

Diagnostik

Demenzerkrankungen aus neurologischer Perspektive – Teil 1

Demenzerkrankungen haben vor dem Hintergrund der demographischen Entwicklung eine zunehmende medizinische und sozioökonomische Bedeutung. Dieser Artikel gibt als erster von zwei¹ Teilen eine Übersicht über die wichtigsten und aktuellen Aspekte der Demenzdiagnostik aus neurologischer Sicht.

Prof. Dr. med. Nils Peters^{a,b,c,k}, Dr. med. Hans Pihan^{d,k}, Dr. med. Olivier Rouaud^{e,k}, Dr. phil. Michael M. Ehrensperger^c, PD Dr. med. Marc Sollberger^{c,k}, Dr. med. Leonardo Sacco^{f,k}, Prof. Dr. med. Bogdan Draganski^{g,h,k}, Prof. Dr. med. Jean-Marie Annoni^{i,k}, Dr. med. Ansgar Felbecker^{j,k}

^a Stroke Center, Klinik für Neurologie, Klinik Hirslanden, Zürich; ^b Neurologische Klinik und Stroke Center, Universitätsspital und Universität Basel, Basel; ^c Universitäre Altersmedizin FELIX PLATTER, Basel; ^d Neurologische Klinik, Spitalzentrum Biel, Biel; ^e Leenaards Memory Centre, Centre hospitalier universitaire vaudois (CHUV), Lausanne; ^f Ambulatorio della Memoria, Unità disturbi Cognitivi e Logopedia, Neurocentro della Svizzera Italiana, Ente Ospedaliero Cantonale (EOC), Lugano; ^g Laboratoire de recherche en neuro-imagerie (LREN) – Département des neurosciences cliniques, CHUV, Université de Lausanne, Lausanne; ^h Abteilung Neurologie, Max-Planck-Institut für Kognitions- und Neurowissenschaften, Leipzig, Deutschland; ⁱ Neurologische Klinik und Department, Kantonsspital und Universität Fribourg, Fribourg; ^j Klinik für Neurologie, Kantonsspital St. Gallen, St. Gallen; ^k Task Force Demenz der Schweizerischen Neurologischen Gesellschaft (SNG)

1 Teil 2, «Demenzerkrankungen aus neurologischer Perspektive – Prävention und Therapie», erscheint in der nächsten Ausgabe des Swiss Medical Forum.

Einführung

Aufgrund der demographischen Entwicklung stellen Demenzerkrankungen eine zunehmende medizinische, psychosoziale (für Betroffene und das soziale Umfeld) sowie sozioökonomische Herausforderung für die Gesellschaft dar.

Demenzerkrankungen sind Alterserkrankungen: Während die Prävalenz bei den unter 65-Jährigen mit circa 1% gering ist, leidet etwa jede zehnte Person im Alter über 65 Jahre an einer Demenz, mit weiter steigender Prävalenz (bis zu 50% bei Menschen über 85 Jahre). Der Bevölkerungsanteil der über 60-Jährigen wird 2050 voraussichtlich zwischen 20 und 35% liegen [1]. Für die Schweiz bedeutet dies, dass die Demenzprävalenz bis 2050 auf über 300 000 Betroffene zunehmen wird, also eine Verdopplung im Vergleich zu heute, wo bereits etwa 32 000 Neuerkrankungen pro Jahr auftreten und etwa 150 000 Menschen von Demenz betroffen sind [2, 3]. Diese Entwicklung hat nicht nur Konsequenzen für die Betroffenen, sie bedeutet auch eine Herausforderung für das Gesundheitssystem (aktuelle Kosten von Demenzerkrankungen knapp 12 Milliarden CHF jährlich) [4].

Der Begriff Demenz bezeichnet keine singuläre Erkrankung, sondern umschreibt ein Syndrom alltagsrelevanter kognitiver Einschränkungen. Es können unterschiedliche Ursachen zugrunde liegen. Häufigste Ursache ist die Alzheimer-Erkrankung, eine neurodegenerative Erkrankung. Als

zweithäufigste Ursache folgt die wichtige Gruppe neurovaskulärer Erkrankungen, die zu kognitiven Einschränkungen bis hin zur Ausbildung einer sogenannten vaskulären Demenz führen können. Beispiele für neurovaskuläre Erkrankungen sind der ischämische Schlaganfall oder Hirnblutungen sowie auch chronisch-progrediente vaskuläre Erkrankungen wie die zerebrale Mikroangiopathie oder die zerebrale Amyloidangiopathie (CAA), wobei letztere sich auch mit akuten Hirnblutungen erstmanifestieren kann.

Darüber hinaus können weitere Erkrankungen zu einer Demenz führen: zum Beispiel die frontotemporale Lobärdegeneration (FTLD), idiopathische und atypische Parkinsonerkrankungen einschliesslich der Lewy-Körper-Erkrankung oder ein Normaldruckhydrozephalus (NPH). Schliesslich gibt es häufig Mischformen einer Demenz wie beispielsweise bei dem gleichzeitigen Vorliegen einer neurodegenerativen und vaskulären Grunderkrankung sowie dem möglichen Vorliegen verschiedener neurodegenerativer Prozesse (sogenannte gemischte Demenz; englisch: «mixed dementia»).

Dieser Übersichtsartikel möchte als erster von zwei Teilen einen Überblick über die wichtigsten Aspekte der Demenzdiagnostik aus neurologischer Sicht geben und neuere Entwicklungen bezüglich der Diagnostik aufzeigen.

Die Neurologie ist gemäss einer Erhebung der Swiss Memory Clinics im Auftrag des Bun-

desamtes für Gesundheit (BAG) mit 49% die am häufigsten in Demenzabklärungen in Memory Clinics involvierte Disziplin [5]. Gerade in den Memory Clinics ist aber die interdisziplinäre Zusammenarbeit zwischen Fachärztinnen und -ärzten der Neurologie, Neuropsychologie, Geriatrie und Alterspsychiatrie sowie weiteren Professionen gemeinsam mit den betreuenden Hausärztinnen und -ärzten von besonderer Bedeutung. Jede Disziplin hat ihre eigenen Schwerpunkte, was die Betreuungsqualität verbessern kann.

Diagnostik

Im Falle einer kognitiven Leistungsabnahme sollte die gezielte Differentialdiagnostik möglichst frühzeitig erfolgen, also noch vor Entwicklung eines dementiellen Syndroms, das – auch bei der Alzheimer-Erkrankung – als spätes Erkrankungsstadium eines insgesamt progredienten Krankheitsprozesses («Kontinuum-Erkrankung») angesehen werden kann. Dieser beginnt schon bis zu 20 Jahre vor der klinischen Manifestation, die zu Beginn durch kognitive oder andere psychische Symptome gekennzeichnet ist. Die Patientinnen und Patienten haben oftmals in dieser Krankheitsphase ein Bewusstsein für die kognitiven Einschränkungen [6]. Es ist auch deshalb ein günstiges Zeitfenster, um therapeutische Interventionen zu beginnen.

Zudem ermöglicht die frühe Diagnostik, individuelle Lebensaspekte zu thematisieren (wie zum Beispiel Thematisierung und Evaluation der Fahreignung oder Vermögensvorsorge).

Vor Initiierung der weiterführenden Diagnostik ist die umfangreiche Information und Aufklärung von grosser Bedeutung, auch bezüglich der daraus resultierenden therapeutischen Konsequenzen und Optionen. Der Umgang mit diesen Fragestellungen ist individuell sehr unterschiedlich und der Wunsch von Betroffenen, gegebenenfalls keine weiteren diagnostischen Schritte durchzuführen, muss evaluiert und berücksichtigt werden.

Die Diagnostik von Erkrankungen, die zu einer Demenz führen können, basiert auf verschiedenen klinischen und paraklinischen Befunden. Je nach Symptomen liegt der Fokus auf neurologischen, (alters-)psychiatrischen oder geriatrischen Aspekten. Dementsprechend fordern auch die Empfehlungen der Swiss Memory Clinics die Einbindung verschiedener Disziplinen in die Abklärung neurokognitiver Störungen [7]. Eine neurologische Untersuchung sollte immer erfolgen, um neurologische Symptome zuverlässig zu erkennen und richtig einzuordnen. Diese können relevant in der Differentialdiagnostik der Demenzzursachen sein. Aber auch die internistische und hausärztliche Beteiligung im Rahmen der Diagnostik und Betreuung der Patientinnen und Patienten ist von grosser Bedeutung. Insgesamt basiert die diagnostische Einordnung zuerst auf klinischen Kriterien. Für die Alzheimer-Erkrankung wie auch für andere Demenzerkrankungen werden aber zunehmend Biomarker hinzugezogen, um die diagnostische Genauigkeit zu erhöhen [8–11].

Allgemein umfasst die Diagnostik zwei Aspekte: a) Erfassung, Charakterisierung und Quantifizierung der kognitiven Defizite sowie b) Differentialdiagnostik der Ätiologie. Eine umfassende Diagnostik sollte flächendeckend allen Betroffenen zugänglich sein. Es wird davon ausgegangen, dass bei nur etwa der Hälfte der Menschen mit einer Demenzerkrankung in der Schweiz eine fachärztliche Diagnose gestellt wurde. Ziel der genauen Differentialdiagnostik ist es, die zugrunde liegende Erkrankung zu bestimmen, was Voraussetzung für die Wahl geeigneter Therapiemassnahmen und prognostischer Einschätzungen ist.

Klinische Diagnostik

Grundlage der klinischen Demenzdiagnostik sind die gründliche Erhebung der Eigen- und Fremdanamnese und die klinische Untersuchung [7]. Bei der Anamneseerhebung im Kontext kognitiver Störungen ist insbesondere die genaue Fremdanamnese durch das familiäre Umfeld von Bedeutung, auch um mögliche Persönlichkeits- oder Verhaltensänderungen zu er-

fassen. Hier kommt bei dem sogenannten «case finding» in der Hausarztpraxis den hausärztlichen und internistischen Primärbetreuenden eine wichtige Rolle zu, da hier Sorgen über Veränderungen der Kognition oft erstmals zu Sprache kommen oder Patientinnen und Patienten verhaltensauffällig werden.

Vielen an Demenz Erkrankten fehlt im Verlauf die Fähigkeit, die eigenen Symptome zu schildern oder zu erkennen (Anosognosie). Zudem sind die Erfassung des zeitlichen Krankheitsverlaufs, der Lebensgewohnheiten mit Alkohol- und Nikotinkonsum, von Vorerkrankungen mit vaskulären Risikofaktoren, der Schlafqualität, die Medikamentenanamnese und die Familien- und Sozialanamnese von Bedeutung.

Der Anamnese kommt nicht zuletzt deshalb eine wichtige Bedeutung zu, da sich Demenzerkrankungen in frühen Stadien respektive prodromal auch durch milde und eher unspezifische und nichtkognitive Symptome manifestieren können, wie zum Beispiel Antriebs- oder Schlafstörungen, Verhaltensänderungen oder Stimmungsschwankungen.

Neurokognitive Testung

In der neurologischen wie auch der hausärztlichen Praxis sollte eine erste orientierende Erfassung kognitiver Leistungen im Sinne eines «case findings» erfolgen, wenn a) die Patientin respektive der Patient oder b) die Angehörigen Bemerkungen bezüglich nachlassender Hirnleistungen machen oder c) in der ärztlichen Praxis Veränderungen auffallen. Als nicht sinnvoll hat sich hingegen ein generelles Screening aller Personen ab einem bestimmten Alter erwiesen.

Für ein kognitives Screening eignet sich das «Montreal Cognitive Assessment» (MoCA) [12], das sensitiver als die «Mini Mental Status Examination» (MMSE) [13] erste Hinweise auf kognitive Defizite detektieren kann und ein etwas breiteres Spektrum neurokognitiver Einschränkungen erfasst. Das MoCA sollte gemäss den definierten Testinstruktionen durchgeführt werden. In vielen Fällen wird zudem der Uhrentest durchgeführt, der im MoCA integriert ist.

Weder MMSE noch MoCA sind jedoch in der Lage, eine ausreichend differenzierte Beurteilung der kognitiven Leistungsfähigkeit vorzunehmen, sodass bei auffälligem Ergebnis eine vertiefte Abklärung zu erfolgen hat. Für das MoCA liegen Normen für eine Schweizer Stichprobe vor, welche die Einflüsse von Alter, Ausbildung und Geschlecht berücksichtigen (www.mocatest.ch). Beide Tests können zur Dokumentation des Krankheitsverlaufs im klinischen Alltag hilfreich sein.

Bei auffälligen Ergebnissen in einem der oben genannten Verfahren oder starkem anamnestischen Verdacht auf eine Verschlechterung kognitiver Funktionen sollte eine umfas-

sende neurokognitive Testung an einer spezialisierten Institution wie einer Memory Clinic oder einer Spezialambulanz erfolgen.

Das «Diagnostische und Statistische Manual Psychischer Störungen» (DSM-5) [14] definiert zur umfassenden Beurteilung der Hirnleistungen sechs zu untersuchende kognitive Domänen, was die meist dominante Fokussierung auf Gedächtnisstörungen früherer Klassifikationssysteme korrigiert. Dieses umfasst die Bereiche «Sprache», «Lernen/Gedächtnis», «komplexe Aufmerksamkeit», «visuokonstruktive und visuoperzeptive Leistungen», «exekutive Funktionen» und «soziale Kognition». Die Erstellung eines hierauf basierenden kognitiven Leistungsprofils ermöglicht oftmals zusammen mit den eigen- und fremdanamnestischen Angaben bereits die Hypothesen-Generierung im Hinblick auf die Ätiologie der Defizite.

Im deutschsprachigen Europa hat sich zur Untersuchung der Hirnleistungen im Alter die neuropsychologische Testbatterie des «Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease» (CERAD) in der deutsch normierten Version (CERAD-plus Testbatterie) etabliert [15]. Bei CERAD-plus werden – die Originalversion ergänzend – zusätzlich Aspekte der Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit und exekutiven Leistungen erfasst, sodass damit auch die Auswirkung von Schädigungen frontaler und subkortikaler Hirnareale abgebildet werden kann. In den französisch- und italienischsprachigen Ländern werden Testbatterien verwendet, die denselben Prinzipien folgen.

Wie bei Bürge et al. 2018 [7] dargestellt, ist eine solche Standarduntersuchung durch weitere Testverfahren zu ergänzen, wenn es sich um jüngere Patientinnen und Patienten, um subtile Defizite oder um Personen mit einem hohen prä-morbiden Leistungsniveau handelt oder ein spezifisches Störungsmuster vorliegt. Es ist dann bei der Testauswahl auf eine angemessene Normierung der verwendeten Verfahren für die Altersgruppe zu achten. Eine ausführliche neuropsychologische Testung ist in der Regel einem erfahrenen und spezialisierten Zentrum vorbehalten, da die Interpretation der Ergebnisse durch geschulte Personen wichtig ist. Basierend auf existierenden Testbatterien im englischsprachigen Raum verfolgen aktuelle Initiativen das Ziel einer Harmonisierung neurokognitiver Testungen in verschiedenen Sprachregionen [16, 17].

Die Diagnose einer Demenz setzt einerseits das Vorliegen relevanter Hirnleistungsstörungen und andererseits eine Beeinträchtigung der Bewältigung von Alltagsanforderungen voraus und bemisst sich nicht ausschliesslich am Ausmass der erfassten kognitiven Defizite, sodass ein neuropsychologisches Testergebnis allein nicht das Vorliegen einer Demenz bestätigen oder ausschliessen kann.

Klinisch-neurologische Untersuchung

Die klinisch-neurologische Untersuchung zielt unter anderem darauf ab, fokale oder systembezogene neurologische Defizite zu erkennen. Es sollte besonderes Augenmerk auf das Vorliegen kortikaler Funktionsstörungen wie einer Aphasie, Apraxie oder Agnosie gelegt werden. Zudem müssen Rigor und Bradykinese sowie Augenbewegungsstörungen als Hinweise auf extrapyramidal-motorische Erkrankungen erkannt werden. Auch gilt es, potentielle klinische Zeichen der Schädigung des ersten und/oder zweiten Motoneurons zu erfassen.

Wichtig ist in diesem Zusammenhang die Beurteilung des Gangbildes, das sich bei vaskulären und neurodegenerativen Erkrankungen des Zentralnervensystems (ZNS) auf teils typische Weise verändert. Die Art der Gangstörung kann diagnoseweisend sein, zum Beispiel bei NPH, Parkinsonsyndromen oder bei einer zerebralen Mikroangiopathie. Häufig besteht jedoch eine weniger spezifische Beeinträchtigung des Gehens, der mehrere Pathologien und Defizite zugrunde liegen können, beispielsweise subkortikale Gangstörungen bei vaskulären Läsionen, Polyneuropathie, visuelle Wahrnehmungsstörung, reduzierte Fähigkeiten der geteilten Aufmerksamkeit oder Gangapraxie bei Frontalhirnschädigungen. Kombinationen dieser Defizite führen in der Summe zu einem deutlich erhöhten Sturzrisiko. Dieses kann durch geeignete physiotherapeutische Massnahmen und Hilfsmittel gesenkt werden, was für die Lebensqualität wiederum prognostisch wichtig ist. In diesem Zusammenhang ist besonders die subkortikale Gangstörung zu erwähnen, die auch als «higher-level gait disorder» oder Gangapraxie beschrieben wird [18] und dazu führt, dass der Bewegungsablauf beim Gehen nicht mehr fehlerfrei und ausreichend schnell abgerufen wird. Hierdurch wirken die Bewegungen unkoordiniert und an kritischen Stellen wie Hindernissen überhastet. Mit einer sauberen klinischen Diagnostik kann gerade im Bereich Gangstörungen eine aufwendige Zusatzdiagnostik vermieden werden.

Neben der neurologischen Untersuchung sollte eine internistische Untersuchung hinsichtlich des Vorliegens kardiovaskulärer Erkrankungen respektive Risikofaktoren (unter anderem arterieller Hypertonie, Diabetes mellitus, Vorhofflimmern, Herzinsuffizienz etc.) erfolgen. Oftmals hat diese bereits im Rahmen der routinemässigen internistischen beziehungsweise hausärztlichen Versorgung stattgefunden. Ebenso darf eine zumindest orientierende Exploration neuropsychiatrischer Verhaltensauffälligkeiten nicht fehlen, insbesondere bezüglich des Vorliegens eines depressiven Syndroms, aber auch weiterer Symptome wie Wahngedanken, Halluzinationen oder einer Antriebsstörung und Apathie.

In diesem Rahmen können Fragebögen, wie etwa die «Geriatric Depression Scale», hilfreich sein.

Im Sinne des interdisziplinären Abklärungsgedankens sollten Neurologinnen und Neurologen bei Verdacht auf entsprechende Symptome alterspsychiatrische oder internistisch-geriatrische Fachpersonen hinzuziehen, so wie umgekehrt bei neurologischen Auffälligkeiten im Rahmen einer Abklärung in anderen Disziplinen eine Fachärztin oder ein Facharzt für Neurologie eingebunden werden sollte.

Bildgebung

Eine wichtige Rolle in der Diagnostik kommt der kranialen Bildgebung zu. Hierbei ist insbesondere die Magnetresonanztomographie (MRT) zu erwähnen (Abb. 1). Dabei sollen verschiedene Fragen beantwortet werden:

- Bestehen bildmorphologisch strukturelle Veränderungen, die auf eine mögliche neurodegenerative Erkrankung hinweisen? Hierbei ist insbesondere an eine generalisierte oder regionale Hirnatrophie zu denken; für eine alterskorrelierte Bewertung stehen heute MR-volumetrische Verfahren zur Verfügung.
- Bestehen bildgebende Hinweise auf eine neurovaskuläre Erkrankung? Diese umfassen zum Beispiel ältere oder auch frische Ischämien, Blutungen, Gefässveränderungen oder Zeichen einer Mikroangiopathie wie eine ischämische Leukenzephalopathie, zerebrale Mikroblutungen oder erweiterte perivaskuläre Räume.
- Gibt es Hinweise auf andere Pathologien, die mit kognitiven Störungen assoziiert sein

können, wie etwa ein NPH, entzündliche Läsionen, Tumoren oder ein Subduralhämatom (SDH)? Die Bildgebung sollte in diesem Kontext nach Möglichkeit gemäss empfohlenen Protokollen erfolgen [7].

Sollte ein MRT nicht verfügbar oder möglich sein, zum Beispiel aufgrund bestehender Kontraindikationen, so sollte alternativ eine Computertomographie, idealerweise in zwei Ebenen (koronar und axial), erfolgen, mit der neben umschriebenen Atrophiezeichen zumindest die therapeutisch unmittelbar relevantesten Differentialdiagnosen beurteilt werden können (wie etwa NPH, SDH).

Bei bestehendem Verdacht auf eine neurodegenerative Erkrankung kann die weiterführende nuklearmedizinische Diagnostik mittels FDG-PET (Positronenemissionstomographie mit Fluordesoxyglukose) respektive Amyloid-PET erwogen werden (Abb. 2). Für die Bedingungen zur Kostenübernahme einer PET, die Indikationsstellung und Interpretation sind Anwendungsempfehlungen publiziert [19].

Vaskuläre und internistische Diagnostik

Bei Verdacht auf eine vaskuläre Genese einer neurokognitiven Störung sollten weiterführende neuro- und kardiovaskuläre Untersuchungen, inklusive Doppler-/Duplexsonographie, Echokardiographie, Langzeit-Elektrokardiogramm etc. nach individueller Indikationsstellung erfolgen (siehe auch oben). Eine grundlegende laborchemische Blutuntersuchung sollte zum Ausschluss sekundärer, symptomatischer

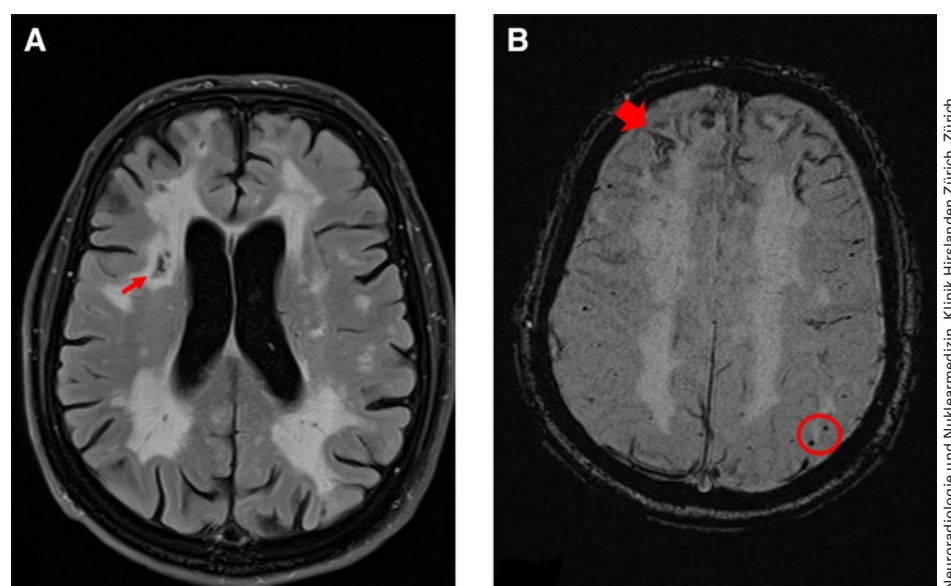
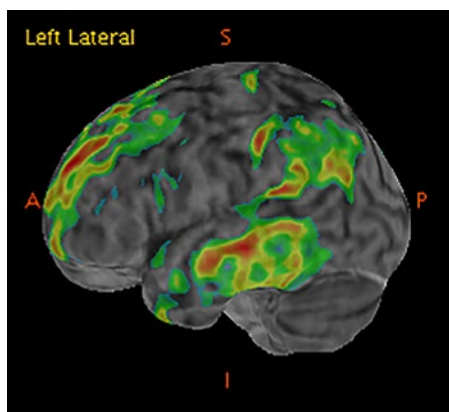


Abbildung 1: Magnetresonanztomogramm-Aufnahmen (Axialschnitte) eines 77-jährigen Patienten mit einer seit einigen Monaten progredienten Störung des Antriebs, der Exekutivfunktionen und einer reduzierten Verarbeitungsgeschwindigkeit. Es zeigen sich in der FLAIR-Sequenz (A) ausgeprägte konfluierende Marklager-Hyperintensitäten im Sinne einer ischämischen mikroangiopathischen Leukenzephalopathie und lakunäre Substanzdefekte (Pfeil) sowie in der Häm-sensitiven Sequenz (Suszeptibilitäts-Wichtung; B) insbesondere oberflächliche zerebrale Mikroblutungen (Kreis) sowie eine frontal betonte kortikale Siderose (dicker Pfeil), hinweisend auf eine zerebrale Amyloidangiopathie (CAA).



Neuroradiologie und Nuklearmedizin, Klinik Hirslanden Zürich, Zürich

Abbildung 2: FDG-PET (Positronenemissionstomographie mit Fluordesoxyglukose) einer 77-jährigen Patientin mit einer seit einigen Monaten zunehmenden Aphasie mit Wortfindungsstörungen und dem Verdacht auf eine frontotemporale Lobärdegeneration (FTLD). Die FDG-PET zeigt einen linksbetonten Hypometabolismus frontotemporal sowie im Bereich des Praecuneus (Hypometabolismus quantifiziert in Relation [Z-Werte] zu einem normierten Kontrollkollektiv über sogenannte «stereotactic spatial normalization maps»).

dementieller Syndrome (zum Beispiel metabolische oder endokrinologische Ursachen) erfolgen. Es wird eine Stufendiagnostik empfohlen, die neben einem Routinelabor je nach Situation spezielle Labormarker ergänzt [20]. Als Bestandteil der Basisdiagnostik sind folgende Parameter zu empfehlen: Blutbild, Elektrolyte, Blutzucker, HbA_{1c}, Thyroidea-stimulierendes Hormon (TSH), Blutsenkung oder C-reaktives Protein (CRP), Transaminasen, Gamma-Glutamyltransferase, Kreatinin, Harnstoff und Vitamin B₁₂.

Biomarker-Diagnostik

Mit der Einführung von Biomarkern in Demenzdiagnosekriterien [10, 11] kommt der Liquordiagnostik bei Demenzabklärungen eine zunehmende Rolle zu, auch da die ätiologische Zuordnung einzig basierend auf klinischen Parametern schwierig sein kann. Diese wird oft durch Neurologinnen und Neurologen durchgeführt. Sie erlaubt mit Bestimmung der heute bekannten Neurodegenerationsmarker (Amyloid-beta 42 und 40, Gesamt-Tau-Protein, phosphoryliertes Tau-Protein 181) insbesondere in der Frühphase mit milden kognitiven Symptomen eine gezieltere ätiologische Einordnung. Dabei hat sich für die kombinierte Bestimmung dieser Werte bei der Alzheimer-Erkrankung eine hohe Sensitivität und Spezifität gezeigt. Besser als die alleinige Bestimmung des Amyloid-beta 42 ist die Kombination mit Amyloid-beta 40, da der Quotient dieser beiden Werte eine höhere Sicherheit für das Vorliegen einer Alzheimer-Pathologie liefert [21]. Weiterhin erlaubt die Liquordiagnostik natürlich mit Bestimmung der Routineparameter (Zellzahl, Gesamtprotein, Laktat, Glukose, Albumin,

intrathekale IgG-Produktion und oligoklonale Banden) sowie gegebenenfalls weiterer serologischer Marker die Diagnose entzündlicher und infektiologischer Erkrankungen. Die Liquordiagnostik ist nicht zuletzt bei jüngeren Betroffenen mit einem – möglicherweise rasch progredienten – dementiellen Syndrom von Bedeutung, um eine autoimmun-entzündliche Erkrankung oder eine Prionerkrankung («real-time quaking-induced conversion» [RT-QuIC]) zu erfassen. Lesen Sie dazu auch das «Schlaglicht Neurologie» von Felbecker et al. auf S. 984 in dieser Ausgabe des Swiss Medical Forum [22].

Der Schwerpunkt der Biomarker-Forschung liegt aktuell auf der Entwicklung von Biomarkern im Blut. Einige der im Liquor etablierten Marker kommen auch hier zur Anwendung, als erste werden Amyloid-Biomarker im Blut verfügbar sein. Allerdings scheint als einzelner Marker phosphoryliertes Tau 217 derzeit die beste Testqualität für die Differentialdiagnose einer Alzheimer-Pathologie zu liefern [23]. Der Einsatz von Blut-Biomarkern ausserhalb von Forschungszwecken muss zunächst noch etabliert werden. Aktuell sollte die Interpretation in spezialisierten Zentren erfolgen. Zudem kann die Kombination mit weiteren Markern sinnvoll sein, insbesondere wenn andere Ätiologien als die Alzheimer-Erkrankung erfasst werden sollen. Hier sei als sensibler blutbasierter Marker das Neurofilament-Leichtketten-Protein («neurofilament light chain» [NfL]) erwähnt, das bei neurodegenerativen wie auch neurovaskulären Erkrankungen eine klinisch relevante Rolle zu spielen scheint [24–26]. Langfristig ist das Ziel, in einem Schritt verschiedene Pathologien im Blut nachzuweisen, um so im Sinne einer personalisierten Medizin möglichst früh individuelle pathologiebasierte

Therapieempfehlungen geben und mithilfe von Biomarkern Aussagen zur Prognose und Krankheitsprogression machen zu können. Hierbei könnten nanomikroskopische Verfahren, welche die verschiedenen Proteinaggregate auf Erythrozyten nachweisen können, einzelne Blutbiomarker ablösen [27].

Ergänzende Diagnostik

Mitunter kann eine ergänzende Spezialdiagnostik hilfreich und indiziert sein. Die Diagnostik mittels Elektroenzephalographie (EEG) kann zur Differenzierung von Epilepsien und Enzephalopathien nützlich sein und liefert bei speziellen Indikationen wie der Creutzfeld-Jakob-Erkrankung oftmals wichtige Hinweise.

Zusammenfassung Diagnostik

Die grundlegende Diagnose einer Demenzerkrankung erfolgt weiterhin in erster Linie klinisch. Da eine präzise ätiologische Einordnung aber Vorteile bezüglich therapeutischer und prognostischer Fragestellungen bietet, werden zunehmend weitere Verfahren eingeführt. Erfahrene Zentren können der Verdachtsdiagnose und dem Krankheitsstadium entsprechende weiterführende Abklärungen durchführen. Ziel bleibt es, diagnostische Sicherheit zu erlangen und gleichzeitig Überdiagnostik zu vermeiden (Überblick s. Tab. 1).

Es wird deutlich, dass die Diagnostik von Demenzerkrankungen oftmals eine interdisziplinäre Herausforderung unter Beteiligung von Fachpersonen der Neurologie, Neuropsychologie, Psychiatrie, Geriatrie, Hausarztmedizin, Inneren Medizin, Kardiologie sowie Radiologie und Nuklearmedizin darstellt. Dabei spielen Memory Clinics als interdisziplinäre Fachzentren eine zentrale Rolle. Zusätzlich übernehmen

Tabelle 1: Diagnostisches Vorgehen bei der Demenz

Klinische Diagnostik	Anamnese Klinisch-neurologische Untersuchung Internistisch-vaskuläre Untersuchung Neuropsychiatrische Diagnostik
Neuropsychologische/-kognitive Testung	Screening-Tests Detaillierte weiterführende Testuntersuchung
Bildgebende Diagnostik	Kranielle Magnetresonanztomographie Falls nicht verfügbar: Kraniale Computertomographie
Neuro-/kardiovaskuläre Diagnostik (bei Verdacht auf vaskuläre Demenz)	Neurovaskulärer Ultraschall, kardiologische Diagnostik (Herzchokardiographie, EKG)
Labordiagnostik	Basislabor, gegebenenfalls spezifische Differentialdiagnostik
Weiterführende Diagnostik	Nuklearmedizin (z.B. FDG-PET, Amyloid-PET) Liquordiagnostik (Neurodegenerationsmarker) Neue Biomarker (aktuell noch im Kontext von Forschung)

EKG: Elektrokardiogramm; FDG: Fluordesoxyglucose; PET: Positronenemissionstomographie.

insbesondere im Kontext neurovaskulärer Erkrankungen neurologische Fachabteilungen und ambulant tätige Spezialistinnen und Spezialisten wichtige Aufgaben. Vor allem im Kontext vaskulärer Erkrankungen kommt der interdisziplinären Zusammenarbeit mit der Inneren Medizin eine grosse Bedeutung zu. In der jüngeren Vergangenheit wurden in diesem Rahmen detaillierte Empfehlungen zur Demenzdiagnostik veröffentlicht [7]. Zudem findet sich eine Übersicht in den aktuell gültigen Leitlinien der beteiligten Fachgesellschaften (S3-Leitlinie Demenzen, Leitlinie vaskuläre Demenz, [28]).

Ausblick

Das Thema kognitive Störungen und Demenz wird aufgrund der demographischen Entwicklung in den kommenden Jahren weiter an Bedeutung gewinnen, dies hinsichtlich medizinischer wie auch sozioökonomischer und psychosozialer Aspekte. Die Diagnostik der zugrunde liegenden Erkrankung wird vermehrt den Einsatz von Biomarkern beinhalten, sowohl bildgebenden als auch laborchemischen.

In einem zweiten Teil dieser Übersichtsarbeit werden wir uns dem Thema Prävention und Therapie bei Demenzen aus neurologischer Perspektive widmen.

Das Wichtigste für die Praxis

- Demenz ist keine singuläre Erkrankung, sondern ein Syndrom mit verschiedenen zugrunde liegenden Erkrankungen.
- Nach der Alzheimer-Erkrankung stellen neurovaskuläre Erkrankungen die zweitwichtigste Ursache für eine Demenz dar.
- Kognitive Störungen sollten frühzeitig erkannt werden. Hierzu gibt es für die Praxis neurokognitive Screening-Verfahren.
- Die detaillierte Diagnostik inklusive Bestimmung der Biomarker sollte in spezialisierten Zentren interdisziplinär erfolgen.

Korrespondenz

Prof. Dr. med. Nils Peters
Stroke Center
Klinik für Neurologie Hirslanden
Witellikerstrasse 40
CH-8032 Zürich
nils.peters[at]hirslanden.ch



Prof. Dr. med. Nils Peters
Stroke Center, Klinik für Neurologie,
Klinik Hirslanden, Zürich

Disclosure Statement

NP: Honorar von OM Pharma für Vortrag im Advisory Board. OR: Vortragshonorare von Biogen und OM Pharma; Teilnahme an einem Data Safety Monitoring Board oder Advisory Board von OM Pharma, Schwabe Pharma. LS: Grants von GE für Lehrveranstaltungen; Zahlung von Biogen für eine Stellungnahme; Teilnahme an einem Data Safety Monitoring Board oder Advisory Board von Biogen. BD: Zuschüsse von OM Pharma und Roche für Vorträge und Workshops; Teilnahme an einem Advisory Board von Biogen. JMA: Mitarbeit bei der lokalen ethischen Forschungskommission, Lausanne; Vortragshonorare von OM Pharma, Novartis, Biogen, der Schweizerischen Neurologischen Gesellschaft sowie dem Inselspital; Zuschüsse für Reisekosten (Interlaken 2022); Teilnahme an einem Data Safety Monitoring Board oder Advisory Board von Almirall. AF: Grants von der EMPA-KSSG-Forschungsförderung, von der Stiftung Synapsis – Demenz Forschung Schweiz; Beraterhonorare (Zahlung an Institut) von Roche, Biogen, eisai, OM Pharma, Specialty Care Therapiezentren AG, Nestlé, Vifor Pharma; Vortragshonorare (Zahlung an Institut) von Roche, Schwabe Pharma und OM Pharma; Präsident und Vorstandsmitglied von Swiss Memory Clinics und Mitglied des Leitungsgremiums der Nationalen Plattform Demenz. Die anderen Autoren haben deklariert, keine potentiellen Interessenskonflikte zu haben.

Literatur

- 1 Alzheimer Europe Report (2020): Dementia in Europe Yearbook 2019. Estimating the prevalence of dementia in Europe.
- 2 Alzheimer Schweiz. Demenz in der Schweiz. 2022. Abrufbar unter <https://www.alzheimer-schweiz.ch/de/ueber-demenz/beitrag/demenz-in-der-schweiz/>
- 3 Bundesamt für Gesundheit (BAG). Zahlen & Fakten zu Demenz – Prävalenzschätzungen zu Demenzerkrankungen in der Schweiz. Abrufbar unter <https://www.bag.admin.ch/bag/de/home/zahlen-und-statistiken/zahlen-fakten-demenz.html>.
- 4 Ecoplan (Kraft E, Iseli S). Alzheimer Schweiz Demenzkostenstudie 2019: Gesellschaftliche Perspektive. Alzheimer Schweiz. Bern; 2019.
- 5 Bundesamt für Gesundheit (BAG). 2019. Bestandsaufnahme Swiss Memory Clinics – Nationale Demenzstrategie 2014–2019.
- 6 Cacciamani F, Houot M, Gagliardi G, Dubois B, Sikkes S, Sánchez-Benavides G, et al. Awareness of Cognitive Decline in Patients With Alzheimer's Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Aging Neurosci.* 2021;13:697234.
- 7 Bürge M, Bieri G, Brühlmeier M, Colombo F, Demonet JF, Felbecker A, et al. Die Empfehlungen der Swiss Memory Clinics für die Diagnostik der Demenzerkrankungen. *Praxis.* 2018;107(8):435–51.
- 8 Albert MS, DeKosky ST, Dickson D, Dubois B, Feldman HH, Fox NC, et al. The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging and Alzheimer's Association workgroup. *Alzheimers Dement.* 2011;7(3):270–79.
- 9 Jack CR, Albert MS, Knopman DS, McKhann GM, Sperling RA, Carrillo MC, et al. Introduction to the recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement.* 2011;7(3):257–62.
- 10 Sperling RA, Aisen PS, Beckett LA, Bennett DA, Craft S, Fagan AM, et al. Toward defining the preclinical stages of Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging and the Alzheimer's Association workgroup. *Alzheimers Dement.* 2011;7(3):280–92.
- 11 McKhann GM, Knopman DS, Chertkow H, Hyman BT, Jack Jr CR, Kawas CH, et al. The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging and the Alzheimer's Association workgroup. *Alzheimers Dement.* 2011;7(3):263–69.
- 12 Nasreddine ZS, Phillips NA, Bédirian V, Charbonneau S, Whitehead V, Collin I, et al. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment. *J Am Geriatr Soc.* 2005;53(4):695–9.
- 13 Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. „Mini-mental state“. A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res.* 1975;12(3):189–98.
- 14 American Psychiatric Association, DSM-5 Task Force. (2013). Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-5™. 5th ed. American Psychiatric Publishing, Inc; 2013.
- 15 Schmid NS, Ehrensperger M, Berres M, Beck IR, Monsch AU. The Extension of the German CERAD Neuropsychological Assessment Battery with Tests Assessing Subcortical, Executive and Frontal Functions Improves Accuracy in Dementia Diagnosis. *Dement Geriatr Cogn Dis Extra.* 2014;4(2):322–34.
- 16 Weintraub S, Besser L, Dodge HH, Teylan M, Ferris S, Goldstein FC, et al. Version 3 of the Alzheimer Disease Centers' Neuropsychological Test Battery in the Uniform Data Set (UDS). *Alzheimer Dis Assoc Disord.* 2018;32(1):10–7.
- 17 Boccardi M, Monsch AU, Ferrari C, Altomare D, Berres M, Bos I, et al.; Consortium for the Harmonization of Neuropsychological Assessment for Neurocognitive Disorders. Harmonizing neuropsychological assessment for mild neurocognitive disorders in Europe. *Alzheimers Dement.* 2022;18(1):29–42.
- 18 Nutt JG. Higher-level gait disorders: an open frontier. *Mov Disord.* 2013;28(11):1560–5.
- 19 Juengling FD, Allenbach G, Bruehlmeier M, Klaeser B, Wissmeyer MP, Garibotto V, et al. Appropriate use criteria for dementia amyloid imaging in Switzerland – mini-review and statement on behalf of the Swiss Society of Nuclear Medicine and the Swiss Memory Clinics. *Nuklearmedizin.* 2021;60(1):7–9.
- 20 Felbecker A, Früh S, Unschuld PG, Diener S. Diagnostik. In: Felbecker A, Imroth V, Tettgenborn B, editors. ELSEVIER ESSENTIALS Demenzerkrankungen. ELSEVIER; 2019. pp. 13–42.
- 21 Hansson O, Lehmann S, Otto M, Zetterberg H, Lewczuk P. Advantages and disadvantages of the use of the CSF Amyloid β (A β) 42/40 ratio in the diagnosis of Alzheimer's Disease. *Alzheimers Res Ther.* 2019;11(1):34.
- 22 Felbecker A, Loser V, Pot C, Jung HH. Der Demenzursache auf der Spur – genau genau hinschauen lohnt sich! *Swiss Med Forum.* 2023;23(13):984–985.
- 23 Palmqvist S, Tideman P, Cullen N, Zetterberg H, Blennow K, Dage JL, Hansson O. Prediction of future Alzheimer's disease dementia using plasma phosphotau combined with other accessible measures. *Nat Med.* 2021;27(6):1034–42.
- 24 Duering M, Konieczny MJ, Tied S, Baykara E, Tuladhar A, Lyrer P, et al. Neurofilament Light Chain as Serum Marker for Cerebral Small Vessel Disease Burden. *J Stroke.* 2018;20:228–38.
- 25 Peters N, van Leijzen E, Tuladhar AM, Barro C, Konieczny MJ, Ewers M, et al. Serum neurofilament light chain is associated with incident lacunes in progressive cerebral small vessel disease. *J Stroke.* 2020;22:369/76.
- 26 Egle M, Loubiere L, Maceski A, Kuhle J, Peters N, Markus HS. Neurofilament Light Chain Predicts Future Dementia Risk in Cerebral Small Vessel Disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2021;92(6):582–9.
- 27 Nirmalraj P, Schneider T, Felbecker A. Spatial organization of protein aggregates on red blood cells <https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/038-013> as physical biomarkers of Alzheimer's disease pathology. *Sci Adv.* 2021;7(39):eabj2137.
- 28 Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde e.V. (DGPPN) und Deutsche Gesellschaft für Neurologie e.V. (DGN). S3-Leitlinie «Demenzen». 2016. <https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/038-013>