

LEITLINIENORIENTIERTE FRÜHERKENNUNG UND BEHANDLUNG VON DEMENZERKRANKUNGEN

NILS RICHTER

MEMORY CLINIC KÖLN JÜLICH

KLINIK UND POLIKLINIK FÜR NEUROLOGIE, UNIKLINIK KÖLN
INSTITUT FÜR NEUROWISSENSCHAFTEN UND MEDIZIN (INM-3)
FORSCHUNGSZENTRUM JÜLICH

Mitglied der Helmholtz-Gemeinschaft



MÖGLICHE INTERESSENSKONFLIKTE



UNIKLINIK
KÖLN

- Mitgliedschaften:
 - Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN)
 - Deutsches Netzwerk Gedächtnisambulanzen (DNG)

S3 LEITLINE DEMENZEN



UNIKLINIK
KÖLN

Erschienen im November 2023

- <https://dgn.org/leitlinie/demenzen>
- <https://www.dgppn.de/>
- <https://app.magicapp.org/#/guideline/nYPaxL>

Allgemeine Empfehlungen zur Diagnostik gemäß Leitlinie

- Die zeitgerechte Diagnose ist Grundlage der **Behandlung** und **Versorgung** und soll den Betroffenen **ermöglicht** werden.
- Ziel: Klinisch-syndromale Diagnose mit Schweregrad und ätiologische Einordnung (klinische Kriterien und ggf. apparative Diagnostik)

- **Störung höherer Hirnleistungen** (Gedächtnis, Lernfähigkeit, Sprache, Urteilsvermögen)
- **Mindestens sechs Monate andauernd**
- **Alltagskompetenz ist beeinträchtigt**
- Keine Bewusstseinsstrübung
- Oft begleitet von Änderung der Emotionslage, Impulskontrolle, etc.

**Klinisches
Syndrom!!!**

LEICHTE KOGNITIVE STÖRUNG

Mild cognitive impairment > MCI (ICD-10: F06.7)

- **Störung höherer Hirnleistungen** (Gedächtnis, Lernfähigkeit, Sprache, Urteilsvermögen)
- **Mindestens sechs Monate andauernd**
- **Alltagskompetenz ist NICHT beeinträchtigt**
- Keine Bewusstseinsstrübung

**Klinisches
Syndrom!!!**

ALZHEIMER-ERKRANKUNG



- Beschrieben von Alois Alzheimer 1906
- Amyloid-Plaques und Neurofibrillenbündel
- Schleichender Gedächtnisverlust
- Atrophie mit Betonung auf
 - die medialen Temporallappen
 - das basale Vorderhirn
 - temporo-parietaler Kortex (im Verlauf)

Stadien

kognitiv Normal

- Keine objektivierbaren Defizite
- ADL intakt

Leichte kognitive Störung (MCI)

- objektivierbare kognitive Defizite
- ADL intakt

Demenz

- Objektivierbare kognitive Defizite
- ADL beeinträchtigt

- Anamnese
- Klinische Untersuchung
- Blutuntersuchung (Leber-/Nieren-/Schilddrüsenfunktion, Blutbild, Vitamin-B₁₂, E´lyte, etc.)
- Neuropsychologische Diagnostik
- Bildgebung
- Biomarker

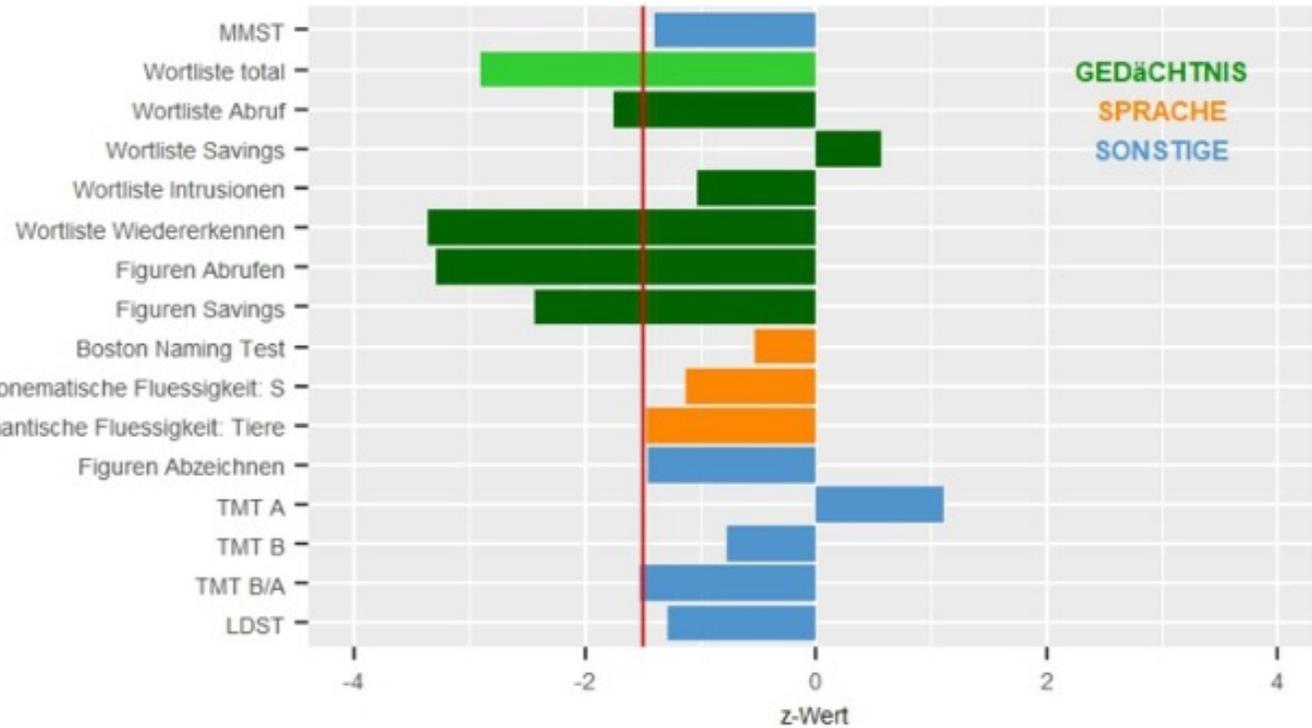
NEUROPSYCHOLOGISCHE DIAGNOSTIK



UNIKLINIK
KÖLN

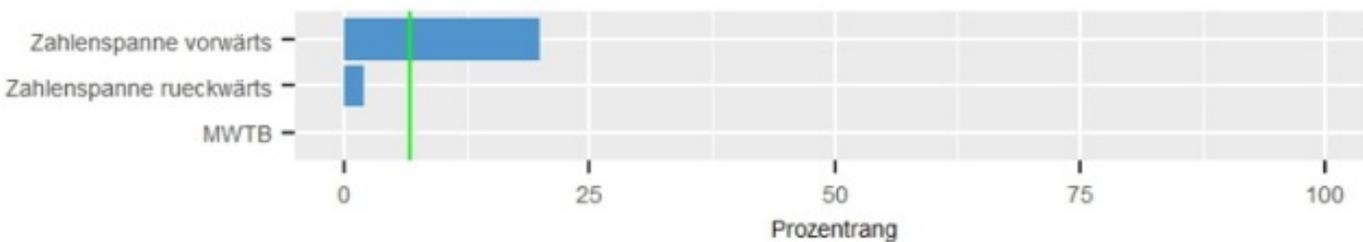
- Basis-Diagnostik
 - Kognitiver Screening Test (MMST, DemTect, MoCA)
 - Depression-Screening
- Differenzierte Diagnostik (wenn MMST \geq 18 Punkte)
 - Testbatterien die verschiedene kognitive Domänen prüfen, z.B. CERAD (Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease)

CERAD-BATTERIE



$$\text{Z-Wert} = \frac{\text{Wert}_{\text{Patient}} - \text{Mittelwert}_{\text{Kontrollen}}}{\text{Standardabweichung}_{\text{Kontrollen}}}$$

Beschreibung:	Percentile Range:	z-Wert
stark beeinträchtigt	<1%	<=-2.326
mittelmäßig beeinträchtigt	1%-1.99%	-2.325 bis -2.054
leicht beeinträchtigt	2%-8.99%	-2.053 bis -1.5
niedriger Durchschnitt	9%-24.99%	-1.49 bis -0.675
Durchschnitt	25%-74.99%	-0.674 bis 0.674
hoher Durchschnitt	75%-90.99%	.675 bis 1.49
überdurchschnittlich	91%-97.99%	1.5 bis 2.053
weit überdurchschnittlich	98%<	>=2.053



Schweregrad-Einteilung der Demenz

- Erfolgt häufig via MMST
 - MMST 20 bis 26 Punkte: leichte Demenz
 - MMST 10 bis 19 Punkte: moderate/mittelschwere Demenz
 - MMST weniger als 10 Punkte: schwere Demenz
- Warum?
 - Therapie
 - Leichte bis mittelschwere Demenz: Acetylcholinesterase-Hemmer
 - Mittelschwere bis schwere Demenz: Memantine

- Ätiologie mit spezifischer Therapie (z.B. Tumor, Ischämie, Blutung, Normaldruckhydrozephalus)
- Spezifisches Atrophiemuster?

- Idealerweise MRT – höhere Auflösung, bessere Atrophiedarstellung
 - T₁-3D (ca. 1mm isotrop), FLAIR, T₂* (Mikroblutungen), ggf. DWI, T₂
 - Alternativ kranielle Computertomographie

Typische Abfolge der pathologischen Veränderung

- Amyloid-Pathologie
- Tau-Pathologie
- Hypometabolismus
- Hirnatrophie
- Kognitive Defizite
- Einschränkungen der Alltagskompetenz

Biomarker

- **Amyloid**
 - Liquor – Amyloid- β_{1-42} , Amyloid- β_{1-40}
 - PET – 11C-PiB, 18F-AV45
- **Tau**
 - Liquor – (phosphoryliertes) Tau₁₈₁
 - PET – 18F-AV1451, 18F-PI-2620
- **Neurodegeneration**
 - Liquor – Gesamt-Tau
 - Strukturelle MRT – Atrophie
 - FDG-PET – Hypometabolismus

- **CAVE bei Liquorbiomarkern:**
 - Nicht sinnvoll als Screening bei Asymptomatischen
 - Amyloid- β_{1-42} alleine ist unspezifisch (immer Quotient $A\beta_{1-42}/1-40$, pTau/ $A\beta_{1-42}$ oder total-Tau/ $A\beta_{1-42}$!)
 - Verfälscht bei Liquorzirkulationsstörung (z.B. NPH)
 - Tau und pTau steigen bei jeglichem Zelluntergang (Ischämie, Trauma, etc.)

- **Ergotherapie**
 - Kognitives **Training** und kognitive **Stimulation** (MCI, leichte und mittelschwere Demenz)
- **Antidementiva**
 - Acetylcholinesterasehemmer – leichte & mittelschwere Alzheimer-Demenz (++)
 - Memantine – mittelschwere und schwere Demenz (++), **nicht** bei leichter Demenz (--)
 - **Keine Kombinationsbehandlung** von Acetylcholinesterasehemmern & Memantine (--)
 - Donepezil, Galantamin & Memantine bei vaskulärer Demenz (“off-label“, +)
 - Gingko biloba (240mg/d) - leicht-mittelgradige Alzheimer-Demenz & vask. Demenz (+)

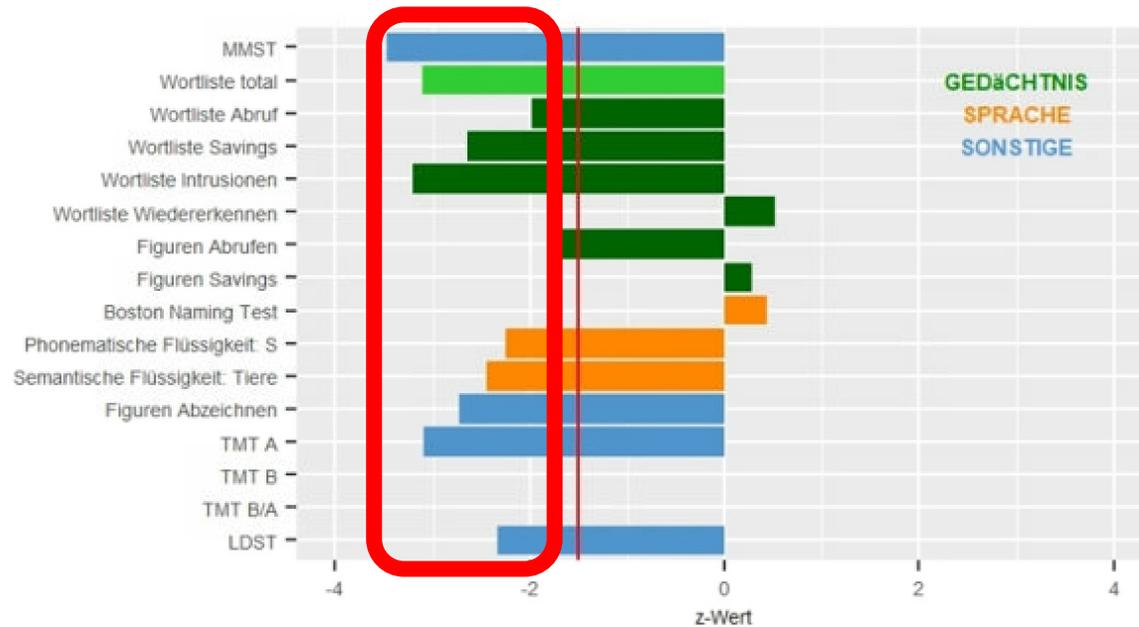
FALL 1



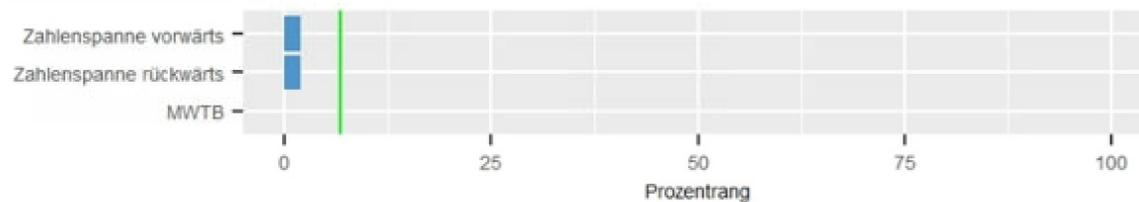
- Männlich, 63 Jahre
- Seit einem Jahr Gedächtnisprobleme
- Schwierigkeiten im beruflichen Umfeld, „Mobbing“
- Vorerkrankungen: arterielle Hypertonie, depressive Episode im letzten Jahr
- Alltagskompetenz weitgehend erhalten, aber er braucht für Vieles länger

Neurologischer Befund: unauffällig

FALL1 - NEUROPSYCHOLOGISCHE TESTUNG



**Gedächtnis-,
Sprach- und
exekutive
Defizite**



MMST: 25 Punkte

Zerebrale MRT

Befund:

- Keine vaskulären Läsionen
- Keine Raumforderungen
- Leichtgradige Volumenminderung der Hippocampi, linksbetont
- Leichtgradige Betonung der temporalen Sulci, linksbetont
- Parietale Hirnvolumenminderung

FALL 1 - LIQUORDIAGNOSTIK



Liquorbasisdiagnostik: unauffällig

Borrelien-/Lues-Serologie: negativ

- Amyloid- β_{1-42}
- Amyloid- β_{1-40}
- Amyloid- $\beta_{1-42/1-40}$
- pTau-Protein
- Tau-Protein

Amyloid⁺ & Tau⁺

602

> 629 pg/ml

=

8734

0.06

> 109

72

< 61 pg/ml

526

< 452 pg/ml

**ALZHEIMER-
PATHOLOGIE!**

FALL 1 - DIAGNOSE

- Syndromale Diagnose:

Leichte kognitive Störung

- Ätiologie:

Alzheimer-Erkrankung mit frühem Beginn

FALL 1 - THERAPIE

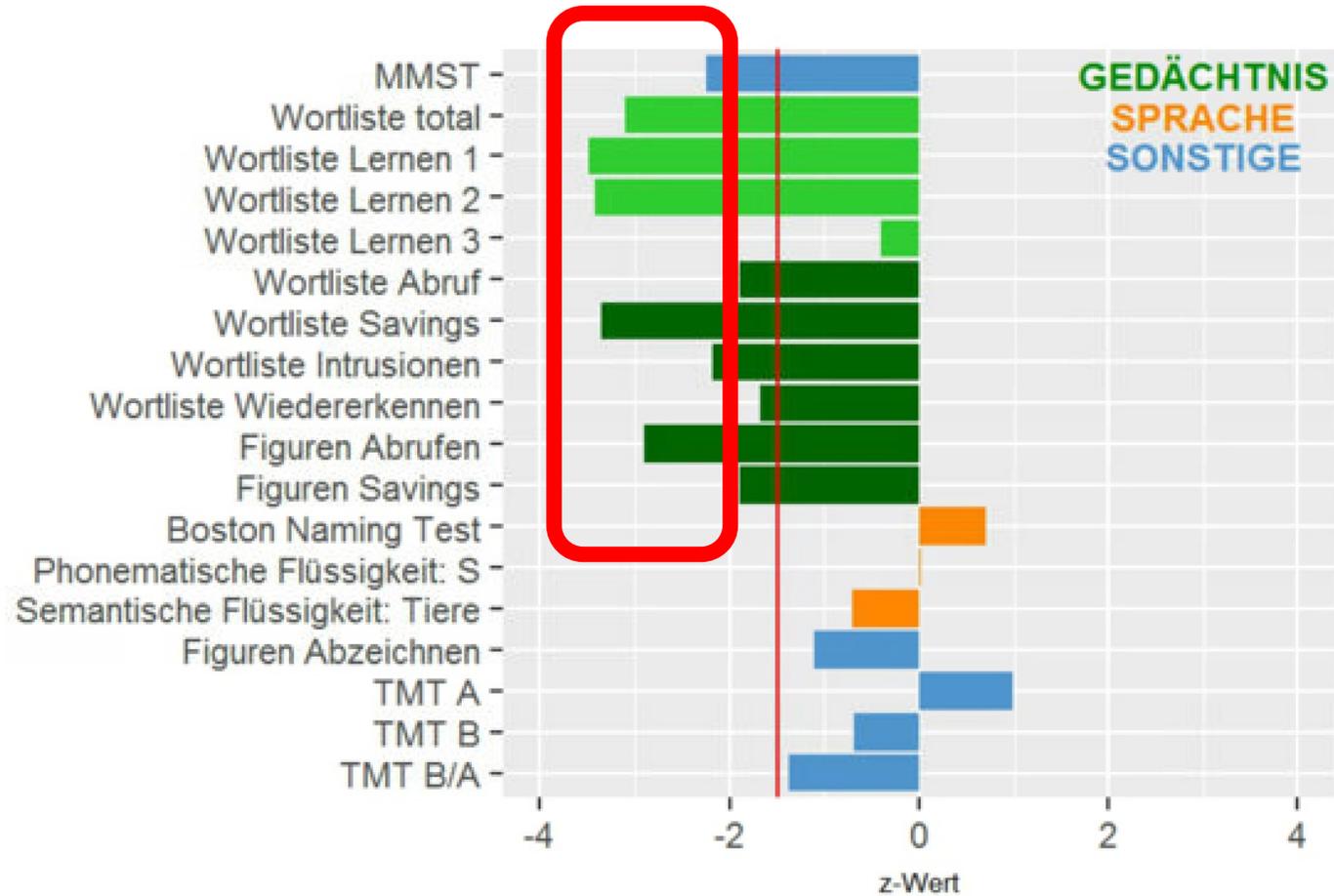


- Ergotherapie zum kognitiven Training
- Einstellung der vaskulären Risikofaktoren
- Antidementiva nur „off-label“
- Zeitnahe Verlaufskontrolle – Konversion zur Demenz?

FALL 2

- Weiblich, 82 Jahre
- Gedächtnisbeschwerden seit fünf Jahren
- Wohnt alleine, versorgt sich selbst
- Vorerkrankungen: Koronare-Herzerkrankung mit By-Pass-Anlage vor 10 Jahren
- Familienanamnese: Vater – Schlaganfall, keine Demenzerkrankungen
- Neurologischer Befund: Hypakusis, ASR bds. abgeschwächt

FALL 2 – NEUROPSYCHOLOGISCHE TESTUNG



**Isolierte
Gedächtnis-
defizite**

Zerebrale MRT

Befund:

- Leichtgradige zerebrale Mikroangiopathie
- Keine Raumforderungen
- Rechtsbetonte Volumeminderung der Hippocampi
- Leichtgradige parietale Hirnvolumenminderung

FALL 2 - LIQUORDIAGNOSTIK



Liquorbasisdiagnostik: unauffällig

Borrelien-/Lues-Serologie: negativ

- Amyloid- β_{1-42}
- Amyloid- β_{1-40}
- Amyloid- $\beta_{1-42/1-40}$
- pTau-Protein
- Tau-Protein

**Amyloid- & Tau-
KEINE
Alzheimer-
Erkrankung!**

- **Syndromale Diagnose:**

Leichte kognitive Störung

- **Ätiologie:**

V.a. nicht-Alzheimer-Pathologie

- am häufigsten limbische altersassoziierte TDP43 Enzephalopathie (LATE)
- Lange isolierte Gedächtnisstörung
- Meist langjähriger Verlauf

FALL 2 - THERAPIE



- Ergotherapie zum kognitiven Training
- Einstellung der vaskulären Risikofaktoren
- Antidementiva – keine Evidenz – allenfalls „off-label“

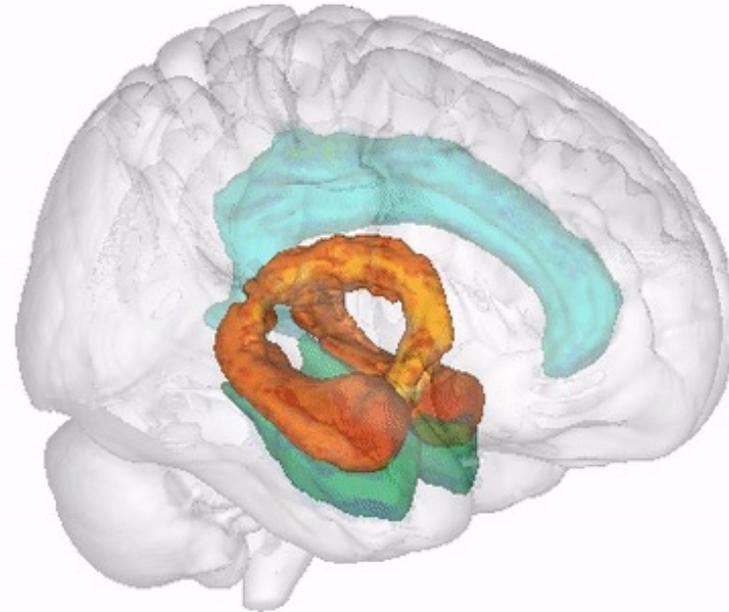
TAKE-HOME-MESSAGES



- Meist leichte kognitive Störung vor Demenz
- Biomarker-Diagnostik ist nur bei kognitiven Defiziten sinnvoll
- $A\beta_{1-42}$ im Liquor ist nur im Kontext von $A\beta_{1-40}$ oder Tau-Protein aussagekräftig
- Diagnostik und Therapie personalisiert im Sinne des Patienten (Risiko/Nutzen)



Memory Clinic Köln Jülich
Klinik und Poliklinik für Neurologie
Uniklinik Köln
Tel: +49-221-478 97493
Mail: nils.richter@uk-koeln.de
www.koelnerneurologie.de



Cognitive Neuroscience (INM-3)
Institute of Neuroscience and Medicine
Research Center Jülich
Tel: +49-2461-61 2084
Mail: n.richter@fz-juelich.de
www.fz-juelich.de/inm/inm-3/