

# Demenz

Die Alzheimer-Erkrankung wird heute als Kontinuum gesehen; das stellt die Grundlage für die Erstellung von neuen Alzheimer-Kriterien dar. Zusätzlich zu den unverändert geltenden Schlüsselkriterien kommen nun auch nicht-amnestische Präsentationen der Alzheimer-Demenz dazu. **Von Reinhold Schmidt und Maximilian Zarfl\***

## Aktuelle Entwicklungen

Weltweit leben derzeit 46,8 Millionen Menschen mit Demenz, 2030 werden es 74,7 Millionen sein. Bis 2050 wird sich die Zahl nochmals auf 131,5 Millionen fast verdoppeln. Erste Langzeitergebnisse aus epidemiologischen Studien geben jedoch Anlass zur Hoffnung, dass dieser Trend weniger stark ausgeprägt ist als derzeit prognostiziert. In der Framingham-Studie wurden mehr als 5.000 über 60-jährige Personen in vier Epochen untersucht. Darin wird beschrieben, dass die Inzidenz von Demenzen im Vergleich zu den späten 1970er Jahren bis heute um 44 Prozent abgenommen hat. Diese Verringerung der Inzidenz wurde vorwiegend bei Personen mit höherer Schulbildung und bei abnehmender Häufigkeit vaskulärer Risikofaktoren beschrieben. Der Trend zu Risikofaktor-Reduktion erklärt die verminderte Demenz-Inzidenz nur teilweise.

## Neue Kriterien der Alzheimer-Demenz

Grundlegende Überlegungen für die Erstellung von neuen Alzheimer-Kriterien waren, dass die Alzheimer-Erkrankung heute als Kontinuum gesehen wird, bei dem die anfänglich asymptotische pa-

thophysiologische Kaskade der Erkrankung eventuell symptomatisch wird. Ein prä-symptomatisches Stadium der Erkrankung geht dem prodromalen („Mild Cognitive Impairment“-Stadium) und letztlich dem Demenz-Stadium voraus. Die lange asymptomatische Phase kann nur durch Nachweis von in vivo-Biomarkern identifiziert werden. Auch die Kriterien für das Demenz-Stadium der Alzheimer-Krankheit wurden 2011 revidiert.

Obwohl die Schlüsselkriterien unverändert zu den seit 1984 geltenden Kriterien sind, sehen die neuen Kriterien nun auch nicht-amnestische Präsentationen der Alzheimer-Demenz vor. Weiters wird der individuelle Abbau von Kognition und Alltagsfunktion als das wesentliche Merkmal identifiziert. Im Nachweis von Biomarkern sieht man eine Möglichkeit, die Diagnose-Sicherheit zu erhöhen. Wichtig ist, dass die neuen Kriterien den Einsatz von Alzheimer-Biomarkern für diagnostische Zwecke in der täglichen Routine nicht erfordern.

## Neue Therapieansätze bei Tau-Pathologie

Die Krankheitsmodifikation steht im Zentrum der Entwicklung von neuen Therapien gegen die Alzheimer-Krankheit. Bisher scheiterten alle Anti-Amyloid-

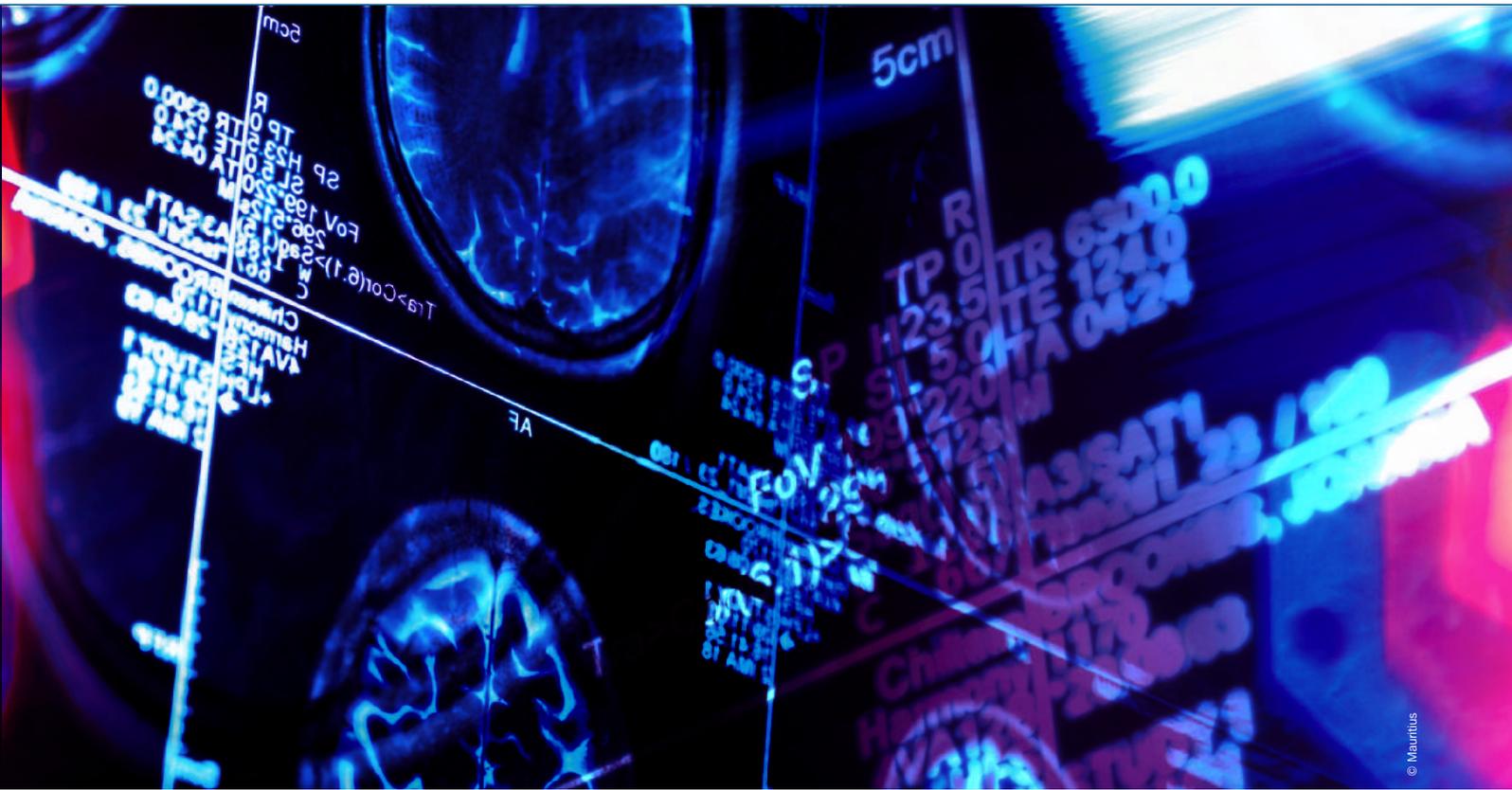
Strategien in Phase-III, sodass derzeit der Tau-Pathologie als mögliches Therapieziel zunehmendes Interesse zukommt. Die Tau-Pathologie des Alzheimer-Kranken korreliert mit Neuronen- und Synapsenverlust und mit kognitivem Abbau. Tau-Pathologie könnte durch Verhinderung von Tau-Aggregation und Hyperphosphorylierung oder durch Immuntherapie beeinflusst werden. Erste Studien befinden sich im Frühstadium; die erste Impfstudie gegen pathologisches Tau wurde in Österreich durchgeführt.

## Krankheitsbild und wichtige Symptome

Die Schlüsselemente der Diagnose einer Demenz sind in Tab. 1 ersichtlich.

## Differentialdiagnose

Eine frühzeitige syndromale und ätiologische Diagnostik ist Grundlage der Behandlung und Versorgung von Patienten mit Demenzerkrankungen und deshalb allen Betroffenen zu ermöglichen. Man unterscheidet primäre Demenzen (80 bis 90 Prozent) von sekundären Formen im Rahmen anderer Erkrankungen (zehn bis 20 Prozent). Die häufigste Demenzursache in der westlichen Welt ist die Alzheimer-Krankheit (60 bis 70 Prozent), ge-



folgt von Demenz mit Lewy-Bodies (DLB) mit 15 bis 20 Prozent, vaskulärer Demenz sowie selteneren Formen wie Frontotemporale Demenzen (FTD), Chorea Huntington oder Prionen-Erkrankungen wie die Creutzfeldt-Jakob-Krankheit. Mischformen von Alzheimer-Pathologie, vaskulärer Hirnschädigung, oft auch zusätzlich Lewy-Body-Pathologie, sind häufig. Das gemeinsame Auftreten unterschiedlicher Pathologien führt zu interaktiven Effekten bezüglich klinischer Manifestation der Demenz mit unterschiedlich ausgeprägter Dominanz der einen oder anderen Pathologie. Im Folgenden werden die wichtigsten Unterformen der Demenz abgehandelt.

## Alzheimer-Erkrankung

Die drei neuen Sets von Alzheimerkriterien sind jene der National Institute on Aging-Alzheimer's Association, der Internationalen Working Group und die DSM-V-Kriterien. Während die DSM-V-Kriterien rein klinische Kriterien darstellen und keine Biomarkerdiagnose erfordern, sind die IWG-Kriterien in der letzten Version Forschungskriterien und erfordern Biomarkerpositivität. Die Kriterien des National Institute on Aging-Alzheimer's Association sind sowohl für den klinischen Einsatz, bei dem keine Biomarkererhebung gefordert wird, als auch für den Forschungseinsatz,

dann aber mit Nachweis von Biomarkerpositivität, entwickelt worden. Allen drei ist gemeinsam, dass zuerst die Schlüsselemente der Demenz und danach separat definierte Alzheimerkriterien erfüllt werden müssen. Eine Gegenüberstellung der jeweiligen Terminologie und ihrer Schlüsselemente ist in Tab. 3 zusammengestellt.

## Demenz mit Lewy-Bodies (DLB)

Die neuropathologischen Charakteristika der Demenz mit Lewy-Bodies sind Lewy-Körper und Lewy-Neuriten in höherer Dichte im Neocortex, Gyrus cinguli, der Amygdala, dem transentorhinalen Kortex, Nucleus basalis Meynert und in den aminergen Kernen des Hirnstamms

sowie im Nucleus dorsalis nervi vagi. Es handelt sich bei der Demenz mit Lewy-Bodies um einen progredienten dementiellen Prozess, der schleichend, oft auch rasch und in Form von Delir-ähnlicher Verwirrtheit einsetzen kann. Charakteristika: deutliche Schwankungen der Ausprägung von Tag zu Tag oder während eines Tages, gestörte Aufmerksamkeit und Vigilanz, Lethargie, verworrener Gedankenfluss, Störungen der Wortflüssigkeit, frontalexekutiver und räumlich-visueller intellektueller Funktionen bei möglicherweise anfangs relativ geringer Beeinträchtigung von Gedächtnis und Merkfähigkeit. Diese Schwankungen lassen sich häufig erst durch detaillierte Befragung, Fremdanamnese oder Anwendung von spezifischen Ratings und neuropsychologischen Tests objektivieren. Zusammen mit wiederhol-

## Schlüsselemente der klinischen Demenz-Diagnostik

- 1) Beeinträchtigung der beruflichen oder der Alltagsaktivitäten
- 2) Abbau vorbestehender Funktion und Leistung
- 3) Kein Delir oder psychiatrische Haupterkrankung
- 4) Kognitive Beeinträchtigung dokumentiert durch Anamnese mit Patient/Patientin und Angehörigem. Mentale Status-Erhebung „am Bett“. Neuropsychologische Testung, wenn die Anamnese und Staturerhebung „am Bett“ keine zuverlässige Diagnose ergibt.
- 5) Die Beeinträchtigung betrifft mindestens zwei der Domänen Gedächtnis, logisches Denken, Urteilsvermögen, visuell-räumliche Fähigkeiten, Sprache, Persönlichkeit und Verhalten.

Tab. 1

### Typische Symptome der Demenz

- 1) Gedächtnis**
  - a) Wiederholte Fragen oder Konversationen
  - b) Verlegen persönlicher Gegenstände
  - c) Vergessen von Ereignissen oder Terminen
  - d) Verlorengehen auf bekannten Wegen
- 2) Logisches Denken, Urteilsvermögen**
  - a) Schwierigkeiten beim Verstehen von Sicherheitsrisiken
  - b) Unfähigkeit, Finanzen zu managen
  - c) Schwierigkeiten beim Treffen von Entscheidungen
  - d) Unfähigkeit, komplexe Aktivitäten zu planen
- 3) Beeinträchtigung visuell-räumlicher Fähigkeiten**
  - a) Unfähigkeit, Gesichter oder bekannte Objekte zu erkennen oder Gegenstände im direkten Gesichtsfeld zu finden trotz guter Sehfähigkeit.
  - b) Unfähigkeit, einfache Werkzeuge oder Geräte zu bedienen
  - c) Schwierigkeiten beim Ankleiden
- 4) Sprache**
  - a) Schwierigkeiten in der Wortfindung
  - b) Beeinträchtigung der Sprachflüssigkeit
  - c) Sprach-, Buchstabier-, Schreibfehler
- 5) Persönlichkeits- und Verhaltensauffälligkeiten**
  - a) Stimmungsschwankungen wie Agitiertheit, fehlende Motivation und Initiative, Apathie, Antriebsstörung, sozialer Rückzug, eingeschränktes Interesse an früheren Aktivitäten, Verlust von Empathie, zwanghaftes Verhalten, sozial inakzeptables Verhalten.

Tab. 2

►► ten konkreten visuellen Halluzinationen - meist in Form von Tieren oder Menschen -, illusionären Verkennungen und einem spontanen Parkinson-Syndrom ist die progrediente Demenz dieser Charakteristik die Kernsymptomatik der Demenz mit Lewy-Bodies.

Das Parkinson-Syndrom zeigt häufig eine Betonung der Körperachse (mit Stand- und Gangstörungen, deutlichem Antekollis, Nackenrigor, starrem Gesichtsausdruck, deutlicher Dysarthrie). Ruhetremor wird bei Demenz mit Lewy-Bodies seltener als bei der Parkinson-Krankheit ohne Demenz beobachtet. Meist sprechen die motorischen Parkinson-Symptome der Demenz mit Lewy-Bodies schlechter auf die L-Dopa-Therapie an als bei Parkinson-assoziiierter Demenz und Parkinson-Patienten ohne Demenz. Parkinson-Symptome und dementieller Abbau treten meist zeitlich assoziiert auf (innerhalb eines Jahres = Ein-Jahres-Re-

### Gegenüberstellung der neuen Alzheimer-Kriterien

Alzheimer-Demenz (IWG-2)	Demenz durch Alzheimer-Krankheit (NIA-AA)	Major Neurokognitive Erkrankung durch Alzheimer-Demenz (DSM-5)
<b>Typische AD</b> Gedächtnisstörung vom hippocampalen Typ (episodisch) plus mindestens eine kognitive Domäne Ausschluss anderer Ursachen	<b>Demenz durch Alzheimer-Krankheit</b> Amnestisch und nicht nicht-amnestisch wahrscheinlich und möglich	Gedächtnis und Lernstörung erforderlich
<b>Atypische AD</b> (Präsentation ist nicht primär amnestisch) Zur atypischen AD gehören u.a. logopenische Aphasie, frontale AD Variante und posteriore kortikale Atrophie mit Amyloidnachweis	<b>wahrscheinliche AD mit erhöhter Sicherheit</b> Dokumentierter Abbau kognitiver Funktionen Mutationsträger Biomarkernachweis <b>Erniedrigte Sicherheit = Mögliche AD</b> Atypischer Verlauf Ätiologisch gemischte Präsentation	Keine Unterscheidung in typische versus atypische oder amnestische versus nicht-amnestische Formen
<b>Gemischte AD</b> Typische AD plus klinische und Imaging-Evidenz von substantieller Komorbidität wie zerebrovaskuläre Erkrankung oder Lewy-Body-Demenz	<b>Für Forschung Biomarkernachweis erforderlich</b> 3 Stufen der Wahrscheinlichkeit für zugrundeliegenden AD patho-physiologischen Prozess	Kein Biomarkernachweis gefordert
<b>Biomarkernachweis erforderlich</b> Vermindertes Aβ <sub>1-42</sub> mit erhöhtem Gesamt-Tau oder Phospho-Tau im Liquor oder erhöhte Tracer-Anreicherung im Amyloid-PET	<b>Hohe Wahrscheinlichkeit</b> Amyloidmarker und Neurodegenerationsmarker (Tau im Liquor, FDG-PET oder Hippocampus-Atrophie) positiv <b>Mittlere Wahrscheinlichkeit</b> Amyloidmarker oder Neurodegenerationsmarker positiv <b>Niedrige Wahrscheinlichkeit</b> Weder Amyloidmarker noch Neurodegenerationsmarker positiv	

Tab. 3

## Symptome der Demenz mit Lewy-Bodies\*

### Zentralsymptom: Progrediente Demenz

#### Kern-Symptome („core features“)

##### Fluktuationen der Hirnleistung

Wiederholte spontane visuelle Halluzinationen  
Parkinson-Syndrom

#### Symptome, die auf eine Demenz mit Lewy-Bodies hinweisen („suggestive features“)

REM-Schlaf-Verhaltensstörung  
Erhöhte Neuroleptika Sensitivität  
Niedrige Dopamin-Transporter-Aufnahme in den Basalganglien nachgewiesen mit SPECT- oder PET-Imaging

\*nach McKeith

### Symptome, welche die Diagnose Demenz mit Lewy-Bodies unterstützen („supportive features“)

Orthostatische Hypotonie („neurokardio-vaskuläre Instabilität“)  
Harninkontinenz  
Obstipation  
Erektile Dysfunktion  
Schluckstörungen  
Systemisierter Wahn  
Halluzinationen anderer Modalität als der visuellen

Tab. 4

gel). REM-Schlaf-assoziierte Verhaltensstörungen, eine ausgeprägte Sensitivität gegenüber Neuroleptika mit erhöhter Morbidität und Mortalität infolge eines akuten Beginns oder Exazerbation einer Parkinson-Symptomatik und von Bewusstseinsstörungen sowie ein pathologischer Dopamintransporter-SPECT oder Dopamin-PET sind weitere Symptome beziehungsweise Befunde, die auf die Diagnose Demenz mit Lewy-Bodies hinweisen. Eine Zusammenfassung der Symptome ist in Tab. 4 ersichtlich.

gung zu erhalten wird entweder eine zeitliche Assoziation zwischen Schlaganfällen und dem Beginn der Demenz oder eine abrupte Verschlechterung der kognitiven Funktion oder eine stufenweise Progression der Demenz gefordert. Eine andere Möglichkeit, die eine Assoziation wahrscheinlich macht, ist der Nachweis von Läsionen im MRI oder CT, welche häufig mit kognitiver Beeinträchtigung einhergehen. Eine Zusammenstellung der geforderten MR/CT-Befunde ist in Tab. 7 ersichtlich.

Die subkortikale Enzephalopathie mit ausgedehnten konfluierenden Marklagerveränderungen (Leuko-Araiose), die durch eine Kleingefäßerkrankung hervorgerufen wird, stellt die häufigste Ursache einer vaskulären Demenz dar. Die Betroffenen leiden typischerweise an einem dyssexekutiven Syndrom, das oft die Alltags-Aktivitäten durch Langsamkeit im Denken, fehlerhafte Zielsetzung sowie Planung und Organisation beeinträchtigt. Auch depressive Symptome, Gangstörungen und Miktionsstörungen sind häufig.

## Die frontotemporale Degeneration (FTD)

Die frontotemporale Degeneration setzt in der Regel zwischen dem 40. und 60. Lebensjahr ein - meist in der fünften Dekade und damit knapp zehn Jahre früher als die Alzheimer-Krankheit. Man differenziert drei klinische Varianten: Die frontotemporale Demenz mit primären Verhaltensauffälligkeiten (bvFTD), die nicht-flüssige Variante der primären progressiven Aphasie und die semantische Variante der primären progressiven Aphasie. Bei der frontotemporalen Demenz mit primären Verhaltensauffälligkeiten (bvFTD) fallen die Patienten initial klassischerweise durch Wesensänderungen ►►

## Vaskuläre Demenz

Vaskuläre Demenzen sind bezüglich ihrer Ätiologie und klinischen Präsentation heterogen. In Tab. 5 wird versucht, eine ursächliche Klassifizierung vorzunehmen.

Die größte Schwierigkeit bei der Diagnose einer vaskulären Demenz besteht darin, dass vaskuläre Läsionen sehr häufig im Gehirn von älteren Personen gesehen werden und diese nicht zwingend mit kognitiver Dysfunktion einhergehen. Die beobachtete kognitive Dysfunktion bei Patientinnen und Patienten mit vaskulären Veränderungen kann also durchaus auch durch ebenfalls vorhandene Alzheimer-Pathologie verursacht sein. Mischformen sind ebenfalls sehr häufig. Um Hinweise für einen kausalen Zusammenhang zwischen vaskulären Erkrankungen und dem Auftreten einer kognitiven Beeinträchti-

## Ätiologische Klassifizierung der vaskulären Demenz

Ätiologie	Morphologisches Substrat
Demenz bei Mikroangiopathie	Morbus Binswanger und assoziierte Entitäten Multiple Lakunen Ausgedehnte Marklagerläsionen Amyloidangiopathie CADASIL
Demenz bei strategischem Infarkt	Infarkte A. cerebri anterior, media Gyrus angularis dominante Hemisphäre A. cerebri posterior, Thalamus Basales Frontalhirn
Multiinfaktdemenz	Multiple Territorialinfarkte
Demenz bei Hypoperfusion	Globale zerebrale Ischämie oder Ischämie in den Wasserscheiden bei lokaler Hypoperfusion
Demenz bei zerebraler Blutung	Intrazerebrale Hämorrhagien (auch bei Amyloidangiopathie), chronische Subduralhämatome, Folgezustände nach Subarachnoidalblutung wie superfizielle zerebrale Hämosiderose
Demenz durch andere Mechanismen	Kombination obiger Ätiologien und andere Entitäten wie Vaskulitis

Tab. 5

» im Sinn von reduzierter sozialer Kompetenz sowie im weiteren Krankheitsverlauf durch repetitive und stereotype Handlungen und Sprechweisen auf. Echolalien sind häufig; die Sprache kann monoton und gepresst wirken. Die Ausführung von organisatorischen Handlungen, welche Abstraktions- und Planungsvermögen voraussetzen (exekutive Funktionen), sind oft schon früh eingeschränkt.

Klinisch-neurologisch zeigen sich bei der Untersuchung gelegentlich Primitivreflexe wie ein positiver Greifreflex; im weiteren Verlauf der Erkrankung lassen sich möglicherweise extrapyramidale Symptome mit hypokinetisch-rigidem Syndrom nachweisen. Häufig findet sich

eine Inkontinenz, in einigen Fällen ergeben sich Hinweise für eine koexistente Motoneuronenerkrankung.

Die primär progressive Aphasie (PPA) hat eine nicht-flüssige Variante (NFV-PPA), welche anfänglich durch eine isolierte, nicht-flüssige agrammatikalische Aphasie, Sprechapraxie und Benennstörung bei erhaltenem Verständnis für Einzelwörter und Objektbenennung charakterisiert ist. Atrophien der linksseitigen Inselregion, des Gyrus frontalis inferior sowie des prämotorischen und supplementärmotorischen Kortex sind typische Imaging-Korrelate. Bei der semantischen Variante der primär progressiven Aphasie (SV-PPA) sind das Sprach-

verständnis, Benennen von Objekten, das Wissen über Wortbedeutungen, Funktionen und Aussehen von Objekten und das Erkennen von Gegenständen und Personen beeinträchtigt. Dementsprechend stehen bei der semantischen Demenz eine flüssige, aber inhaltsarme Sprache, Wortfindungsstörungen sowie eine Sprachverständnisstörung im Vordergrund. Patho-anatomisch korreliert die klinische Symptomatik mit einer bi-temporalen, meist linksseitig betonten Atrophie (siehe Abb. 2)

Erkrankungen, die zu teils reversiblen dementiellen Syndromen führen können (reversible Demenzen):

- Neoplasmen (Gliome, Meningeome, Hirnmetastasen, paraneoplastisches Symptom)
- Metabolische Erkrankungen (Schilddrüsenerkrankungen, Hyperglykämie, Hyper- und Hyponatriämie, Hyperkalzämie, Nieren- oder Leberversagen, Morbus Cushing, Morbus Addison, Hypopituitarismus, Morbus Wilson)
- Schädelhirntrauma: akutes bzw. chronisches subdurales Hämatom, Dementia pugilistica = Boxer-Demenz
- Toxine (Alkoholismus, Schwermetalle, organische Gifte, Lösungsmittel, Insektengifte, Korsakow-Syndrom)
- Infektionen (bakterielle, parasitäre Meningitis oder Enzephalitis, Streptokokken-Meningitis, virale Meningitis und Enzephalitis, Hirnabszesse, Neurosyphilis, Creutzfeldt-Jakob-Erkrankung)

**Zerebrovaskuläre Läsionen im radiologischen Befund, die häufig mit Demenz assoziiert sind**

**1) Schlaganfälle in Großgefäß-Territorien**

- a) Beidseitig A. cerebri anterior
- b) A. cerebri posterior
- c) Parietotemporale und temporoparietale Assoziationszentren
- d) Superiore frontale und parietale Wasserscheidengebiete

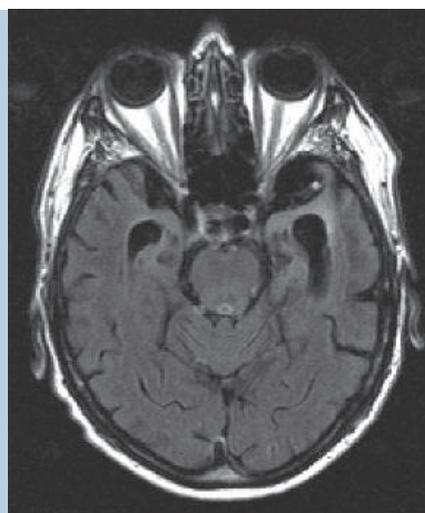
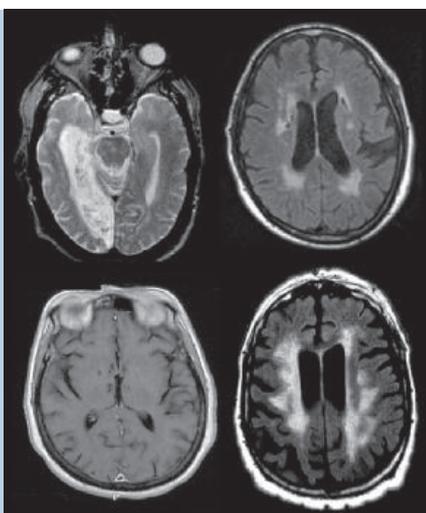
**2) Kleingefäß-Erkrankung des Gehirns**

- a) Basalganglien und frontale Marklagerlakunen
- b) Ausgedehnte periventriculäre Marklagerläsionen
- c) Beidseitige Thalamusläsionen

**Ausmaß und Lokalisation**

- a) Großgefäßläsionen in der dominanten Hemisphäre
- b) Beidseitige hemisphärische Großgefäßläsionen
- c) Leukenzephalopathie => 25 Prozent des Marklagers

Tab. 6



**Abb. 1:** Typische MR-Läsionen, die mit vaskulärer Demenz einhergehen. Oben links: Thromboembolischer Infarkt im medialen Temporallappen; oben rechts: Lakune im Caput nuclei caudati; unten links: Lakune im linken Thalamus; unten rechts: Ausgedehnte konfluierende Marklager-Hyperintensitäten (Leuko-Araiiose)

**Abb. 2: Typische Veränderung bei primär progressiver Apathie**  
Linksseitig betonte massive Atrophie der Temporalpole (wie mit dem Messer geschnitten-„knife-edge atrophy“) und subkortikale Hyperintensität im Bereich des dem atrophierten Kortex benachbarten Marklagers.

- Autoimmunerkrankungen (systemische Vaskulitis mit ZNS-Beteiligung, Arteriitis temporalis, systemischer Lupus erythematoses mit ZNS-Beteiligung, multiple Sklerose)
- Pharmaka (Antidepressiva, Anxiolytika, Hypnotika, Sedativa, Antiarrhythmika, Antihypertensiva, Antikonvulsiva, kardiale Medikamente inklusive Digitalis und Derivate, Drogen mit anticholinergen Effekten)
- Ernährung (Mangel an Thiamin, Vitamin B12, Folsäure, Vitamin B6)
- Psychiatrische Erkrankungen (Depression, Schizophrenie und andere Psychosen)
- Andere Erkrankungen wie Normaldruck-Hydrozephalus, Morbus Whipple oder Sarkoidose.

Im Folgenden spezifische Anmerkungen zum diagnostischen Verfahren; diese entsprechen den S3-Leitlinien Demenzen der Deutschen Gesellschaft für Neurologie.

Bei der Diagnose „Demenz“ handelt es sich um eine Syndrom-Diagnose, die auf anerkannten Kriterien fußen soll. Es soll eine genaue Eigen-, Fremd-, Familien- und Sozialanamnese unter Einschluss der vegetativen und Medikamentenanamnese erhoben werden. In der Folge sind eine erste ätiologische Zuordnung und die Einschätzung des Schweregrads möglich; ebenso auch sollten Problembereiche, Alltagsbewältigung und bisheriger Verlauf abschätzbar sein.

Bei jedem Patienten mit Demenz oder Verdacht auf Demenz sollte bereits bei der Erstdiagnose eine Quantifizierung der kognitiven Leistungseinbuße erfolgen. Für die ärztliche Praxis sind die einfachen und zeitökonomischen Tests wie zum Beispiel MMSE, MoCA oder Uhrentest empfehlenswert. Die Sensitivität dieser Verfahren bei leichtgradiger und fraglicher Demenz ist jedoch begrenzt; für die Differentialdiagnose der verschiedenen Demenzen sind sie nicht geeignet. Bei fraglicher oder leichtgradiger Demenz und für die differentialdiagnostische Abklärung sollten ausführliche neuropsychologische Tests eingesetzt werden.

Die Wahl des Verfahrens richtet sich jeweils nach der Fragestellung, dem Krankheitsstadium und der Erfahrung des Untersuchers. Im Rahmen der vertieften neuropsychologischen Früh- und Differentialdiagnostik sollten die kognitiven Bereiche Lernen und Gedächtnis, Orientierung, Raumkognition, Aufmerksamkeit, Praxie, Sprache und Handlungsplanung möglichst unter Zuhilfenahme von standardisierten Instrumenten untersucht werden. Demenz-assoziierte psychische und Verhaltenssymptome und Beeinträchtigungen der Alltagsbewältigung sowie die Belastung der pflegenden Bezugspersonen sollten erfasst werden. Dazu

stehen validierte Skalen zur Verfügung. Neben den in Tab. 7 angeführten Laboruntersuchungen ist die weiterführende Labordiagnostik im Fall einer klinisch unklaren Situation (zum Beispiel atypische Symptomausprägung inklusive junges Manifestationsalter oder rascher Progredienz) oder bei spezifischen klinischen Verdachtsdiagnosen sinnvoll. Beispiele dafür sind: Differentialblutbild, Blutgas-Analyse, Drogenscreening, Urin-Untersuchungen, Lues-Serologie, HIV-Serologie, Konzentrationsmessungen von Phosphat, HBA1c, Homocystein, fT3, fT4, SD-Antikörper, Kortisol, Parathormon, Coeruloplasmin, Vitamin B6, Borrelien-Serologie, Pb, Hg, Cu, Folsäure. ►►

### Frontotemporale Degeneration: Algorithmus zur klinischen Diagnose

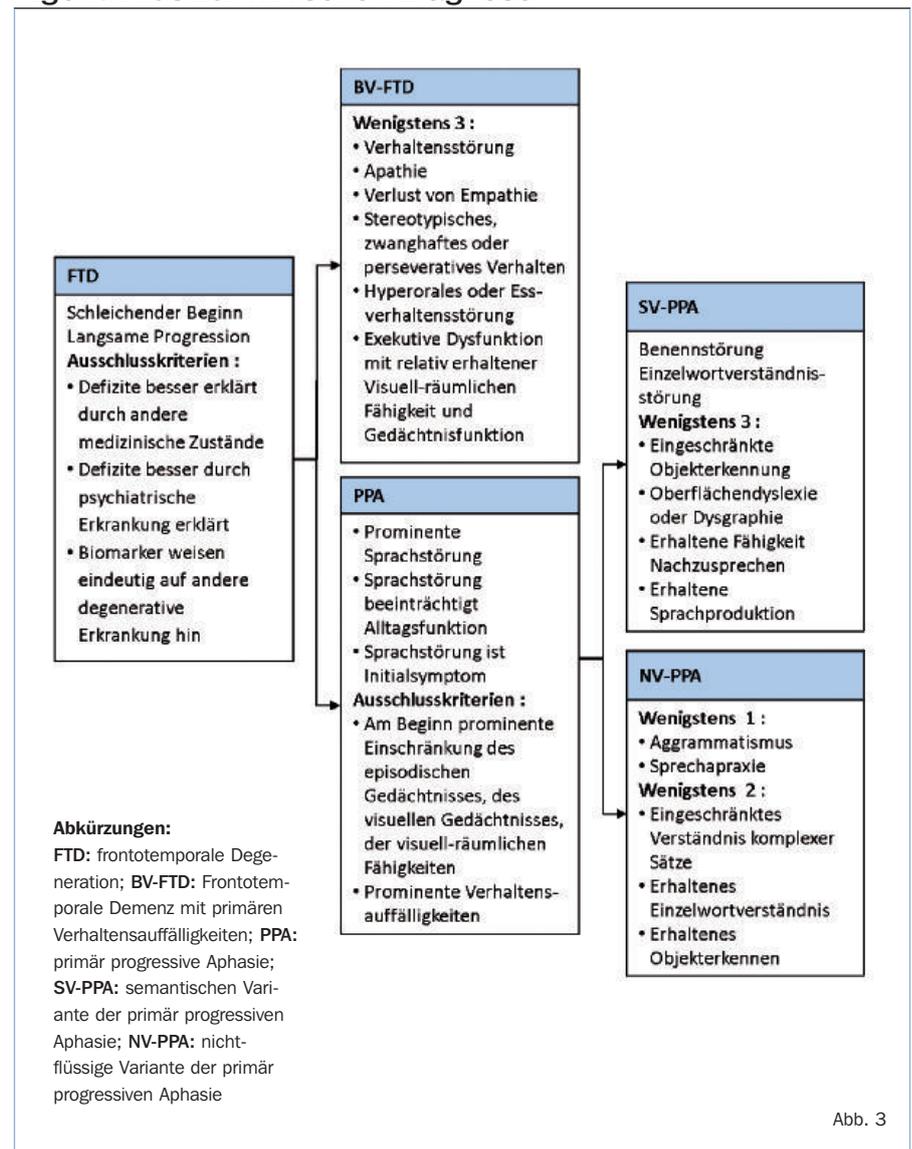


Abb. 3

## Diagnostisches Vorgehen bei Verdacht auf Demenz

Obligatorisch	Optional
<b>Anamnese</b>	<b>EEG</b>
Eigenanamnese	<b>SPECT/PET</b>
Außenanamnese	<b>Optional</b>
Familienanamnese	<b>Genetik</b>
Sozialanamnese	Apolipoprotein E
<b>Neurologischer Status</b>	Autosomal dominante Mutationen
<b>Psychiatrischer Status</b>	CADASIL
<b>Internistischer Status</b>	<b>Liquoranalyse</b>
<b>Neuropsychologie</b>	Tau-Protein, Phospho-Tau-Protein
Kognitive Tests	Amyloid $\beta$ 42-Peptid
Depressionsskalen	14-3-3 Protein
<b>Laborparameter</b>	<b>Serologie</b>
Komplettes Blutbild	Luesserologie
Elektrolyte (Na <sup>+</sup> , K, Cl, Calcium, Phosphat)	HIV
Nierenfunktionsparameter	Parathormon
Leberfunktionsparameter	Autoantikörper
Blutzucker	TAK/MAK
Schilddrüsenfunktionsparameter	
Vitamin B12/ Folsäure	
<b>CCT, besser MRT</b>	
Coronare Schichten	
Atrophiemuster	

Derzeit gültige Empfehlungen der Österreichischen Alzheimer Gesellschaft

Tab. 7

Ein EEG ist bei bestimmten Verdachtsdiagnosen indiziert (Anfallsleiden, Delir, Creutzfeldt-Jakob-Erkrankung). Das EEG kann zur Abgrenzung von neurodegenerativen und nicht-neurodegenerativen Erkrankungen beitragen, ist jedoch zur Differentialdiagnose von neurodegenerativen Demenzerkrankungen von geringem Wert. Ein regelhafter Einsatz in der ätiologischen Zuordnung von Demenzerkrankungen wird nicht empfohlen.

Bei Verdacht auf eine monogenetisch vererbte Demenzerkrankung (zum Beispiel bei einer früh beginnenden Demenz in Verbindung mit einer richtungsweisenden Familienanamnese) soll eine genetische Beratung angeboten werden. Im Rahmen dieses Angebots soll darauf hingewiesen werden, dass sich aus der molekulargenetischen Diagnostik keine kausale Therapie oder Prävention der klinischen Manifestation ergibt und das Wissen um eine monogenetisch determinierte Demenz Implikationen für die Patienten und die Angehörigen hat. Nach Beratung kann eine molekulargenetische Diagnostik angeboten werden. Vor einer prädiktiven genetischen Diagnostik bei gesunden Angehörigen von Patienten mit monogenetisch vererbter Demenzerkrankung, die von den Angehörigen gewünscht wird, sind die Vorgaben der human-genetischen prädiktiven Diagnostik einzuhalten.

## Therapie

Die Empfehlungen der Österreichischen Alzheimer-Gesellschaft – ergänzt durch die Kommentare der Autoren – werden in der folgenden Zusammenfassung dargestellt.

### Alzheimer-Krankheit

Donepezil, Galantamin, Rivastigmin sowie Memantin zeigen eine günstige Beeinflussung kognitiver Funktionen, der Alltagsaktivitäten und des globalen klinischen Eindruckes. Cholinesterase-Hemmer sind als Mittel der ersten Wahl in der Behandlung leichter und mittelschwerer Alzheimer-Demenz zu empfehlen. In den Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie wird empfohlen, dass die höchste verträgliche Dosis angestrebt wird. Memantin ist für die Behandlung der schweren Alzheimer-Demenz als Mittel erster Wahl zu

►► Bei der Erstdiagnostik einer Demenz sollte eine Liquordiagnostik zum Abschluss einer entzündlichen Gehirnerkrankung erfolgen, wenn sich entsprechende Hinweise aus der Anamnese, dem körperlichen Befund oder der Zusatzdiagnostik ergeben. Die Liquor-basierte neurochemische Demenz-Diagnostik kann in klinisch unklaren Fällen im Rahmen der Erstdiagnostik die Differenzierung zwischen primär neurodegenerativen Demenzerkrankungen und anderen Ursachen eines Demenzsyndroms eingesetzt werden. Die kombinierte Bestimmung der Parameter beta-Amyloid-1-42 und Gesamt-Tau beziehungsweise beta-Amyloid-1-42 und Phospho-Tau ist der Bestimmung eines einzelnen Parameters überlegen und wird empfohlen. Die Spezifität der strukturellen MRT ist zu gering, um allein damit die Differenzierung der Alzheimer-Demenz oder der frontotemporalen Demenz von anderen neurodegenerativen Demenzen zu begründen. Für die Feststellung einer vaskulären Demenz sollten neben der Bildgebung (Ausmaß und Lokalisation von vaskulären Läsionen) Anamnese, klinischer Befund und neuropsychologisches Profil herangezogen werden.

FDG-PET und HMPAO-SPECT können, wenn es Unsicherheit bei der Differentialdiagnostik von Demenzen gibt, zur Klärung beitragen. Ein regelhafter Einsatz in der Diagnostik wird nicht empfohlen. Demenz-typische metabolische oder Perfusionsmuster treten aber meist schon vor Atrophie auf. Ein PET oder SPECT zur Feststellung eines dopaminergen Defizits kann in klinisch unklaren Fällen für die Differentialdiagnose einer Lewy-Körperchen-Demenz vs. Nicht-Lewy-Körperchen-Demenz eingesetzt werden.

Die Darstellung des zerebralen Amyloids mittels PET kann bei Vorliegen eines klinisch unklaren Demenz-Syndroms zur Differentialdiagnose beziehungsweise ätiologischen Zuordnung erfolgen. Ein positiver Amyloid-Nachweis mittels PET muss im Gesamtkontext insbesondere unter Beachtung des klinischen Befundes und anderer Biomarker-Informationen interpretiert werden. Bei Demenz kann ein positiver Amyloid-PET-Befund auf eine zugrunde liegende Alzheimer-Krankheit hindeuten, während ein negativer Amyloid-PET-Befund dagegen spricht.

empfehlen. Bei mittelschwerer Alzheimer-Demenz ist Memantin Mittel der zweiten Wahl. Bei leichtgradiger Alzheimer-Demenz ist eine Wirksamkeit von Memantin nicht belegt. Die Kombinationstherapie von Cholinesterase-Hemmern plus Memantin wird durch eine rezente Europäische Leitlinie unterstützt; der Empfehlungsgrad ist jedoch schwach.

### Vaskuläre Demenzen

Für vaskuläre Demenzformen, die einen regelhaften Einsatz rechtfertigen, existiert keine zugelassene oder durch ausreichende Evidenz belegte medikamentöse symptomatische Therapie. Es gibt Hinweise für die Wirksamkeit von Acetylcholinesterase-Hemmern und Memantin, besonders auf exekutive Funktionen bei Patienten mit subkortikaler vaskulärer Demenz.

### Demenz mit Lewy-Bodies

Rivastigmin ist bei Demenz mit Lewy-Bodies zu empfehlen. Donepezil kann mit niedrigerer Zuverlässigkeit als Rivastigmin empfohlen werden.

### Frontotemporale Degeneration

Für frontotemporale Degeneration existiert keine nachgewiesene wirksame Therapie.

### Antipsychotika bei Demenz: allgemeine Empfehlungen

Alle Antipsychotika sollten nur eingesetzt werden, wenn die Symptome beträchtlich sind, physische Ursachen oder ein Zusammenhang mit der Begleitmedikation ausgeschlossen sind. Vor dem Einsatz von Antipsychotika wird der Einsatz von Cholinesterase-Hemmern oder Memantin empfohlen. Außer mit Risperidon kann nur off-label behandelt werden.

Vor dem Einsatz von Antipsychotika müssen folgende Voraussetzungen erfüllt sein:

### Wirkungslosigkeit nicht-medikamentöser Maßnahmen

- Überprüfung der Indikationsstellung (Symptomschwere, Symptomauswirkung)
- Exakte Dokumentation (Dosis, Behandlungsbeginn)
- Aufklärung des Patienten beziehungsweise der Angehörigen über Nutzen/Risiko
- Regelmäßige Kontrollen mit Überprüfung des Risikoprofils

### Antidepressiva und Benzodiazepine

Bei dementen Patienten mit Depres-

sionen sind SSRIs oder der reversible MAO-A-Hemmer Moclobemide Mittel der ersten Wahl. Eine Kombination von SSRIs und Moclobemid kann schwere Nebenwirkungen verursachen und wird nicht empfohlen.

Bei Angst und Agitiertheit kann ein Therapieversuch mit einem Benzodiazepin (Oxazepam, Lorazepam, Alprazolam) erfolgen, wobei auf die Nebenwirkungen (Muskelschwäche, Doppelbilder, Sturzneigung, Schläfrigkeit, paradoxe Reaktion mit Verwirrtheit) mit häufig negativer Gefahren-Nutzen-Analyse geachtet werden muss.

## Wichtige Fallgruben

### Demenz mit Lewy-Bodies versus Alzheimer-Demenz

Die Österreichische Alzheimer-Gesellschaft und die Österreichische Parkinson-Gesellschaft haben einen Erhebungsbogen für die Diagnose der Demenz mit Lewy-Bodies erstellt. Dieser ist nicht validiert; kann aber bei der oft schwierigen Diagnosestellung dieser Demenzform und deren Abgrenzung zur Alzheimer-Demenz behilflich sein.

## Wichtige Fallgruben

### a) Depression versus Demenz

Hinweise auf Depression	Hinweise auf Demenz
Rascher Beginn, Dauer weniger als sechs Monate	Meist langsamer Beginn, erste Zeichen meist länger als ein Jahr zurück
Auffällige Leistungsschwankungen bei Aufgaben gleichen Schweregrades	Meist gleichmäßige Leistungsminderung bei Aufgaben gleichen Schweregrades
Klagsamkeit, „Ich weiß nicht“ - Antworten	Dissimulation, gute Leistungs- und Testmotivation
Schlafstörung, Gewichtsverlust, Grübelzwang, Suizidgedanken	Kurzzeitgedächtnisdefizit im Vordergrund
Orientiert, weiß Hilfe zu finden	Desorientiert, ungezielt Hilfe suchend
Allgemeine Leistungsschwäche, über die geklagt wird; oft detaillierte Schilderung der kognitiven Defizite	Umschriebene Fehlleistungen (Verlaufen, Desorientiertheit, Fehlbedienung von Geräten); kognitive Werkzeugstörungen (Dyspraxie, visuell-räumliche Störung, Dysphasie, Dyskalkulie, Störung des abstrakten Denkens)
Im Vordergrund meist Antriebsmangel, subjektives Versagen, psychomotorische Verlangsamung	Kognitive Werkzeugstörungen (Dyspraxie, visuell-räumliche Störung, Dysphasie, Dyskalkulie, Störung des abstrakten Denkens)
Gute Alltagskompetenz im Gegensatz zum schlechten Abschneiden in Tests	Schlechte Alltagskompetenz und schlechtes Abschneiden in Tests entsprechen sich
Meist gutes Ansprechen auch der kognitiven Symptome auf Antidepressiva und Psychotherapie	Kein Ansprechen der kognitiven Symptome auf Antidepressiva und Psychotherapie; bei gleichzeitiger Depression aber Besserung der Stimmung und Beruhigung

» b) Delir versus Demenz

Hinweise auf Delir	Hinweise auf Demenz
Rascher Beginn	Meist langsamer Beginn; erste Zeichen liegen meist länger als ein Jahr zurück
Bewusstsein getrübt	Keine Beeinträchtigung des Bewusstseins
Aufmerksamkeit vermindert	Aufmerksamkeit normal-vermindert
Wahn; akustische/optische Halluzinationen	Kein Wahn oder Halluzinationen; wenn, dann meist spät im Krankheitsverlauf
Psychomotorik: gesteigert oder vermindert	Meist normal
Vegetative Symptome	Keine ausgeprägten vegetativen Symptome
Dauer: Stunden bis sechs Monate	Mehr als sechs Monate

Tab. 9

c) Differentialdiagnose: Demenz mit Lewy-Bodies – Alzheimer-Demenz

Kern- u Stützsymptome der Demenz mit Lewy-Bodies	Klinische Merkmale der DLB	Vorhanden	Nicht vorhanden
Schwankungen in Kognition und Wachheit	ja		
Wiederholt visuelle Halluzinationen ab Frühstadium der Demenz (konkret beispielsweise: Personen, Tiere, Gegenstände)	ja		
Parkinson-Symptomatik (selten Tremor)	Parkinson- und Demenzbeginn innerhalb eines Jahres		
REM-Schlafstörung	ja		
Schwere Neuroleptika-Sensitivität	ja		
Visuell-Räumliches Defizit ab Frühstadium der Demenz	ja		
Geringe striatale Dopamintransporter-Aufnahme in SPECT/PET-Imaging	ja		
<b>Auswertung:</b> Demenz mit Lewy-Bodies wahrscheinlich: 2 Kernsymptome (rot) oder 1 Kern + 1 Stützsymptom (blau) Demenz mit Lewy-Bodies möglich: nur 1 Kernsymptom oder nur 1 Stützsymptom			

Tab. 10

d) Medikamente, die eine Demenz verschlimmern können

<b>Schlafmittel</b> Barbiturate Benzodiazepine Bromide  <b>Antihypertensiva</b> Alpha-Methyldopa Betablocker Clonidin Diuretika	<b>Schmerzmittel</b> Opiate Phenazone  <b>Antibiotika, Antimykotika</b> Chloramphenicol Griseofulvin Metronidazol Penicillin Polymyxin Rifampicin Sulfonamide	<b>Psychopharmaka</b> Antidepressiva Benzodiazepine Butyrophenone Lithium Phenothiazine  <b>Antiepileptika</b> Ethosuximid Phenobarbital Phenytoin Primidon Topiramat Valproinsäure	<b>Anticholinergika/ Spasmolytika</b> Atropin Belladonna-Alkaloide Propyphenazon Trosipiumchorid  <b>Zytostatika</b>	<b>Andere Substanzen</b> Amphetamine Ciclosporin Digitalis Ergot-Alkaloide Steroide Sulfonylhamstoffe
--	--	--	--	---

Tab. 11

Literatur bei den Verfassern

\*) **Univ. Prof. Dr. Reinhold Schmidt**, Universitätsklinik für Neurologie/Klinische Abteilung für Neurogeriatrie, Medizinische Universität Graz; **cand. med. Maximilian Zarfl**, Medizinische Universität Graz;  
**Korrespondenzadresse:** Univ. Prof. Dr. Reinhold Schmidt, Tel.: 0316/385-13136; E-Mail: reinhold.schmidt@medunigraz.at

Lecture Board

**Univ. Prof. Dr. Peter Dal-Bianco**, AKH Wien/Universitätsklinik für Neurologie;  
**Univ. Prof. Dr. Josef Marksteiner**, Abteilung für Psychiatrie und Psychotherapie, Landeskrankenhaus Hall  
  
**Ärztlicher Fortbildungsanbieter**  
 Klinische Abteilung für Neurogeriatrie, Universitätsklinik für Neurologie/Medizinische Universität Graz

