

»Lewy-Körperchen Demenz« – Rarität oder Entität?

H. Förstl¹, P. Calabrese²

¹Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Technischen Universität München

²Neurologische Universitätsklinik (Knappschaftskrankenhaus), Abt. f. Neuropsychologie & Verhaltensneurologie, Medizinische Fakultät der Ruhr-Universität Bochum

Zusammenfassung

Die Kombination von Demenz mit Delir und visuellen Halluzinationen repräsentiert ein häufiges und nicht einfach zu therapierendes klinisches Problem. Liegen also kognitive Defizite, fluktuierender Verlauf, visuelle Halluzinationen und evtl. eine leichte Parkinson-Symptomatik vor, darf man eine »Demenz mit Lewy-Körperchen« vermuten. Wegen der gesteigerten, potentiell fatalen Sensitivität auf konventionelle Neuroleptika kommt dieser Befundkonstellation eine hohe Bedeutung zu. Die »Demenz mit Lewy-Körperchen« als »Demenz ohne Alzheimer« zu verstehen, wäre jedoch falsch.

Schlüsselwörter: Demenz, Alzheimer, Lewy-Körperchen, Neuropathologie, Neuroleptika-Hypersensitivität

»Dementia with Lewy bodies« – rarity or entity?

H. Förstl, P. Calabrese

Abstract

The combination of dementia with confusional states and visual hallucinations represents a frequent clinical problem posing major therapeutic difficulties due to neuroleptic hypersensitivity. Therefore this syndrome of suspected »dementia with Lewy bodies« does deserve clinical attention. »Dementia with Lewy bodies« however is not usually a »dementia without major Alzheimer pathology«.

Key words: dementia, Alzheimer, Lewy bodies, neuropathology, neuroleptic hypersensitivity

© Hippocampus Verlag 2004

Einleitung

Obwohl jene Autoren, die die absurde Idee propagieren, es gäbe eine nosologisch eigenständige »Lewy-Körperchen-Demenz«, Kritik zu entkräften versuchen, indem sie nun von einer »Demenz mit Lewy-Körperchen« sprechen, muss auch dieses Konzept kritisch betrachtet werden. Ziel einer klaren Terminologie ist unter anderem die gedankliche Ordnung einer unübersichtlichen Forschungslage. Das ständige Aufstellen neuer Schildchen zur Behauptung eigener Entdeckungen ist keine wissenschaftlich sinnvolle Übung von klinischem Nutzen.

Historisches

Friedrich Lewy selbst betrachtete die nach ihm benannten eosinophilen Körperchen allenfalls als histologische Merkmale der Paralysis agitans. In seiner Monographie »Vom To-

nus und der Bewegung« [26] berichtete er von 43 Patienten mit Schüttellähmung, deren Symptomatik und deren Hirnveränderungen recht genau beschrieben wurden. Bei der Mehrzahl der insgesamt 21 dementen Patienten mit Morbus Parkinson lagen den kognitiven Defiziten ausgeprägte Alzheimer-Neurofibrillen oder Plaques bzw. andere Pathologien (z. B. Neurosyphilis) zugrunde.

Konsensuskriterien

Die klinischen Diagnosekriterien für eine »Demenz mit Lewy-Körperchen« werden in Tabelle 1a wiedergegeben. Hierbei müssen neben dem Demenzsyndrom ein – nicht notwendigerweise ausgeprägtes – Parkinsonsyndrom sowie kognitive Leistungsfluktuationen und/oder visuelle Halluzinationen vorliegen. Letztere können genauso wie bestimmte supportive Merkmale (transienter Bewusstseinsverlust, systematischer Wahn und Halluzinationen in anderen Modali-

täten) als klinische Hinweise auf einen Verwirrheitszustand gewertet werden. Wichtig zu erwähnen ist die neuroleptische Hypersensitivität, da viele dieser Symptome für eine Neuroleptikatherapie indikationstypisch sind.

Die trivialen neuropathologischen Diagnosekriterien finden sich in Tabelle 1b (nach [32]).

In Tabelle 2 werden die histopathologischen Diagnosekriterien der Parkinson-Krankheit aufgeführt (nach [17]).

Aus Tabelle 1b und Tabelle 2 geht hervor, dass der Nachweis von Lewy-Körperchen obligat zur neuropathologischen Bestätigung einer Parkinson-Krankheit ist und auch der Nachweis von Alzheimer-Pathologie, die per se zu keiner Parkinson-Symptomatik führt, sofern die Stammganglien nicht vorrangig von den neurodegenerativen Veränderungen betroffen sind, mit der Diagnose eines Morbus Parkinson zu vereinbaren ist.

Zur Psychiatrie des Morbus Parkinson

Das Risiko von Patienten mit klinisch diagnostiziertem Morbus Parkinson, eine Demenz zu entwickeln, ist im Vergleich zu einer gematchten Kontrollgruppe etwa sechsfach erhöht; Risikofaktoren sind ein Hoehn & Yahr Score über 2 und eine leichte kognitive Beeinträchtigung weniger als 29 Punkte in der Mini-Mental State Examination [1]. Mindestens 15% der Patienten mit einem Morbus Parkinson leiden unter ak-

Substantieller Nervenzellverlust mit begleitender Gliose in der Substantia nigra

Zumindest ein Lewy-Körperchen in Substantia nigra oder Locus coeruleus

Keine pathologischen Hinweise auf andere Erkrankungen, die eine Parkinson-Symptomatik hervorrufen können (z.B. progressive supranukleare Parese, Multisystematrophie, corticobasale Gangliendegeneration)

Tab. 2: Histopathologische Merkmale der Parkinson-Krankheit (nach [17])

tuellen »psychotischen« Störungen, also Wahn oder Halluzinationen [3]. Werden wiederkehrende Illusionen, Pseudohalluzinationen und Anwesenheitsgefühl mit berücksichtigt, so steigt der Anteil der Patienten mit Halluzinationen auf 40%, wobei die visuellen Halluzinationen überwiegen, bei etwa 10% aber gleichzeitig – selten isoliert – auch auditorische Halluzinationen vorhanden sind [12]. Risikofaktoren für die Entwicklung dieser Wahnsymptomatik und der Halluzinationen sind vor allem eine kognitive Beeinträchtigung mit Abnahme der Alltagsaktivitäten, möglicherweise auch Störungen des Schlaf-/Wachrhythmus, Depression und Dauer der Erkrankung [3, 12, 18, 25]. Das Auftreten von Wahn und Halluzinationen kann selbst als Risikofaktor für eine raschere Progredienz wirken [18]. Wahn und Halluzinationen werden bei Patienten mit klinisch diagnostizierter Demenz mit Lewy-Körperchen noch häufiger beschrieben als bei klinisch diagnostiziertem Morbus Parkinson und auch bei Morbus Parkinson mit Demenz [2].

Klinisch-neuropathologische Studien

Wir fanden bei 58 Patienten mit klinisch diagnostizierter Alzheimer Demenz und neuropathologisch nachgewiesener Plaque und Neurofibrillen-Pathologie in 9 Fällen zusätzliche Lewy-Körperchen [14, 15]. In Tabelle 3 sind die wesentlichen Ergebnisse zusammengefasst:

Die zusätzlichen Lewy-Körperchen waren bei Männern mit Alzheimer Krankheit häufiger nachzuweisen als eine reine Alzheimer-Pathologie; der Krankheitsbeginn war früher; Rigor war häufiger nachzuweisen; der Neuronenverlust in Nucleus basalis Meynert und Substantia nigra war noch stärker ausgeprägt, während die Neurofibrillen-Pathologie in den Gehirnen ohne Lewy-Körperchen in Parahippocampus und Area 32 stärker war.

In einer anderen Untersuchungsserie von Patienten mit klinisch diagnostizierter Alzheimer Demenz und zufällig nachgewiesenen Lewy-Körperchen bestand kein wesentlicher Unterschied in der klinischen Symptomatik zu Patienten mit neuropathologisch verifizierter Alzheimer Krankheit ohne Lewy-Körperchen [41]. *Hohl et al.* [21] wiesen auf die niedrige diagnostische Genauigkeit klinischer Kriterien hin (50%). *Ala et al.* [4] bestätigten die häufigeren Halluzinationen und Parkinson-Symptome sowie das Überwiegen des männlichen Geschlechts bei der Lewy-Körperchen-Variante der Alzheimer Krankheit. Mehrere Arbeiten betonten, dass das frühe Auftreten von Halluzinationen, Wahn, wahnhaften Halluzinationen und extrapyramidal motorischen Störungen

Demenzsyndrom	Progrediente kognitive Verschlechterung von ausreichender Schwere, um die gewohnten sozialen und beruflichen Funktionen zu beeinträchtigen.
Obligate Merkmale (mind. 2 Merkmale für »wahrscheinliche«, 1 Merkmal für »mögliche«)	Fluktuierende kognitive Leistungen visuelle Halluzinationen Parkinson Symptomatik
Supportive Merkmale	Wiederholte Stürze Synkopen Transienter Bewusstseinsverlust Neuroleptische Sensitivität Systematischer Wahn Halluzinationen in anderen Modalitäten
Eine Demenz bei Lewy-Körperchen ist weniger wahrscheinlich bei Hinweis auf:	Einen Schlaganfall Somatische oder Hirnerkrankungen

Tab. 1a: Konsensuskriterien für die klinische Diagnose einer wahrscheinlichen oder möglichen »Demenz mit Lewy-Körperchen« (nach [32])

Obligate Kriterien	Lewy-Körperchen
Assoziiert, nicht obligat	Lewy-Neuriten Alzheimer Plaques (alle morphologischen Typen) Neurofibrillen umschriebene Neuronen Verlust (vor allem im Hirnstamm in Substantia nigra und Locus coeruleus sowie im Nucleus basalis Meynert Microvakuolisierung (spongiforme Veränderungen) und Synapsenverlust Neurochemische und Neurotransmitterveränderungen

Tab. 1b: Neuropathologische Merkmale der »Demenz mit Lewy-Körperchen« ([32])

	AD-LK	AD	P
M : F	5 : 4	9 : 40	*
Beginn (Jahre)	70 ± 10	76 ± 7	*
Rigor	6 : 3	15 : 34	*
Neuronendichte			
Nucleus basalis Meynert	↓↓↓	↓↓	*
Substantia nigra	↓↓↓	↓	**
NFT			
parahippocampal	↑↑	↑↑↑	**
Area 32	↑↑	↑↑↑	*

Tab. 3: Klinische und histologische Merkmale von Patienten mit Alzheimer-Pathologie plus Lewy-Körperchen (AD-LK) im Vergleich zu Patienten mit reiner Alzheimer Krankheit (AD) (nach [14])

bei Patienten mit Alzheimer Krankheit plus Lewy-Körperchen häufiger zu verzeichnen sei [6, 20, 30, 34, 40].

Schwierig bleibe die Erkennung einer typisch fluktuierenden kognitiven Leistung [34], die jedoch klinisch diagnostisch von besonderer Bedeutung sei [7, 8]. Die mangelnde diagnostische Genauigkeit [27] wurde von mehreren Gruppen durch die gemischte Pathologie mit degenerativem Alzheimer und mit vaskulären Hirnveränderungen erklärt [22, 29, 31]. Kürzlich wurde darauf hingewiesen, dass bei klinisch vermuteter Creutzfeldt-Jakob-Krankheit die Lewy-Körperchen-Variante der Alzheimer Krankheit zu den häufigsten Fehldiagnosen gehört [19]. Demenz, Rigor und Myoklonus können sowohl bei Creutzfeldt-Jakob-Erkrankung als auch bei der reinen Alzheimer Krankheit und deren Lewy-Körperchen-Variante auftreten; visuelle Halluzinationen bei Creutzfeldt-Jakob-Demenz und der Lewy-Körperchen-Variante; andere Zeichen des Parkinsonismus und Fluktuationen im Verlauf sind vergleichsweise spezifisch für die Lewy-Körperchen-Variante [43].

Bildgebung

Zwischen Alzheimer Demenz, Lewy-Körperchen-Variante und vaskulärer Demenz zeigen sich keine sicher verwertbaren morphologischen Unterschiede und Verlaufsbesonderheiten in der Bildgebung [38]. Als charakteristisch wird in der funktionellen Bildgebung die temporoparietale Hypoperfusion mit bei der Lewy-Körperchen-Variante stärkerer okzipitaler Ausprägung angesehen (»Hufeisenzeichen«), sie ist jedoch für eine Einzelfalldiagnostik kein obligates Kriterium [10, 28].

Im Fluorodopa PET ist die nigrostriatale Dopaminaufnahme verlangsamt [23]. Daneben ergeben sich Hinweise auf eine veränderte Dichte der Dopamin-Rezeptorfamilien im Nucleus accumbens, die möglicherweise die Entstehung von Wahn und Halluzinationen begünstigen [42].

Im cholinergen System war der Nachweis von Veränderungen der Cholinacetyltransferase-Aktivität und der Muskarin-Bindung zu führen, die bei Patienten mit visuellen Halluzinationen ein anderes Muster zeigten als bei Wahnstörungen [9]. Von Patienten mit Plaque und Neurofibrillen-Pathologie ist bekannt, dass eine verringerte Cholinacetyltransferase-Aktivität nicht nur mit den kognitiven Defiziten, sondern

auch mit Verhaltensstörungen korreliert ist [36]. Ähnlich wie bei reiner Plaque und Neurofibrillen-Pathologie findet sich auch bei der Lewy-Körperchen-Variante ein Verlust der hoch affinen Nikotin-Rezeptorbindung [35]. Diese Veränderungen des cholinergen Systems sind möglicherweise imstande, das verhältnismäßig gute Ansprechen der Patienten mit der Lewy-Körperchen-Variante der Alzheimer Krankheit auf die Gabe von Acetylcholinesterasehemmern zu erklären [11, 13, 33].

Resümee

Lewy-Körperchen sind vor allem in den pigmentierten Kerngebieten des Hirnstamms nachzuweisen, also vor allem in Substantia nigra, Locus coeruleus und auch im dorsalen Vagus Kern sowie in Nucleus basalis Meynert; vereinzelt finden sie sich bei hochgradig ausgeprägter Pathologie auch in anderen Teilen des limbischen Systems und im Neocortex. Bei dementen Patienten mit ausgeprägter Lewy-Körperchen-Pathologie kann die Neurofibrillen-Pathologie etwas weniger ausgeprägt sein, Alzheimer Plaques, vaskuläre und andere Hirnveränderungen sind jedoch regelhaft und nicht als Ausnahme nachzuweisen [14, 15, 20, 34, 22, 29, 31, 32, 41, 43, 37]. Lewy-Körperchen, die ohne erkennbare Alzheimer oder vaskuläre Pathologie zu einer Demenz führen, berechtigen zur Publikation lesenswerter Einzelfallstudien! Lewy-Körperchen können aber das klinische Bild, die akzessorische Symptomatik mitbestimmen. Diese begleitenden Verhaltensstörungen werfen besondere therapeutische Probleme auf. Insofern ist der Versuch, mit dem Begriff »Demenz mit Lewy-Körperchen« Aufmerksamkeit zu erregen, nicht von vornherein zu verurteilen.

Dennoch gilt in der Wissenschaft weiterhin:

»Frustra fit per plura quod fieri potest per pauciora« (Wilhelm von Ockham, München, gest. 1347).

Literatur

1. Aarsland D, Andersen K, Larsen JP et al.: Risk of dementia in Parkinson's disease. A community-based, prospective study. *Neurology* 2001; 56: 730-736
2. Aarsland D, Ballard C, Larsen JP et al.: A comparative study of psychiatric symptoms in dementia with Lewy bodies and Parkinson's disease with and without dementia. *Int J Geriatr Psychiatry* 2001; 16: 528-536
3. Aarsland D, Larsen JP, Cummings JL et al.: Prevalence and clinical correlates of psychotic symptoms in Parkinson disease. *Arch Neurol* 1999; 56: 595-601
4. Ala TA, Yang K-H, Sung JH et al.: Hallucinations and signs of parkinsonism help distinguish patients with dementia and cortical Lewy bodies from patients with Alzheimer's disease at presentation: a clinico-pathological study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1997; 62: 16-21
5. Arnulf I, Bonnet A-M, Damier P et al.: Hallucinations, REM sleep, and Parkinson's disease. A medical hypothesis. *Neurology* 2000; 55: 281-288
6. Ballard C, Holmes C, McKeith I et al.: Psychiatric morbidity in dementia with Lewy bodies: a prospective clinical and neuropathological comparative study with Alzheimer's disease. *Am J Psychiatry* 1999; 156: 1039-1045

7. Ballard C, O'Brien J, Gray A et al.: Attention and fluctuating attention in patients with dementia with Lewy bodies and Alzheimer disease. *Arch Neurol* 2001; 58: 977-982
8. Ballard C, Walker M, O'Brien J et al.: The characterisation and impact of fluctuating cognition in dementia with Lewy bodies and Alzheimer's disease. *Int J Geriatr Psychiatry* 2001; 16: 494-498
9. Ballard O, Piggott M, Johnson M et al.: Delusions associated with elevated muscarinic binding in dementia with Lewy bodies. *Ann Neurol* 2000; 48: 868-876
10. Cordery R, Tyrrell PJ, Lantos PL et al.: Dementia with Lewy bodies studied with positron emission tomography. *Arch Neurol* 2001; 58: 505-508
11. Cummings JL, Donohue JA, Brooks RL: The relationship between Donepezil and behavioral disturbances in patients with Alzheimer's disease. *Am J Geriatr Psychiatry* 200; 8: 134-140
12. Fénelon G, Mahieux F, Huon R et al.: Hallucinations in Parkinson's disease. Prevalence, phenomenology and risk factors. *Brain* 2000; 123: 733-745
13. Fergusson E, Howard R: Donepezil for the treatment of psychosis in dementia with Lewy bodies. Case report. *Int J Geriatr Psychiatry* 2000; 15: 280-281
14. Förstl H: The Lewy body variant of Alzheimer's disease. *Brit J Psychiatry* 1993; 162: 385-392
15. Förstl H, Burns A, Levy R et al.: Neuropathological correlates of psychotic phenomena in confirmed Alzheimer's disease. *Br J Psychiatry* 1994; 165: 53-59
16. Förstl H, Levy R: F.H. Lewy on Lewy Bodies, Parkinsonism and dementia. *Int J of Geriatr Psychiatry* 1991; 6: 757-766
17. Gelb DJ, Oliver E, Gilman S: Diagnostic criteria for Parkinson Disease. *Arch Neurol* 1991; 56: 33-39
18. Graham JM, Grünewald RA, Sagar HJ: Hallucinations in idiopathic Parkinson's disease. *J Neurol* 1997; 63: 434-440
19. Haik S, Brandel JP, Szadovitch V et al.: Dementia with Lewy bodies in a neuropathologic series of suspected Creutzfeldt-Jakob disease. *Neurology* 2000; 55: 1401-1404
20. Heyman A, Fillenbaum GG, Gearing M et al.: comparison of Lewy body variant of Alzheimer's disease with pure Alzheimer's disease. *Neurology* 1999; 52: 1839-1844
21. Hohl U, Tiraboschi P, Hanson LA et al.: Diagnostic accuracy of dementia with Lewy bodies. *Arch Neurol* 2000; 57: 347-351
22. Holmes C, Cairns N, Lantos P et al.: Validity of current clinical criteria for Alzheimer's disease, vascular dementia and dementia with Lewy bodies. *Br J Psychiatry* 1999; 174: 45-50
23. Hu X, Okamura N, Arai H et al.: F-fluorodopa PET study of striatal dopamine uptake in the diagnosis of dementia with Lewy bodies. *Neurology* 2000; 55: 1575-1576
24. Hughes AJ, Daniel SE, Blankson S et al.: A clinicopathologic study of 100 cases of Parkinson's disease. *Arch Neurol* 1993; 50: 140-148
25. Kraft E, Winkelmann J, Trenkwalder C et al.: Visual hallucinations, white matter lesions and disease severity in Parkinson's disease. *Acta Neurol Scand* 1999; 99: 362-367
26. Lewy FH: *Die Lehre vom Tonus und der Bewegung*. Springer Verlag, Berlin 1923
27. Litvan I, MacIntyre A, Goetz CG et al.: Accuracy of the clinical diagnoses of Lewy body disease, Parkinson disease, and dementia with Lewy bodies. *Arch Neurol* 1998; 55: 969-978
28. Lobotesis K, Fenwick JD, Phipps A et al.: Occipital hypoperfusion on SPECT in dementia with Lewy bodies but not AD. *Neurology* 2001; 56: 643-649
29. Londos E, Passant U, Gustafson L et al.: Neuropathological correlates to clinically defined dementia with Lewy bodies. *Int J Geriatr Psychiatry* 2001; 16: 667-679
30. Luis CA, Barker WW, Gajjaraj K et al.: Sensitivity and specificity of three clinical criteria for dementia with Lewy bodies in an autopsy-verified sample. *Int J Geriatr Psychiatry* 1999; 14: 523-533
31. McKeith IG, Ballard CG, Perry RH et al.: Prospective validation of consensus criteria for the diagnosis of dementia with Lewy bodies. *Neurology* 2000; 54: 1050-1058
32. McKeith IG, Galasko D, Kosaka K et al.: 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: 1113-1124
33. McKeith IG, Grace JB, Walker Z et al.: Rivastigmine in the treatment of dementia with Lewy bodies: preliminary findings from an open trial. *Int J Geriatr Psychiatry* 2000; 15: 387-392
34. McKeith IG, Perry EK, Perry RH et al.: Report of the second dementia with Lewy body international workshop. Diagnosis and treatment. *Neurology* 1999; 53: 902-905
35. Martin-Ruiz C, Court J, Lee M: Nicotinic receptors in dementia of Alzheimer, Lewy body and vascular types. *Acta Neurol Scand* 2000; 176 (Suppl.): 34-41
36. Minger SL, Esiri MM, McDonald B et al.: Cholinergic deficits contribute to behavioral disturbance in patients with dementia. *Neurology* 2000; 55: 1460-1466
37. MRC-CFAS: Pathological correlates of late onset dementia in a multi-centre, community-based population in England and Wales. *Lancet* 2001; 357: 169-175
38. O'Brien JT, Paling S, Barber R et al.: Progressive brain atrophy on serial MRI in dementia with Lewy bodies, AD, and vascular dementia. *Neurology* 2001; 56: 1386-1388
39. Parnetti L, Lanari A, Amici S et al.: CSF phosphorylated tau is a possible marker for discriminating Alzheimer's disease from dementia with Lewy bodies. *Neuro Sci* 2001; 22: 77-78
40. Rockwell E, Choure J, Galasko D et al.: Psychopathology at initial diagnosis in dementia with Lewy bodies versus Alzheimer disease: comparison of matched groups. *Int J Geriatr Psychiatry* 2000; 15: 819-823
41. Stern Y, Jacobs C, Goldman J et al.: An investigation of clinical correlates of Lewy bodies in autopsy-proven Alzheimer disease. *Arch Neurol* 2001; 58: 460-465
42. Sweet RA, Hamilton RL, Healy MT et al.: Alterations of striatal dopamine receptor binding in Alzheimer disease are associated with Lewy body pathology and antemortem psychosis. *Arch Neurol* 2001; 58: 466-472
43. Tschampa HJ, Neumann, Zerr I et al.: Patients with Alzheimer's disease and dementia with Lewy bodies mistaken for Creutzfeldt-Jakob disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001; 71: 33-39
44. Turner RS, D'Amato CJ, Chervin RD et al.: the pathology of REM sleep behavior disorder with comorbid Lewy body dementia. *Neurology* 2000; 55: 1730-1732

Korrespondenzadresse:

Prof. Dr. med. H. Förstl
 Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie
 der Technischen Universität München
 Klinikum rechts der Isar
 Direktor der Psychiatrischen Klinik und Poliklinik
 Ismaninger Str. 22
 81675 München