

Diagnostische Möglichkeiten demenzieller Prozesse

Basisdiagnostik und spezialisierte Diagnostik

V. A. Holthoff

Für Ärzte, die in Deutschland praktizieren und Demenzerkrankte behandeln, liegen Empfehlungen und Leitlinien vor, von denen eine die Gütekriterien einer S3-Leitlinie erfüllt (http://www.dgppn.de/fileadmin/user_upload/_medien/download/pdf/kurzversion-leitlinien/s3-leitlinie-demenz-lf.pdf, 2010). Sie ist von einer Vielzahl von medizinisch-wissenschaftlichen Fachgesellschaften, Berufsverbänden und Organisationen konsentiert worden, darunter die Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde (DGPPN) und die Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN). Nach dem System der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) erreichen die S3-Leitlinien die höchste Qualitätsstufe, da sie insbesondere eine Bewertung der klinischen Relevanz wissenschaftlicher Studien und eine regelmäßige Überprüfung gewährleisten. Die Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM) hat eine eigene Empfehlung zu dem Thema herausgegeben (http://leitlinien.degam.de/uploads/media/LL-12_Langfassung_TJ_03_korr_01.pdf, 2010). Für den interessierten Leser sei hinzugefügt, dass die aktuellen Kriterien zur Diagnostik für Probanden von wissenschaftlichen Studien durchaus auch praxisnahe Hinweise geben und dem klinisch tätigen Arzt nutzen können (Alberta et al., 2010). Im Folgenden soll eine kurze Zusammenfassung erfolgen, die neben den S3-Leitlinien noch einige Hinweise für die tägliche Praxis von Haus- und Fachärzten liefern könnte.

Exploration des Patienten und Angehörigen

Schon das anamnestische Gespräch liefert für die Verdachtsdiagnose und Differentialdiagnose einer demen-

ziellen Erkrankung essenzielle Hinweise zur aktuellen Symptomatik, sowohl bei einem Erstgespräch in der Frühdiagnostik als auch für die Verlaufsdagnostik von Demenzerkrankungen. In diesem können die von den Betroffenen selber wahrgenommenen Beschwerden im Bereich der Kognition, des Affekts oder des Verhaltens und der Alltagsfunktionen greifbar werden oder aber die fehlende Eigenwahrnehmung dieser Veränderungen offensichtlich werden. Daher ist die Fremdanamnese, wo auch immer sie verfügbar ist, unabdingbar für die klinische Einschätzung. Ein besonderes Augenmerk liegt dabei auf dem Zeitpunkt und den tatsächlich greifbaren Symptomen, die die Umgebung des Patienten unter Umständen schon zwei oder mehr Jahre beobachten konnte (zum Beispiel episodische Gedächtnisleistung, Antrieb, Sozialverhalten) und die zu Beginn der Erkrankung noch keine klinische Relevanz für den Patienten und Angehörigen gehabt haben muss. Ferner ist die Beschreibung des Verlaufs der Einbußen richtungsweisend (zum Beispiel stetig progredient, langsam, schnell) sowie die zeitliche Abfolge weiterer Symptome.

Bei der Demenz vom Alzheimertyp (DAT) sind es typischerweise im frühen Erkrankungsstadium überwiegend die umschriebenen Störungen im Abruf episodischer Gedächtnisinhalte und im Neuerwerb von Informationen, die beklagt werden. Es gibt neben dem amnestischen Typ auch Varianten, bei denen sprachliche Einbußen im Vordergrund stehen oder eine sogenannte posteriore Variante (siehe unten). Bei der vaskulären Demenz (VD) werden neben amnestischen Störungen früh auch Störungen im Planungsablauf und der psychomotorischen Geschwindigkeit beobachtet. Bei Patienten mit frontotemporalen Demenzen (FTD) sind es mehr die Veränderungen des Sozialverhaltens oder der Sprache, die aufgeführt werden und erst in der differenzierten neuropsychologischen Untersuchung können die amnestischen Defizite auffallen. Störungen der Wachheit oder visuelle Halluzinationen (typischerweise in

Form von sich wiederholenden Szenen) können bei früher Demenzsymptomatik auf eine Lewy-Körperchen-Demenz hinweisen. Die Parkinsondemenz zeichnet sich dadurch aus, dass das Parkinsonsyndrom zum Zeitpunkt demenzieller Symptomentwicklung bereits besteht.

Bei selteneren Demenzformen können Besonderheiten im Anfangsstadium der Erkrankung auffallen, wie ausgeprägte Störungen der Sprache bei der primären progressiven Aphasie mit Varianten, die eher der Frontotemporalen Demenz (nonfluente und semantische Demenz) und Formen, die eher der Demenz vom Alzheimertyp (Logopenic Primary Aphasia) zugeordnet werden können (Gorno-Tempini et al., 2011) oder aber eine Störung der räumlich-visuellen Kognition (Posterior Cortical Atrophy), bei der ebenfalls primär eine Alzheimerpathologie angenommen wird (Seguin et al., 2011).

Die gezielte Anamnese zu kognitiven Einbußen ist sofort möglich, wenn der Patient sich mit diesen Beschwerden vorstellt oder vorgestellt wird. Viel schwieriger gestaltet sie sich jedoch, wenn kognitive Defizite nicht explizit beklagt werden, es jedoch in den hausärztlichen Aufgabenbereich fällt, kognitive Einbußen, unabhängig von ihrer Ätiologie (Demenz, Depression, leichte kognitive Einbuße), so früh wie möglich zu erkennen. Bislang liegen validierte Screeningmethoden dazu nicht vor. Eine sächsische Arbeitsgruppe von Demenzexperten hat eine Vorlage für einen Fragebogen (DemRisk) erarbeitet, der von den Patienten selber und den Angehörigen ausgefüllt werden kann und dem Hausarzt signalisieren soll, ob Veränderungen im Alltag vorliegen, die auf kognitive Veränderungen hinweisen könnten. DemRisk wird gegenwärtig evaluiert und die Zwischenergebnisse in der Detektion früher kognitiver Veränderungen sind vielversprechend (Amanatidis et al., 2010). Die in DemRisk aufgeführten Fragen könnten aber bereits jetzt einen praktischen Leitfaden in der Befragung der Betroffenen und Angehörigen darstellen, da sie auf klinischer Erfahrung beruhen (Tab.1, Seite 438).

Neuropsychologische Leistungsdiagnostik

Bei dem Verdacht auf kognitive Störungen haben sich eine Reihe von neuropsychologischen Testverfahren bewährt, von kurzen Screeningverfahren (zum Beispiel Mini-Mental-Status-Examination, MMSE; Uhrentest; Demtect) bis zu deutschen Versionen ausführlicherer Testbatterien (zum Beispiel Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease, CERAD: <http://www.memoryclinic.ch>; Montreal Cognitive Assessment, MoCa: <http://www.mocatest.org>). Sie eignen sich primär zur Erfassung des Defizitprofils, differenzialdiagnostisch erlauben sie jedoch keine ausreichende Abgrenzung zwischen Demenzformen, ohne das eine sorgfältige Anamnese und Zusatzdiagnostik vorliegt. Zur Dokumentation des Schweregrades bei bekannter Demenz können Screeningverfahren helfen, während sie zur Früherkennung als nicht ausreichend aussagefähig einzuschätzen sind. Es sei an dieser Stelle darauf hingewiesen, dass sich die weit verbreitete und akzeptierte Stadieneinteilung nach der kognitiven Leistungsfähigkeit, nämlich dem MMSE (MMSE 20-26: leichte Alzheimer-Erkrankung, 10-19: moderate/mittelschwere und weniger als 10 Punkte: schwere Alzheimer-Erkrankung), in der klinischen Beurteilung der Patienten oft als unbrauchbar erweist, da die MMSE-Punktzahl keine Rückschlüsse auf die Alltagsfähigkeiten des Patienten zulässt. Es ist also anzuraten, diese dann deskriptiv zu dokumentieren bis validierte Skalen entwickelt worden sind (Robert et al., 2010). Wenn aus Zeitgründen im klinischen Alltag eine kurze Variante im Rahmen der Exploration gewählt werden muss, so ist es denkbar, beiläufig Fragen zu formulieren, wie Albert et al., 2010 es empfehlen, um den Neuerwerb von Informationen und den Abruf zu überprüfen. Beispielsweise kann der Patient im Gespräch gebeten werden, sich eine Adresse zu merken und diese sofort und nach wenigen Minuten zu wiederholen (im Original: John Brown, 42 Market Street, Chicago; siehe Albert et al., 2010). Alternativ kann

man drei Gegenstände (im Original: Stift, Heftklammer und Geldschein) auswählen, diese an drei unterschiedlichen Stellen des Sprechzimmers platzieren und den Patienten bitten, sofort und nach einigen Minuten die Gegenstände und den jeweiligen Ort zu benennen.

Eine ausführliche Leistungsdiagnostik ist bei bestimmten Konstellationen erforderlich: (1) zur Abgrenzung früher kognitiver Einbußen (MCI, mild cognitive impairment) von Gesunden, (2) wenn die klinischen Angaben eine Demenz vermuten lassen und die Screeningverfahren unauffällig sind, (3) wenn jüngere Patienten, die noch im Berufsleben stehen, sich mit demenzieller Symptomatik vorstellen und das differenzierte kognitive Leistungsprofil zum Nachweis einer Erwerbsminderung herangezogen werden muss. (4) Ferner ist sie obligat, wenn sich Patienten mit positiver Familienanamnese mit leichten Symptomen kognitiver Leistungsminde- rung vorstellen, damit eine sehr frühe Diagnose gestellt werden kann. Die gegenwärtige Pharmakotherapie kann insbesondere bei Gabe im Frühstadium den Verlauf günstig beeinflussen, sodass die Früherkennung trotz bislang weiter fehlender kurativer Therapie primäres ärztliches Ziel sein muss.

Laborchemische Diagnostik und Bildgebung

Sowohl die laborchemische Diagnostik als auch die strukturelle Bildgebung sind bei der Diagnostik der Demenz zum Nachweis behandelbarer Ursachen und zum Ausschluss sekundärer Demenzen unbedingt notwendig. In der S3-Leitlinie der DGPPN und DGN werden folgende Parameter empfohlen: Blutbild, Elektrolyte (Na, K, Ca), Nüchtern-Blutzucker, TSH, Blutsenkung oder CRP, GOT, Gamma-GT, Kreatinin, Harnstoff, Vitamin B12. Bei klinischer Unklarheit oder bei spezifischen Verdachtsdiagnosen werden beispielsweise folgende Parameter empfohlen: Differenzial-Blutbild, BGA, Phosphat, HBA1c, Homocystein, fT3, fT4, SD-Antikörper, Kortisol, Parathormon, Coeruloplasmin, Vitamin B6, Borrelien-Serologie, Pb, Hg, Cu,

Lues-Serologie, HIV-Serologie, Drogenscreening, Urinteststreifen, Folsäure.

Die bildgebenden Untersuchungen können bei 2 bis 10 Prozent aller Demenzkranken eine potenziell behandelbare bzw. reversible Ursache nicht-degenerativer und nichtschämischer Art aufdecken (zum Beispiel subdurales Hämatom, Tumor, Normaldruckhydrozephalus; Clarfield, 2003). Der klinische Alltag, nicht nur einer Gedächtnisambulanz, bestätigt, dass klinische Kriterien nicht ausreichend sensitiv sein können, um eine sekundäre Demenzursache auszuschließen. Bei klinischem Verdacht auf entzündliche, tumoröse oder metabolische Erkrankungen sollte eine cMRT durchgeführt werden. Bei fehlender Verfügbarkeit der MRT oder bei patientenbezogenen Kontraindikationen (zum Beispiel Herzschrittmacher, ausgeprägte Platzangst) sowie im höheren Patientenalter (zum Beispiel ab 75 Jahren) sollte eine cCT durchgeführt werden.

Spezialisierte Diagnostik: Liquordiagnostik und Positronen-Emissions-Tomographie (PET)

Eine Liquordiagnostik zum Ausschluss einer entzündlichen Gehirnerkrankung sollte dann durchgeführt werden, wenn sich dafür Hinweise aus der Anamnese, dem körperlichen Befund oder der Zusatzdiagnostik ergeben. Ferner ergibt sich die Notwendigkeit auch dann, wenn (1) das Erkrankungsalter sehr früh ist, (2) eine schnelle Progredienz vorliegt oder (3) der Verdacht auf seltenere Demenzformen (siehe oben) besteht, damit eine Demenzzuordnung schneller möglich wird und sich nicht klinisch erst am Erkrankungsverlauf ablesen lässt. Neben dem Grundprofil zu Zellzahl, Gesamtprotein, Laktatkonzentration, Glukose, Albuminquotient, intrathekale IgG-Produktion und oligoklonale Banden ist die kombinierte Bestimmung der spezifischeren Neurodegenerationsmarker beta-Amyloid-1-42 und Gesamt-Tau bzw. beta-Amyloid-1-42 und Phospho-Tau einer Bestimmung nur eines einzelnen Parameters überlegen. Ihr kommt eine besondere Bedeutung bei der Diagnose der DAT zu. Es

Tabelle 1: DemRisk: Angehörigenversion mit Fragen zu Hinweisen für eine Störung kognitiver Leistungsfähigkeit (Amanatidis et al., 2010)

1. Ist Ihr A. in den letzten 2 Jahren vergesslicher geworden?
2. Stellt Ihr A. mehrfach dieselbe Frage an einem Tag?
- 3.a. Erinnert sich Ihr A. mehrfach nicht an Besprochenes/Erlebtes?
b. Ist das auch der Fall, wenn Sie ihm/ihr auf die Sprünge helfen?
4. Merkt sich Ihr A. neue Wege (z.B. in der Kaufhalle oder im Urlaub) schlechter als vor 2 Jahren?
5. Fallen Ihrem A. bekannte und vertraute Begriffe häufiger nicht ein?
6. Zahlt Ihr A. auch mit Kleingeld und behält er den Überblick über das Rückgeld?
7. Geht Ihr A. so gerne unter Menschen, wie vor 2 Jahren?
8. Achtet Ihr A. noch so auf die Ordnung in seinem persönlichen Bereich (z.B. in der Küche oder im Geräteschuppen) wie vor 2 Jahren?
9. Hat Ihr A. liebgewonnene Tätigkeiten (z.B. Handarbeiten, Werkeln) in den letzten 2 Jahren gemieden oder aufgegeben?
10. Ist Ihr A. häufiger schlecht gelaunt/ungeduldig/gereizter als vor 2 Jahren?

zeigt sich, dass dem Auftreten der pathologischen Liquorparameter eine zeitliche Reihenfolge unterliegt, die für die sehr frühe Diagnostik vielversprechend ist (Jack et al, 2010; Abb. 1). Der gegenwärtige Forschungsstand lässt erwarten, dass als frühe Pathologie der Nachweis von Amyloid und erst zeitlich versetzt der Nachweis von erhöhtem Tau im Liquor gelingt. Beides könnte danach vor dem Auftreten der klinischen Symptomatik möglich sein. Es ist wichtig darauf hinzuweisen, dass gegenwärtig die differenzialdiagnostische Trennschärfe dieser Marker

innerhalb der neurodegenerativen Erkrankungen und in Abgrenzung zur vaskulären Demenz noch als nicht ausreichend gewertet werden muss.

Der routinemäßige Einsatz von PET in der Demenzdiagnostik wird in der Leitlinie nicht empfohlen. Es zeigt sich im klinischen Alltag jedoch, dass der gezielte Einsatz immer wieder sehr wertvoll ist. FDG-PET zur Messung des regionalen Glukosestoffwechsels kann im frühen Stadium zur weiteren Differenzialdiagnostik von Demenzen (DAT, FTD, VD) beitragen (Herholz et al., 2002; Mosconi et al.,

2008). Bei Patienten mit erhöhtem Risiko an einer Demenz zu erkranken (MCI), ist es beispielsweise dann heranzuziehen, wenn eine Liquorpunktion beim Patienten aus physischen (zum Beispiel Antikoagulation, frustrierte Punktionsversuche) oder psychischen (zum Beispiel Ablehnung) Gründen schwerer oder nicht durchführbar ist. Die neue Generation von PET-Tracern zur Darstellung der regionalen Amyloidablagerungen im Gehirn wird von hohem Interesse für die Frühdiagnostik der DAT (Barthel et al., 2011) und zur Diagnostik einer präklinischen Demenz (Koivunen et al., 2011; Landau et al., 2010; Okello et al., 2009) sein und befindet sich im weit fortgeschrittenen Forschungsstadium.

Zusammenfassung

Bei der Diagnostik demenzieller Erkrankungen ist es essenziell die ersten Symptome, den Verlauf der Symptomentwicklung sowie die Schwere zu erfassen, die zusammen richtungsweisend für unsere erste Verdachtsdiagnose sein werden. Es ist obligat, behandelbare Demenzen durch laborchemische Untersuchungen und strukturelle Bildgebung auszuschließen und im begründeten Verdachtsfall eine neurochemische Liquordiagnostik durchzuführen. Eine ausführliche neuropsychologische Diagnostik ist immer dann notwendig, wenn die Patienten ein junges Erkrankungsalter haben, ein frühes Stadium vorliegen könnte und sich der klinische Eindruck in einem Screeningverfahren nicht widerspiegelt.

Der Nachweis von Biomarkern der Demenz im Liquor oder im PET sind im Gesamtkonzept der Diagnostik notwendig, wenn eine frühe Diagnostik damit ergänzt werden muss, um die Diagnose zu sichern oder bei unklaren Verläufen, die eine Diagnosestellung erschweren.

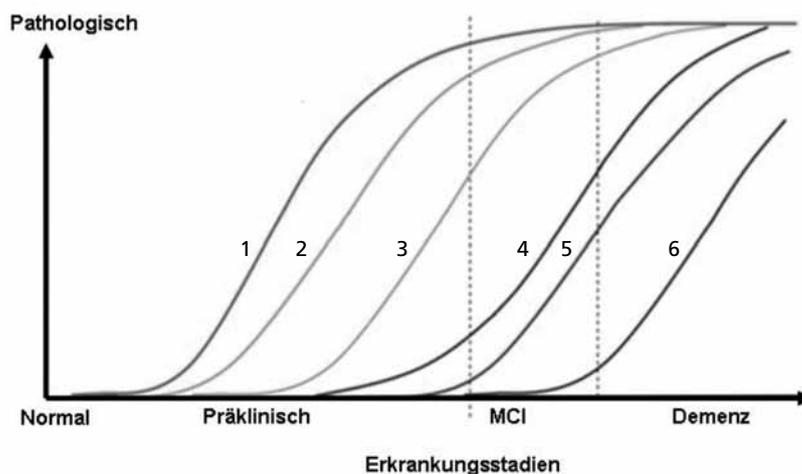


Abb. 1: Modell zur zeitlichen Abfolge pathologischer Biomarker bei der Demenz vom Alzheimerstyp

- 1: Amyloid (Liquor/PET)
- 2: synaptische Dysfunktion (FDG-PET/MRT)
- 3: Taupathologie und neuronale Störung (Liquor)
- 4: Neuronenschädigung (MR-Volumetrie)
- 5: Kognition
- 6: klinische Funktion

Mit freundlicher Genehmigung von Clifford R. Jack.

Literatur beim Verfasser

Anschrift des Verfassers:
Prof. Dr. med. habil. Vjera Alexandra Holthoff
Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und
Psychotherapie, Bereich Gerontopsychiatrie
und kognitive Neuropsychiatrie
Universitäts-Gedächtnisambulanz
Universitätsklinikum Carl Gustav Carus
der TU Dresden