

Journal für

Neurologie, Neurochirurgie und Psychiatrie

www.kup.at/
JNeurolNeurochirPsychiatr

Zeitschrift für Erkrankungen des Nervensystems

Pupillometrischer Tropicamid-Test zur Differenzierung des demenziellen Syndroms mittels euklidischer Distanz

Grünberger J, Fischer P, Rainer M

Scharfetter J, Frottier P

Heilmann J, Stöhr H, Ansel C

Kasper S

Journal für Neurologie

Neurochirurgie und Psychiatrie

2014; 15 (1), 24-31

Homepage:

www.kup.at/

JNeurolNeurochirPsychiatr

Online-Datenbank
mit Autoren-
und Stichwortsuche

Indexed in
EMBASE/Excerpta Medica/BIOBASE/SCOPUS

77. Jahrestagung

Deutsche Gesellschaft für Neurochirurgie



2026
7.–10. Juni
AACHEN

Personalisierte Neurochirurgie – digital, kompetent, vernetzt

dgnc-kongress.de

Joint Meeting with the Belgian Society and the Dutch
Society of Neurosurgery and Neurosurgeons of Luxembourg

*Werfen Sie einen
Blick ins Programm!*



*Registrieren
Sie sich jetzt!*



Pupillometrischer Tropicamid-Test zur Differenzierung des demenziellen Syndroms mittels euklidischer Distanz

J. Grünberger^{1,2,3}, P. Fischer², M. Rainer², J. Scharfetter², P. Frottier⁴, J. Heilmann³, H. Stöhr⁵, C. Ansel¹, S. Kasper¹

Kurzfassung: Zielsetzung: Die Pupillometrie, ein nicht-invasives klinisch-psychophysiologisches Verfahren, dessen Grundlage die Reagibilität der Pupille durch mentale, sensorische und emotionale Variablen ist, stellt aufgrund der leichten Zugänglichkeit der Pupille eine objektive, sichere und ökonomische Messmethode dar, die hier zur Differenzialdiagnostik beim demenziellen Syndrom zum Einsatz kam. Ziel der vorliegenden Studie war es, der Frage nachzugehen, ob mithilfe eines geeigneten statistischen Verfahrens – der euklidischen Distanz – eine umfassende Differenzierung zwischen der Demenz bei Alzheimer-Krankheit mit spätem Beginn (ICD-10: F00.1), der vaskulären Demenz (F01) und der Demenz bei Alzheimer-Krankheit, gemischte Form (F00.2), mittels des 0,01%igen Tropicamid-Tests vorgenommen werden kann.

Methode: Bezugnehmend auf die Stichprobenverhältnisse der Studie von Grünberger et al. [1] erfolgte eine Reduzierung der ursprünglichen 5 Demenzformen auf nun 3, basierend auf den Gruppen mit den damals größten Stichprobenumfängen. Demnach wurden insgesamt 347 Patienten (135 Männer, 212 Frauen) der Memory Clinic des SMZ Ost Wien in die Studie eingeschlossen. Hiervon litten 194 Patienten (76 Männer, 118 Frauen) an einer Demenz bei Alzheimer-Krankheit mit spätem Beginn, 71 (26 Männer, 45 Frauen) an einer vaskulären Demenz und 82 (33 Männer, 49 Frauen) an einer Demenz bei Alzheimer-Krankheit, gemischte Form. Alle Patienten wurden mithilfe eines computergestützten TV-Pupillometers untersucht. Insgesamt wurde der Pupillendurchmesser des linken Auges 4x gemessen. Die Messzeitpunkte waren 0 (Baseline), nach 20, 40 und 60 Minuten. In der 4. Minute nach der ersten Untersuchung (Baseline) wurde den Patienten ein Tropfen einer 0,01%igen

Tropicamidlösung in das linke Auge appliziert.

Ergebnisse: Für die Patienten mit einer Demenz bei Alzheimer-Krankheit mit spätem Beginn konnte bei der Baseline-Untersuchung der größte Pupillendiameter gemessen werden, gefolgt von der Patientengruppe mit Demenz bei Alzheimer-Krankheit, gemischte Form. Der kleinste Durchmesser wurde bei der vaskulären Demenz nachgewiesen. Über die 4 Messzeitpunkte hinweg konnte bei allen 3 Demenzformen eine progrediente Pupillenerweiterung beobachtet werden. Die euklidische Distanz ermöglichte eine signifikante Differenzierung zwischen der Demenz bei Alzheimer-Krankheit mit spätem Beginn und der vaskulären Demenz, sowie eine signifikante Abgrenzung der Demenz bei Alzheimer-Krankheit, gemischte Form, von der vaskulären Demenz.

Schlussfolgerung: In unserer Studie bewährte sich die euklidische Distanz als ein empfindliches Maß zur Differenzierung demenzieller Erkrankungen beim 0,01%igen Tropicamid-Test.

Schlüsselwörter: Pupillometrie, Rezeptortest, Demenz, euklidische Distanz

Abstract: Pupillary Response to Tropicamide as a Method to Differentiate Various Types of Dementia by Means of Euclidean Distance. Aim: In the present study, pupillometry, a non-invasive clinical-psychophysiological investigation based on the concept that pupillary reactivity depends on a number of mental, sensory, and emotional variables, was used for differential diagnosis of dementia syndromes. The aim of the study was to determine if it is possible to differentiate between dementia in Alzheimer's disease with late onset (ICD-10: F00.1), vascular dementia (F01), and mixed de-

mentia (F00.2) by means of the 0.01-% tropicamide receptor test based on the statistical method of the Euclidean distance.

Method: The present investigation focused on the 3 most frequent of the 5 types of dementia studied in a previous investigation by Grünberger et al [1]. A total number of 347 patients (135 males, 212 females) of the Memory Clinic of the SMZ Ost Vienna, Austria, were included in the study. Among them, 194 (76 males, 118 females) were suffering from dementia in Alzheimer's disease with late onset, 71 (26 males, 45 females) from vascular dementia, and 82 (33 males, 49 females) from mixed dementia. All patients were investigated by means of a computer-assisted pupillometer. The pupillary diameter of the left eye was measured 4 times (baseline = 0 minutes, after 20, 40, and 60 minutes). Four minutes after baseline measurement, one drop of 0.01-% tropicamide solution was instilled into the patients' left eye.

Results: At baseline, the pupillary diameter was largest in dementia in Alzheimer's disease with late onset, followed by mixed dementia, and smallest in vascular dementia. In all types of dementia, progressive pupillary dilatation over the measurement period was observed. The statistical method of the Euclidean distance made it possible to differentiate dementia in Alzheimer's disease with late onset from vascular dementia and mixed dementia from vascular dementia.

Conclusion: With the 0.01-% tropicamide test, the statistical method of the Euclidean distance proved to be a sensitive statistical method to differentiate dementia syndromes. **J Neurol Neurochir Psychiatr 2014; 15 (1): 24–31.**

Key words: pupillometry, receptor test, dementia, Euclidean distance

■ Einleitung

Demenzerkrankungen (ICD-10: F00–F03) sind zumeist chronisch und progredient verlaufende Krankheiten des Gehirns, die charakterisiert sind durch die Entwicklung multipler Defi-

zite höherer kortikaler Funktionen, vorwiegend mit Ausfällen des Gedächtnisses, des Denkens, der Sprache, der Auffassung, der Lernfähigkeit oder des Urteilsvermögens, wobei die kognitiven Störungen in der Folge auch zu Beeinträchtigungen des emotionalen Erlebens sowie sozialer und beruflicher Aktivitäten führen [2, 3]. Die Demenz der Alzheimer-Krankheit (ICD-10: F00.0) stellt in der westlichen Welt mit einer Prävalenz von 60–80 % die häufigste Demenzform dar, gefolgt von der vaskulären Demenz (10–25 %) und der Demenz mit Lewy-Körpern (7–25 %). Andere Demenzformen (10 %), wie etwa die Frontotemporal demenz und die Chorea Huntington, sind eher selten, während Mischformen häufiger anzutreffen sind [2, 4, 5].

Weltweit leiden derzeit mehr als 26,6 Millionen an einer Demenz [6]. Aufgrund steigender Lebenserwartung und des

Eingelangt am 15. Mai 2012; angenommen nach Revision am 10. Oktober 2012; Pre-Publishing Online am 28. Jänner 2013

Aus der ¹Universitätsklinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Medizinische Universität Wien; ²der Memory Clinic und dem Karl-Landsteiner-Institut für Gedächtnis- und Alzheimerforschung, SMZ Ost; der ³Justizanstalt Mitterteig; der ⁴Kinder- und Jugendneuropsychiatrie, Psychosozialer Dienst Wien; dem ⁵Institut für Biomedizinische Forschung, Medizinische Universität Wien

Korrespondenzadresse: Univ.-Prof. Dr. Josef Grünberger, Universitätsklinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Medizinische Universität Wien, A-1090 Wien, Währinger Gürtel 18–20

kontinuierlichen Wachstums des Anteils älterer Menschen kommen jedes Jahr rund 4,6 Millionen neue Krankheitsfälle hinzu [7], was eine enorme multidisziplinäre und ökonomische Herausforderung für die moderne Altersmedizin darstellt [4]. So litten im Jahr 2000 in Österreich etwa 90.500 Personen an einer demenziellen Erkrankung. Nach Schätzungen der Österreichischen Alzheimer-Gesellschaft und Österreichischen Alzheimer-Liga [2] wird die Anzahl der Neuerkrankungen von 23.600 aus dem Jahr 2000 im Jahr 2050 auf 59.500 ansteigen, sodass im Jahr 2050 mit etwa 233.800 an Demenz Erkrankten in Österreich gerechnet werden muss.

Bisher fehlen diagnostische Tests, die eine eindeutige und hinreichende Diagnosestellung einer demenziellen Erkrankung erlauben. Für eine erhöhte Treffsicherheit der klinisch-diagnostischen Abklärung bietet sich eine kombinierte Anwendung diagnostischer Verfahren an [4], welche neben einer Anamnese der Krankheitsgeschichte ebenso die Anwendung psychometrischer Testverfahren, wie den Mini-Mental State Test [8] und Uhrentest [9], sowie neuropsychologische und neuro-psychiatrische Untersuchungen [5] einschließen sollte. Eine weitere wichtige Rolle bei der Diagnosestellung von Demenzerkrankungen spielen bildgebende Verfahren, wie die kraniale Computertomographie und die Kernspintomographie. Um keine behandelbaren Ursachen zu übersehen, sollten zumindest auch Laborparameter, wie ein komplettes Blutbild, Vitamin-B₁₂-Spiegel, Blutzucker, Elektrolyte und Schilddrüsenwerte sowie Leber- und Nierenwerte analysiert werden [1].

Um eine möglichst frühe diagnostische Abklärung zu ermöglichen und um den Krankheitsverlauf mithilfe symptomatischer Therapien frühzeitig beeinflussen zu können, werden zunehmend Untersuchungen biologischer und genetischer Marker entwickelt [4]. Allerdings besitzen genetische und biologische Marker bisher nur eine eingeschränkte Aussagekraft. Verbesserte objektive Aufnahme- und Auswertungstechniken ermöglichen heute eine direkte Beobachtung der Retina, der optischen Nerven, der Axone und einzelner retinaler Neurone bei Patienten, die von einem demenziellen Syndrom betroffen sind [6, 10]. Die Befundlage aus der Literatur unterstützt hierbei zunehmend das Konzept, dass das Auge als „Fenster“ zu malfunktionalen zerebralen Aktivitäten bei demenziellen Erkrankungen aufgefasst werden kann [11–15].

Vor diesem Hintergrund hat insbesondere die nicht-invasive und leicht handhabbare Untersuchungstechnik der Pupillometrie als klinisch-physiologisches Diagnostikum in den vergangenen Jahren an Bedeutung gewonnen [6, 16]. Die Grundlage der Pupillometrie ist die Reagibilität der Pupille durch spezifische, sensorische, mentale und emotionale Variablen [1]. Aufgrund der leichten Zugänglichkeit der Pupille (als Organ zentraler und peripherer Funktionen des vegetativen Nervensystems) stellt die Pupillometrie eine objektive, sichere und ökonomische Messmethode zur Erfassung der Pupillenreaktion dar. Die neuroanatomische und -physiologische Basis der Pupillenreaktion liegt im Wechselspiel des vom parasympathischen Nucleus Edinger-Westphal innervierten Musculus sphincter pupillae mit dem sympathisch innervierten Musculus dilatator pupillae [17, 18].

Scinto et al. [19] berichteten 1994 erstmals von einer unterschiedlichen Pupillendilatation nach topischer Applikation des cholinergen (ACH-) Antagonisten Tropicamid (0,01 %) bei Patienten mit der Diagnose einer Demenz vom Alzheimer-Typ im Vergleich zu gesunden Probanden („Rezeptortest“). Tropicamid blockiert hierbei die cholinergen Rezeptoren des Sphinktermuskels der Pupille. Aufgrund der Annahme eines bestehenden Mangels präsynaptischer cholinergischer Enzyme in der Rinde sowie cholinergischer präsynaptischer Nikotin- und Muskarinrezeptoren bei der Alzheimer-Krankheit [4] sollte bei diesen Patienten eine Hemmung zu einer umso größeren Pupillenerweiterung führen und damit den Beweis für ein zentrales cholinerges Defizit erbringen [12, 20–22]. Wir folgen der Annahme, dass schwere kognitive Defizite auf einen Mangel an Acetylcholin zurückzuführen sind.

Trotz Reproduktionen der Studienergebnisse von Scinto et al. in einigen Folgestudien [23–26] ist die diagnostische Validität sowie die Spezifität und Sensitivität des Rezeptortests als Diagnostikum für eine Demenz bei Alzheimer-Krankheit derzeit noch umstritten [27–30].

Zukünftig sollte der 0,01%ige Tropicamid-Test daher laut Iijima et al. [20] nicht primär als diagnostisches Instrument zur Feststellung der Alzheimer-Demenz eingesetzt werden, sondern als Hilfsmittel für die Differenzialdiagnostik demenzieller Erkrankungen.

In einer früheren Studie aus dem Jahr 2009 [1] folgten wir nun der Fragestellung, ob mittels des 0,01%igen Tropicamid-Tests zwischen den wichtigsten Demenzformen differenziert werden kann. In Übereinstimmung mit der Literatur [20, 31, 32] konnten zum damaligen Zeitpunkt pupillometrisch keine signifikanten Unterschiede zwischen der Demenz bei Alzheimer-Krankheit mit spätem Beginn und den anderen Demenzformen gemessen werden.

Ziel der vorliegenden Studie ist es nun, der Frage nachzugehen, ob mithilfe eines geeigneten methodischen Verfahrens – der euklidischen Distanz – eine umfassendere Differenzierung zwischen der Demenz bei Alzheimer-Krankheit mit spätem Beginn, der vaskulären Demenz und der Demenz bei Alzheimer-Krankheit, gemischte Form, gelingt. Die euklidische Distanz sollte als statistisches Verfahren zur Anwendung kommen, das die Legitimität und Validität des 0,01%igen Tropicamid-Tests bei der Pupillometrie als Methode zur Differenzierung des demenziellen Syndroms zu unterstützen vermag.

■ Methodik

Studiendesign

Der methodische Aufbau unserer Studie erfolgte unter Bezugnahme auf die Stichprobenverhältnisse der Untersuchungen von Grünberger et al. [1] zur Differenzierung des demenziellen Syndroms mittels des Tropicamid-Tests. In jener Studie versuchten Grünberger et al. zwischen 5 Demenzformen zu differenzieren: (1) der Demenz bei Alzheimer-Krankheit mit spätem Beginn, (2) der präsenilen Demenz bei Alzheimer-Krankheit, (3) der Demenz bei Alzheimer-Krankheit, ge-

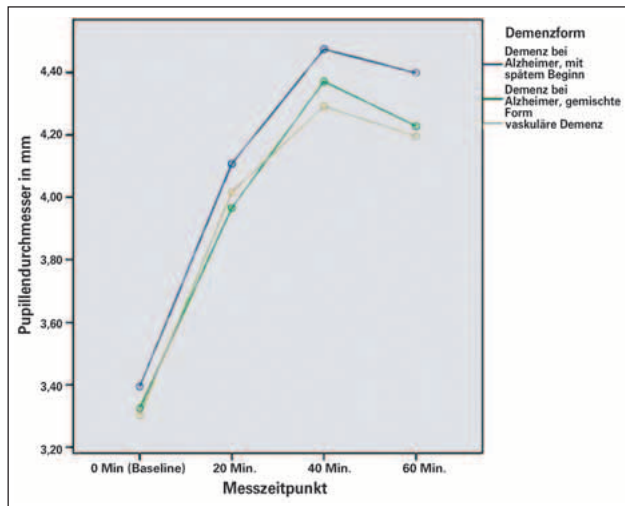


Abbildung 1: Rezeptortest: Darstellung eines progredienten mydriatischen Effekts bei der Demenz bei Alzheimer-Krankheit mit spätem Beginn (F00.1), vaskulärer Demenz (F01) und der Demenz bei Alzheimer-Krankheit, gemischte Form (F00.2), vor (Baseline) und nach Applikation (20, 40, 60 Min.) von 0,01 % Tropicamid.

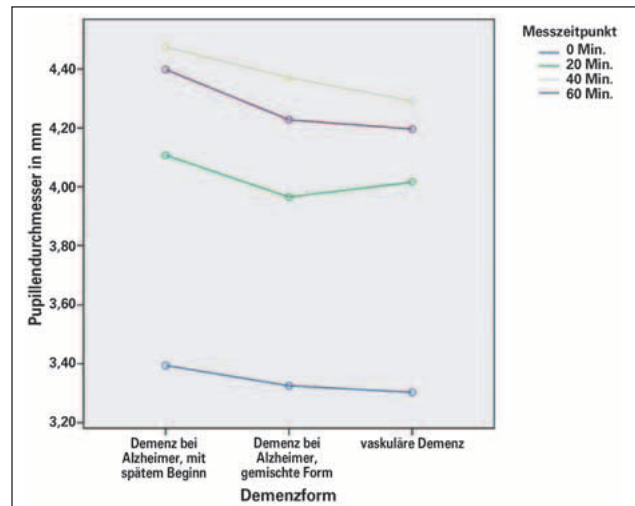


Abbildung 2: Darstellung der durchschnittlichen Pupillenerweiterung ($\bar{x}$) innerhalb der 3 Demenzgruppen zur Baseline, 20. Min., 40. Min. und 60. Min. In der 40. Min. kam es bei den Patienten mit Alzheimer-Krankheit mit spätem Beginn zur signifikantesten Pupillendilatation (D-Wert: 11,63; $p < 0,01$).

mischte Form, (4) der Demenz mit Lewy-Körpern und der (5) vaskulären Demenz.

Von Interesse für die heutige Studie waren jedoch nicht alle 5 Demenzformen, sondern lediglich diejenigen mit den ehemals größten Stichprobenumfängen. Wir entschieden uns daher für eine Reduktion der ursprünglichen 5 Demenzgruppen auf nun 3: (1) Demenz bei Alzheimer-Krankheit mit spätem Beginn (ICD-10: F00.1), (2) vaskuläre Demenz (ICD-10: F01) und (3) Demenz bei Alzheimer-Krankheit, gemischte Form (ICD-10: F00.2).

Patienten

In die damalige Studie von Grünberger et al. [1] wurden insgesamt 425 Patienten (5 Gruppen) beiderlei Geschlechts eingeschlossen (159 Männer, 266 Frauen). Alle Patienten standen an der Memory Clinic der Psychiatrischen Abteilung des Donauspitals SMZ Ost Wien unter Betreuung. Die Diagnose erfolgte durch erfahrene Fachärzte auf der Basis etablierter Konsensuskriterien [2–4, 33] mittels standardisierter neurologischer, somatischer und psychiatrischer Untersuchungen. Zudem wurde darauf geachtet, dass die Patienten zu keinem Zeitpunkt der pupillometrischen Untersuchung sympathomimetische Medikamente oder Acetylcholinesterasehemmer einnahmen.

Durch die Reduzierung von 5 auf 3 Demenzgruppen in der vorliegenden Studie ergab sich nun eine neue Gesamtstichprobe von 347 Patienten (135 Männer, 212 Frauen, Alter: 46–102 Jahre, Mittelwert: 75,9, Standardabweichung [„standard deviation“ {SD}]: 9,4). Hiervon litten 194 Patienten (76 Männer, 118 Frauen, Alter: 46–102 Jahre, Mittelwert: 76,1, SD: 10,0) an einer Demenz bei Alzheimer-Krankheit mit spätem Beginn, 71 (26 Männer, 45 Frauen, Alter: 58–93 Jahre, Mittelwert: 76,9, SD: 8,8) an einer vaskulären Demenz und 82 (33 Männer, 49 Frauen, Alter: 56–99 Jahre, Mittelwert: 74,4, SD: 8,4) an einer Demenz bei Alzheimer-Krankheit, gemischte Form.

Methodik der Pupillometrie

Für unsere Untersuchung kam bei allen Patienten ein computergestützter TV-Pupillometer vom Modell 1050 der Whittaker Corporation zum Einsatz [10, 34]. Die Patienten mussten sich 3 Minuten lang an eine Beleuchtung von 160 Lux in einem geräuschgedämmten Raum (3 × 4 m) adaptieren. Die pupillographische Aufnahmetechnik sah dann eine möglichst angenehme Positionierung des Kopfes der Patienten auf einer Kinn- und Stirnstütze des Pupillometers und die Fixierung eines schwarzen Punktes 1,6 m vom Auge entfernt vor, um eine Akkommodation zu vermeiden. Verwendet wurde diese Distanz, da die Fixierung eines näheren Punktes einen kleineren Pupillendurchmesser verursacht als ein weiter entfernter Fixationspunkt. Im Anschluss an die Adaptation und Adjustierung des Pupillometers erfolgte eine 25,6 Sekunden dauernde Messung der Pupille des linken Auges sowie des Pupillendurchmessers und der Standardabweichung. In der 4. Minute nach der ersten Untersuchung (Baseline) wurde den Patienten mithilfe topischer Applikation ein Tropfen 0,01%iger Tropicamid-Lösung in das linke Auge eingeträufelt. Die zweite Messung folgte 20 Minuten nach der ersten, die dritte und vierte Messung wurden in 20-minütigen Intervallen durchgeführt. Daher waren die Messzeitpunkte 0 (Baseline), 20, 40 und 60 Minuten. Ermittelt wurde der Wert eines jeden Messzeitpunktes aus dem Mittelwert von 40 Einzelmessungen/Sek. Die Pupillenmessungen fanden vormittags an der Psychiatrischen Abteilung des Sozialmedizinischen Zentrums Ost in Wien statt.

Statistische Analyse

Für die statistische Datenanalyse wurden die multivariate Varianzanalyse (MANOVA) [35], multiple Vergleiche innerhalb der Demenzgruppen über alle 4 Messzeitpunkte mittels Duncan-Test, die Diskriminanzanalyse und die euklidische Distanz herangezogen. Die Gleichheit der Kovarianzmatrizen und die Homogenität der Fehlervarianzen wurden mithilfe des Box-Tests bzw. Levine-Tests überprüft [36]. Die Berechnung der Diskriminanzanalyse erfolgte zum Zweck der Er-

Tabelle 1: Darstellung der Signifikanzmaße der progredienten mydriatischen Veränderung für die Demenz bei Alzheimer-Krankheit mit spätem Beginn. Angeführt sind die Signifikanzverhältnisse der Messzeitpunkte 0, 20, 40, 60 Min. zueinander sowie die Mittelwerte und Standardabweichung. Für die Alzheimer-Demenz mit spätem Beginn konnten als schwerstbetroffene Demenzgruppe die stärksten und meisten Signifikanzwerte verzeichnet werden.

Demenz bei Alzheimer-Krankheit mit spätem Beginn	Baseline	20 Minuten	40 Minuten	60 Minuten
Mittelwert	3,39	4,11	4,47	4,40
Standardabweichung	0,79	1,10	1,09	1,09
D-Wert-Signifikanz	0 Min:20 Min 7,67*	0 Min:40 Min 11,63*	0 Min:60 Min 10,80*	
D-Wert-Signifikanz	20 Min:40 Min 3,96*	20 Min:60 Min 3,13*		
D-Wert-Signifikanz	40 Min:60 Min -0,82			

*Signifikanzniveau: 1 %

Tabelle 2: Darstellung der Signifikanzmaße der progredienten mydriatischen Veränderung für die Demenz bei Alzheimer-Krankheit, gemischte Form.

Demenz bei Alzheimer-Krankheit, gemischte Form	Baseline	20 Minuten	40 Minuten	60 Minuten
Mittelwert	3,33	3,97	4,37	4,23
Standardabweichung	0,90	1,01	1,06	1,02
D-Wert-Signifikanz	0 Min:20 Min 4,62*	0 Min:40 Min 7,55*	0 Min:60 Min 6,51*	
D-Wert-Signifikanz	20 Min:40 2,93*	Min20 Min:60 Min 1,90		
D-Wert-Signifikanz	40 Min:60 Min -1,03			

*Signifikanzniveau: 1 %

Tabelle 3: Darstellung der Signifikanzmaße der progredienten mydriatischen Veränderung für die vaskuläre Demenz. Diese Demenzform stellte mit 3 signifikanten mydriatischen Effekten von der Baseline zur 20., 40. und 60. Min. die Demenzgruppe mit der geringsten Beeinträchtigung dar. Ebenso fielen hier die Signifikanzen am niedrigsten aus.

Vaskuläre Demenz	Baseline	20 Minuten	40 Minuten	60 Minuten
Mittelwert	3,30	4,02	4,29	4,20
Standardabweichung	0,83	1,13	1,11	1,16
D-Wert-Signifikanz	0 Min:20 Min 4,46*	0 Min:40 Min 6,19*	0 Min:60 Min 5,59*	
D-Wert-Signifikanz	20 Min:40 Min 1,73	20 Min:60 Min 1,13		
D-Wert-Signifikanz	40 Min:60 Min -0,60			

*Signifikanzniveau: 1 %

mittlung der Gruppenzentroide, anhand derer die Unterschiedlichkeiten der Gruppen als Distanzen auf der Diskriminanzachse lokalisiert werden konnten [37]. Die Diskriminanzanalyse bildete daher die Grundlage für die Berechnungen bei der euklidischen Distanz, die hier kurz erläutert werden soll.

Im Allgemeinen geht es bei der euklidischen Distanz um die Bestimmung von Ähnlichkeiten bzw. Unähnlichkeiten zwischen Untersuchungseinheiten – in unserem Fall also um die Messung der Abstände zwischen der Demenz bei Alzheimer-Krankheit mit spätem Beginn, der vaskulären Demenz und der Demenz bei Alzheimer-Krankheit, gemischte Form [38]. Bei der quadrierten euklidischen Distanz können die Differenzwerte der Gruppen bei der Berechnung der Distan-

zen durch Quadrierung und anschließende Aufsummierung noch stärker berücksichtigt werden. Wird die Summe der quadrierten Differenzwerte radiziert, so erhält man wiederum die euklidische Distanz [37, 39]. Vor diesem Hintergrund schien uns die euklidische Distanz ein adäquates empfindliches Maß zur Differenzierung des Rezeptortests beim demenziellen Syndrom zu sein.

■ Ergebnisse

Für die Patienten mit einer Demenz bei Alzheimer-Krankheit mit spätem Beginn konnte bei der Baseline-Untersuchung der größte Pupillendiameter gemessen werden, gefolgt von der Patientengruppe mit Demenz bei Alzheimer-Krankheit, ge-

Tabelle 4a: Gruppenzentroidmatrix der Diskriminanzanalyse – Darstellung der mittleren Diskriminanzwerte (Schwerpunkte) der Demenzgruppen je Messzeitpunkt (0, 20, 40, 60 Min.)

Gruppenzentroid in 2-dimensionalen diskriminanten Raum				
Gruppe 1	0,053	0,071	0,416	0,730
Gruppe 2	0,080	–0,153	0,416	0,730
Gruppe 3	–0,238	–0,016	0,416	0,730

Tabelle 4b: Darstellung der Unterschiede als Distanzen zwischen den Demenzgruppen zu den 4 Messzeitpunkten (0, 20, 40, 60) anhand der mittleren Diskriminanzwerte bzw. Schwerpunkte (Gruppenzentroiden). Unter Reihenfolge ist die Rangordnung der Gruppenzentroiden der Demenzgruppen je Messzeitpunkt angeführt

Euklidische Distanz	Gruppe A	Gruppe B	Gruppe C	Gruppe D	Reihenfolge
Param 1	0,053	0,071	0,416	0,730	D C B A
Param 2	0,080	–0,153	0,416	0,730	D C A B
Param 3	–0,238	–0,016	0,416	0,730	D C B A
Mittelwert	–0,035	–0,033	0,416	0,730	D C B A
SD	0,176	0,113	0,000	0,000	

SD: Standardabweichung

Tabelle 4c: Repräsentation der Signifikanzmaße der Unähnlichkeiten respektive Distanzabstände zwischen den Gruppen

	A:B	A:C	A:D
F-Wert	2771	17930	48476
	B:C	B:D	
F-Wert	16784	47213	
	C:D		
F-Wert	7888		

mischte Form. Der kleinste Durchmesser stellte sich bei der vaskulären Demenz ein. In Abbildung 1 kann eine progrediente Pupillenerweiterung über die 4 Messzeitpunkte bei allen 3 Demenzformen beobachtet werden, wobei sich ein maximaler mydriatischer Effekt in der 40. Minute einstellte (ANOVA, $df = 3$; $p < 0,05$).

Aufgrund der nachlassenden Wirkung von Tropicamid kam es zum letzten Messzeitpunkt (60. Minute) bei allen Gruppen wiederum zu einer Abnahme des Pupillendurchmessers.

Bei den im Anschluss berechneten multiplen Vergleichen zwischen den Messzeitpunkten (0, 20, 40, 60) innerhalb der einzelnen Demenzgruppen mittels Duncan-Test (Abb. 2) zeigten die Patienten mit Demenz bei Alzheimer-Krankheit mit spätem Beginn zu allen Zeitpunkten relativ zur Baseline den stärksten mydriatischen Effekt ($F(970,4) = 818,32$; $p < 0,01$), gefolgt von der Demenz bei Alzheimer-Krankheit, gemischte Form ($F(410,4) = 345,62$; $p < 0,01$) und der vaskulären Demenz ($F(350,4) = 256,43$; $p < 0,01$).

Ebenso konnten bei der Patientengruppe der Demenz bei Alzheimer-Krankheit mit spätem Beginn (D-Wert: 3,96; $p < 0,01$) und der Demenz bei Alzheimer-Krankheit, ge-

Tabelle 4d: Prozentuale Darstellung der quadrierten euklidischen Abstände zwischen den Gruppen im Mittel über alle Zeitpunkte

Mittel	D	C	BA	100,0	59,0	0,3	0,0
Param 1	D	C	BA	100,0	67,6	31,9	30,1
Param 2	D	C	A	100,0	67,6	32,9	8,8
Param 3	D	C	B	100,0	67,6	22,9	0,0

Ausgewiesen sind die prozentualen Distanzmaße je Zeitpunkt (0, 20, 40, 60)

Tabelle 4e: Distanzmatrix der euklidischen Distanz

	Gruppe A	Gruppe B	Gruppe C	Gruppe D
Gruppe A	0,000	0,107	0,273	0,449
Gruppe B	0,107	0,000	0,264	0,444
Gruppe C	0,273	0,264	0,000	0,181
Gruppe D	0,449	0,444	0,181	0,000

Tabelle 4f: Darstellung der Rangordnung der maximalen euklidischen Abstände zwischen den Gruppen im Mittel über alle Zeitpunkte

1	0,449	A:D
2	0,444	B:D
3	0,273	A:C
4	0,264	B:C
5	0,181	C:D
6	0,107	A:B

mischte Form (D-Wert: 2,93; $p < 0,01$), signifikante mydriatische Effekte von der 20. Min. zur 40. Min gefunden werden (Tab. 1–3).

Bei Betrachtung der pupillometrischen Veränderung von der 20. Min auf die 60. Min wurden lediglich bei der Demenz bei Alzheimer-Krankheit mit spätem Beginn signifikante Werte verzeichnet (D-Wert: 3,13; $p < 0,01$).

Im globalen Vergleich konnten zwischen den einzelnen Demenzgruppen mittels multivariater Varianzanalyse keine signifikanten Unterschiede gefunden werden (MANOVA, Wilks' Lambda: $\Lambda = 0,977$, $df = 8$; $p > 0,05$), sodass auch auf univariater Ebene keine Effekte zwischen den Gruppen zu erwarten waren.

Euklidische Distanz

Die Anwendung der euklidischen Distanz (Tab. 4) auf der Basis der in der Diskriminanzanalyse ermittelten Gruppenzentroiden verlangte eine annähernd gleiche Streuung in den Gruppen, welche aufgrund der Berechnungen von Box's M angenommen werden konnte ($F(20,166494) = 1,240$; $p > 0,05$).

Im Mittel über alle 4 Zeitpunkte hinweg (0, 20, 40, 60) vermochte die euklidische Distanz zu zeigen, dass sich die Demenz bei Alzheimer-Krankheit mit spätem Beginn und die vaskuläre Demenz signifikant voneinander unterscheiden ($F(3,16) = 17,930$; $p < 0,01$). Diese beiden Demenzgruppen wiesen zueinander die größten Distanzen auf und waren sich somit am unähnlichsten.

Eine weitere signifikante Differenzierung wurde zwischen der vaskulären Demenz und der Demenz bei Alzheimer-Krankheit, gemischte Form, beobachtet ($F(3,16) = 16,784$; $p < 0,01$).

Der Vergleich zwischen der gemischten Form und der Demenz bei Alzheimer-Krankheit mit spätem Beginn führte zu keinerlei signifikanten Unähnlichkeiten ($F(3,16) = 2,771$; $p > 0,01$; $p > 0,05$).

■ Diskussion

Sowohl bei der Demenz bei Alzheimer-Krankheit mit spätem Beginn, der Demenz bei Alzheimer-Krankheit, gemischte Form, und der vaskulären Demenz konnte nach topischer Applikation 0,01%igen Tropicamids (20., 40., 60. Min) ein signifikanter mydriatischer Effekt beobachtet werden, der in Minute 40 sein Maximum erreichte und sich danach aufgrund der nachlassenden Wirkung des Tropicamids wieder abschwächte. Auch wenn Patienten mit Demenz bei Alzheimer-Krankheit mit spätem Beginn den höchsten Ausgangswert bei der Baseline-Untersuchung aufwiesen, so konnten bei dieser Demenzform zu allen Zeitpunkten nach Applikation die stärksten Pupillendilatationswerte relativ zur Baseline gemessen werden.

Unser Hauptanliegen war es nun, mittels euklidischer Distanz eine signifikante Differenzialdiagnostik zwischen den oben genannten Demenzformen zu treffen. Im Gegensatz zur MANOVA erlaubte die euklidische Distanz in der Tat eine signifikante Differenzierung zwischen der Demenz bei Alzheimer-Krankheit mit spätem Beginn und der vaskulären Demenz sowie eine signifikante Abgrenzung der gemischten Form der Demenz bei Alzheimer-Krankheit von der vaskulären Demenz. Die Alzheimer-Demenz mit spätem Beginn und die vaskuläre Demenz waren sich insgesamt am unähnlichsten. Signifikante Unähnlichkeiten zwischen der Demenz bei Alzheimer-Krankheit mit spätem Beginn und der Demenz bei Alzheimer-Krankheit, gemischte Form, konnten nicht gefunden werden.

Ebenso wie Iijima et al. [20, 21] gelang es Grünberger et al. [1] nicht (statistische Analyse mittels Mann-Whitney-U-Test), bei Verwendung einer 0,01%igen Tropicamid-Lösung pupillometrisch eine Unterscheidung zwischen der Demenz bei Alzheimer-Krankheit mit spätem Beginn und der vaskulären Demenz zu erzielen. Auch Treloar et al. [32] und Higuchi et al. [31] konnten eine Demenz bei Alzheimer-Krankheit mit spätem Beginn von einer vaskulären Demenz respektive Multiinfarkt-Demenz mithilfe des 0,01%igen Tropicamid-Tests nicht unterscheiden. Weitere Versuche, die Alzheimer-Demenz mit spätem Beginn von einer frontotemporalen Demenz [40], einer progressiven supranukleären Paralyse [41] oder von Morbus Parkinson [42] abzugrenzen, blieben ebenso erfolglos. Infolge vermehrter Kritik [27, 28, 43, 44], wonach auch normale Patienten pupillometrisch hypersensitiv auf eine 0,01%ige Tropicamid-Lösung reagierten, verdünnten Iijima et al. [20] die ursprüngliche Tropicamid-Konzentration von 0,01 % auf 0,005 %. Unter der „neuen“ Bedingung einer 0,005%igen Tropicamid-Lösung konnten Iijima et al. erstmals eine signifikante Differenzierung zwischen der Demenz

bei Alzheimer-Krankheit mit spätem Beginn und der vaskulären Demenz vornehmen.

In der vorliegenden Studie konnten wir an einer Stichprobe von insgesamt 347 Demenz-Patienten mittels euklidischer Distanz zeigen, dass auch nach bewusstem Beibehalten der 0,01%igen Konzentration von Tropicamid der Rezeptortest nicht nur die Demenz bei Alzheimer-Krankheit mit spätem Beginn von der vaskulären Demenz, sondern auch die Demenz bei Alzheimer-Krankheit, gemischte Form von der vaskulären Demenz abzugrenzen vermag.

Indes bedarf es weiterer Nachforschungen bezüglich zugrunde liegender Risikofaktoren für eine hypersensitive Pupillenerweiterung bei Demenz-Patienten. Bisherige Arbeiten von Scinto et al. [45, 46] konzentrierten sich auf eine frühe Pathologie im Edinger-Westphal- (EW-) Kern sowie auf den Zusammenhang zwischen dem Apolipoprotein-E- $\epsilon 4$ -Allel (ApoE- $\epsilon 4$) und einer signifikanten mydriatischen Reaktion auf 0,01%iges Tropicamid bei Alzheimer-Patienten.

Laut Scinto et al. [45] ist der cholinerge Edinger-Westphal-Kern im Mittelhirn ein selektives Ziel frühzeitiger pathologischer Veränderungen (Neurofibrillendegeneration in Nervenzellen, vermehrte neuritische Plaques) bei der Alzheimer-Krankheit. Cholinerge Neuronenverluste im EW-Kern, welcher maßgeblich an der Kontrolle pupillärer Kontraktion beteiligt ist, könnten demnach für eine erhöhte hypersensitive Pupillenreaktion im 0,01%igen Tropicamid-Test verantwortlich sein.

Des Weiteren wurde das Apolipoprotein-E- $\epsilon 4$ -Allel (ApoE- $\epsilon 4$) als ein Risikofaktor für eine gesteigerte mydriatische Reaktion im Rezeptortest angenommen [31, 46]. Alzheimer-Patienten mit einem ApoE- $\epsilon 4$ -Allelstatus zeigten im Vergleich zu Patienten ohne $\epsilon 4$ -Allel eine größere Pupillendilatation im 0,01%igen Tropicamid-Test [47, 48]. Scinto et al. [22, 46] schlossen daraus, dass ein erhöhtes Risiko für Störungen des Gedächtnisses, der Aufmerksamkeit und der Sprache bei persistentem Auftreten einer signifikant hypersensitiven Reaktion auf 0,01 % Tropicamid bestünde und dass jenes Risiko umso höher sei bei Vorhandensein des ApoE- $\epsilon 4$ -Allelstatus. Das ApoE- $\epsilon 4$ -Allel wird mit einer Hyperphosphorylierung des Tau-Proteins und einer dadurch beeinträchtigten Stützfunktion des Zytoskeletts aufgrund einer verringerten Bindungsfähigkeit an Mikrotubuli assoziiert. In der Folge kommt es zu einer neuronalen Degeneration.

Dieser Mechanismus, ebenso mitverantwortlich für die frühen pathologischen Veränderungen im EW-Kern, führt schlussendlich zu einer Überempfindlichkeit auf 0,01%iges Tropicamid. Als weitere Ursache für eine gesteigerte pupilläre Empfindlichkeit auf Tropicamid führen Hou et al. [49] einen schweren Zellverlust noradrenerger Neurone im Locus coeruleus (LC) an. Wir folgen daher der Annahme von Grünberger et al. [1], dass der Tropicamid-Test als Test für das Ausmaß einer neuronalen Degeneration im cholinergen EW-Kern bzw. im noradrenergen Locus coeruleus gesehen werden kann.

Es bleibt jedoch auffällig, dass im Fokus der oben genannten Befunde zumeist Patienten mit einer Demenz bei Alzheimer-

Krankheit mit spätem Beginn stehen. Zurückzuführen ist dies sicherlich auf die Beschränkung der ersten Studien zum 0,01%igen Tropicamid-Test im Rahmen von Demenz-Erkrankungen auf Patienten mit einer Demenz vom Alzheimer-Typ mit spätem Beginn [19, 23], welche aufgrund der bei dieser Klientel gezeigten signifikanten Pupillendilatation weiterer Nachforschungen bedarf.

Bis heute ist eine eindeutige Diagnose von Demenz-Prozessen nur mittels neuropathologischer Untersuchungen im Rahmen von Autopsien oder Hirnbiopsien möglich [4]. Solange eindeutige Ursachen und Mechanismen für demenzielle Erkrankungen nicht hinreichend geklärt sind, sollte es das Ziel sein, eine möglichst frühe diagnostische Abklärung zu gewährleisten. Gelänge in den frühen Stadien eine Differenzialdiagnose des demenziellen Syndroms, so wäre es möglich, adäquate Behandlungsmethoden und Medikationen einzusetzen, die helfen könnten, den Krankheitsverlauf positiv zu beeinflussen.

Vor diesem Hintergrund war es unser Hauptanliegen, mittels der statistischen Methode der euklidischen Distanz zu zeigen, dass der 0,01%ige Tropicamid-Test als objektives, nicht-invasives pupillometrisches Verfahren zwischen Demenz bei Alzheimer-Krankheit mit spätem Beginn, vaskulärer Demenz und Demenz bei Alzheimer-Krankheit, gemischte Form, zu differenzieren vermag.

Es muss durchaus eingeräumt werden, dass es nach weiteren Untersuchungen bezüglich der Validität und Legitimität der euklidischen Distanz beim Rezeptortest verlangt. Dennoch konnten erste wichtige Schritte in Richtung einer frühen pupillometrischen Differenzialdiagnostik beim demenziellen Syndrom getan werden.

■ Relevanz für die Praxis

1. Die Differenzialdiagnose der Demenz gestaltet sich in der Praxis oftmals schwierig. Aufgrund des bekannten cholinergen Defizits der Alzheimer-Demenz sollten Patienten mit einer größeren Pupillendilatation nach Applikation einer 0,01%igen Tropicamid-Lösung reagieren.
2. Bei Alzheimer-Patienten konnte der größte Pupillendiameter gefolgt von der Gruppe der gemischten Demenzformen gemessen werden. Patienten mit vaskulärer Demenz wiesen den kleinsten Durchmesser auf.
3. Signifikante mydriatische Effekte zeigten sich nur bei den Patienten aus den Gruppen der Alzheimer- und der Mixtdemenz zwischen der 20. und 40. Minute. Es gelang jedoch im globalen Vergleich mittels multivariater Varianzanalyse nicht, einen signifikanten Unterschied zu dokumentieren.
4. Eine Differenzialdiagnose der Alzheimer-Demenz von der vaskulären Demenz gelang nur durch die Anwendung der euklidischen Distanz.
5. Die Pupillometrie als nichtinvasives, klinisches psychophysiologisches Diagnostikum ist ein wertvolles Hilfsmittel für die Differenzialdiagnostik demenzieller Erkrankungen.

■ Interessenkonflikt

Der korrespondierende Autor verneint einen Interessenkonflikt.

■ Danksagung

Die Autoren möchten Frau Mag. Elisabeth Grätzhofer für ihre wertvolle Unterstützung danken.

Literatur:

1. Grünberger J, Prause W, Frotter P, et al. The pupillary response test as a method to differentiate various types of dementia. *Neuropsychiatr* 2009; 23: 52–7.
2. Alf C, Bancher C, Benke T, et al. Konsensusstatement „Demenz“ der Österreichischen Alzheimer-Gesellschaft und der Österreichischen Alzheimer-Liga. *J Neurol Neurochir Psychiatr* 2004; 5: 6–13.
3. Dilling H, Mombour W, Schmidt MH (Hrsg). Internationale Klassifikation psychischer Störungen: ICD-10, Kapitel V (F). Klinisch-diagnostische Leitlinien. 6. Aufl. Huber, Bern, 2008.
4. Jellinger KA, Rösler N. Neuropathologie und biologische Marker degenerativer Demenzen. *Internist* 2000; 41: 524–37.
5. Blennow K, de Leon MJ, Zetterberg H. Alzheimer's disease. *Lancet* 2006; 368: 387–403.
6. Guo L, Duggan J, Cordeiro MF. Alzheimer's disease and retinal neurodegeneration. *Curr Alzheimer Res* 2010; 7: 3–14.
7. Ferri CP, Prince M, Brayne C, et al. Alzheimer's disease international. Global prevalence of dementia: a Delphi consensus study. *Lancet* 2005; 366: 2112–7.
8. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. Mini-mental state. *J Psychiatr Res* 1975; 12: 189–98.
9. Shulman K, Shedletsky R, Silver I. The challenge of time. Clock drawing and cognitive function in the elderly. *Int J Geriatr Psychiatry* 1986; 1: 135–40.
10. Grünberger J, Linzmayer L, Grünberger M, et al. Pupillometry in clinical psychophysiological diagnostics: methodology and proposals for application in psychiatry. *Isr J Psychiatry Relat Sci* 1992; 29: 100–13.
11. Berisha F, Fekke GT, Trempe CL, et al. Retinal abnormalities in early Alzheimer's disease. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2007; 48: 2285–9.
12. Iseri PK, Altinas O, Tokay T, et al. Relationship between cognitive impairment and retinal morphological and visual functional abnormalities in Alzheimer's disease. *J Neuroophthalmol* 2006; 26: 18–24.
13. Ning A, Cui JZ, To E, et al. Amyloid beta deposits lead to retinal degeneration in a mouse model of Alzheimer disease. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2008; 49: 513–4.
14. Paquet C, Boissonot M, Roger F, et al. Abnormal retinal thickness in patients with mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Neurosci Lett* 2007; 420: 97–99.
15. Parisi V, Restuccia R, Fattaposta F, et al. Morphological and functional retinal impairment in Alzheimer's disease patients. *Clin Neurophysiol* 2001; 112: 1860–7.
16. Grünberger J, Linzmayer L, Wittek R, et al. Factor analytic study and determination of rehabilitation of static and dynamic pupillometry in normal persons and psychopathologic groups. *Wien Med Wschr* 1987; 137: 135–9.
17. Grünberger J, Linzmayer L, Cepko H, et al. Pupillometrie im psychopharmakologischen Experiment. *Arzneimittelforsch* 1986; 36: 141–6.
18. Gross D, Witzleb E (Hrsg). Therapie über das Nervensystem, Objektivierung funktioneller Störungen mit physikalischen Messmethoden in Klinik und Praxis. Hippokrates, Stuttgart, 1971.
19. Scinto LFM, Daffner KR, Dressler D, et al. A potential noninvasive neurobiological test for Alzheimer's disease. *Science* 1994; 226: 1051–4.
20. Iijima A, Haida M, Ishikawa N, et al. Re-evaluation of tropicamide in the pupillary response test for Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging* 2003; 24: 789–96.
21. Iijima A, Haida M, Ishikawa N, et al. Assessment of the tropicamide concentration on pupillary response test for Alzheimer's disease. *EMBC* 2001; 1: 957–60.
22. Scinto LFM. Pupillary cholinergic hypersensitivity predicts cognitive decline in community dwelling elders. *Neurobiol Aging* 2008; 29: 222–30.
23. Grünberger J, Linzmayer L, Walter H, et al. Receptor test (pupillary dilatation after application of 0.01% tropicamide solution) and determination of central nervous activation (Fourier analysis of pupillary oscillations) in patients with Alzheimer's disease. *Neuropsychobiol* 1999; 40: 40–6.
24. Idiaquez J, Alvarez G, Villagra R, et al. Cholinergic supersensitivity of the iris in Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1994; 57: 1544–5.
25. Prettyman R, Bitsios P, Szabadi E. Altered pupillary size and darkness and light reflexes in Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1997; 62: 665–8.
26. Scinto LFM, Rentz DM, Potter H, et al. Pupil assay and Alzheimer's disease: a critical analysis. *Neurology* 1999; 52: 673–4.
27. Graff-Radford NR, Lin SC, Brazis PW, et al. Tropicamide eyedrops cannot be used for reliable diagnosis of Alzheimer's disease. *Mayo Clin Proc* 1997; 72: 495–504.
28. Growdon JH, Graefe K, Tennis M, et al. Pupil dilation to tropicamide is not specific for Alzheimer disease. *Arch Neurol* 1997; 54: 841–4.
29. Loupe DN, Newman NJ, Green RC, et al. Pupillary response to tropicamide in patients with Alzheimer's disease. *Ophthalmol* 1996; 103: 495–503.
30. Reitner A, Baumgartner I, Thuile C, et al. The mydriatic effect of tropicamide and its diagnostic use in Alzheimer's disease. *Vision Res* 1997; 37: 165–8.
31. Higuchi S, Matsushita S, Hasegawa Y, et al. Pupillary response test to tropicamide in Japanese patients with alcoholic dementia, Alzheimer's disease, and vascular dementia. *Exp Neurol* 1997; 144: 199–201.

32. Treloar AJ, Assin M, Macdonald AJ. Pupillary response to topical tropicamide as a marker for Alzheimer's disease. *Br J Clin Pharmacol* 1996; 41: 256–7.
33. Saß H, Wittchen HU, Zaudig M. Diagnostisches und Statistisches Manual Psychischer Störungen DSM-IV. 2. Aufl. Hogrefe, Göttingen, 1998.
34. Grünberger J. Pupillometrie in der klinisch-psychophysiologischen Diagnostik. 1. Aufl. Springer, Wien, 2003.
35. Fahrmeier L, Hamerle A, Tutz G (Hrsg). Multivariate statistische Verfahren. 2. Aufl. de Gruyter, Berlin, 1996.
36. Brosius F. SPSS 19. 1. Aufl. Springer, Heidelberg, 2011.
37. Backhaus K, Erichson B, Plinke W, et al. Multivariate Analysemethoden. 13. Aufl. Springer, Heidelberg, 2011.
38. Kubinger KD, Rasch D, Yanagida T. Statistik in der Psychologie: Vom Einführungskurs bis zur Dissertation. 1. Aufl. Hogrefe, Göttingen, 2011.
39. Sachs L, Hedderich J. Angewandte Statistik. 12. Aufl. Springer, Berlin, 2006.
40. Robles A, Tourino R, Gude F, et al. The tropicamide test in patients with dementia of Alzheimer type and frontotemporal dementia. *Funct Neurol* 1999; 14: 203–7.
41. Litvan I, FitzGibbon EJ. Can tropicamide eye drop response differentiate patients with progressive supranuclear palsy and Alzheimer's disease from healthy control subjects? *Neurol* 1996; 47: 1324–6.
42. Granholm E, Morris S, Galasko D, et al. Tropicamide effects on pupil size and pupillary light reflexes in Alzheimer's and Parkinson's disease. *Int J Psychophysiol* 2003; 47: 95–115.
43. FitzSimon JS, Waring SC, Kokmen E, et al. Response of the pupil to tropicamide is not a reliable test for Alzheimer disease. *Arch Neurol* 1997; 54: 155–9.
44. Kardouk RH. Drop the Alzheimer's drop test. *Neurol* 1998; 50: 588–91.
45. Scinto LFM, Wu CK, Firla KM, et al. Focal pathology in the Edinger-Westphal nucleus explains pupillary hypersensitivity in Alzheimer's disease. *Acta Neuropathol* 1999; 97: 557–64.
46. Scinto LFM. ApoE allelic variability influences pupil response to cholinergic challenge and cognitive impairment. *Genes Brain Behav* 2007; 6: 209–15.
47. Arai H, Terajima M, Nagakawa T, et al. Pupil dilation assay by tropicamide is modulated by apolipoprotein Eε4 allele dosage in Alzheimer's disease. *NeuroReport* 1996; 7: 918–20.
48. Matsushita S, Arai H, Hasegawa Y, et al. Apolipoprotein Eε4 allele and pupillary response to tropicamide in Alzheimer's disease and cognitively normal subjects. *Neurobiol Aging* 1996; 17: 187.
49. Hou RH, Samuels ER, Raisi M, et al. Why patients with Alzheimer's disease may show increased sensitivity to tropicamide eye drops: role of locus coeruleus. *Psychopharmacology* 2006; 184: 95–106.

Univ.-Prof. Dr. Josef Grünberger

Geboren 1930. Studium der Psychologie und Geschichte an der Universität Wien, Promotion 1955. Ausbildung zum Klinischen Psychologen an der psychiatrisch-neurologischen Universitätsklinik Wien. 1975–1995 Leiter der Abteilung für klinische Psychodiagnostik. Seit 1962 wissenschaftlicher Mitarbeiter am Anton-Proksch-Institut sowie am Ludwig-Boltzmann-Institut für Suchtforschung. 1979 Habilitation an der Universität Wien zum Thema „Psychodiagnostik des Alkoholkranken“. 1985 Universitätsprofessor.



Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere zeitschriftenübergreifende Datenbank

☒ [Bilddatenbank](#)

☒ [Artikeldatenbank](#)

☒ [Fallberichte](#)

e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

☒ [Bestellung e-Journal-Abo](#)

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

[Impressum](#)

[Disclaimers & Copyright](#)

[Datenschutzerklärung](#)