

Journal für

# Neurologie, Neurochirurgie und Psychiatrie

www.kup.at/  
JNeurolNeurochirPsychiatr

Zeitschrift für Erkrankungen des Nervensystems

**Lewy-Körper-Demenz und  
Parkinson-Demenz: aktuelle Konzepte  
und Perspektiven // Dementia with  
Lewy bodies and Parkinson  
disease-dementia: current concepts  
and perspectives**

Jellinger KA

*Journal für Neurologie*

*Neurochirurgie und Psychiatrie*

2021; 22 (4), 167-174

Homepage:

**www.kup.at/**

**JNeurolNeurochirPsychiatr**

Online-Datenbank  
mit Autoren-  
und Stichwortsuche

Indexed in  
EMBASE/Excerpta Medica/BIOBASE/SCOPUS

Krause & Pachernegg GmbH • Verlag für Medizin und Wirtschaft • A-3003 Gablitz

P.b.b. 02Z031117M,

Verlagsort: 3003 Gablitz, Linzerstraße 177A/21

Preis: EUR 10,-

# 76. Jahrestagung

Deutsche Gesellschaft für Neurochirurgie DGNC

Joint Meeting mit der Französischen  
Gesellschaft für Neurochirurgie



**2025**  
1.-4. Juni  
**HANNOVER**

[www.dgnc-kongress.de](http://www.dgnc-kongress.de)

Im Spannungsfeld zwischen  
Forschung und Patientenversorgung

**PROGRAMM JETZT ONLINE EINSEHEN!**



Deutsche  
Gesellschaft für  
Epileptologie



# 64. JAHRESTAGUNG

der Deutschen Gesellschaft für Epileptologie

**10.-13. Juni 2026**  
**Würzburg**



# Lewy-Körper-Demenz und Parkinson-Demenz: aktuelle Konzepte und Perspektiven

K. A. Jellinger

**Kurzfassung:** Lewy-Körper-Demenz (DLB) und Parkinson-Demenz (PDD) sind zwei verwandte kognitive Störungen ungeklärter Ätiologie aus dem Spektrum der Synukleinopathien, die zahlreiche gemeinsame klinische, genetische, neurochemische, pathophysiologische und morphologische Merkmale aufweisen. Ihre Diagnose beruht nach internationalem Konsens auf dem Zeitintervall zwischen dem Beginn motorischer und kognitiver Symptome: Bei DLB gehen letztere der Parkinsonsymptomatik mindestens 12 Monate voraus, während sich bei PDD die Demenz erst im Verlauf der ausgeprägten Parkinsonsymptome entwickelt (sog. Ein-Jahresregel).

Klinisch zeigen beide Formen kognitive und exekutive Funktionsstörungen bis Demenz, Parkinsonismus, visuelle Halluzinationen und fluktuierende Aufmerksamkeit, wobei REM-Schlafverhaltensstörungen, Parkinsonismus und Merkfähigkeitsstörungen bei PDD stärker ausgeprägt sind. Morphologisch bestehen ausgedehnte kortikale und subkortikale  $\alpha$ -Synuklein/Lewy-Körperläsionen sowie  $\beta$ -Amyloid- und Taupathologien mit stärkerer Intensität und Ausdehnung der Alzheimer-Pathologien bei DLB, was zu früherem Einsetzen und größerer Intensität kognitiver Störungen beitragen dürfte. Klinisch-pathologische und tierexperimentelle Studien gaben Einblicke in die Pathophysiologie von DLB/PDD, mit Hinweis auf Unterschiede in Struktur und Ausbreitungsmuster von  $\alpha$ -Synuklein als Ursache der Heterogenität beider Syndrome, die entweder als eigenständige Erkrankungen in einem  $\alpha$ -Synuklein-assoziierten Spektrum, als Phänotypen eines Krankheitskontinuums oder

als eigenständige neurodegenerative Erkrankungen aufgefasst werden. Trotz validierter Kriterien ist die klinische Diagnose schwierig, könnte aber durch Einsatz biologischer Marker verbessert werden.

Derzeit ist keine kausale oder krankheitsmodifizierende Therapie verfügbar. Die aktuelle Behandlung beider Formen umfasst Cholinesterasehemmer, L-Dopa, atypische Antipsychotika und nicht-pharmakologische Therapien, allerdings mit begrenztem Erfolg. Aktive und passive anti-Synuklein- oder Tau-Immunotherapien könnten neue Behandlungsaspekte bringen.

**Schlüsselwörter:** Lewy-Körper-Demenz; Parkinson-Demenz; Synukleinopathien; klinische Symptomatik; diagnostische Biomarker; Morphologie; Therapieoptionen

**Abstract: Dementia with Lewy bodies and Parkinson disease-dementia: current concepts and perspectives.** Dementia with Lewy bodies (DLB) and Parkinson disease-dementia (PDD) are two closely related major neurocognitive disorders with Lewy bodies of unknown etiology, showing notable overlap of clinical, genetic, neurochemical, pathophysiological and morphological features. According to international consensus, their diagnosis is based on an arbitrary distinction between the time of onset of motor and cognitive symptoms; in DLB cognitive deterioration precedes parkinsonism for at least 12 months, while in PDD, dementia develops in the course of well-established parkinsonism (the one-year rule).

Clinically, both syndromes show disorders of cognitive and executive functions/dementia, parkinsonism, visual hallucinations and fluctuating attention, REM sleep behavioral disorder, parkinsonism and memory disorders being more severe in PDD. Both are morphologically characterized by widespread  $\alpha$ -synuclein/Lewy body lesions associated with  $\beta$ -amyloid and tau pathologies, the latter being responsible for earlier onset and more severe cognitive deficits in DLB. Clinico-pathological and animal model studies have provided some insight into the pathophysiology of both DLB/PDD showing some differences in the molecular biology and spreading pattern of  $\alpha$ -synuclein strains leading to the heterogeneity of both syndromes that are currently considered either as the same illness in the spectrum of synucleinopathies, as phenotypes of a continuum of disorders or as two separate neurodegenerative disorders. Despite validated criteria the clinical diagnosis is difficult, but the diagnostic accuracy could be increased by use of biological markers.

To date, no disease-modifying therapies are available. Limited treatment options include cholinesterase inhibitors, levodopa, atypical antipsychotics, and non-pharmacological methods, however with limited success. Active and passive anti-synuclein or tau immunotherapies may open new aspects for future treatments. **J Neurol Neurochir Psychiatr 2021; 22 (4): 167–74.**

**Keywords:** dementia with Lewy bodies; Parkinson disease-dementia; synucleinopathies; clinical aspects; diagnostic biomarkers; morphology; treatment options

## ■ Einleitung

Die Demenz mit Lewy-Körpern (DLB) und Parkinson-Demenz (PDD) sind nach DSM-5 [1] zwei verwandte neurokognitive Erkrankungen unbekannter Ätiologie mit Lewy-Körpern aus der Krankheitsgruppe der  $\alpha$ -Synukleinopathien [2], deren nosologische Beziehungen trotz mannigfaltiger Ähnlichkeiten derzeit ungeklärt sind [3, 4]. Trotz umfassender Kriterien des 4. Konsensusberichts des DLB-Konsortiums [5] ist ihre Diagnose oft schwierig, da DLB, PDD und Alzheimer-Demenz (AD) zahlreiche Überlappungen aufweisen [6, 7].

Ihre Differenzierung beruht auf dem Zeitintervall zwischen dem Auftreten motorischer und kognitiver Symptome: Bei DLB tritt Demenz mindestens 12 Monate vor manifesten Parkinsonsymptomen auf [5], während sich bei PDD die kognitiven Störungen im Verlauf eines manifesten Parkinsonsyndroms entwickeln [8]. Diese willkürlichen Kriterien sind nur

begrenzt gültig, da bis zu 20 % autopsiegesicherter DLB-Fälle keine manifesten extrapyramidalen Symptome entwickeln, während PD-Patienten kognitive Defizite frühzeitig oder bereits vor dem Auftreten motorischer Symptome entwickeln [9].

Klinisch ähneln sich beide Formen mit Störungen exekutiver und kognitiver Funktionen, Parkinsonismus, visuellen Halluzinationen, fluktuierender Aufmerksamkeit sowie autonomen Störungen, doch geht die DLB mit geringerem Parkinsonismus, stärkeren kognitiven Defiziten und häufigeren visuellen Halluzinationen einher, während bei PDD REM-Schlaf-Verhaltensanomalien (RBD) und Merkfähigkeitsstörungen häufiger sind: Die kognitiven Störungen sind oft ähnlich, zeigen aber abweichende Verläufe [10, 11].

Morphologisch sind beide Entitäten durch eine variable Kombination von  $\alpha$ -Syn/Lewy- und AD-typischen Pathologien ( $\beta$ -Amyloid- und Tau-Ablagerungen; Amyloidangiopathie etc.) mit höhergradiger und ausgedehnterer AD-Pathologie bei DLB gekennzeichnet, die gemeinsam mit multiplen pathogenen Mechanismen zu früherem Auftreten und stärkeren kognitiven Störungen führen dürften [12]. Klinisch-patho-

Eingelangt am 12.07.2021, angenommen am 29.07.2021

Aus dem Institut für Klinische Neurobiologie Wien

**Korrespondenzadresse:** Univ.-Prof. Dr. Kurt Jellinger, Institut für klinische Neurobiologie, A-1150 Wien, Alberichgasse 5/13, E-mail: kurt.jellinger@univie.ac.at

**Tabelle 1:** Aktuelle diagnostische Kriterien für DLB und PDD (modifiziert nach [5])

	<b>DLB (fortschreitende Demenz)</b>	<b>PDD (späte Demenz)</b>
Klinische Kernsymptome	Fluktuierende Kognition und Aufmerksamkeit Rezidivierende visuelle Halluzinationen REM-Schlafverhaltensstörung (RBD) Ein oder mehrere Hauptsymptome von Parkinsonismus (Rigor, Bradykinesie, Burke-Tremor)	Ein oder mehrere Hauptsymptome von Parkinsonismus (Rigor, Bradykinesie, Tremor etc.) Kognitive Defizite in mindestens 2 von 4 Domänen (Aufmerksamkeit, verbales Gedächtnis etc.) Vorliegen mindestens eines Verhaltenssymptoms (Depression, Apathie, Angst)
Biomarker	Verminderte DAT-Bindung im Putamen Reduzierte kardiale MIBG-Bindung REM-Schlafstörung (Somnographischer Nachweis) Okzipitale Hypoperfusion im FDG-PET	Idem Idem Keine REM-Schlafstörung Keine okzipitale Hypoperfusion im FDG-PET

Legende: RBD – REM sleep behavior disorder; DAT – Dopamintransporter; MIBG – Metaiodobenzylguanidin (Szintigrafie)

logische, genetische und Tiermodellstudien ergaben wichtige Hinweise auf die Pathophysiologie von DLB/PDD, zeigten trotz mannigfaltiger Überlappungen auch Unterschiede in der biologischen Aktivität der  $\alpha$ -Synuklein- ( $\alpha$ Syn-) Arten und ihres Ausbreitungsmodus [13]. Darüber hinaus weist DLB ein spezifisches genetisches Profil mit genetischen Risikofaktoren gemeinsam mit PD und AD auf [14, 15].

Daraus ergab sich die Frage, ob es sich bei DLB und PDD um die gleiche Erkrankung [16], um Manifestationen eines  $\alpha$ Syn-assoziierten Krankheitskontinuums von inzidenteller Lewy-Körper- (LK-) Krankheit über PD ohne oder mit Demenz zu DLB und DLB/A [3] oder um verschiedene Erkrankungen mit gemeinsamen genetischen Faktoren für PD und AD [17] handelt. Sowohl DSM-5 als auch ICD-11 [18] empfehlen die Trennung von DLB und PDD aufgrund spezifischer Unterschiede in ihrem Pathomechanismus, doch weisen neuere Untersuchungen auf regionale Überlappungen multipler Pathologien und Verwandtschaft mit anderen Proteinopathien hin [19, 20].

### ■ Klinische Manifestationen und diagnostische Kriterien

Klinisch ist die DLB nach den revidierten Diagnosekriterien durch vier Kernsymptome gekennzeichnet: fluktuierende Aufmerksamkeit, Parkinsonismus (Rigor, Bradykinesie, Tremor), rezidivierende visuelle Halluzinationen, sowie REM-Schlaf-Verhaltensstörungen (RBD). Das Vorliegen von zumindest zwei oder mehreren dieser Symptome wird als ausreichend für die Diagnose einer wahrscheinlichen DLB angesprochen [5, 21] (Tabelle 1).

Clusteranalysen ergaben drei Gruppen: kognitiv-dominante (längerer Verlauf), neuropsychotische (späterer Krankheitsbeginn) und Parkinson-dominante Störungen (kürzeres Intervall zwischen Parkinsonismus- und Demenzentwicklung) [22]. Kognitive Störungen bei PD-Patienten sind häufiger beim akinetisch/rigiden Phänotyp und ähneln jenen bei DLB [10], doch zeigen sie bei DLB eine raschere Entwicklung mit stärkerer Ausprägung frontal bedingter Störungen [23, 24]. Optische Halluzinationen sind bei DLB häufiger als bei PDD (54–70 % gegenüber 45–60 %); sie treten bei DLB spontan, bei PDD meist als Folgen der L-Dopatherapie auf.

Die klinischen Überlappungen und Unterschiede zwischen DLB und PDD wurden kürzlich zusammengefasst [4, 25].

DLB gilt derzeit als zweithäufigste Demenzursache nach Alzheimer-Demenz; sie umfasst 4–5,2 % aller Demenzen mit einer Inzidenzrate von 3,5/100.000 Personen/Jahr, während PDD bis zu 75–95 % aller PD-Patienten mit einer Inzidenzrate von 3,5/100.000 Personen/Jahr und einer Prävalenz beider Syndrome von etwa 6 % betrifft [26].

Mittleres Alter bei Diagnose ist  $68,6 \pm 9,5$  Jahre; die mittlere Krankheitsdauer etwa 5–8 Jahre [27]. Die klinische Diagnose der DLB hat nach einer Meta-Analyse eine Sensibilität von 60,2 %, 93,8 % Spezifität und eine Genauigkeit von 79,7 %, wonach etwa 20 % der DLB-Diagnosen inkorrekt sind [28], während die klinische Diagnose der PD etwa 81 % Genauigkeit zeigt [29]. Die Aufnahme validierter Biomarker in die revidierten DLB-Kriterien könnte die diagnostische Spezifität erhöhen.

### ■ Genetik

DLB und PDD sind meist sporadische Erkrankungen, doch fanden verfügbare Studien Hinweise auf Beziehungen genetischer Faktoren bei DLB sowie bei PD, etwa zu Varianten von APOE  $\epsilon$ 4, SNCA, LRRK2, GBA, MAPT, H-1 und CTSC (kodiert Cathepsin B) sowie AD-assoziierten Genen (PSEN1, PSEN2, APP etc.) [7, 30], doch erscheint die DLB genetisch heterogen mit seltenen kausalen Mutationen und gemeinsamen Risikofaktoren, während jüngste Genomsequenzanalysen neue mit DLB assoziierte Genloci fanden [14]. Die genetischen Unterschiede zwischen DLB und PDD sind bisher nicht im Detail abgeklärt.

### ■ Diagnostische Biomarker

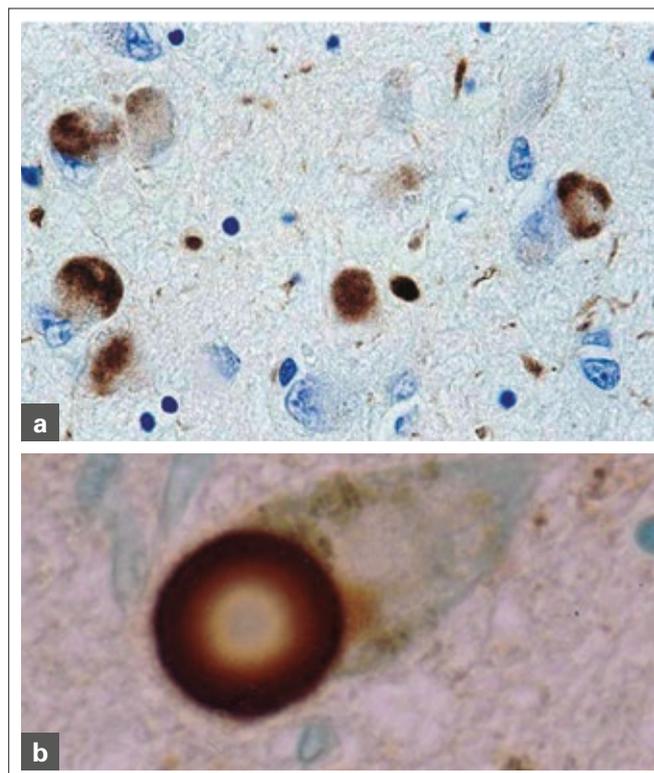
Multimodale bildgebende Verfahren haben die Ante-mortem-Diagnose von DLB und PDD verbessert [31]. PF-CIT-SPECT zeigte eine Reduktion der Bindung des Dopamintransporters bei beiden Entitäten, mit geringerer  $^{123}\text{I}$ -FP-CIT-Bindung bei PDD entsprechend der Schwere des Parkinsonismus [32], doch wurde auch bei autopsisch gesicherten DLB-Fällen eine signifikant erniedrigte striäre Bindung erhoben [33], wobei eine inverse Relation zwischen striärer Dopaminverfügbarkeit und relativem Hypermetabolismus in Basalganglien und limbischen Regionen besteht [34]. Kardiale Untersuchung mittels  $^{123}\text{I}$ -Metaiodobenzyl-Guanidin- (MIBG-) Szintigrafie als Marker postganglionärer sympathischer Innervation ergab eine reduzierte Aufnahme bei beiden Formen und hat damit

nur begrenzte differentialdiagnostische Bedeutung [35]. Das funktionelle MRI zeigte eine unterschiedliche Unterbrechung kortikaler Verbindungen bei DLB (vorwiegend parietal und okzipital) gegenüber PDD (vorwiegend frontal), wo auch ein Zusammenbruch funktioneller Verbindungen des mediodorsalen Thalamus zur Cingulumrinde besteht [36]. Das PDG-PET zeigte eine okzipitale Hypoperfusion bei DLB und PDD [37] sowie stärkeren Hypometabolismus im vorderen Cingulumkortex bei DLB. Der vesikuläre Acetylcholintransporter (VAcHT) zeigt eine stärkere Reduktion in neokortikalen, limbischen und Thalamusarealen bei DLB [38]. PET- und postmortale Studien ergaben bei beiden Formen ähnliche cholinerge Defizite und Neuronenverluste im NBM [39], jedoch Unterschiede in der Netzwerkfunktion zwischen cholinergem Nucleus basalis Meynert (NBM), Pallidum (GP) und kortikalen Regionen bzw. im Kortiko-NBM-Netzwerk [40].

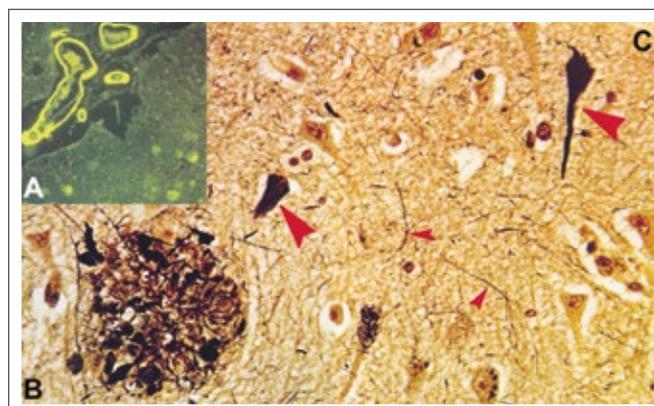
<sup>11</sup>C-PIB-PET und Tau-PET zeigten stärkere und ausgedehntere Ablagerungen von  $\beta$ -Amyloid (besonders in der Amygdala) und Tau bei DLB, die gemeinsam mit stärkerer Temporalatrophie auf die koexistente AD-Pathologie hinweisen [31, 41]. Das quantitative EEG zeigte Frequenzunterschiede zwischen DLB, PDD und AD [42] und die transkraniale Sonografie stärkere Hypoechogenizität der Substantia nigra bei DLB [43]. Untersuchungen von Biomarkern, etwa von  $\alpha$ Syn, in Liquor und Plasma bei DLB und PDD, ergaben unterschiedliche Ergebnisse, sodass sie von der American Academy of Neurology bisher nicht zur Differentialdiagnose empfohlen wurden [44].  $\alpha$ Syn-Oligomere sind bei PDD, aber nicht bei DLB erhöht [45, 46], Neurofilament-Leichtkettenproteine sind bei beiden Formen erhöht. Neuere Liquoruntersuchungen wiesen AD-bezogene Marker (A $\beta$ 42/40-Verhältnis, phosphoryliertes und Gesamt-Tau) häufiger in der DLB-Gruppe gegenüber PDD (40 % gegenüber 29 %) sowie niedrigere A $\beta$ 42/40-Relation bei DLB nach [47]. Daneben sollen unterschiedliche Werte von  $\alpha$ Syn-Gen-Transkripten im Blut bei DLB und PD bestehen, indem die Expression von SNCAtv3 bei früher DLB erniedrigt, bei früher PD jedoch erhöht war und damit ein Biomarker für frühzeitige DLB-Diagnose vorläge [48]. Neben Biopsien von Haut, Gastrointestinaltrakt, Submandibulardrüse mit Nachweis von neuronalem p- $\alpha$ Syn wird der „Real-time quaking-induced conversion“- (RT-QuIC-) Assay in Biopsiematerial und Liquor zum Nachweis von krankheitsspezifischer  $\alpha$ Syn im Nanobereich mit einer Sensibilität von 98 % und Spezifität von 100 % zur In-vivo-Diagnose von Synukleinopathien verwendet [49–51].

## ■ Neuropathologie

Die Morphologie beider Syndrome ist gekennzeichnet durch eine variable Kombination von Lewy- und Alzheimer-Pathologien mit diffuser Hirnatrophie und Depigmentierung der Substantia nigra (SN). Histologisch besteht eine ausgedehnte Ablagerung von posttranslational veränderten phosphorylierten  $\alpha$ Syn in Nervenzellen und Fortsätzen (Lewy-Körper und -Neuriten) mit unterschiedlichem Aufbau in Hirnrinde und Hirnstamm. Hirnstamm-LK haben einen azido- und argyrophilen Kern und einen blassen Hof aus radiären Fasern; kortikale LK sind runde oder nierenförmige Strukturen ohne Hof; beide sind mit  $\alpha$ Syn-Immunhistochemie nachweisbar (Abb. 1a, b). Daneben bestehen reichlich  $\beta$ -Amyloidablagerungen (Plaques



**Abbildung 1:** (a)  $\alpha$ -Synuklein-haltige Lewy-Körper und Lewy-Neuriten in der Frontalrinde.  $\alpha$ Syn-Antikörper x 300. (b) Lewy-Körper in Neuron der Substantia nigra mit  $\alpha$ -Synuklein-Ring.  $\alpha$ Syn-Antikörper x 300.



**Abbildung 2:** Wesentliche histopathologische Veränderungen bei M. Alzheimer. (A) Amyloidplaques in der oberflächlichen Hirnrinde und Amyloidangiopathie in meningealen und oberflächlichen Hirngefäßen (Kongorot). (B) Neuritische Plaques und dystrophe Neurite (Bodian). (C) Neurofibrillenveränderungen (große Pfeile) und Neuropilfäden (kleine Pfeile) in der Hirnrinde (Bodian).

und Amyloidangiopathie /CAA/) sowie Tau-positive Fibrillegenerationen (NFTs) in weiten Hirngebieten (Abb. 2). Zusätzliche AD-Pathologie findet sich in 66–70 % von DLB und in 52 % der PDD-Fälle [52]. Braak-NFT-Stadien und CAA zeigen eine positive Korrelation zur LB-Pathologie und sind bei DLB im allgemeinen stärker ausgeprägt [53]. Die Amyloidpathologie ist bei DLB häufiger als bei PDD [15], mit stärkerem Befall von Striatum und Amygdala [54, 55], aber auch häufigerem Taubefall des Striatums. Generell bestehen bei DLB höhere A $\beta$ -Phasen und neuritische Plaquescores im Kortex [29, 56], wobei eine negative Korrelation zwischen Rindendicke und Taupathologie, jedoch weniger mit A $\beta$ - und  $\alpha$ Syn-Läsionen besteht [57].

**Tabelle 2:** Vorläufige neuropathologische Kriterien für DLB und PDD

Läsionstyp	DLB	PDD
LK/ $\alpha$ Syn-Pathologie	Beide zeigen eine Kombination fortgeschrittener LK (LB-Braak-Stadium 5–6) mit variabler Ausdehnung und Schweregrad von AD-Pathologie ( $A\beta$ -Stadien 3–4 und Braak-NFT-Stadien 5–6)	
$A\beta$ -Beladung	Stärker und ausgedehnter im Kortex und Striatum (Pallidum)	Weniger schwer und ausgedehnt, selten Befall des Globus pallidus
Tau-Beladung	Stärker und ausgedehnter (vorwiegend medialer Temporalkortex)	Geringer und weniger ausgedehnt in Kortex und Striatum
LK im Kortex	Stärker in Temporal- u. Parietalrinde, Hippokampus	Geringer; diffus oder fokal
$\alpha$ Syn im Hippokampus	CA1 u. CA2 stärker betroffen	CA2 u. CA3 stärker betroffen
SN: Neuronenverlust	Vorwiegend dorsolateral	Schwerer vorwiegend in medioventraler SNC
Pedunculopontines: cholinergischer Zellverlust	Negativ	Bei halluzinierenden Patienten positiv
5-HT1-Rezeptorbindungsichte im Kortex	Höher	Niedriger

Legende: LK – Lewy-Körper; DLB (dementia with Lewy bodies) – Lewy Lewy-Körper-Demenz; PDD (Parkinson disease dementia) – Parkinson-Demenz; SNC – Substantia nigra pars compacta; RBD – REM sleep behavior disorder; DAT – Dopamintransporter; MIBG – Metaiodbenzylguanidin (Szintigrafie); NFT – Neurofibrillendegeneration (neurofibrillary tangles)

Digitale Messungen ergaben bei DLB + AD höhere kortikale Amyloidbelastung als bei DLB – AD und enge Beziehungen zwischen regionaler Tau-Pathologie und kognitiven Störungen. Die  $A\beta$ -Pathologie ging mit kognitiver Beeinträchtigung, Tau-Pathologie mit seltenerem Parkinsonismus einher [58], während beide gemeinsam mit  $\alpha$ Syn-Pathologie zum Fortschreiten der Demenz führen. Die gegenseitige Beeinflussung von Phospho- $\alpha$ Syn, Tau und  $A\beta$ , die zur Anhäufung und Ablagerung dieser pathologischen Proteine führt, stellt offenbar die Ursache der überlappenden Pathologien bei PDD, DLB und AD dar [59], doch sind die dazu führenden Mechanismen noch unklar.

Weitere Unterschiede zwischen DLB und PDD sind geringerer Neuronenausfall mit unterschiedlicher Topografie in der SN (stärkere Schädigung posterolateraler Teile bei DLB gegenüber ventrolateralen bei PDD), stärkere und häufigere LK-Beladung von Temporal-, Parietalrinde und Hippokampus-Areal CA2/3 [4], während das Gedächtnis stark mit dem Sektor CA1 korreliert [60]. PDD zeigt erhebliche Schädigung des lateralen dopaminergen Systems in Frontal-, Parietal- und Temporalrinde [61], sowie signifikante Reduktion noradrenerger Marker in weiten Hirnregionen [62].

Die Serotonin-1-Rezeptorbindungsichte im Kortex ist bei DLB signifikant höher als bei PDD [63], während die kompensatorische Hyperinnervation basaler cholinergischer Vorderhirnkerne mit zunehmender AD-Pathologie abnimmt [39]. Daneben finden sich bei DLB intrazelluläre Einschlüsse von TDP-43 (transactive response DNA-binding protein 43), ein Merkmal der Frontotemporallappendemenz (FTLD), die nicht nur häufig bei AD sowie im alternden Gehirn, sondern auch bei DLB in einer Häufigkeit von 0–56 % auftritt, sich aber durch frühen Befall limbischer Strukturen von der FTLD unterscheidet [64]. Die TDP-43-Pathologie bewirkt stärkere kognitive Einbußen und Hippokampusatrophie gegenüber jenen ohne diese Zusatzpathologie [65].

Neuere Untersuchungen betrafen zerebrovaskuläre Läsionen, insbesondere CAA bei DLB und PDD. Mikrovaskuläre Läsio-

nen fanden sich bei 94 % von PDD-Patienten, CAA in 58 % von DLB ohne AD und in 85 % von DLB + AD, jedoch bei rund 70 % von PDD [66]. Eine rezente Vergleichsuntersuchung von 68 Autopsiefällen ergab eine signifikant häufigere und stärkere CAA bei DLB als bei PDD ( $p = 0,003$  bzw.  $0,009$ ) mit schwerstem CAA-Befall von Okzipital- und Parietalrinde [67]. Dies wies auf eine rasche Krankheitsprogression bei DLB sowie die enge Beziehung zwischen CAA und kognitivem Abbau als Ausdruck einer stärker ausgeprägten AD-Kopathologie hin [68]. Eine eigene Untersuchung von 110 PDD- und 60 DLB-Autopsiefällen mit annähernd gleichem Todesalter (80,2 bzw. 83,9 Jahre) und ähnlichen terminalen MMSE-Werten (Mittel 11,2 bzw. 12,5) ergab eine signifikant kürzere Krankheitsdauer bei DLB (Mittel 6,7 bzw. 9,2 Jahre). DLB-Patienten zeigten signifikant höhere Braak-LB-Werte (Mittel 5,1 bzw. 4,2), Thal  $A\beta$ -Phasen (4,1 bzw. 3,0) sowie Braak-NFT-Stadien (5,1 bzw. 4,4) sowie signifikant häufigere (91 gegenüber 50 %) und schwerere Grade von CAA (Mittel 2,3 bzw. 0,72) mit Vorzugsbefall der Okzipitallappen. Darüber hinaus unterschied stärkerer  $A\beta$ -Befall des Striatums DLB von PDD. Braak NFT-Stadien, CAA und niedrigere Thal  $A\beta$ -Phasen korrelierten positiv mit der LK-Pathologie ( $p < 0,05$ ). Die Überlebensanalyse zeigte eine schlechtere Prognose der DLB in direktem Zusammenhang mit erhöhten Tau-Stadien und stärker ausgeprägter CAA [69]. Allerdings ist die CAA bisher nicht in den revidierten Diagnostikerkriterien der DLB enthalten.

Derzeit ist die neuropathologische Diagnose von PDD und DLB ohne Kenntnis klinischer Daten infolge der Heterogenität beider Entitäten schwierig, doch sind in Tabelle 2 vorläufige morphologische Kriterien enthalten, die eine Validierung durch umfassende klinisch-pathologische Untersuchungen verlangen.

## ■ Pathogenetische Überlegungen

Die klinisch-pathologischen Merkmale von DLB, PDD und anderen Synukleinopathien sind höchst variabel und heterogen, obwohl bisher eine einheitliche kaudorostrale Ausbrei-

tung der Lewy-Pathologie (LP) mit Beginn in Hirnstamm und Olfaktoriussystem aufgefasst wurde, die allerdings nicht mit der Ausbreitung der  $\alpha$ Syn-Pathologie übereinstimmt [70].

Bisher standen fünf Stadiensysteme für Lewy-Syndrome im Gebrauch, die auf einer semiquantitativen Erfassung beruhen: je eines für PD [71] und für DLB [5] sowie revidierte Richtlinien [72–74]. Die McKeith-Kriterien unterscheiden:

1. Hirnstamm-prädominanten Typ entsprechend der klassischen PD mit geringer Demenzentwicklung,
2. limbischen oder Übergangstyp (DLB) kombiniert mit AD-Pathologie,
3. diffuse neokortikale DLB (Braak-Lewy-Stadien 5 & 6) mit schwerer Demenz.

Sie unterscheiden sich von den Braak-Kriterien, indem sie nicht die kaudorostale Progression postulieren, da es Fälle mit schwerer kortikaler LP ohne oder mit nur minimalem Hirnstammbefall gibt [75]. Ferner gibt es DLB-Fälle, bei denen sich das Parkinsonsyndrom erst 2 Jahre nach dem Beginn kognitiver Symptome entwickelt [76]. Eine Vergleichsuntersuchung von je 200 Autopsiefällen von DLB und AD ergab bei Übergangsformen und diffuser DLB ohne Taupathologie eine diagnostische Sensibilität von 87 bzw. 96 %, bei DLB mit Taupathologie von nur 48 %. Die Demenzentwicklung bei DLB ohne Taupathologie war länger (> 6 Jahre), bei DLB mit Taupathologie wesentlich kürzer (2–3,7 Jahre) [77]. Eine rezente Multicenterstudie auf dichotomer Basis („vorhanden“/„fehlend“) unter Einbeziehung der Varianten mit ausschließlichem Befall der Amygdala bzw. des Olfaktoriussystems postuliert neue LP-Konsensuskriterien (LPC), die gute Übereinstimmung und die Klassifizierung aller Fälle in bestimmte Kategorien ergab [78].

Die molekularen Mechanismen der LP sind heute weitgehend aufgeklärt: Die Aggregation des fehlgefalteten  $\alpha$ Syn erfolgt in zwei Phasen, beginnend mit der Ansammlung löslicher Monomere über intermediäre Oligomere und Übergang in unlösliche Filamente, wobei sie – ähnlich anderen Proteinen (Tau, A $\beta$ ) – post-translationalen Vorgängen (Azetylierung, Nitrierung, Oxydation, Phosphorylierung usw.) unterliegen [7, 79]. Die Induktion der Fibrillierung der  $\alpha$ Syn-Aggregate dürfte durch einen „prionenähnlichen“ Prozess von Neuron zu Neuron erfolgen. Die transzelluläre Propagierung von Proteinaggregaten als Motor der Progression der Neurodegeneration bei Proteinopathien wird heute als wesentlich für die Pathogenese von PDD und DLB angenommen [80, 81]. Es wird vermutet, dass bestimmte Formen („strains“) von  $\alpha$ Syn für die Propagierung und unterschiedliche regionale Verteilung der Läsionen verantwortlich sind, wonach verschiedene Typen von  $\alpha$ Syn-Aggregaten zu unterschiedlichen Erkrankungen führen [13, 82]. Jüngste Untersuchungen ergaben verschiedene Funktionsveränderungen in zahlreichen Zelltypen bei LB-Erkrankungen, wobei PDD und DLB unterschiedliche Störungen der RNA-Aufspaltungsmechanismen sowie verschiedene molekulare Signaturen im vorderen Cingulum aufwiesen. Die wesentlichsten Unterschiede zwischen den LB-Erkrankungen sind erhebliche Abwärtsregulierungen von Genen und molekularen Verläufen, die auf eine Hierarchie zunehmender Störungen exzitatorischer Neurone und Glia entsprechend PD < PDD < DLB hinweisen [83].

## ■ Therapieoptionen

Derzeit sind keine kausalen oder krankheitsmodifizierenden Therapien für DLB oder PDD verfügbar; sie beschränken sich auf die Behandlung der wichtigsten Störungen [84]. Cholinesterasehemmer (Rivastigmin, Donepezil) sowie der NDMA-Rezeptorantagonist Memantin zur Behandlung kognitiver Störungen zeigen mäßigen Effekt, der jedoch etwas besser als bei AD ist. Rivastigmin, weniger Donepezil und Memantin, zeigten höheres Risiko von Nebenwirkungen bei DLB. Für motorische Symptome zeigt L-Dopa etwas stärkere Wirkung bei PD gegenüber DLB (65–70 gegenüber 32–50 %); es wird allgemein gut vertragen [85]. Das Antikonvulsivum Zonisamid, ein Benzioxazolderivat, als Adjuvans zu L-Dopa führte zu deutlicher Besserung motorischer Symptome [86], während Dopaminagonisten, wie Pramipexol und Ropinirol, bei DLB zu höheren Risiken neuropsychiatrischer Symptome und Schlafstörungen führen.

Zur Behandlung neuropsychiatrischer Symptome sollen klassische Antipsychotika wegen der Gefahr schwerer Nebenwirkungen vermieden werden. Es empfehlen sich atypische Antipsychotika wie Quetiapin sowie Clozapin, das weniger Parkinsonismus auslöst. Zur Behandlung der REM-Schlafverhaltensstörung wird Clozapin/Melatonin verwendet. Häufig auftretende Depressionen werden mit SSRIs behandelt; über Elektroschockbehandlung liegen kaum Erfahrungen vor. Zur Behandlung der orthostatischen Störungen werden Kortisonpräparate, Midodrin, ein  $\alpha$ 1-Rezeptoragonist, sowie Doxidopa (das zu Noradrenalin konvertiert) empfohlen. Bei gastrointestinalen Störungen empfiehlt sich Domperidon, ein peripherer Dopaminblocker, für urogenitale Störungen der  $\beta$ 3-Adrenozeptor-Agonist Mirabegron.

Nicht-pharmakologische Interventionen umfassen tiefe Hirnstimulation (THS) bei refraktärem Parkinsonismus, Fluktuationen oder Dyskinesie, während THS des cholinergen NBM keine wesentliche Besserung kognitiver Defizite erbrachte [87]. Daneben wird die direkte transkranielle Elektrostimulation diskutiert [88, 89]. Vorläufige Phase-I-Studien spezifischer aktiver anti- $\alpha$ Syn-Immunotherapie (etwa AFFITOPE, PRX002 u.a.) eröffnen neue Behandlungsmöglichkeiten, sind aber derzeit noch in klinischer Untersuchung [90–92], während  $\alpha$ Syn-reduzierende und neuroprotektive Substanzen (Ambroxol, E2027) noch klinischer Erprobung bedürfen [93].

## ■ Zusammenfassung und Ausblick

DLB und PDD sind zwei neurokognitive Erkrankungen ungeklärter Ätiologie mit ähnlichen genetischen, klinischen, morphologischen und pathogenetischen Merkmalen, für die derzeit keine kausalen Therapien verfügbar sind. Bislang wurde keine eindeutige Abgrenzung beider Syndrome außer dem willkürlichen Zeitpunkt im Auftreten kognitiver und motorischer Störungen (Ein-Jahresregelung) erzielt und das jüngste Movement Disorder Society- (MDS) Panel stufte DLB mit Parkinsonismus als „DLB-Subtyp der PD“ ein [94], was auf Kritik stieß.

Trotz validierter Kriterien für DLB und PDD ist die Diagnose in 20–50 % der Fälle unkorrekt und die Spezifität liegt unter

60 %. Die Abgrenzung beider Formen wurde durch neuere bildgebende Verfahren, Biomarker und postmortale Befunde verbessert, die bei DLB neben der dominanten  $\alpha$ Syn-/LK-Pathologie ausgeprägtere AD-typische Läsionen zeigten. Die derzeit verfügbaren Daten zeigen, dass sich das topografische Ausbreitungsmuster der LK- sowie der AD-Pathologie bei DLB von dem der PDD unterscheidet, was neben divergierenden  $\alpha$ Syn-Formen auf pathogenetische Unterschiede zwischen beiden Phänotypen mit Nähe der DLB (DLB + AD) zur AD hinweist. Somit dürften DLB und PDD zwei Phänotypen entlang des LK-Kontinuums mit pathologischen und genetischen Überlappungen darstellen, das von inzidenteller LK-Krankheit über PD ohne kognitive Störungen > PDD > DLB > DLB + AD bis zur AD reicht, obwohl DLB nicht immer mit Parkinsonismus beginnt oder zu DLB/AD fortschreitet. Innerhalb dieses Spektrums besteht eine hohe Variabilität der klinisch-morphologischen Merkmale wie auch komplexe Interaktionen verschiedener pathogenetischer Faktoren. Darüber hinaus teilen beide genetische Risikofaktoren mit PD sowie AD.

Kausale Therapien sind derzeit nicht verfügbar; symptomatische und Begleitmethoden können vorübergehende Besserung bringen. Eine weitere Abklärung der Beziehungen zwischen DLB und PDD samt besserer Kenntnis gemeinsamer genetischer und pathogenetischer molekularer Abläufe, die zur klinischen Manifestation beider Prozesse führen, ist als Grundlage für sichere Diagnostik, künftige präventive und künftige Behandlungsmöglichkeiten dringend erforderlich.

## ■ Interessenkonflikt / Ethik

Das Manuskript steht bei keiner anderen Zeitschrift unter Review. Es bestehen im Zusammenhang mit dieser Publikation keine Interessenkonflikte, insbesondere nicht mit einem der genannten Präparate. Da diese Arbeit auf bereits veröffentlichter Literatur basiert, waren keine neuen Studien am Menschen oder Tier notwendig.

## ■ Danksagung

Der Autor dankt Herrn Dr. Erich Mitter-Ferstl für administrative und grafische Unterstützung.

## Literatur:

- American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5th Ed. (DSM-5). American Psychiatric Association, Arlington, VA, 2013.
- Spillantini MG, Goedert M. The alpha-synucleinopathies: Parkinson's disease, dementia with Lewy bodies, and multiple system atrophy. *Ann N Y Acad Sci* 2000; 920: 16–27.
- Jellinger KA, Korczyn AD. Are dementia with Lewy bodies and Parkinson's disease dementia the same disease? *BMC Med* 2018; 16: 34.
- Jellinger KA. Dementia with Lewy bodies and Parkinson's disease-dementia: current concepts and controversies. *J Neural Transm (Vienna)* 2018; 125: 615–50.
- McKeith IG, Boeve BF, Dickson DW, Halliday G, Taylor JP, Weintraub D, et al. Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies: Fourth consensus report of the DLB Consortium. *Neurology* 2017; 89: 88–100.
- Haider A, Spurling BC, Sánchez-Manso JC. Lewy Body Dementia StatPearls [Internet]. StatPearls Publishing, Treasure Island (FL), 2021. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482441/>
- Outeiro TF, Koss DJ, Erskine D, Walker L, Kurzawa-Akanbi M, Burn D, et al. Dementia with Lewy bodies: an update and outlook. *Mol Neurodegener* 2019; 14: 5.
- Goetz CG, Emre M, Dubois B. Parkinson's disease dementia: definitions, guidelines, and research perspectives in diagnosis. *Ann Neurol* 2008; 64 (Suppl 2): S81–92.
- Brown EG, Tanner CM. Impaired cognition and the risk of Parkinson disease: Trouble in mind. *JAMA Neurol* 2017; 74: 1398–400.
- Aldridge GM, Birnschein A, Denburg NL, Narayanan NS. Parkinson's disease dementia and dementia with Lewy bodies have similar neuropsychological profiles. *Front Neurol* 2018; 9: 123.
- Smirnov DS, Galasko D, Edland SD, Filoteo JV, Hansen LA, Salmon DP. Cognitive decline profiles differ in Parkinson disease dementia and dementia with Lewy bodies. *Neurology* 2020; 94: e2076–e2087.
- García-Esparcia P, Lopez-Gonzalez I, Grau-Rivera O, García-Garrido MF, Konetti A, Llorens F, et al. Dementia with Lewy bodies: molecular pathology in the frontal cortex in typical and rapidly progressive forms. *Front Neurol* 2017; 8: 89.
- Holec SAM, Woerman AL. Evidence of distinct alpha-synuclein strains underlying disease heterogeneity. *Acta Neuropathol* 2021; 142: 73–86.
- Chia R, Sabir MS, Bandres-Ciga S, Saez-Atienzar S, Reynolds RH, Gustavsson E, et al. Genome sequencing analysis identifies new loci associated with Lewy body dementia and provides insights into its genetic architecture. *Nat Genet* 2021; 53: 294–303.
- Hansen D, Ling H, Lashley T, Holton JL, Warner TT. Review: Clinical, neuropathological and genetic features of Lewy body dementias. *Neuropathol Appl Neurobiol* 2019; 45: 635–54.
- Friedman JH. Dementia with Lewy bodies and Parkinson's disease dementia become the same disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2018; 46 (Suppl 1): S6–S9.
- Walton RL, Soto-Ortolaza AI, Murray ME, Lorenzo-Betancor O, Ogaki K, Heckman MG, et al. TREM2 p.R47H substitution is not associated with dementia with Lewy bodies. *Neurol Genet* 2016; 2: e85.
- Fung KW, Xu J, Bodenreider O. The new International Classification of Diseases 11th edition: a comparative analysis with ICD-10 and ICD-10-CM. *J Am Med Inform Assoc* 2020; 27: 738–46.
- Foguem C, Manckoundia P. Lewy body disease: Clinical and pathological „overlap syndrome“ between synucleinopathies (Parkinson disease) and tauopathies (Alzheimer disease). *Curr Neurol Neurosci Rep* 2018; 18: 24.

## ■ Funding

Diese Arbeit wurde finanziell unterstützt vom Verein zur Förderung der Forschung auf dem Gebiete der experimentellen Neurologie, Wien.

## ■ Relevanz für die Praxis

- Lewy-Körper-Demenz und Parkinson-Demenz sind zwei neurokognitive Syndrome unklarer Ätiologie aus dem Krankheitsspektrum der  $\alpha$ -Synukleinopathien, die genetische, klinische, morphologische und pathogenetische Gemeinsamkeiten, aber auch Unterschiede aufweisen.
- Klinisch sind beide durch eine Kombination von Parkinsonismus (Rigor, Hypokinese, Tremor), kognitive Störungen, optische Halluzinationen und Schlafstörungen gekennzeichnet. Ihre Diagnose gründet sich derzeit auf der Zeit zwischen Auftreten motorischer und kognitiver Störungen (Ein-Jahresregel), doch könnte ihre diagnostische Genauigkeit durch moderne Biomarker (bildgebende Verfahren, Liquor- und Plasmamarker) verbessert werden.
- Morphologisch weisen beide Formen eine variable Kombination von LK- und AD-Pathologie mit deren stärkerer Ausprägung bei DLB auf, die zu früherem Auftreten stärkerer kognitiver Störungen und beschleunigtem Krankheitsverlauf führt.
- Eine kausale Therapie beider Formen, die als Phänotypen eines Erkrankungskontinuums (Lewy-Körperprozesse) aufgefasst werden, ist derzeit nicht verfügbar, doch können symptomatische pharmakologische und nicht-medikamentöse Verfahren vorübergehende Besserung bringen.

## Univ.-Prof. Dr. med. Kurt A. Jellinger



Geboren 1931. Medizinstudium in Wien, 1957–1976 Neurologisches Institut der Universität Wien, 1976–1997 Vorstand der Neurologischen Abteilung des KH Wien-Lainz, 1977–2002 Leiter des Ludwig-Boltzmann-Instituts für Klinische Neurobiologie; 1998–2002 Gastprofessor an den Universitäten Innsbruck und Graz, seit 2002 Leiter des Instituts für Klinische Neurobiologie Wien.

1990–1992 Präsident der Österreichischen Gesellschaft für Neurologie & Psychiatrie, 1981–1984 Vice President der International Society of Neuropathology; 1994–1998 Präsident der Österreichischen Gesellschaft für Neuropathologie; Ehrenmitglied zahlreicher in- und ausländischer wissenschaftlicher Gesellschaften.

Forschungsschwerpunkte: Neuropathologie, neurodegenerative und Altersprozesse des ZNS, Mb. Parkinson, Mb. Alzheimer, vaskuläre Demenzen.

20. Colom-Cadena M, Grau-Rivera O, Planellas L, Cerquera C, Morenas E, Helgueta S, et al. Regional overlap of pathologies in Lewy body disorders. *J Neuropathol Exp Neurol* 2017; 76: 216–24.
21. Thomas AJ, Donaghy P, Roberts G, Colloby SJ, Barnett NA, Petrides G, et al. Diagnostic accuracy of dopaminergic imaging in prodromal dementia with Lewy bodies. *Psychol Med* 2019; 49: 396–402.
22. Morenas-Rodriguez E, Sala I, Subirana A, Pascual-Goni E, Sanchez-Saudinos MB, Alcolea D, et al. Clinical subtypes of dementia with Lewy bodies based on the initial clinical presentation. *J Alzheimers Dis* 2018; 64: 505–13.
23. Kramberger MG, Auestad B, Garcia-Platace S, Abdelnour C, Olmo JG, Walker Z, et al. Long-term cognitive decline in dementia with Lewy bodies in a large multicenter, international cohort. *J Alzheimers Dis* 2017; 57: 787–95.
24. Lee JE, Park HJ, Park B, Song SK, Sohn YH, Lee JD, Lee PH. A comparative analysis of cognitive profiles and white-matter alterations using voxel-based diffusion tensor imaging between patients with Parkinson's disease dementia and dementia with Lewy bodies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2010; 81: 320–6.
25. Milán-Tomás Á, Fernández-Matarrubia M, Rodríguez-Oroz MC. Lewy body dementias: a coin with two sides? *Behav Sci* 2021; 11: 94.
26. Kane JPM, Surendranathan A, Bentley A, Barker SAH, Taylor JP, Thomas AJ, et al. Clinical prevalence of Lewy body dementia. *Alzheimers Res Ther* 2018; 10: 19.
27. Savica R, Grossardt BR, Bower JH, Ahlskog JE, Boeve BF, Graff-Radford J, Rocca WA, Mielke MM. Survival and causes of death among people with clinically diagnosed synucleinopathies with parkinsonism: a population-based study. *JAMA Neurol* 2017; 74: 839–46.
28. Rizzo G, Arcuti S, Copetti M, Alesandria M, Savica R, Fontana A, Liguori R, Logroscino G. Accuracy of clinical diagnosis of dementia with Lewy bodies: a systematic review and meta-analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2018; 89: 358–66.
29. Ruffmann C, Calboli FC, Bravi I, Gveric D, Curry LK, de Smith A, et al. Cortical Lewy bodies and Abeta burden are associated with prevalence and timing of dementia in Lewy body diseases. *Neuropathol Appl Neurobiol* 2016; 42: 436–50.
30. Blauwendraat C, Reed X, Krohn L, Heilbron K, Bandres-Ciga S, Tan M, et al. Genetic modifiers of risk and age at onset in GBA associated Parkinson's disease and Lewy body dementia. *Brain* 2020; 143: 234–48.
31. Yousaf T, Dervenoulas G, Valkimadi PE, Politis M. FALSCH 2018 – Neuroimaging in Lewy body dementia. *J Neurol* 2019; 266: 1–26.
32. Gomperts SN, Marquie M, Locascio JJ, Bayer S, Johnson KA, Growdon JH. PET radioligands reveal the basis of dementia in Parkinson's disease and dementia with Lewy bodies. *Neurodegener Dis* 2016; 16: 118–24.
33. Oliveira FPM, Walker Z, Walker RWH, Attems J, Castanheira JC, Silva Á, Oliveira C, Vaz S, Silva M, Costa DC. (123I)-FP-CIT SPECT in dementia with Lewy bodies, Parkinson's disease and Alzheimer's disease: a new quantitative analysis of autopsy confirmed cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2021, Feb 4; jnnp-2020-324606. doi: 10.1136/jnnp-2020-324606 [Online ahead of print].
34. Huber M, Beyer L, Prix C, Schönecker S, Palleis C, Rauchmann BS, et al. Metabolic correlates of dopaminergic loss in dementia with Lewy bodies. *Mov Disord* 2020; 35: 595–605.
35. Komatsu J, Samuraki M, Nakajima K, Arai H, Arai T, Asada T, et al. (123I)-MIBG myocardial scintigraphy for the diagnosis of DLB: a multicentre 3-year follow-up study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2018; 89: 1167–73.
36. Owens-Walton C, Jakabek D, Power BD, Walterfang M, Hall S, van Westen D, Looi JCL, Shaw M, Hansson O. Structural and functional neuroimaging changes associated with cognitive impairment and dementia in Parkinson's disease. *Psychiatry Res Neuroimaging* 2021; 312: 111273.
37. Wolters EE, van de Beek M, Ossenkoppele R, Golla SSV, Verfaillie SCJ, Coomans EM, et al. Tau PET and relative cerebral blood flow in dementia with Lewy bodies: A PET study. *Neuroimage Clin* 2020; 28: 102504.
38. Nejad-Davaran S, Koeppe RA, Albin RL, Frey KA, Muller M, Bohnen NI. Quantification of brain cholinergic denervation in dementia with Lewy bodies using PET imaging with [(18)F]-FE0BV. *Mol Psychiatry* 2019; 24: 322–7.
39. Alexandris AS, Walker L, Liu AKL, McAleese KE, Johnson M, Pearce RKB, Gentleman SM, Attems J. FALSCH 2019 – Cholinergic deficits and galaninergic hyperinnervation of the nucleus basalis of Meynert in Alzheimer's disease and Lewy body disorders. *Neuropathol Appl Neurobiol* 2020; 46: 264–78.
40. Oswal A, Gratwicke J, Akram H, Jahanshahi M, Zaborszky L, Brown P, et al. Cortical connectivity of the nucleus basalis of Meynert in Parkinson's disease and Lewy body dementias. *Brain* 2021; 144: 781–8.
41. Donaghy PC, Firbank MJ, Thomas AJ, Lloyd J, Petrides G, Barnett N, Olsen K, O'Brien JT. Clinical and imaging correlates of amyloid deposition in dementia with Lewy bodies. *Mov Disord* 2018; 33: 1130–8.
42. Garn H, Coronel C, Waser M, Caravias G, Ransmayr G. Differential diagnosis between patients with probable Alzheimer's disease, Parkinson's disease dementia, or dementia with Lewy bodies and frontotemporal dementia, behavioral variant, using quantitative electroencephalographic features. *J Neural Transm (Vienna)* 2017; 124: 569–81.
43. Favaretto S, Walter U, Baracchini C, Pompanin S, Busse C, Zorzi G, Ermani M, Cagnin A. Accuracy of transcranial brain parenchyma sonography in the diagnosis of dementia with Lewy bodies. *Eur J Neurol* 2016; 23: 1322–8.
44. Andersson M, Zetterberg H, Minthon L, Blennow K, Londo E. The cognitive profile and CSF biomarkers in dementia with Lewy bodies and Parkinson's disease dementia. *Int J Geriatr Psychiatry* 2011; 26: 100–5.
45. Stüendl A, Kunadt M, Kruse N, Bartels C, Moebius W, Danzer KM, Mollenhauer B, Schneider A. Induction of alpha-synuclein aggregate formation by CSF exosomes from patients with Parkinson's disease and dementia with Lewy bodies. *Brain* 2016; 139: 481–94.
46. Simonsen AH, Kuiperij B, El-Agnaf OM, Engelborghs S, Herukka SK, Parnetti L, et al. The utility of alpha-synuclein as biofluid marker in neurodegenerative diseases: a systematic review of the literature. *Biomark Med* 2016; 10: 19–34.
47. Bellomo G, Paolini Paoletti F, Chipi E, Petricciuolo M, Simoni S, Tambasco N, Parnetti L. A/T(N) profile in cerebrospinal fluid of Parkinson's disease with/without cognitive impairment and dementia with Lewy bodies. *Diagnostics (Basel)* 2020; 10: 1015.
48. Marsal-García L, Urbizu A, Arnaldo L, Campdelacreu J, Vilas D, Ispierito L, et al. Expression levels of an alpha-synuclein transcript in blood may distinguish between early dementia with Lewy bodies and Parkinson's disease. *Int J Mol Sci* 2021; 22: 725.
49. Donadio V, Wang Z, Incensi A, Rizzo G, Filecchia E, Vacchiano V, et al. In vivo diagnosis of synucleinopathies: a comparative study of skin biopsy and RT-QuIC. *Neurology* 2021; 96: e2513–e2524.
50. Andréasson M, Svenningsson P. Update on alpha-synuclein-based biomarker approaches in the skin, submandibular gland, gastrointestinal tract, and biofluids. *Curr Opin Neurol* 2021; 34: 572–7.
51. Bargac C, Wang W, Gunzler SA, LeFevre A, Wang Z, Lerner AJ, et al. Streamlined alpha-synuclein RT-QuIC assay for various biopspecimens in Parkinson's disease and dementia with Lewy bodies. *Acta Neuropathol Commun* 2021; 9: 62.
52. Chin KS, Yassi N, Churilov L, Masters CL, Watson R. Prevalence and clinical associations of tau in Lewy body dementias: A systematic review and meta-analysis. *Parkinsonism Relat Disord* 2020; 80: 184–93.
53. Irwin DJ, White MT, Toledo JB, Xie SX, Robinson JL, Van Deerlin V, et al. Neuro-pathologic substrates of Parkinson disease dementia. *Ann Neurol* 2012; 72: 587–98.
54. Jellinger KA, Attems J. Does striatal pathology distinguish Parkinson disease with dementia and dementia with Lewy bodies? *Acta Neuropathol (Berl)* 2006; 112: 253–60.
55. Halliday GM, Song YJ, Harding AJ. Striatal beta-amyloid in dementia with Lewy bodies but not Parkinson's disease. *J Neural Transm* 2011; 118: 713–9.
56. Hepp DH, Vergoossen DL, Huisman E, Lemstra AW, Berendse HW, Rozemuller AJ, et al. Distribution and load of amyloid-beta pathology in Parkinson's disease and dementia with Lewy bodies. *J Neuropathol Exp Neurol* 2016; 75: 936–45.
57. Spotorno N, Coughlin DG, Olm CA, Wolk D, Vaishnavi SN, Shaw LM, et al. Tau pathology associates with in vivo cortical thinning in Lewy body disorders. *Ann Clin Transl Neurol* 2020; 7: 2342–55.
58. Ferreira D, Przybelski SA, Lesnick TG, Lemstra AW, Londo E, Blanc F, et al. Beta-amyloid and tau biomarkers and clinical phenotype in dementia with Lewy bodies. *Neurology* 2020; 95: e3257–e3268.
59. Coughlin D, Xie SX, Liang M, Williams A, Peterson C, Weintraub D, et al. Cognitive and pathological influences of tau pathology in Lewy body disorders. *Ann Neurol* 2019; 85: 259–71.
60. Adamowicz DH, Roy S, Salmon DP, Galasko DR, Hansen LA, Masliah E, Gage FH. Hippocampal alpha-synuclein in dementia with Lewy bodies contributes to memory impairment and is consistent with spread of pathology. *J Neurosci* 2017; 37: 1675–84.
61. Sasikumar S, Strafella AP. Imaging mild cognitive impairment and dementia in Parkinson's disease. *Front Neurol* 2020; 11: 47.
62. Buddhala C, Loftin SK, Kuley BM, Cairns NJ, Campbell MC, Perlmutter JS, et al. Dopaminergic, serotonergic, and noradrenergic deficits in Parkinson's disease. *Ann Clin Transl Neurol* 2015; 2: 949–59.
63. Francis PT, Perry EK. Cholinergic and other neurotransmitter mechanisms in Parkinson's disease, Parkinson's disease dementia, and dementia with Lewy bodies. *Mov Disord* 2007; 22 (Suppl 17): S351–7.
64. McAleese KE, Walker L, Erskine D, Thomas AJ, McKeith IG, Attems J. TDP-43 pathology in Alzheimer's disease, dementia with Lewy bodies and ageing. *Brain Pathol* 2017; 27: 472–9.
65. Josephs KA, Whitwell JL, Weigand SD, Murray ME, Tosakulwong N, Liesinger AM, et al. TDP-43 is a key player in the clinical features associated with Alzheimer's disease. *Acta Neuropathol* 2014; 127: 811–24.
66. Jellinger KA. The neuropathologic substrate of Parkinson disease dementia. *Neuropathol Appl Neurobiol* 2010; 119: 151–3.
67. Hansen D, Ling H, Lashley T, Foley JA, Strand C, Eid TM, Holton JL, Warner TT. Novel clinicopathological characteristics differentiate dementia with Lewy bodies from Parkinson's disease dementia. *Neuropathol Appl Neurobiol* 2021; 47: 143–56.
68. Smith C, Malek N, Grosset K, Cullen B, Gentleman S, Grosset DG. Neuropathology of dementia in patients with Parkinson's disease: a systematic review of autopsy studies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2019; 90: 1234–43.
69. Jellinger KA. Significance of cerebral amyloid angiopathy and other co-morbidities in Lewy body diseases. *J Neural Transm (Vienna)* 2021; 128: 687–99.
70. Alafuzoff I, Ince PG, Arzberger T, Al-Sarraj S, Bell J, Bodi I, et al. Staging/typing of Lewy body related alpha-synuclein pathology: a study of the BrainNet Europe Consortium. *Acta Neuropathol* 2009; 117: 635–52.
71. Braak H, Bohl JR, Muller CM, Rub U, de Vos RA, Del Tredici K. Stanley Fahn Lecture 2005: The staging procedure for the inclusion body pathology associated with sporadic Parkinson's disease reconsidered. *Mov Disord* 2006; 21: 2042–51.
72. Beach TG, Adler CH, Lue L, Sue LI, Bachalakuri J, Henry-Watson J, et al. Arizona Parkinson's Disease Consortium. Unified staging system for Lewy body disorders: correlation with nigrostriatal degeneration, cognitive impairment and motor dysfunction. *Acta Neuropathol* 2009; 117: 613–34.
73. Zaccari J, Brayne C, McKeith I, Matthews F, Ince PG. Patterns and stages of alpha-synucleinopathy: Relevance in a population-based cohort. *Neurology* 2008; 70: 1042–8.
74. Uchihara T. An order in Lewy body disorders: Retrograde degeneration in hyperbranching axons as a fundamental structural template accounting for focal/multifocal Lewy body disease. *Neuropathology* 2017; 37: 129–49.
75. Jellinger KA. Is Braak staging valid for all types of Parkinson's disease? *J Neural Transm (Vienna)* 2019; 126: 423–31.
76. Ferman TJ, Boeve BF, Smith GE, Lin SC, Silber MH, Pedraza O, et al. Inclusion of RBD improves the diagnostic classification of dementia with Lewy bodies. *Neurology* 2011; 77: 875–82.
77. Ferman TJ, Aoki N, Boeve BF, Aakre JA, Kantarci K, Graff-Radford J, et al. Subtypes of dementia with Lewy bodies are associated with alpha-synuclein and tau distribution. *Neurology* 2020; 95: e155–e165.
78. Attems J, Toledo JB, Walker L, Gelpi E, Gentleman S, Halliday G, et al. Neuro-pathological consensus criteria for the evaluation of Lewy pathology in post-mortem brains: a multi-centre study. *Acta Neuropathol* 2021; 141: 159–72.
79. de Oliveira FF, Miraldo MC, de Castro-Neto EF, de Almeida SS, Mats SLA, Bertolucci PHF, Naffah-Mazzacoratti MDG. Associations of neuropsychiatric features with cerebrospinal fluid biomarkers of amyloidogenesis and neurodegeneration in dementia with Lewy bodies compared with Alzheimer's disease and cognitively healthy people. *J Alzheimers Dis* 2021; 81: 1295–309.
80. Braak H, Del Tredici K. Neuropathological staging of brain pathology in sporadic Parkinson's disease: Separating the wheat from the chaff. *J Parkinsons Dis* 2017; 7: S73–S87.

81. Goedert M, Jakes R, Spillantini MG. The synucleinopathies: twenty years on. *J Parkinsons Dis* 2017; 7: S51–S69.
82. Peng C, Gathagan RJ, Covell DJ, Medellin C, Stieber A, Robinson JL, et al. Cellular milieu imparts distinct pathological alpha-synuclein strains in alpha-synucleinopathies. *Nature* 2018; 557: 558–63.
83. Feleke R, Reynolds RH, Smith AM, Tilley B, Taliun SAG, Hardy J, et al. Cross-platform transcriptional profiling identifies common and distinct molecular pathologies in Lewy body diseases. *Acta Neuropathol* 2021; 142: 449–74.
84. Taylor JP, McKeith IG, Burn DJ, Boeve BF, Weintraub D, Bamford C, et al. New evidence on the management of Lewy body dementia. *Lancet Neurol* 2020; 19: 157–69.
85. Meng YH, Wang PP, Song YX, Wang JH. Cholinesterase inhibitors and memantine for Parkinson's disease dementia and Lewy body dementia: A meta-analysis. *Exp Ther Med* 2019; 17: 1611–24.
86. Panza F, Lozupone M, Watling M, Imbimbo BP. Pharmacological management of dementia with Lewy bodies with a focus on zonisamide for treating parkinsonism. *Expert Opin Pharmacother* 2021; 22: 325–37.
87. Maltête D, Wallon D, Bourilhon J, Lefaucheur R, Danaïla T, Thobois S, et al. Nucleus basalis of Meynert stimulation for Lewy body dementia: a phase I randomized clinical trial. *Neurology* 2021; 96: e684–e697.
88. Aarsland D, Creese B, Politis M, Chaudhuri KR, Ffytche DH, Weintraub D, Ballard C. Cognitive decline in Parkinson disease. *Nat Rev Neurol* 2017; 13: 217–31.
89. Brundin P, Dave KD, Kordower JH. Therapeutic approaches to target alpha-synuclein pathology. *Exp Neurol* 2017; 298: 225–35.
90. Poewe W, Volc D, Seppi K, Medori R, Lühns P, Kutzelnigg A, et al. Safety and tolerability of active immunotherapy targeting alpha-synuclein with PD03A in patients with early Parkinson's disease: a randomized, placebo-controlled, phase I study. *J Parkinsons Dis* 2021; 11: 1079–89.
91. Teng JS, Ooi YY, Chye SM, Ling APK, Koh RY. Immunotherapies for Parkinson's disease: Progression of Clinical Development. *CNS Neurol Disord Drug Targets* 2021, May 26. doi: 10.2174/1871527320666210526160926 [Online ahead of print].
92. Shin J, Kim HJ, Jeon B. Immunotherapy targeting neurodegenerative proteinopathies: alpha-synucleinopathies and tauopathies. *J Mov Disord* 2020; 13: 11–9.
93. Aarsland D, Batzu L, Halliday GM, Geurtsen GJ, Ballard C, Ray Chaudhuri K, et al. Parkinson disease-associated cognitive impairment. *Nat Rev Dis Primers* 2021; 7: 47.
94. Postuma RB, Berg D. The new diagnostic criteria for Parkinson's disease. *Int Rev Neurobiol* 2017; 132: 55–78.

# 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](#)