



Früherkennung demenzieller Erkrankungen

Neueste Forschungsergebnisse zur Diagnostik von
Demenzen

Dr. phil. Dipl.-Psychologin Sonja Jost

Sektion für Gerontopsychiatrische Forschung der Psychiatrischen Universitätsklinik Heidelberg

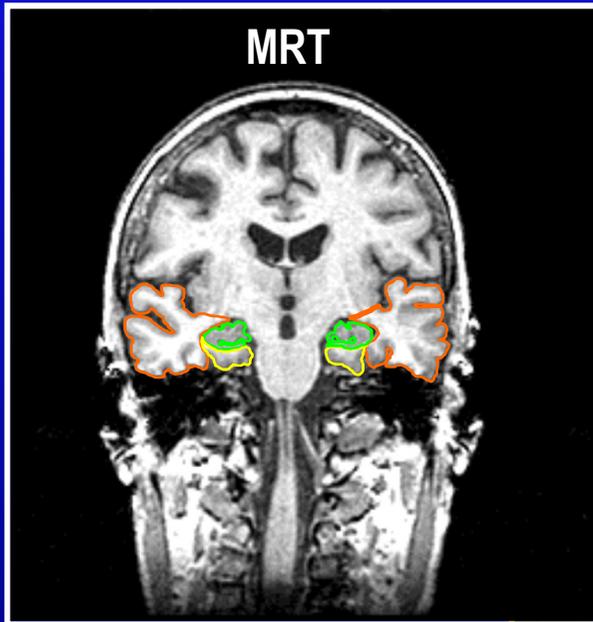
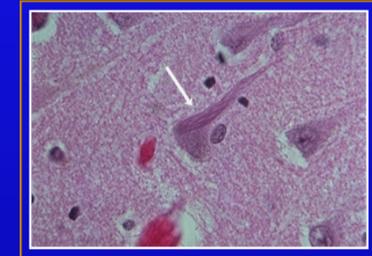
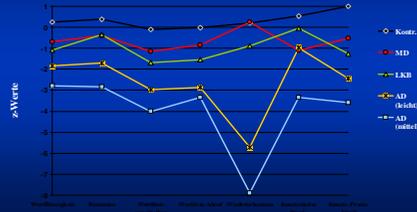
Leiter der Sektion: Prof. Dr. Johannes Schröder

Die europäische Gesamtprävalenz demenzieller Erkrankungen in der Altersgruppe ab 65 Jahren wird auf 7% geschätzt und steigt mit dem Lebensalter quasi-exponentiell an (Bickel, 2005).

In der BRD leiden aktuell ca. 800.000 bis 900.000 Menschen an einer Demenz mittleren bis schweren Ausmaßes, unter Berücksichtigung leicht Erkrankter sind es ca. 1,5 Mio (Möller et al., 2009).

Bausteindiagnose Alzheimer-Demenz (AD)

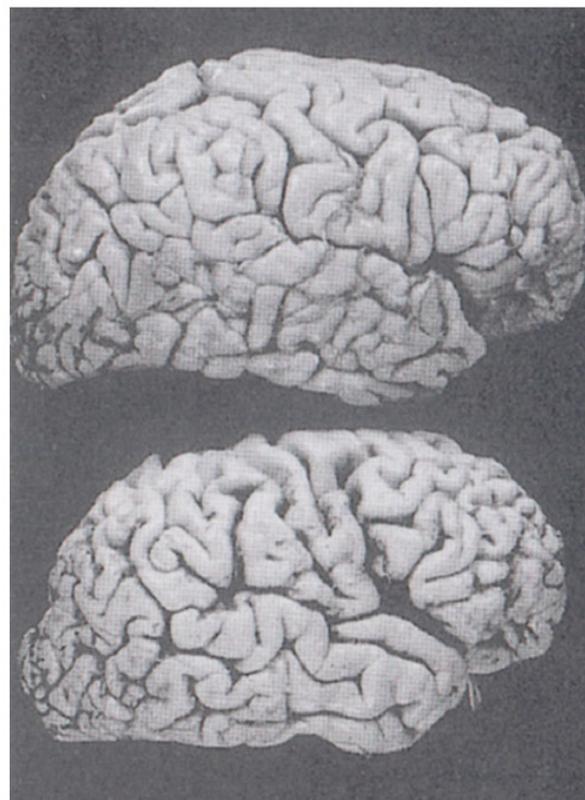
Klinik + Neuropsychologie



Molekularbiologische
Marker:
 β - Amyloid
Tau-Protein



Schrumpfung des Gehirns



Normales Gehirn

Alzheimer Gehirn

S3-Leitlinien „Demenzen“

- Verabschiedet November 2009 (www.dgppn.de)
- AD als Kontinuummerkrankung mit 3 Phasen
 1. Präklinische AD
 2. AD-assoziierte leichte kognitive Beeinträchtigung
 3. Das klinisch apparente demenzielle Syndrom bei vorliegender AD

Die präklinische AD

- Vorstadium, das alleine durch nachweisbare Veränderungen der Biomarker charakterisiert ist, ohne Nachweis kognitiver Symptome.
- Faktoren: Alter, Apolipoprotein $\epsilon 4$, Erniedrigung von β -Amyloid, Anstieg von Tau-Protein, Träger von autosomal-dominanten Mutationen (APP)
- Jack (2011): Als Biomarker sollten β -Amyloid1-42, synaptische Dysfunktion im PET und hirnstrukturelle Veränderungen im MRT sowie Tau-Protein zur Darstellung des Zellverlustes herangezogen werden.

AD-assozierte leichte kognitive Beeinträchtigung

- Nicht jede LKB konvertiert: 10-20% pro Jahr (Albert et al., 2011)
- Biomarker plus Auffälligkeiten in der Neuropsychologie: Gedächtnis, abstraktes Denken
- Keine Einschränkungen der Alltagsbewältigung

Klinisch apparente AD

Manifeste Erkrankung

Diagnosekriterien der Demenzen nach ICD-10

F0 Organische, einschließlich symptomatischer psychischer Störungen

F00 Demenz bei Alzheimer-Krankheit

F00.0 mit frühem Beginn

F00.1 mit spätem Beginn

F00.2 atypische oder gemischte Form

F00.9 nicht näher bezeichnet

F01 vaskuläre Demenz

F02 Demenz bei andernorts klassifizierten Krankheiten

F02.0 Demenz bei Pick-Krankheit

F02.1 Demenz bei Creutzfeld-Jacob-Krankheit

F02.2 Demenz bei Huntington-Krankheit

F02.3 Demenz bei Parkinson-Krankheit

F02.4 Demenz bei HIV

F06 Sonstige psychische Störung aufgrund einer Schädigung oder Funktionsstörung des Gehirns oder einer körperlichen Krankheit

F06.7 leichte kognitive Störung

Differentialdiagnose

- Depression (F03)
- Delir (F05)
- Intelligenzminderung (F07)

Diagnosekriterien einer Demenz vom Alzheimer Typ nach ICD-10

- Beeinträchtigung des Gedächtnisses und der intellektuellen Fähigkeiten
- Persönlichkeitsveränderungen:
Verslechterung von emotionaler Kontrolle, Sozialverhalten, Antrieb und Motivation
- Beeinträchtigung des alltäglichen Lebens
- Keine Bewusstseinsstrübung
- Dauer von mehr als 6 Monaten

Diagnosekriterien einer Alzheimer Demenz nach DSM-IV

1. Vorliegen einer Demenz
2. Schleichender Beginn mit langsamer Verschlechterung
3. Fehlen klinischer Hinweise, die auf eine andere Hirnerkrankung hinweisen, welche eine Demenz verursachen können (Normal-Druck-Hydrozephalus, Vitamin-B12-Mangel, Neurosyphilis, subdurales Hämatom)
4. Fehlen eines plötzlichen apoplektischen Beginns oder neurologischer Herdzeichen

Notwendige Untersuchungen

- Ausführliches Anamnesegespräch mit Fremdanamnese
- körperlicher Befund
- psychopathologischer Befund
- neuropsychologischer Befund
- Labordiagnostik
- Bildgebung
 - Liquorpunktion

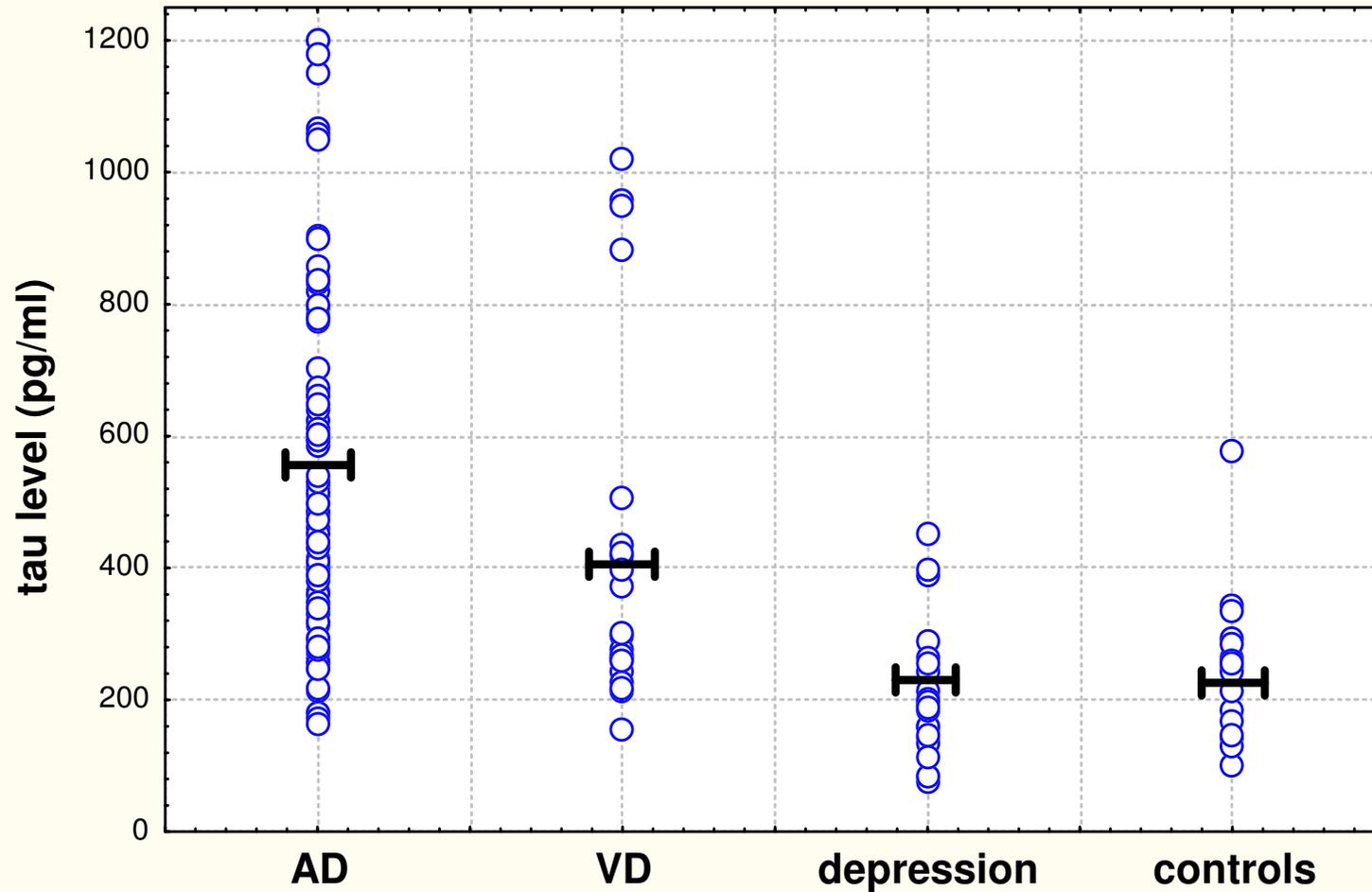
Labor

- Blutbild, Elektrolyte, Natrium, Kalium, Kalzium, Blutzucker, TSH, Blutsenkung oder CRP, GOT, γ -GT, Kreatinin, Harnstoff, Vitamin-B-12
- Evtl. Differentialblutbild, Phosphat, HbA1C, Homozystein, freies T3, T4, Schilddrüsenantikörper, Kortisol, Parathormon, Zöruplasmin, Borrelienserologie, Blei, Quecksilber, Kupfer, Syphilis- und HIV-Serologie, Drogenscreening, Folsäure, Apolipoprotein E

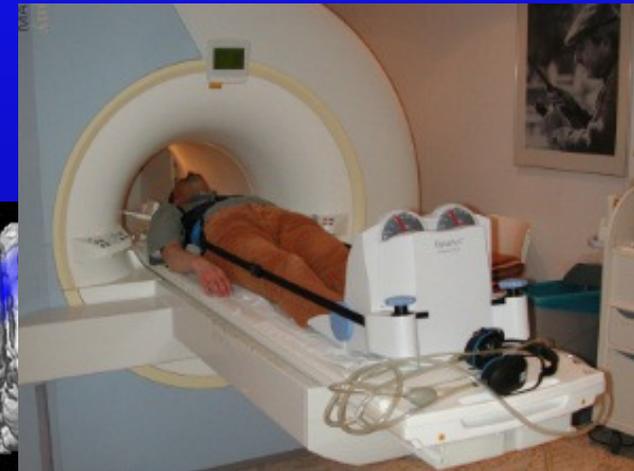
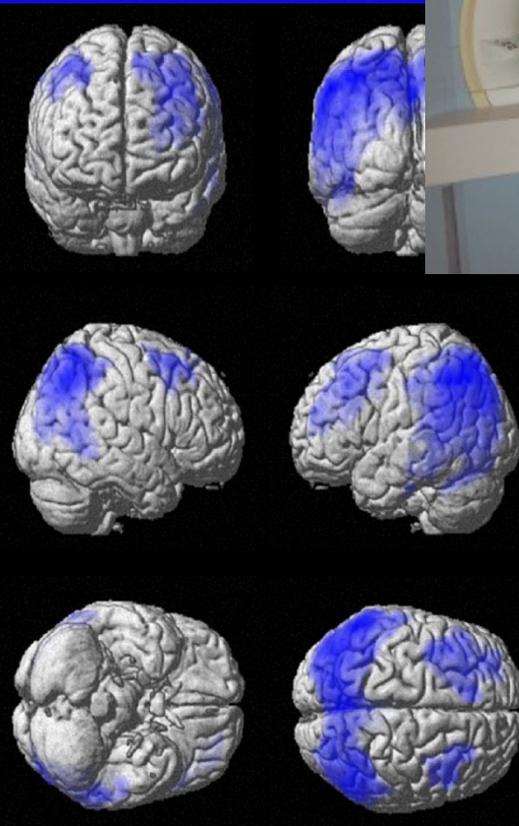
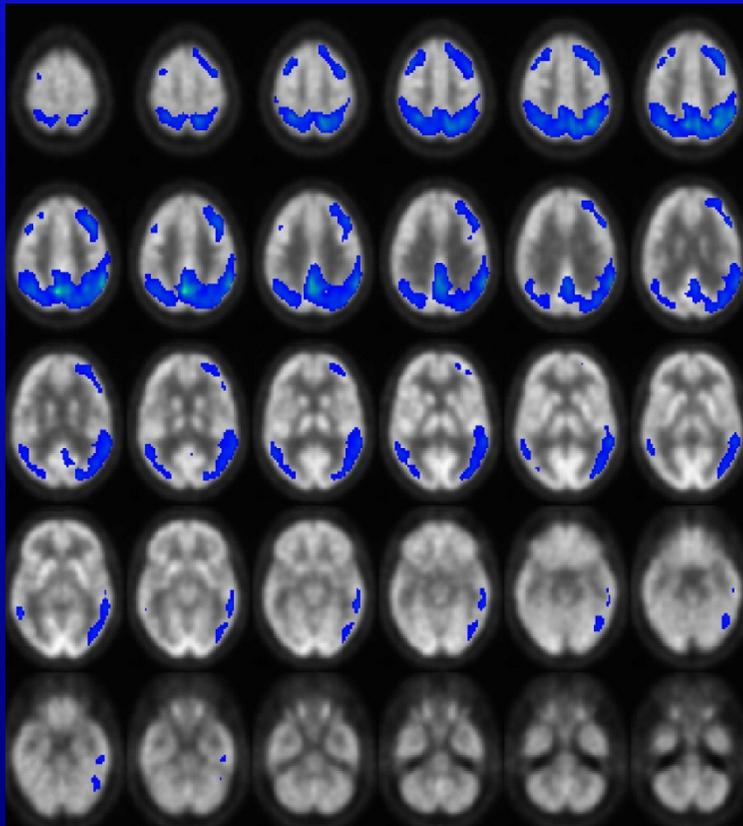
Liquor

- Ausschlussdiagnose z.B. entzündlicher ZNS-Erkrankungen (Neuroborreliose)
- Erfassung von Biomarkern einer AD: Tau, phosphoryliertes Tau, Amyloid- β -1-41 mit einer Sensitivität und Spezifität von 80-90% (Blennow et al., 2010)

Tauproteinspiegel



Bildgebung: MRT und PET



Magnet-Resonanztomographie

- MRT als Grundpfeiler der zerebralen Bildgebung in der Demenzdiagnostik
- Differenzialdiagnose anderer Demenzursachen (VD) bzw. Ausschluss von NPH, Tumor, Subduralhämatom

Erfassung struktureller zerebraler Veränderungen der AD:

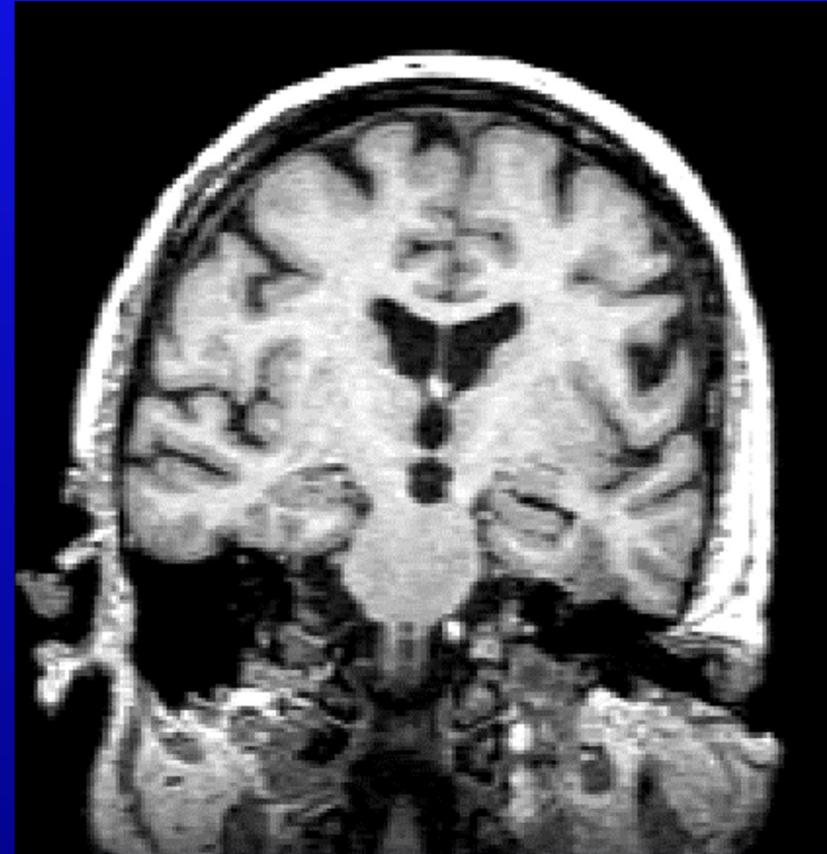
- Hirnvolumenminderung, insbesondere Atrophie der mesialen Temporrallappen bzw. der Hippokampusformation
- Oftmals auch eine Atrophie im Bereich des lateralen Parietallappens sowie des medialen posterioren Gyrus cinguli
- Auch bei der AD finden sich häufig vaskuläre Veränderungen (Mix-Demenz)
- Atrophie der mesiotemporalen Strukturen bereits bei der LKB, Progression der Atrophie über die Zeit

- Atrophie als Korrelat der Neurodegeneration, die mit der Tau-Deposition und mit den Einschränkungen des episodischen Gedächtnisses zusammenhängt.

Hippokampale Atrophie im MRT



Gesunder Proband



Patient mit beginnender AD

Magnetresonanztomographie - Volumetrie des Temporallappens

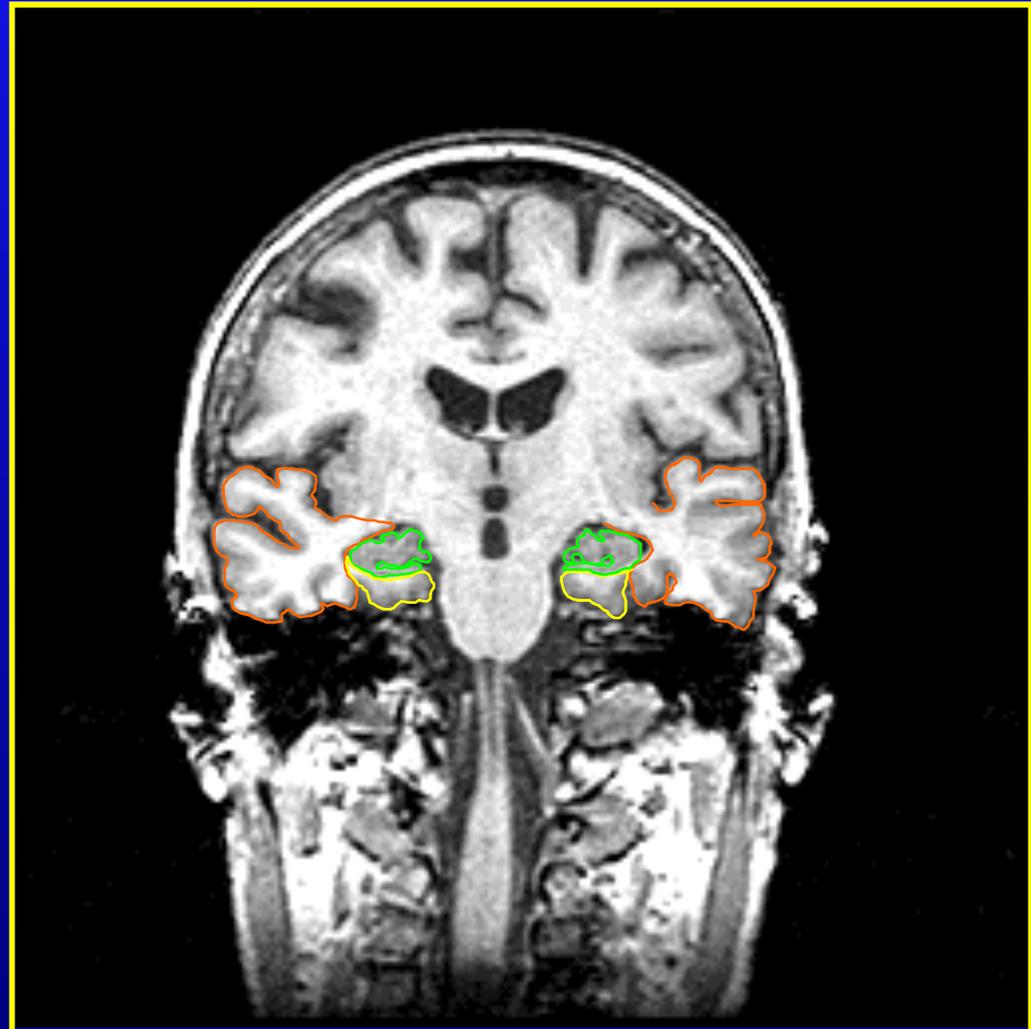
Hirnstrukturen:

Temporallappen

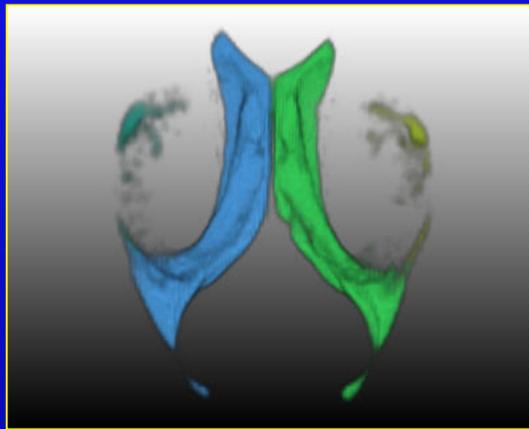
Hippokampus

parahippokampaler

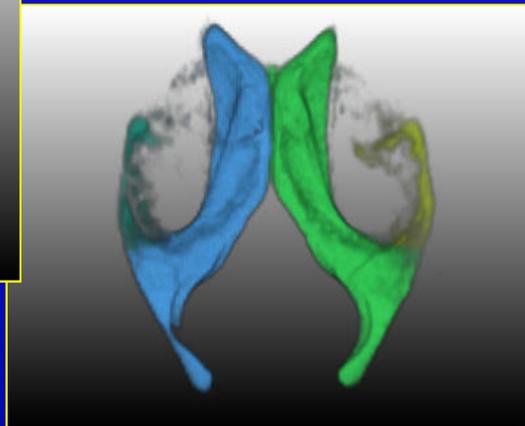
Gyrus



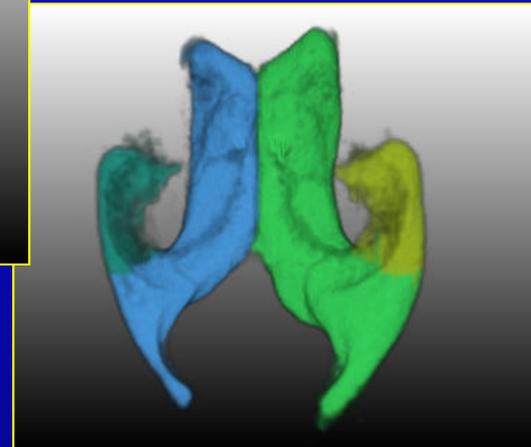
Automatisierte Volumetrie: innere Liquorräume und Temporalhorn



Gesundes Altern



Leichte kognitive
Beeinträchtigung



Leichte AD

(Giesel et al., 2005)

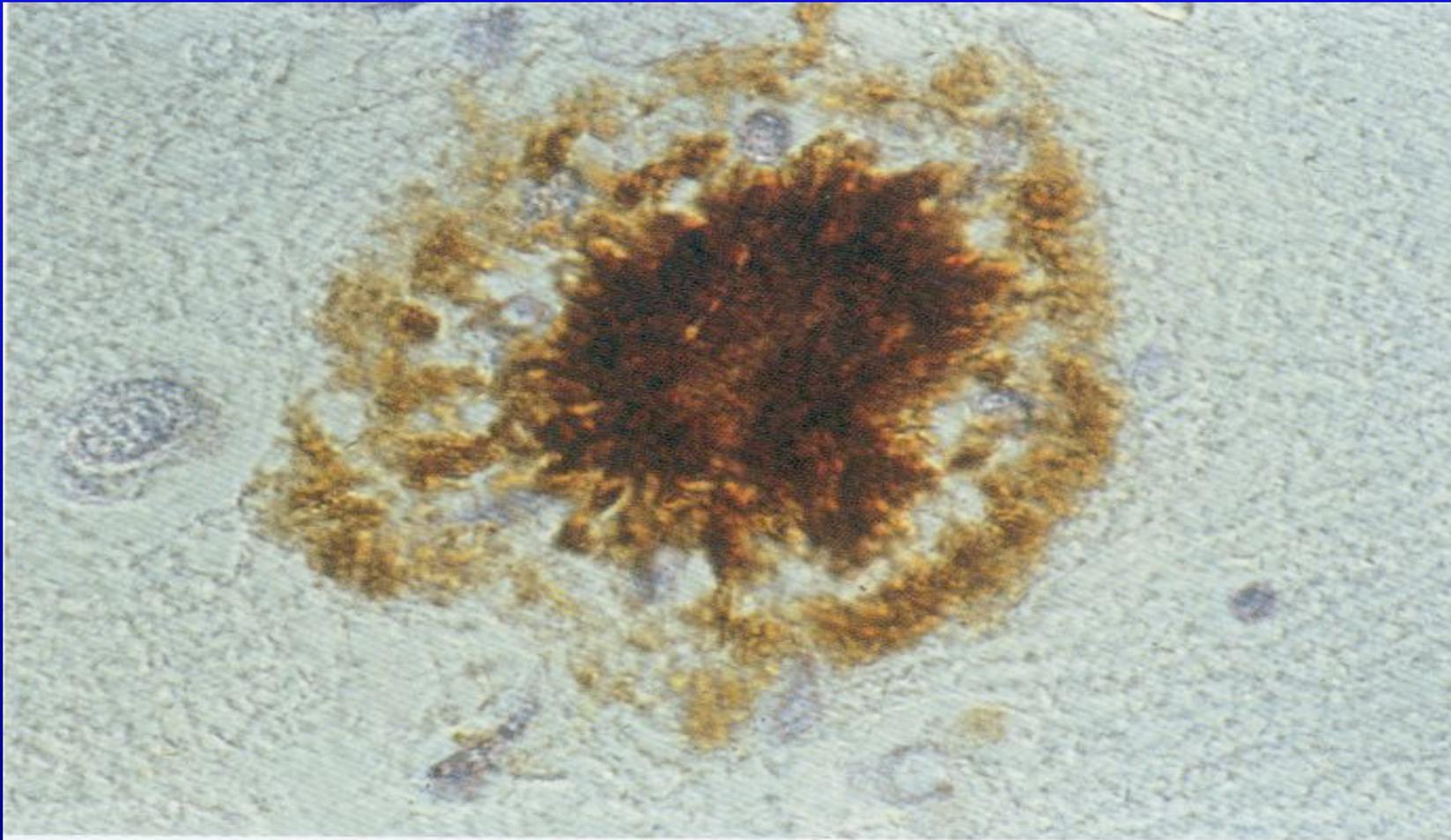
Positronen-Emissions-Tomographie

- Funktionelle nuklearmedizinische Untersuchung
- ¹⁸F-Fluorodeoxyglucose (FDG)-PET: misst neurodegenerationsbedingte metabolische Veränderungen
- Charakteristisch bei der AD: regionaler Hypometabolismus temporoparietal sowie im Bereich des posterioren Gyrus cinguli
- Sensitivität und Spezifität bei 80-90%

Amyloid-PET zur Darstellung der Amyloidplaques in vivo, insbesondere im Bereich des frontalen Kortex, Gyrus cinguli, Präkuneus, parietalen Kortex

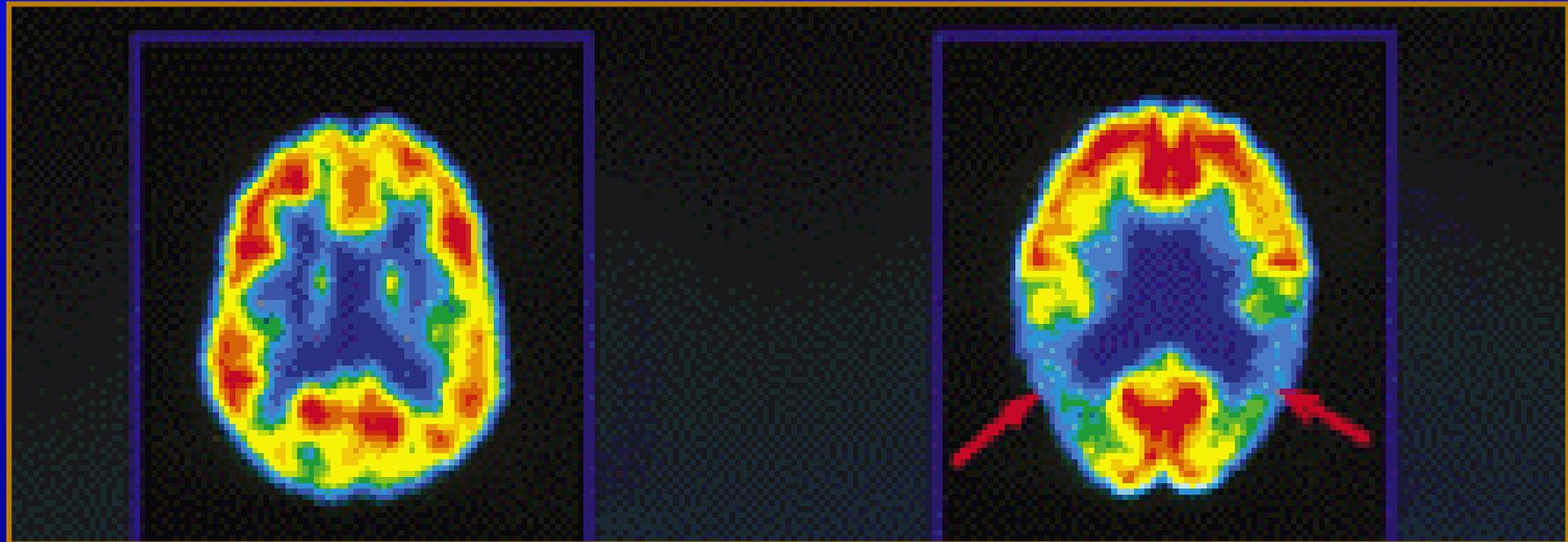
- Korrelation mit dem regionalen Glukosehypometabolismus und erniedrigten Amyloid- β -Peptid-Werten im Liquor bei der AD

Amyloide Plaques



4.2

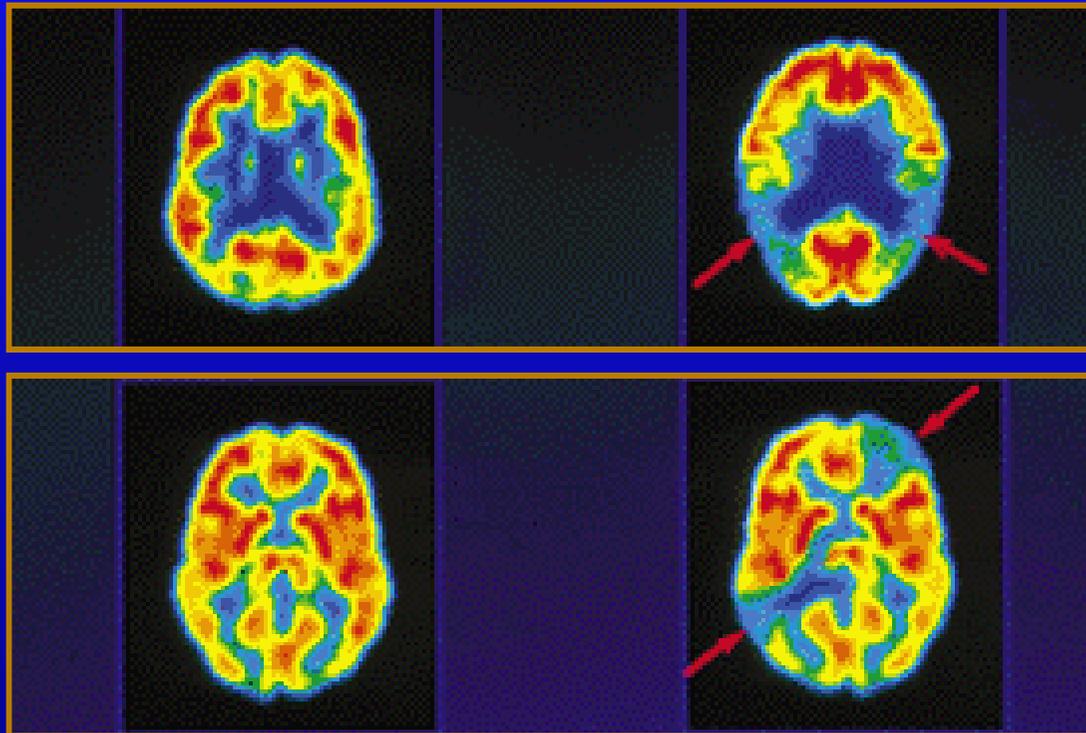
Glukose-PET in der AD-Diagnostik



Kontrollperson

Alzheimer-Demenz

PET und vaskuläre Demenz



Ein multifokales Befundmuster im PET stützt die Diagnose einer VD.

Neuropsychologie

Kognitive Funktionen zu Lernen und Gedächtnis, Orientierung, Raumkognition, Aufmerksamkeit, Praxie, Sprache und Handlungsplanung werden über standardisierte diagnostische Testverfahren erhoben.

Gedächtnisfunktionen

Störung des deklarativen Gedächtnisses (episodisch und semantisch) schon bei beginnender Demenz:

- Defizite beim Enkodieren neuer Informationen sowie beim Abruf gelernter Informationen.
- Wortfindungsstörungen und eine reduzierte Wortflüssigkeit verweisen auf Defizite des semantischen Gedächtnisses.

Nicht-deklarative Gedächtnisstrukturen (Priming, Habituation, Konditionierung) bleiben länger erhalten.

Aufmerksamkeit

A: Selektive Aufmerksamkeit:

Fähigkeit, auf relevante Reize zu reagieren und sich nicht durch irrelevante Reize ablenken zu lassen, geht schon früh verloren.

B: Daueraufmerksamkeit

Fähigkeit, die Aufmerksamkeit bewusst und willentlich über längere Zeit aufrechtzuerhalten und dabei auf eine bestimmte Aufgabe zu fokussieren, bleibt länger erhalten.

C: Geteilte Aufmerksamkeit:

Fähigkeit, die Aufmerksamkeit auf mehrere Dinge gleichzeitig zu richten, schon in frühen Stadien betroffen.

Sprache

- Sprachverständnis: im frühen Stadium erhalten. Defizite, wenn die Satzlänge oder die syntaktische Komplexität eines Satzes übermäßige Anforderungen an das Arbeitsgedächtnis stellt.
- Sprachproduktion: bereits im frühen Stadium betroffen
 - Störungen der Wortfindung: semantische Paraphrasien, Umschreibungen, Neologismen
 - Störungen der Wortflüssigkeit: semantische Wortflüssigkeit ist früher betroffen als die phonetische

- Die grammatische Struktur der Sprache ist lange intakt und der Sprechfluss unauffällig, die Spontansprache wird jedoch als inhaltsarm und vage beschrieben.
- In späten Stadien werden immer weniger spontane Sprachäußerungen beobachtet. Es treten vermehrt nichtsprachliche Äußerungen, Echolalien, Perseverationen und Palilalien auf.

Exekutivfunktionen

Sammelbegriff für alle mentalen Prozesse höherer Ordnung, die planmäßiges, zielgerichtetes und effektives Handeln ermöglichen:

- Antizipation, Planung, Handlungsinitiierung, Sequenzierung und Zielüberwachung, Koordination von Informationen und Prozessen sowie kognitive Flexibilität und Umstellungsfähigkeit
- Sie sind an inhibitorischen Prozessen beteiligt, d.h. sie helfen, auf handlungsrelevante Informationen zu fokussieren und hemmen für eine bestimmte Handlungssituation unangemessene Reaktionen.

Gesundes Altern:

- Verstärkt routinemäßiges Handeln, Widerwillen gegen Veränderungen, reduzierte kognitive Flexibilität und mangelnde Initiative und Aktivität

Beginnende Demenz:

- Defizite bei Aufgaben, die vorwiegend kognitive Flexibilität und gleichzeitige Manipulation von Informationen verlangen.
- Beeinträchtigung, vorherrschende Reaktionen zu hemmen und das simultane Speichern und Weiterverarbeiten von Informationen zu koordinieren.
- Im Alltag: Mühe beim Auswählen und Anziehen passender Kleidungsstücke, beim Einkaufen, bei der Planung und Zubereitung einer Mahlzeit, beim Planen und Organisieren eines Ausflugs,...

Visuospatiale Fähigkeiten

- Visuoperzeptuelle und visuokonstruktive Fertigkeiten
- Fähigkeit, Objekte anhand einer Vorlage oder aus dem Gedächtnis zu zeichnen, die räumlichen Proportionen zwischen Objekten abzuschätzen und Stadtpläne zu lesen
- Altersbedingte Beeinträchtigungen: deutliche Abnahme im Mosaiktest (HAWIE-R)
- Erst bei mittelschwerer AD Orientierungsstörungen im Raum

Neuropsychologische Demenzabklärung in der Gedächtnisambulanz Heidelberg

CERAD inkl. MMSE und TMT

Regensburger Wortflüssigkeitstest

Uhrentest

Wechsler Memory Scale (WMS)

Depressionsfragebogen: GDS oder BDI-II

CERAD-NP

- Die neuropsychologische Testbatterie wurde 1986 von dem Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease des National Institute on Aging entwickelt und ist seit 1998 im deutschsprachigen Raum etabliert.
- Ziel: Vereinheitlichung der Demenzdiagnostik
- Das Verfahren dient der Erfassung derjenigen kognitiven Parameter, die auch schon in frühen Stadien der AD betroffen sind.

1. Verbale Flüssigkeit Kategorie „Tiere“ und „S-Wörter“	Semantische Wortflüssigkeit, semantisches Gedächtnis, phonemische Wortflüssigkeit, Geschwindigkeit
2. Modifizierter Boston Naming Test	Wortfindung und -benennung, visuelle Wahrnehmungsfähigkeit
3. Mini Mental State Examination (MMSE)	Demenzscreening: Orientierung, Aufmerksamkeit, Gedächtnis, Sprache, Praxie
4. Wortliste Gedächtnis unmittelbar (3 Lerndurchgänge)	unmittelbare verbale Merkfähigkeit u. Lernvermögen
5. Konstruktive Praxis	visuokonstruktive Fertigkeiten

6. Wortliste Abrufen	verzögerte freie Reproduktion
7. Wortliste Wiedererkennen (Treffer + korrekte Zurückweisung)	verzögerte verbale Merkfähigkeit: Rekognition
8. Konstruktive Praxis Abrufen	verzögerte freie Reproduktion
9. Trail Making Test A und B	Geschwindigkeit, Exekutivfunktionen

ID-Nr.:

Untersuchungsdatum: Tag Monat Jahr

Seite 5

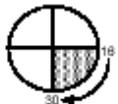
1. Verbale Flüssigkeit: Kategorie 'Tiere'

Zeitintervalle:

TIERE



.....
.....
.....



.....
.....
.....



.....
.....
.....



.....
.....
.....

Bewertung:

0 - 15 Sekunden

16 - 30 Sekunden

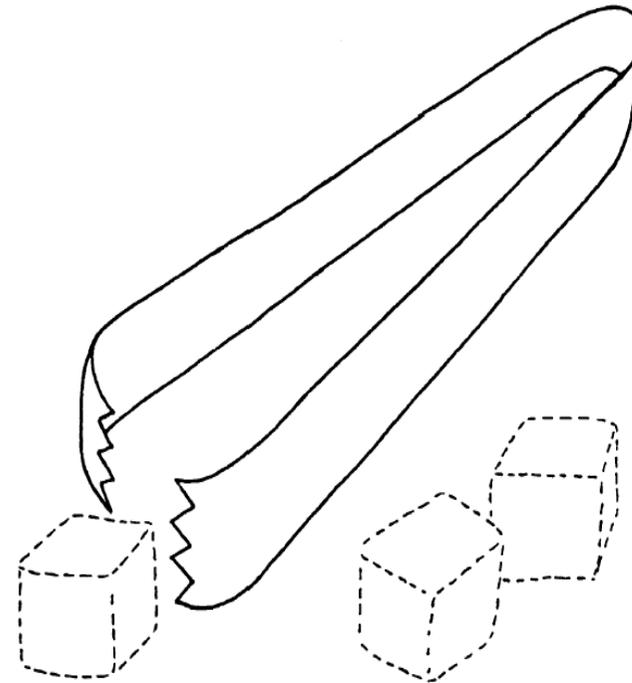
31 - 45 Sekunden

46 - 60 Sekunden

Total

Richtige

Sprachproduktion



Verbale Flüssigkeit

Modifizierter Boston Naming Test
(BNT): 15 Items

Mini Mental State Examination (MMSE): Einstufung nach den S3-Leitlinien

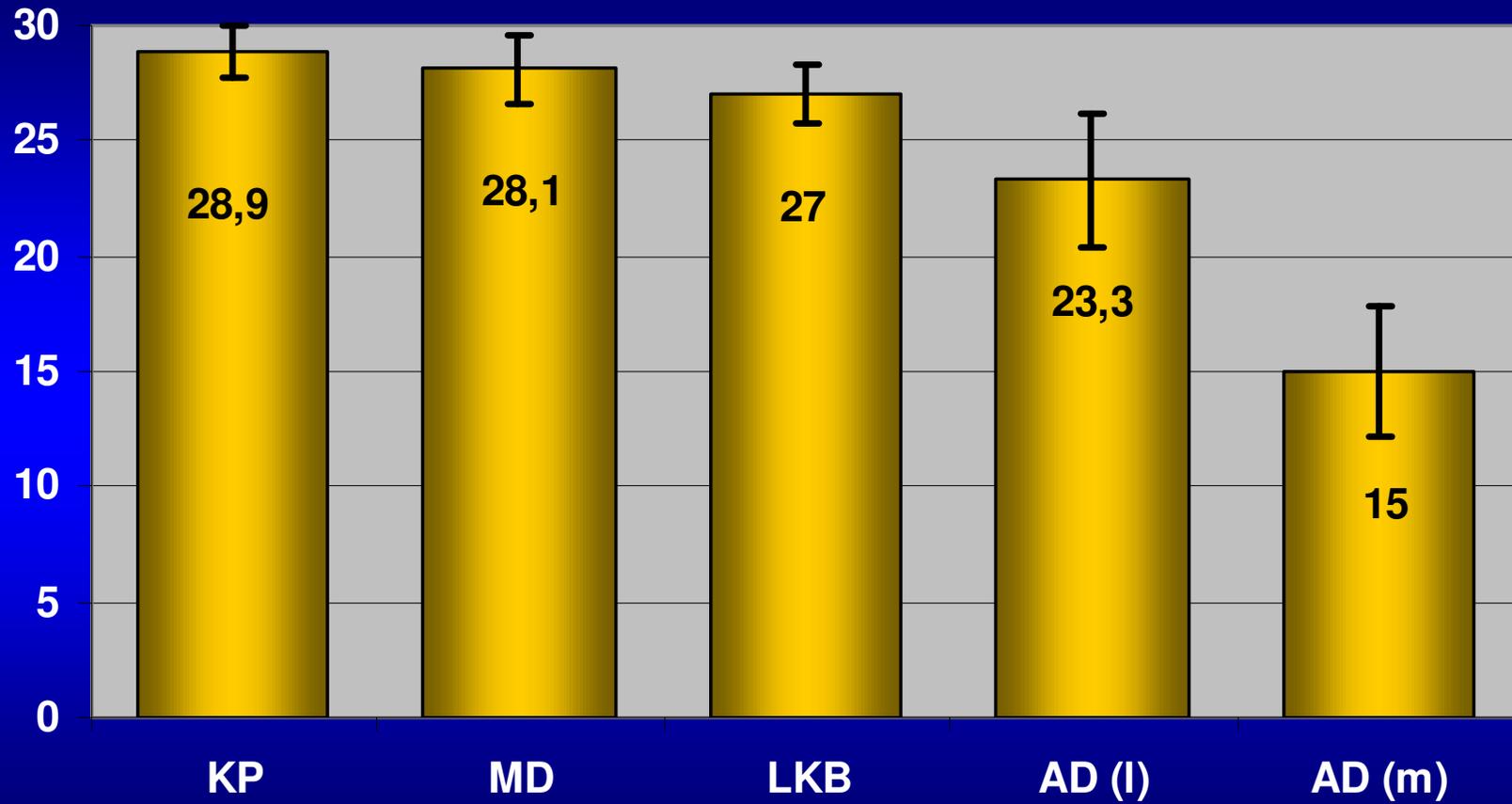
29-30 Ausschluss einer kognitiven Störung

27-28 leichte kognitive Störung

20-26 leichte Demenz

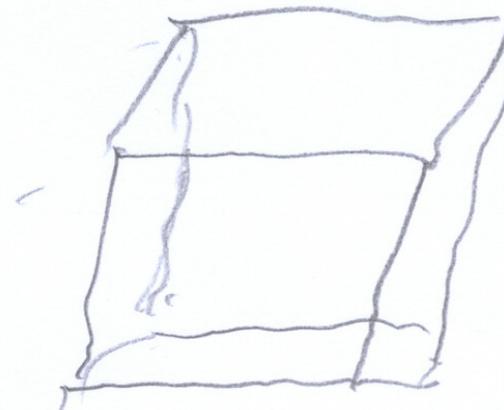
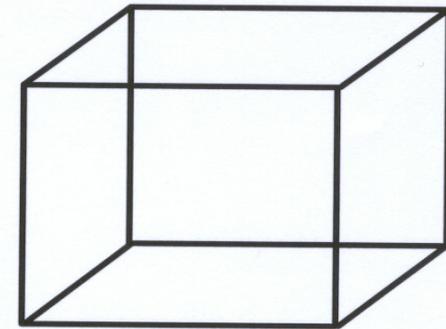
10-19 mittelschwere Demenz

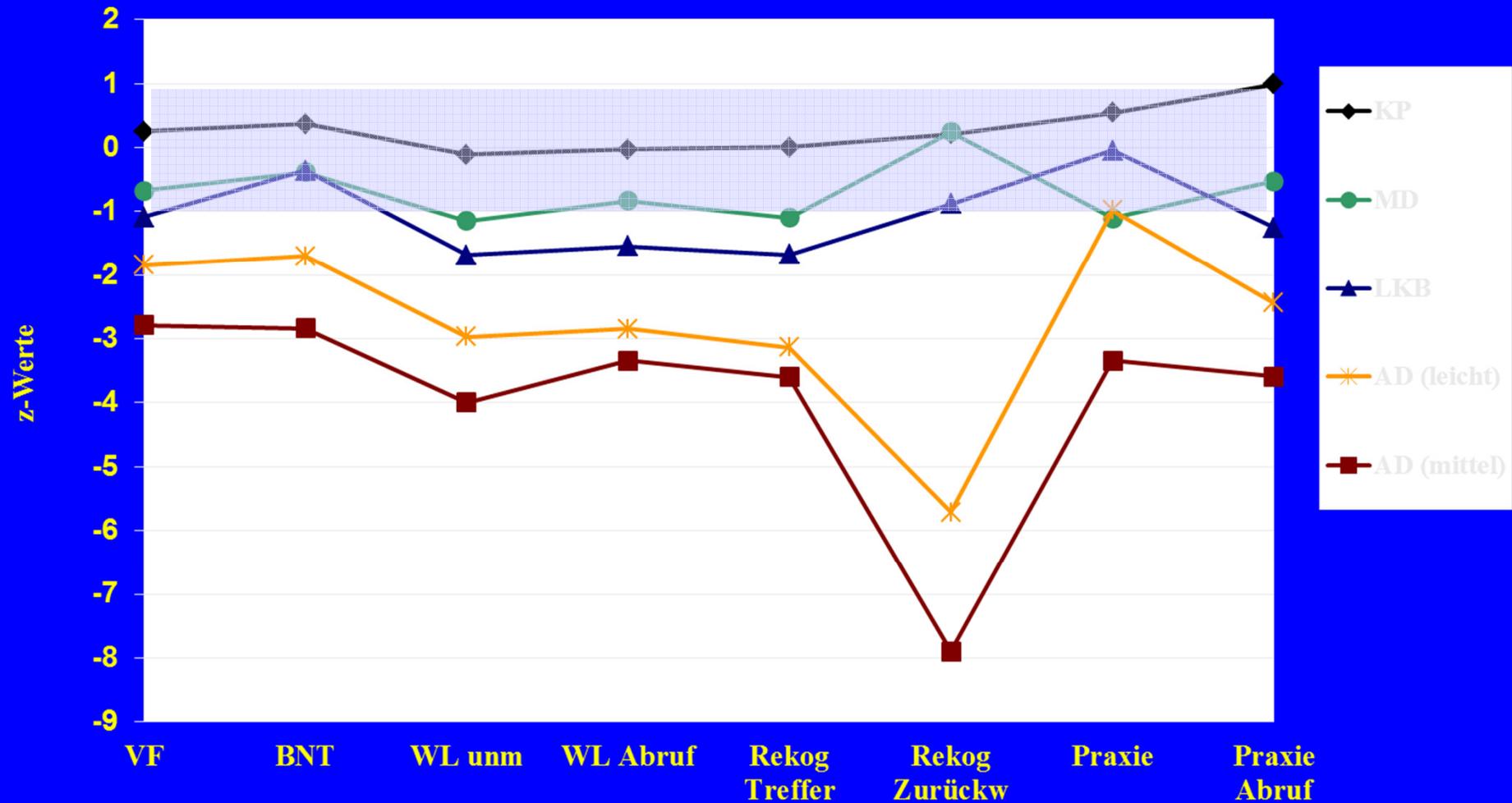
0-9 schwere Demenz



Konstruktive Praxis

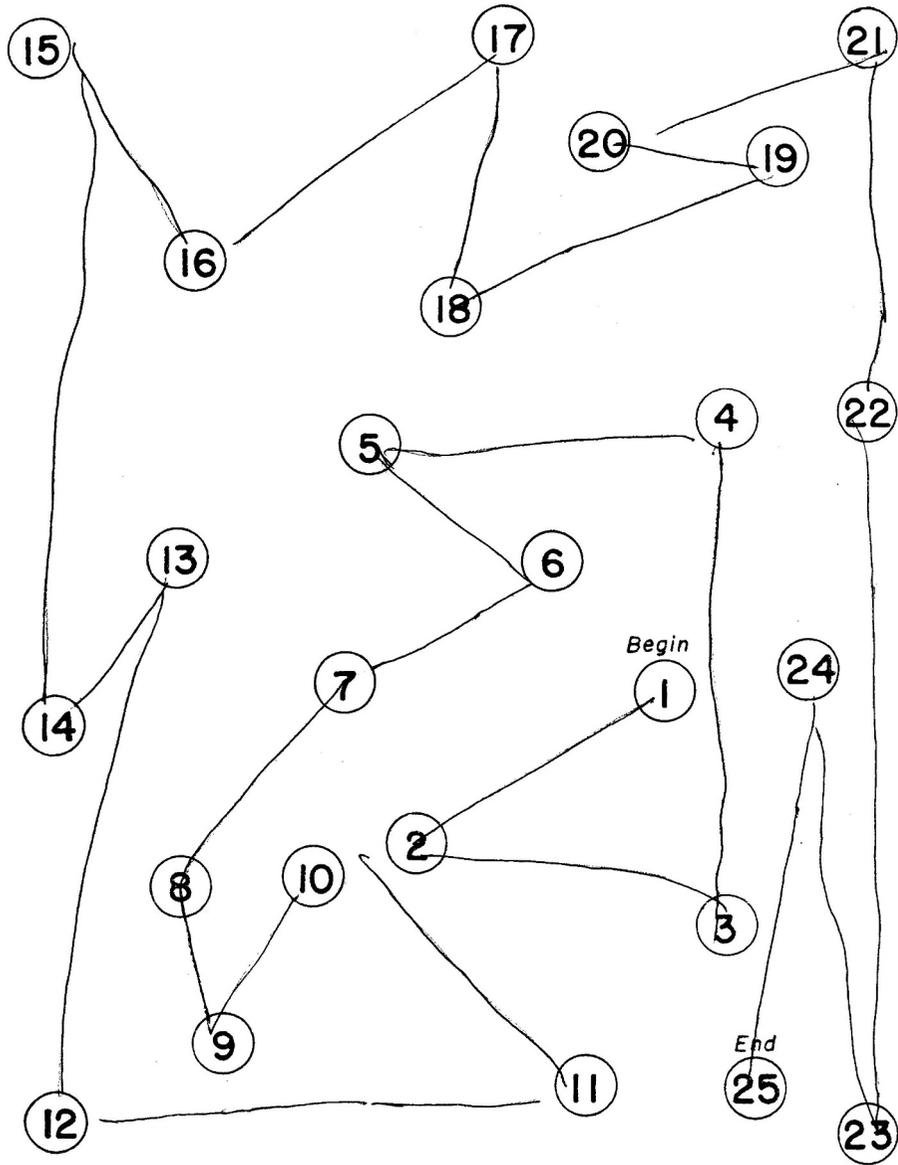
CERAD-NP Konstruktive Praxis



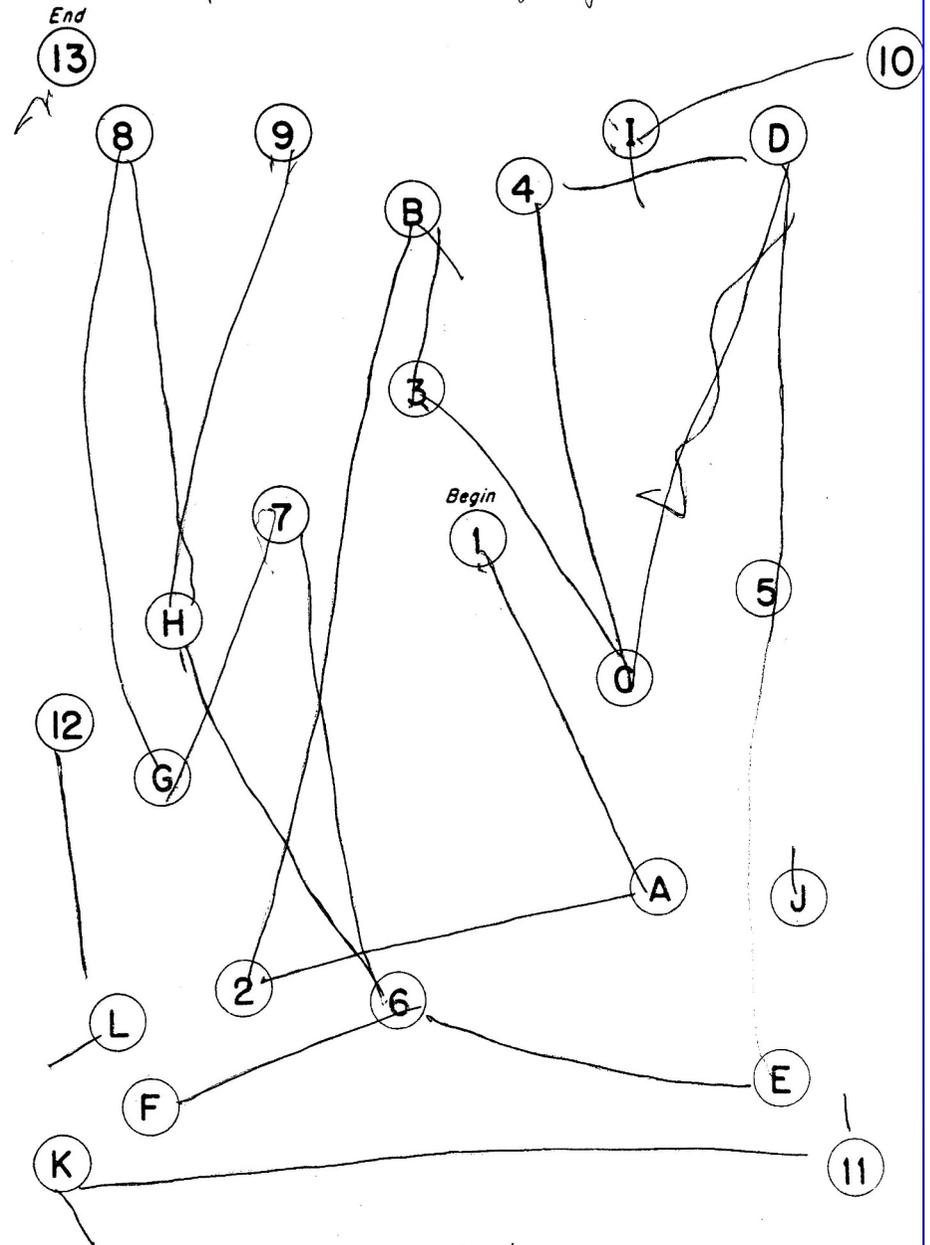


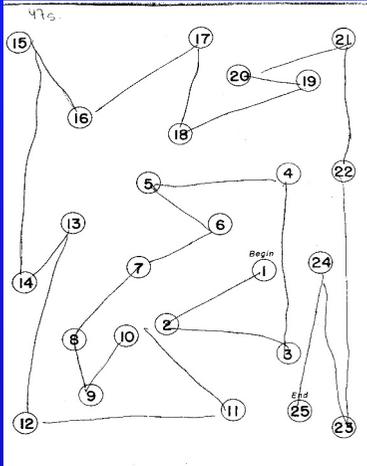
z-transformiertes Leistungsprofil der CERAD-NP-Untertests
getrennt nach den Diagnosegruppen

47s.

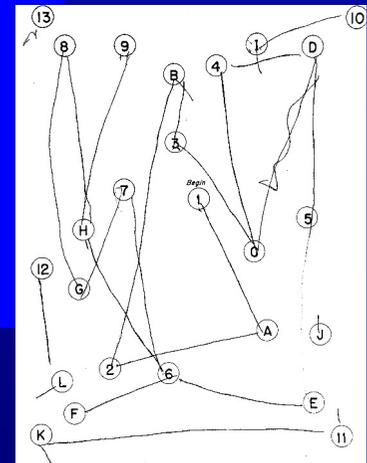
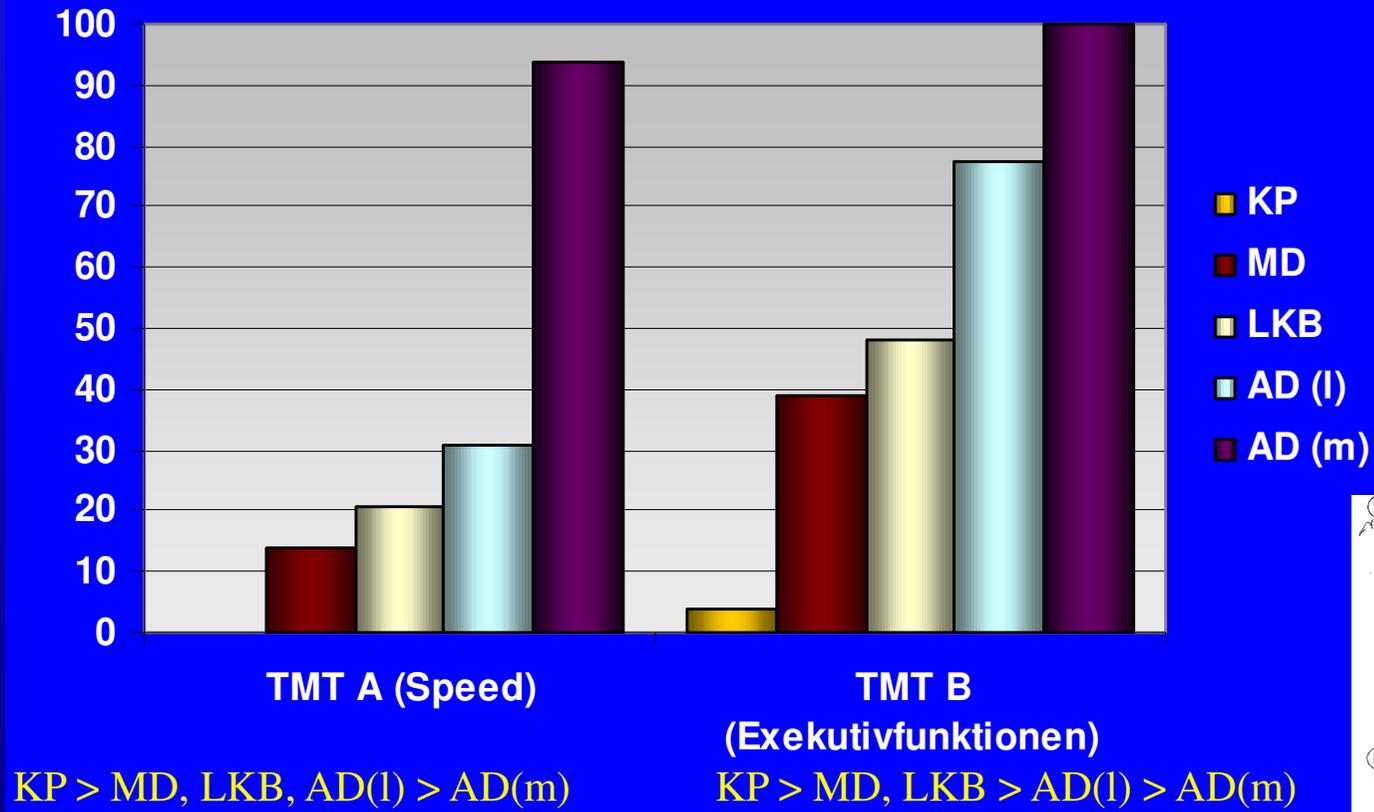


>240 s. ~~Hand~~schafft, viel Hilfestellung, algorithm





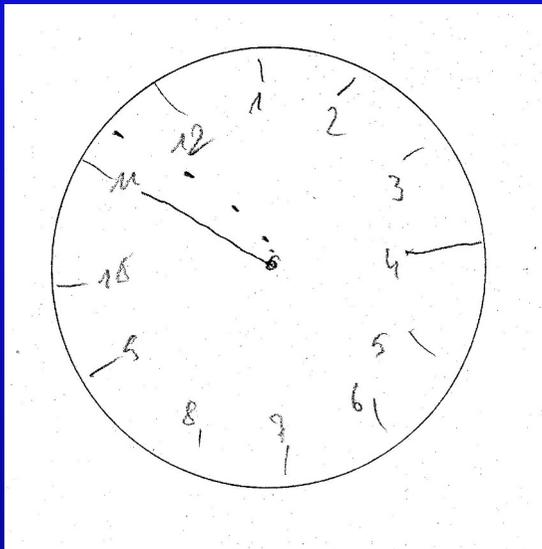
Anteil unterdurchschnittlicher Ergebnisse (Prozentrang < 10) im Trail Making Test



Beruf: Chemikerin

Alter: 80 Jahre

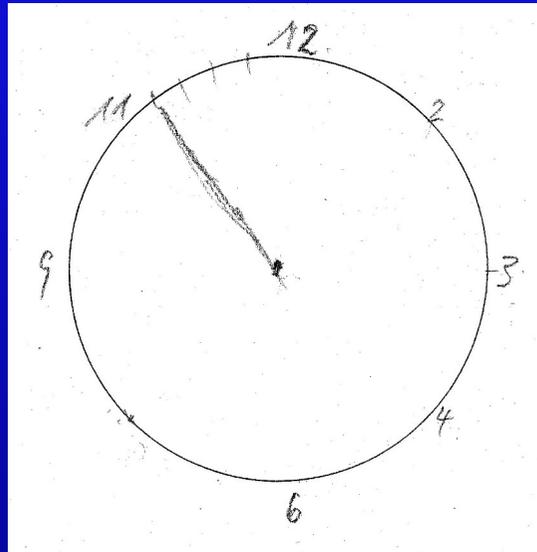
MMSE: 23



Beruf: Geograph

Alter: 64 Jahre

MMSE: 18



Beruf: Postangestellter

Alter: 83 Jahre

MMSE: 11

