

Bis zum Jahr 2050 könnte die Zahl der Menschen mit Demenz weltweit bei etwa 100 Millionen liegen. Auch wenn die höhere Prävalenz bei Frauen zum Großteil auf die höhere Lebenserwartung zurückzuführen ist, mehren sich Hinweise, dass auch hormonelle und genetische Unterschiede eine Rolle spielen dürften. Ebenso dürften Hypertonie, Diabetes mellitus, Fettstoffwechselstörungen und Übergewicht das Risiko erhöhen.

Elisabeth Stögmann\*

# Diagnostik der Alzheimer-Demenz

## Einleitung

Demenz bezeichnet ein klinisches Syndrom als Folge einer meist chronischen oder fortschreitenden Erkrankung des Gehirns mit Störung vieler höherer kortikaler Funktionen wie zum Beispiel Gedächtnis, Denken, Orientierung, Auffassung, Rechnen, Sprache und Urteilsvermögen. Meist sind die kognitiven Veränderungen von Veränderungen der emotionalen Kontrolle und des Sozialverhaltens begleitet (siehe Tab. 1). Dieses Syndrom kommt bei Alzheimer-Krankheit, bei zerebrovaskulären Störungen und bei anderen Zustandsbildern vor, die primär oder sekundär das Gehirn betreffen (ICD 10 GM Version 2020). Im Verlauf einer Demenz kommt es zum zunehmenden Verlust von Alltagskompetenzen, welche eine Abhängigkeit von anderen unterstützenden Personen nach sich zieht.

Anhand der klinischen Symptomatik sowie einer unterstützenden Diagnostik können Demenzen unterschiedlichen Ätiologien zugeordnet werden. Im Rahmen einer detaillierten klinischen und apparativen Diagnostik kann in den meisten Fällen schon zu Lebzeiten eine verlässliche diagnostische Zuordnung gelingen; eine definitive Diagnostik ist bei vielen Demenzformen trotzdem erst post mortem durch die neuropathologische Untersuchung möglich. Die häufigste Demenzform ist mit etwa 50 bis 60 Prozent die Alzheimer-Demenz, gefolgt von der vaskulären beziehungsweise gemischten Demenz mit etwa 15 Prozent, gefolgt von anderen selteneren primären und sekundären Demenzformen. Generell gilt, dass Demenzen bei älteren Menschen häufig durch koexistente Pathologien bedingt sind (zum Beispiel gleichzeitiges Bestehen von Alzheimer-, Lewy-Körperchen- und vaskulärer Pathologie). In den vergangenen Jahren hat der Begriff der leichten kognitiven Störung (Mild Cognitive Impairment, MCI) als Prodromal- oder Risikosyndrom einer Demenz zunehmend an Bedeutung gewonnen. Das Syndrom „leichte kognitive Störung“ ist definiert als subjektive und objektivierbare kognitive Einbuße bei erhaltener Alltagskompetenz.

## Epidemiologie

Im Jahr 2016 wurde die Zahl der lebenden Betroffenen mit Demenz weltweit auf etwa 44 Millionen und in Österreich auf etwa 130.000 geschätzt. Aufgrund der mangelnden Diagnose von frühen Demenzstadien sind diese Zahlen vermutlich zu niedrig geschätzt. Die Zunahme der Prävalenz ist vor allem eine

Folge der steigenden Lebenserwartung, da die Häufigkeit von Demenzerkrankungen mit dem Lebensalter zunimmt. Bis 2050 könnte die Zahl der Menschen, die mit Demenz leben, bei etwa 100 Millionen liegen. Es ist bekannt, dass Frauen häufiger von Demenz betroffen sind als Männer. Obwohl man davon ausgeht, dass dies zu einem großen Anteil auf die höhere Lebenserwartung von Frauen zurückgeht, mehrten sich in den letzten Jahren Hinweise, dass auch biologische Faktoren wie hormonelle und genetische Unterschiede eine Rolle spielen dürften.

## Diagnostik

Die Diagnostik der Demenz erfolgt in der Regel in zwei Stufen: Nach der Syndrom-Diagnose „Demenz“ erfolgt in einem zweiten Schritt die Diagnose der zugrundeliegenden Hirnerkrankung beziehungsweise der Demenzform. In den letzten Jahren ist es zu weitreichenden Fortschritten im Verständnis der zugrundeliegenden Pathophysiologie, des klinischen Verlaufs und damit der Prognose verschiedener Demenzerkrankungen gekommen. Parallel dazu sind wesentliche Fortschritte im Bereich der Früh- und Differentialdiagnostik gelungen. Die Diagnostik von Demenzerkrankungen dient dazu, den Erkrankten und die Angehörigen über die Ätiologie, die Symptomatik, die Prognose, die Therapie und über mögliche präventive Maßnahmen aufzuklären. Sie stellt damit die Grundlage der Behandlung und Betreuung von Erkrankten und Angehörigen dar. Da Demenzerkrankungen progredient verlaufen und früh eingesetzte therapeutische und präventive Ansätze Progression und Pflegebedürftigkeit verzögern können, ist eine frühzeitige Diagnostik anzustreben. In Tab. 3 sind die wichtigsten diagnostischen Maßnahmen bei Vorliegen eines Demenz-Syndroms zusammengefasst.

Nicht jede Alltagsvergesslichkeit ist als Demenz zu werten. Wenn Symptome wie eine Vergesslichkeit für wiederkehrende Ereignisse und alltägliche Begebenheiten, Wortfindungsstörungen oder Orientierungseinbußen gehäuft auftreten oder es zunehmend schwerfällt, Aufgaben des täglichen Alltags zu meistern, sollten Patienten einen Facharzt für Neurologie oder Psychiatrie aufsuchen. Die Diagnose von Demenzerkrankungen kann bei den meisten Betroffenen mit einfachen Mitteln gestellt werden. Im Rahmen einer ersten Abklärung erfolgt ein ausführliches ärztliches Gespräch mit der betroffenen Person und idealerweise einer nahen Bezugsperson über die bestehenden Beschwer- »

- » den und die damit einhergehenden Folgen im Alltag. Die Angaben einer gut informierten Bezugsperson sind manchmal die wichtigste Informationsquelle des Arztes. Auch Veränderungen der Stimmung, des Verhaltens oder der Persönlichkeit sollten erhoben werden. Es sollten auch Fragen nach Vorerkrankungen und aktuellen Medikamenten gestellt werden. In einer orientierenden neuropsychologischen Screening-Testung wie zum Beispiel mit dem Mini-Mental-Status-Test (MMST) sollte eruiert werden, welche kognitiven Funktionen betroffen sind und wie ausgeprägt die Defizite sind.

Weiters erfolgt eine klinisch neurologische Untersuchung zum Ausschluss von fokal-neurologischen Defiziten oder anderen zugrundeliegenden neurologischen Erkrankungen. Eine exakte Einteilung einer Demenz in bestimmte Schweregrade ist nicht immer möglich. Für die grobe Einschätzung der kognitiven Leistungen wird sehr häufig der Mini-Mental-Status-Test (MMST) verwendet. Allerdings eignet sich der Test nicht für die Diagnose – und auch nicht für die Verlaufskontrolle – aller Demenzformen gleich gut, da er besonders Funktionen des Gedächtnisses und der Sprache prüft. Einteilung in definierte Schweregrade gibt

### Tab. 1: Kriterien des Demenzsyndroms nach ICD-10

- Chronische oder fortschreitende Krankheit des Gehirns
- Störung mehrerer höherer kortikaler Funktionen wie zum Beispiel Gedächtnis, Denken, Orientierung, Auffassung, Sprache und Urteilsvermögen
- Ausschluss von Bewusstseinsstörungen
- Symptomatik besteht seit mindestens sechs Monaten
- Veränderungen der emotionalen Kontrolle, des Sozialverhaltens oder der Motivation

### Tab. 2: Wichtigste Demenzformen

- Alzheimer-Demenz
- Vaskuläre Demenz
- Gemischte Demenz (meist Alzheimer-Demenz und Vaskuläre Demenz)
- Frontotemporale Demenz
- Demenz mit Lewy-Körperchen-Pathologie
  - Demenz mit Lewy-Körperchen
  - Parkinson-Demenz
- Demenz bei anderen neurodegenerativen Erkrankungen
  - Morbus Huntington
- Prionenerkrankungen
- Symptomatische oder sekundäre Demenzen
  - Alkohol-induzierte Demenz
  - Normaldruck-Hydrocephalus
  - Sonstige

es nur für die Alzheimer-Demenz. Maximale Punkteanzahl in diesem Test beträgt 30 Punkte. Ein MMST-Wert von 20 bis 26 Punkten entspricht einer leichtgradigen, ein MMST von zehn bis 19 Punkten einer mittelschweren und ein MMST unter zehn Punkten einer schweren Demenz. Die Übergänge zwischen den Stadien sind allerdings fließend.

Bei Verdacht auf das Vorliegen einer Demenz beziehungsweise eines Risikostadiums einer Demenz (leichte kognitive Störung, mild cognitive impairment) werden die Patienten einer ausführlichen neuropsychologischen Testung bei einem Neuropsychologen zugewiesen. Dabei können die individuellen Leistungen des Patienten mit kognitiv gesunden Menschen des gleichen Geschlechts und ähnlichen Alters verglichen werden. Es werden unterschiedliche Aspekte der geistigen Funktionen wie Gedächtnis, Aufmerksamkeit, Sprachfunktionen, exekutive Leistungen und Visukonstruktion untersucht. Man versucht auch, herauszufinden, ob andere Faktoren wie zum Beispiel eine Depression Einfluss auf die kognitive Leistungsfähigkeit haben könnten. Zur Erhebung depressiver Symptome können verschiedene Tests eingesetzt werden. Weiters erfolgen Blutuntersuchungen zum Ausschluss von sekundären Demenzursachen wie Fehl- oder Mangelernährung, Schilddrüsenunterfunktion, Nieren- oder Leberfunktionsstörungen, um behandlungspflichtige allgemeine organische Ursachen auszuschließen.

Die Bildgebung des Gehirns mittels Computertomographie (CCT) oder Magnetresonanztomographie (MRT) dient zum Ausschluss anderer neurologischer Erkrankungen wie beispielsweise eines Tumors oder eines Schlaganfalls. In frühen Krankheitsstadien zeigen die bildgebenden Verfahren oft keine Auffälligkeiten. In schon etwas fortgeschrittenen Stadien sieht man manchmal eine Atrophie in bestimmten Hirnarealen. Bei der vaskulären Demenz zeigen sich in der Bildgebung des Gehirns Veränderungen der Gefäße, vor allem der kleinen Versorgungsgefäße im Marklager des Gehirns oder auch mehrere kleine Schlaganfälle.

Seit einigen Jahren ist es möglich, im Liquor cerebrospinalis von Alzheimer-Demenz-Patienten bestimmte Auffälligkeiten zu erkennen, weswegen in manchen Fällen eine Liquorpunktion erfolgt. Sind Amyloid-beta 42 Protein, Amyloid-beta 40 Protein, Tau-Protein sowie phospho-Tau-Protein im Liquor in bestimmter Art verändert, spricht dies mit einer sehr hohen Wahrscheinlichkeit für eine Alzheimer-Krankheit. Daher kann diese Untersuchung bei Betroffenen, die ein unklares Beschwerdebild zeigen, zu einer genaueren Klärung der Ursache beitragen.

In besonderen Fällen können die Positronen-Emissions-Tomographie (PET) oder Single-Photon-Emissions-Computertomographie (SPECT) zur besseren differentialdiagnostischen Zuordnung eingesetzt werden. Im FDG-(Fluorodeoxyglucose) PET lässt sich ein Hypometabolismus passend zur betroffenen Region finden. Ein Amyloid-PET dient zur Feststellung von krankhaften Amyloid-Ablagerungen im Gehirn. Die Dopamin- »



**Tab. 3: Diagnostik von Demenzen**

**Obligat**

- Anamnese und Fremdanamnese
- Neurologische und psychiatrische Untersuchung inkl. neuropsychologischem Screening-Test
- Ausführlicher neuropsychologischer Test
- Labordiagnostik
- Strukturelle Bildgebung (CCT bzw. MRT)

**In Einzelfällen zusätzlich**

- Liquordiagnostik (Amyloid-beta 42 Protein, Amyloid-beta 40 Protein, Tau-Protein sowie phospho-Tau-Protein)
- FDG-PET, Amyloid-PET, DAT-SPECT
- Genetische Untersuchung

» Transporter(DAT)-SPECT stellt an dopaminergen Nervenendigungen im Striatum lokalisierte Dopamin-Wiederaufnahmestellen dar und zeigt bei Parkinson-Erkrankungen einen Verlust dopaminergener Neurone. Ein DAT-SPECT kann hilfreich sein bei der Differentialdiagnose zwischen Alzheimer-Demenz und Demenz mit Lewy-Körperchen. Die Durchführung von genetischen Testungen erfolgt bei besonderen Konstellationen wie einer familiär gehäuften Demenz oder einem Demenzbeginn in besonders jungem Alter. Die Diagnose einer spezifischen Demenz ergibt sich aus der Zusammenschau anamnestischer, klinischer, neuropsychologischer und apparativer Befunde. Relevante Differentialdiagnosen zur Demenz müssen im Rahmen der Basisdiagnostik ausgeschlossen werden.

**Alzheimer-Demenz**

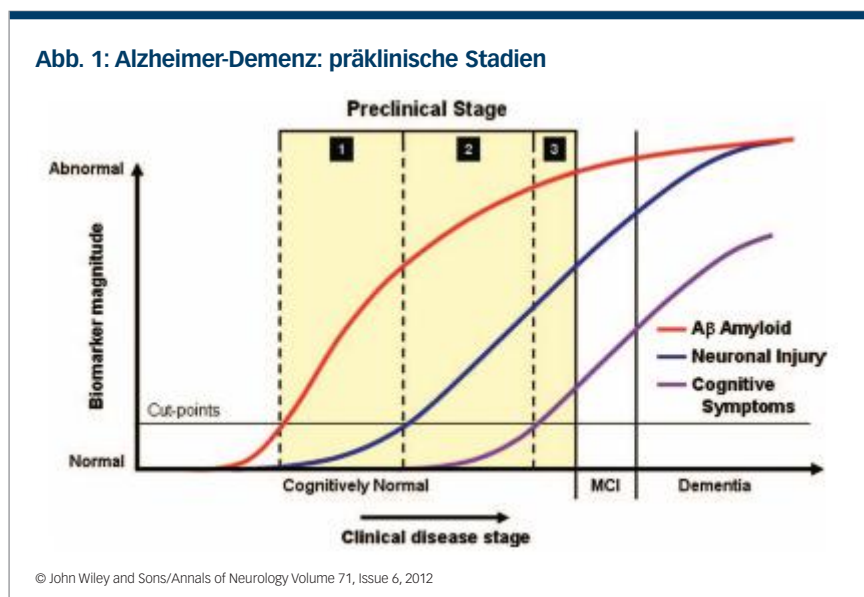
Die Alzheimer-Demenz (AD) ist nach ICD 10 definiert als eine primär degenerative zerebrale Krankheit meist unbekannter Ätiologie mit charakteristischen neuropathologischen und

neurochemischen Merkmalen (ICD 10 GM Version 2020). Sie beginnt meist schleichend und entwickelt sich langsam über einen Zeitraum von mehreren Jahren. Weiters werden nach ICD 10 eine Alzheimer-Demenz mit frühem Beginn (vor dem 65. Lebensjahr), mit spätem Beginn (nach dem 65. Lebensjahr) und die atypische oder gemischte Form unterschieden, wobei dies auch die Gruppe der Patienten mit einer gemischten Alzheimer und vaskulären Demenz inkludiert. Zusätzlich zu den ICD 10-Definitionen existieren für die Alzheimer-Demenz Kriterien, die sich aus der aktuellen Forschung ableiten und die Erkrankung detaillierter beschreiben.

**Pathogenese**

Die Demenz vom Alzheimer Typ (Morbus Alzheimer, Alzheimer-Demenz) macht den größten Teil der neurodegenerativen Demenzen aus. Neuropathologisch ist sie wie andere neurodegenerative Erkrankungen durch die vermehrte Ablagerung pathologischer Proteine oder Peptide gekennzeichnet.

Bei der Alzheimer-Demenz-Pathologie handelt es sich um eine duale Proteinopathie, die definiert ist durch das Vorhandensein von extrazellulären Aggregaten von Amyloid beta 42 Fibrillen (in geringerem Maße auch von Amyloid beta 40 Fibrillen), welche neuritische Amyloid beta Plaques bilden, sowie das Vorhandensein von intrazellulären Aggregaten von hyperphosphoryliertem Tau (phospho-Tau), die als neurofibrilläre Tangles (NFTs) bezeichnet werden. Die Reihenfolge, in der sich diese Proteinopathien entwickeln, und ihre potentiell synergistische Beziehung mit der Neurodegeneration, worunter man allgemein den progredienten Verlust von Neuronen und eine Verarmung von Synapsen bezeichnet, werden immer noch untersucht. Beide Proteinopathien gehen dem klinischen Symptombeginn um Jahre voraus, wobei die allmähliche Ausbreitung der NFTs besser mit dem Fortschreiten kognitiver Defizite korreliert als die diffuse Ablagerung von Amyloid.



Nach der Amyloid-Hypothese, einem immer noch anerkannten Modell zur Pathogenese der Alzheimer-Demenz, spielt die erhöhte Konzentration und nachfolgende Ablagerung von Amyloid beta (vor allem das aus 42 Aminosäuren bestehende, besonders neurotoxisch wirksame Amyloid beta 42) eine zentrale Rolle in der Entstehung der Alzheimer-Demenz. Auch beim Gesunden entsteht eine gewisse Menge von Amyloid beta durch die enzymatische Spaltung eines Vorläuferproteins (Amyloid Precursor Protein, APP). Während unter physiologischen Bedingungen ein Gleichgewicht zwischen Produktion und Abbau dieses körpereigenen Peptids besteht, ist die Alzheimer-Demenz durch eine übermäßige Amyloid beta-Produktion beziehungsweise

**Tab. 4.1: Allgemeine Demenzkriterien\***

Kognitive oder verhaltensbezogene Symptome liegen vor, die

1. das Funktionieren bei Alltagsaktivitäten beeinträchtigen;
2. eine Verschlechterung im Vergleich zu einem vorherigen Zustand darstellen;
3. nicht durch ein Delir oder eine psychische Erkrankung erklärbar sind.
4. Die kognitive Störung wird diagnostiziert durch die Kombination aus Eigen- und einer Fremdanamnese und objektiver Bewertung der kognitiven Leistung durch eine kognitive Testung oder eine klinisch-kognitive Untersuchung. Eine neuropsychologische Testung sollte durchgeführt werden, wenn die Anamnese und die kognitive, orientierende klinische Untersuchung nicht ausreichen, um die Diagnose sicher zu stellen.
5. Es müssen mindestens zwei der folgenden Bereiche beeinträchtigt sein:
  - a. Gedächtnisfunktionen
  - b. Verstehen und Durchführung komplexer Aufgaben, Urteilsfähigkeit
  - c. Räumlich-visuelle Funktionen
  - d. Sprachfunktionen
  - e. Veränderungen im Verhalten („Persönlichkeitsveränderungen“)

Die Abgrenzung der Demenz zur leichten kognitiven Störung („mild cognitive impairment“, MCI) ist durch die Beeinträchtigung der Alltagsfunktionen definiert. Die Bewertung der Alltagsbeeinträchtigungen ist eine klinische Bewertung, die sich an der individuellen Patientenkonstellation ausrichtet und auf den Angaben des Patienten und eines Informanten fußt.

\* modifiziert und verkürzt nach Mckhann et al. 2011

eine Störung der Abbauvorgänge charakterisiert. Die Folge ist eine erhöhte Konzentration von Amyloid beta, welches aggregiert und sich in Form von Amyloid-Plaques ablagert. Diese sind teils interzellulär, teils perivaskulär lokalisiert.

Die Amyloid beta-Ablagerung ist von entzündlichen Prozessen begleitet. Inwiefern Entzündungsvorgänge auch direkt an der Pathogenese der Alzheimer-Demenz beteiligt sind, ist Gegenstand der Forschung. Die abnorme intrazelluläre Aggregation von Tau beginnt subcortikal in noradrenergen Projektionsneuronen des Locus coeruleus und dehnt sich dann entlang funktioneller Netzwerke aus, die das limbische System unterstützen. Abnorm hyperphosphoryliertes Tau bindet nicht mehr an Mikrotubuli, was zu Fehlfaltungen und Aggregation des Tau-Proteins führt. Es bilden sich sogenannte Pretangles, die allmählich die betroffenen Neuronen füllen. Aus Pretangles entstehen unlösliche fibrilläre und argyrophile Neuropilfäden und schließlich neurofibrilläre Tangles (NFT). Tau ist in hohem Maße an neuronalen Signalwegen beteiligt, die mit dem Fortschreiten der Krankheit zunehmend beein-

trächtigt werden. Betroffene Zellen überleben noch einige Jahre, bevor es schließlich zur Apoptose kommt, die in der Folge zum Verlust der grauen Substanz und zum symptomatischen Fortschreiten der Krankheit führt.

**Genetik**

Genetische Faktoren spielen eine wesentliche Rolle bei der Entstehung der Alzheimer-Krankheit und anderer Demenzen. Genetische Faktoren sind verantwortlich für ein gehäuftes Auftreten in Familien. Etwa die Hälfte der Alzheimer-Patienten hat einen ebenfalls betroffenen Verwandten ersten Grades. Allerdings sind zum aktuellen Wissensstand genetische Faktoren nur in weniger als fünf Prozent der Fälle der alleinige Auslöser. Die bekanntesten Gene sind Amyloid Precursor Protein (APP), Presenilin 1 (PSEN1) und Presenilin 2 (PSEN2). Träger von Mutationen in diesen Genen erkranken mit einer nahezu 100-prozentigen Wahrscheinlichkeit und der Vererbungsweg ist dabei meist autosomal dominant. Menschen mit solchen Genveränderungen leiden fast immer an einer Alzheimer-Erkrankung mit frühem Beginn: das heißt vor dem 65. Lebensjahr.

Der mit Abstand größte alleinige genetische Risikofaktor für die häufige Spätform einer Alzheimer-Erkrankung (Krankheitsbeginn nach dem 65. Lebensjahr) ist das seit Langem bekannte Apolipoprotein E (APOE). Apolipoprotein E kann dabei aber nicht als ursächliches Gen bei der Entstehung der Alzheimer-Erkrankung angesehen werden: Es ist weder ausreichend noch notwendig, um diese zu verursachen. Obwohl der Risikofaktor Apolipoprotein schon lange bekannt ist, ist seine Funktion noch nicht gänzlich geklärt. Apolipoprotein E ist das Haupttransportprotein für verschiedene Fettsubstanzen, aber es dürfte auch einen Einfluss auf die Ablagerung von Amyloid und Tau-Proteinen ausüben. Neben dem Apolipoprotein E-Gen gibt es zahlreiche weitere Genvarianten, die das Risiko für eine Alzheimer-Krankheit erhöhen, allerdings in sehr viel geringerem und derzeit noch unbekanntem Maß.

**Risikofaktoren**

Der größte Risikofaktor für die Entwicklung einer Alzheimer-Demenz ist das Alter. In allen Studien nimmt die Prävalenz mit dem Alter zu. In der Altersgruppe der 65- bis 69-Jährigen liegt die Prävalenz bei 0,8 Prozent und in der Altersgruppe der über 90-Jährigen bei 28,5 Prozent. Nur in seltenen Fällen sind die Betroffenen jünger als 60 Jahre. In den meisten Studien ist die Prävalenz bei Frauen höher als bei Männern; besonders deutlich wird dieser Unterschied in den älteren Altersgruppen.

Neben einer genetischen Suszeptibilität spielen vermutlich Faktoren des Lebensstils eine relevante Rolle in der Entstehung. Aus der epidemiologischen Forschung sind bestimmte Risikofaktoren identifiziert worden, die zuvor schon als vas- »

### Tab. 4.2: Alzheimer-Demenz: Klinische Kriterien\*

#### Wahrscheinliche Demenz bei Alzheimer-Krankheit

1. Allgemeine Demenzkriterien erfüllt (siehe Tab. 4.1)
2. Langsamer Symptombeginn über Monate bis Jahre
3. Eindeutige anamnestiche oder beobachtete kognitive Verschlechterung
4. Erste und deutliche Symptome sind
  - a. amnestische Variante (häufigste Form): Defizit der episodischen Gedächtnisfunktionen, zusätzlich sollte ein Defizit in einer der genannten Domänen bestehen
  - b. non-amnestische Varianten
    - sprachbezogene Variante
    - visuell-räumliche Variante
    - exekutive Variante

#### Ausschlusskriterien:

1. Substantielle zerebrovaskuläre Erkrankung (Schlaganfall mit zeitlicher Verbindung zum Beginn der kognitiven Störung oder multiple oder große Infarkte oder schwere Veränderungen der weißen Substanz)
2. Deutliche Symptome einer Lewy-Körperchen-Demenz
3. Deutliche Symptome der frontotemporalen Demenz
4. Hinweise für andere Ursachen der kognitiven Störung

#### Mögliche Demenz bei Alzheimer-Krankheit

1. Atypischer Verlauf: Typische kognitive Symptom-Ausprägung, aber plötzlicher Beginn oder nicht ausreichende anamnestiche Angaben zum Verlauf der kognitiven Verschlechterung oder nicht ausreichende objektive Dokumentation der Verschlechterung.
2. Ätiologisch gemischte klinische Präsentation: Typische Symptom-Ausprägung, aber mit zerebrovaskulärer Erkrankung (Schlaganfall mit zeitlicher Verbindung zum Beginn der kognitiven Störung oder multiple oder große Infarkte oder schwere Veränderungen der weißen Substanz) oder zusätzlich deutliche Symptome der Lewy-Körperchen-Demenz oder zusätzlich Hinweis für andere Erkrankungen oder Medikamenteneinnahmen mit erheblichen Effekten auf die Kognition.

#### Demenz, wahrscheinlich nicht durch die Alzheimer-Krankheit bedingt

1. Klinische Kriterien für die Demenz bei Alzheimer-Krankheit treffen nicht zu.
- 2a. Klinische Kriterien für die wahrscheinliche oder mögliche Demenz bei Alzheimer-Krankheit treffen zu, es liegen aber ausreichende Hinweise für eine andere Ursache der Demenz vor (zum Beispiel HIV-Demenz, M. Huntington).
- 2b. Klinische Kriterien einer möglichen Demenz bei Alzheimer-Krankheit treffen zu, aber sowohl die Amyloid-Marker als auch die Marker für neuronale Schädigung sind negativ.

\* modifiziert und verkürzt nach McKhann et al. 2011

### Tab. 4.3: Klinische Kriterien für MCI („mild cognitive impairment“) im Kontext der Alzheimer-Krankheit\*

- Sorgen um kognitive Verschlechterung – vom Patienten oder durch einen Informanten berichtet oder durch den Arzt empfunden
- Objektive Leistungsbeeinträchtigung in einer oder mehreren kognitiven Domänen, typischerweise das Gedächtnis umfassend, nachgewiesen durch kognitive Testung oder „Bedside“-Testung verschiedener kognitiver Domänen
- Erhalt der Unabhängigkeit im täglichen Leben
- Keine Demenz

Folgende Maßnahmen werden vorgeschlagen, um die Diagnose MCI im Kontext der Alzheimer Demenz zu stützen:

- Untersuchung der Ätiologie des MCI vereinbar mit einer Alzheimer-Krankheit
- Ausschluss von vaskulären, traumatischen oder anderen medizinischen Ursachen der kognitiven Verschlechterung, wenn möglich
- Darstellung von Evidenz für längsschnittliche kognitive Verschlechterung, wenn möglich Darstellung relevanter genetischer Bezüge zur Alzheimer-Krankheit, wenn relevant (familiäre Alzheimer-Krankheit)

\* modifiziert nach Alberti et al. 2011

» kuläre Risikofaktoren im Rahmen von Herz-Kreislauf-Erkrankungen häufig diskutiert wurden. Hypertonie, Diabetes mellitus, Fettstoffwechselstörungen und Übergewicht dürften das Risiko erhöhen. Einerseits scheinen sie (synergistisch zu primär neurodegenerativen Prozessen) eine Beschleunigung des kognitiven Abbaus zu bewirken, andererseits sind viele Demenzen des höheren Lebensalters Mischformen aus vaskulärer Demenz und Alzheimer-Demenz. Weiters werden auch regelmäßiger Alkohol- und Tabakkonsum als negativer Einflussfaktor für die Entwicklung einer Demenz angesehen. Eine ausgewogene Ernährung (zum Beispiel mediterrane Diät), körperliche Aktivität und ein aktives geistiges und soziales Leben tragen ebenfalls zur Risikominderung bei. Es gibt derzeit keine sichere Möglichkeit, sich vor einer Demenz zu schützen; die Wahrscheinlichkeit dafür lässt sich jedoch etwas verringern.

### Klinik und diagnostische Kriterien

Eine der wesentlichsten Erkenntnisse der Alzheimer-Forschung der letzten Jahre ist, dass neuropathologische Veränderungen schon Jahre vor Beginn der klinischen Symptomatik beginnen. Das derzeitige Modell der Alzheimer-Krankheit basiert auf dem Konzept eines neuropathologischen und klinischen Kontinuums. Die Alzheimer-Pathologie schreitet mit der Ausbreitung von Tau- und Amyloid-Pathologie sowie der damit einhergehenden Neurodegeneration fort. Diese spie-

gelt sich im Fortschreiten der klinischen Symptome wider: von prodromaler Alzheimer-Demenz oder leichter kognitiver Beeinträchtigung (mild cognitive impairment, MCI) bis hin zu leichter, mittelschwerer oder schwerer Demenz (siehe Abb. 1). Da die neuropathologischen Veränderungen sehr gut mittels moderner Biomarker (Liquoranalyse und/oder nuklearmedizinische Untersuchungen) in vivo darstellbar sind, gibt es die Möglichkeit, bei Patienten mit sehr milden Symptomen Alzheimer-Demenz-typische Veränderungen durch spezielle Untersuchungen festzustellen. Dadurch haben die klinisch noch wenig symptomatischen Risikovorstufen einer Alzheimer-Demenz große Aufmerksamkeit erlangt. Aufbauend auf dem Konzept des pathophysiologischen Kontinuums wurde das Syndrom der leichten kognitiven Störung als Prodromal- oder Risikosyndrom einer Demenz konzeptualisiert. Die leichte kognitive Störung ist definiert als subjektive und objektivierbare kognitive Einbuße bei erhaltener Alltagskompetenz. Im Einzelfall kann eine Abgrenzung zur Demenz schwierig sein, da der Übergang von leichter kognitiver Störung zur milden Demenz fließend ist.

Während mit der ICD 10-Definition der Alzheimer-Demenz ein rein syndromaler Ansatz verfolgt wird, versuchen neuere Kriterien, verschiedene Biomarker mit dem klinischen Syndrom zu integrieren. Auch wenn es sich bei diesen Kriterien um Forschungskriterien handelt, ist ihre Darstellung sinnvoll, um die Entwicklungen der letzten Jahre zu illustrieren. Die Arbeitsgruppe des National Institute on Aging und der Alzheimer's Association (NIA-AA) mit Sitz in Chicago hat Kriterien der Demenz bei Alzheimer-Krankheit vorgestellt. Diese lösen die Kriterien des National Institute of Neurological Disorders and Stroke-Alzheimer's Disease and Related Disorders Association (NINCDS-ADRDA) von 1984 ab. In der aktuellen Konzeption werden zunächst allgemeine Kriterien der

Demenz definiert. Im Anschluss folgen klinische Kriterien für die wahrscheinliche und mögliche Alzheimer-Demenz sowie der leichten kognitiven Störung im Kontext der Alzheimer-Demenz (siehe Tab. 4.1, 4.2, 4.3.).

### Biomarker-basierte Diagnostik

Falls die angeführten klinischen NIA-AA-Kriterien der wahrscheinlichen oder möglichen Demenz beziehungsweise der MCI bei Alzheimer-Krankheit erfüllt sind, kann durch die Anwendung von biologischen Markern die Wahrscheinlichkeit für das tatsächliche Vorliegen der Alzheimer-Krankheit erhöht werden. Dafür werden die bekannten Biomarker und Bildgebungsmarker eingeteilt in Marker für Amyloid-Deposition und in Marker für neuronale Schädigung (siehe Tab. 5). In Studien konnte gezeigt werden, dass sich bei Personen mit leichter kognitiver Störung, die in der neuropsychologischen Untersuchung ein Defizit im verzögerten verbalen Abruf zeigen, sowie in der zerebralen Bildgebung eine Atrophie des Hippocampus oder im Liquor Veränderungen der Marker Amyloid beta 42, Gesamt-Tau und Phospho-Tau aufweisen, ein höheres Risiko haben, an einer Alzheimer-Demenz zu erkranken als Betroffene mit einer leichten kognitiven Störung, die diese Veränderungen nicht zeigen. Sowohl mit Hilfe von Liquormarkern als auch via Amyloid- oder FDG-PET ist eine deutliche Verbesserung der Vorhersage einer Alzheimer-Demenz möglich im Vergleich zur Vorhersage, die auf rein klinischen Kriterien basiert.

Die Beratung eines Patienten über Biomarker-basierte Demenzprädiktion ist komplex. Da die Frage der Prädiktion einer Demenz im Stadium der leichten kognitiven Störung seitens Patienten zunehmend gestellt werden und die Möglichkeiten hierzu prinzipiell bestehen, sollte für diese Fragestellung an entsprechende Experten verwiesen werden. Diese können zunächst eine umfassende Aufklärung über die Möglichkeiten, aber vor allem auch die Grenzen der Biomarker-basierten Demenzprädiktion leisten. ☺

*Literatur bei der Verfasserin*

**\*) Assoc. Prof. Priv. Doz. Dr. Elisabeth Stögmann,**  
Universitätsklinik für Neurologie, Medizinische Universität  
Wien, Währinger Gürtel 18-20, 1090 Wien; Tel.: 01 40400/31170;  
E-Mail: elisabeth.stoegmann@meduniwien.ac.at

#### **Lecture Board**

**Univ. Prof. Dr. Josef Marksteiner,**  
Landeskrankenhaus Hall/Abteilung für Psychiatrie und  
Psychotherapie A  
**Univ. Prof. Dr. Gerhard Ransmayr,**  
Kepler Universitätsklinikum Linz/Klinik für Neurologie 2

#### **Ärztlicher Fortbildungsanbieter**

Universitätsklinik für Neurologie/Medizinische Universität Wien

**Tab. 5: Marker für Amyloid-Depositionen und für neuronale Schädigungen\***

Amyloid-Marker	Marker für neuronale Schädigung
Erniedrigung von Aβ42 im Liquor	Erhöhung von Tau und/oder von phosphoryliertem Tau im Liquor
Amyloid-Nachweis mittels Positronen-Emissions-Tomographie (PET)	Atrophie des medialen Temporallappens – dargestellt mittels Magnetresonanztomographie (MRT)
	Parietotemporaler Hypometabolismus – dargestellt mittels Fluorodeoxyglukose-Positronen-Emissions-Tomographie (FDG-PET)

\* modifiziert nach McKann et al. 2011



Im Rahmen des Diplom-Fortbildungs-Programms der Österreichischen Ärztekammer ist es möglich, durch das Literaturstudium in der ÖÄZ zwei Punkte für das DFP zu erwerben.

Insgesamt müssen vier von sechs Fragen richtig beantwortet sein. Eine Frage gilt als korrekt beantwortet, wenn alle möglichen richtigen Antworten markiert sind.

Schicken Sie diese Seite bis 25. Juni 2021 an:  
Verlagshaus der Ärzte GmbH, z. Hd. Claudia Chromy  
Nibelungengasse 13, 1010 Wien,  
Faxnummer: 01/376 44 86  
E-Mail: [dfp@aerzteverlagshaus.at](mailto:dfp@aerzteverlagshaus.at)



[www.aerztezeitung.at/DFP-Literaturstudium](http://www.aerztezeitung.at/DFP-Literaturstudium)

Bitte deutlich ausfüllen, da sonst die Einsendung nicht berücksichtigt werden kann!

Name: .....

ÖÄK-Arztnummer: | | | | | - | | | | |

Adresse: .....

E-Mail-Adresse: .....

Zutreffendes bitte ankreuzen:

- Turnusarzt/Turnusärztin
- Arzt/Ärztin für Allgemeinmedizin
- Facharzt/Fachärztin für

- Ich besitze ein gültiges DFP-Diplom.
- Ich nutze mein DFP-Fortbildungskonto.  
Bitte die DFP-Punkte automatisch buchen.

Altersgruppe:

- < 30    31-40    41-50    51-60    > 60

<b>1) Was sind Kriterien des Demenzsyndroms nach ICD-10?</b> <i>(vier Antworten richtig)</i>	
a)	Chronische oder fortschreitende Krankheit des Gehirns
b)	Störung vieler höherer kortikaler Funktionen wie Gedächtnis, Denken, Orientierung, Auffassung, Sprache und Urteilsvermögen
c)	Bewusstseinsstörung
d)	Dauer der Symptomatik besteht mindestens seit sechs Monaten
e)	Veränderungen der emotionalen Kontrolle, des Sozialverhaltens oder der Motivation
<b>2) Welche sind die häufigsten Demenzformen?</b> <i>(drei Antworten richtig)</i>	
a)	Alzheimer-Demenz
b)	Vaskuläre Demenz
c)	Gemischte Demenz (meist Alzheimer-Demenz und vaskuläre Demenz)
d)	Frontotemporale Demenz
e)	Prionenerkrankungen
<b>3) Wie viele Menschen leiden schätzungsweise derzeit in Österreich an Demenz?</b> <i>(eine Antwort richtig)</i>	
a)	20.000
b)	40.000
c)	50.000
d)	130.000
e)	250.000
<b>4) Welche Aussagen über die Alzheimer-Demenz sind richtig?</b> <i>(vier Antworten richtig)</i>	
a)	Es ist eine primär degenerative zerebrale Krankheit unbekannter Ätiologie mit charakteristischen neuropathologischen und neurochemischen Merkmalen.
b)	Alzheimer-Demenz beginnt meist schleichend und entwickelt sich langsam über einen Zeitraum von mehreren Jahren.
c)	Alzheimer-Demenz macht den größten Teil der neurodegenerativen Demenzen aus.
d)	Pathophysiologisch handelt es sich bei der Alzheimer-Demenz um eine duale Proteinopathie.
e)	Eines der intrazerebral abgelagerten Proteine der Alzheimer-Demenz heißt alpha Synuklein.
<b>5) Was ist das häufigste Erstsymptom der Alzheimer-Demenz?</b> <i>(eine Antwort richtig)</i>	
a)	amnestische Störungen
b)	Probleme der Sprache
c)	Probleme der visuell-räumlichen Verarbeitung
d)	Störungen der exekutiven Verarbeitung
e)	Störungen der Beweglichkeit
<b>6) Welche Aussagen über die leichte kognitive Störung sind richtig?</b> <i>(vier Antworten richtig)</i>	
a)	Sorgen um kognitive Verschlechterung
b)	Objektive Leistungsbeeinträchtigung in einer oder mehreren kognitiven Domänen
c)	Erhalt der Unabhängigkeit im täglichen Leben
d)	Keine Demenz
e)	Demenz