

## Diagnostik degenerativer Demenzen (Morbus Alzheimer, frontotemporale Demenz, Lewy-Körperchen-Demenz)

### Was gibt es Neues?

- Die Diagnostik des Alzheimer-Demenz durch biologische Marker und spezielle Bildgebungsverfahren hat an Bedeutung weiter zugenommen (Tau-Protein und  $\beta$ -Amyloid-Peptid im Liquor, morphometrische Messungen der Hippocampus-Atrophie und Glukose-PET des zerebralen Metabolismus) (Dubois et al. 2007).
- Der In-vivo-Nachweis von  $\beta$ -Amyloid mit PET und SPECT im Gehirn ist ein weiterer Ansatz zur Frühdiagnostik, Differenzialdiagnose und Verlaufsbeurteilung der Alzheimer-Demenz, derzeit aber in der Routine nicht verfügbar.
- Mutationen des Progranulin-Gens mit der Folge von Ablagerungen des Proteins TDP-43 in Neuronen und Gliazellen wurden als Ursache eines Teils der familiären Fälle von frontotemporaler Demenz erkannt.
- Die Demenz mit argyrophilen Granula (argyrophilic grain disease) wird als Variante der Tauopathien zunehmend anerkannt. Sie zeigt eine variable Klinik und wird meist als frontotemporale oder Alzheimer-Demenz diagnostiziert. Sie kann bisher nur autopsisch gesichert werden (Lang et al. 2005).

### Die wichtigsten Empfehlungen auf einen Blick

- Demenzen werden klinisch diagnostiziert. Die Demenzdiagnostik soll in der Regel ambulant erfolgen, sofern alle notwendigen Untersuchungsschritte ambulant verfügbar sind. Vorteile liegen in der Kostenersparnis und einer Vermeidung von Verwirrheitszuständen durch den Umgebungswechsel. Eine stationäre Aufnahme ist in der Regel bei komplizierten und unklar bleibenden Fällen, jungen Patienten, unklaren neurologischen Symptomen, unklarer internistischer Situation und anstehender Liquorpunktion erforderlich (**A**).
- Die Differenzialdiagnose und die Bestimmung der medikamentösen Therapie sind fachärztliche Aufgaben. Sie erfordern Kenntnisse auf den Gebieten der Neurologie, Psychiatrie, Neuropsychologie und Neuroradiologie (**A**).
- Wesentlich ist der Ausschluss von behandelbaren intrakraniellen und internistischen Erkrankungen sowie einer Depression und eines Verwirrheitszustandes (**A**).
- Die Basis der Diagnostik sind
  - die genaue Anamnese, wobei der Fremdanamnese besondere Bedeutung zukommt,
  - der neurologische und psychiatrische Befund,
  - die neuropsychologische Untersuchung mit einem Screening-Test und/oder einer standardisierten Testserie,
  - die zerebrale Bildgebung (wenn die übrigen Befunde nahelegen, dass tatsächlich eine organische Erkrankung vorliegt).
- Viele Demenzerkrankungen weisen körperlich-neurologische Symptome oder psychiatrische Begleitsymptome auf. Diesen muss besondere Aufmerksamkeit zukommen (**A**).
- Nichtorganische Störungen sind häufige Ursachen kognitiver Defizite im Alltag. Sie können oft schon durch das Fehlen objektiver kognitiver Defizite wahrscheinlich gemacht werden. Vor eventuellen apparativen Untersuchungen sollte immer eine neuropsychologische Untersuchung stehen (**A**).
- Verlaufsuntersuchungen nach 6– 12 Monaten sind in der Regel erforderlich, um Diagnosen und Therapien zu überprüfen und um Anpassungen an die fortschreitende Symptomatik sowie die veränderte häusliche Situation vorzunehmen (**B**).

## Einführung

Demenzerkrankungen nehmen aufgrund der demographischen Entwicklung kontinuierlich zu; ihre Prävalenz wird sich bis 2050 voraussichtlich verdoppeln.

Demenzen sind schwerwiegende Erkrankungen. Eine mögliche oder offenkundige Demenz muss diagnostisch stets geklärt werden. Die genaue Diagnose ist die Grundlage der richtig indizierten und ökonomischen Behandlung, der Betreuung und der Beratung. Ein wichtiges Ziel der **Frühdiagnose** ist der Nachweis oder Ausschluss einer behandelbaren Erkrankung. Eine Progressionsverzögerung degenerativer Demenzerkrankungen durch frühzeitige Pharmakotherapie ist nicht belegt.

Die Alzheimer-Erkrankung ist die häufigste Demenzerkrankung (ca. 60%); es folgen vaskuläre Formen und die Lewy-Körperchen-Erkrankung (10– 15%) sowie die frontotemporale Demenz (ca. 5%).

### Aufgaben von Haus- und Facharzt

- Demenzerkrankungen erfordern eine strukturierte Zusammenarbeit von Hausärzten, Fachärzten, Spezialambulanzen, Kliniken, Beratungs- und Hilfseinrichtungen.
- Der Verdacht einer Demenz wird in der Regel vom Hausarzt gestellt. Typische Angaben von Angehörigen sind: geistige Leistungseinschränkungen, insbesondere Gedächtnisstörungen, Antriebsschwäche, Wesens- und Verhaltensänderungen (z. B. Rückzug von anspruchsvolleren und sozialen Aktivitäten).
- Der Hausarzt soll bei entsprechendem Verdacht eine Überweisung zu einem Facharzt vornehmen (Neurologe oder Psychiater). Alternativ kann er zunächst einen neuropsychologischen Screening-Test durchführen (siehe Abschnitt „ Diagnostik“) und eine Überweisung vom Ergebnis des Tests abhängig machen.
- Bildgebende und andere apparative Untersuchungen soll in der Regel der Facharzt veranlassen. Zur Objektivierung subjektiver Defizite sollte zuvor jedoch eine neuropsychologische Untersuchung erfolgen.
- Eine vertiefte Untersuchung des Profils geistiger Leistungsstörungen erfordert spezielle psychologische oder fachärztliche Kenntnisse. Die Einbeziehung einer Spezialambulanz oder Schwerpunktpraxis in der Demenzdiagnostik bei unklaren oder atypischen Fällen ist empfehlenswert.
- Die Veranlassung der nötigen Diagnostik und die endgültige Stellung einer Demenzdiagnose sind Aufgabe eines Facharztes, ebenso die Indikationsstellung für Antidementiva und Psychopharmaka. Die Weiterbehandlung kann durch den Hausarzt erfolgen. Komplikationen bedürfen einer erneuten fachärztlichen Abklärung.

## Definition

- **Demenz (nach ICD-10):** Erworbene Störung des Gedächtnisses und des Denkvermögens, die so ausgeprägt ist, dass dadurch (berufliche und private) Alltagsaktivitäten beeinträchtigt sind. Die Störung muss seit mindestens 6 Monaten und nicht nur im Rahmen eines Delirs bestehen. Kritik an dieser Definition: 1. Bei manchen Demenzerkrankungen steht zu Beginn eine Wesensänderung statt einer kognitiven Störung im Vordergrund. 2. Eine Gedächtnisstörung ist ein sehr häufiges, dem Wesen nach aber kein unabdingbares Symptom von Demenzen. 3. Eine Demenz kann sofort nach einmaliger Schädigung auftreten. 4. Eine Demenz kann nach weniger als 6 Monaten zum Tode führen (Morbus Creutzfeldt-Jakob).
- **Demnzerkrankung:** Demenz bei prozesshaft voranschreitender Gehirnerkrankung (im Gegensatz zur symptomatischen Demenz bei einmaligen Schädigungen, wie z. B. Trauma oder Hirninfarkt, und bei sonstigen zerebralen oder extrazerebralen Erkrankungen, wie z. B. Multiple Sklerose, Morbus Wilson).
- **Präsenile Demenz:** Manifestation einer Demenz vor dem 65. Lebensjahr. In dieser Altersgruppe sind behandelbare, familiäre und rasch fortschreitende Demenzformen häufiger und eine rasche

fachärztliche und spezialisierte Diagnostik und Betreuung besonders wichtig.

- **Familiär gehäufte Demenzerkrankung:** Mehr als 3 Fälle in 2 oder 3 Generationen (keine genau festgelegte Definition). Familiär bedeutet nicht erblich. Familiäre Fälle ohne definierten Erbgang sind sporadische Fälle.
- **Leichte kognitive Störung (MCI):** Unschärf definierter Begriff. Erworbenes organisches kognitives Defizit, das – im Gegensatz zu einer Demenz – nicht oder nur in geringem Maß zu einer Alltagsbeeinträchtigung führt. Häufig, aber nicht immer Vorstadium einer Demenzerkrankung. Vor allem beim „amnestischen“ Subtyp mit ganz im Vordergrund stehender Gedächtnisstörung ist das Risiko einer mittelfristigen Entwicklung einer Alzheimer-Demenz stark erhöht (Schmidtke u. Hermeneit 2008). Andere Typen von MCI sind nicht genau definiert und validiert.
- **Kortikale Demenz:** Klinischer Subtyp von Demenzen bei Läsion vor allem der Hirnrinde, geht typischerweise mit als „Werkzeugstörungen“ umschriebenen geistigen Leistungen einher (z. B. Sprache, räumliches Denken, visuelle Gnosis, Praxis), während basale Leistungen wie Aufmerksamkeit zunächst gut erhalten sind (wichtigster Vertreter: Morbus Alzheimer).
- **Frontale Demenz:** Klinischer Subtyp von Demenzen bei umschriebener präfrontaler Schädigung (Kortex und/oder Marklager und/oder verknüpfte subkortikale Kerngebiete). Sehr variables Bild mit Störungen von exekutiven Leistungen und/oder Wesensänderung und/oder Antriebsstörung.
- **Subkortikale Demenz:** Klinischer Subtyp von Demenzen bei Läsion des Marklagers und/oder der tiefen Kerne. Im Vordergrund stehen Verlangsamung, Aufmerksamkeits- und Antriebsstörung (Beispiele: subkortikale arteriosklerotische Enzephalopathie, Multiple Sklerose, progressive supranukleäre Parese).

## Diagnostik

Intra vitam wird zwischen einer „möglichen“ und einer „wahrscheinlichen“ Artdiagnose unterschieden. Eine „sichere“ Artdiagnose ist nur bei symptomatischen Demenzformen und bei Nachweis einer bekannten genetischen Mutation möglich, z. B. Morbus Huntington, CADASIL, seltene Formen von Morbus Alzheimer und frontotemporaler Demenz. Biopsien kommen in der Regel nicht in Betracht. Spezialisierte Einrichtungen erzielen eine diagnostische Sicherheit von 80–90%.

### Unverzichtbar:

- Genaue Anamnese und Fremdanamnese
- Kompetente neurologische und psychiatrische Beurteilung
- Differenzierte neuropsychologische Diagnostik
- Labor-Ausschlussdiagnostik
- Zerebrale Bildgebung (A)

**Ergänzend** möglich, aber in der klinischen Routine nicht regelmäßig indiziert:

- EEG
- Vertiefte Labordiagnostik
- Liquordiagnostik
- Perfusions-SPECT oder Glukose-PET
- Dopamin-Transporter-SPECT oder -PET
- Genetische Diagnostik
- Doppler-Sonographie

### Anamnese und Fremdanamnese (A)

- Initiale und spätere Defizite, Progressionsmodus
- Alltagsbewältigung für basale und anspruchsvolle Aktivitäten
- Hinweise auf Gefahren, vor allem beim Autofahren, bei der Benutzung eines Küchenherdes etc.
- Neurologische Symptome (z. B. Gang-, Miktions-, Riech-, Sehstörung, sonstige motorische und koordinative Störungen, unspezifische Symptome wie Orthostaseschwindel, Schlafstörung,

- Erschöpfbarkeit, Gewichtsverlust, sonstige Gesundheits- und Befindlichkeitsstörungen
- Defizite von Orientierung, Gedächtnis (für Gesprächsinhalte und Ereignisse), räumlichem Denken (Ablezen, Zeichnen, Zusammensetzen, Einräumen), Sprache (u. a. Wortfindung, Flüssigkeit, Verständnis), Praxis, Geschwindigkeit des Denkens, Handelns und Sprechens
- Grundgestimmtheit, Antrieb, Sprachantrieb, Wesensänderung
- Psychiatrische Symptome (z. B. Paranoia, Wahnsymptome, Schlafstörung, Affektlabilität)
- Krankheitsbewusstsein
- Medikamente
- Familienanamnese
- Eine strukturierte Angehörigenbefragung (Informant Questionnaire on Cognitive Decline in the Elderly; IQCODE) kann zur Diagnosesicherung beitragen.

#### Neurologische und psychiatrische Beurteilung (A)

Es soll ein vollständiger Befund erhoben werden, mit besonderer Aufmerksamkeit auf bestimmte Symptome, die bei Demenzerkrankungen auftreten können. Beispiele:

- Neurologisch: Anosmie, Myoklonien (Morbus Alzheimer [AD], Lewy-Körperchen-Demenz [LBD]), Augenbewegungsstörung (Korsakoff-Syndrom, progressive supranukleäre Parese), Dysarthrie, Dysphagie, Miktionsstörung und Gangapraxie (subkortikale arteriosklerotische Enzephalopathie [SAE], Normaldruckhydrozephalus), latente Hemisymptomatik (kortikobasale Degeneration [CBD]), Kopfschmerzen (Vaskulitis), Muskel-Atrophie (frontotemporale Demenz [FTD] mit amyotropher Lateralsklerose), Neuroleptika-Hypersensitivität, Orthostase, Parkinson-Symptome (LBD, FTD mit Parkinson-Syndrom) (Schmidtke 2006)
- Sonstig körperlich: asthmoide Beschwerden (Churg-Strauss-Vaskulitis), Diarrhö (Pellagra, Morbus Whipple), Fieber (Vaskulitis), Gewichtsabnahme (Malignom), Hautsymptome (Pellagra, Vaskulitis), Kachexie (Korsakoff-Syndrom), Myxödem, Schwitzen, Tachykardie (Schilddrüsenfunktionsstörung)
- Psychisch: Affektverflachung, Antriebsstörung, Apathie, Disinhibition, Hyperoralität, Parathymie, Sprachantriebsstörung, Unruhe (FTD), Alien-Limb-Zeichen (CBD), Apraxie, Orientierungsstörung, Danebenreden (AD), Verlangsamung, Antriebsstörung (SAE, LBD), visuelle Halluzinationen (LBD).

#### Neuropsychologische Diagnostik (A)

Ziele: Nachweis einer kognitiven Störung, Differenzialdiagnose, Schweregradeinteilung, Verlaufsbeurteilung ohne oder mit Intervention. Die Verhaltensbeobachtung während der Testuntersuchung ist wichtig und kann wertvolle diagnostische Hinweise liefern, u. a. in Bezug auf die o. g. möglichen psychischen Symptome sowie in Bezug auf erschwertes Instruktionsverständnis, Vergessen von Aufforderungen, emotionale Reaktionen, emotionale Indifferenz, Selbstentwertung, Perseveration, Regelbrüche, Manipulieren von Gegenständen, Hinweise für Aggravation und Simulation.

Als **Screening-Tests**, als orientierende Hilfen in der Verlaufsbeobachtung und zur Stadieneinteilung werden Kurztests empfohlen: Mini-Mental-Status-Test (MMST), Demenz-Detections-Test (DemTect), Test zur Früherkennung von Demenzen mit Depressionsabgrenzung (TFDD) (Bezug der Tests kostenlos über Fa. Pfizer, Fa. Eisei, Fa. Wilmar Schwabe, z. T. über das Internet). Bei sehr leichten und bei schweren Demenzgraden sind sie wenig aussagestark. Allgemein genügen sie nicht zur näheren Diagnostik. **Standardisierte Tests und Testserien** dienen der Erstellung eines Defizit-Profiles und damit der Differenzialdiagnose: CERAD-Testserie, Tests aus dem Nürnberger Altersinventar (z. B. Zahlenverbindungstest ZVT-G für ältere Personen), Trail Making Test A und B, Tests aus dem Wechsler Intelligenztest für Erwachsene (von Aster et al. 2006).

#### Labor-Ausschlussdiagnostik

**Basisprogramm**, immer durchzuführen (A): Blutbild, CRP oder Blutsenkung (Hinweise für entzündliche Prozesse)

ndliche/vaskulitische Erkrankungen), TSH (Hypothyreose), GOT, CK, LDH, Harnstoff, Glukose (schwere internistische Erkrankungen), Vitamin-B<sub>12</sub>- und Folatspiegel, Lues-Suchtest (nach Ermessen; Knopman et al. 2001; siehe auch Abschnitt „Vertiefte Labordiagnostik“).

#### Strukturelle zerebrale Bildgebung (A)

Sie ist unverzichtbar in der Basisdiagnostik (Knopman et al. 2001). Die Auswertung soll durch einen neuroradiologisch erfahrenen Arzt erfolgen. Dies gilt insbesondere für die Einschätzung von vaskulären Veränderungen sowie für Ort und Ausmaß einer Hirnatrophie. Jeder Facharzt sollte jedes CCT/NMR selbst mitbeurteilen.

Die **MRT** wird aufgrund der höheren Aussagekraft als Methode der ersten Wahl in der Primärdiagnostik von unklaren, neu aufgetretenen kognitiven Störungen und Demenz empfohlen (Knopman et al. 2001). Die MRT zeigt entzündliche, tumoröse, metabolische, vaskuläre und degenerative Veränderungen wesentlich genauer als die CCT (**A**). Kontrastmittelgabe nur bei gezielter Fragestellung. Mit quantitativen MRT-Verfahren können Gesamt- und Teilvolumina (z. B. Hippocampus) sowie Atrophieraten (Prozent pro Jahr) bestimmt werden. Es liegt jedoch keine ausreichende Evidenz für den Einsatz dieser Maße in der klinischen Routine vor (Knopman et al. 2001) (**C**).

Das **CCT** ohne Kontrast kann aus diagnostischer Sicht ausreichend sein, wenn nicht primär Hinweise auf eine entzündliche, tumoröse oder metabolische Erkrankung bestehen. Es genügt häufig für den Nachweis oder Ausschluss von Raumforderungen, subduralem Hämatom, vaskulären Läsionen, Hydrozephalus, subkortikaler arteriosklerotische Enzephalopathie sowie von typischen Atrophiekonstellationen (globale Atrophie [extern/intern/gemischt], fokale Atrophie [lobar/temporomedial/Nucleus caudatus]). Aufgrund der Strahlenbelastung sollte bei jüngeren Personen dem MRT generell der Vorzug gegeben werden.

#### EEG

Das EEG trägt wenig zur Differenzialdiagnose bei, ist jedoch sensitiv für einige organische Erkrankungen (Rosen 1997). Bei Alzheimer-Demenz und Lewy-Körperchen-Demenz wird oft eine diffuse Verlangsamung des Grundrhythmus gefunden. Das EEG ist dagegen typischerweise normal bei frontotemporaler Demenz und nichtorganischen Störungen (**B**). Periodische Sharp-Wave-Komplexe stützen die Diagnose einer Creutzfeldt-Jakob-Erkrankung.

#### Vertiefte Labordiagnostik

Durchführung bei begründetem Verdacht. Im Einzelnen: Lues-Suchtest (sofern nicht bereits durchgeführt), Differenzialblutbild, HIV- und Borrelien-Serologie, Bestimmung von Kalzium und Phosphat (Hypoparathyreoidismus), immunologisches Screening einschließlich Schilddrüsen-Antikörpern, Drogen- und Schwermetall-Screening (Blei, Quecksilber), HbA<sub>1c</sub> (Diabetes), Kupfer-Clearance im 24-Stunden-Urin (Morbus Wilson), Vitamin- und Hormonspiegel (B<sub>1</sub>, B<sub>6</sub>, Niacin, Kortisol, Parathormon), ggf. Selen/Wismut bei Einnahme entsprechender Präparate.

#### Liquordiagnostik

Ziel: Nachweis von entzündlichen Veränderungen (akute/chronische Infektion, Multiple Sklerose, Vaskulitis, limbische Enzephalitis), Diagnostik und Differenzialdiagnose von Morbus Alzheimer (Amyloid-Peptide, Tau-Proteine; siehe dort), Nachweis der Proteine 14-3-3, Tau, S 100 und NSE bei Verdacht auf Morbus Creutzfeldt-Jakob (siehe gesonderte Leitlinie). Probatorische Entlastungspunktion bei Verdacht auf Normaldruckhydrozephalus (siehe gesonderte Leitlinie).

#### Perfusions-SPECT

Ziel: Nachweis typischer Hypoperfusions-Muster bei degenerativen Erkrankungen. Das Verfahren ist für die Diagnose und Differenzialdiagnose von lobären Atrophien (frontotemporale Demenzformen) und Morbus Alzheimer geeignet (Lobotesis et al. 2001, Dougall et al. 2004). Voraussetzung ist ein hoher

technischer Stand in der Bildakquisition und -auswertung. Der Stellenwert des SPECT ist wegen des Fehlens von populationsbasierten Studien, die eine Abschätzung der positiven und negativen prädiktiven Werte erlauben würden, nicht abschließend zu beurteilen. Von Nachteil ist die Strahlenexposition (B).

#### **Dopamin-Transporter-SPECT (DAT-Scan)**

**Ziel:** Beurteilung der präsynaptischen Dopamin-Wiederaufnahme (z. B. mit <sup>123</sup>I-FP-CIT) als Marker für die Integrität des nigrostriatalen Systems. Anwendung in der Differenzialdiagnose von Demenzerkrankungen mit hypokinetisch-rigidem Syndrom (mäßige Sensitivität [78%] und hohe Spezifität [90%] für die Diagnose einer Lewy-Körperchen-Demenz gegenüber anderen Demenzformen) (McKeith et al. 2007).

#### **Positronenemissionstomographie**

**Ziel:** Durch Glukose-PET Nachweis eines typischen Hypometabolismus-Musters bei degenerativen Erkrankungen, Suche nach Hinweisen für entzündliche Veränderungen (z. B. bei Verdacht auf limbische Enzephalitis).

Weitere PET-Verfahren sind an einzelnen Zentren verfügbar, jedoch nicht in der klinischen Diagnostik etabliert (z. B. Quantifizierung von L-Dopa-Metabolismus, Acetylcholinesterase-Aktivität, Amyloidbeladung, Nikotinrezeptoren) (Herholz 2003). Bei gleichem klinischem Einsatzbereich ist die PET der SPECT im direkten Vergleich überlegen. Für den klinischen Alltag ist ein genereller Zusatznutzen der PET über andere diagnostische Verfahren hinaus nicht belegt und eher fraglich (Gill et al. 2003). Nachteile: Hohe Kosten, keine Erstattung im ambulanten Bereich, Strahlenexposition (C).

#### **Genetische Diagnostik**

**Ziel:** Nachweis von Genmutationen, nur bei konkretem Verdacht auf erbliche Erkrankung, nur mit humangenetischer Beratung und mit schriftlichem Einverständnis (C).

#### **Doppler-Sonographie**

Nur dann indiziert, wenn aus der Anamnese oder der Bildgebung zusätzliche vaskulär-ischämische Ereignisse oder Läsionen bekannt sind (C).

#### **Bei unklarer Diagnose**

Wiederholungsuntersuchungen können zur Sicherung der Diagnose erforderlich sein. Gegebenenfalls stationäre Aufnahme zur Beobachtung von Art und Ausmaß der kognitiven und psychiatrischen Symptome, insbesondere bei präseniler Demenz und bei somatischen oder psychiatrischen Begleitsymptomen.

## **Morbus Alzheimer (Alzheimer Disease, AD)**

### **Definition nach DSM-IV**

(sinngemäß verkürzt; Saß et al. 2003)

Gedächtnisstörung plus mindestens eines der folgenden Symptome: Aphasie, Apraxie, Agnosie, Störungen der Exekutivfunktionen. Erworbene, bedeutsame Beeinträchtigung der Alltagsfunktion. Schleichender Beginn, konstantes Vorliegen, progredienter Verlauf. Ausschluss relevanter anderer zerebraler, extrazerebraler, substanzinduzierter und psychiatrischer Erkrankungen.

## Klinische Diagnose

(in Anlehnung an McKhann et al. 1984)

### Klinisch mögliche AD

- Demenzielles Syndrom ohne alternative Ursache, aber mit Abweichen vom typischen klinischen Bild der AD
- Vorliegen einer alternativen Ursache, die aber die Demenz nicht hinreichend erklärt

### Klinisch wahrscheinliche AD

- Progredientes kognitives Defizit
- Aktuell Demenz mit Gedächtnisstörung plus Defizit in mehr als einem anderen kognitiven Bereich
- Ausschluss alternativer Ursachen
- Unterstützung der Diagnose durch progredientes Defizit speziell von Sprache, Praxis und visueller Gnosis; Defizit von Alltagsaktivitäten, Verhaltensänderungen, positive Familienanamnese, normaler Standard-Liquorbefund, normales oder unspezifisch allgemeinverändertes EEG, Hirnatrophie

### Sichere AD

- Histologisch (Autopsie oder Biopsie)
- Im Falle autosomal-dominanter Vererbung durch Mutationsanalyse

Die wichtigste **Variante der AD** ist die **posteriore kortikale Atrophie**, eine meist **präsenile** Demenzform (durchschnittliches Erkrankungsalter: 58 Jahre) mit führender parietookzipitaler Atrophie, Störung des visuell-räumlichen Denkens, der visuellen Gnosis und einer zunächst nur leichten Gedächtnisstörung (Galton et al. 2000, Tang-Wei et al. 2004, Schmidtke et al. 2005).

Bei Personen mit **Down-Syndrom** besteht im mittleren und fortgeschrittenen Lebensalter ein hohes Risiko, an AD zu erkranken.

## Diagnostik

Es existieren keine sicheren diagnostischen Marker, ausgenommen seltene autosomal-dominant vererbte Fälle, bei denen eine Mutation des Amyloid-Präkursor-Proteins (APP) oder der Gamma-Sekretase (Präsenilin) nachgewiesen werden kann. Die Diagnose ergibt sich aus der Summe klinischer und apparativer Befunde und wird durch den Ausschluss relevanter Differenzialdiagnosen unterstützt. Die Genauigkeit einer fundierten klinischen Diagnostik ist höher als die einzelner apparativer Verfahren. Zur Diagnose einer „wahrscheinlichen AD“ genügen in unkomplizierten Fällen die genaue Anamnese und die **Basisdiagnostik** (s. o.).

### Typisches Profil

- **Neuropsychologisch:** Allmähliche Progredienz. Im Vorstadium: Störung von Gedächtnis, insbesondere **verzögerter Abruf**, und von anspruchsvollen Aktivitäten. Im frühen Stadium: **kortikales Demenzprofil** mit Störung von Gedächtnis, Wortfindung und visuell-räumlichem Denken, keine deutliche Verlangsamung oder Wesensänderung (**A**). Später auch Apraxie und visuelle Agnosie. Bei weitgehend isolierter Gedächtnisstörung kann eine leichte kognitive Störung (MCI), aber keine AD diagnostiziert werden.
- **Neurologisch:** Als einziges Frühsymptom ist eine Hyposmie nicht selten (**C**). Im späteren Verlauf sind Gangunsicherheit, Hypokinese, Miktionsstörung, Myoklonien und Anfälle möglich. Frühe Parkinson-Symptome und andere frühe körperlich-neurologische Defizite sprechen stark gegen eine AD.
- **Neuropsychiatrisch:** Eine vorausgehende oder begleitende Depression ist möglich. Im Verlauf sind

Wahnsymptome (vor allem paranoid getönt), Angst, Erregung, Unruhe, „Wandertrieb“, Schlafstörung etc. möglich (C).

- **CCT:** Im Frühstadium mögliche Atrophie von Hippocampus und Gyrus parahippocampalis mit Erweiterung des Seitenventrikel-Unterhorns. Im Verlauf progrediente globale Atrophie (B).

#### Mögliche erweiterte Diagnostik bei unklaren Fällen

- **MRT:** Das konventionelle MRT bietet gegenüber dem CCT einen geringen Vorteil (bessere Visualisierung der Atrophie von Hippocampus und Gyrus parahippocampalis in der koronaren Darstellung) (B). Die Hippocampus-Volumetrie erzielt in der Diagnose AD im Vergleich zu gesunden Personen eine der klinischen Diagnostik entsprechende Genauigkeit (Kantarci u. Jack 2003) (C). Ein reduziertes Hippocampus-Volumen hat bei Patienten mit leichter kognitiver Störung keinen hohen prädiktiven Wert für eine spätere AD (Wolf et al. 2003), aussagestärker ist die Zunahme einer Atrophie im Verlauf.
- **EEG:** Zunehmende Allgemeinveränderung und erhöhte Power langsamer Wellen (sensitiver, aber nicht spezifischer Befund; Rosen 1997) (C).
- **Perfusions-SPECT:** Typische parietotemporale Hypoperfusion, z. T. asymmetrisch. Hohe Sensitivität (89%) und Spezifität (80%) in einer autopsisch kontrollierten Fallserie (Jobst et al. 1998). In einer Metaanalyse hohe Spezifität der Diagnose „AD“ gegenüber allen anderen Demenzformen (91%). Die Sensitivität und Spezifität für die Diagnose AD versus frontotemporale Demenz war 72% bzw. 78% und für die Diagnose AD versus „vaskuläre Demenz“ 71% bzw. 76% (Dougall et al. 2004) (B).
- **FDG-PET:** Fokal akzentuierter Hypometabolismus im Assoziationskortex, vor allem parietotemporal und im posterioren Gyrus cinguli, auch präfrontal. Eine Metaanalyse von 15 Studien zeigte eine Sensitivität und Spezifität von je 86% für die Diagnose von AD versus Kontrollpersonen (Patwardhan et al. 2004). Eine Multizenterstudie mit voxelbasierter quantitativer Auswertung erzielte eine Sensitivität von 84% und eine Spezifität von 93% bei leichter AD (MMST  $\geq 24$ ) gegenüber Kontrollpersonen. Das PET erreicht eine hohe Sensitivität in der Abgrenzung der Lewy-Körperchen-Demenz von AD (Kantarci u. Jack 2003). Diese Zahlen gelten nur unter den Bedingungen dieser Studien (B).
- **Liquordiagnostik:** Erniedrigung von Amyloid-Peptid  $A\beta_{1-42}$ , Erhöhung von  $A\beta_{1-40}$  sowie von phosphoryliertem und Gesamt-Tau-Protein. Verbesserte diagnostische Genauigkeit durch Bestimmung von Indizes:  $A\beta_{1-42}/A\beta_{1-40}$ ; Phospho-Tau/ $A\beta_{1-42}$  (Maddalena et al. 2003). Die Bestimmung von Phospho-Tau 181 und 231 eignet sich zur differenzialdiagnostischen Abgrenzung gegen andere Demenzerkrankungen, insbesondere der frontotemporalen Demenz (Hampel u. Teipel 2004). Vielversprechender Ansatz, es gibt aber noch keine Vergleichsstudien zu anderen diagnostischen Verfahren, daher kann keine generelle Empfehlung ausgesprochen werden (Knopman et al. 2001) (C).
- **APO-E-Genotypisierung** wird für die klinische Routine nicht empfohlen (Knopman et al. 2001). Ein APO-e4-Allel erhöht zwar das Risiko für die sporadische AD um das Zwei- bis Dreifache, lässt aber im Einzelfall keine Rückschlüsse zu (C).
- **Genetische Untersuchungen** werden für die klinische Routine nicht empfohlen (Knopman et al. 2001). Sie kommen in Betracht, wenn ein autosomal-dominantes Vererbungsmuster vorliegt (C).

## Differenzialdiagnose

### AD/vaskuläre Demenzformen

Diese Differenzialdiagnose stellt sich bei Nachweis wesentlicher vaskulärer Läsionen. Eine **subkortikale arteriosklerotische Enzephalopathie (SAE)** als Demenzursache kann nur angenommen werden, wenn multiple Lakunen der tiefen Kerne (vor allem Thalamus, Nucleus caudatus) und/oder ausgeprägte, konfluierende Marklagerläsionen (mindestens 25% des Volumens) bestehen. Für eine relevante Ausprägung der SAE sprechen auch somatische Symptome (Miktionsstörung, Gangstörung,



Pseudobulbärparese). Eine mögliche Überlagerung durch eine AD muss bei vaskulären Läsionen stets erwogen werden (Schmidtke 2005). Mischdemenzen werden bei der Alzheimer-Demenz klassifiziert. Bei SAE (mit oder ohne multiple Lakunen der tiefen Kerne) sprechen folgende Zeichen für eine überlagerte AD: kortikales Demenzprofil mit ausgeprägter Gedächtnisstörung und Störung der visuell-räumlichen Verarbeitung (Abzeichnen, Uhrenzeichnen, Uhrenlesen) (Schmidtke u. Olbrich 2007), Fehlen eines SAE-typischen subkortikalen Demenzprofils, Fehlen SAE-typischer körperlich-neurologischer Symptome (Gangapraxie, Pseudobulbärparese, imperativer Harndrang).

Bei **solitären oder multiplen Hirninfarkten** sprechen für eine überlagerte AD: geringes Gesamtvolumen der Infarkte, keine Läsion „strategischer“ Areale, kein klarer zeitlicher Zusammenhang von Infarkt und Demenz, kontinuierliche Progredienz, ausgeprägte Gedächtnisstörung, visuell-räumliche Störung ohne parietale Läsionen. Differenzialdiagnose AD/frontotemporale Demenz, Lewy-Körperchen-Demenz: siehe dort.

## Frontotemporale Demenz (FTD)

### Definition

FTD und „Stirnhirndemenz“ sind begrifflich gleichwertig. Fälle ohne und mit Pick-Einschlusskörperchen sind klinisch nicht unterscheidbar. Der pathologische Prozess und die Klinik sind sehr variabel. Die Pathologie kann vornehmlich den frontalen oder den temporalen Kortex oder aber beide betreffen. Sie kann asymmetrisch ausgeprägt sein. Die Insel ist fast immer beteiligt. Subkortikale Strukturen können beteiligt sein (u. a. Nucleus caudatus, Substantia nigra, Pallidum, Amygdala). Ein Teil der Fälle ist familiär. Eine Teilgruppe hiervon sind Fälle mit Parkinson-Syndrom bei Mutation des Tau-Proteins auf Chromosom 17 (FTDP-17; variabler Phänotyp). Eine weitere Teilgruppe der familiären Fälle (mit ubiquitinhaltigen Einschlusskörperchen) resultiert aus einer Mutation oder Deletion des Progranulin-Gens, ebenfalls auf Chromosom 17, mit verminderter Expression dieses Proteins und der Folge einer Akkumulation des Proteins TDP-43 in den Einschlusskörperchen. Klinisch und pathologisch bestehen Überschneidungen zwischen FTD und kortikobasaler Degeneration und progressiver supranukleärer Parese (Tauopathien) (Kertesz 2003) sowie zwischen FTD und der sporadischen ALS (TDP-43-Proteinopathien). Der Krankheitsbeginn liegt meist vor dem 65. Lebensjahr, die Prävalenz im höheren Alter ist unklar.

Die FTD wird in 3 **klinisch definierte Prägnanztypen** unterteilt, die vor allem im Frühstadium unterscheidbar sind. Sie gehen im Verlauf, z. T. auch schon von Beginn an, ineinander über:

- Frontale/frontotemporale Verlaufsform mit führender Wesensänderung (Haupttyp)
- Primär-progressive (nichtflüssige) Aphasie (führende Aphasie und linkstemporale Atrophie)
- Semantische Demenz (führende bitemporale Atrophie; Defizit des Wissens über Wortbedeutungen, Defizit des „Weltwissens“ zu allgemeinen Fakten, visuell-gnostische Störung).

### Klinisch-diagnostische Konsensuskriterien

(nach Neary et al. 1998)

#### 1. Frontale/Frontotemporale Verlaufsform

I. Grundlegende klinische Merkmale (alle zu erfüllen)

- A. Schleichender Beginn und allmähliche Progredienz
- B. Früh auftretendes Defizit im zwischenmenschlichen Sozialkontakt
- C. Früh auftretende Verhaltensauffälligkeit

- D. Früh auftretende emotionale Indifferenz
- E. Früh auftretender Verlust der Krankheitseinsicht

## II. Unterstützende Merkmale

- A. Verhaltensauffälligkeiten
  - Vernachlässigung der Körperpflege und Hygiene
  - Geistige Inflexibilität
  - Ablenkbarkeit und fehlende Ausdauer
  - Hyperoralität und Veränderung der Essgewohnheiten
  - Perseveratives und stereotypes Verhalten
  - Unaufgeforderte Manipulation von Gegenständen (utilization behaviour)
- B. Sprache und Sprechen
  - Veränderte Sprachproduktion
    - Sprachantriebsstörung, Wortkargheit
    - Logorrhö
  - Sprachliche Stereotypien
  - Echolalie
  - Perseveration
  - Mutismus
- C. Somatische Symptome
  - Primitivreflexe
  - Inkontinenz
  - Akinese, Rigor, Tremor
  - Erniedrigter, labiler Blutdruck
- D. Zusatzuntersuchungen
  - Neuropsychologie: Defizite in Testverfahren „ frontaler“ Funktionen, bei Fehlen von schwerer Gedächtnisstörung, Aphasie oder visuell-räumlicher Störung
  - Konventionelles EEG: Normal trotz klinisch deutlicher Demenz
  - Zerebrale Bildgebung (strukturell und/oder funktionell): Vorherrschende frontale und/oder temporale Pathologie

## 2. Primär-progressive (nichtflüssige) Aphasie

### I. Grundlegende klinische Merkmale (beide zu erfüllen)

- A. Schleichender Beginn und allmähliche Progredienz
- B. Nichtflüssige Aphasie mit mehr als einem dieser Symptome: Agrammatismus, Paraphasien, Benennstörung

### II. Unterstützende Merkmale

- A. Sprache und Sprechen
  - Stottern oder Sprechapraxie
  - Störung des Nachsprechens
  - Alexie, Agraphie
  - Im frühen Stadium erhaltenes Sprachverständnis auf Wortebene
  - Im späten Stadium Mutismus
- B. Verhaltensauffälligkeiten
  - Im frühen Stadium intaktes Sozialverhalten
  - Im späten Stadium Verhaltensauffälligkeiten ähnlich wie bei frontaler/frontotemporaler Verlaufsform

## 3. Semantische Demenz (verkürzte Wiedergabe)

### I. Grundlegende klinische Merkmale

- A. Schleichender Beginn und allmähliche Progredienz
- B. Sprachstörung
  - Inhaltsarme flüssige Spontansprache
  - Verlust des Wissens über Wortbedeutungen, die sich beim Benennen **und** im Sprachverständnis zu erkennen gibt
  - Semantische Paraphasien

und/oder visuelle Agnosie mit

- Prosopagnosie (Störung des Erkennens von Gesichtern) und/oder
- Objektagnosie
- C. bis E. Erhaltene Fähigkeit, Objekte anhand ihrer Gestalt zuzuordnen (ohne sie notwendigerweise zu erkennen) und Zeichnungen zu kopieren, Einzelworte nachzusprechen, laut zu lesen und Worte orthographisch korrekt nach Diktat zu schreiben.

### Ergänzende Hinweise zur Diagnostik der FTD; frontale/frontotemporale Verlaufsform

- **Anamnese:** Wesentlich ist die Fremdanamnese zur Erfassung von Wesens- und Verhaltensänderung.
- **Neurologie:** Inkontinenz und hypokinetisch-rigides Syndrom können schon früh auftreten. Eine ALS ist in einigen Prozent der Fälle mit einer FTD assoziiert und vice versa.
- **CCT/MRT:** Im Frühstadium oft nicht sicher pathologisch, im Verlauf Atrophie, oft mit Atrophie des unterliegenden Marklagers und Ventrikelerweiterung, z. T. deutlich asymmetrisch, im Temporallappen vor allem anterior/polar, z. T. auch mediobasal (Hippocampus) **(B)**. Leichte parietale Atrophie ist möglich. Intakt bleiben Zentralregion, Okzipitallappen und obere Temporallappenwindung (vor allem hinteres Drittel = Wernicke-Areal).
- **SPECT/PET:** Früher Nachweis von Hypoperfusion/Hypometabolismus frontal, frontotemporal oder temporal (Diehl et al. 2004) **(B)**.
- **Neuropsychologie:** Störung vor allem „exekutiver“ Leistungen wie Wortflüssigkeit, Tempo, Interferenzunterdrückung (Stroop-Test), freier Gedächtnisabruf, planendes, analytisches und zielgerichtetes Denken **(C)**. Typische, aber nicht obligate Verhaltensauffälligkeiten **(B)** sind:
  - **Antriebsstörung** (Aufgaben werden nur mit kontinuierlicher Aufforderung bearbeitet)
  - **Sprachantriebsstörung** (knappe Äußerungen, fast nur auf direkte Fragen) oder aber
  - **Logorrhö** und **Witzelsucht** (scherzhafte, situativ inadäquate Bemerkungen)
  - **Emotionale Indifferenz** (gegenüber Krankheitssymptomen und Testleistungen)
  - **Inadäquater Affekt** (z. B. flach-euphorisch, misstrauisch-verstimmt)
  - **Perseveration** (Wiederholung von Antworten und Handlungen, obwohl die Anforderung zwischenzeitlich gewechselt hat)
  - **Regelbrüche** (Testinstruktionen werden nicht beachtet; inadäquate Reaktionen)
  - **Manipulation** (utilization behaviour; Gegenstände werden unaufgefordert betastet)
  - **Konkretismus** (Haften an äußerlichen Merkmalen bei der Testbearbeitung)
  - **Gestörte Interferenzunterdrückung** (zahlreiche Fehler im Stroop-Farbe-Wort-Interferenz-Test)
  - **Echolalie** (Äußerungen anderer werden nachgesprochen)
  - **Hyperoralität** (zum Mund führen nicht essbarer Dinge, Heißhunger z. B. auf Süßigkeiten)
  - **Bizarre oder zwanghafte Verhaltensweisen** (Rituale, Horten, Stereotypien, z. B. Handbewegungen, Umhergehen, Summen)
- **Genetik:** Eine humangenetische Untersuchung kann – nach entsprechender Aufklärung – bei begründetem Verdacht auf Mutation des Gens für das Tau-Protein (FTDP-17) oder des Progranulin-Gens erfolgen **(C)**.

## Differenzialdiagnose zur AD

Je niedriger das Erkrankungsalter, desto höher ist die A-priori-Wahrscheinlichkeit einer FTD (**B**). Ein frühes Auftreten von Inkontinenz und hypokinetisch-rigidem Syndrom spricht gegen AD, Myoklonien und Anfälle sprechen gegen FTD.

Die NINCDS-ARDRA-Kriterien für die AD (McKhann et al. 1984) können nicht zwischen AD und FTD unterscheiden (Varma et al. 1999) (**C**).

**Frühe Verhaltensauffälligkeiten** haben einen hohen prädiktiven Wert für die Diagnose FTD, u. a. Fehlen von Krankheitseinsicht, Hyperoralität, stereotypes und perseveratives Verhalten, Sprachverarmung (Miller et al. 1997). AD-Patienten erzielen wesentlich niedrigere Summenwerte in strukturierten FTD-Verhaltensinventaren (Kertesz et al. 1997) (**A**).

Eine Differenzialdiagnose anhand spezieller **neuropsychologischer Untersuchungen** ist möglich (Perry u. Hodges 2000). Die Aussagekraft von Verhaltensinventaren ist höher als die von neuropsychologischen Testuntersuchungen (Kertesz et al. 2003).

**SPECT**: Mäßige Sensitivität (72%) und Spezifität (76%) in der Diskrimination von AD versus FTD (Dougall et al. 2004) (**B**).

**PET**: Hypometabolismus bei FTD frontal und/oder anterior temporal, bei AD vor allem parietotemporal. Ein ventromedialer und basaler frontaler Hypometabolismus ist für die FTD besonders charakteristisch (Salmon et al. 2003, Ibach et al. 2004) (**C**).

Die **Sprachstörung** bei der AD unterscheidet sich in der Regel deutlich von der bei der primär progressiven Aphasie (PPA): Bei AD relativ gut erhaltene Sprachflüssigkeit, Phonologie und Grammatik, erhaltene Sprachmelodie, stärker gestörtes Sprachverständnis (Karbe et al. 1993). Eine Broca-Aphasie schließt eine AD nahezu aus (Greene et al. 1996). Bei AD zusätzliche Defizite der visuell-räumlichen Verarbeitung und des Gedächtnisses.

Die Sprachstörung bei semantischer Demenz zeigt – anders als bei der AD – einen Verlust des Wissens über Wortbedeutungen (beim Verstehen gesprochener und geschriebener Sprache).

## Lewy-Körperchen-Demenz (LBD)

### Definition

Progrediente degenerative Demenzerkrankung mit zahlreichen Lewy-Körperchen in Neuronen des Neokortex, limbischen Kortex, Hirnstamms und Nucleus basalis Meynert. Es besteht ein ausgeprägtes dopaminerges Defizit sowie eine ausgeprägte cholinerge Deafferentierung des Kortex. Phänomenologisch ist die LBD ein gemischt kortikales/subkortikales Demenzsyndrom (Übersicht bei McKeith et al. 2005). Die LBD ist das zweithäufigste Demenzsyndrom im Alter (> 65. Lebensjahr). Markante Symptome der LBD sind visuelle Halluzinationen und starke Fluktuationen der Wachheit und Aufmerksamkeit.

Auftreten eines **Parkinson-Syndroms** schon zu Beginn, erst im Verlauf oder gar nicht (!). Fälle, in denen die Demenz mehr als ein Jahr nach dem Parkinson-Syndrom auftritt, werden unter „Morbus Parkinson mit Demenz“ klassifiziert, obwohl diese Abgrenzung willkürlich ist und vermutlich in einem Gutteil dieser Fälle klinisch und pathogenetisch dieselbe Erkrankung vorliegt.

**Untergruppierung** der LBD in „reine“ Fälle und solche mit begleitender Alzheimer-Pathologie (Fibrillenbündel und neuritische Plaques in einem Umfang, der per se die Diagnose AD rechtfertigt) (Del Ser et al. 2001). Letztere Form wird auch als „AD mit Lewy-Körperchen-Pathologie“ bezeichnet. Auch bei der „reinen“ Form der LBD können diffuse Amyloid-Plaques, wenige neuritische Plaques und wenige Fibrillenbündel vorliegen. Klinisch können beide Formen nicht unterschieden werden.

## Klinisch-diagnostische Konsensuskriterien (A)

(nach McKeith et al. 2005)

- Das zentrale Merkmal der LBD ist eine Demenz, die mit Funktionseinschränkungen im Alltag einhergeht. Die Gedächtnisfunktion ist beim Erkrankungsbeginn relative gut erhalten. Aufmerksamkeitsstörungen, Beeinträchtigungen der exekutiven und visuo-perzeptiven Funktionen sind häufig.
- Kernmerkmale sind:
  - Fluktuation des Kognition, insbesondere der Aufmerksamkeit und Wachheit
  - Wiederkehrende ausgestaltete visuelle Halluzinationen
  - Parkinson-Symptome
- Stark hinweisende Merkmale sind:
  - Verhaltensstörungen im REM-Schlaf (Schreien, Sprechen, motorisches Ausagieren von Träumen)
  - Ausgeprägte Neuroleptika-Überempfindlichkeit
  - Verminderte dopaminerge Aktivität in den Basalganglien, dargestellt mit SPECT oder PET

Für die Diagnose „ mögliche“ DLB muss das zentrale Merkmal zusammen mit einem Kernmerkmal vorkommen. Wenn Kernmerkmale fehlen, genügt mindestens ein stark hinweisendes Merkmal für die Diagnose „ mögliche DLB“ .

Für die Diagnose „ wahrscheinliche“ DLB müssen mindestens 2 Kernmerkmale oder ein Kernmerkmal zusammen mit mindestens einem stark hinweisenden Merkmal erfüllt sein.

- Unterstützende Merkmale kommen häufig vor, haben aber zurzeit keine diagnostische Spezifität: wiederholte Stürze oder Synkopen, vorübergehende Bewusstseinsstörung, schwere autonome Dysfunktion (orthostatische Hypotension; Urininkontinenz), Halluzinationen in anderen Modalitäten, systematischer Wahn, Depression, Erhaltung des medialen Temporallappens (CCT, MRT), verminderter Metabolismus, insbesondere im Okzipitallappen, pathologisches MIBG-SPECT des Myokards, verlangsamte EEG-Aktivität mit temporalen scharfen Wellen
- Gegen LBD sprechen:
  - Zerebrovaskuläre Läsionen im der CCT oder MRT oder fokale-neurologische Symptome
  - Andere Erkrankungen, die das klinische Bild zureichend erklären können
  - Spontane Parkinson-Symptome, die ausschließlich bei schwerer Demenz auftreten

## Ergänzende Hinweise zur Diagnostik der LBD

- Parkinson-Syndrom ist hypokinetisch-rigid, oft rumpfbetont, Tremor in Minderzahl der Fälle, wenig Dopa-sensibel. Stürze durch plötzlichen Tonusverlust.
- Die Fluktuation der Kognition ist ein schwierig fassbares Symptom, das aufgrund von Berichten von Angehörigen diagnostiziert wird. Diese berichten über Tagesschläfrigkeit, Lethargie, „ leeres in den Raum Starren“ (ohne auf Ansprechen zu reagieren) oder über episodisch auftretende Verwirrtheit (Ferman et al. 2004).
- Visuelle Halluzinationen treten früh im Krankheitsverlauf auf, sind wiederkehrend, können szenisch und detailreich sein, werden oft genau erinnert, treten tags oder nachts auf (z. B. Tiere, Personen, Figuren an den Wänden), werden indifferent oder angstvoll erlebt, manchmal mit Reaktionen wie Ansprechen, Schreien oder Schlagen (Mosimann et al. 2006). Zum Teil Provokation durch L-Dopa oder Dopamin-Agonisten in relativ niedrigen Dosen. Oft gutes Ansprechen auf Acetylcholinesterase-Hemmer, was diagnostisch verwertbar ist. Differenzialdiagnose: Visuelle Verkennungen, z. B. bei AD, Halluzinationen bei hohen Dosen dopaminerger Medikamente.
- Weitere häufige Symptome: orthostatische Dysregulation, frühes Auftreten von imperativem

Harndrang/Urininkontinenz, REM-Schlaf-Störung mit motorischem Ausagieren von Träumen (Schenck-Syndrom) z. T. schon im Vorstadium der Erkrankung (Boeve et al. 2004)

- Neuropsychologie: Von Beginn an Verlangsamung, Konzentrations- und Aufmerksamkeitsstörung (gemischt subkortikales und kortikales Bild). SPECT/PET: Kortikaler Hypometabolismus, betont parietookzipital einschließlich des visuellen Primärkortex (Colloby u. O' Brien 2004). Verminderte dopaminerge Aktivität in den Basalganglien, dargestellt mit SPECT oder PET (McKeith et al. 2007).

## Differenzialdiagnose zur AD

Unzureichende Sensitivität und Spezifität der DD LBD/AD (Lang u. Bergmann 2002), vor allem solange ein deutliches Parkinson-Syndrom fehlt.

- **Im frühen Stadium sprechen gegen AD:** Alle Kernsymptome und unterstützenden Symptome der LBD (s. o.). Gegen LBD sprechen: Ganz im Vordergrund stehende Gedächtnisstörung, Fehlen von Verlangsamung und verminderter Vigilanz, Fehlen von Parkinson-Syndrom mehr als ein Jahr nach Krankheitsbeginn. In einer Studie mit pathologischer Verifikation Sensitivität 82% und Spezifität 96% gegenüber AD, wenn  $\geq 2$  bzw.  $< 2$  dieser Kriterien erfüllt waren: akuter/subakuter Beginn, frühe Inkontinenz, frühes Parkinson-Syndrom, frühe Halluzinationen (Del Ser et al. 2001) (B).
- **Fluktuationen:** Bei 3 von 4 der folgenden Symptome wurde in einer Studie ein positiver prädiktiver Wert von 83% gegenüber der DD „ AD“ erzielt: 1. Schläfrigkeit/Lethargie am Tage, 2. mehr als 2 Stunden Schlaf am Tag, 3. lang anhaltendes regloses „ Starren“, 4. Episoden verwirrten Sprechens (Ferman et al. 2004) (C).
- **PET (B):** Nur bei LBD auch okzipitaler Hypometabolismus (Colloby u. O' Brien 2004). Die Sensitivität des PET für die Differenzialdiagnose AD/LBD ist höher als die Sensitivität von klinischen Kriterien (Kantarci u. Jack 2003). Nur bei LBD Reduktion des striatalen Dopa-Transporters ( $^{18}\text{F}$ -Dopa-Aufnahme) (Hu et al. 2000). Auch in der FP-CIT-SPECT vergleichsweise niedrigere striatale Aufnahme bei LBD als bei AD (Walker et al. 2002). Diese Befunde beziehen sich auf Studienbedingungen.
- **CCT/MRT:** Bei AD stärkere globale und temporomedial betonte Atrophie als bei LBD (im Einzelfall geringe Aussagekraft) (C).

## Differenzialdiagnose von degenerativen gegenüber symptomatischen Demenzformen

- Vaskuläre Läsionen und Mischdemenz: siehe gesonderte Leitlinie „ Vaskuläre Demenz“ und Abschnitt „ Differenzialdiagnose AD/vaskuläre Demenzformen“ .
- Andere umschriebene zerebrale Läsionen: Tumor, Hämatom, Hydrozephalus, Radiatio etc. → CCT/NMR (siehe auch Leitlinie „ Normaldruckhydrozephalus“ ).
- Funktionelle Störungen bei chronischer psychosozialer Stressbelastung, Depression, Angsterkrankungen (häufig)
- Residualsyndrom bei Psychosen
- Pseudodemenz bei Depression: Beck-Depressionsinventar oder Fremdbeurteilungsskala (z. B. Hamilton-Skala) empfohlen (Knopman et al. 2001). Bei Depression entsprechender Affekt, Verzagtheit, Selbstentwertung, Schlafstörung, aber keine gravierenden Werkzeugstörungen (Abzeichnen, Benennen, Wiedererkennen von Lernmaterialien). Eine im Alter erstmals auftretende Depression, vor allem ohne im Vordergrund stehende Traurigkeit, aber mit Antriebs-, Aktivitäts- und Interesseverlust, ist auch ein Risikofaktor für eine organische Demenzerkrankung (Gerlings et al. 2000). Eine neuropsychologische Untersuchung sollte nach Abklingen der depressiven Symptomatik erfolgen.
- Vorschädigung des Gehirns, die im Verein mit Alterung oder leichter sonstiger Schädigung zu

- einer Demenz führt (z. B. alter Infarkt, Trauma, Multiple Sklerose, Lösungsmittel-Enzephalopathie, Hydrozephalus, frühkindliche Hirnschädigung, Residualsyndrome bei Psychosen, Radiatio, Tumor, Enzephalitis)
- Stoffwechselerkrankungen: Hypothyreose/Hyperthyreose (→ TSH), Nebennierenerkrankung (Morbus Addison, Morbus Cushing), Nebenschilddrüsenerkrankung (Hyper-, Hypoparathyreoidismus [Stoerenburg et al. 1996], → Ca, P, eventuell Parathormon), Hypophysenerkrankungen, Elektrolytstörungen (Lang 2005), Morbus Wilson (→ Cu-Spiegel, Cu-Clearance) u. a. m.
  - Enzephalopathie bei Hashimoto-Thyreoiditis (Chong et al. 2003) (→ TSH, Schilddrüsen-Antikörper)
  - Spät manifestierende erbliche Stoffwechselerkrankungen: kognitive und/oder psychiatrische und/oder körperlich-neurologische Symptome bei jüngeren Erwachsenen (Coker 1991; Swanson 1995)
  - Infektionskrankheiten: Lues, AIDS, opportunistische Erreger → Lues-Serologie bei Risikogruppen, jüngeren Patienten, hypomanen und unklaren Psychosyndromen. Bei auch nur vagem Verdacht: HIV-Serologie, MRT. Sehr selten PML, ZNS-Beteiligung bei Morbus Whipple (Louis et al. 1996)
  - Morbus Creutzfeldt-Jakob: unspezifisches Vorstadium, körperlich-neurologische Symptome, rasche Progredienz. Diagnostik siehe gesonderte Leitlinie.
  - Zerebrale Vaskulitis: Kopfschmerz, multiple neurologische Symptome, kognitive Störungen. Diagnostik siehe gesonderte Leitlinie.
  - Anfallsleiden: Temporallappenepilepsie ohne klinisch eindeutige Anfallsaktivität → EEG, Spezialambulanz
  - Neuroakanthozytose: kognitives Defizit mit Dystonie oder Hyperkinesie, weiteren neurologischen und/oder psychiatrischen Symptomen (Rampoldi et al. 2002), im MRT Caudatus- und Putamenatrophie, im roten Blutbild > 4% Akanthozyten nach 1:1-Verdünnung mit 0,9%iger NaCl-Lösung
  - Vitaminmangelzustände: Basis- und vertiefte Labordiagnostik (s. o.)
  - Organerkrankungen: Diabetes, Hepatopathie, Urämie, Anämie, Hypoxie; Basis- und vertiefte Labordiagnostik (s. o.)
  - Alkoholkrankheit: eher leichte Demenz bei hochgradigem Abusus (selten) → Fremdanamnese, internistische Diagnostik. Das Wernicke-Korsakoff-Syndrom mit Demenz bei Malnutrition/atrophischer Gastritis/Kachexie tritt nicht selten ohne fassbare Wernicke-Krise ein (→ MRT).
  - Intoxikationen/Medikamentenwirkungen: Anticholinergika, Antikonvulsiva, Kumulation sedierender Medikamente, wismuthaltige Magenpräparate, Vitamin D, Dialyse-Enzephalopathie → Fremdanamnese, Drogen- und Substanz-Screening
  - Paraneoplastisch: limbische Enzephalitis (Bakheit et al. 1990) → Antikörperbestimmung (siehe gesonderte Leitlinie), MRT, Liquor, PET

## Expertengruppe

### Für die DGN

*Prof. Dr. Hans Förstl, Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Technische Universität München*

*Prof. Dr. Christoph Lang, Neurologische Universitätsklinik Erlangen*

*Prof. Dr. Claus-Werner Wallesch, Klinik für Neurologie der Universität Magdeburg*

### Für die Schweizerische Gesellschaft für Neurologie

*Dr. Urs P. Mosimann, Neurologische Universitätsklinik Bern, z. Z. Institute for Ageing and Health, Newcastle University*

## Für die Österreichische Gesellschaft für Neurologie

*Univ.-Prof. Dr. Reinhold Schmidt, Universitätsklinik für Neurologie, Graz*

## Für den BDN und BVDN

*Dr. Jens Bohlken, Berlin*

**Federführend:** *Prof. Dr. Klaus Schmidtke, Neurogeriatrie- und Memory-Ambulanz, Zentrum für Geriatrie und Gerontologie Freiburg, Universitätsklinikum Freiburg, Lehener Straße 88, 79106 Freiburg*

*E-Mail: klaus.schmidtke@uniklinik-freiburg.de*

Diese Leitlinie entstand ohne Sponsoring oder inhaltliche Einflussnahme durch Dritte. Es bestanden keine Interessenkonflikte. Die Leitlinie enthält keine Aussagen zu Wirksamkeit und Evidenzgrad von Therapien.

## Literatur

- von Aster M, Neubauer A, Horn R, Hrsg. WIE Wechsler Intelligenztest für Erwachsene. Deutschsprachige Bearbeitung und Adaptation des WAIS-III von David Wechsler. Frankfurt/Main: Harcourt Test Services, 2006.
- Bakheit AM, Kennedy PG, Behan PO. Paraneoplastic limbic encephalitis: clinico-pathological correlations. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1990;53:1084– 1088.
- Boeve BF, Silber MH, Ferman TJ. REM sleep behavior disorder in Parkinson's disease and dementia with Lewy bodies. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 2004;17:146– 157.
- Chong JY, Rowland LP, Utiger RD. Hashimoto encephalopathy: syndrome or myth? *Arch Neurol* 2003;60:164– 171.
- Coker SB. The diagnosis of childhood neurodegenerative disorders presenting as dementia in adults. *Neurology* 1991;41:794– 798; *Neurology* 1992;42:1431– 1432.
- Colloby S, O'Brien J. Functional imaging in Parkinson's disease and dementia with Lewy bodies. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 2004;17:158– 163.
- Del Ser T, Hachinski V, Merskey H, Munoz DG. Clinical and pathological features of two groups of patients with dementia with Lewy bodies: effect of coexisting Alzheimer-type lesion load. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2001;15:31– 44.
- Diehl J, Grimmer T, Drzezga A, Riemenschneider M, Förstl H, Kurz A. Cerebral metabolic patterns at early stages of frontotemporal dementia and semantic dementia. A PET study. *Neurobiol Aging* 2004;25:1051– 1056.
- Dougall NJ, Bruggink S, Ebmeier KP. Systematic review of the diagnostic accuracy of 99mTc-HMPAO-SPECT in dementia. *Am J Geriatr Psychiatry* 2004;12:554– 570.
- Dubois B, Feldman HH, Jacova C, et al. Research criteria for the diagnosis of Alzheimer's disease: revising the NINCDS-ARDRA criteria. *Lancet Neurology* 2007;6(8):734– 746.
- Ferman TJ, Smith GE, Boeve BF, Ivnik RJ, Petersen RC, Knopman D, et al. DLB fluctuations: specific features that reliably differentiate DLB from AD and normal aging. *Neurology* 2004;62:181– 187.
- Galton CJ, Patterson K, Xuereb JH, Hodges JR. Atypical and typical presentations of Alzheimer's Disease: a clinical, neuropsychological, neuroimaging and pathological study of 13 cases. *Brain* 2000;123:484– 498.
- Gerlings MI, Schoevers RA, Beekman AT, et al. Depression and risk of cognitive decline and Alzheimer's disease. Results of two prospective community-based studies in The Netherlands. *Br J Psychiatry* 2000;176:568– 575.
- Gill SS, Rochon PA, Guttman M, Laupacis A. The value of positron emission tomography in the clinical evaluation of dementia. *J Am Geriatr Soc* 2003;51:258– 264.
- Greene JD, Patterson K, Xuereb J, Hodges JR. Alzheimer disease and nonfluent progressive aphasia. *Arch Neurol* 1996;53:1072– 1078.
- Hampel H, Teipel SJ. Total and phosphorylated tau proteins: evaluation as core biomarker candidates in frontotemporal dementia. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2004;17:350– 354.
- Herholz K. PET studies in dementia. *Ann Nucl Med* 2003;17:79– 89.
- Hu XS, Okamura N, Arai H, Higuchi M, Matsui T, Tashiro M, et al. <sup>18</sup>F-fluorodopa PET study of striatal dopamine uptake in the diagnosis of dementia with Lewy bodies. *Neurology* 2000;55:1575– 1577.
- Ibach B, Poljansky S, Marienhagen J, Sommer M, Manner P, Hajak G. Contrasting metabolic impairment in frontotemporal degeneration and early onset Alzheimer's disease. *Neuroimage* 2004; 23:739– 743.
- Jobst KA, Barnetson LP, Shepstone BJ. Accurate prediction of histologically confirmed Alzheimer's disease and the differential



- diagnosis of dementia: the use of NINCDS-ADRDA and DSM-III-R criteria, SPECT, X-ray CT, and Apo E4 in medial temporal lobe dementias. *Oxford Project to Investigate Memory and Aging. Int Psychogeriatr* 1998;103:271– 302.
- Kantarci K, Jack CR Jr. Neuroimaging in Alzheimer disease: an evidence-based review. *Neuroimaging Clin N Am* 2003;13:197 – 209.
- Karbe H, Kertesz A, Polk M. Profiles of language impairment in primary progressive aphasia. *Arch Neurol* 1993;50:193– 201.
- Kertesz A. Pick complex: an integrative approach to frontotemporal dementia: primary progressive aphasia, corticobasal degeneration, and progressive supranuclear palsy. *Neurologist* 2003;9: 311– 117.
- Kertesz A, Davidson W, Fox H. Frontal behavioral inventory: diagnostic criteria for frontal lobe dementia. *Can J Neurol Sci* 1997; 24:29– 36.
- Kertesz A, Davidson W, McCabe P, Munoz D. Behavioral quantitation is more sensitive than cognitive testing in frontotemporal dementia. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2003;17:223– 229.
- Knopman DS, de Kosky ST, Cummings JL, et al. Practice parameter: Diagnosis of dementia an evidence based review). *Neurology* 2001;56:1143– 1153.
- Lang CJ, Bergmann M. Demenz mit Lewy-Körperchen. *Fortschr Neurol Psychiatr* 2002;70:476– 494.
- Lang CJ, Dworak O, Roggendorf W. Demenz mit argyrophilen Granula. *Fortschr Neurol Psychiatr* 2005;73:495– 503.
- Lang CJG. Symptomatische Demenzen. In: Wallech CW, Förstl H, Hrsg. Demenzen. Stuttgart: Thieme, 2005.
- Lobotesis K, Fenwick JD, Phipps A, et al. Occipital hypoperfusion on SPECT in dementia with Lewy bodies but not AD. *Neurology* 2001;56:643– 649.
- Louis E, Lynch T, Kaufmann P, Fahn S, Odel J. Diagnostic guidelines in central nervous system Whipple' s disease. *Ann Neurol* 1996;40: 561– 568.
- Maddalena A, Papassotiropoulos A, Müller-Tillmanns B, Jung HH, Hegi T, Nitsch RM, et al. Biochemical diagnosis of Alzheimer disease by measuring the cerebrospinal fluid ratio of phosphorylated tau protein to beta-amyloid peptide42. *Arch Neurol* 2003;60: 1202– 1206.
- McKeith IG, Dickson DW, Lowe J, et al. Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies: third report of the DLB Consortium. *Neurology* 2005;65:1863– 1872.
- McKeith IG, O'Brien JT, Walker Z, et al. Sensitivity and specificity of dopamine transporter imaging with <sup>123</sup>I-FP-CIT SPECT in dementia with Lewy bodies: a phase III, multicentre study. *Lancet Neurology* 2007;6:305– 313.
- McKhann G, Drachman D, Folstein M, Katzman R, Price D, Stadlan EM. Clinical diagnosis of Alzheimer' s disease: report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer' s Disease. *Neurology* 1984;34:939– 944.
- Miller BL, Ikonte BS, Ponton M, Levy M, Boone K, Darby A, et al. A study of the Lund-Manchester research criteria for frontotemporal dementia; Clinical and single-photon emission CT correlates. *Neurology* 1997;48:937– 942.
- Mosimann UP, Rowan EN, Partington CE, et al. Characteristics of visual hallucinations in Parkinson disease dementia and dementia with lewy bodies. *Am J Geriatr Psychiatry* 2006;14:153– 160.
- Nearly D, Snowden JS, Gustafson L, Passant U, Stuss D, Black S, et al. Frontotemporal lobar degeneration: a consensus on clinical diagnostic criteria. *Neurology* 1998;51:1546– 1554.
- Patwardhan MB, McCrory DC, Matchar DB, Samsa GP, Rutschmann OT. Alzheimer disease: operating characteristics of PET – a meta-analysis. *Radiology* 2004;231: 73– 80.
- Perry RJ, Hodges JR. Differentiating frontal and temporal variant frontotemporal dementia from Alzheimer' s disease. *Neurology* 2000;54:2277– 2284.
- Rampoldi L, Danek A, Monaco AP. Clinical features and molecular bases of neuroacanthocytosis. *J Mol Med* 2002;80:475– 491.
- Rosen I. Electroencephalography as a diagnostic tool in dementia. *Dement Geriatr Cogn Disord* 1997;8:110– 116.
- Salmon E, Garraux G, Delbeuck X, Collette F, Kalbe E, Zuendorf G, et al. Predominant ventromedial frontopolar metabolic impairment in frontotemporal dementia. *Neuroimage* 2003;20:435– 440.
- Saß H, Wittchen HU, Zaudig M, Houben I. Diagnostisches und Statistisches Manual Psychischer Störungen – Textrevision – DSM-IV-TR. Göttingen: Hogrefe, 2003.
- Schmidtke K. Vaskuläre Demenz und Morbus Alzheimer: Abgrenzung und Überlappung. *Akt Neurol* 2005;9:509– 520.
- Schmidtke K. Demenzen. Stuttgart: Kohlhammer, 2006.
- Schmidtke K, Hüll M, Talazko J. Posterior cortical atrophy: variant of Alzheimer' s disease? A case series with PET findings. *J Neurol* 2005;252:27– 35.
- Schmidtke K, Hermeneit S. High rate of conversion to Alzheimer' s disease in a cohort of amnesic MCI patients. *Intern Psychogeriatrics* 2008;20(1):96– 108.
- Schmidtke K, Olbrich S. The clock reading test – validation of an instrument for the diagnosis of dementia and disorders of

- visuo-spatial cognition. *Intern Psychogeriatrics* 2007;19:307– 321.
- Shulman KI. Clock-drawing: is it the ideal cognitive screening test? *Int J Geriatr Psychiatry* 2000;1:548– 561.
- Stoerenburg HJ, Hansen HC, Thie A, Kunze K. Reversible dementia in idiopathic hypoparathyroidism associated with normocalcemia. *Neurology* 1996;47:474– 476.
- Swanson PD. Diagnosis of inherited metabolic disorders affecting the nervous system. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1995;59:460– 470.
- Tang-Wai DF, Graff-Radford NR, Boeve BF, Dickson DW, Parisi JE, Crook R, et al. Clinical, genetic, and neuropathologic characteristics of posterior cortical atrophy. *Neurology* 2004;63: 1168– 1174.
- Varma AR, Snowden JS, Lloyd JJ, Talbot PR, Mann DM, Neary D. Evaluation of the NINCDS-ARDRA criteria in the differentiation of Alzheimer's Disease and frontotemporal dementia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999;66:184– 188.
- Walker Z, Costa DC, Walker RW, Shaw K, Gacinovic S, Stevens T, et al. Differentiation of dementia with Lewy bodies from Alzheimer's disease using a dopaminergic presynaptic ligand. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002;73:134– 140.
- Wolf H, Jelic V, Gertz HJ, Nordberg A, Julin P, Wahlund LO. A critical discussion of the role of neuroimaging in mild cognitive impairment. *Acta Neurol Scand Suppl.* 2003;179:52– 76.

Archiv - alte Auflage