



Demenzerkrankungen und neurokognitive Störungen im klinischen Alltag

*Thomas Duning
Andreas Johnen
Gero Lueg*

*Klinik für Allgemeine Neurologie
Department für Neurologie*

Westfälische Wilhelms-Universität Münster



WESTFÄLISCHE
WILHELMUS-UNIVERSITÄT
MÜNSTER



Betreuung von Erwachsenen
und Kindern mit Morbus Fabry



Programm

9:00 - 9:15	Begrüßung	Johnen/Duning/Lueg
9:15 - 10:00	S3-Leitlinie Demenz im klinischen Alltag: Diagnostik und therapeutische Prinzipien - was ist sinnvoll und machbar, was nicht	Duning
10:00 - 12:30	Themenblock Differentialdiagnosen/seltene Demenzformen	
10:00 - 11:00	Präsenile Demenzen: Formen und Diagnostische Prinzipien	Duning
11:00 - 11:20	Beginnende Demenzerkrankungen/MCI und Differentialdiagnosen	Duning/ Johnen
11:20 - 11:55	Demenzerkrankungen und Bewegungsstörungen	Duning
11:55 - 12:30	Vaskuläre Demenz: Wie sinnvoll ist dieses Konstrukt?	Lueg
12:30 - 13:15	Pause	

Programm

13:15 - 14:30	Workshop Neuropsychologische Diagnostik: Prinzipielles Vorgehen und Interpretation bei verschiedenen neurodegenerativen Erkrankungen an konkreten Beispielen	Johnen
14:30 - 14:45	Demenz und Fahreignung	Johnen
14:45 -15:00	Neuropsychologie der Sprachstörungen: Differentialdiagnose bei Aphasien	durch neurodegenerative Erkrankungen
Johnen		
15:00 - 15:20	Kaffeepause	
15:20 - 16:00	Workshop Demenzerkrankungen: Konkrete Patientenbeispiele im kollegialen Dialog	Duning/ Johnen/ Lueg
16:00 - 16:20	Update zur aktuellen Studienlage der Demenztherapien	Lueg
16:20 - 16:30	Abschlussdiskussion	Duning/ Johnen/ Lueg

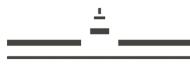


S3-Leitlinie Demenz im klinischen Alltag

Thomas Duning

*Klinik für Allgemeine Neurologie
Department für Neurologie*

Westfälische Wilhelms-Universität Münster



WESTFÄLISCHE
WILHELMUS-UNIVERSITÄT
MÜNSTER

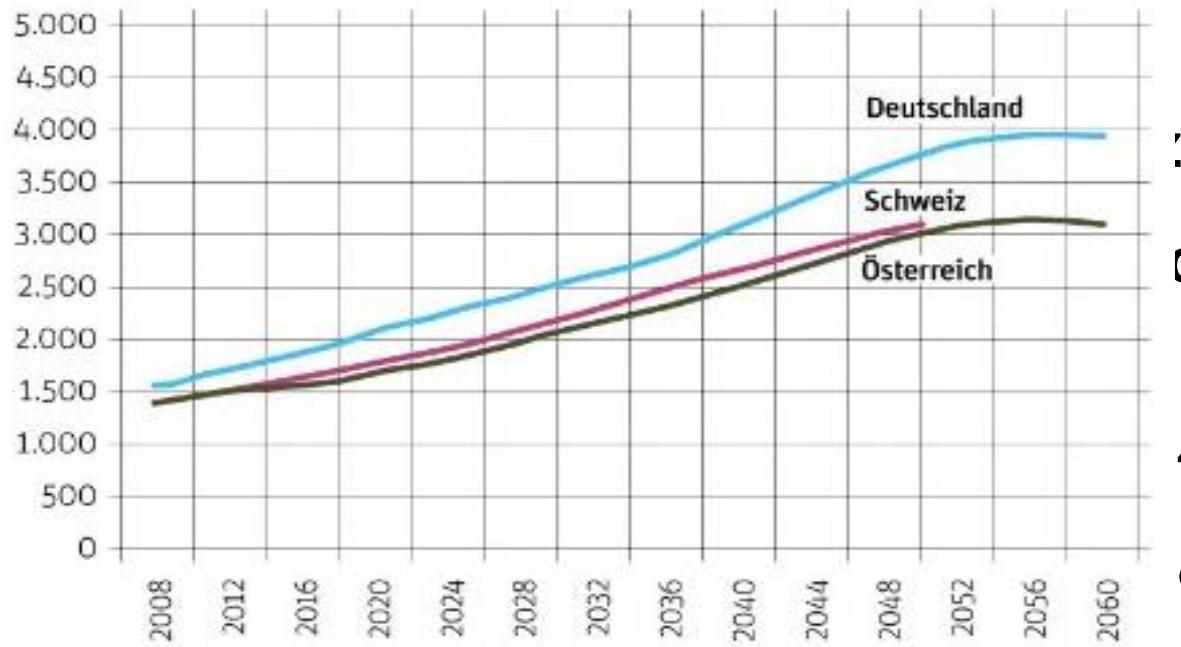


Betreuung von Erwachsenen
und Kindern mit Morbus Fabry



Epidemiologie

- Etwa 1,5 Mio. Demenzerkrankte in Deutschland



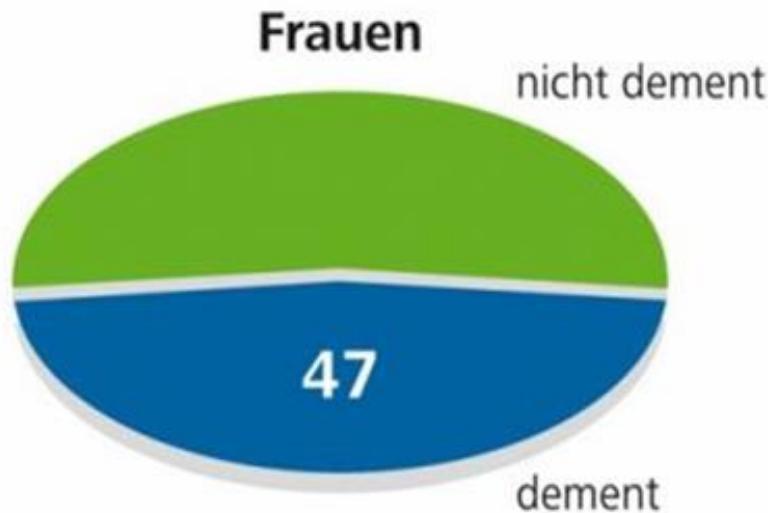
on der GKV für

4 132 €

85 894 €

Anzahl Demenzerkrankter je 100.000 Einwohner 2008
bis 2060

Epidemiologie



Anteil der
Demenzkranken an
Verstorbenen in 2009

Stat. Bundesamt; wegweiser-demenz.de 2012

Demenz



wird Dich betreffen!

Definition der Demenz

ICD 10 Definition:

- Alltagsrelevante kognitive Defizite (*Gedächtnis, Denken, Orientierung, Auffassung, Rechnen, Lernfähigkeit, Sprache, Sprechen und Urteilsvermögen*)
- Chronisch oder fortschreitend: Mindestens 6 Monate anhaltend
- Ungetrübtes Bewusstsein
- Sinne sind im für die Person üblichen Rahmen unbeeinträchtigt

Der Begriff der Demenz

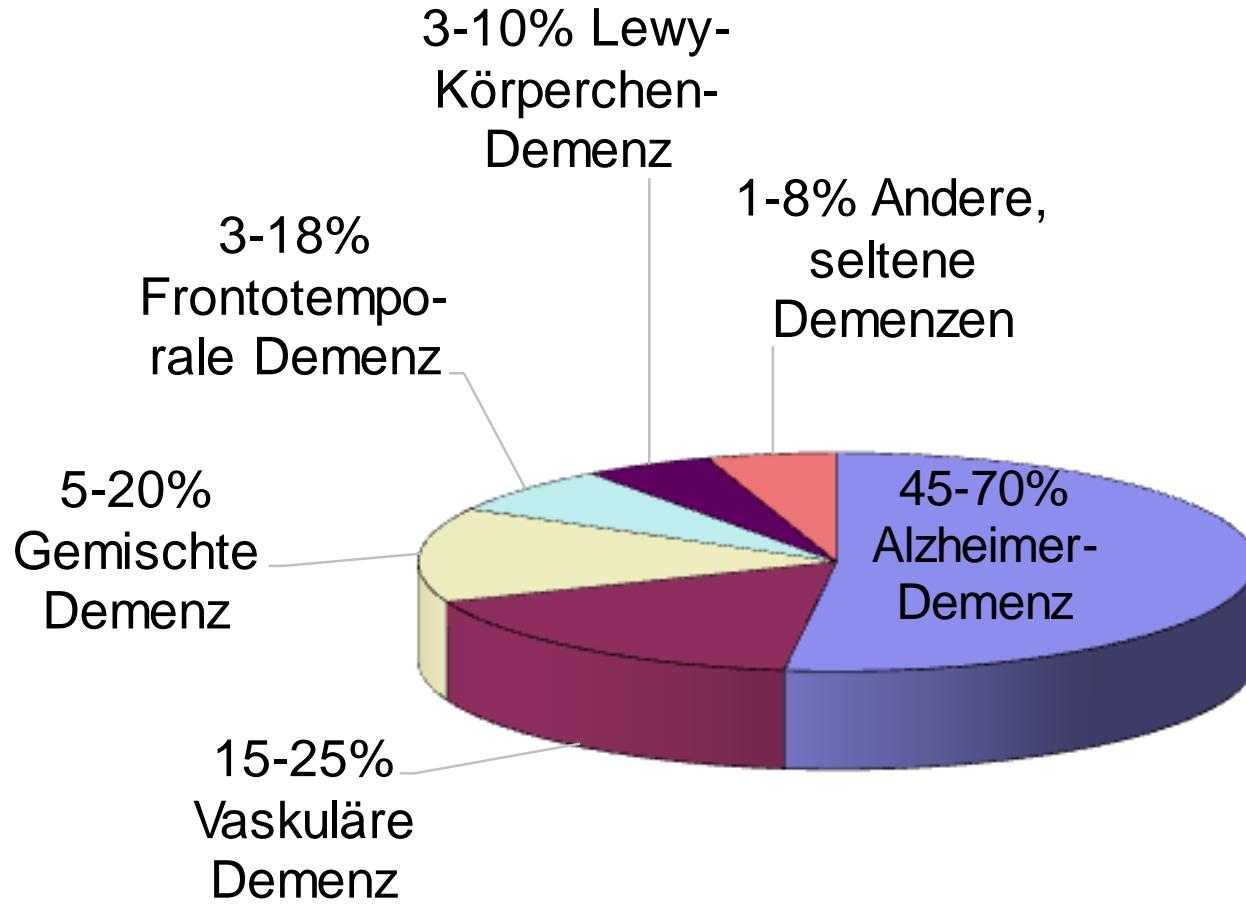
- ist ein unscharf definierter Überbegriff über klinische Symptome von Gehirnerkrankungen verschiedenster Ätiologien
- Die Demenzerkrankungen sind ein multi-ätiologisches und pathophysiologisch extrem heterogenes Syndrom

→ mit dem derzeitigen Konzept der Demenz sind die Aussagen grundlagenwissenschaftlicher und klinischer Studien sehr begrenzt

Vladimir Hachinski

American Academy of Neurology (AAN) 63rd Annual Meeting
Session: Update dementia. April 2011

Häufigkeit der Ätiologie von Demenzerkrankungen

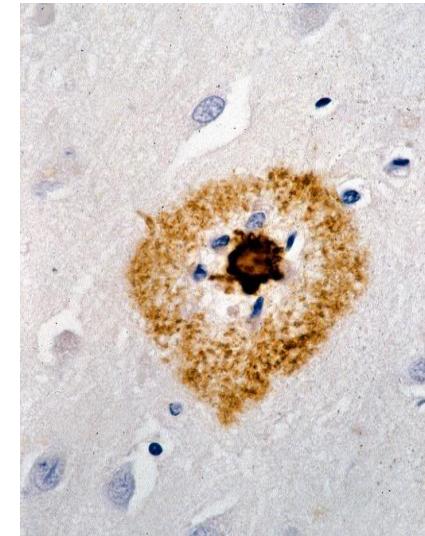
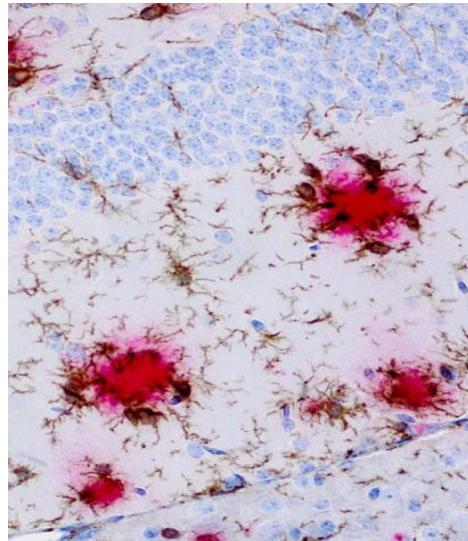


Ätiologie der Demenzerkrankung

Bsp. Alzheimerdemenz

ICD 10:

- primär degenerative zerebrale Krankheit
- unbekannter Ätiologie
- charakteristischen neuropathologischen und neurochemischen Merkmale
- Schleichende Entwicklung über Zeitraum von mehreren Jahren.



Ätiologie der Demenzerkrankung

Bsp. Alzheimerdemenz

ICD 10:

- primär degenerative zerebrale Krankheit
- unbekannter Ätiologie
- charakteristischen neuropathologischen und neurochemischen Merkmale
- Schleichende Entwicklung über Zeitraum von mehreren Jahren.

Deshalb Zuhilfenahme der „Forschungskriterien“:

1. National Institute on Aging und die Alzheimer's Association, NIA-AA-Kriterien
2. International Working Group, IWG- Kriterien

Ätiologie der Demenzerkrankung

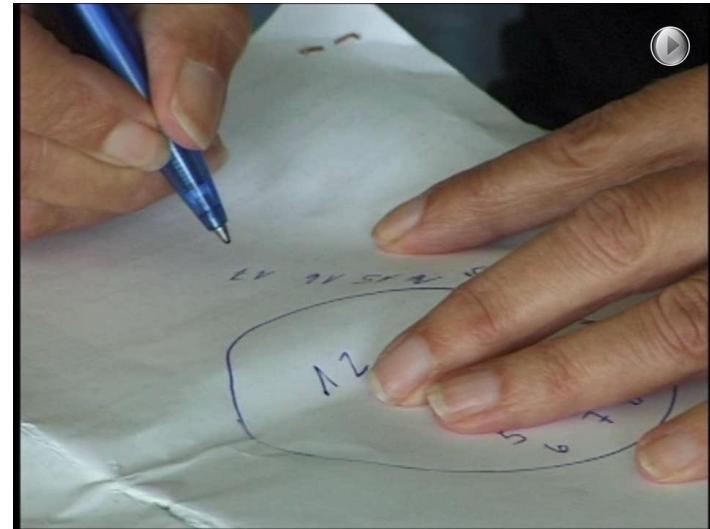
Bsp. Alzheimerdemenz

NIA-AA-Kriterien Wahrscheinliche Alzheimerdemenz

- Allgemeine Demenzkriterien erfüllt
- Symptome
 - a.) Anamnestische Variante (häufigste Form): Defizit der episodischen Gedächtnisfunktionen, zusätzlich Defizit in weiterer Domänen
 - b.) sprachbezogene Variante
 - visuell-räumliche Variante
 - exekutive Variante
- Ausschlusskriterien:
 - Substanzielle zerebrovaskuläre Erkrankung
 - Deutliche Symptome für die Lewy-Körperchen-Demenz
 - Deutliche Symptome der frontotemporalen Demenz
 - Hinweis für andere Ursachen

Klassische klinische Symptome der Alzheimererkrankung

- Gedächtnisstörungen
- Visuokonstruktive Defizite
- Störung der Praxie



Weiterführende Diagnostik

Labordiagnostik

1. Endokrinopathien
<ul style="list-style-type: none">• Hypothyreose• Hyperthyreose• Hypoparathyreoidismus• Hyperparathyreoidismus
2. Vitaminmangelkrankheiten
<ul style="list-style-type: none">• B12-Mangel• Folsäuremangel• B1-Mangel• B6-Mangel
3. Metabolische Enzephalopathien
<ul style="list-style-type: none">• chronische Lebererkrankungen (M. Wilson, Hämochromatose, Leberzirrhose)• chronische Nierenerkrankungen (Dialyse-Enzephalopathie)
4. Intoxikationen
<ul style="list-style-type: none">• Industriegifte (z.B. Kohlenmonoxid, Quecksilber, Blei, Perchlorethylen)• Medikamente (z.B. Kardiaka, Antihypertensiva, Psychopharmaka)• Alkoholabhängigkeit
5. Elektrolytstörungen
<ul style="list-style-type: none">• Hyponatriämie (z.B. diuretische Behandlung)• Hypernatriämie
6. Hämatologisch bedingte Störungen
<ul style="list-style-type: none">• Polyzythämie, Hyperlipidämie, multiples Myelom• Anämie
7. Chronische Infektionskrankheiten
<ul style="list-style-type: none">• bakteriell: M. Whipple, Neurosyphilis, Neuroborreliose• viral: Zytomegalie, HIV-Enzephalitis, progressive multifokale Leukoenzephalitis
8. Spätformen der Leukodystrophien, z.B. Zeroidlipofuszinose

Weiterführende Diagnostik

Labordiagnostik

- Endokrinopathien: Hypo/Hyperthyreose (TSH, fT3, fT4), Hashimoto Enzephalopathie (Anti TG, Anti TPO)
- Hypovitaminosen: Vitamin B12, B1, B6
- Metabolische Enzephalopathien: M. Wilson, Hämochromatosen, Leberzirrhose (GOT, Gamma-GT, Ammoniak, Cu), nephrotische Enzephalopathie (Kreatinin, HST), Hypo/Hyperglykämien (BZ)
- Elektrolytstörungen: Na, K, Ca
- Hämatologische Erkrankungen: Myelom, Anämie, Polyzytämie (Blutbild, Diff-BB)

Minimum:

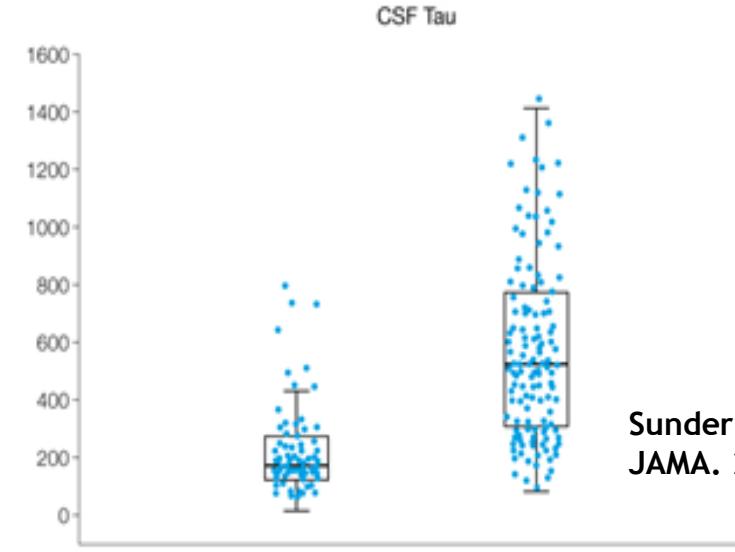
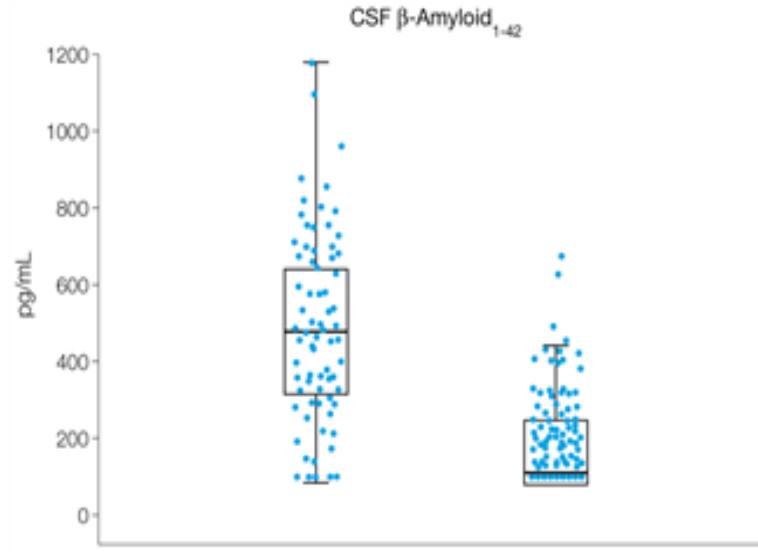
Blutbild, Elektrolyte (Na, K, Ca), BZ, TSH, CRP, GOT, Gamma-GT, Kreatinin, HST, Vitamin B12
Vitamin B1 und B6, Anti-TPO und Anti-TG-AK, Diff-BB, HbA1c

Weiterführende Diagnostik

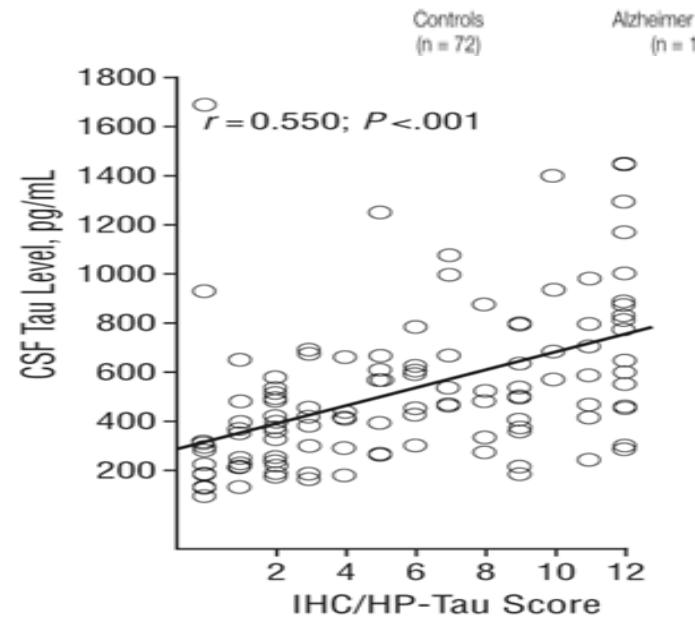
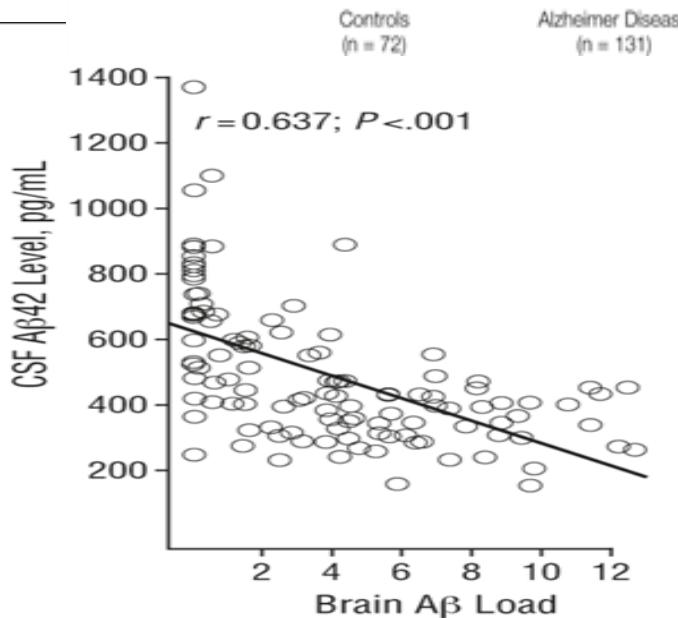
Liquordiagnostik?

Weiterführende Diagnostik

Liquordiagnostik



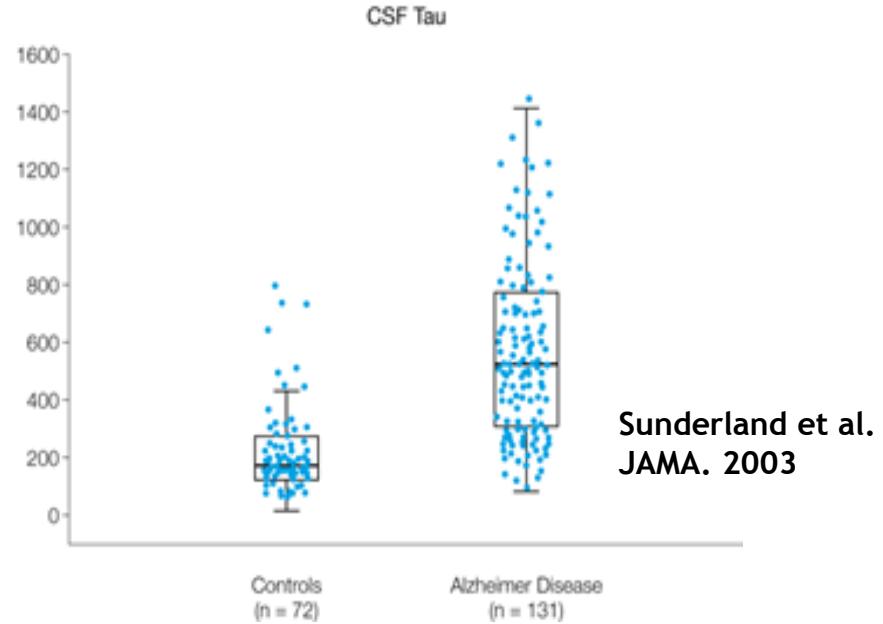
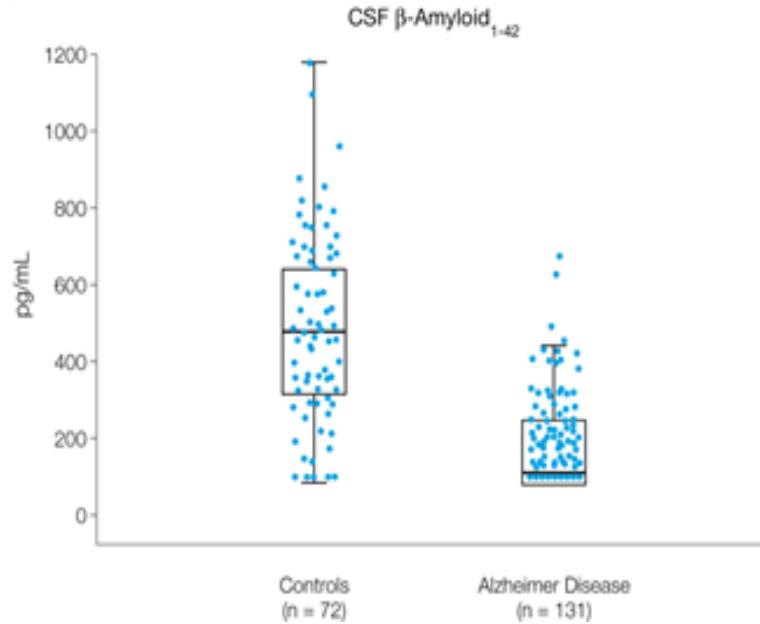
Sunderland et al.
JAMA. 2003



Tapiola et al.
Arch Neurol. 2011

Weiterführende Diagnostik

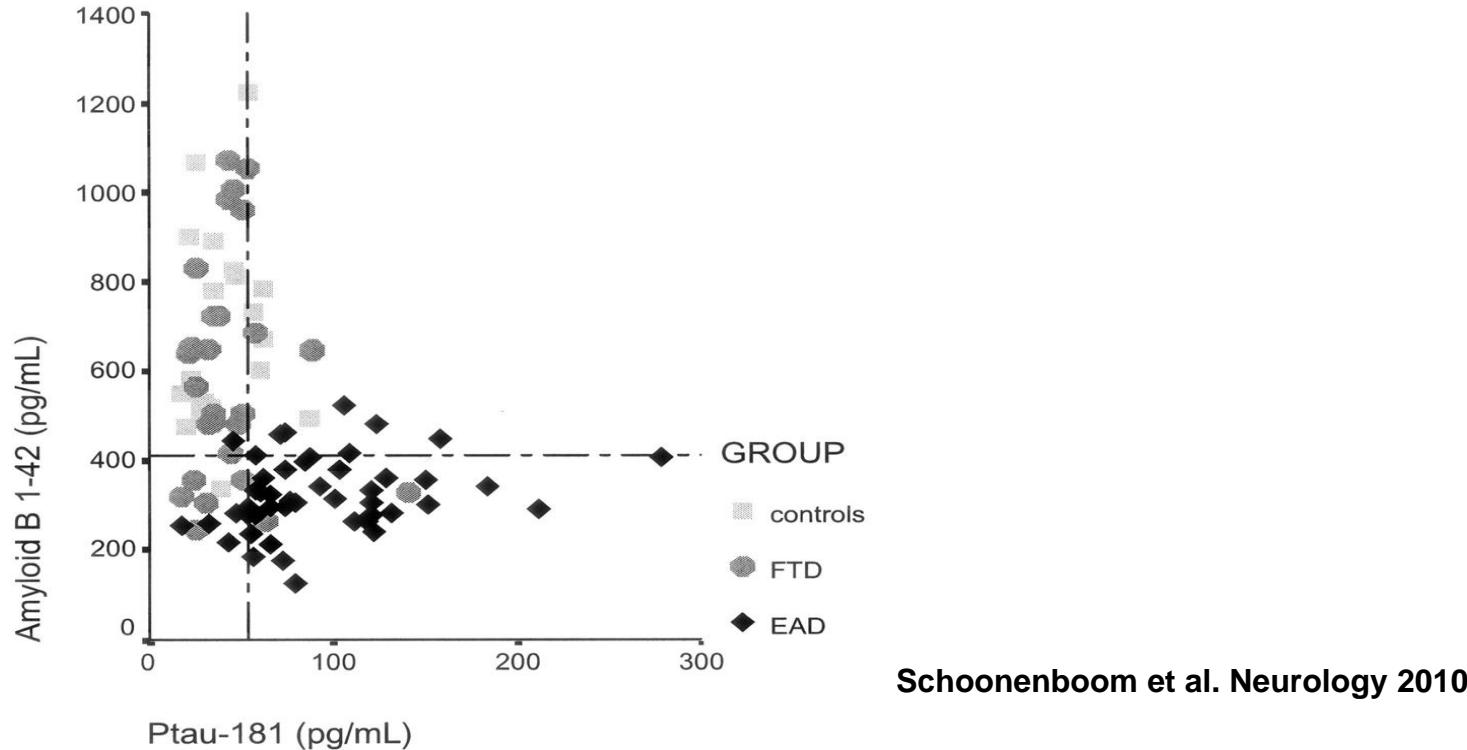
Liquordiagnostik



Sensitivität 90 %; Spezifität 87%

Weiterführende Diagnostik

Liquordiagnostik



~~Sensitivität 90 %; Spezifität 84%~~

Patienten mit präsenilen dementiellen Symptomen

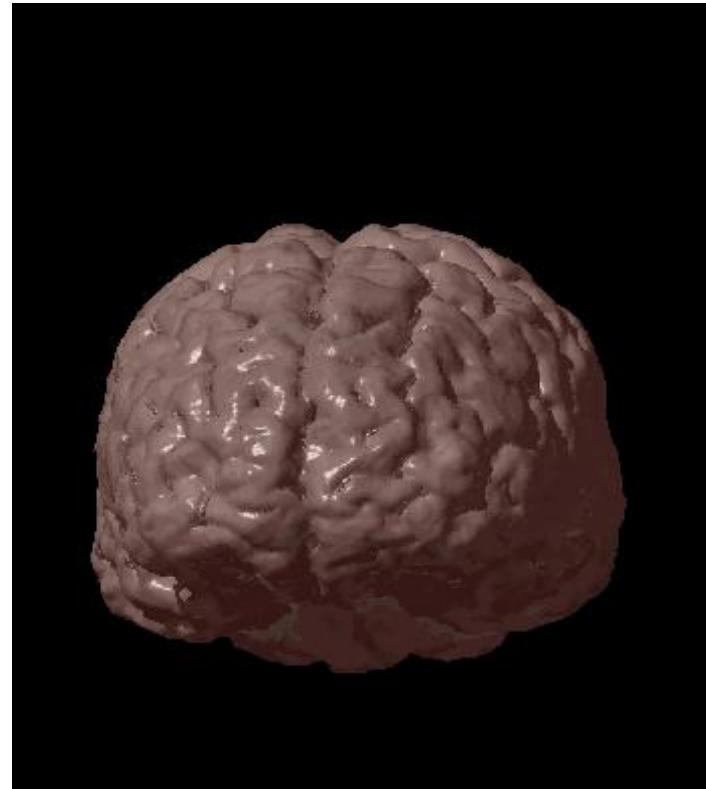
Sensitivität 72 %; Spezifität 74%

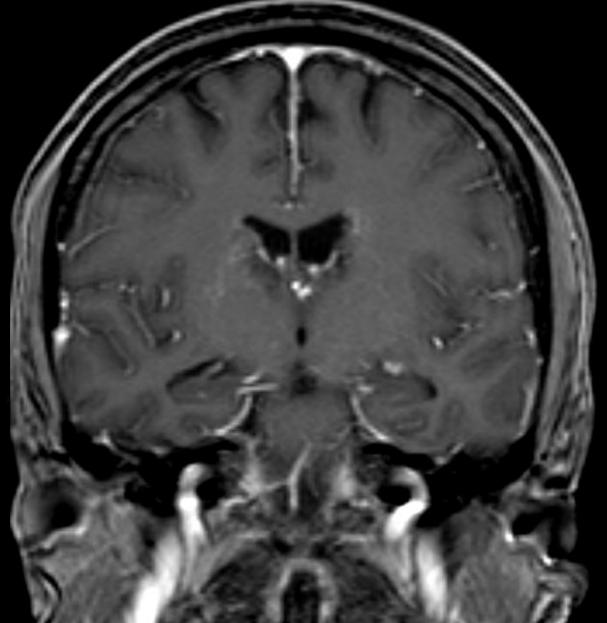
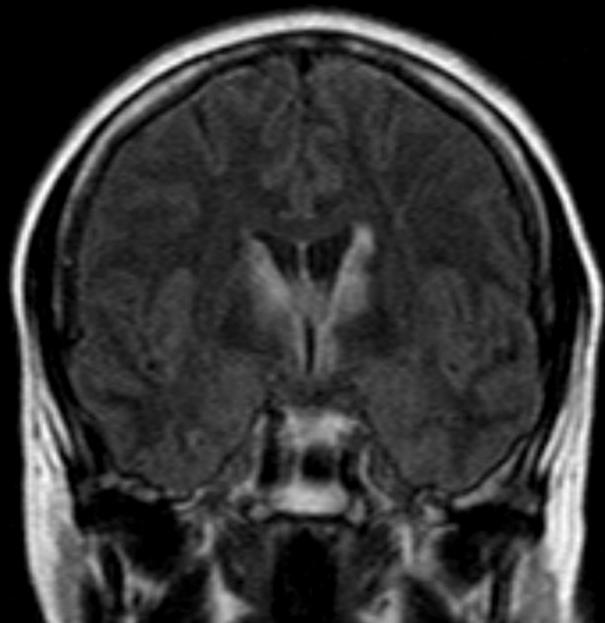
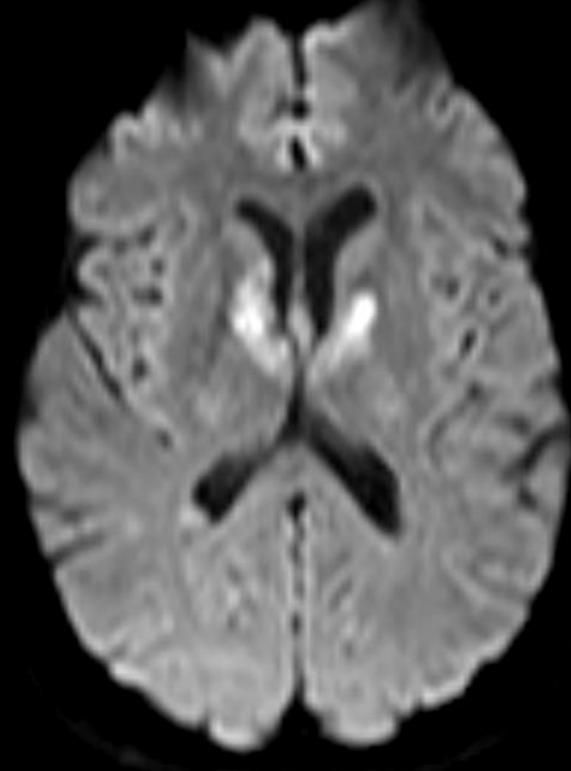
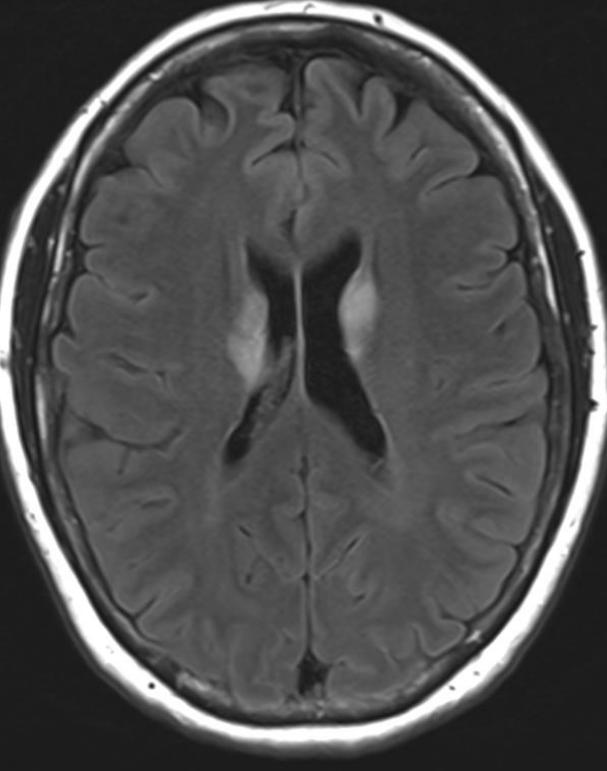
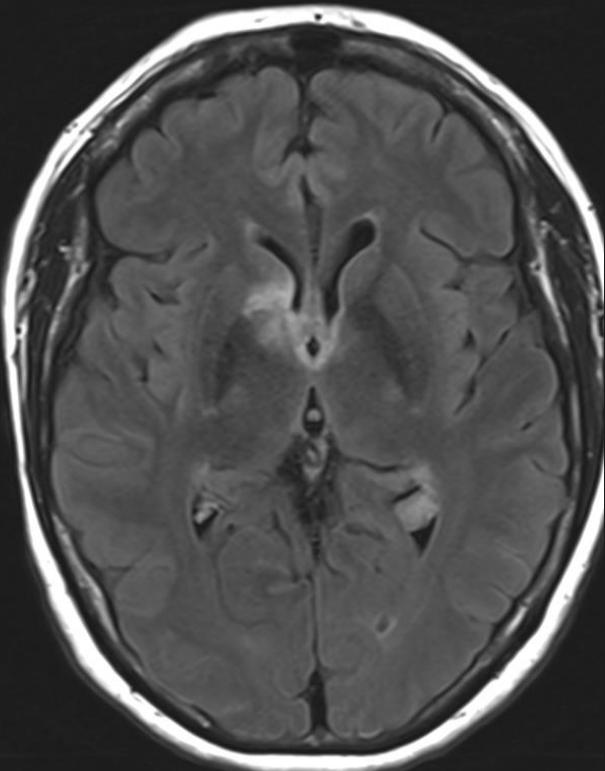
Liquordiagnostik

- Bei klinisch unklaren Fällen
- Hoher negativer prädiktiver Wert (sehr hohes Amyloid-Protein spricht gegen Alzheimerpathologie)
- Ansonsten wenig Trennschärfe zwischen primär und sekundär neurodegenerativen Erkrankungen
- Bestimmung infektiöser Parameter bedenken (Treponema pallidum, antineuronale AK)

Weiterführende Diagnostik

Bildgebende Diagnostik?





Weiterführende Diagnostik

Bildgebende Diagnostik?

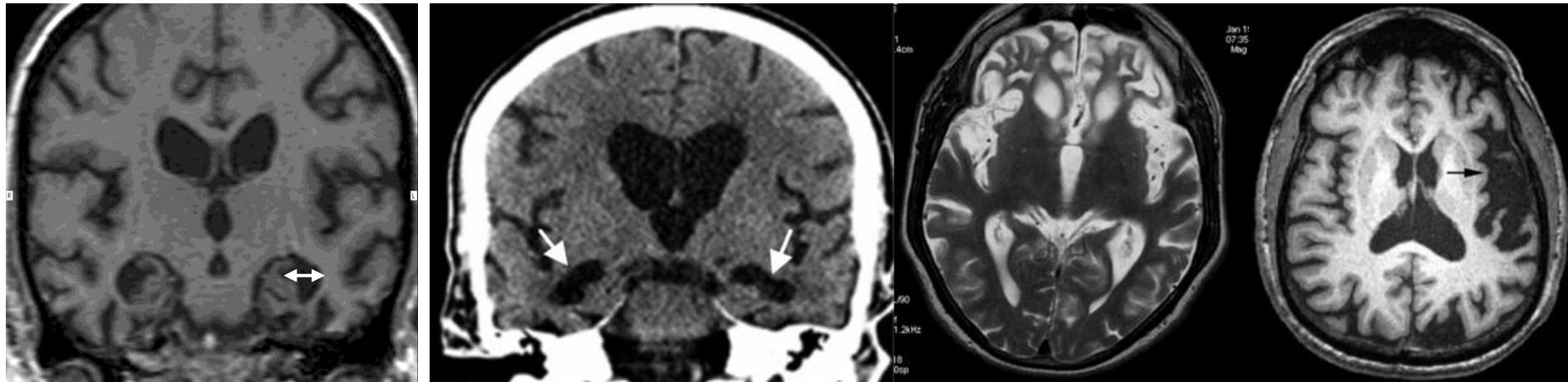
1. Aufdecken behandelbarer Ursachen
2. Differenzierung primärer Demenzerkrankungen



Weiterführende Diagnostik

Bildgebende Diagnostik?

2. Differenzierung primärer Demenzerkrankungen



Fokussierte Atrophie im MRT

Weiterführende Diagnostik



Neuropsychologische Testung

„Bei jedem Patienten mit Demenz oder Demenzverdacht sollte bereits bei der Erstdiagnose eine Quantifizierung der kognitiven Leistungseinbuße erfolgen“.

MMST, DemTect, TFDD, MoCA, Uhrentest,...

CAVE:

- Hoher Deckeneffekt
- Sehr geringe Sensitivität
- Keine Differentialdiagnostik möglich

Neuropsychologische Testung

Die Diagnose einer Demenz basierend auf Kurztests ist kritisch!

„Ausführliche neuropsychologische Tests sollten bei fraglicher oder leichtgradiger Demenz zur differenzialdiagnostischen Abklärung eingesetzt werden“.

Diagnostik Demenzerkrankungen

Bsp. Alzheimerdemenz

Fazit

- Die Diagnose der Alzheimer Demenz ist eine klinische, aber:
- aufgrund des variablen klinischen Bildes sollten andere, behandelbare Ursachen ausgeschlossen werden!
- Sichern Sie Ihre Diagnose mit:
 - MRT Kopf
 - Laborchemie
 - mehr als neuropsychologische Kurztests!

Neue Diagnosekriterien der Alzheimererkrankung

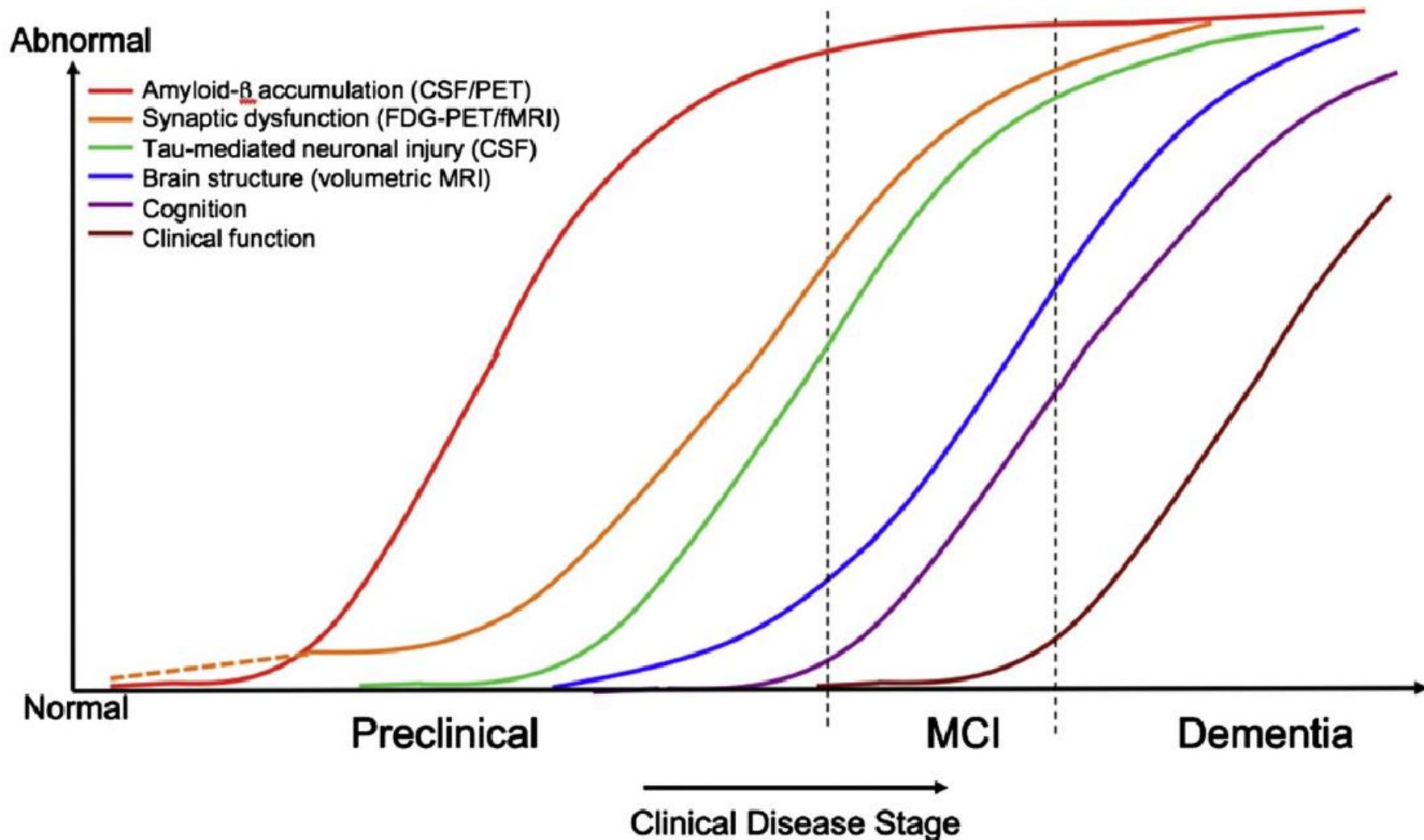
Alzheimer's Association and the National Institute on Aging (AANIA) und NIH 2011

Paradigmentwechsel nach 27 Jahren

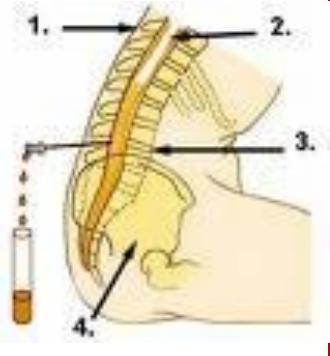
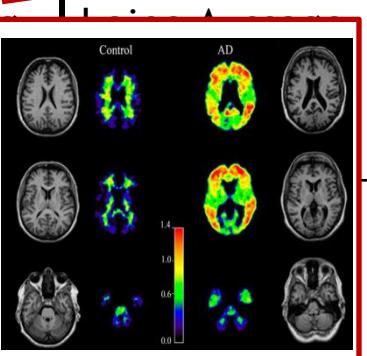
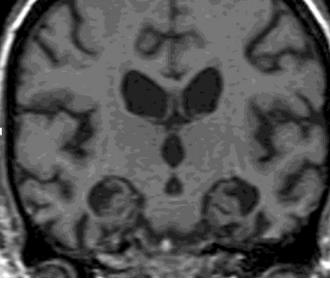
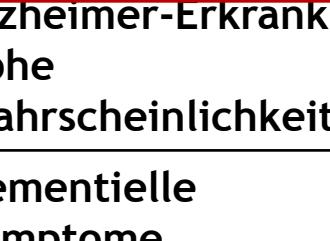
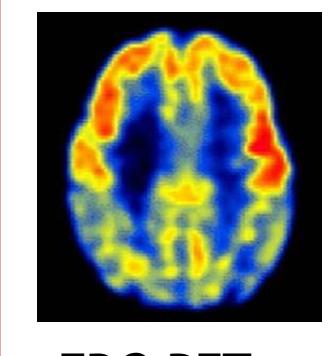
- Von der Ausschlussdiagnostik hin zu einer Befund-betonten Diagnose
- Berücksichtigung neuer Verfahren wie Bildgebung und laborchemischer Biomarker
- Prinzipiell soll eine frühere und sicherere Diagnose möglich sein

Revidierte Diagnosekriterien der Alzheimererkrankung

Alzheimer's Association and the National Institute on Aging (AANIA) und NIH 2011



Stützen der Diagnose durch Biomarker

Diagnostische Kategorie	Biomarker hinweisend auf AD	Beta-Amyloid (A β) Peptid	Neuronale Schädigung
<p>Alzheimer Vorstadium hohe Wahrscheinlichkeit</p>  <p>β-Amyloidlevel</p>	<p>Amyloid-PET</p> 	nicht untersucht/ grenzwertig/ widersprüchlich	nicht untersucht/ grenzwertig/ widersprüchlich
<p>Dementielle Symptome, wahrscheinlich nicht durch Alzheimer Pathologie</p>	<p>Atrophie i. MRT</p> 	positiv	nicht untersucht
	<p>Tau-Protein</p> 	nicht untersucht	positiv
	<p>FDG-PET</p> 	positiv	negativ

Roland Petersen for the National Institute of Neurological Disorders and Stroke; American Academy of Neurology

Atrophie i. MRT

Atrophic T. MRI Alzheimer's Association: Clinical Perspectives on Alzheimer's Disease (AA) Annual Meeting, 2011

Positronenemissionstomographie des Gehirns

Glukose-Positronen-Emmissions-Tomographie des Gehirns

[¹⁸F]-Fluor-2-Desoxy-D-Glukose

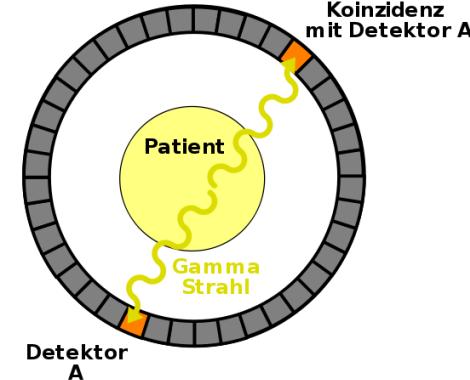
Bildet die biochemische und physiologische Funktionen ab → funktionelle Bildgebung

Vorteile:

- Zeigt sehr früh pathologische Veränderungen an
- Hohe räumliche, begrenzte zeitliche Auflösung

Nachteile:

- Hohe Kosten!
- Compliance des Pat. notwendig
- Interpretation, Spezifität und Sensitivität sehr Untersucher-abhängig

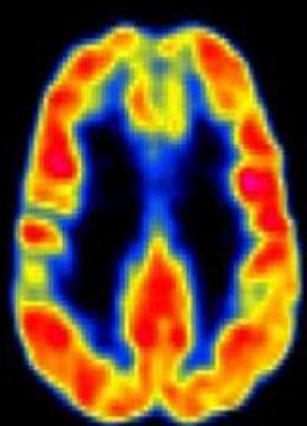
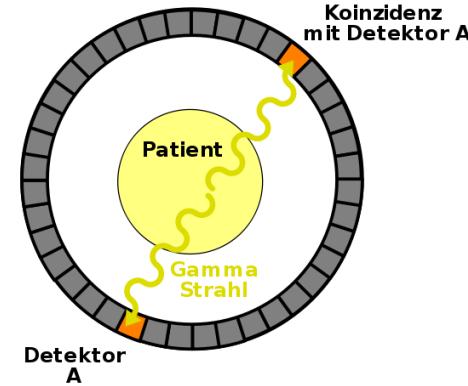


Positronenemissionstomographie des Gehirns

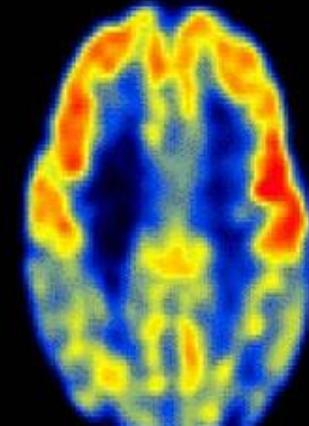
Glukose-Positronen-Emmissions-Tomographie des Gehirns

[¹⁸F]-Fluor-2-Desoxy-D-Glukose

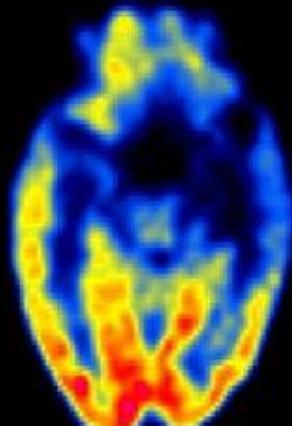
Bildet die biochemische und physiologische Funktionen ab → funktionelle Bildgebung



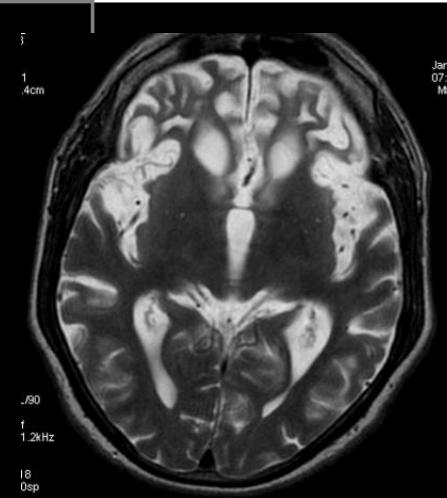
NORMAL AGING



ALZHEIMER'S



PICK'S

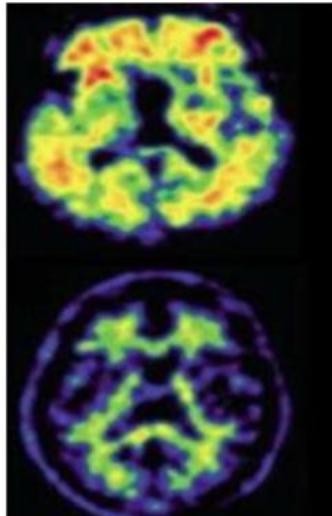
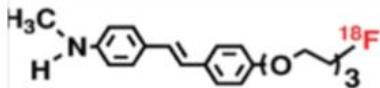


Positronenemissionstomographie des Gehirns

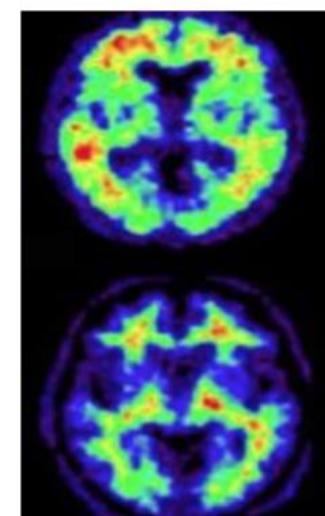
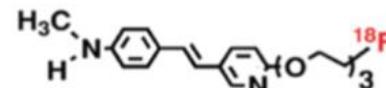
β - Amyloid PET

Zugelassene Tracer in USA und EU

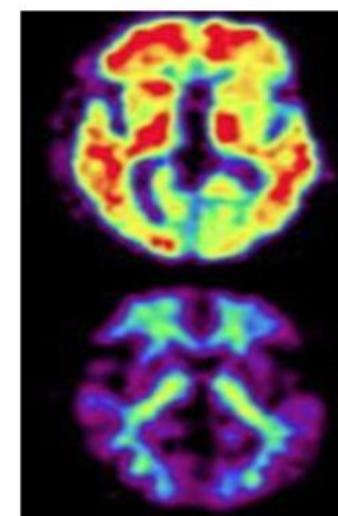
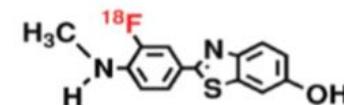
Florbetaben 18F
(NeuraCeqTM)



Florbetapir 18F
(AmyvidTM)



Flutemetamol 18F
(VizamylTM)



Patienten mit
Alzheimer-
Pathologie

Gesunde
Kontrollen

Gelosa et al. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2012

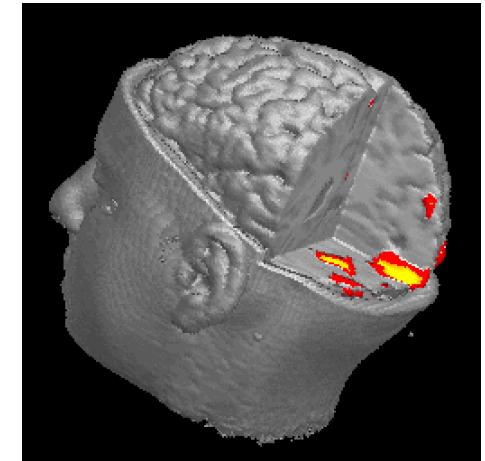
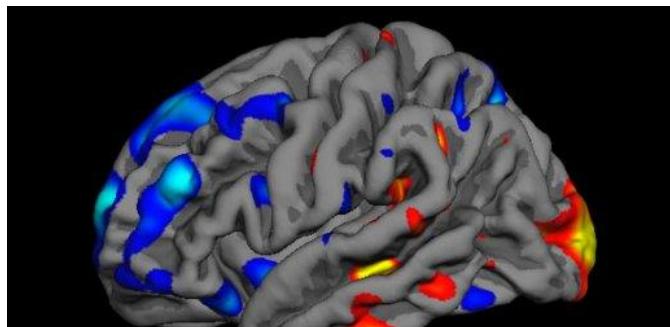
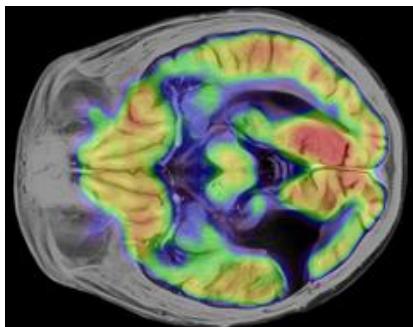
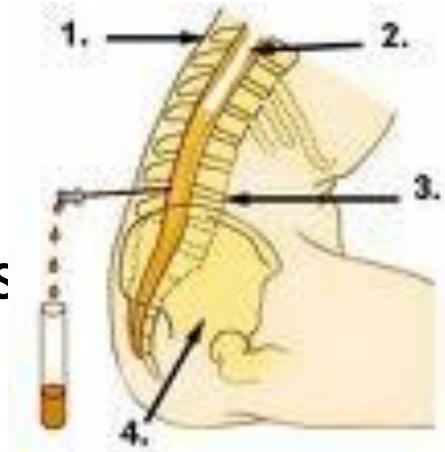
Sensitivität 98%; Spezifität 90%; NPV 97%

Diagnostik Demenzerkrankungen

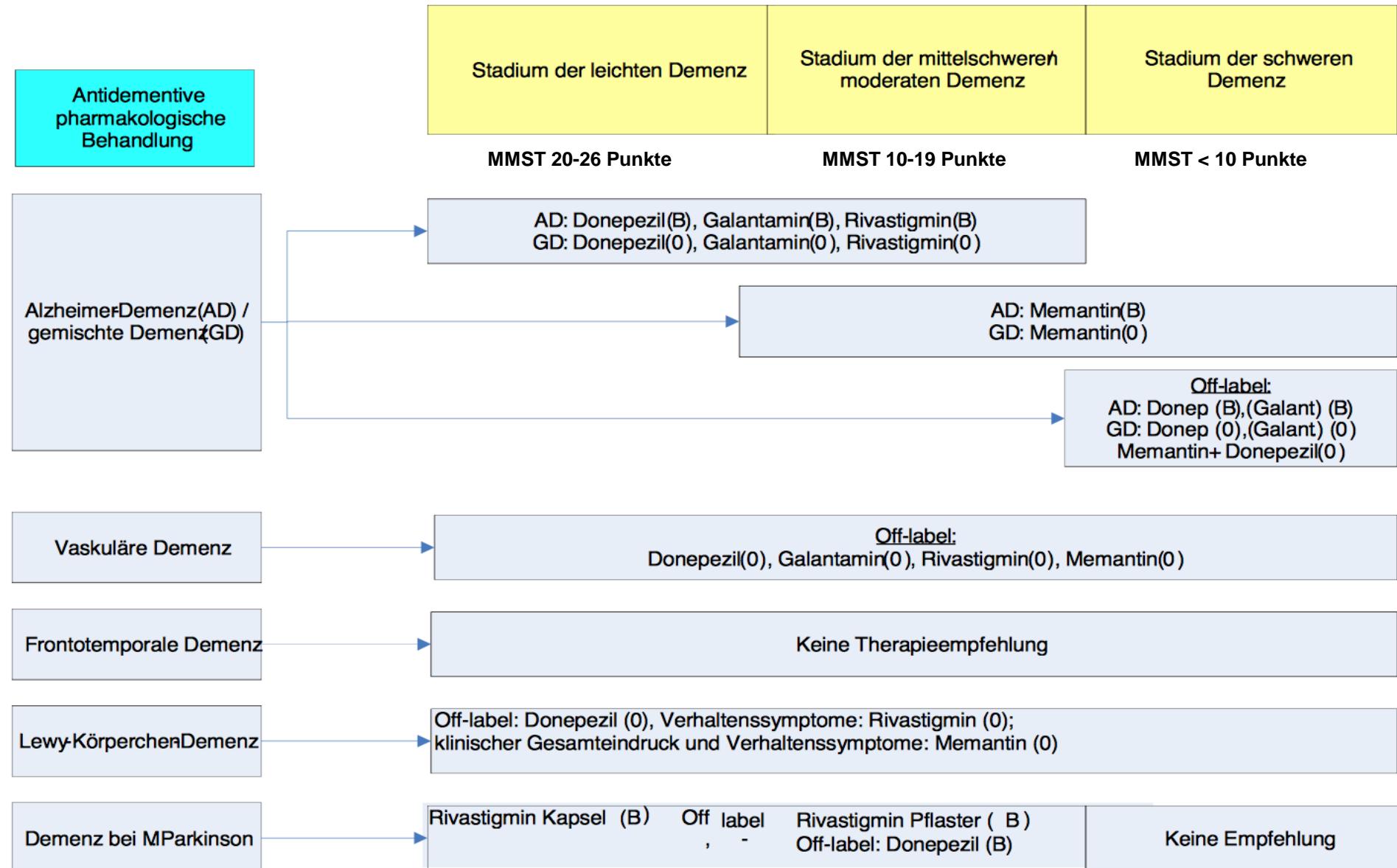
Bsp. Alzheimerdemenz

Fazit

- Sichern Sie Ihre Diagnose mit:
 - MRT Kopf
 - Laborchemie
 - mehr als neuropsychologische Kurztes
- Bei klinischem Zweifel:
 - Liquordiagnostik
 - PET

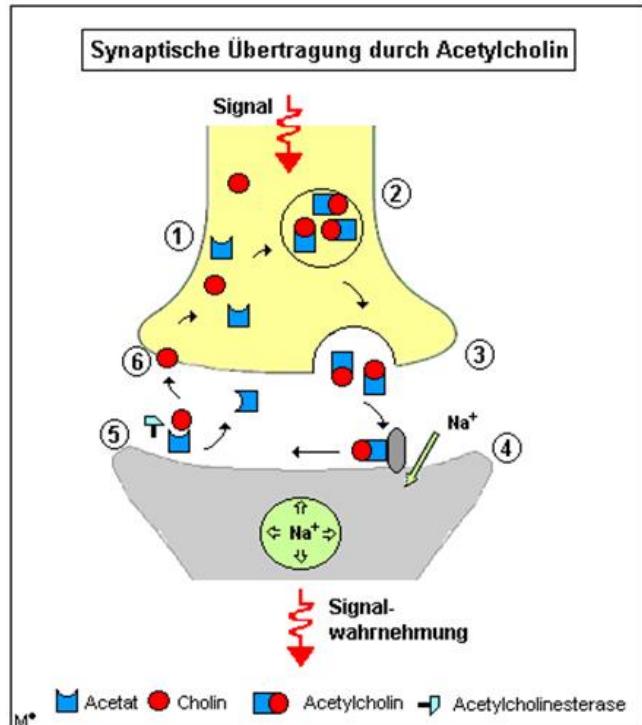


Therapie von Demenzerkrankungen

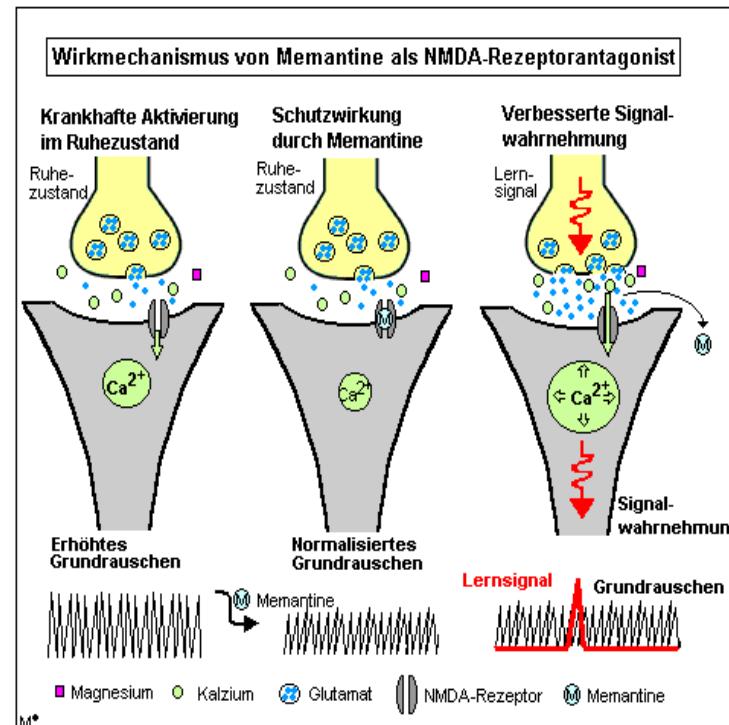


Therapie der Alzheimerdemenz

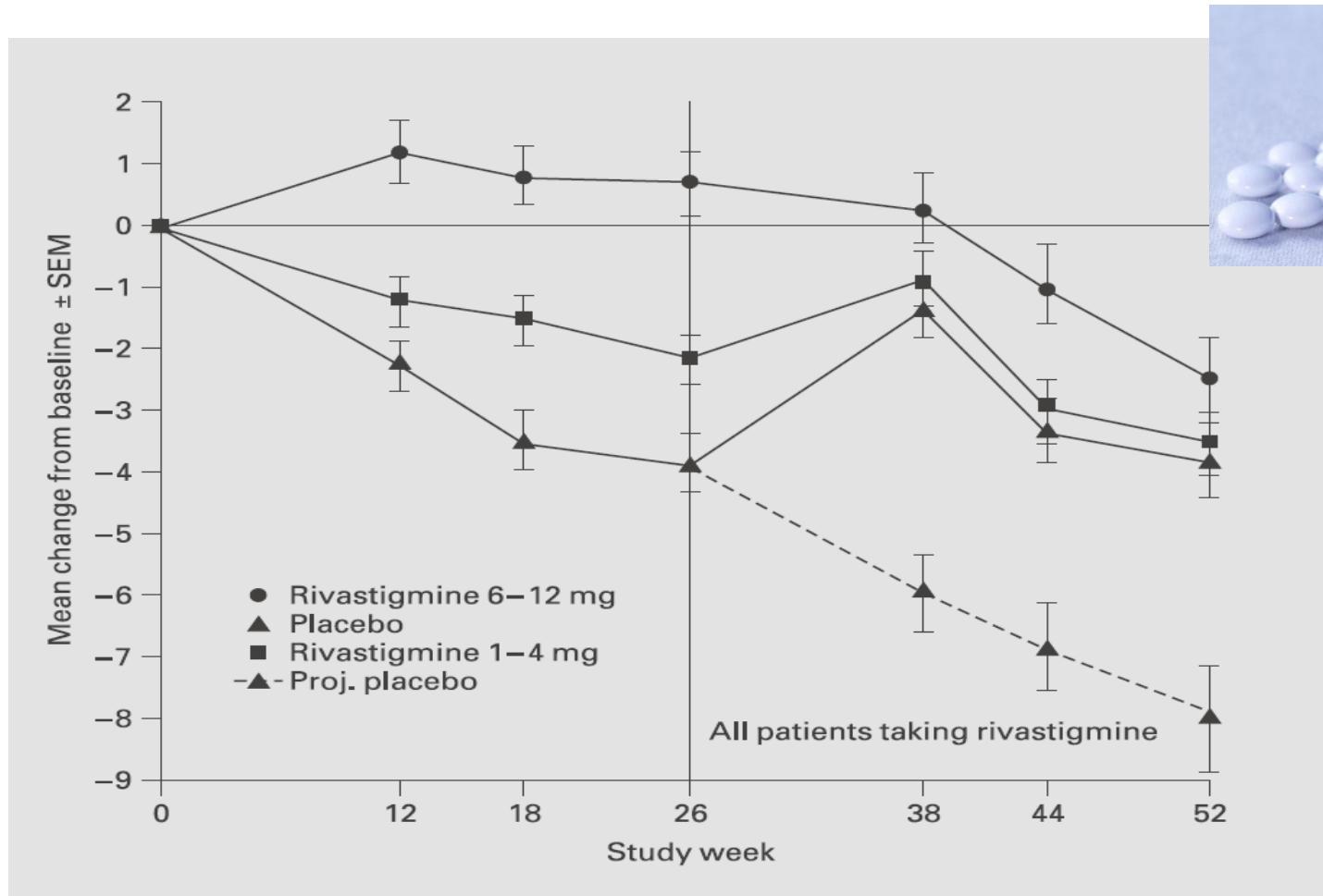
Acetylcholin-esterasehemmer



Nicht-kompetitiver NMDA-Rezeptor Antagonist



Therapie der Alzheimerdemenz



Farlow et al. Eur Neurol 2000

Acetylcholinesterasehemmer



- Höchste Verträgliche Dosis anstreben!
- Fortlaufend einnehmen!
- Keine klinische Überlegenheit einer Substanz nachweisbar (*Birks, Cochrane Database Syst Rev 2006*)
- Wechsel zwischen den Substanzen erwägen, falls Verhältnis Nutzen/NW zweifelhaft
(*Gauthier et al. Curr Med Res Opin 2003*)

Cochrane Datenanalyse

cd 005593; Birks et al. 2012

10 randomisierte, doppel-blind, Placebo-kontrollierte Studien, mind. 6 Monate Therapie mit Cholinesterase-Hemmern

- Messbarer Effekt (ADAS-Cog-Skala) auf Kognition, $p < 0,00001$
- Deutlicher Effekt in Tätigkeiten des alltäglichen Lebens, $p < 0,00001$
- Effekt bei milden, moderaten und schweren Formen der Demenz vorhanden

Klinische Realität:



- Derzeit werden etwa 35% der Patienten mit einer Indikation für ACholEsterase-Hemmer und/oder Memantin tatsächlich behandelt
- Nach einem Jahr nimmt noch ca. 25% d. Pat. die Medikamente ein

(Birks et al, Cochrane Database Syst Rev. 2006)

Therapie der Alzheimerdemenz

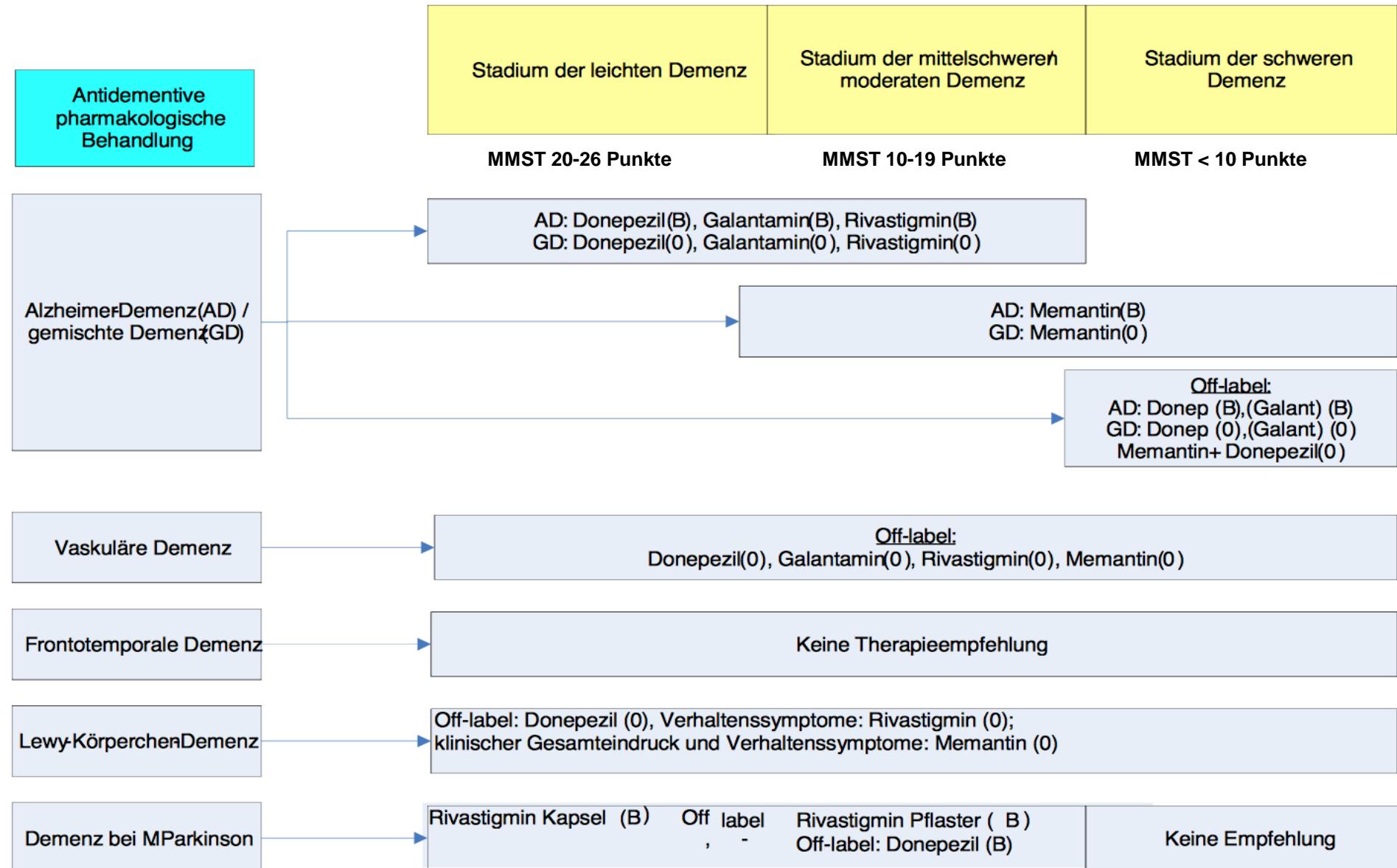
Angewendete Maßstäbe zur Bewertung der Alltagsrelevanz

Basis ADL		Instrumentelle ADL	
ADL	Aktivität	ADL	Aktivität
1	Eßverhalten	7	Nutzung des Telefons
2	Gehen	8	Fernsehen
3	Blasen- und Darmfunktionen/ Toilette	9	Unterhaltung führen
4	Baden	10	Geschirr abräumen
5	Körperpflege	11	Persönliche Gegenstände finden
6	Anziehen	12	Heiße oder kalte Getränke zubereiten
		13	Mahlzeit oder Snack zubereiten
		14	Müll entsorgen
		15	Wohnung verlassen/ reisen
		16	Einkaufen gehen
		17	Termine oder Verabredungen einhalten
		18	Kann alleine bleiben
		19	Redet über aktuelle Ereignisse
		20	Zeitschrift, Tageszeitung oder Buch lesen
		21	Schreiben
		22	Hobby, Freizeitbeschäftigung oder Spiel nachgehen
		23	Haushaltsgeräte bedienen

Therapie der Alzheimerdemenz



Therapie von Demenzerkrankungen



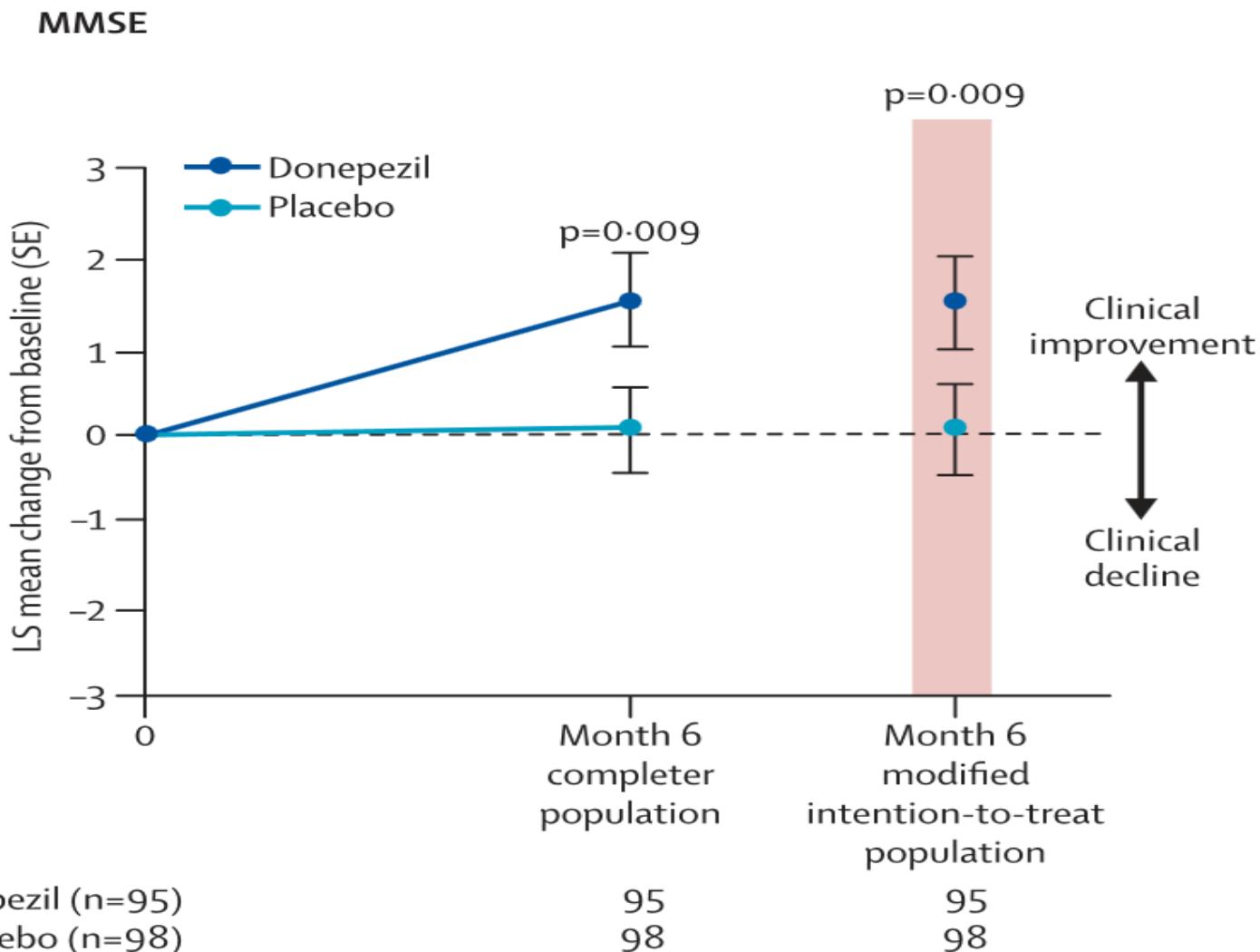
Acetylcholinesterasehemmer

Absetzen bei Eintritt in schwere Demenz?

- Wirksamkeit f. Donepezil und Galantamin bei MMSE < 10 Pkt. nachgewiesen (*Winblad et al. Lancet 2006*)



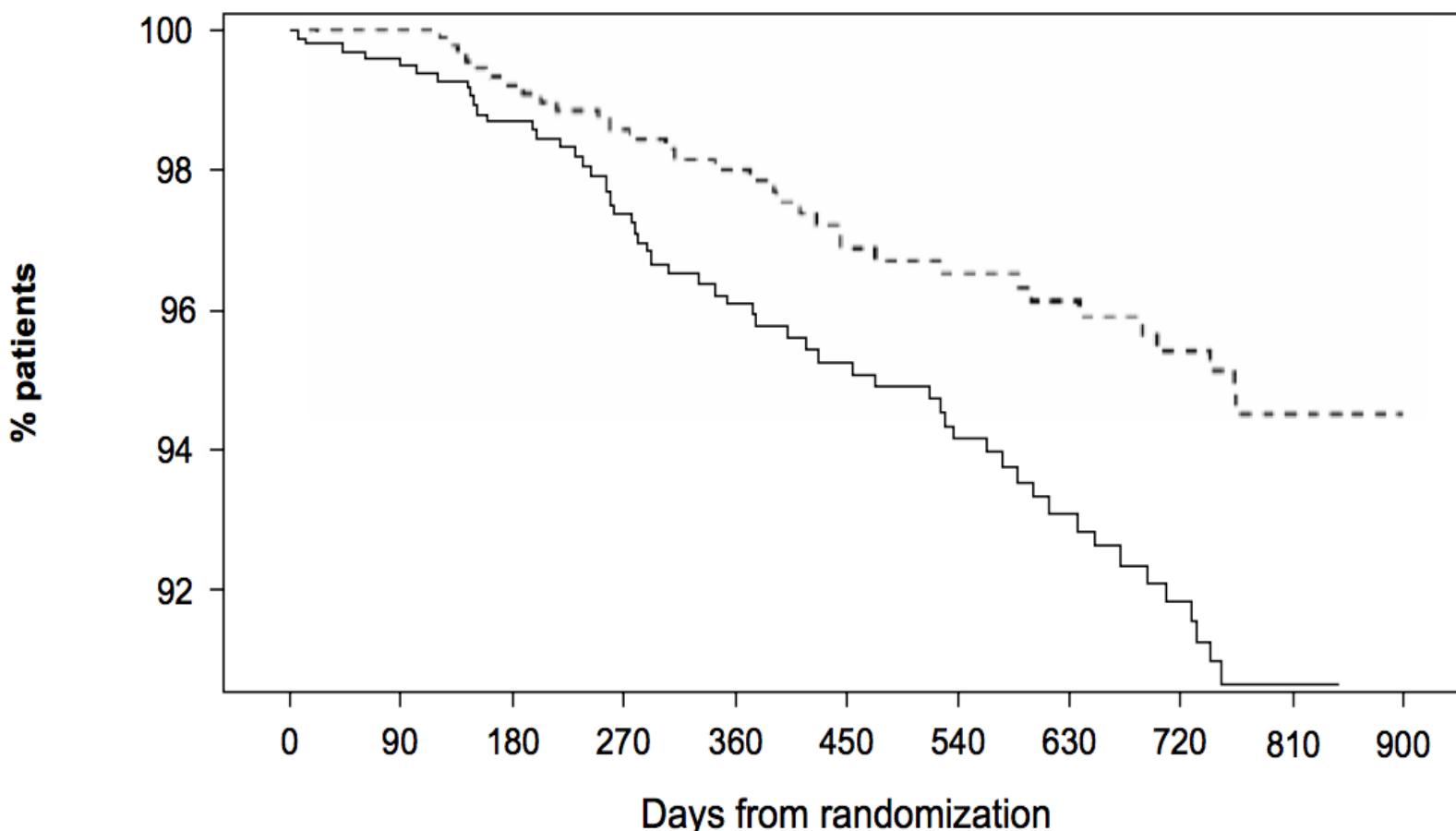
Therapie der Alzheimerdemenz



Winblad et al. Lancet 2006

Therapie der Alzheimerdemenz

Signifikante Reduktion der Sterblichkeit in der Langzeitbehandlung durch ACholE-Hemmer



Acetylcholinesterasehemmer

Absetzen bei Eintritt in schwere Demenz?

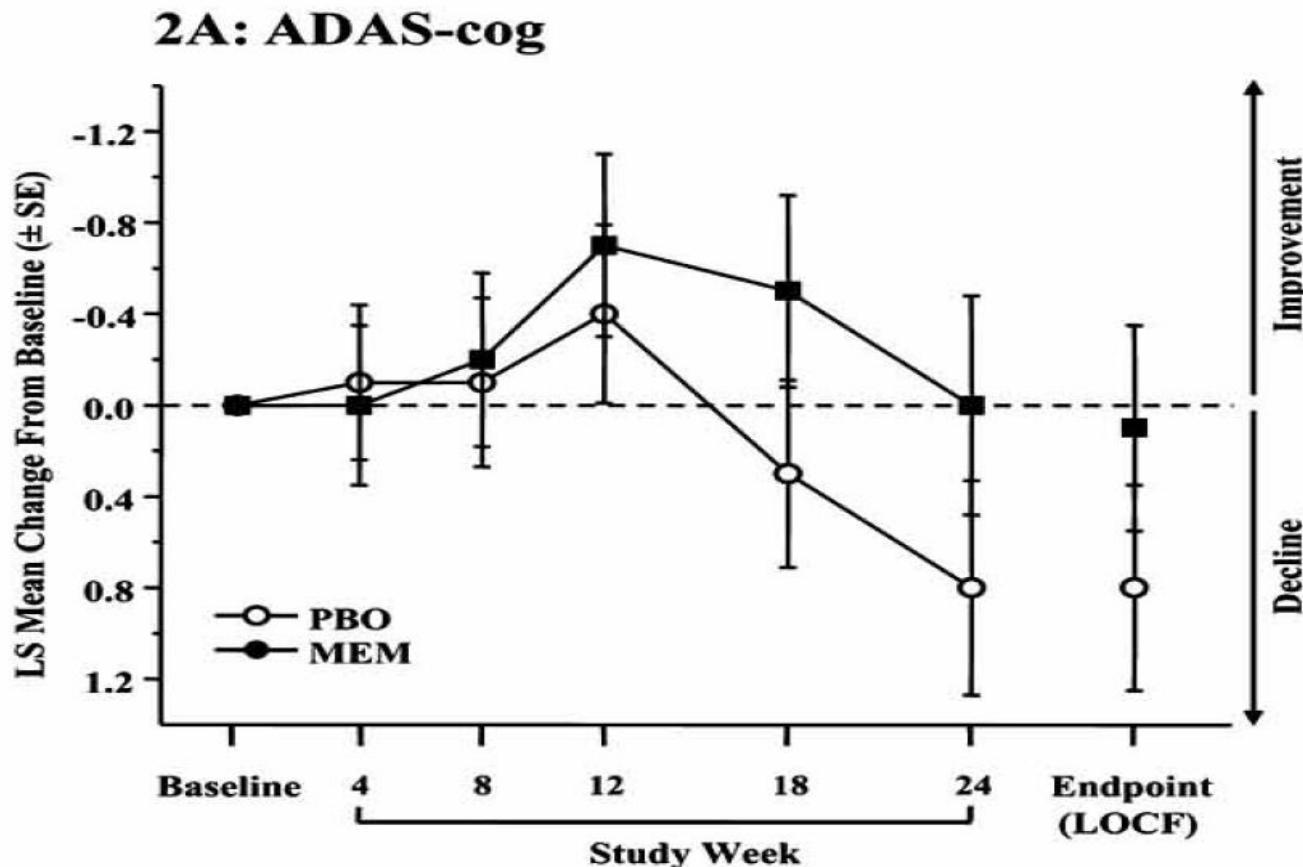


- Wirksamkeit f. Donepezil und Galantamin bei MMSE < 10 Pkt. nachgewiesen (*Winblad et al. Lancet 2006*)
- Deshalb in USA und anderen Ländern zugelassen
- Wird von den internationalen Leitlinien (z.B. SIGN) empfohlen
- „Die Weiterbehandlung von vorbehandelten Patienten, die in das schwere Stadium eintreten, oder die erstmalige Behandlung von Patienten im schweren Stadium kann empfohlen werden“
- Aber: Off-label Behandlung!

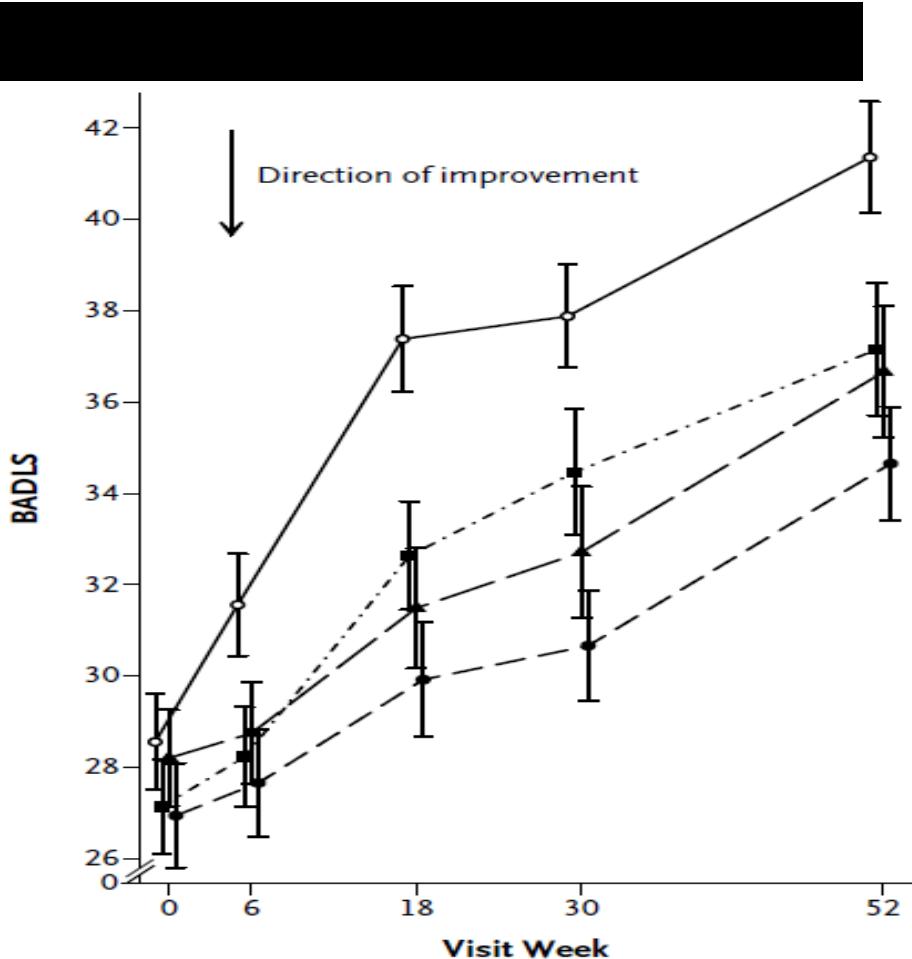
Therapie der Alzheimerdemenz

Kombinationstherapie?

Memantine *plus* Acetylcholinesterasehemmer



Therapie der Alzheimerdemenz



Howard et al. NEJM 2012

Domino-Studie



Kombinationstherapie von
Memantin und
Acetylcholinesterasehemmer
offenbar wirksamer als
Monotherapie

Kombinationstherapie

- Kombinationstherapie von Memantin und Acetylcholinesterasehemmer offenbar wirksamer als Monotherapie
- Bei Patienten mit Progress unter Monotherapie erwägen (internationale Leitlinien)
- „Eine Add-on-Behandlung bei schwerer Demenz kann erwogen werden“ ACholEsterase-Hemmer nicht absetzen, sondern kombinieren!
- Bei leichter/mittlerer Demenz: „Es kann keine Empfehlung gegeben werden“
- Off-label-Behandlung!



Therapie der Alzheimerdemenz

Was ist nicht wirksam?

- Vitamin- oder Knoblauchpräparate
- Gingko-Präparate
- Hormontherapie
- Antiphlogistika
- Aspirin
- Piracetam
- Nahrungsergänzungsmittel (Souvenaid)
- Gehirn-“Jogging“



4	2	9		6	7
1		5	2		
	3		4		8
	4	5			2
		5	4		1
	6	8	7	1	4
8			3		4
	7	3	8	5	9
5		1		2	8



Es gibt keine wissenschaftliche Studie die bestätigen könnte, dass Vitaminpräparate das Leben verlängern

Therapie der Alzheimerdemenz

Ginkgo biloba Extrakt EGb761



- Präklinische Ergebnisse: Antioxidative Wirkung, neuroprotektiv, vermindert Amyloid-Aggregation und verstärkt hippocampale Neurogenese
- Typisches Profil eines modernen Alzheimer-Medikamentes
- Die am ausführlichsten getestete Substanz in AD und MCI (> 15.000 Pat.)
- Kein nachgewiesener klinischer Effekt bei AD
- Inkonsistente Daten bei Älteren ohne kognitive Defizite: In Meta-Analysen ohne protektiven Effekt

Therapie der Alzheimerdemenz

Ginkgo biloba Extrakt EGb761



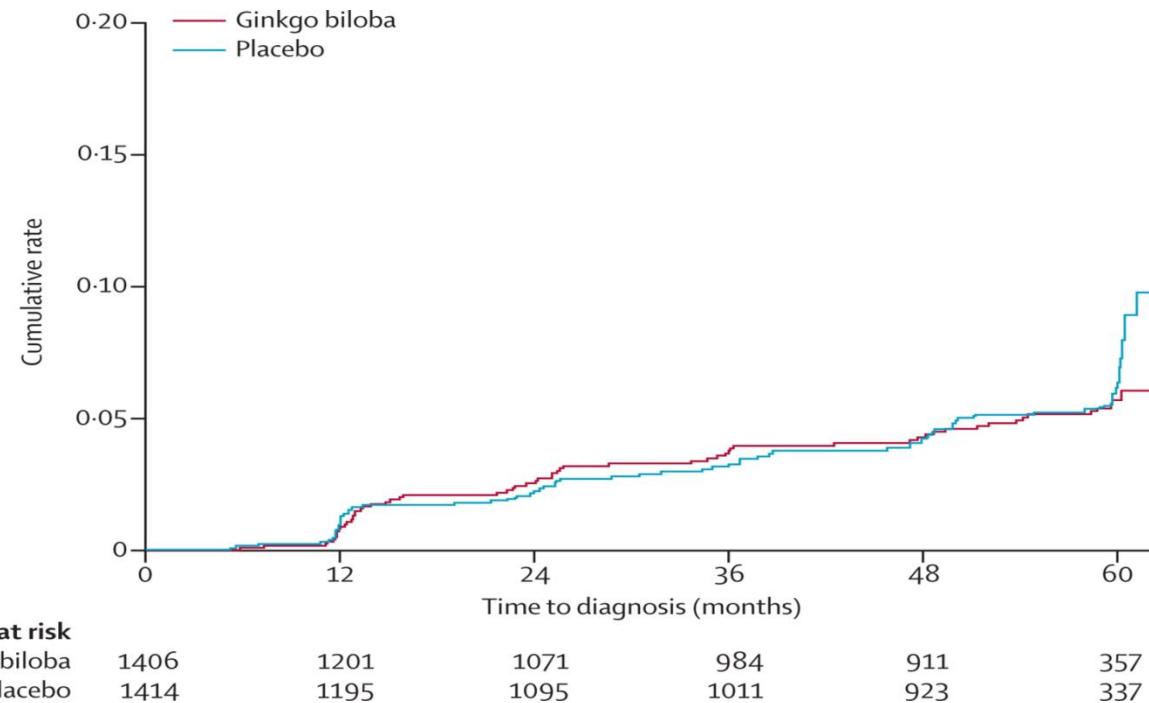
- Editorial Lancet: Wenn Ginkgo ein Medikament wäre und kein Ernährungsergänzungsmittel, wären alle Studien längst beendet (*Schneider, Lancet Neurol. 2012*)
- Aber: Pflanzlich, deshalb „sicher“, und erheblich beworben. Deshalb wurden weitere, große AD-Präventivstudien initiiert
- Z.B.: GuidAge Studie (*Lancet Neurol. Oct. 2012*)
- Behandlung über 5 Jahre mit Ginkgo vermindert nicht das Risiko, an AD zu erkranken bei Älteren mit milden Gedächtnisdefiziten

Therapie der Alzheimerdemenz

Ginkgo biloba Extrakt EGb761



- >2800 Pat. behandelt. Nur in 3 von 13 Subgruppenanalysen zeigt sich ein geringer Effekt: Männer, Alkoholkonsumenten, >4 Jahre Einnahme



Therapie der Alzheimerdemenz

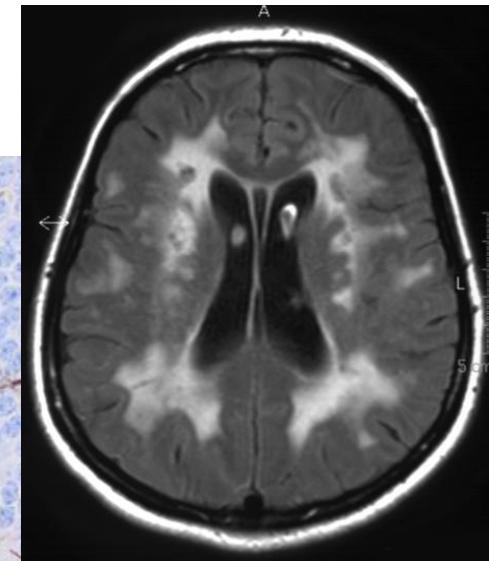
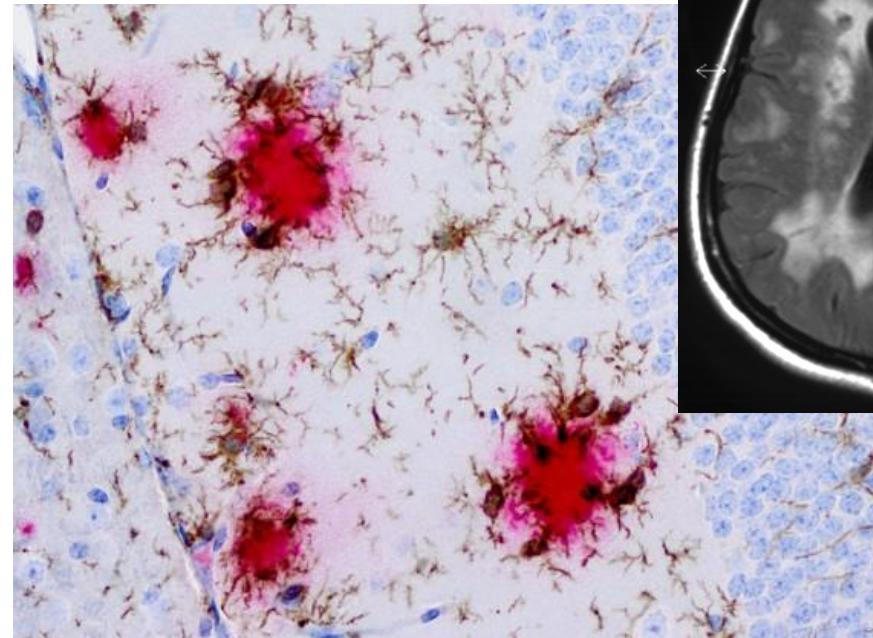
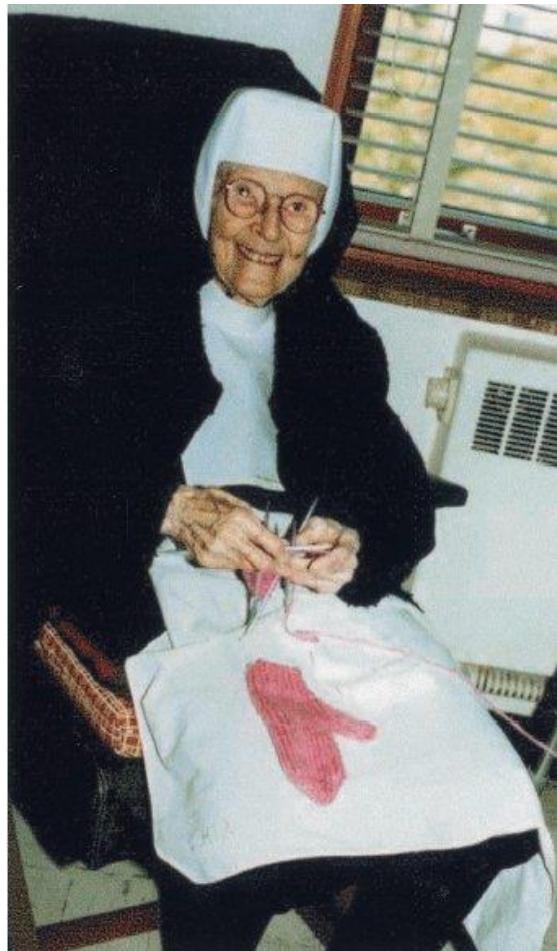
Ginkgo biloba Extrakt EGb761



- >2800 Pat. behandelt. Nur in 3 von 13 Subgruppenanalysen zeigt sich ein geringer Effekt: Männer, Alkoholkonsumenten, >4 Jahre Einnahme
- Das Ergebnis wurde verursacht durch einen plötzl. Anstieg an Demenzfällen in der Plazebo-Gruppe, nicht durch einen Effekt der Ginkgo Behandlung
- Ginkgo sicher? Zusammen mit Thrombozytenfunktionshemmern oder OAK 1,5-fach erhöhtes Blutungsrisiko (*Chang et al. Clin Ther 2011*)
- „Eine Behandlung kann erwogen werden“

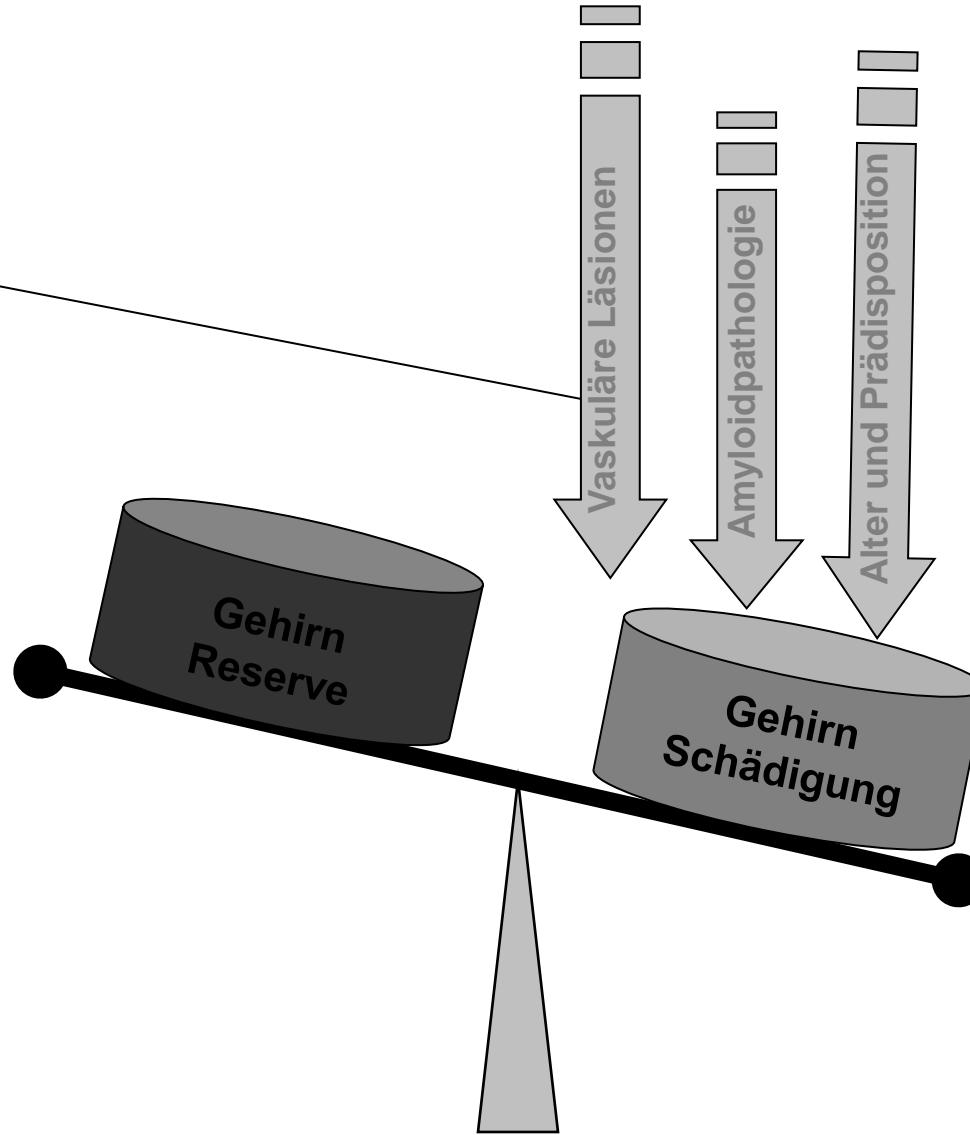
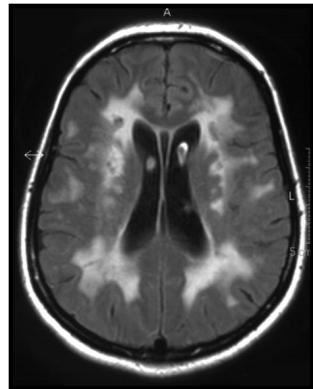
Therapie der Alzheimerdemenz

Die Nonnen-Studie



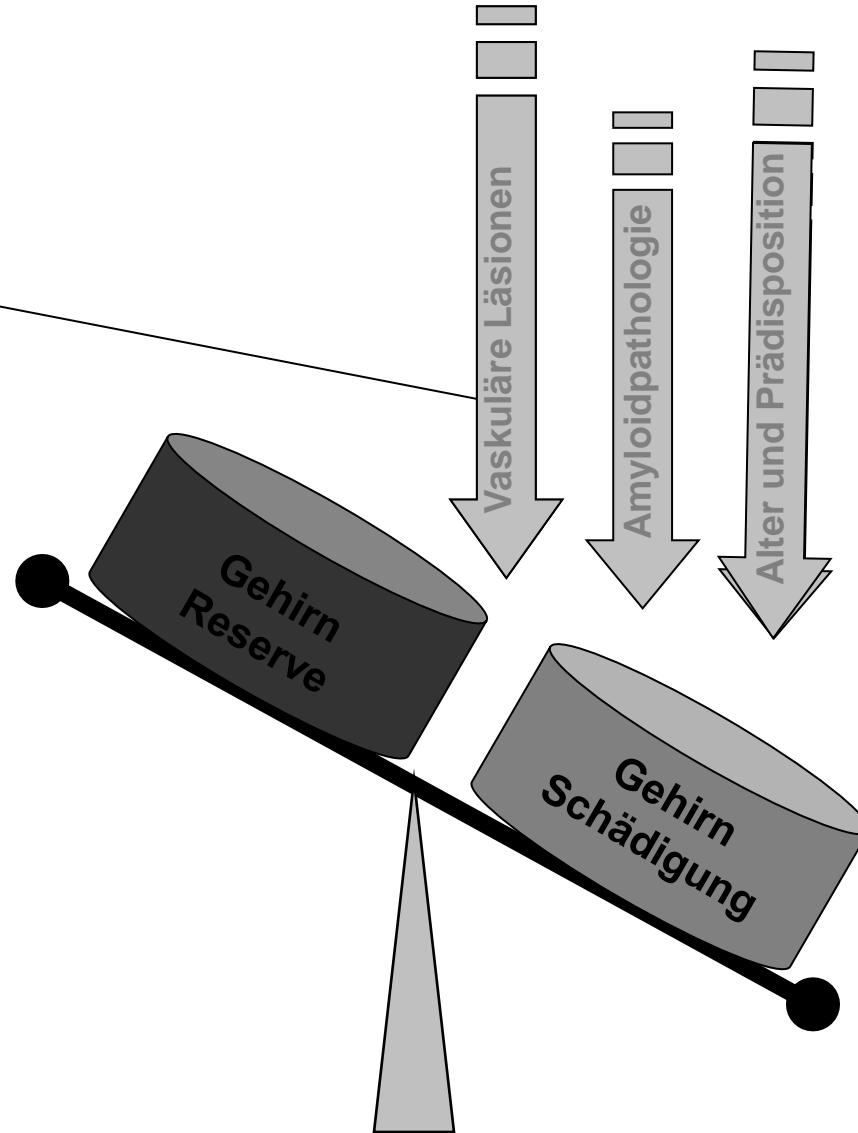
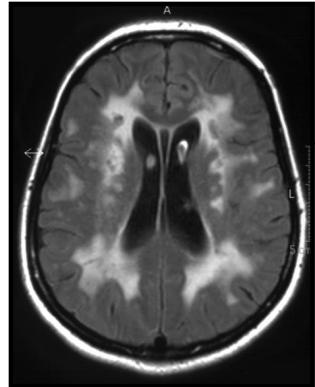
Schwester Matilda, 104 Jahre alt, 3 Monate vor ihrem Tod.
Histologische Untersuchungen postmortem zeigten ausgeprägte Alzheimer-Pathologien

Demenzsymptome



Demenzsymptome

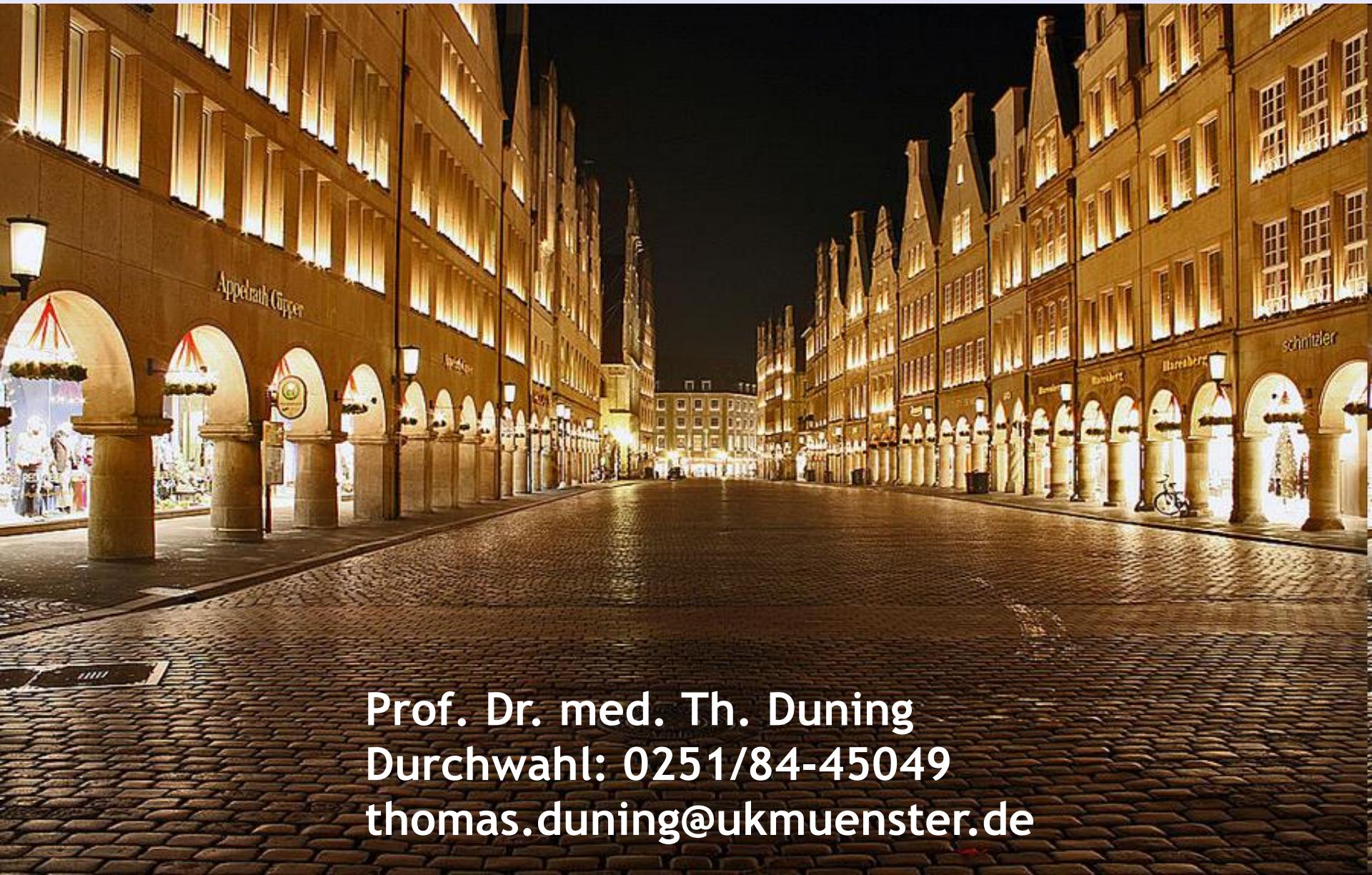
...sind oft nicht durch einen einzelnen Grund erklärbar!



Fazit

- Vaskuläre Gehirnschäden bei der Alzheimerdemenz sind unterschätzt
- Die senile, sporadische Demenz ist wahrscheinlich meistens eine Mischform aus M. Alzheimer und vaskulärer Demenz
- Das ungeahnte primäre und sekundäre Präventionspotential zur Verhinderung und Verlangsamung von Demenzerkrankungen wird aktuell kaum genutzt

Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit!



Prof. Dr. med. Th. Duning
Durchwahl: 0251/84-45049
thomas.duning@ukmuenster.de