiger Messung berücksichtigend, maß die mediane echogene Substantia-nigra-Fläche der Patienten mit Alzheimer-Demenz $0,23$ ($0,18 - 0,29$) cm^2 und bei Patienten mit Lewy-Körperchen-Demenz $0,33$ ($0,27 - 0,36$) cm^2 ($p < 0,05$, Mann-Whitney-*U*-Test). Auch der Vergleich der jeweils kleineren Seiten zeigte einen signifikanten Unterschied zwischen beiden Gruppen [AD: $0,13$ ($0,18 - 0,28$) cm^2 versus DLB: $0,30$ ($0,24 - 0,32$) cm^2 , $p < 0,05$, Mann-Whitney-*U*-Test].

Der Median des kombinierten Substantia-nigra-Messwerts (Kapitel 2.2.3.1) betrug bei Patienten mit Alzheimer-Demenz $0,19$ ($0,17 - 0,29$) cm^2 und bei Patienten mit

Ergebnisse

Lewy-Körperchen-Demenz $0,32$ ($0,27 - 0,35$) cm^2 ($p < 0,05$, Mann-Whitney-*U*-Test).
Diese Ergebnisse werden in nachfolgendem Diagramm 1 dargestellt.

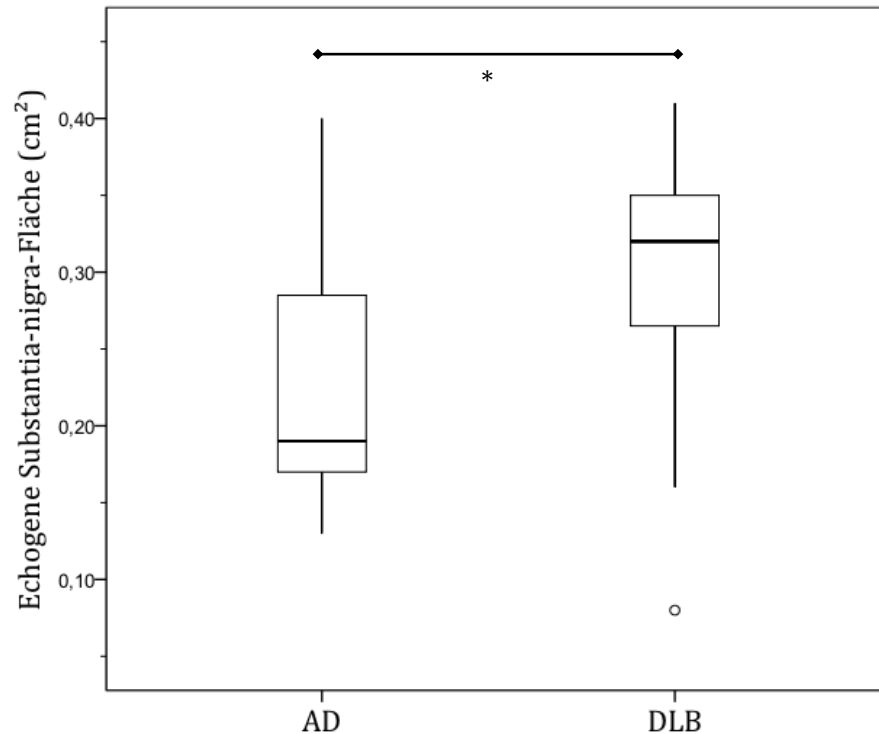


Diagramm 1. Echogene Substantia-nigra-Fläche von Patienten mit Alzheimer-Demenz (AD) und Patienten mit Lewy-Körperchen-Demenz (DLB). Die Berechnungen basieren auf einer kombinierten Messung der rechten und linken Substantia-nigra-Fläche bei jedem Patienten (Durchschnittswert). Die Darstellung erfolgt als *Box-and-Whisker-Plot* mit Medianen und Interquartilsbereich (25 % und 75 % Quartile). (* Mann-Whitney-*U*-Test $p < 0,05$)

Eine Hyperechogenität (kombinierte echogene Fläche $\geq 0,25 \text{ cm}^2$) fand sich bei 4/12 (33,3%) der Patienten mit Alzheimer-Demenz und bei 13/16 (81,3 %) der Patienten mit Lewy-Körperchen-Demenz ($p < 0,05$, Exakter Test nach Fisher). Dieses Kriterium differenzierte eine Lewy-Körperchen-Demenz von einer Alzheimer-Demenz mit einer Sensitivität von 81,3 % und Spezifität von 66,7 % (Diagramm 2). Zwei Patienten mit Lewy-Körperchen-Demenz konnten nach den vordefinierten Kriterien nicht ausgewertet werden, da sich die Substantia nigra nur auf einer Seite beurteilen ließ und der erhobene Wert inkonklusiv war.

Ergebnisse

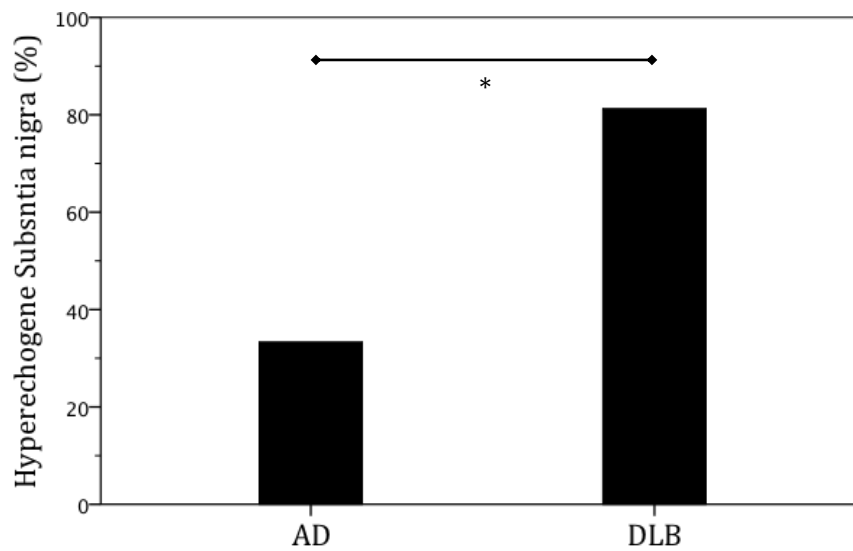


Diagramm 2. Prozentualer Anteil von Patienten mit hyperechogener Substantia nigra ($\geq 0,25 \text{ cm}^2$) bei Patienten mit Alzheimer-Demenz (AD) und Lewy-Körperchen-Demenz (DLB). * Exakter Test nach Fisher, $p < 0,05$

Es bestand kein signifikanter Unterschied in der Asymmetrie der Substantia-nigra-Messwerte beider Hirnhälften zwischen den beiden Gruppen (Mann-Whitney-U-Test).

3.5.2 Nucleus lentiformis

Die Darstellung des Nucleus lentiformis zeigte keine signifikanten Unterschiede zwischen beiden Gruppen. Eine Hyperechogenität auf mindestens einer Seite fand sich bei 6/11 (54,5 %) Patienten mit Alzheimer-Demenz und 9/16 (56,3 %) Patienten mit Lewy-Körperchen-Demenz.

3.5.3 Kombination aus Substantia nigra / Nucleus lentiformis

Durch die Kombination der Befunde der Substantia nigra und des Nucleus lentiformis ließ sich die Sensitivität für die Erkennung einer Lewy-Körperchen-Demenz erhöhen. Eine Hyperechogenität in der Substantia nigra oder dem Nucleus lentiformis fand sich bei 6/12 (50 %) der Patienten mit Alzheimer-Demenz und 15/16 (93,8 %) der Patienten mit Lewy-Körperchen-Demenz ($p < 0,05$, Exakter Test nach Fisher). Dieses

Ergebnisse

kombinierte Kriterium besaß eine Sensitivität von 93,8 % für das Vorliegen einer Lewy-Körperchen-Demenz, die Spezifität lag bei 50 % (Diagramm 3).

Umgekehrt hatte eine fehlende Hyperechogenität von Substantia nigra und Nucleus lentiformis eine Sensitivität von 50 % und eine Spezifität von 93,8 % für das Vorliegen einer Alzheimer-Demenz.

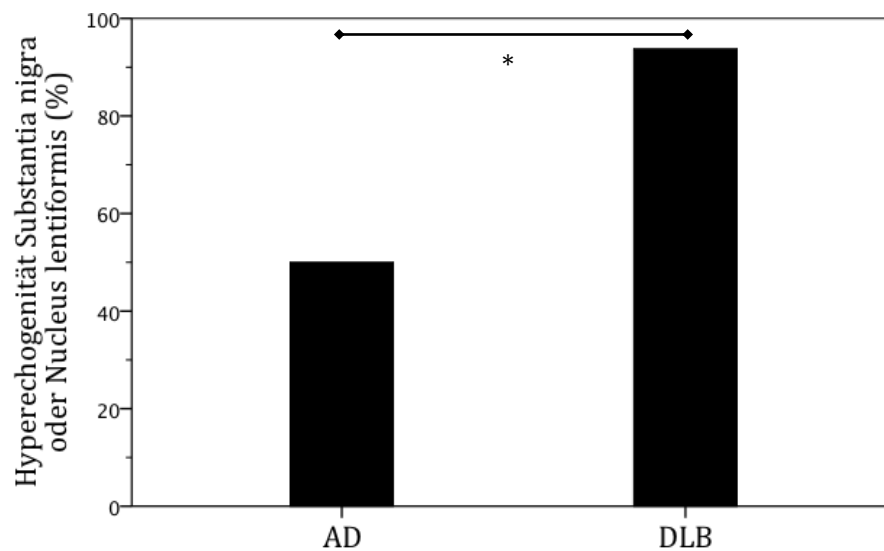


Diagramm 3. Prozentualer Anteil von Patienten mit einer Hyperechogenität in Substantia nigra ($\geq 0,25 \text{ cm}^2$) oder im Nucleus lentiformis bei Patienten mit Alzheimer-Demenz (AD) und Lewy-Körperchen-Demenz (DLB). * Exakter Test nach Fisher, $p < 0,05$

Die Kombination anderer Untersuchungsbefunde hatte keinen Einfluss auf die Diskrimination beider Diagnosen.

3.5.4 Übrige Hirnstrukturen

Es fanden sich keine signifikanten Unterschiede bei der Beurteilung von Hirnstammraphe, des Nucleus lentiformis und des Nucleus caudatus:

Die Hirnstammraphe war bei 3/12 (25 %) Patienten mit Alzheimer-Demenz und bei 4/18 (22,2 %) Patienten mit Lewy-Körperchen-Demenz reduziert darstellbar.

Der Nucleus caudatus ließ sich bei 5/10 (50 %) Patienten mit Alzheimer-Demenz und 6/16 (22,2 %) Patienten mit Lewy-Körperchen-Demenz einseitig hyperechogen darstellen.

3.5.5 Ventrikelweiten

Das Vorderhorn des Seitenventrikels war bei Patienten mit Alzheimer-Demenz im Durchschnitt weiter (AD: 20,1 [0,27 – 0,36] cm², DLB: 16,6 [15,3 – 18,1] cm², $p < 0,05$, Mann-Whitney-U-Test). In den Einzelmessungen zeigte sich nur für die linke Seite ein signifikanter Unterschied. Eine durchschnittlich (Mittelwert aus beidseitigen Messungen) deutliche Erweiterung des Seitenventrikelvorderhorns (> 20 mm) fand sich bei 5/9 (55,6 %) der Patienten mit Alzheimer-Demenz und 1/12 (8,3 %) der Patienten mit Lewy-Körperchen-Demenz ($p < 0,05$, Exakter Test nach Fisher).

Eine deutliche Erweiterung des 3. Ventrikels (Weite > 10 mm) zeigte sich bei 5/12 (41,7 %) der Alzheimer-Demenz-Patienten und 2/18 (11,1 %) der Lewy-Körperchen-Demenz-Patienten. Dieser Unterschied war jedoch statistisch nicht signifikant ($p = 0,084$, Exakter Test nach Fisher).

Ergebnisse

Tabelle 4. Hirnsonographische Befunde von Substantia nigra, Hirnstammraphe, Nucleus lentiformis, Nucleus caudatus, Nucleus ruber, 3. Ventrikel und Vorderhorn des Seitenventrikels bei Patienten mit Alzheimer-Demenz (AD) und Lewy-Körperchen-Demenz (DLB)

Struktur	AD (n = 12)	DLB (n = 18)	p
Substantia nigra¹			
Fläche (alle Messwerte) , cm ² (IQR)	0,23 (0,17-0,30)	0,31 (0,21-0,33)	0,023 ^c
Fläche größere Seite, cm ² (IQR) ^e	0,23 (0,18-0,29)	0,33 (0,27-0,36)	0,025 ^c
Fläche kleinere Seite, cm ² (IQR) ^e	0,13 (0,18-0,28)	0,30 (0,24-0,32)	0,032 ^c
Fläche ø beidseits, cm ² (IQR)	0,19 (0,17-0,29)	0,32 (0,27-0,35)	0,027 ^c
hyperechogen, n (%) ^d	4/12 (33,3)	13/16 (81,3)	0,019 ^a
Nucleus lentiformis²			
Hyperechogen eine Seite, n (%) ^d	6/11 (54,5)	9/16 (56,3)	n.s. ^a
Hyperechogenität Nucleus lentiformis oder Substantia nigra, n (%)^d			
	6/12 (50,0)	15/16 (93,8)	0,023 ^a
Hirnstammraphe			
Reduzierte Echogenität, n (%)	3/12 (25,0)	4/18 (22,2)	n.s. ^a
Nucleus ruber			
Normal echogen, n (%)	12/12 (100)	18/18 (100)	n.s. ^a
Nucleus caudatus⁴			
Hyperechogen eine Seite, n (%) ^d	5/10 (50,0)	6/16 (37,5)	0,689 ^a
3. Ventrikel			
Weite, mm (IQR)	8,7 (7,3-10,9)	8,4 (6,5-9,1)	0,072 ^c
Deutliche Erweiterung, n (%)	5/12 (41,7)	2/18 (11,1)	0,084 ^a
Vorderhorn des Seitenventrikels³			
Weite rechts, mm (IQR)	19,4 (18,0-20,7)	16,6 (14,2-19,2)	0,070 ^c
Weite links, mm (IQR)	19,6 (16,9-22,4)	16,0 (15,6-17,7)	0,015 ^c
Weite ø beidseits, mm (IQR)	20,1 (18,1-21,7)	16,6 (15,3-18,1)	0,023 ^c
deutliche Erweiterung			
einseitig, n (%) ^d	5/11 (45,5)	3/15 (20,0)	0,218 ^a
ø beidseits, n (%) ^d	5/9 (55,6)	1/12 (8,3)	0,046 ^a

Soweit nicht anders angegeben, erfolgte die Beurteilung anhand der stärker betroffenen Seite (siehe auch Material und Methoden).

IQR = Interquartilbereich (interquartile range). ø = Durchschnittswert. SD = Standardabweichung.

^a Exakter Test nach Fisher (n.s. = nicht signifikant)

^b t-Test (n.s. = nicht signifikant)

^c Mann-Whitney-U-Test (n.s. = nicht signifikant)

Ergebnisse

^d die schwankenden Patientenzahlen (n) kommen durch eine teilweise fehlende Auswertbarkeit aufgrund unzureichender Schallbedingungen zustande

^e es wurden nur Patienten mit beidseitigen Untersuchungsbefunden einbezogen

¹ Bei 2 AD-Patienten und 4 DLB-Patienten war die Substantia nigra aufgrund eines unzureichenden Schallfensters auf einer Seite nicht beurteilbar

² Bei 1 AD-Patienten und bei 2 DLB-Patienten war der Nucleus lentiformis aufgrund eines unzureichenden Schallfensters auf einer Seite nicht beurteilbar, bei 1 AD-Patienten und 2 DLB-Patienten beidseits nicht

³ Bei 2 AD-Patienten und bei 3 DLB-Patienten war der Seitenventrikel aufgrund eines unzureichenden Schallfensters auf einer Seite nicht beurteilbar, bei 1 AD-Patienten und 3 DLB-Patienten beidseits nicht

⁴ Bei 2 AD-Patienten und bei 2 DLB-Patienten war der Nucleus caudatus aufgrund eines unzureichenden Schallfensters auf einer Seite nicht beurteilbar, bei 2 AD-Patienten und 2 DLB-Patienten beidseits nicht

3.5.6 Validitätsprüfung

Als bester Diskriminator zwischen Lewy-Körperchen-Demenz und Alzheimer-Demenz hatte sich die Kombination der hirnsonographischen Befunde von Substantia nigra und Nucleus lentiformis erwiesen. Um die Validität zusätzlich zu überprüfen untersuchten wir die Signifikanz dieses Kriteriums durch die ausschließliche Einbeziehung von Patienten mit *wahrscheinlicher* Diagnose unter Ausschluss der Patienten mit nur *möglicher* Diagnose. Trotz der reduzierten Fallzahl blieb das Ergebnis signifikant. 3/7 (42,9 %) Patienten mit Alzheimer-Demenz und 10/11 (90,9 %) Patienten mit Lewy-Körperchen-Demenz hatten eine Hyperechogenität in Substantia nigra oder Nucleus lentiformis ($p < 0,05$, Exakter Test nach Fisher).

3.6 ZUSAMMENHÄNGE ZWISCHEN

HIRNSONOGRAPHISCHEN UND KLINISCHEN BEFUNDEN

3.6.1 Zusammenhänge mit Patientenalter / Krankheitsdauer

Patienten mit Alzheimer-Demenz und Vorliegen eines hyperechogenen Nucleus lentiformis waren signifikant älter zum Untersuchungszeitpunkt (Alter zum Untersuchungszeitpunkt: 78,08 [$\pm 6,41$] versus 68,94 [$\pm 6,81$] Jahre, $p < 0,05$, *t*-Test).

3.6.2 Zusammenhänge mit neuropsychologischen Befunden

Patienten mit Alzheimer-Demenz und einer deutlichen Erweiterung des Seitenventrikelvorderhorns erzielten einen niedrigeren Wert im ACE. Dieser Unterschied war jedoch nicht signifikant (45,50 [\pm 21,51] Punkte versus 71,00 [\pm 18,50] Punkte, $p = 0,08$).

3.6.3 Zusammenhänge mit Liquorbefunden

Patienten mit Alzheimer-Demenz und Vorliegen eines deutlich erweiterten 3. Ventrikels oder eines beidseits hyperechogenen Nucleus lentiformis wiesen eine höhere Proteinkonzentration im Liquor cerebrospinalis auf (3. Ventrikel: 693,25 [\pm 154,02] mg/l versus 453,67 [\pm 70,94] mg/l [$p < 0,05$, t -Test]; Nucleus lentiformis: 820,00 [\pm 42,43] mg/l versus 506,33 [\pm 71,10] mg/l [$p < 0,01$, t -Test]).

3.6.4 Zusammenhänge mit CT- und MRT-Befunden

Bei Patienten mit Alzheimer-Demenz und einem hyperechogenen Nucleus lentiformis fanden sich häufiger vaskuläre Veränderungen ($p < 0,05$, Mann-Whitney- U -Test).

Bei Patienten mit Vorliegen eines deutlich erweiterten Seitenventrikelvorderhorns lag erwartungsgemäß eine ausgeprägtere Hirnatrophie in CT oder MRT vor ($p < 0,05$, Mann-Whitney- U -Test).

3.7 INTERRATERRELIABILITÄT

Die Interraterreliabilität der zwei Untersucher in der Beurteilung der hirnsontographischen Untersuchungsbefunde war hoch (Spearman's Rangkorrelationskoeffizient für die Substantia-nigra-Fläche rechts: $r = 0,86^*$; Substantia-nigra-Fläche links: $r = 0,91^*$; Beurteilung einer Hyperechogenität der Substantia nigra (nach den in Kapitel 2.2.3.1 definierten Kriterien): $r = 0,85^*$; Nucleus lentiformis rechts: $r = 0,90^*$; Nucleus lentiformis links: $r = 0,79^*$; $*p < 0,001$).

4 DISKUSSION

4.1 WERTUNG DER UNTERSUCHUNGSBEFUNDE

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit zeigen, dass sich in der hirsonographischen Untersuchung von Patienten mit Alzheimer- und Lewy-Körperchen-Demenz signifikante Unterschiede in der Darstellung von Substantia nigra und Nucleus lentiformis finden lassen, wodurch die Differentialdiagnose zwischen diesen beiden häufigsten neurodegenerativen Demenzformen unterstützt werden kann.

Mit den in unserer Studie erhobenen Untersuchungsbefunden konnte der alleinige Befund einer hyperechogenen Substantia nigra eine Lewy-Körperchen-Demenz von einer Alzheimer-Demenz mit einer Sensitivität von 81,3 % und einer Spezifität von 66,7 % unterscheiden. Die Sensitivität ließ sich auf 93,8 % steigern, wenn eine deutliche Hyperechogenität entweder in der Substantia nigra oder im Nucleus lentiformis vorlag. Die Spezifität erniedrigte sich hierbei auf 50 %.

Umgekehrt bedeuteten diese Befunde eine Spezifität von 93,8 % für das Vorliegen einer Alzheimer-Demenz für den Fall, dass sich die beschriebenen typischen hirsonographischen Veränderungen einer Lewy-Körperchen-Demenz nicht finden lassen (fehlende Hyperechogenität in der Substantia nigra und dem Nucleus lentiformis). Somit lässt sich zumindest ein Teil (etwa 50%) der Patienten mit Alzheimer-Demenz mit hoher Sicherheit von einer Lewy-Körperchen-Demenz abgrenzen.

In den übrigen hirsonographischen Befunden fand sich lediglich noch in der Ventrikelweite des Vorderhorns ein signifikanter Unterschied zwischen beiden Diagnosegruppen. Bei Patienten mit Alzheimer-Demenz war dieser häufiger erweitert. Dies könnte für eine im Vergleich ausgeprägtere Atrophie des Frontalhirns sprechen.

4.2 KLINISCHE EINORDNUNG

Vorstellbar ist der Einsatz als einfaches Screeningverfahren in der Differentialdiagnostik von Patienten mit der Verdachtsdiagnose einer neurodegenerativen Demenz, welche klinisch und anamnestisch sowohl Hinweise für eine Lewy-Körperchen-Demenz als auch für eine Alzheimer-Demenz aufweisen. Zeigt sich hirnsonographisch der typische Befund für eine Alzheimer-Demenz, kann aufgrund der hohen Spezifität dieses Befundes die Differentialdiagnose einer Lewy-Körperchen-Demenz weitgehend ausgeschlossen werden und auf eine weitere apparative Diagnostik möglicherweise verzichtet werden. Zeigt sich hingegen hirnsonographisch der typische Befund für eine Lewy-Körperchen-Demenz, muss aufgrund der niedrigen Spezifität dieses Befundes mit anderen Untersuchungsmethoden weiter differenziert werden. Die hohe Sensitivität des Verfahrens sorgt zudem dafür, dass das Vorliegen einer Lewy-Körperchen-Demenz nicht übersehen wird.

Als ergänzendes diagnostisches Verfahren bietet sich das mittlerweile etablierte Ioflupan-SPECT (Datscan®/¹²³I-FP-CIT SPECT) an. Dieses Verfahren liefert im Gegensatz zur Transkraniellen Hirnsonographie eine hohe Spezifität (90 %) für das Vorliegen einer Lewy-Körperchen-Demenz mit einer vergleichsweise niedrigeren Sensitivität (77,7 %) (Kapitel 1.3.5.2.2) [McKeith et al., 2007⁽⁷⁷⁾]. Durch eine Verbindung dieser beiden Untersuchungsverfahren, auf der einen Seite die für eine Alzheimer-Demenz spezifische Transkranielle Hirnsonographie und auf der anderen Seite das für eine Lewy-Körperchen-Demenz spezifische Ioflupan-SPECT, ließe sich die Differentialdiagnostik zwischen diesen beiden Demenzformen verbessern.

4.3 BEFUNDE BEI LEWY-KÖRPERCHEN-DEMENZ

Eine Hyperechogenität der Substantia nigra fand sich 81 % der Patienten mit Lewy-Körperchen-Demenz und die mediane Fläche der Substantia-nigra betrug 0,31 cm². Diese Wert liegen in der gleichen Größenordnung wie die publizierten Vorbefunde [Walter et al., 2006⁽¹¹³⁾].

Diskussion

Bei den von uns untersuchten Patienten ließen sich keine Zusammenhänge zwischen echogener Substantia-nigra-Fläche (oder den übrigen untersuchten Hirnstrukturen) und der Schwere der kognitiven Defizite in den durchgeführten neuropsychologischen Untersuchungen feststellen. Es fand sich lediglich eine erwartungsgemäße Korrelation zwischen Weite des Seitenventrikelvorderhornes und einer Hirnvolumenminderung in Computertomographie oder Magnetresonanztomographie.

Eine pathologische Substantia-nigra-Echogenität scheint somit nicht als Parameter für die Krankheitsschwere oder gar als Verlaufsparemeter in Betracht zu kommen. Dieses entspricht auch dem aktuellen Forschungsstand bei Patienten mit Parkinsonerkrankungen. Bei dieser hirnsongraphisch am besten untersuchten Erkrankung zeigte sich bisher kein wesentlicher Befundwandel in longitudinalen Untersuchungen [Berg et al., 2005⁽¹⁵⁾]. Es fand sich keine Korrelation zwischen dem Ausmaß der Veränderungen der Substantia nigra und Schwere der Erkrankung, Dauer der Erkrankung oder Ausmaß des dopaminergen Defizits des nigrostriatalen Systems im SPECT [Berg et al., 2001⁽¹⁷⁾, Spiegel et al., 2006⁽¹⁰³⁾]. Bei etwa 9 % von gesunden Personen lässt sich ebenfalls eine Hyperechogenität der Substantia nigra finden [Berg et al., 1999⁽¹¹⁾]. In weiteren Untersuchungen zeigten diese motorisch unauffälligen Personen allerdings ausgeprägtere parkinsonoide Nebenwirkungen auf eine Neuroleptikaeinnahme sowie eine geringe Reduktion der striatalen ¹⁸F-Dopa-Aufnahme [Behnke et al., 2009⁽⁸⁾, Berg et al., 2001⁽¹⁴⁾]. Ein Teil dieser zunächst asymptomatischen Kontrollpersonen mit auffälliger Substantia-nigra-Hyperechogenität entwickelte im Verlauf von Jahren eine Parkinsonerkrankung [Berg, 2011⁽¹⁰⁾].

Somit ergeben sich Hinweise darauf, dass eine Substantia-nigra-Hyperechogenität auch bei anscheinend gesunden Personen bereits mit einer subklinischen Funktionsstörung des nigrostriatalen Systems einhergehen kann. Der alleinige Nachweis einer hyperechogenen Substantia nigra wird als möglicher Prädiktor für eine zukünftige Parkinsonerkrankung umstritten diskutiert [Berg, 2011⁽¹⁰⁾, Walter, 2011⁽¹¹⁰⁾]. In der vorliegenden Arbeit wurde der Befund aus Voruntersuchungen bestätigt [Walter et al., 2006⁽¹¹³⁾], dass sich bei Patienten mit Lewy-Körperchen-Demenz ähnliche Veränderungen der Substantia nigra wie bei der Parkinsonerkrankung finden lassen. Es stellt sich die Frage, zu welchem Zeitpunkt im Krankheitsverlauf einer Lewy-Körperchen-Demenz diese Veränderung erstmalig auftritt und in welchem Ausmaß

möglicherweise ein Befund im prämorbidem Zustand festgestellt werden kann. Bei den von uns untersuchten Patienten fand sich kein Zusammenhang zwischen dem Substantia-nigra-Befund und dem Alter zum Untersuchungszeitpunkt sowie der Erkrankungsdauer. Es ist zu vermuten, dass sich, vergleichbar mit Parkinsonpatienten, der Untersuchungsbefund im Verlauf der Erkrankung nicht wesentlich verändert und auch bereits in subklinischen Stadien nachzuweisen ist [Berg et al., 2005⁽¹⁵⁾]. Alle falsch-negativen Patienten in unserer Lewy-Körperchen-Demenz-Gruppe hatten keine grenzwertige, sondern eine deutlich normale Echogenität ($< 0,20 \text{ cm}^2$). Aufgrund der genannten Voruntersuchungen, ist nicht zu erwarten, dass diese Patienten im Verlauf der Erkrankung noch eine Hyperechogenität entwickeln werden. Vielmehr liegt die Vermutung nahe, dass es sich um Patienten handelt, welche mit Hilfe der etablierten klinischen Kriterien nicht richtig klassifiziert werden konnten.

Für eine belastbare Einschätzung der klinischen und frühdiagnostischen Bedeutung des hirsonographischen Substantia-nigra-Befundes bei Patienten mit Lewy-Körperchen-Demenz sind weitere Untersuchungen an größeren Patientengruppen notwendig.

4.4 URSACHE DER HYPERECHOGENITÄT

Vergleichbar mit Befunden von Patienten mit Parkinsonerkrankung findet sich histopathologisch bei Patienten mit Lewy-Körperchen-Demenz eine deutliche Beteiligung der Substantia nigra [Förstl et al., 1993⁽⁴⁰⁾]. Die hirsonographisch darstellbare Hyperechogenität stellt jedoch nicht das morphologische Korrelat der Lewy-Körperchen-Pathologie dar. Die Ursache wird in dem Nachweis einer vermehrten Ansammlung von Eisen vermutet [Dexter et al., 1989⁽³¹⁾, Zecca et al., 2005⁽¹²⁰⁾]. Aus Experimenten ist bekannt, dass Eisen die Bildung freier Radikale katalysieren kann und hierdurch eine Beeinträchtigung der zellulären Funktion verursachen kann [Sofic et al., 1988⁽¹⁰²⁾]. Aus diesem Grund wird ein gestörter zerebraler Eisenstoffwechsel in Zusammenhang mit der Pathogenese neurodegenerativer Erkrankungen gebracht [Gerlach et al., 1994⁽⁴³⁾]. Das alleinige Vorkommen von Eisen kann die Hyperechogenität der Substantia nigra jedoch nicht alleinig erklären, da sich andere Hirnstrukturen mit physiologisch erhöhten Eisenvorkommen nicht regelhaft hyper-

echogen darstellen (z.B. Nucleus ruber, Globus pallidus internus). Es wird angenommen, dass es sich um atypisch gebundenes Eisen handelt [Berg et al., 2002⁽¹⁶⁾]. Es benötigt weitere histopathologische Untersuchungen, und die Frage zu klären, ob auch bei Patienten mit Lewy-Körperchen-Demenz unphysiologisch gebundenes Eisen eine Rolle bei der Entstehung einer Hyperechogenität spielt.

Die Hyperechogenität der Basalganglien, insbesondere des Nucleus lentiformis kann demgegenüber unterschiedliche Ursachen haben. Neben einer lokalen Metallakkumulation (Eisen, Kupfer, Mangan) kommen auch eine lokale Gliose und atrophische Veränderungen in Betracht [Krogias et al., 2010⁽⁶⁴⁾, Walter, 2010⁽¹¹¹⁾]. MR-morphometrische Studien zeigten, dass der entscheidende morphometrische Parameter zur Abgrenzung der Lewy-Körperchen-Demenz von der Alzheimer-Demenz eine putaminale Atrophie ist [Cousins et al., 2003⁽²⁶⁾, Goto et al., 2010⁽⁴⁷⁾]. Dies korrespondiert gut mit den hier erhobenen hirnsonographischen Befunden und die gefundene Hyperechogenität könnte über eine vermehrte Gliose im Rahmen der putaminalen Atrophie erklärt werden.

4.5 BEFUNDE BEI ALZHEIMER-DEMENTZ

Erstmalig wurden in dieser Studie ausdrücklich hirnsonographische Befunde an Patienten mit Alzheimer-Demenz erhoben und durch einen zweiten unabhängigen Untersucher nachbeurteilt. Die mediane Fläche der Substantia nigra fiel bei unseren Patienten mit Alzheimer-Demenz mit 0,19 cm² im Vergleich zu Patienten mit Lewy-Körperchen-Demenz deutlich kleiner aus und eine Hyperechogenität lag signifikant seltener vor (33 % der Fälle). Diese Werte liegen jedoch noch deutlich über den Vergleichswerten von gesunden Personen, bei denen eine Hyperechogenität nur in < 10 % der Fälle auftritt [Berg et al., 1999⁽¹¹⁾].

Es fand sich bei den älteren Alzheimer-Patienten häufiger ein hyperechogener Nucleus lentiformis. Dessen Vorkommen korrelierte darüber hinaus mit dem Nachweis vermehrter vaskulärer Veränderungen in der cerebralen Bildgebung. Da vaskuläre Veränderungen ebenfalls altersabhängig sind, scheint die Hyperechogenität des Nucleus lentiformis ein mögliches Korrelat für den zunehmenden Alterungsprozess des Gehirns darzustellen.

Erwartungsgemäß fand sich ein Zusammenhang zwischen der Erweiterung des Seitenventrikelvorderhorns und einer zerebralen Atrophie in Computertomographie oder Magnetresonanztomographie.

Eine erhöhte Proteinkonzentration des Liquor cerebrospinalis fand sich bei Alzheimer-Patienten mit einem erweiterten 3. Ventrikel oder einem hyperechogenen Nucleus lentiformis beidseits. Eine erhöhte Proteinkonzentration ist häufig Ausdruck einer Schrankenfunktionsstörung der Blut-Hirn-Schranke. Für die Alzheimer-Erkrankung konnte eine relative Schrankenfunktionsstörung mit erhöhter Proteinkonzentration im Liquor cerebrospinalis gezeigt werden [Skoog et al., 1998⁽¹⁰¹⁾]. Darüber hinaus ließ sich ein Zusammenhang mit dem Ausmaß der zerebralen Atrophie herstellen [Matsumoto et al., 2007⁽⁷¹⁾]. Hierzu passt der Befund dieser Arbeit, dass Alzheimer-Patienten mit hirnschichtsonographischem Befund eines erweiterten 3. Ventrikels eine signifikant erhöhte Gesamtproteinkonzentration im Liquor cerebrospinalis aufwiesen.

4.6 SENSITIVITÄT, SPEZIFITÄT UND EINSCHRÄNKUNGEN

Die Spezifität der Transkraniellen Hirnschichtsonographie bei der Erkennung einer Lewy-Körperchen-Demenz wird durch eine verhältnismäßig hohe Falsch-positiv-Rate herabgesetzt. Bei einem auffällig hohen Anteil (33 %) von Patienten mit Alzheimer-Demenz ließ sich ebenfalls eine hyperechogene Substantia nigra finden. In einer kürzlich publizierten Untersuchung, fand sich ebenfalls eine vergleichsweise schlechte Spezifität in der hirnschichtsonographischen Abgrenzung einer Parkinsonerkrankung von einer Demenzerkrankung [Lauckaite et al., 2012⁽⁶⁵⁾]. Als mögliche Ursachen hierfür kommen mehrere Umstände in Betracht.

Eine Einschränkung dieser Studie ist das Fehlen einer neuropathologischen Bestätigung der Diagnose unserer Patienten. Dieses Verfahren stellt weiterhin den Goldstandard in der Demenzdiagnostik dar. Es ist davon auszugehen, dass einige unserer Patienten anhand der klinischen Kriterien fehldiagnostiziert waren. Es ist zu vermuten, dass sich unter denen als Alzheimer-Demenz diagnostizierten Patienten einige Patienten mit tatsächlicher Lewy-Körperchen-Demenz befanden, welche noch keine hinweisenden motorischen Symptome entwickelt haben. Die rein klinische Differen-

tialdiagnose zwischen beiden Demenzformen ist aufgrund einer deutlichen Überschneidung der Symptome bekanntermaßen nicht zufriedenstellend möglich. Aufgrund dieser diagnostischen Restunsicherheit, wandten wir die definierten hirsonographischen Kriterien zusätzlich nur auf den Teil unserer Patienten an, welche die Sicherheit einer klinisch wahrscheinlichen Diagnose aufwiesen (d.h. 7/12 Patienten mit Alzheimer-Demenz und 12/18 Patienten mit Lewy-Körperchen-Demenz). Auch in diesem verkleinerten Patientenkollektiv blieb die Differenzierung zwischen den beiden diagnostischen Gruppen signifikant.

Als weiterer Grund für die niedrige Spezifität in Betracht kommt der Umstand, dass bei vielen Patienten mit klinischer Alzheimer-Demenz histopathologisch zusätzlich Veränderungen im Sinne einer Lewy-Körperchen-Pathologie auftreten (in etwa 30 % der Fälle [Whitwell et al., 2012⁽¹¹⁷⁾]). Eine hyperechogene Substantia nigra könnte somit auch Ausdruck einer subklinischen Lewy-Körperchen-Pathologie sein. Für zukünftige hirsonographische Untersuchungen wäre entsprechend eine zusätzliche neuropathologische Mitbeurteilung von hohem Interesse. Es ist zu vermuten, dass die Überlappung der unterschiedlichen histopathologischen Befallsmuster (reine Alzheimer-Pathologie, reine Lewy-Körperchen-Pathologie und gemischte Pathologien) bei einem Teil der Patienten auch eine Überlappung der hirsonographischen Befunde bedingt.

Generell wird die Beurteilbarkeit hirsonographischer Befunde durch das verhältnismäßig häufige Auftreten eines insuffizienten temporalen Schallfensters erschwert. In der vorliegenden Arbeit ließ sich aus diesem Grund bei 20 % unserer Patienten (2 Männer, 4 Frauen) die Substantia nigra nur auf einer Seite darstellen. Hierdurch wurde die Klassifikation des gemessenen Wertes der beurteilbaren Seite erschwert und teilweise unmöglich gemacht. In Anlehnung an Vorarbeiten wurden aus diesem Grund Kriterien definiert, welche eine reproduzierbare Klassifikation und Auswertung von den meisten Patienten mit nur einseitiger Messung erlaubte.

Darüber hinaus benötigt die Untersuchungsmethode einen geübten Untersucher in der Beurteilung tiefer Hirnstrukturen [Skoloudik et al., 2007⁽¹⁰⁰⁾]. Ist diese Voraussetzung erfüllt, lassen sich jedoch reproduzierbare Befunde mit hoher Verlässlichkeit erheben [van de Loo et al., 2010⁽¹⁰⁶⁾].

Diskussion

Eingeschränkt werden die Ergebnisse dieser Studie durch die geringe Patientenzahl, insbesondere in Hinblick auf die Auswertung der Untersuchungsbefunde innerhalb der beiden Subgruppen. Studien mit größeren Patientenzahlen sowie einer histopathologischen Diagnosebestätigung sind wünschenswert um die Validität der Untersuchungsbefunde zu bestätigen und damit den Stellenwert der Transkraniellen Hirnsonographie in der Demenzdiagnostik zu erhöhen.

5 ZUSAMMENFASSUNG UND AUSBLICK

Die klinische Differentialdiagnose zwischen der häufigsten und der zweithäufigsten neurodegenerativen Demenz, der Alzheimer- und der Lewy-Körperchen-Demenz, erreicht aufgrund einer deutlichen Überlappung der klinischen Symptome keine zufriedenstellende Trennschärfe.

Die Transkranielle Hirnsonographie hat sich als nicht-invasive und günstige Untersuchungsmethode in der Diagnostik von neurodegenerativen Bewegungsstörungen etabliert. Bei Erkrankungen aus dem Parkinsonspektrum dient der typische Befund einer hyperechogenen Substantia nigra als wesentliches diagnostisches Merkmal. Auch bei der Lewy-Körperchen-Demenz ließen sich bereits vergleichbare Veränderungen nachweisen. Für die Alzheimer-Demenz hingegen liegen bisher kaum Daten hirnsographischer Untersuchungen vor. Da beiden Erkrankungen vorwiegend unterschiedliche pathologische Prozesse zu Grunde liegen, war zu vermuten, dass sich auch unterschiedliche hirnsographische Befunde ergeben, welche möglicherweise bei der Abgrenzung einer Alzheimer-Demenz von einer Lewy-Körperchen-Demenz helfen können.

Für die vorliegende Arbeit wurden insgesamt 30 Patienten (12 Patienten mit Alzheimer-Demenz und 18 Patienten mit Lewy-Körperchen-Demenz) hirnsographisch untersucht. Hierbei zeigten sich signifikante Unterschiede zwischen beiden Diagnosegruppen. Patienten mit Lewy-Körperchen-Demenz wiesen signifikant häufiger (81,3 %) eine Hyperechogenität der Substantia nigra und noch häufiger (93,8 %) eine Hyperechogenität der Substantia nigra oder des Nucleus lentiformis auf. Der Nachweis einer hyperechogenen Substantia nigra oder eines hyperechogenen Nucleus lentiformis war damit die sensitivste hirnsographische Befundkonstellation für die Erkennung einer Lewy-Körperchen-Demenz.

Patienten mit Alzheimer-Demenz hingegen zeigten im Vergleich signifikant seltener eine Hyperechogenität von Substantia nigra und Nucleus lentiformis. Die Abwesenheit einer Hyperechogenität der Substantia nigra und des Nucleus lentiformis sprach

Zusammenfassung und Ausblick

mit hoher Spezifität (93,8 %) für das Vorliegen einer Alzheimer-Demenz. Die Sensitivität war jedoch geringer (50 %).

Es ist zu vermuten, dass ein Teil der Überlappung der hirntonographischen Befunde durch das häufig auftretende histopathologische Nebeneinander von Alzheimer- und Lewy-Körperchen-Pathologie zustande kommt. Die Ergebnisse dieser ersten hirntonographischen Vergleichsstudie an Patienten mit Lewy-Körperchen- und Alzheimer-Demenz sollten anhand von weiteren Untersuchungen mit größeren Fallzahlen sowie möglichst einer histopathologischen Diagnosebestätigung validiert und weiter differenziert werden.

In Zukunft erscheint ein Einsatz als günstiges Screeningverfahren denkbar, welches etwa die Hälfte der Patienten mit Alzheimer-Demenz mit hoher Spezifität von einer Lewy-Körperchen-Demenz differenzieren kann. Es bietet sich eine Kombination mit bereits etablierten Diagnoseverfahren an, welche umgekehrt eine hohe Spezifität in der Erkennung der Lewy-Körperchen-Demenz liefern können (z.B. Ioflupan-SPECT/Datscan®). Hierdurch ließe sich die schlechte klinische Trennschärfe in der Differentialdiagnose dieser beiden neurodegenerativen Demenzen weiter verbessern.

6 ANHANG

6.1 LITERATURVERZEICHNIS

1. Aarsland, D., Andersen, K., Larsen, J.P., Lolk, A., Nielsen, H. und Kragh-Sorensen, P.
Risk of dementia in Parkinson's disease: a community-based, prospective study
Neurology, 2001 (56(6): S. 730-6) [PMID 11274306]
2. Aarsland, D., Ballard, C.G. und Halliday, G.
Are Parkinson's disease with dementia and dementia with Lewy bodies the same entity?
J Geriatr Psychiatry Neurol, 2004 (17(3): S. 137-45) [PMID 15312277]
3. Aarsland, D., Mosimann, U.P. und McKeith, I.G.
Role of cholinesterase inhibitors in Parkinson's disease and dementia with Lewy bodies
J Geriatr Psychiatry Neurol, 2004 (17(3): S. 164-71) [PMID 15312280]
4. Alzheimer, A.
Über eine eigenartige Erkrankung der Hirnrinde
Zeitschrift für Psychiatrie und psychisch-gerichtliche Medizin, 1907 (64(1-2): S. 146-148)
5. Ballmaier, M., O'Brien, J.T., Burton, E.J., Thompson, P.M., Rex, D.E., Narr, K.L., McKeith, I.G., DeLuca, H. und Toga, A.W.
Comparing gray matter loss profiles between dementia with Lewy bodies and Alzheimer's disease using cortical pattern matching: diagnosis and gender effects
Neuroimage, 2004 (23(1): S. 325-35) [PMID 15325380]
6. Barker, W.W., Luis, C.A., Kashuba, A., Luis, M., Harwood, D.G., Loewenstein, D., Waters, C., Jimison, P., Shepherd, E., Sevush, S., Graff-Radford, N., Newland, D., Todd, M., Miller, B., Gold, M., Heilman, K., Doty, L., Goodman, I., Robinson, B., Pearl, G., Dickson, D. und Duara, R.
Relative frequencies of Alzheimer disease, Lewy body, vascular and frontotemporal dementia, and hippocampal sclerosis in the State of Florida Brain Bank
Alzheimer Dis Assoc Disord, 2002 (16(4): S. 203-12) [PMID 12468894]
7. Becker, G., Seufert, J., Bogdahn, U., Reichmann, H. und Reiners, K.
Degeneration of substantia nigra in chronic Parkinson's disease visualized by transcranial color-coded real-time sonography
Neurology, 1995 (45(1): S. 182-4) [PMID 7824114]

8. Behnke, S., Schroeder, U., Dillmann, U., Buchholz, H.G., Schreckenberger, M., Fuss, G., Reith, W., Berg, D. und Krick, C.M.
Hyperechogenicity of the substantia nigra in healthy controls is related to MRI changes and to neuronal loss as determined by F-Dopa PET
Neuroimage, 2009 (47(4): S. 1237-43) [PMID 19497378]
9. Benecke, R.
Diffuse Lewy body disease - a clinical syndrome or a disease entity?
Journal of neurology, 2003 (250 Suppl 1: S. I39-42) [PMID 12761635]
10. Berg, D.
Substantia nigra hyperechogenicity is a risk marker of Parkinson's disease: yes
J Neural Transm, 2011 (118(4): S. 613-9) [PMID 21207077]
11. Berg, D., Becker, G., Zeiler, B., Tucha, O., Hofmann, E., Preier, M., Benz, P., Jost, W., Reiners, K. und Lange, K.W.
Vulnerability of the nigrostriatal system as detected by transcranial ultrasound
Neurology, 1999 (53(5): S. 1026-31) [PMID 10496262]
12. Berg, D., Grote, C., Rausch, W.D., Maurer, M., Wesemann, W., Riederer, P. und Becker, G.
Iron accumulation in the substantia nigra in rats visualized by ultrasound
Ultrasound in medicine & biology, 1999 (25(6): S. 901-4) [PMID 10461717]
13. Berg, D., Jabs, B., Merschdorf, U., Beckmann, H. und Becker, G.
Echogenicity of substantia nigra determined by transcranial ultrasound correlates with severity of parkinsonian symptoms induced by neuroleptic therapy
Biol Psychiatry, 2001 (50(6): S. 463-7) [PMID 11566164]
14. Berg, D., Jabs, B., Merschdorf, U., Beckmann, H. und Becker, G.
Echogenicity of substantia nigra determined by transcranial ultrasound correlates with severity of parkinsonian symptoms induced by neuroleptic therapy
Biol Psychiatry, 2001 (50(6): S. 463-7) [PMID 11566164]
15. Berg, D., Merz, B., Reiners, K., Naumann, M. und Becker, G.
Five-year follow-up study of hyperechogenicity of the substantia nigra in Parkinson's disease
Mov Disord, 2005 (20(3): S. 383-5) [PMID 15486999]
16. Berg, D., Roggendorf, W., Schroder, U., Klein, R., Tatschner, T., Benz, P., Tucha, O., Preier, M., Lange, K.W., Reiners, K., Gerlach, M. und Becker, G.
Echogenicity of the substantia nigra: association with increased iron content and marker for susceptibility to nigrostriatal injury
Archives of neurology, 2002 (59(6): S. 999-1005) [PMID 12056937]

17. Berg, D., Siefker, C. und Becker, G.
Echogenicity of the substantia nigra in Parkinson's disease and its relation to clinical findings
Journal of neurology, 2001 (248(8): S. 684-9) [PMID 11569897]
18. Birks, J.
Cholinesterase inhibitors for Alzheimer's disease
Cochrane Database Syst Rev, 2006(1): S. CD005593) [PMID 16437532]
19. Blennow, K. und Hampel, H.
CSF markers for incipient Alzheimer's disease
Lancet neurology, 2003 (2(10): S. 605-13) [PMID 14505582]
20. Boeve, B.F., Silber, M.H. und Ferman, T.J.
REM sleep behavior disorder in Parkinson's disease and dementia with Lewy bodies
J Geriatr Psychiatry Neurol, 2004 (17(3): S. 146-57) [PMID 15312278]
21. Bonelli, S.B., Ransmayr, G., Steffelbauer, M., Lukas, T., Lampl, C. und Deibl, M.
L-dopa responsiveness in dementia with Lewy bodies, Parkinson disease with and without dementia
Neurology, 2004 (63(2): S. 376-8) [PMID 15277644]
22. Brookmeyer, R., Johnson, E., Ziegler-Graham, K. und Arrighi, H.M.
Forecasting the global burden of Alzheimer's disease
Alzheimers Dement, 2007 (3(3): S. 186-91) [PMID 19595937]
23. Burns, A., O'Brien, J., Auriacombe, S., Ballard, C., Broich, K., Bullock, R., Feldman, H., Ford, G., Knapp, M., McCaddon, A., Iliffe, S., Jacova, C., Jones, R., Lennon, S., McKeith, I., Orgogozo, J.M., Purandare, N., Richardson, M., Ritchie, C., Thomas, A., Warner, J., Wilcock, G. und Wilkinson, D.
Clinical practice with anti-dementia drugs: a consensus statement from British Association for Psychopharmacology
J Psychopharmacol, 2006 (20(6): S. 732-55) [PMID 17060346]
24. Burton, E.J., Karas, G., Paling, S.M., Barber, R., Williams, E.D., Ballard, C.G., McKeith, I.G., Scheltens, P., Barkhof, F. und O'Brien, J.T.
Patterns of cerebral atrophy in dementia with Lewy bodies using voxel-based morphometry
Neuroimage, 2002 (17(2): S. 618-30) [PMID 12377138]
25. Clarfield, A.M.
The decreasing prevalence of reversible dementias: an updated meta-analysis
Arch Intern Med, 2003 (163(18): S. 2219-29) [PMID 14557220]

26. Cousins, D.A., Burton, E.J., Burn, D., Gholkar, A., McKeith, I.G. und O'Brien, J.T.
Atrophy of the putamen in dementia with Lewy bodies but not Alzheimer's disease: an MRI study
Neurology, 2003 (61(9): S. 1191-5) [PMID 14610119]
27. Davis, P.C., Gray, L., Albert, M., Wilkinson, W., Hughes, J., Heyman, A., Gado, M., Kumar, A.J., Destian, S., Lee, C. und et al.
The Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease (CERAD). Part III. Reliability of a standardized MRI evaluation of Alzheimer's disease
Neurology, 1992 (42(9): S. 1676-80) [PMID 1513454]
28. de Leon, M.J., DeSanti, S., Zinkowski, R., Mehta, P.D., Pratico, D., Segal, S., Clark, C., Kerkman, D., DeBernardis, J., Li, J., Lair, L., Reisberg, B., Tsui, W. und Rusinek, H.
MRI and CSF studies in the early diagnosis of Alzheimer's disease
J Intern Med, 2004 (256(3): S. 205-23) [PMID 15324364]
29. Del Ser, T., Hachinski, V., Merskey, H. und Munoz, D.G.
Clinical and pathologic features of two groups of patients with dementia with Lewy bodies: effect of coexisting Alzheimer-type lesion load
Alzheimer Dis Assoc Disord, 2001 (15(1): S. 31-44) [PMID 11236823]
30. Dexter, D.T., Jenner, P., Schapira, A.H. und Marsden, C.D.
Alterations in levels of iron, ferritin, and other trace metals in neurodegenerative diseases affecting the basal ganglia. The Royal Kings and Queens Parkinson's Disease Research Group
Ann Neurol, 1992 (32 Suppl: S. S94-100) [PMID 1510387]
31. Dexter, D.T., Wells, F.R., Lees, A.J., Agid, F., Agid, Y., Jenner, P. und Marsden, C.D.
Increased nigral iron content and alterations in other metal ions occurring in brain in Parkinson's disease
J Neurochem, 1989 (52(6): S. 1830-6) [PMID 2723638]
32. Dougall, N.J., Bruggink, S. und Ebmeier, K.P.
Systematic review of the diagnostic accuracy of 99mTc-HMPAO-SPECT in dementia
Am J Geriatr Psychiatry, 2004 (12(6): S. 554-70) [PMID 15545324]
33. Dubois, B., Feldman, H.H., Jacova, C., Dekosky, S.T., Barberger-Gateau, P., Cummings, J., Delacourte, A., Galasko, D., Gauthier, S., Jicha, G., Meguro, K., O'Brien, J., Pasquier, F., Robert, P., Rossor, M., Salloway, S., Stern, Y., Visser, P.J. und Scheltens, P.
Research criteria for the diagnosis of Alzheimer's disease: revising the NINCDS-ADRDA criteria
Lancet neurology, 2007 (6(8): S. 734-46) [PMID 17616482]

34. Duda, J.E.
Pathology and neurotransmitter abnormalities of dementia with Lewy bodies
Dement Geriatr Cogn Disord, 2004 (17 Suppl 1: S. 3-14) [PMID 14676464]
35. Edison, P., Rowe, C.C., Rinne, J.O., Ng, S., Ahmed, I., Kemppainen, N., Villemagne, V.L., O'Keefe, G., Nagren, K., Chaudhury, K.R., Masters, C.L. und Brooks, D.J.
Amyloid load in Parkinson's disease dementia and Lewy body dementia measured with [11C]PIB positron emission tomography
J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2008 (79(12): S. 1331-8) [PMID 18653550]
36. Engler, H., Santillo, A.F., Wang, S.X., Lindau, M., Savitcheva, I., Nordberg, A., Lannfelt, L., Langstrom, B. und Kilander, L.
In vivo amyloid imaging with PET in frontotemporal dementia
Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2008 (35(1): S. 100-6) [PMID 17846768]
37. Fearnley, J.M. und Lees, A.J.
Ageing and Parkinson's disease: substantia nigra regional selectivity
Brain : a journal of neurology, 1991 (114 (Pt 5): S. 2283-301) [PMID 1933245]
38. Fink, G.R.
Die interdisziplinäre S 3-Leitlinie Demenzen
Fortschritte der Neurologie-Psychiatrie, 2010 (78(9): S. 503) [PMID 20827648]
39. Folstein, M.F., Folstein, S.E. und McHugh, P.R.
"Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician
J Psychiatr Res, 1975 (12(3): S. 189-98) [PMID 1202204]
40. Förstl, H., Burns, A., Luthert, P., Cairns, N. und Levy, R.
The Lewy-body variant of Alzheimer's disease. Clinical and pathological findings
Br J Psychiatry, 1993 (162: S. 385-92) [PMID 8453435]
41. Foster, N.L., Heidebrink, J.L., Clark, C.M., Jagust, W.J., Arnold, S.E., Barbas, N.R., DeCarli, C.S., Turner, R.S., Koeppe, R.A., Higdon, R. und Minoshima, S.
FDG-PET improves accuracy in distinguishing frontotemporal dementia and Alzheimer's disease
Brain : a journal of neurology, 2007 (130(Pt 10): S. 2616-35) [PMID 17704526]
42. Frentzel-Beyme, B.
Vom Echolot zur Farbdopplersonographie Oder die Geschichte der Ultraschalldiagnostik.
Radiologe, 2005 (45(4): S. 363-70) [PMID 15756531]
43. Gerlach, M., Ben-Shachar, D., Riederer, P. und Youdim, M.B.
Altered brain metabolism of iron as a cause of neurodegenerative diseases?
J Neurochem, 1994 (63(3): S. 793-807) [PMID 7519659]

44. Geroldi, C., Galluzzi, S., Testa, C., Zanetti, O. und Frisoni, G.B.
Validation study of a CT-based weighted rating scale for subcortical ischemic vascular disease in patients with mild cognitive deterioration
Eur Neurol, 2003 (49(4): S. 193-209) [PMID 12736535]
45. Glaser, M., Weber, U., Hinrichs, H. und Niehaus, L.
Transkranielle Sonographie des Mittelhirns mit verschiedenen Ultraschallsystemen.
Klin Neurophysiol, 2006 (37: S. 165 - 168)
46. Goate, A., Chartier-Harlin, M.C., Mullan, M., Brown, J., Crawford, F., Fidani, L., Giuffra, L., Haynes, A., Irving, N., James, L. und et al.
Segregation of a missense mutation in the amyloid precursor protein gene with familial Alzheimer's disease
Nature, 1991 (349(6311): S. 704-6) [PMID 1671712]
47. Goto, H., Ishii, K., Uemura, T., Miyamoto, N., Yoshikawa, T., Shimada, K. und Ohkawa, S.
Differential diagnosis of dementia with Lewy Bodies and Alzheimer Disease using combined MR imaging and brain perfusion single-photon emission tomography
AJNR. American journal of neuroradiology, 2010 (31(4): S. 720-5) [PMID 20075101]
48. Grimmer, T., Drzezga, A. und Kurz, A.
Amyloiddarstellung mittels Positronenemissionstomographie. Ein nützlicher Fortschritt in der Demenzdiagnostik?
Nervenarzt, 2010 (81(5): S. 602-6) [PMID 20221742]
49. Hagenah, J. und Seidel, G.
Parenchym-Ultraschall bei Parkinson-Syndromen
Nervenarzt, 2010 (81(10): S. 1189-95) [PMID 20802993]
50. Hall, S., Ohrfelt, A., Constantinescu, R., Andreasson, U., Surova, Y., Bostrom, F., Nilsson, C., Widner, H., Decraemer, H., Nagga, K., Minthon, L., Londos, E., Vanmechelen, E., Holmberg, B., Zetterberg, H., Blennow, K. und Hansson, O.
Accuracy of a Panel of 5 Cerebrospinal Fluid Biomarkers in the Differential Diagnosis of Patients With Dementia and/or Parkinsonian Disorders
Arch Neurol, 2012: S. 1-8) [PMID 22925882]
51. Hansen, L.A., Masliah, E., Galasko, D. und Terry, R.D.
Plaque-only Alzheimer disease is usually the lewy body variant, and vice versa
J Neuropathol Exp Neurol, 1993 (52(6): S. 648-54) [PMID 8229084]

52. Hardy, J.
New insights into the genetics of Alzheimer's disease
Ann Med, 1996 (28(3): S. 255-8) [PMID 8811169]
53. Horowski, S., Zettl, U.K., Benecke, R. und Walter, U.
Sonographic basal ganglia alterations are related to non-motor symptoms in multiple sclerosis.
J Neurol, 2011 (258(2): S. 195-202) [PMID 20740288]
54. Hort, J., Bartos, A., Pirttila, T. und Scheltens, P.
Use of cerebrospinal fluid biomarkers in diagnosis of dementia across Europe
European journal of neurology : the official journal of the European Federation of Neurological Societies, 2010 (17(1): S. 90-6) [PMID 19659752]
55. Hort, J., O'Brien, J.T., Gainotti, G., Pirttila, T., Popescu, B.O., Rektorova, I., Sorbi, S. und Scheltens, P.
EFNS guidelines for the diagnosis and management of Alzheimer's disease
European journal of neurology : the official journal of the European Federation of Neurological Societies, 2010) [PMID 20482600]
56. Jelic, V. und Kowalski, J.
Evidence-based evaluation of diagnostic accuracy of resting EEG in dementia and mild cognitive impairment
Clin EEG Neurosci, 2009 (40(2): S. 129-42) [PMID 19534305]
57. Jobst, K.A., Smith, A.D., Szatmari, M., Molyneux, A., Esiri, M.E., King, E., Smith, A., Jaskowski, A., McDonald, B. und Wald, N.
Detection in life of confirmed Alzheimer's disease using a simple measurement of medial temporal lobe atrophy by computed tomography
Lancet, 1992 (340(8829): S. 1179-83) [PMID 1359259]
58. Kasuga, K., Nishizawa, M. und Ikeuchi, T.
alpha-Synuclein as CSF and Blood Biomarker of Dementia with Lewy Bodies
International journal of Alzheimer's disease, 2012 (2012: S. 437025) [PMID 23056991]
59. Kemppainen, N.M., Aalto, S., Wilson, I.A., Nagren, K., Helin, S., Bruck, A., Oikonen, V., Kailajarvi, M., Scheinin, M., Viitanen, M., Parkkola, R. und Rinne, J.O.
PET amyloid ligand [11C]PIB uptake is increased in mild cognitive impairment
Neurology, 2007 (68(19): S. 1603-6) [PMID 17485647]

60. Klunk, W.E., Engler, H., Nordberg, A., Wang, Y., Blomqvist, G., Holt, D.P., Bergstrom, M., Savitcheva, I., Huang, G.F., Estrada, S., Ausen, B., Debnath, M.L., Barletta, J., Price, J.C., Sandell, J., Lopresti, B.J., Wall, A., Koivisto, P., Antoni, G., Mathis, C.A. und Langstrom, B.
Imaging brain amyloid in Alzheimer's disease with Pittsburgh Compound-B
Ann Neurol, 2004 (55(3): S. 306-19) [PMID 14991808]
61. Kosaka, K., Oyanagi, S., Matsushita, M. und Hori, A.
Presenile dementia with Alzheimer-, Pick- and Lewy-body changes
Acta Neuropathol, 1976 (36(3): S. 221-33) [PMID 188300]
62. Kosaka, K., Yoshimura, M., Ikeda, K. und Budka, H.
Diffuse type of Lewy body disease: progressive dementia with abundant cortical Lewy bodies and senile changes of varying degree--a new disease?
Clin Neuropathol, 1984 (3(5): S. 185-92) [PMID 6094067]
63. Kraepelin, E.
Psychiatrie. Ein Lehrbuch für Studierende und Ärzte
8. Auflage 1910, Johann Ambrosius Barth Verlag (Leipzig)
64. Krogias, C., Eyding, J. und Postert, T.
Transcranial sonography in Huntington's disease
Int Rev Neurobiol, 2010 (90: S. 237-57) [PMID 20692506]
65. Lauckaite, K., Rastenyte, D., Surkiene, D., Vaitkus, A., Sakalauskas, A., Lukosevicius, A. und Gleizniene, R.
Specificity of transcranial sonography in parkinson spectrum disorders in comparison to degenerative cognitive syndromes
BMC Neurol, 2012 (12: S. 12) [PMID 22400906]
66. Lewy, F.H.
Paralysis agitans: I. Pathologische Anatomie
in *Handbuch der Neurologie*, Lewandowsky, M. (Herausgeber), 1912, Springer (Berlin), S. 920-933.
67. Liedorp, M., van der Flier, W.M., Hoogervorst, E.L., Scheltens, P. und Stam, C.J.
Associations between patterns of EEG abnormalities and diagnosis in a large memory clinic cohort
Dement Geriatr Cogn Disord, 2009 (27(1): S. 18-23) [PMID 19088474]
68. Lipton, S.A.
Paradigm shift in neuroprotection by NMDA receptor blockade: memantine and beyond
Nat Rev Drug Discov, 2006 (5(2): S. 160-70) [PMID 16424917]

69. Lobotesis, K., Fenwick, J.D., Phipps, A., Ryman, A., Swann, A., Ballard, C., McKeith, I.G. und O'Brien, J.T.
Occipital hypoperfusion on SPECT in dementia with Lewy bodies but not AD
Neurology, 2001 (56(5): S. 643-9) [PMID 11245717]
70. Mathuranath, P.S., Nestor, P.J., Berrios, G.E., Rakowicz, W. und Hodges, J.R.
A brief cognitive test battery to differentiate Alzheimer's disease and frontotemporal dementia
Neurology, 2000 (55(11): S. 1613-20) [PMID 11113213]
71. Matsumoto, Y., Yanase, D., Noguchi-Shinohara, M., Ono, K., Yoshita, M. und Yamada, M.
Blood-brain barrier permeability correlates with medial temporal lobe atrophy but not with amyloid-beta protein transport across the blood-brain barrier in Alzheimer's disease
Dement Geriatr Cogn Disord, 2007 (23(4): S. 241-5) [PMID 17310121]
72. Mattsson, N., Zetterberg, H., Hansson, O., Andreasen, N., Parnetti, L., Jonsson, M., Herukka, S.K., van der Flier, W.M., Blankenstein, M.A., Ewers, M., Rich, K., Kaiser, E., Verbeek, M., Tsolaki, M., Mulugeta, E., Rosen, E., Aarsland, D., Visser, P.J., Schroder, J., Marcusson, J., de Leon, M., Hampel, H., Scheltens, P., Pirttila, T., Wallin, A., Jonhagen, M.E., Minthon, L., Winblad, B. und Blennow, K.
CSF biomarkers and incipient Alzheimer disease in patients with mild cognitive impairment
Jama, 2009 (302(4): S. 385-93) [PMID 19622817]
73. Maurer, M., Shambal, S., Berg, D., Woydt, M., Hofmann, E., Georgiadis, D., Lindner, A. und Becker, G.
Differentiation between intracerebral hemorrhage and ischemic stroke by transcranial color-coded duplex-sonography
Stroke; a journal of cerebral circulation, 1998 (29(12): S. 2563-7) [PMID 9836768]
74. McKeith, I., Del Ser, T., Spano, P., Emre, M., Wesnes, K., Anand, R., Cicin-Sain, A., Ferrara, R. und Spiegel, R.
Efficacy of rivastigmine in dementia with Lewy bodies: a randomised, double-blind, placebo-controlled international study
Lancet, 2000 (356(9247): S. 2031-6) [PMID 11145488]
75. McKeith, I., Fairbairn, A., Perry, R., Thompson, P. und Perry, E.
Neuroleptic sensitivity in patients with senile dementia of Lewy body type
Bmj, 1992 (305(6855): S. 673-8) [PMID 1356550]

76. McKeith, I., Mintzer, J., Aarsland, D., Burn, D., Chiu, H., Cohen-Mansfield, J., Dickson, D., Dubois, B., Duda, J.E., Feldman, H., Gauthier, S., Halliday, G., Lawlor, B., Lippa, C., Lopez, O.L., Carlos Machado, J., O'Brien, J., Playfer, J. und Reid, W.
Dementia with Lewy bodies
Lancet neurology, 2004 (3(1): S. 19-28) [PMID 14693108]
77. McKeith, I., O'Brien, J., Walker, Z., Tatsch, K., Booij, J., Darcourt, J., Padovani, A., Giubbini, R., Bonuccelli, U., Volterrani, D., Holmes, C., Kemp, P., Tabet, N., Meyer, I. und Reininger, C.
Sensitivity and specificity of dopamine transporter imaging with 123I-FP-CIT SPECT in dementia with Lewy bodies: a phase III, multicentre study
Lancet neurology, 2007 (6(4): S. 305-13) [PMID 17362834]
78. McKeith, I.G., Dickson, D.W., Lowe, J., Emre, M., O'Brien, J.T., Feldman, H., Cummings, J., Duda, J.E., Lippa, C., Perry, E.K., Aarsland, D., Arai, H., Ballard, C.G., Boeve, B., Burn, D.J., Costa, D., Del Ser, T., Dubois, B., Galasko, D., Gauthier, S., Goetz, C.G., Gomez-Tortosa, E., Halliday, G., Hansen, L.A., Hardy, J., Iwatsubo, T., Kalara, R.N., Kaufer, D., Kenny, R.A., Korczyn, A., Kosaka, K., Lee, V.M., Lees, A., Litvan, I., Londos, E., Lopez, O.L., Minoshima, S., Mizuno, Y., Molina, J.A., Mukaetova-Ladinska, E.B., Pasquier, F., Perry, R.H., Schulz, J.B., Trojanowski, J.Q. und Yamada, M.
Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies: third report of the DLB Consortium
Neurology, 2005 (65(12): S. 1863-72) [PMID 16237129]
79. McKeith, I.G., Fairbairn, A.F., Perry, R.H. und Thompson, P.
The clinical diagnosis and misdiagnosis of senile dementia of Lewy body type (SDLT)
Br J Psychiatry, 1994 (165(3): S. 324-32) [PMID 7994501]
80. 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., Edwardson, J.A., Ince, P.G., Bergeron, C., Burns, A., Miller, B.L., Lovestone, S., Collerton, D., Jansen, E.N., Ballard, C., de Vos, R.A., Wilcock, G.K., Jellinger, K.A. und 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, 1996 (47(5): S. 1113-24) [PMID 8909416]
81. McKeith, I.G., Ince, P., Jaros, E.B., Fairbairn, A., Ballard, C., Grace, J., Morris, C.M. und Perry, R.H.
What are the relations between Lewy body disease and AD?
J Neural Transm Suppl, 1998 (54: S. 107-16) [PMID 9850919]

82. McKhann, G., Drachman, D., Folstein, M., Katzman, R., Price, D. und Stadlan, E.M.
Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease
Neurology, 1984 (34(7): S. 939-44) [PMID 6610841]
83. Merdes, A.R., Hansen, L.A., Jeste, D.V., Galasko, D., Hofstetter, C.R., Ho, G.J., Thal, L.J. und Corey-Bloom, J.
Influence of Alzheimer pathology on clinical diagnostic accuracy in dementia with Lewy bodies
Neurology, 2003 (60(10): S. 1586-90) [PMID 12771246]
84. Molloy, S., McKeith, I.G., O'Brien, J.T. und Burn, D.J.
The role of levodopa in the management of dementia with Lewy bodies
J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2005 (76(9): S. 1200-3) [PMID 16107351]
85. Naumann, M., Becker, G., Toyka, K.V., Supprian, T. und Reiners, K.
Lenticular nucleus lesion in idiopathic dystonia detected by transcranial sonography
Neurology, 1996 (47(5): S. 1284-90) [PMID 8909444]
86. O'Brien, J.T., Metcalfe, S., Swann, A., Hobson, J., Jobst, K., Ballard, C., McKeith, I. und Gholkar, A.
Medial temporal lobe width on CT scanning in Alzheimer's disease: comparison with vascular dementia, depression and dementia with Lewy bodies
Dement Geriatr Cogn Disord, 2000 (11(2): S. 114-8) [PMID 10705169]
87. Pakrasi, S. und O'Brien, J.T.
Emission tomography in dementia
Nucl Med Commun, 2005 (26(3): S. 189-96) [PMID 15722899]
88. Panegyres, P.K., Rogers, J.M., McCarthy, M., Campbell, A. und Wu, J.S.
Fluorodeoxyglucose-positron emission tomography in the differential diagnosis of early-onset dementia: a prospective, community-based study
BMC Neurol, 2009 (9: S. 41) [PMID 19674446]
89. Patwardhan, M.B., McCrory, D.C., Matchar, D.B., Samsa, G.P. und Rutschmann, O.T.
Alzheimer disease: operating characteristics of PET--a meta-analysis
Radiology, 2004 (231(1): S. 73-80) [PMID 15068942]
90. Perry, R.H., Irving, D., Blessed, G., Fairbairn, A. und Perry, E.K.
Senile dementia of Lewy body type. A clinically and neuropathologically distinct form of Lewy body dementia in the elderly
Journal of the neurological sciences, 1990 (95(2): S. 119-39) [PMID 2157823]

91. Postert, T., Lack, B., Kuhn, W., Jergas, M., Andrich, J., Braun, B., Przuntek, H., Sprengelmeyer, R., Agelink, M. und Buttner, T.
Basal ganglia alterations and brain atrophy in Huntington's disease depicted by transcranial real time sonography
Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry, 1999 (67(4): S. 457-62)
[PMID 10486391]
92. Rahkonen, T., Eloniemi-Sulkava, U., Rissanen, S., Vatanen, A., Viramo, P. und Sulkava, R.
Dementia with Lewy bodies according to the consensus criteria in a general population aged 75 years or older
J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2003 (74(6): S. 720-4) [PMID 12754338]
93. Rodrigues e Silva, A.M., Geldsetzer, F., Holdorff, B., Kielhorn, F.W., Balzer-Geldsetzer, M., Oertel, W.H., Hurtig, H. und Dodel, R.
Who was the man who discovered the "Lewy bodies"?
Mov Disord, 2010 (25(12): S. 1765-73) [PMID 20669275]
94. Saido, T.C., Iwatsubo, T., Mann, D.M., Shimada, H., Ihara, Y. und Kawashima, S.
Dominant and differential deposition of distinct beta-amyloid peptide species, A beta N3(pE), in senile plaques
Neuron, 1995 (14(2): S. 457-66) [PMID 7857653]
95. Samuel, W., Caligiuri, M., Galasko, D., Lacro, J., Marini, M., McClure, F.S., Warren, K. und 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, 2000 (15(9): S. 794-802) [PMID 10984725]
96. Scarmeas, N., Hadjigeorgiou, G.M., Papadimitriou, A., Dubois, B., Sarazin, M., Brandt, J., Albert, M., Marder, K., Bell, K., Honig, L.S., Wegesin, D. und Stern, Y.
Motor signs during the course of Alzheimer disease
Neurology, 2004 (63(6): S. 975-82) [PMID 15452286]
97. Scheltens, P., Fox, N., Barkhof, F. und De Carli, C.
Structural magnetic resonance imaging in the practical assessment of dementia: beyond exclusion
Lancet neurology, 2002 (1(1): S. 13-21) [PMID 12849541]
98. Schmidtke, K. und Hermeneit, S.
High rate of conversion to Alzheimer's disease in a cohort of amnesic MCI patients
Int Psychogeriatr, 2008 (20(1): S. 96-108) [PMID 17506911]
99. Seidel, G., Kaps, M., Gerriets, T. und Hutzelmann, A.
Evaluation of the ventricular system in adults by transcranial duplex sonography
J Neuroimaging, 1995 (5(2): S. 105-8) [PMID 7718936]

100. Skoloudik, D., Fadrna, T., Bartova, P., Langova, K., Ressler, P., Zapletalova, O., Hlustik, P., Herzig, R. und Kannovsky, P.
Reproducibility of sonographic measurement of the substantia nigra
Ultrasound Med Biol, 2007 (33(9): S. 1347-52) [PMID 17544567]
101. Skoog, I., Wallin, A., Fredman, P., Hesse, C., Aevansson, O., Karlsson, I., Gottfries, C.G. und Blennow, K.
A population study on blood-brain barrier function in 85-year-olds: relation to Alzheimer's disease and vascular dementia
Neurology, 1998 (50(4): S. 966-71) [PMID 9566380]
102. Sofic, E., Riederer, P., Heinsen, H., Beckmann, H., Reynolds, G.P., Hebenstreit, G. und Youdim, M.B.
Increased iron (III) and total iron content in post mortem substantia nigra of parkinsonian brain
J Neural Transm, 1988 (74(3): S. 199-205) [PMID 3210014]
103. Spiegel, J., Hellwig, D., Mollers, M.O., Behnke, S., Jost, W., Fassbender, K., Samnick, S., Dillmann, U., Becker, G. und Kirsch, C.M.
Transcranial sonography and [123I]FP-CIT SPECT disclose complementary aspects of Parkinson's disease
Brain, 2006 (129(Pt 5): S. 1188-93) [PMID 16513685]
104. Stevens, T., Livingston, G., Kitchen, G., Manela, M., Walker, Z. und Katona, C.
Islington study of dementia subtypes in the community
Br J Psychiatry, 2002 (180: S. 270-6) [PMID 11872521]
105. Tapiola, T., Alafuzoff, I., Herukka, S.K., Parkkinen, L., Hartikainen, P., Soininen, H. und Pirttila, T.
Cerebrospinal fluid {beta}-amyloid 42 and tau proteins as biomarkers of Alzheimer-type pathologic changes in the brain
Archives of neurology, 2009 (66(3): S. 382-9) [PMID 19273758]
106. van de Loo, S., Walter, U., Behnke, S., Hagenah, J., Lorenz, M., Sitzer, M., Hilker, R. und Berg, D.
Reproducibility and diagnostic accuracy of substantia nigra sonography for the diagnosis of Parkinson's disease
J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2010 (81(10): S. 1087-92) [PMID 20543186]
107. Verghese, J., Crystal, H.A., Dickson, D.W. und Lipton, R.B.
Validity of clinical criteria for the diagnosis of dementia with Lewy bodies
Neurology, 1999 (53(9): S. 1974-82) [PMID 10599768]

108. Verwey, N.A., van der Flier, W.M., Blennow, K., Clark, C., Sokolow, S., De Deyn, P.P., Galasko, D., Hampel, H., Hartmann, T., Kapaki, E., Lannfelt, L., Mehta, P.D., Parnetti, L., Petzold, A., Pirtila, T., Saleh, L., Skinningsrud, A., Swieten, J.C., Verbeek, M.M., Wiltfang, J., Younkin, S., Scheltens, P. und Blankenstein, M.A.
A worldwide multicentre comparison of assays for cerebrospinal fluid biomarkers in Alzheimer's disease
Ann Clin Biochem, 2009 (46(Pt 3): S. 235-40) [PMID 19342441]
109. Wahlund, L.O., Almkvist, O., Blennow, K., Engedahl, K., Johansson, A., Waldemar, G. und Wolf, H.
Evidence-based evaluation of magnetic resonance imaging as a diagnostic tool in dementia workup
Top Magn Reson Imaging, 2005 (16(6): S. 427-37) [PMID 17088692]
110. Walter, U.
Substantia nigra hyperechogenicity is a risk marker of Parkinson's disease: no
J Neural Transm, 2011 (118(4): S. 607-12) [PMID 21190047]
111. Walter, U.
Transcranial sonography in brain disorders with trace metal accumulation
Int Rev Neurobiol, 2010 (90: S. 166-78) [PMID 20692501]
112. Walter, U., Behnke, S., Eyding, J., Niehaus, L., Postert, T., Seidel, G. und Berg, D.
Transcranial brain parenchyma sonography in movement disorders: state of the art
Ultrasound in medicine & biology, 2007 (33(1): S. 15-25) [PMID 17189043]
113. Walter, U., Dressler, D., Wolters, A., Wittstock, M., Greim, B. und Benecke, R.
Sonographic discrimination of dementia with Lewy bodies and Parkinson's disease with dementia
J Neurol, 2006 (253(4): S. 448-54) [PMID 16267638]
114. Walter, U., Kanowski, M., Kaufmann, J., Grossmann, A., Benecke, R. und Niehaus, L.
Contemporary ultrasound systems allow high-resolution transcranial imaging of small echogenic deep intracranial structures similarly as MRI: a phantom study
Neuroimage, 2008 (40(2): S. 551-8) [PMID 18222095]
115. Walter, U., Klein, C., Hilker, R., Benecke, R., Pramstaller, P.P. und Dressler, D.
Brain parenchyma sonography detects preclinical parkinsonism
Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society, 2004 (19(12): S. 1445-9) [PMID 15390070]

116. Walter, U., Wittstock, M., Benecke, R. und Dressler, D.
Substantia nigra echogenicity is normal in non-extrapyramidal cerebral disorders but increased in Parkinson's disease
Journal of neural transmission, 2002 (109(2): S. 191-6) [PMID 12075859]
117. Whitwell, J.L., Dickson, D.W., Murray, M.E., Weigand, S.D., Tosakulwong, N., Senjem, M.L., Knopman, D.S., Boeve, B.F., Parisi, J.E., Petersen, R.C., Jack, C.R., Jr. und Josephs, K.A.
Neuroimaging correlates of pathologically defined subtypes of Alzheimer's disease: a case-control study
Lancet Neurol, 2012 (11(10): S. 868-77) [PMID 22951070]
118. Whitwell, J.L., Weigand, S.D., Shiung, M.M., Boeve, B.F., Ferman, T.J., Smith, G.E., Knopman, D.S., Petersen, R.C., Benarroch, E.E., Josephs, K.A. und Jack, C.R., Jr.
Focal atrophy in dementia with Lewy bodies on MRI: a distinct pattern from Alzheimer's disease
Brain : a journal of neurology, 2007 (130(Pt 3): S. 708-19) [PMID 17267521]
119. World Health Organization
Neurological disorders: public health challenges
2006, World Health Organization (Genf)
120. Zecca, L., Berg, D., Arzberger, T., Ruprecht, P., Rausch, W.D., Musicco, M., Tampellini, D., Riederer, P., Gerlach, M. und Becker, G.
In vivo detection of iron and neuromelanin by transcranial sonography: a new approach for early detection of substantia nigra damage
Mov Disord, 2005 (20(10): S. 1278-85) [PMID 15986424]
121. Ziegler, U. und Doblhammer, G.
Prävalenz und Inzidenz von Demenz in Deutschland - Eine Studie auf Basis von Daten der gesetzlichen Krankenversicherungen von 2002
Gesundheitswesen, 2009 (71(5): S. 281-90) [PMID 19288422]

6.2 THESEN

- Die Bürde der Demenzerkrankungen stellt aufgrund der zunehmenden Alterung der Gesellschaft eine diagnostische und therapeutische Herausforderung für die Medizin dar. Es entsteht ein medizinisches, gesellschaftliches und gesundheitsökonomisches Problem von monumentalen Ausmaßen.
- Die klinische Unterscheidung zwischen der häufigsten und der zweithäufigsten neurodegenerativen Demenz, der Alzheimer- und der Lewy-Körperchen-Demenz, erreicht aufgrund einer deutlichen Überlappung der klinischen Symptome keine zufriedenstellende Trennschärfe.
- Grundlage für die bestmögliche Behandlung und die Entwicklung neuer und effektiver Behandlungsstrategien ist die Stellung einer akkuraten Diagnose. Daher ist eine Verbesserung oder Ergänzung der zur Verfügung stehenden diagnostischen Verfahren in der Differentialdiagnose zwischen Alzheimer- und Lewy-Körperchen-Demenz notwendig.
- Die Transkranielle Hirnsonographie hat sich in den vergangenen 20 Jahren in der Untersuchung von neurodegenerativen Bewegungsstörungen etabliert. Bei Erkrankungen aus dem Parkinsonspektrum dient der typische Befund einer hyperechogenen Substantia nigra als wesentliches diagnostisches Merkmal. Auch bei der Lewy-Körperchen-Demenz ließen sich bereits vergleichbare Veränderungen nachweisen.
- Es liegen bisher kaum Daten hirnsonographischer Untersuchungen von Patienten mit Alzheimer-Demenz vor. Da den beiden Erkrankungen vorwiegend unterschiedliche pathologische Prozesse zu Grunde liegen, ist zu vermuten, dass sich bei Patienten mit Alzheimer-Demenz hirnsonographisch nicht dieselben Veränderungen finden lassen wie bei Patienten mit Lewy-Körperchen-Demenz.
- Für die vorliegende Arbeit wurden insgesamt 30 Patienten (12 Patienten mit Alzheimer-Demenz und 18 Patienten mit Lewy-Körperchen-Demenz) hirnsonographisch untersucht. Die transkranielle Hirnsonographie konnte als einfach durchzuführende und ungefährliche Untersuchungsmethode signifikante Unterschiede zwischen beiden Diagnosegruppen erbringen.

Anhang

- In unserer Studie wiesen Patienten mit Lewy-Körperchen-Demenz signifikant häufiger (81,3 %) eine Hyperechogenität der Substantia nigra und noch häufiger (93,8 %) eine Hyperechogenität der Substantia nigra oder des Nucleus lentiformis auf.
- Der Nachweis einer hyperechogenen Substantia nigra oder eines hyperechogenen Nucleus lentiformis war damit die sensitivste hirnsonographische Befundkonstellation für die Erkennung einer Lewy-Körperchen-Demenz.
- Patienten mit Alzheimer-Demenz dagegen zeigen im Vergleich signifikant seltener eine Hyperechogenität von Substantia nigra und Nucleus lentiformis.
- Die Abwesenheit einer Hyperechogenität der Substantia nigra und des Nucleus lentiformis spricht mit hoher Spezifität (93,8 %) für das Vorliegen einer Alzheimer-Demenz. Die Sensitivität ist hierbei geringer (50 %).
- Denkbar ist eine Kombination mit einem geeigneten etablierten bildgebenden Verfahren, welches umgekehrt eine hohe Spezifität für den Nachweis einer Lewy-Körperchen-Demenz besitzt (z.B. Ioflupan-SPECT/Datscan®).
- Es ist zu vermuten, dass ein Teil der Überlappung der hirnsonographischen Befunde durch das häufig auftretende histopathologische Nebeneinander von Alzheimer- und Lewy-Körperchen-Pathologie zustande kommt.
- Studien mit neuropathologischer Mitbeurteilung sind notwendig, um die Ursache der falsch-positiven Untersuchungsbefunde bei Patienten mit Alzheimer-Demenz zu beurteilen, insbesondere in Hinblick auf eine vermutlich vorliegende komorbide Lewy-Körperchen-Pathologie.

6.3 DANKSAGUNGEN

An erster Stelle möchte ich mich bei Herrn Professor Dr. med. Uwe Walter bedanken, für die Bereitstellung des Themas und für seine Geduld und Mühe bei der Betreuung. Er stand mir nicht nur mit seinem fachlichen Rat stets zur Seite sondern war mir auch durch seine ermutigenden Worte eine große Hilfe.

Mein persönlicher Dank gilt meinen Eltern Martina und Peter Klinke, die mir mein Studium und damit verbunden auch die Promotion ermöglichten.

6.5 SELBSTSTÄNDIGKEITSERKLÄRUNG

Hiermit versichere ich an Eides statt, dass die vorliegende Dissertation von mir selbstständig verfasst wurde und keine anderen als die angegebenen Hilfsmittel benutzt wurden. Diese Dissertation ist bisher keiner anderen Fakultät vorgelegt worden.

Rostock

Jan Klinke