

## Einleitung: Diagnostik von Demenzerkrankungen

R. Mahlberg, H. Gutzmann

Die Begründung einer möglichst frühen und genauen Diagnosestellung demenzieller Syndrome liegt einerseits in der Ausschöpfung der für seltene Demenzformen zur Verfügung stehenden **kausalen** Behandlungsmöglichkeiten und andererseits in der Ermöglichung einer raschen Nutzung der (immer noch beschränkten) sonstigen Therapiemöglichkeiten. Auch der Aspekt der familiären und möglicherweise auch beruflichen Vorsorge spielt bei der Forderung nach Frühdiagnose eine nicht unwesentliche Rolle. Therapeutische Optionen zielen auf eine Verzögerung des Krankheitsverlaufes und auf eine Optimierung der Lebensqualität der Erkrankten ab.

Mehrere Leitlinien haben das Thema Demenzdiagnostik bearbeitet, so die allgemeinen Leitlinien zu Demenzerkrankungen der **Deutschen Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde** (DGPPN) oder der Universität Witten/Herdecke (s. [www.evidence.de](http://www.evidence.de)). Spezielle Leitlinien zur vaskulären Demenz, zum Morbus Alzheimer, zur frontotemporalen Demenz, zur Lewy-Körperchen-Demenz, zum Normaldruckhydrozephalus und zur Creutzfeldt-Jakob-Krankheit liegen von der **Deutschen Gesellschaft für Neurologie** (DGN) vor. Die **Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften** (AWMF) stellt die Leitlinien im Detail online zur Verfügung (s. [www.uni-duesseldorf.de/awmf](http://www.uni-duesseldorf.de/awmf)).

Alle Leitlinien sehen ein **zweistufiges Verfahren** in der Demenzdiagnostik vor: Zunächst wird durch Anamnese, psychopathologischen Befund, neuropsychologi-

sche Screeningverfahren und ggf. weitere neuropsychologische Untersuchungen das Vorliegen eines Demenzsyndroms gesichert. In einem zweiten Schritt wird nach der Ursache der Störung gefahndet. Zwingend hierfür sind eine gründliche körperliche Untersuchung, ein EKG, der Einsatz eines bildgebenden Verfahrens (CT, MRT) und basale laborchemische Blutuntersuchungen. Je nach individueller Situation können darüber hinaus Liquoruntersuchungen, EEG, PET, SPECT und weitergehende laborchemische Untersuchungen hilfreich sein.

### Diagnostisches Vorgehen

Jeder Hausarzt sollte von Patienten geäußerte Befürchtungen hinsichtlich der Einschränkung der gewohnten kognitiven Leistungsfähigkeit ernst nehmen und ihnen unter dem Verdacht auf das mögliche Vorliegen eines Demenzsyndroms nachgehen. Bei der Diagnostik empfiehlt sich ein zweistufiges Vorgehen, bei dem auf der **ersten Stufe** das demenzielle Syndrom zu sichern ist, um auf der **zweiten Stufe** die Ursache zu ermitteln (s. Tab. B.1).

Die Diagnosestellung des Demenzsyndroms und die differenzialdiagnostische Festlegung einer ursächlichen Erkrankung ergeben sich aus einem Mosaik von Befunden, die jeweils für sich allein genommen für eine Diagnosestellung nicht ausreichen. Die meisten etablierten Diagnoseverfahren haben Sensitivitäten und Spezifitäten im Bereich von 70–90% (s. Tab. B.2). Selbst der

diagnostische Goldstandard – die histologische Untersuchung von Hirngewebe – wird einerseits wegen Negativbefunden bei klinisch eindeutigen Krankheitsbildern und andererseits wegen der weiten Verbreitung der Alzheimer- und vaskulären Histopathologie auch bei klinisch Unbeeinträchtigten zunehmend in Zweifel gezogen. Nach den Ergebnissen der Medical Research Council Cognitive Function Ageing Study [Neuropathology Group 2001], einer prospektiven neuropathologischen Studie an älteren Personen (70–103 Jahre) in der Allgemeinbevölkerung Großbritanniens, ist es die Regel, dass bei Patienten mit neurodegenerativen demenziellen Syndromen auch andere Erkrankungen vorliegen, metabolische und insbesondere vaskuläre. Die Diagnose einer vaskulären Demenz schließt also die Diagnose einer gleichzeitig bestehenden neurodegenerativen Erkrankung nicht aus, wie umgekehrt die Diagnose einer Alzheimerkrankheit vaskuläre Veränderungen nicht ausschließt. Zudem finden sich histopathologische Auffälligkeiten auch bei mehr als 80% der gesunden alten Menschen. Auf der Basis neuropathologischer Befunde kann das Bestehen einer Demenz also nicht vorausgesagt werden!

Die Diagnose einer Demenzerkrankung ist vor allem klinisch zu stellen und im Verlauf zu verifizieren. Einer allzu ehrgeizigen diagnostischen Feinaufklärung ist entgegenzuhalten, dass unsere differenzialtherapeutischen Möglichkeiten beschränkt sind und sich die Verläufe zumindest der häufigeren degenerativen Demenzkrankungen nur wenig voneinander unterscheiden.

Trotzdem ist eine Frühdiagnostik wichtig, um einerseits neben den seltenen kausalen Interventionen die derzeitigen möglichen Therapieeffekte – Verzögerung der Krankheitsprogression um bis zu 2 Jahre – zu einem möglichst frühen Zeitpunkt und damit geringem Schweregrad der Erkrankung zu nutzen und um die persönliche und familiäre Lebensplanung rechtzeitig auf die neue Situation einzurichten.

### Stufe I: Demenzielles Syndrom sichern

Zunächst sollte eine ausführliche **Anamnese**, insbesondere eine Fremdanamnese der Angehörigen und möglicherweise auch anderer Betreuungspersonen erhoben werden [McGlone et al. 1990]. Gerade bei frühen Verlaufsformen können Angehörige

**Tab. B.1:** Diagnostik des demenziellen Syndroms

<b>Stufe I: Sicherung des demenziellen Syndroms</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Anamnese/Fremdanamnese</li> <li>• Psychopathologischer Befund</li> <li>• Neuropsychologische Screeningverfahren, ggf. CERAD-Skalen</li> </ul>
<b>Stufe II: Differenzialdiagnostik</b>	
obligat	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Körperliche Untersuchung (neurologisch, internistisch)</li> <li>• cCT oder cMRT mit koronaren Schichten</li> <li>• EKG</li> <li>• Labordiagnostik (Blut)</li> </ul>
fakultativ	<ul style="list-style-type: none"> <li>• EEG</li> <li>• Urin auf Benzodiazepine</li> <li>• Liquordiagnostik</li> <li>• Weitergehende neuropsychologische Untersuchung</li> <li>• Weitere Labordiagnostik</li> <li>• Evtl. SPECT, PET</li> </ul>

**Tab. B.2:** Sensitivitäten und Spezifitäten verschiedener Kriterienkataloge und Verfahren der Demenzdiagnostik

Instrument	Diagnose	Sensitivität	Spezifität
NINCDS-ADRDA <sup>1</sup> [Hogervorst et al. 2003]	Alzheimer-Demenz	81%	81%
ADDTC <sup>2</sup> , VCI <sup>3</sup> [Hogervorst et al. 2003]	Vaskuläre Demenz	88%	75%
Kranielle Computertomographie (CT) [Condefer et al. 2004]	Unterschiedliche Demenzformen	28%	78,5%
Uhrentest [Heinik et al. 2004]	Unterschiedliche Demenzformen	91%	80%
MMSE <sup>4</sup> ± 23 [Mackinnon and Mulligan 1998]	Unterschiedliche Demenzformen	76%	90%
MMSE ± 26 [Mackinnon and Mulligan 1998]	Unterschiedliche Demenzformen	95%	60%
MMSE ± 25 und/oder Fragebogen für Angehörige [Mackinnon and Mulligan 1998]	Unterschiedliche Demenzformen	93%	81%
SPECT <sup>5</sup> [Varma et al. 2002]	Alzheimer-Demenz	71%	76%
PET <sup>6</sup> [Silverman et al. 2001]	Alzheimer-Demenz	94%	73%
PET [Visvanathan 2003]	Lewy-Körperchen-Demenz	83%	95%
Kranielle Magnetresonanztomographie (MRT) [Varma et al. 2002]	Frontotemporale Demenzen	71%	93%

<sup>1</sup> Kriterien des National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke/Alzheimer's Disease and Related Disorders Association (ohne CT!).

<sup>2</sup> Kriterien des Alzheimer's Disease Diagnostic Treatment Centers (ohne CT!).

<sup>3</sup> Kriterien des Consortium for the Investigation of Vascular Impairment of Cognition.

<sup>4</sup> Mini-Mental-Status-Test

<sup>5</sup> Single-Photon-Emissions-Tomographie

<sup>6</sup> Positronenemissionstomographie

Hinweise auf leichte Einschränkungen des Gedächtnisses oder Veränderungen im Wesen oder Verhalten der Patienten geben, die der unmittelbaren Befragung oder einem Screeningtest entgehen würden [Patterson et al. 1999]. Patienten und Angehörige werden befragt, ob die beklagten Beschwerden plötzlich oder schleichend aufgetreten sind und ob in zeitlichem Zusammenhang Schlafstörungen, Stimmungsschwankungen oder andere Symptome (z.B. Gefühlsstörungen, Lähmungen, Sprach- oder Sehstörungen) zu beobachten waren oder ob im Vorfeld Veränderungen der Medikation vorgenommen worden sind. Auch einschneidende biographische Ereignisse (z.B. Umzug, Tod des Ehepartners) müssen berücksichtigt werden. Demenzielle Symptome können sich in zeitlichem Zusammenhang mit solchen kriti-

schen Lebensereignissen plötzlich verstärken und aus der Nichtwahrnehmung auftauchen, wenn bisher erprobte Kompensationsmechanismen nicht mehr greifen. Alle sonstigen Erkrankungen und Medikationen müssen selbstverständlich ebenfalls ermittelt werden.

Der **psychopathologische Befund** ist unter besonderer Berücksichtigung von Gedächtnis, Orientierung, Affektivität, psychotischen Symptomen und Antriebsstörungen zu erheben. Bereits zu einem frühen Zeitpunkt des diagnostischen Verfahrens müssen die wichtigsten psychiatrischen Differenzialdiagnosen wie Depressionen, Delir oder Suchterkrankungen mit beachtet werden [Reding et al. 1985; Reifler et al. 1986]. Schlafstörungen und insbesondere ihre (Selbst-) Behandlungsstrategien dürfen nicht vernach-

lässigt werden, da etwa Benzodiazepine bei chronischem Gebrauch Demenzsyndrome hervorrufen können. Bei Verdacht auf eine primäre Erkrankung des Schlafes (z.B. Schlafapnoe-Syndrom, Restless-legs-Syndrom) sollte eine Polysomnographie veranlasst werden.

Zur weiteren Sicherung des Demenzsyndroms sind **neuropsychologische Screeningverfahren** unerlässlich [Petersen et al. 2001]. Das meistgenutzte Verfahren ist der **MMST** (Mini-Mental-Status-Test [Folstein et al. 1975]). Er bietet auch dem psychiatrisch-neurologisch Unerfahrenen eine vereinfachte Anleitung zur klinischen Untersuchung des Demenzsyndroms. Der Test ist weltweit verbreitet, es liegen alters- und ausbildungsabhängige Grenzwerte vor. Die Durchführung dauert je nach Beeinträchtigung des Patienten 5–15 Minuten und ist ohne weitere Hilfsmittel durchführbar. Ein leicht und schnell durchzuführender Screeningtest mit hoher Sensitivität ist der **Uhren-Test** [Sunderland et al. 1989], der als Ergänzung zum MMST durchgeführt werden kann. Mit dem MikroMental-Test wurde ein Instrument vorgeschlagen, das beide Verfahren bei vergleichbarem Zeitaufwand zusammenführt [Gutzmann et al. 2005].

In den letzten Jahren sind weitere Tests eingeführt worden, die besonders in den Frühphasen einer demenziellen Entwicklung diagnostisch hilfreich sein können. Hier sind z.B. der **DemTect** (Demenz-Detections-Test [Kessler et al. 2000]) oder der **TFDD** (Test zur Früherkennung von Demenzen mit Depressionsabgrenzung [Ihl et al. 2000]) zu nennen. Eine aufwendigere (30 Minuten) Erweiterung des MMST ist der **SIDAM** (Structured Interview for the Diagnosis of Dementia of the Alzheimer Type, Multi-infarct Dementia and Dementias of other Aetiology [Zaudig et al. 1991]). Bei diesem Untersuchungsinstrument ist ein strukturiertes Interview (Checkliste) zur Differenzialdiagnose der häufigsten Demenzerkrankungen implementiert.

Hat sich durch einen Kurztest der Verdacht auf ein demenzelles Syndrom ergeben oder kontrastieren die anamnestischen Angaben über eine deutliche Einbuße gegenüber unauffälligen Ergebnissen eines Screeningtests, sollten ausführlichere neuropsychologische Untersuchungen angeschlossen werden. Diese sollten mindestens die Skalen der CERAD (Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease [Morris et al. 1989]) umfassen und sind eher erfahreneren Untersuchern vorbehalten [Gainotti et al. 1998]. Solange ein ausgeprägtes depressives Syndrom vorliegt, ist eine solche Untersuchung jedoch nicht sinnvoll. Vielmehr muss in diesen Fällen eine antidepressive Behandlung vorgeschaltet werden.

## Stufe II: Differenzialdiagnose des demenziellen Syndroms

Erst wenn das demenzielle Syndrom gesichert ist, folgt die Suche nach einer verursachenden Erkrankung. Zunächst ist dafür eine ausführliche **körperliche Untersuchung** durchzuführen. Hierbei soll vor allem nach Befunden gesucht werden, die eine differenzialdiagnostische Einordnung erleichtern. Neurologisch sind hier insbesondere der Hirnnerven- und Reflexstatus von Bedeutung sowie sonstige Hinweise auf eine Parkinson- oder Halbseitensymptomatik.

Wichtiger Bestandteil der Diagnostik von Demenzsyndromen ist die Untersuchung von **Blutparametern**. Hierdurch können primär demenzauslösende Ursachen erkannt sowie Begleiterkrankungen und Risikofaktoren identifiziert werden. Auch der Untersuchung von Urin kommt eine wichtige Bedeutung zu. Neben direkten Hinweisen auf Diabetes mellitus, Nierenerkrankungen, Harnwegsinfektionen oder metabolischen Unregelmäßigkeiten können psychotrope Substanzen wie beispielsweise Benzodiazepine identifiziert werden.

Weitergehende Spezialuntersuchungen, z.B. auf Schwermetalle (Blei, Quecksilber, Kupfer, Eisen), Hirninfektionen (Borrelien, Lues, HIV), oder spezielle Schilddrüsendiagnostik einschließlich Antikörpern sind nur bei Hinweisen aus der Anamnese oder der Routinediagnostik angezeigt.

Für den positiven Beleg einer Demenzerkrankung und zum Ausschluss anderer Erkrankungen, wie z.B. einer subduralen Blutung oder einer Neoplasie, ist die Durchführung einer **kraniellen Bildgebung** unverzichtbar. Eine Computertomographie des Kopfes (cCT) ist meist ausreichend. Lokalisation und Ausmaß von Atrophien sowie vaskuläre Schädigungen lassen sich jedoch deutlich besser mittels koronarer Schichten einer Magnetresonanztomographie (MRT) des Kopfes beurteilen [Knopman et al. 2001].

Die quantitative Beurteilung der Atrophie bzw. des verbliebenen Restgewebes (Volumetrie) gewinnt zunehmend an Bedeutung. Dies gilt auch für funktionelle Darstellungen im MRT. Bisher können diese Methoden jedoch routinemäßig nur in universitären Zentren eingesetzt werden. Auch fehlt es an ausreichenden Normierungen in der Allgemeinbevölkerung.

Neuere Bildgebungsverfahren wie die Positronenemissionstomographie (PET) oder die Singel-Photon-Emissions-Computertomographie (SPECT) werden ebenfalls nur in wenigen Zentren angeboten. Sie können vor allem bei speziellen Fragestellungen (sehr junge Patienten, atypische Verläufe, seltene Krankheitsformen) zusätzlichen Erkenntnisgewinn bieten.

Hinweise auf eine möglicherweise kardiogene Genese vaskulärer Demenzen kann das Elektrokardiogramm (EKG) liefern. Bereits zu den fakultativen Untersuchungen gehört die Durchführung eines Elektroenzephalogramms (EEG). Bei Verdacht auf eine vaskuläre Demenz sollte eine Dopplersonographie der hirnversorgenden Gefäße durchgeführt werden.

Für die klassischen Fragestellungen nach zerebralen Entzündungen, Blutungen oder der Bildung intrathekalen Antikörper ist die Untersuchung von **Liquor** ohne Zweifel hilfreich, insbesondere wenn sich anamnestisch oder über die Routinediagnostik Hinweise darauf ergeben. Beim Vorliegen eines Normaldruckhydrozephalus hat die Liquorentnahme sogar einen therapeutischen Aspekt.

Beim positiven Nachweis neurodegenerativer Erkrankung durch die Analyse von Liquor konnten in den letzten Jahren deutliche Fortschritte erzielt werden. Die Bestimmung verschiedener Parameter zum Beta-Amyloid wird mittlerweile kostengünstig kommerziell angeboten. Dies gilt auch für die Bestimmung von phosphoryliertem Tau. Beides kann in den nächsten Jahren bei der Früherkennung insbesondere der Alzheimer-Demenz einen hohen Stellenwert bekommen. Die derzeitigen Referenzwerte sind jedoch noch nicht von allgemein gültiger Aussagekraft, sodass man bei der Interpretation der Befunde zurückhaltend sein sollte.

Genetische Untersuchungen insbesondere des ApoE werden von den Leitlinien für die klinische Diagnostik nicht empfohlen. Bei den sehr selten auftretenden autosomal dominant vererbten familiären Demenzformen mit Krankheitsbeginn im frühen Lebensalter sollte jedoch eine Beratung durch eine spezialisierte Gedächtnissprechstunde oder durch einen Humangenetiker erfolgen.

## Literatur

- Condefer KA, Haworth J, Wilcock GK, Clinical utility of computed tomography in the assessment of dementia: a memory clinic study. *Int J Geriatr Psychiatry* (2004), 19, 414–421
- Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR, Minimal state. A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res* (1975), 12, 189–198