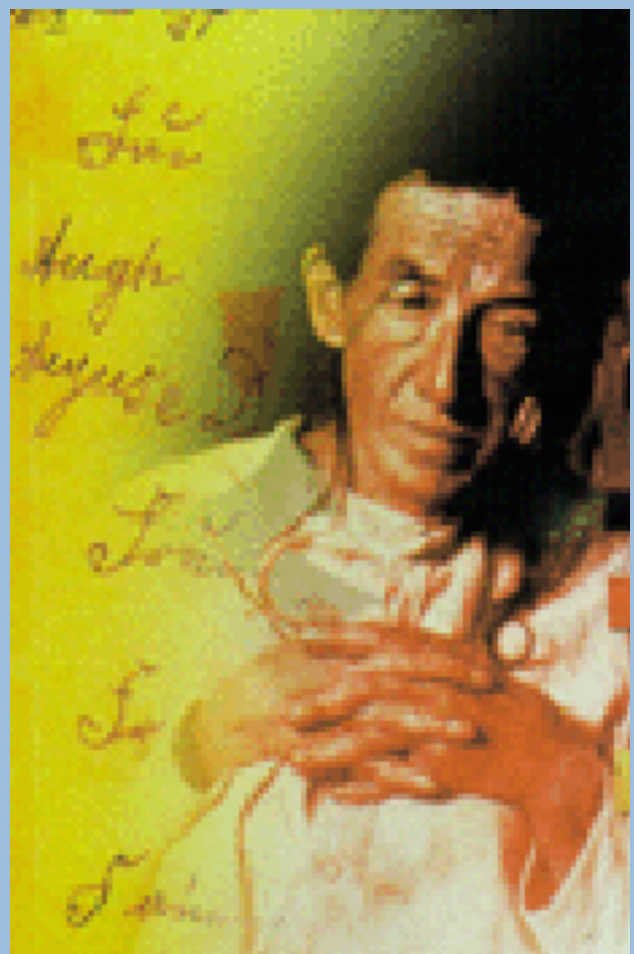
Demenzen

Dr. med. Sebastian Walther



UNIVERSITÄT BERN

Gliederung

- Epidemiologie & Allgemeines
- Alzheimer Demenz
- Vaskuläre Demenz
- Frontotemporale Demenz
- Andere Demenzformen
- Diagnostik

UNIVERSITÄT BERN

Anteil der über 65-Jährigen an der Gesamtbevölkerung

1910: 5%
2000: 16%
2030: 25%

Übergang vom 19. in das 21. Jahrhundert

Hohe Mortalität - hohe Fertilität
Niedrige Mortalität - hohe Fertilität
Niedrige Mortalität - niedrige Fertilität

Alter

Zunahme körperlicher und psychischer Erkrankungen
(z.B. kardiovaskulär, Demenz)

Verringerte kognitive Leistungsfähigkeit
(z.B. Geschwindigkeit der Informationsverarbeitung, Informationsabruf)

Verringerte manuelle Geschicklichkeit

Verringertes soziales Netz

„ungünstigeres“ Persönlichkeitsprofil
(z.B. geringere Offenheit gegenüber neuen Erfahrungen etc.)

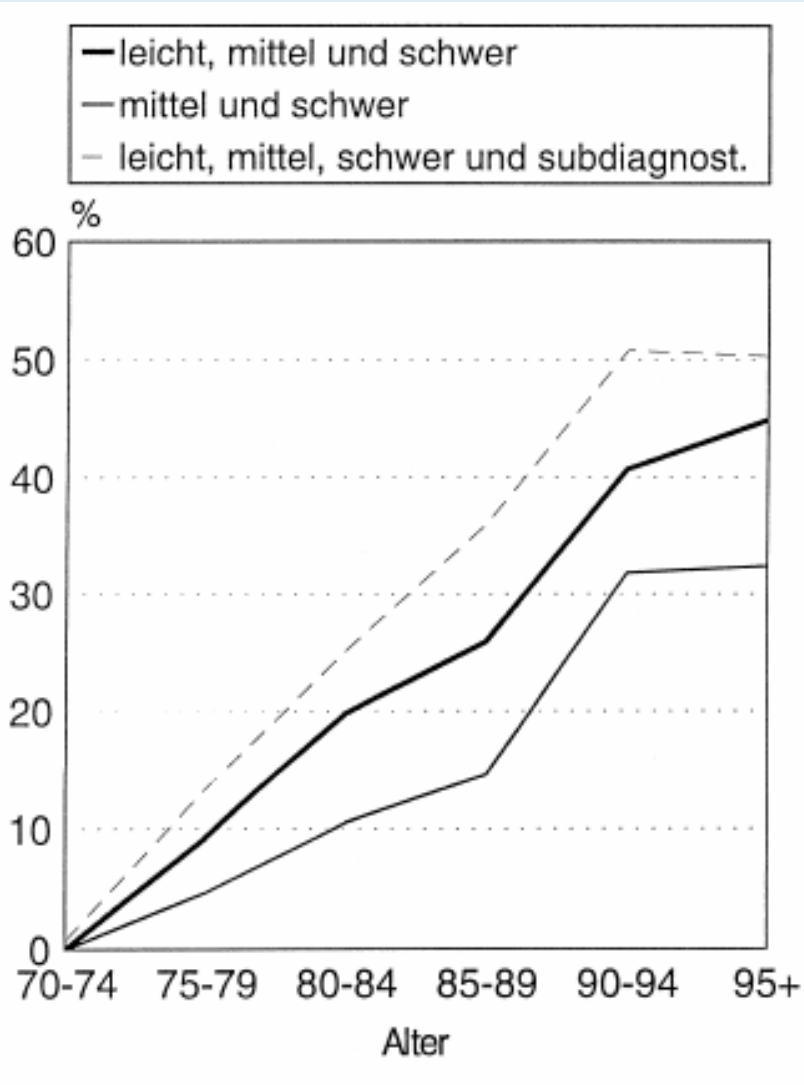
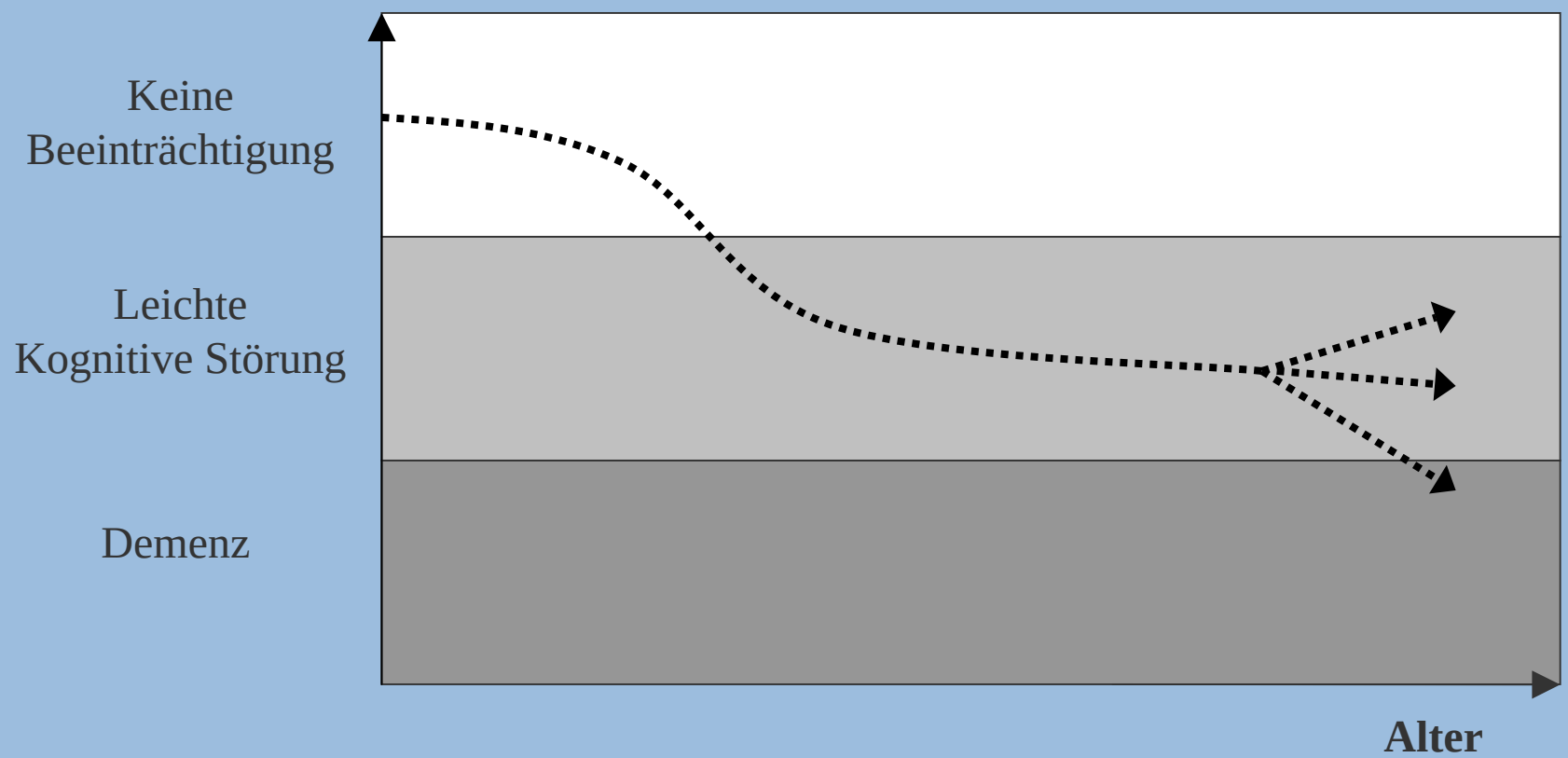


Abb. 1 ▲ **Häufigkeit des Demenzsyndroms (DSM-III-R) in 6 Altersgruppen für leichte, mittlere und schwere Demenz sowie für subdiagnostische Fälle, d.h. nach klinischem Urteil des Verdachts auf das Vorliegen eines Demenzsyndroms, ohne daß jedoc h die Diagnosekriterien erfüllt werden. Zur Abschätzung der erwarteten Häufigkeit in der Bevölkerung sind die Daten gewichtet nach dem Geschlecht, da in der Bevölkerung im hohen Alter mehr Frauen leben**

Berlin Aging Study (BASE) Reischies et al. 1997

Altersabbau



UNIVERSITÄT BERN

Ursachen für eine Leichte Kognitive Störung

- Organische Erkrankungen
- Beginnende Alzheimerdemenz
- gutartiger Altersabbau
- Depressionen
- Erkrankungen des Schlafes, Schichtarbeit
- Alkohol- /Tablettenabhängigkeit

Ursachen von Demenzen

- M. Alzheimer Senil
- M. Alzheimer Präsenil
- M. Pick
- Lewy-Körperchen-Demenz
- Progressive supranukleäre Paralyse
- Steel-Richardson-Olszewski-Syndrom
- Kortikobasale Degeneration
- Chorea Huntington
- AIDS
- Lues
- Prionen
- Multiple Sklerose
- Multiinfarktdemenz
- M. Binswanger
- Demenz bei Vaskulitis
- Hepatische Encephalopathie
- Hyperkalzämische Encephalopathie
- Urämische Encephalopathie
- B_1-Mangel
- B_6-Mangel
- B_{12}-Mangel
- M. Wilson
- Paraneoplastische Syndrome
- Speicherkrankheiten
- Hypothyreose
- Hypoparathyreoidismus
- Alkohol
- Benzodiazepine
- Blei
- Quecksilber
- Aluminium (Dialyse)
- Chemotherapeutika
- Analgetika
- Wismut
- Hydantoin
- Perchlorethylen
- Kohlenmonoxid
- Thallium
- Neoplasien
- Normaldruckhydrocephalus
- Chron. subdurales Hämatom
- Hypoxie
- multiple Traumata (Boxer)
- Myotone Dystrophie (Curschmann-Steinert)
- mitochondrale Encephalopathien

Risikofaktoren für Alzheimer

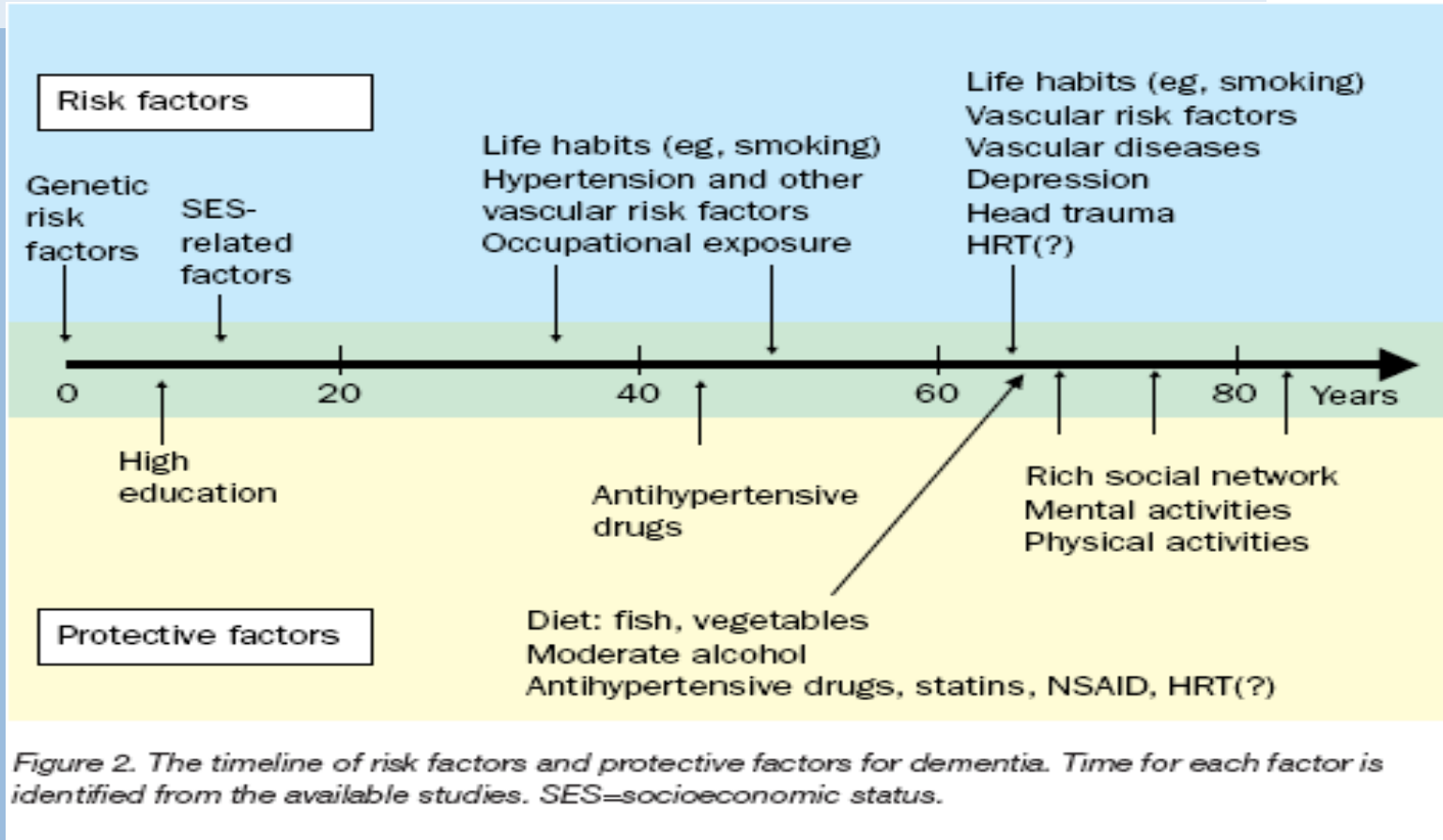


Figure 2. The timeline of risk factors and protective factors for dementia. Time for each factor is identified from the available studies. SES=socioeconomic status.

Fraliglioni et al. 2004. Lancet Neurology 3:343-353

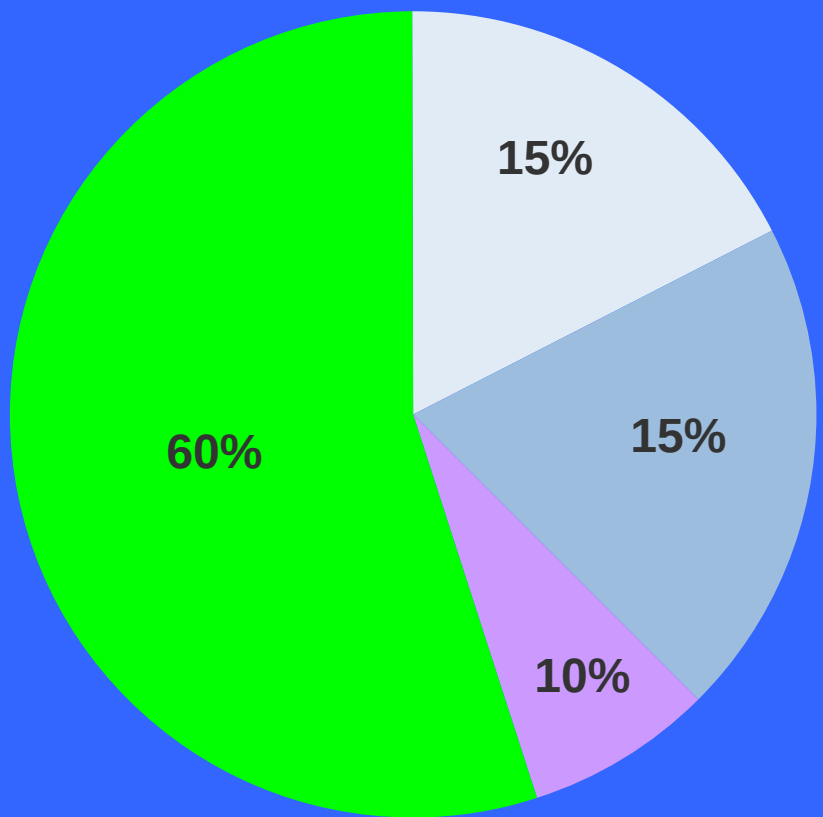
Kompetenznetz Demenzen

www.kompetenznetz-demenzen.de

alzheimer's association®

www.alz.org

Differentialdiagnose verschiedener Demenzformen



- AD
- Vaskulär bedingte Demenzen
- Mischformen
- Andere Demenzformen

Alzheimer Demenz

- Pathogenese
- Verlauf
- bildgebende Diagnostik

Pathogenese der Alzheimer Demenz

UNIVERSITÄT BERN

Amyloid-Plaques

(senile Plaques, neuritische Plaques)

> unlöslicher Kern aus Amyloid und zerfallenen Neuriten

> umgeben von Mikroglia und Makrophagen

> Extrazellulär

führen zu Entzündungsreaktion

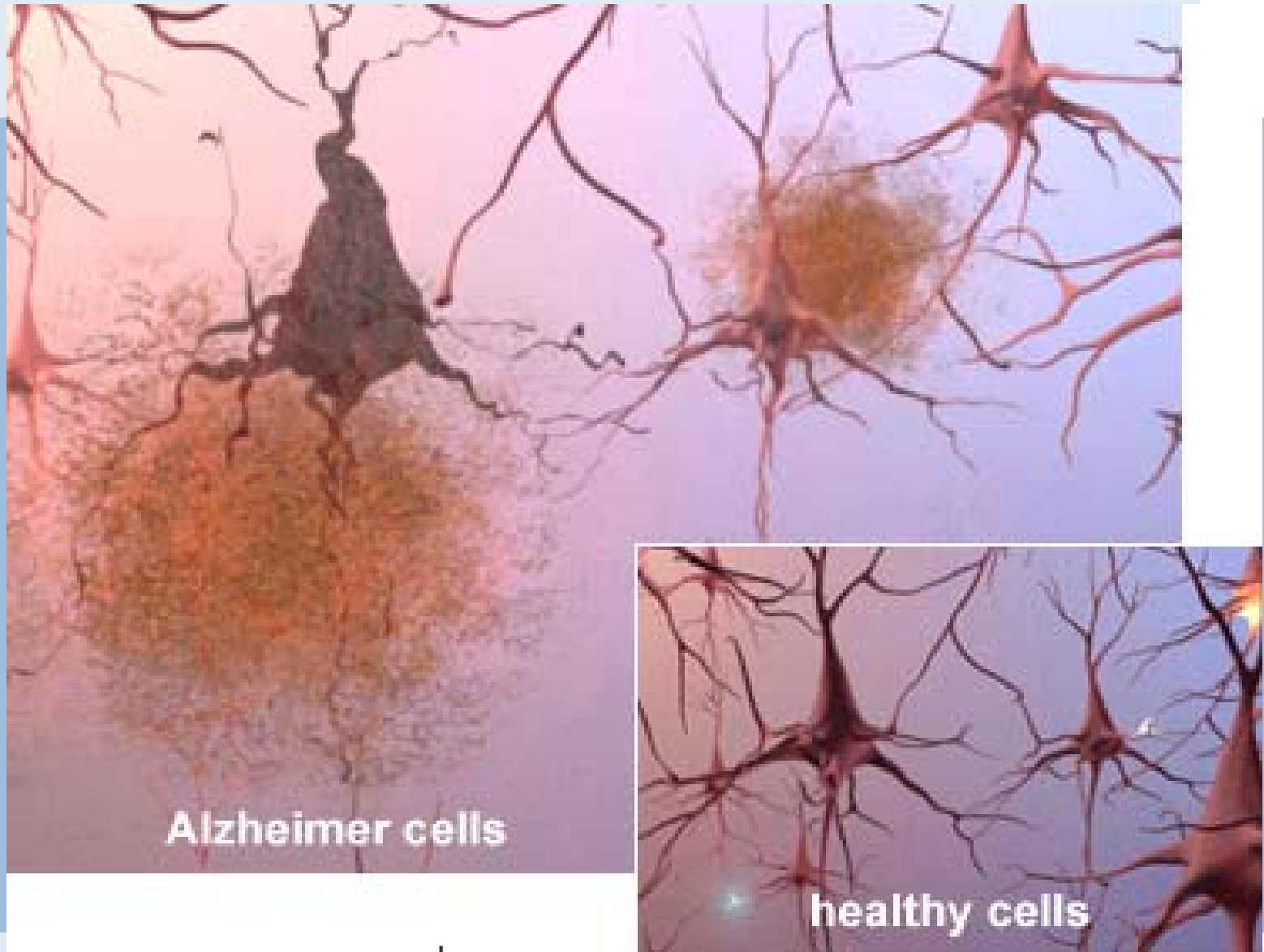
Neurofibrillen

(Tangles)

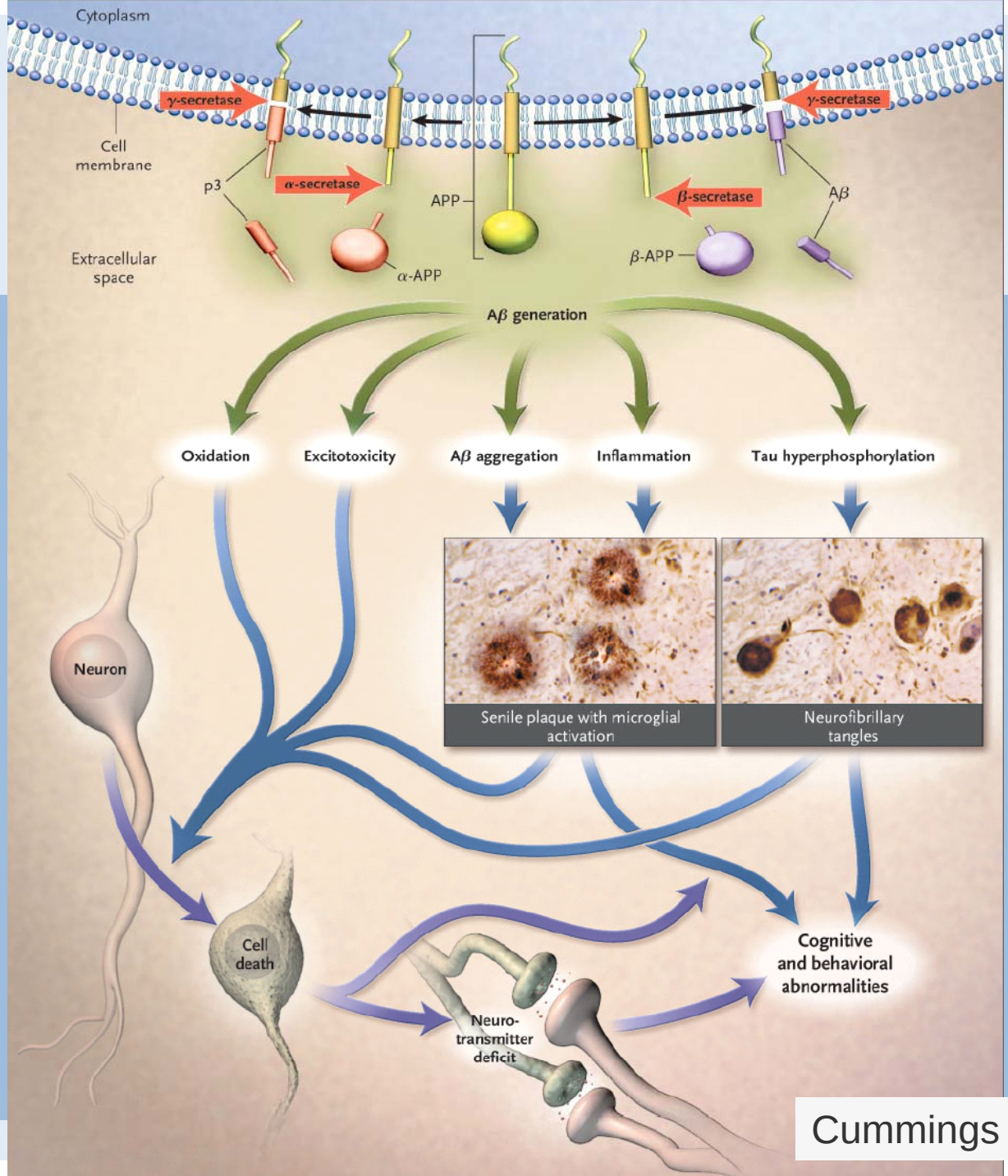
> Tau-Protein wird durch Hyperphosphorylierung unlöslich und aggregiert

> Intrazellulär

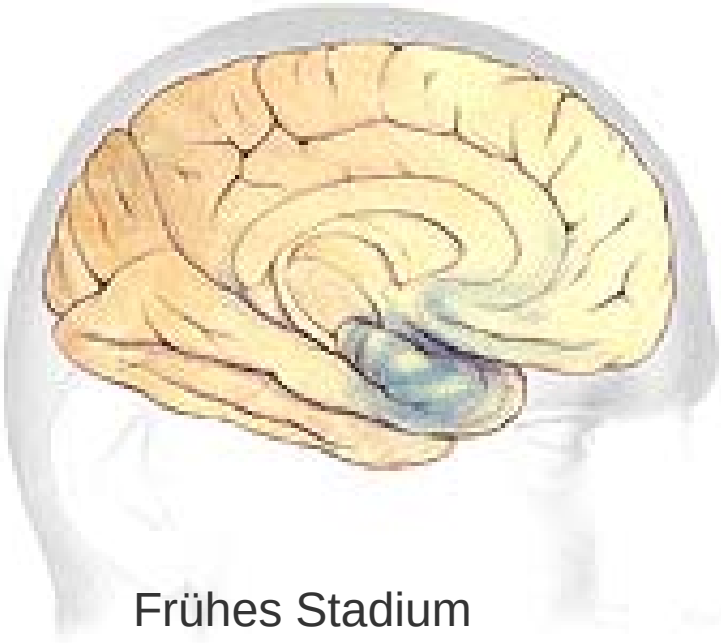
führen zu Zelltod



www.alz.org

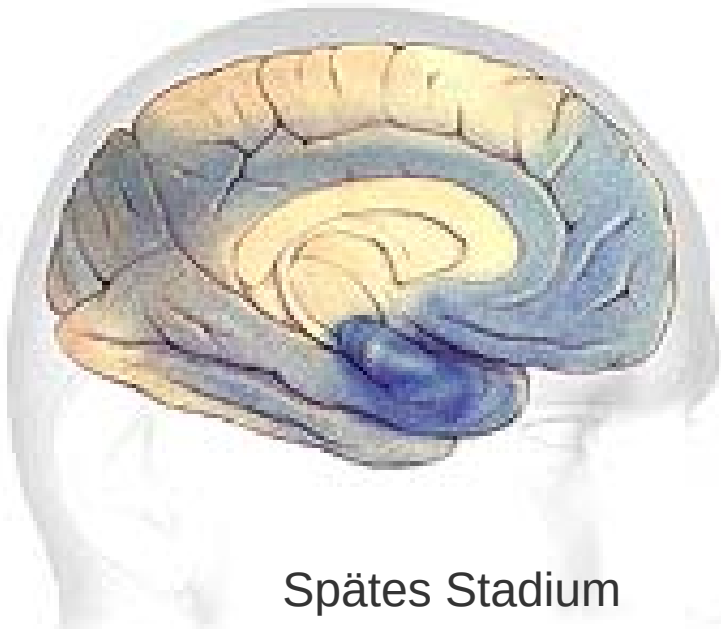


Cummings 2004 N Eng J Med



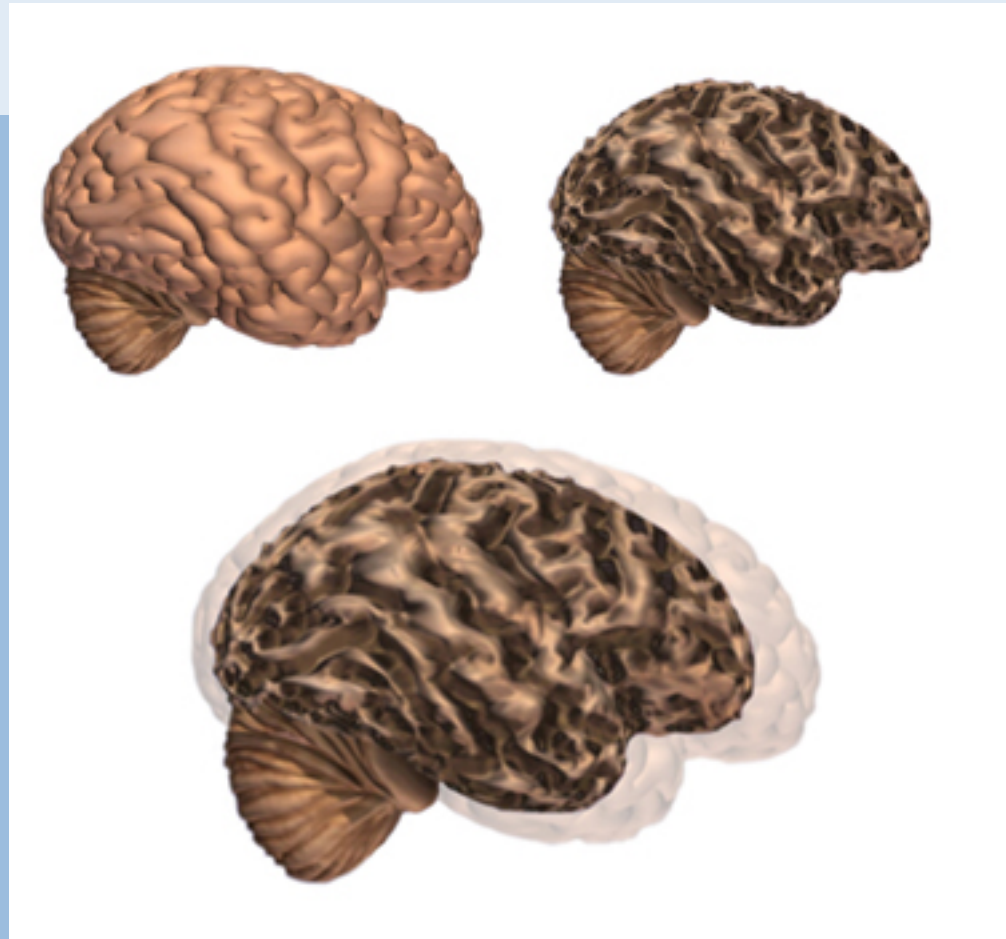
Frühes Stadium

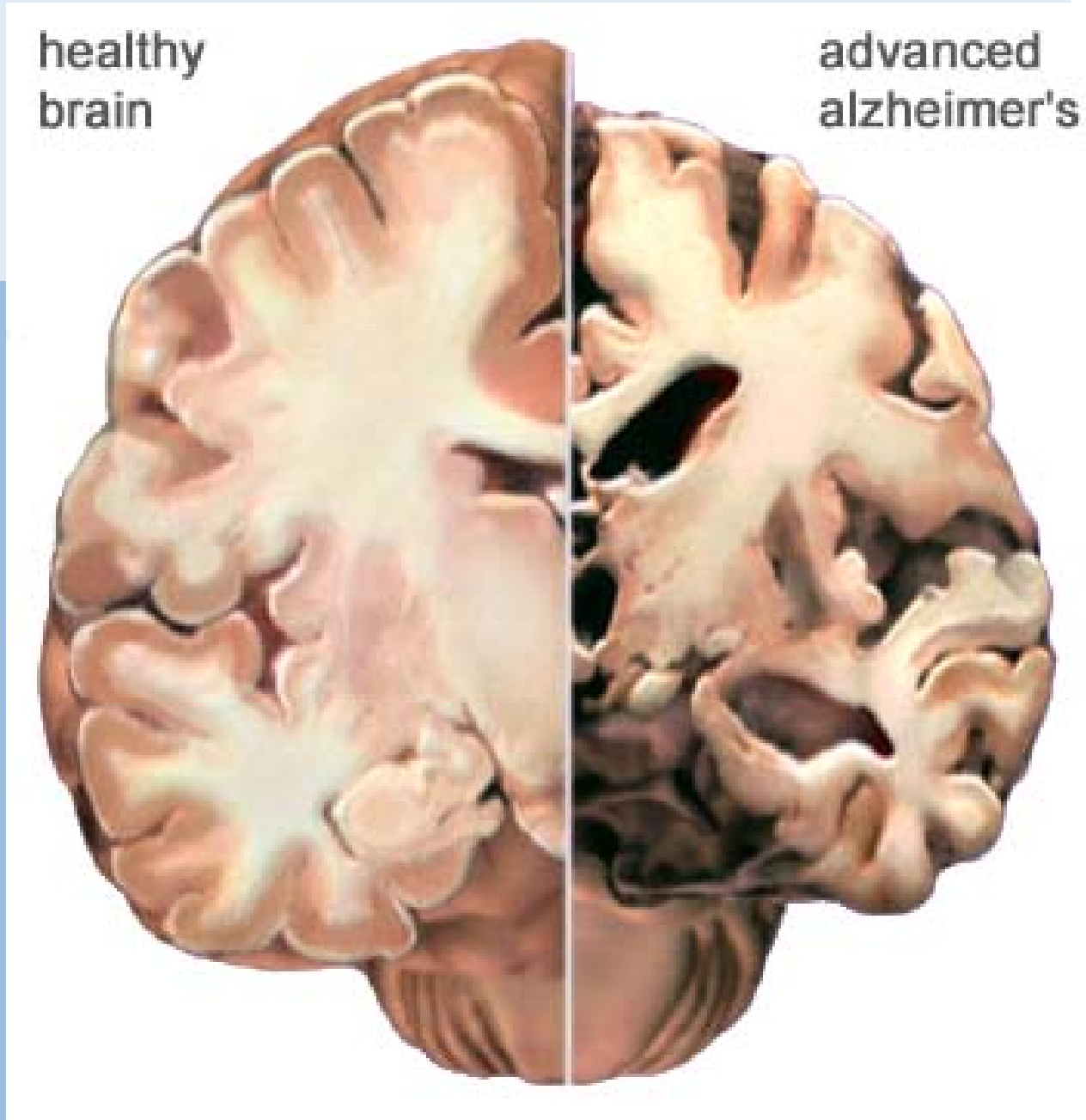
Mittleres Stadium



Spätes Stadium

www.alz.org





UNIVERSITÄT BERN

www.alz.org

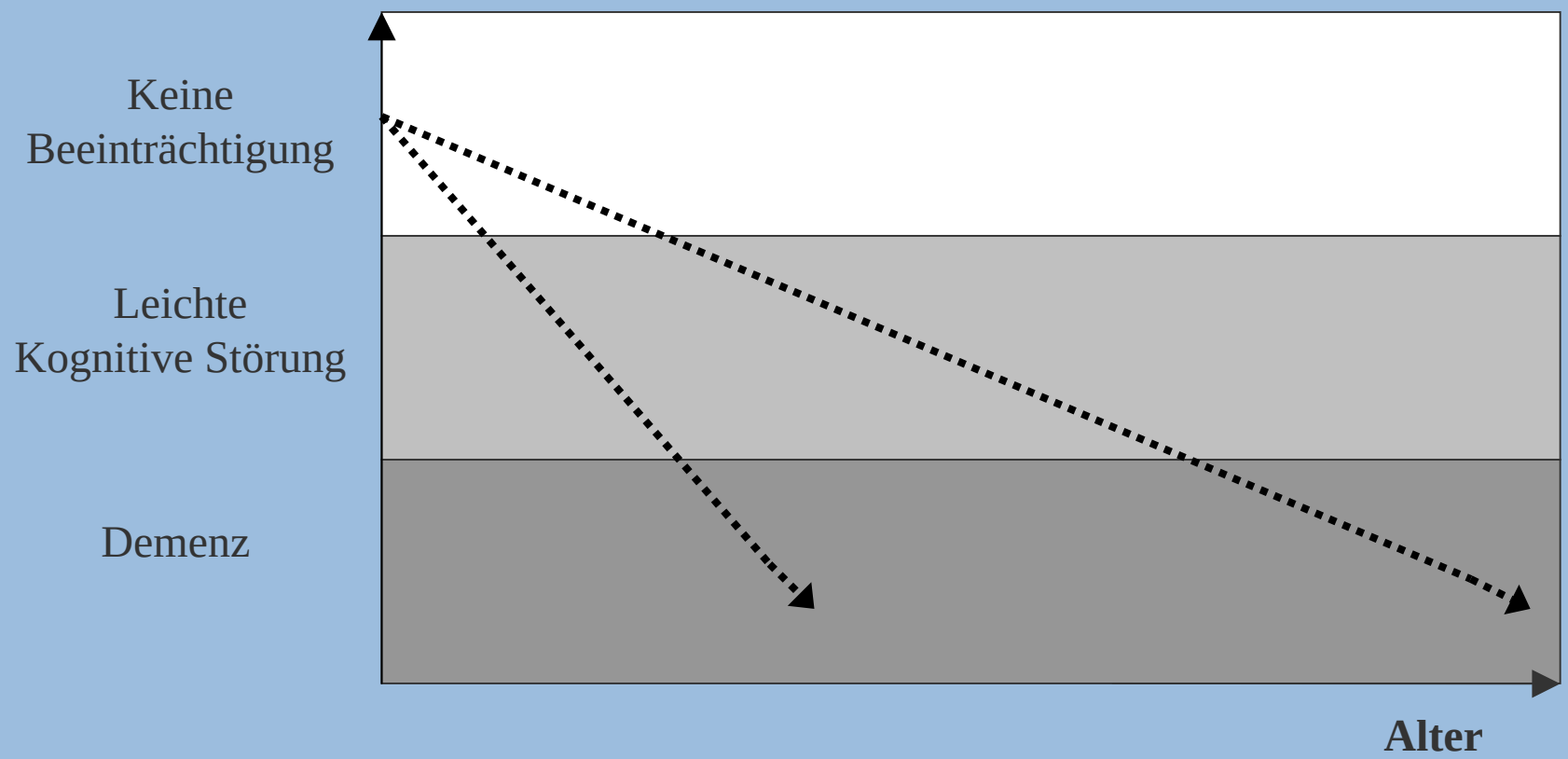
Neurotransmitterstörungen bei AD

UNIVERSITÄT BERN

- Glukosestoffwechsel:
  - Energieversorgung der Hirnzellen
  - Bereitstellung von Acetyl-CoA (wird zu Acetylcholin), Glutamat, Aspartat, Glycin und GABA

  bei AD schwer gestört, Ausmass korreliert mit klinischem Schweregrad
- Acetylcholinerge Transmission
  - Bereits im normalen Altern reduziert
  - Bei AD noch mehr gestört
  - Wichtig für Glukosestoffwechsel (über Insulin und Mikrozirkulation)
- Glutamaterge Transmission
  - NMDA-Rezeptoren wichtig für Long-Term-Potentiation (Gedächtnis)

Alzheimerdemenz



Bildgebung in der Alzheimer Demenz

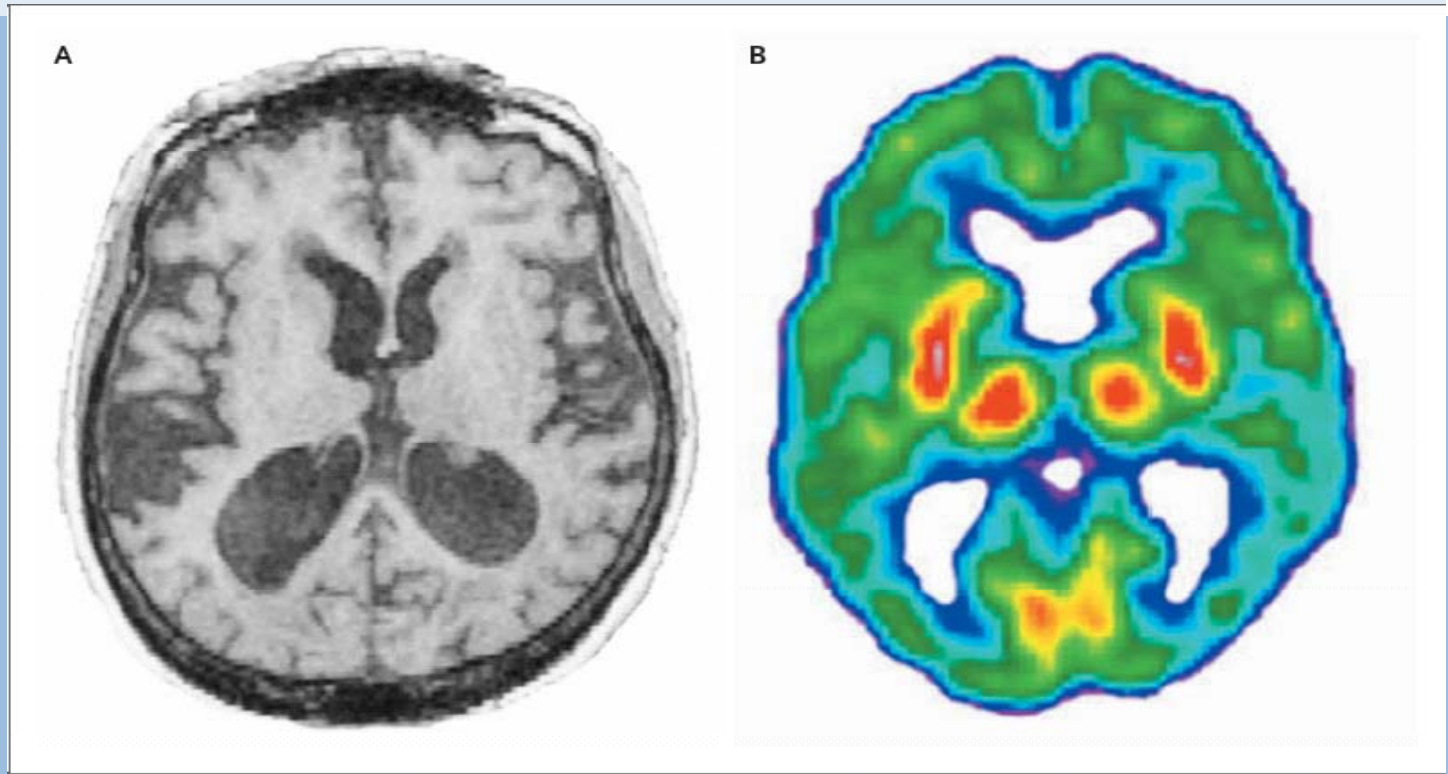
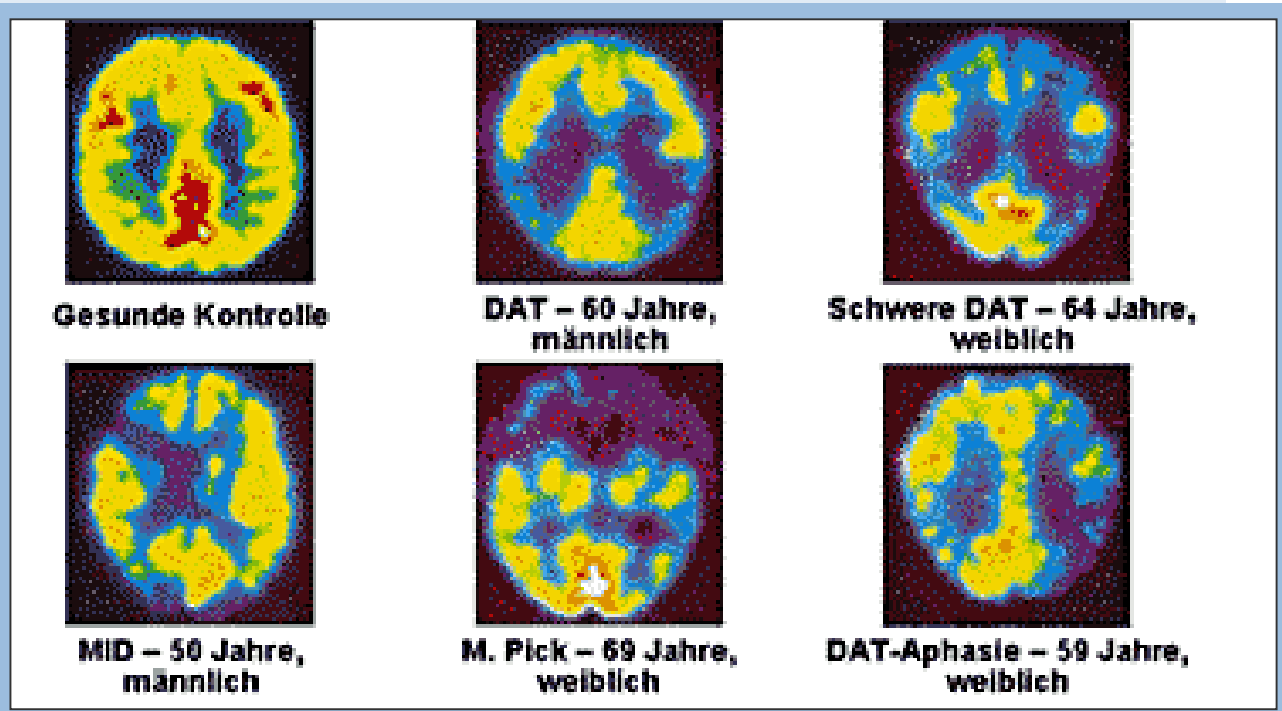
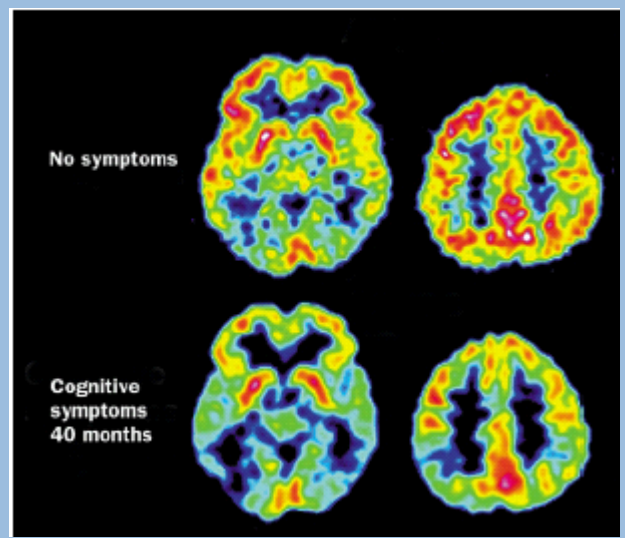


Figure 1. Scans of Patients with Probable Alzheimer's Disease.
In Panel A, a magnetic resonance image shows cortical atrophy and ventricular enlargement. In Panel B, a positron-emission tomographic scan shows reduced glucose metabolism in the parietal lobes bilaterally (blue-green) as compared with more normal metabolism in other cortical areas (yellow).

Cummings 2004 N Eng J Med

Glukosestoffwechsel im Gehirn Demenzkranker: PET Scans

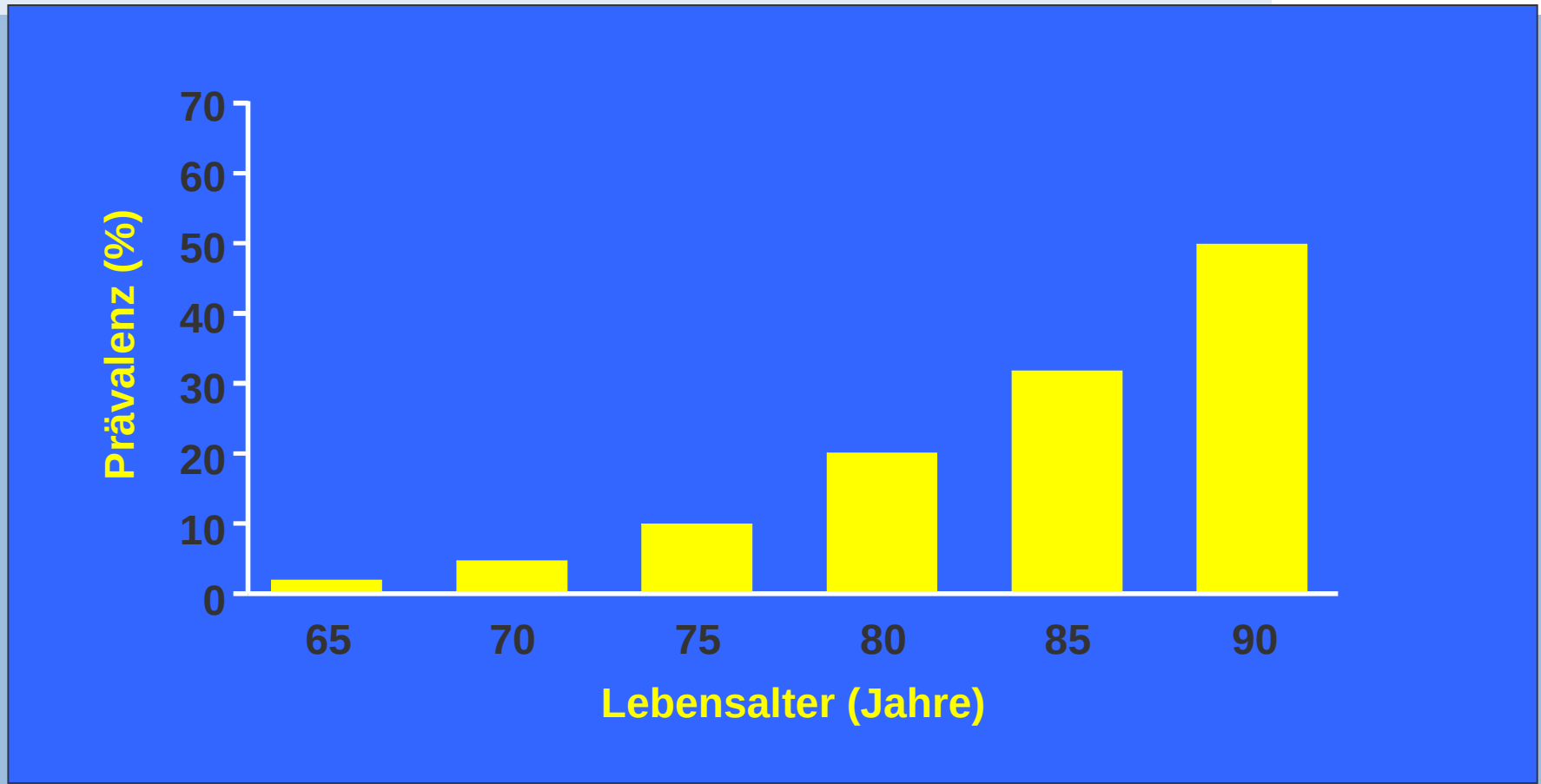




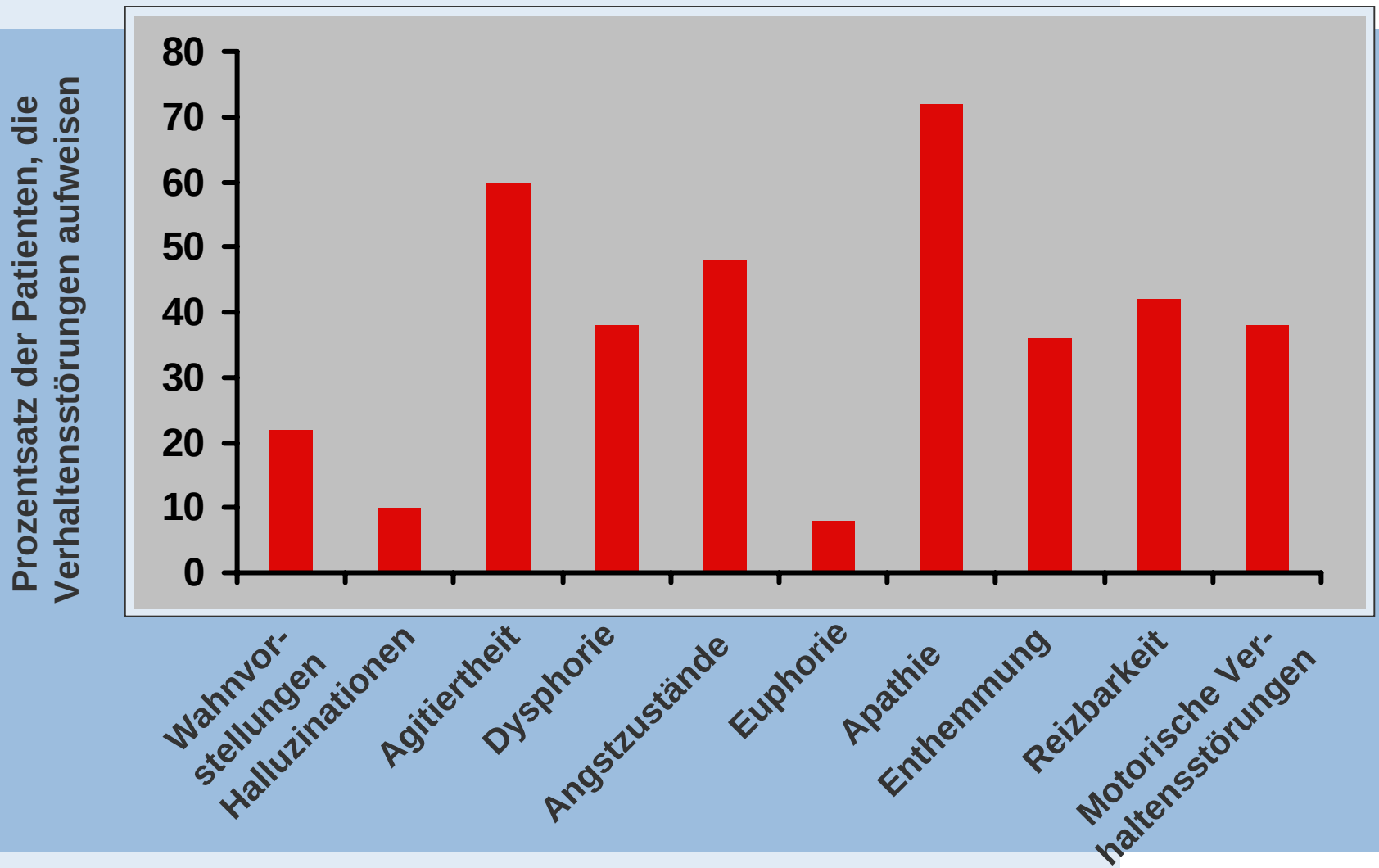
Nordberg (2004) Lancet Neurology

UNIVERSITÄT BERN

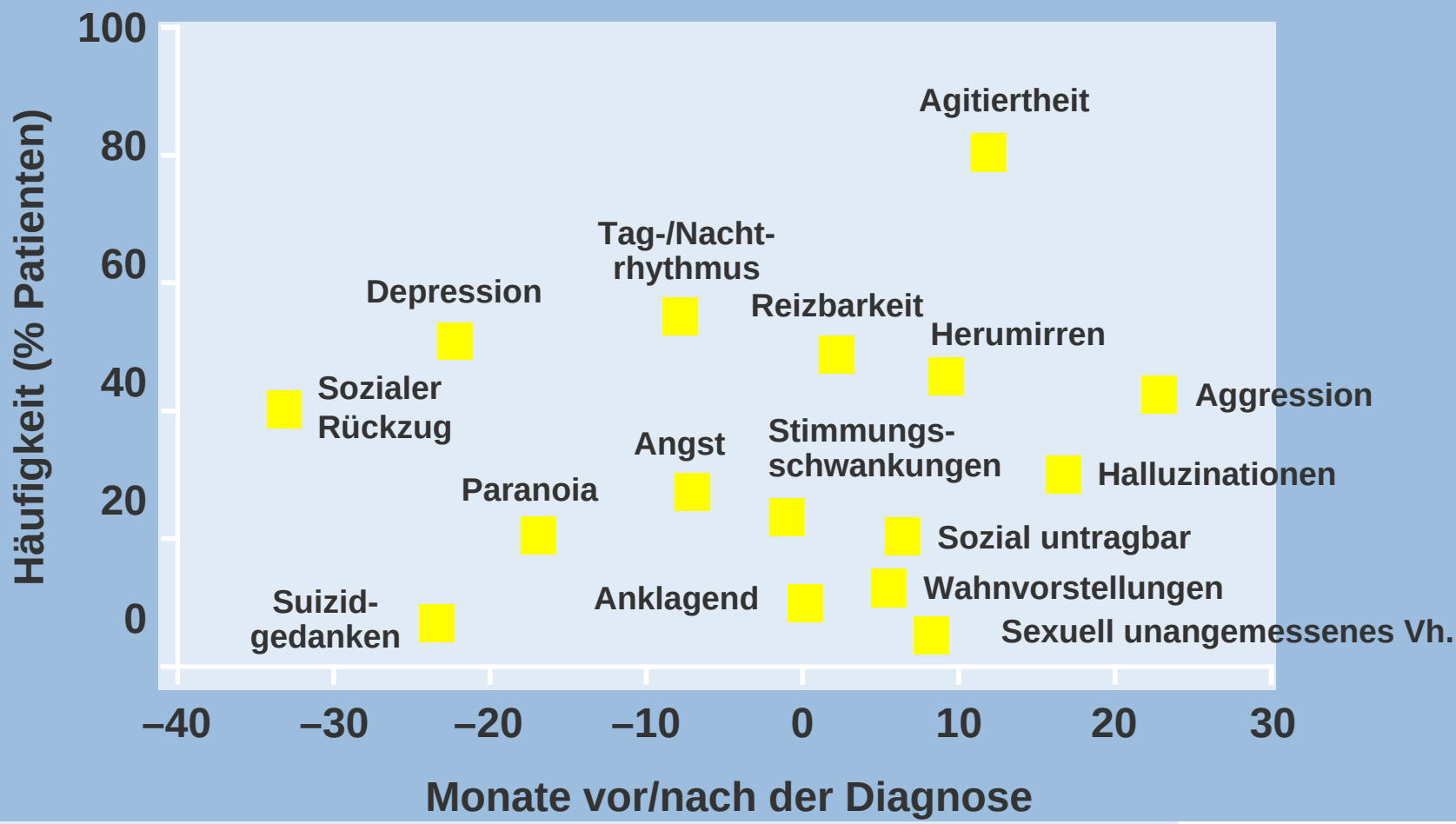
Kumulative Prävalenz der Alzheimer-Demenz



Häufigkeit von Verhaltensstörungen bei AD



Verhaltensstörungen im progredienten Verlauf der AD



Die Bedeutung von Verhaltensauffälligkeiten bei der Alzheimer Demenz (AD)

- Bis zu 80% der AD-Patienten sind davon betroffen
- Häufige Ursache für eine Heimeinweisung
- Mit Krankenhauseinweisungen verbunden
- Führen beim Patient und bei der Bezugsperson zu einem deutlichen Leidensdruck
- Werden mit beträchtlichen finanziellen Kosten in Verbindung gebracht
- Zusammenhang zwischen Verhaltensstörungen und Beeinträchtigungen bei Alltagsaktivitäten (ADL)
- Daher ist bei AD und verwandten Demenzformen ein effektives Verhaltensmanagement wichtig

Verhaltensstörungen treten über das gesamte Spektrum der Demenzerkrankungen hinweg auf

- Alzheimer’sche Krankheit
- Demenz mit Lewy-Körperchen
- Demenz bei Morbus Parkinson
- Vaskuläre Demenz

Pharmakotherapie von AD: Behandlungsziele

- Gegenwärtig zielt die Therapie auf eine Verlangsamung der klinischen Krankheitsprogredienz und auf eine möglichst lange Aufrechterhaltung der funktionellen Autonomie ab
- Stabilisierung der wichtigsten Symptombereiche:
  - Alltagsaktivitäten (activities of daily living / ADL)
  - Verhalten
  - Kognitive Funktionen
- Positiver Einfluss auf die Belastung der Pflegepersonen und auf die Heimunterbringung
- Nachhaltige Langzeitwirksamkeit

Therapieprinzip

Degenerative und vaskuläre Demenzen und ihre Vorstufen werden pharmakologisch gleich behandelt.

Therapiestrategien

Cholinerge Stimulation

Verminderung von oxidativen Stress

Verminderung der Exzitotoxizität

„Nootropika“

–

Antiinflamatorische Therapie

Östrogentherapie

Verminderung von beta-Amyloid / Plaquebildung

Substanzen in der Demenzbehandlung

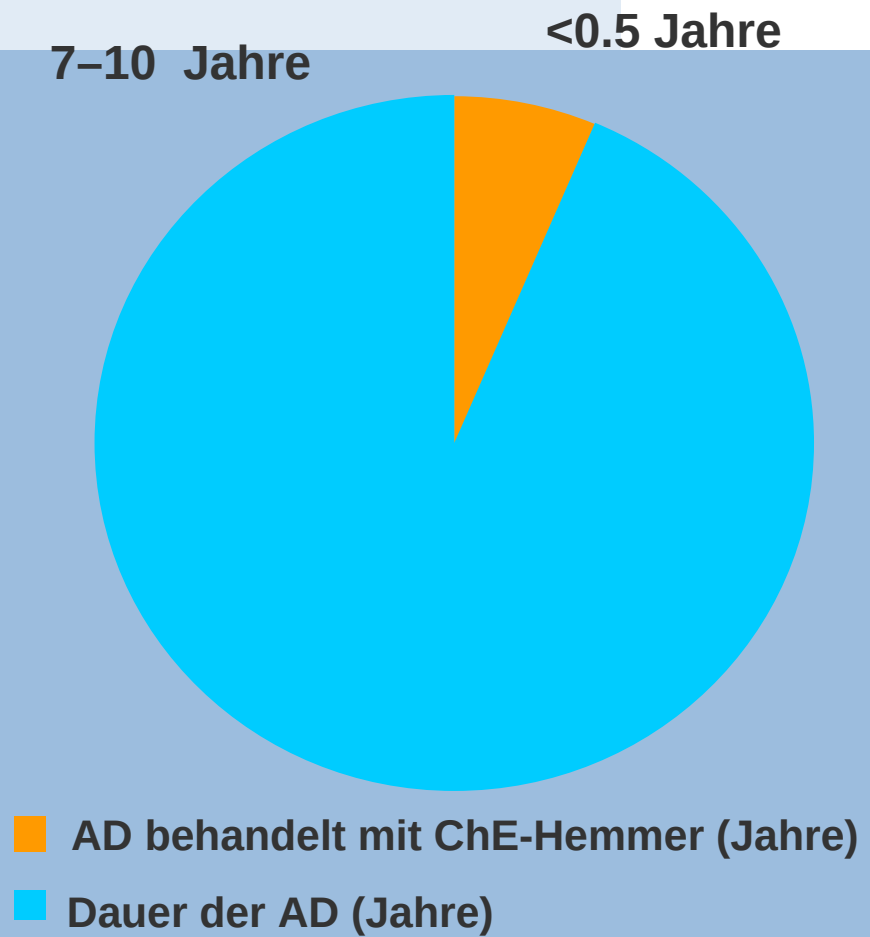
Acetyl-L-carnitine
ACTH4-9 analog
Alpha-tocopherol (Vitamin E)
Aniracetam
Besipiridine
BMY21
Cerebrolysin
Cyclandelate
Cycloserine
DGAVP
Diclofenac
Donepezil
Eptastigmine
Estrogen
Flunarizine
Fluvoxamine
Galantamine
Gingko biloba
Glycosamine
Hydergine
Ibuprofen
Idebenone
Indomethacin
Lecithin
Lu25-109
Memantine
Metrifonate
Milacemide
Naftidrofuryl
Nicergoline
Nicotine
Nimodipine
Oxiracetam
Pentoxifylline
Phosphatidyl serine
Physostigmine-CR
Piracetam
Prednisone
Propentofylline
Pyritonol
Rivastigmine
SB202026
Selegiline
Tacrine
Velnacrine
Vincamine
Xanomeline
Xantinolnicotinate

Therapie der kognitiven Störungen bei Demenzen

1. Acetylcholinesterasehemmer
   Memantine
2. Vitamin E

Ginkgo biloba, Selegelin, nichtsteroidale Antiphlogistika, Statine, L-Carnitin, Dihydroergotoxin

- AD währt durchschnittlich 7–10 Jahre
- Im Allgemeinen werden Patienten nur für kurze Zeit mit Cholinesterase- (ChE-) Hemmern behandelt
  (z. B. <200 Tage in den USA)



Vaskuläre Demenzen

UNIVERSITÄT BERN

Ursachen

- Schlaganfälle
- Mirkoangiopathien (Cholesterin, Bluthochdruck)

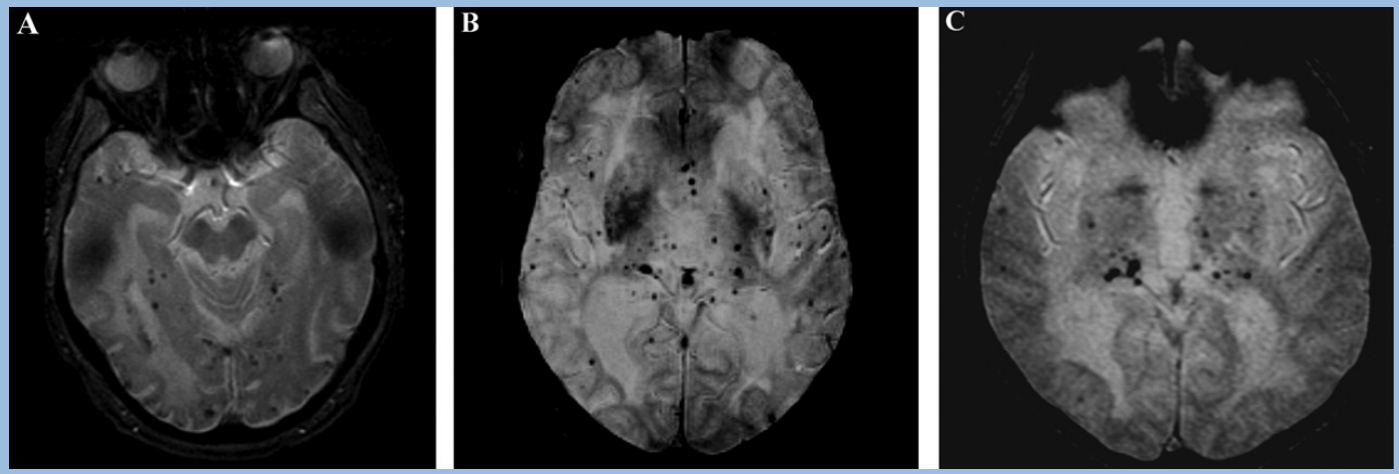
Pathogenese

- Massiver Zelluntergang mit „Dominoeffekt“

Symptome:

- Sprache meist gut erhalten
- Affekt gestört
- Ungleich verteilte Störungen
- Neurologische Ausfälle

Examples of cerebral microhemorrhages in various populations



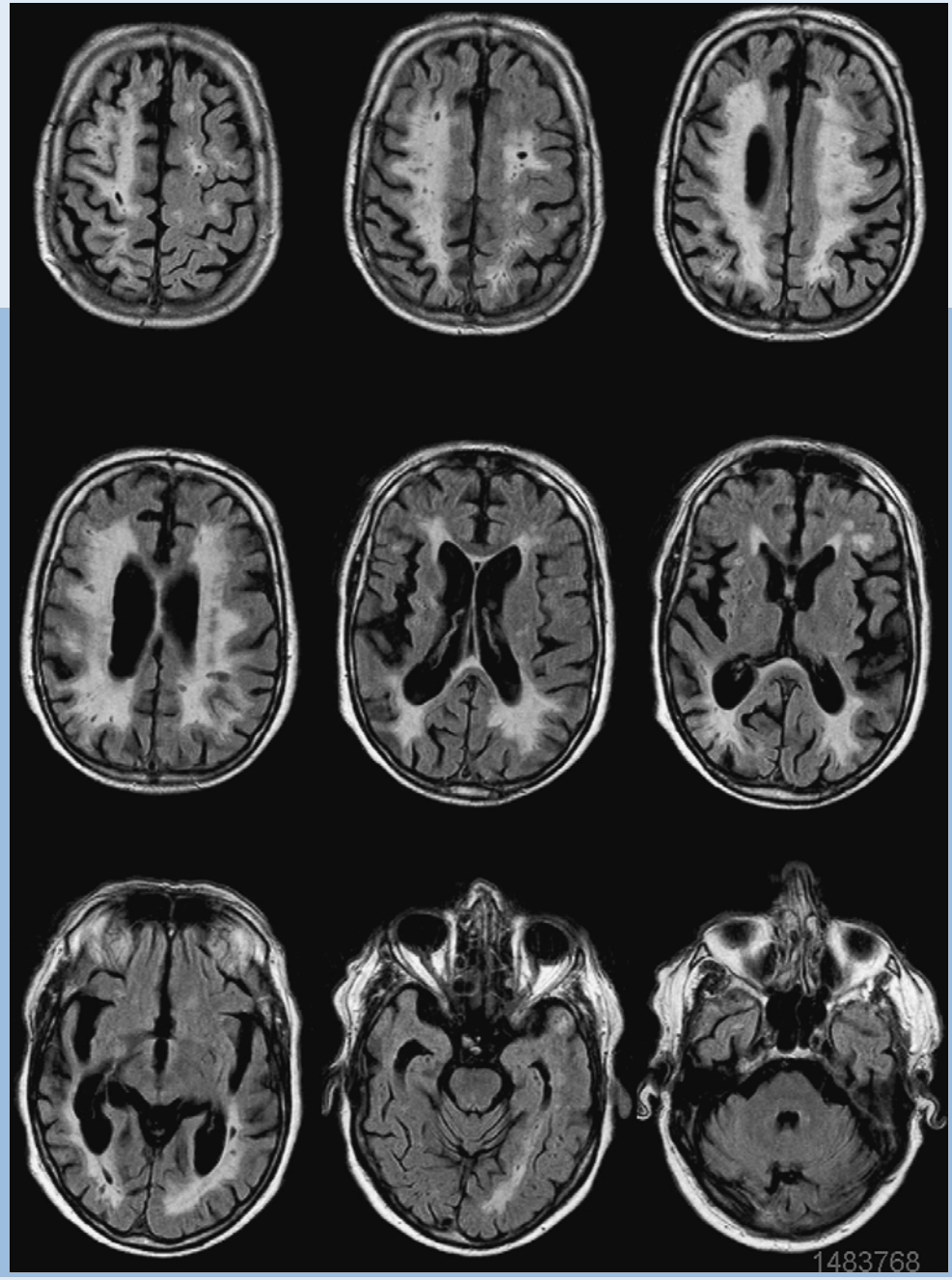
Viswanathan, A. et al. Stroke 2006;37:550-555

Copyright ©2006 American Heart Association

SAE

oder

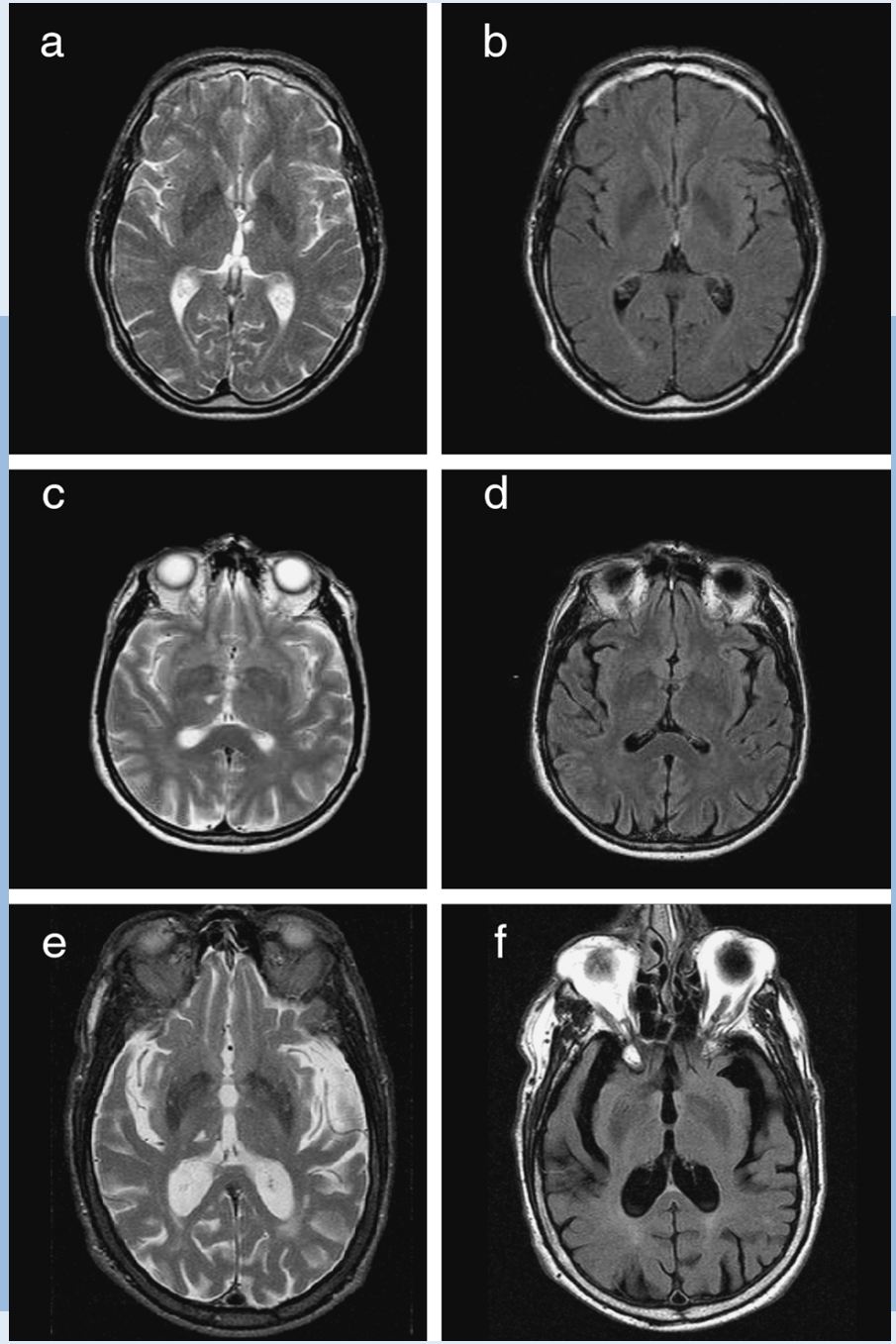
M. Binswanger



Leite et al. 2004

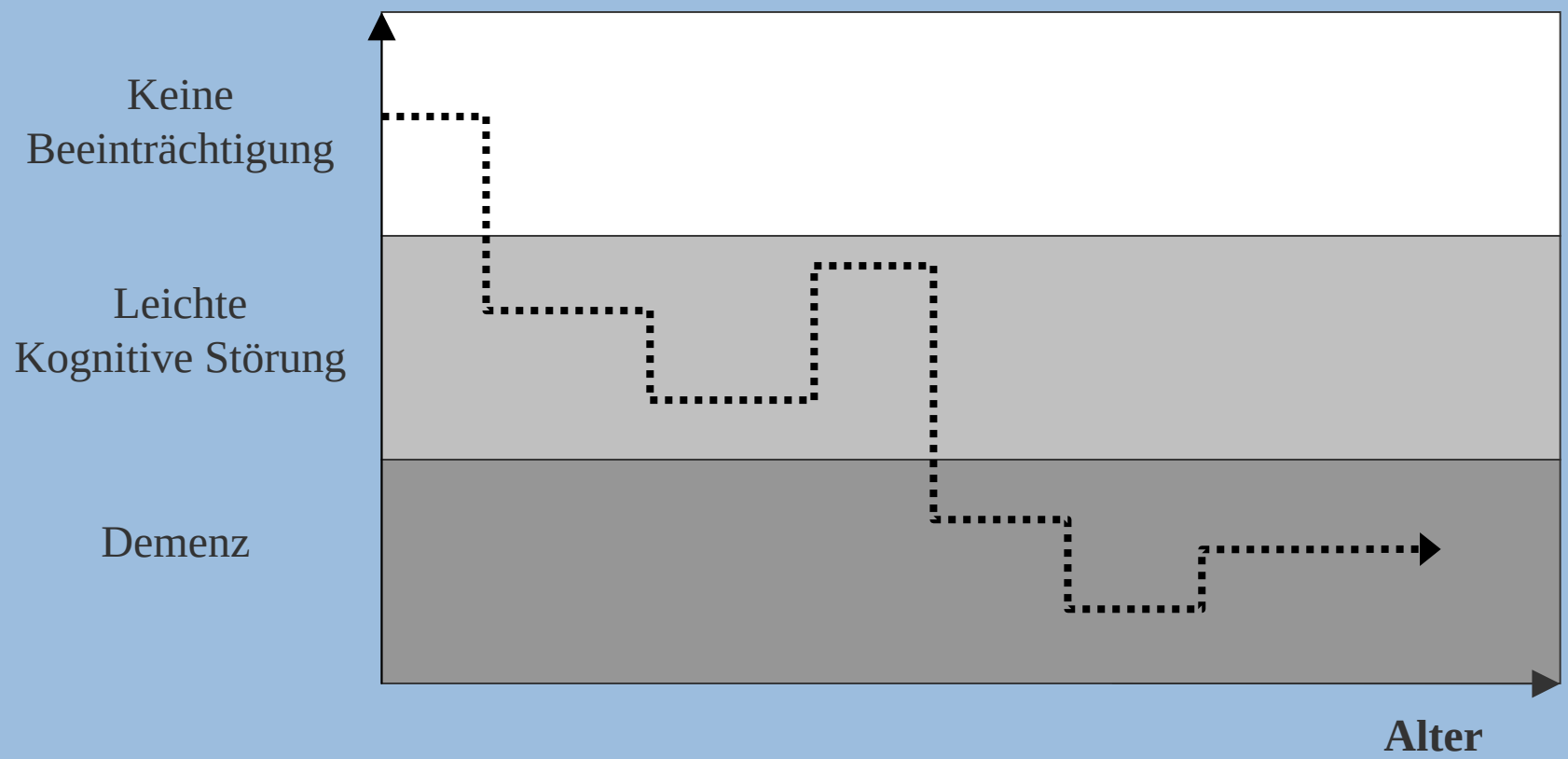
UNIVERSITÄT BERN

Vaskuläre Demenz



Leite et al. 2004

Vaskuläre Demenz

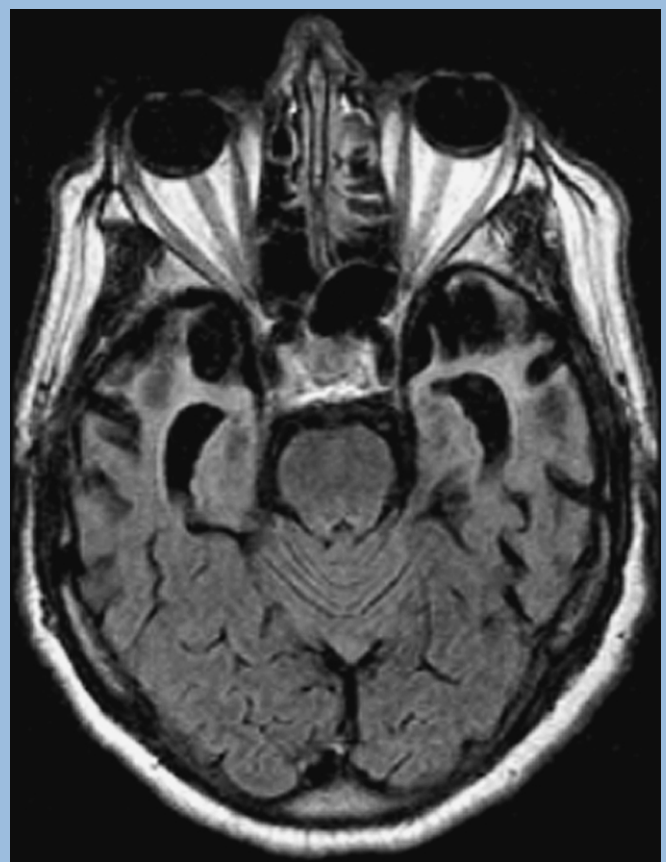


Frontotemporale Demenz – M. Pick

- Langsamer Beginn mit fortschreitendem Abbau
- Emotionale Verflachung
- Vergröbertes Sozialverhalten
- Enthemmung
- Apathie oder Ruhelosigkeit
- Aphasie

UNIVERSITÄT BERN

Frontotemporale Demenz

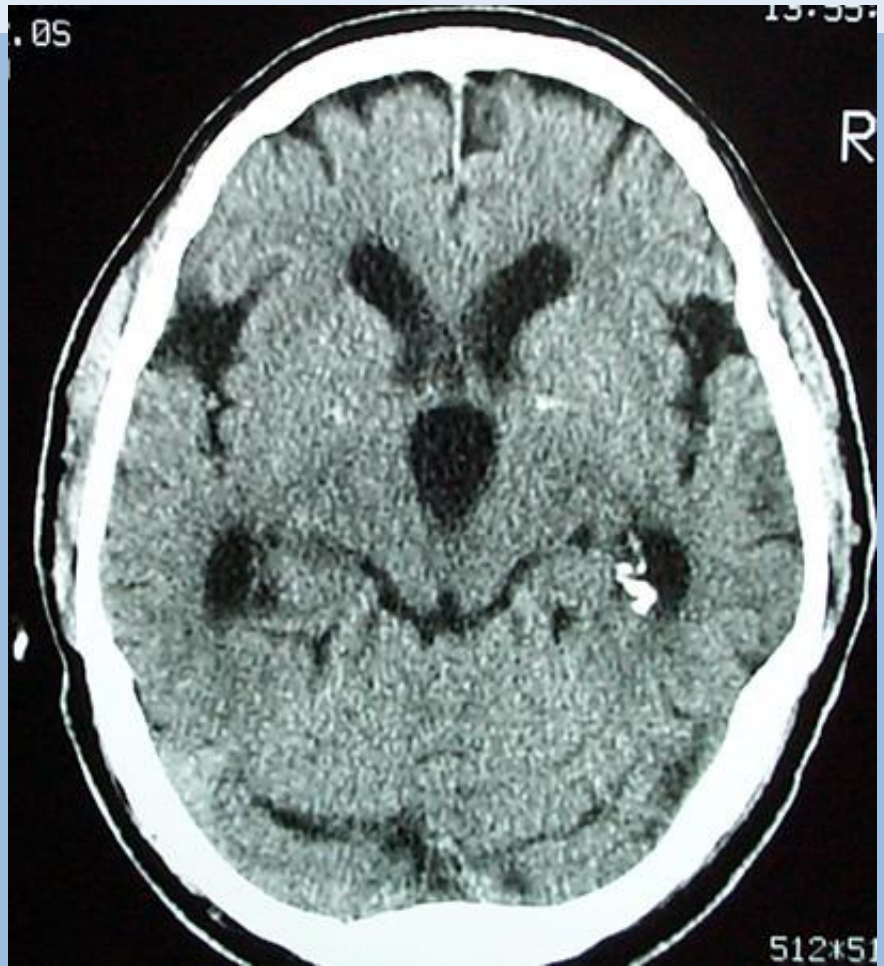


Leite et al. 2004

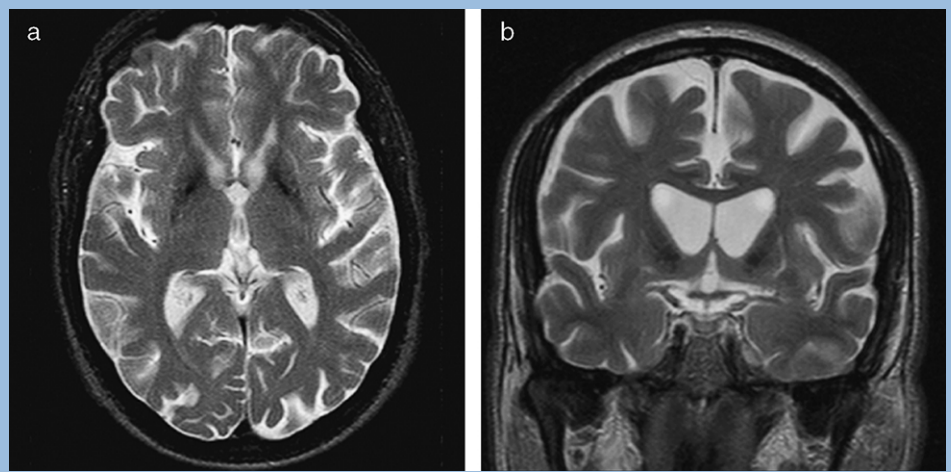
Weitere Demenzformen

- Wernicke-Korsakoff-Syndrom
  Alkoholabhängigkeit
- Parkinsondemenz
- Lewy-Body-Demenz
  paradoxer Neuroleptikaeffekt
- Chorea Huntington Demenz
  v.a. Impulsivität, Bewegungsstörungen
- Creutzfeld-Jakob-Erkrankung
  Rasch progredient, zerebelläre Symptome
- Multisystematrophien

Normaldruckhydrozephalus



Chorea Huntington



Leite et al. 2004

beginnenden Demenz?

↓

Frühdiagnostik

Ziel:

- Diagnosestellung der „Leichten Kognitiven Störung“
- Beruhigung der Nicht-Betroffenen
- Behandlung der Erkrankungen
- Beratung der Demenzkranken

UNIVERSITÄT BERN

Vorgehen in der Demenzdiagnostik

1. Feststellung des Demenzsyndroms
2. Suche nach der Ursache des Demenzsyndroms

Feststellung des Demenzsyndroms

- Befragung durch Psychiater oder Neurologen
- Psychosoziale Untersuchung
- Körperliche Untersuchung
- Neuropsychologische Untersuchung

Screening-Tests:

- Mini-Mental-Status Test (MMST)
- SIDAM Interview
- CERAD-Skalen

The Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease

Suche nach der Ursache des Demenzsyndroms

UNIVERSITÄT BERN

(Fremd-) Anamnese

Psychosoziale Untersuchung

Körperliche Untersuchung

Neuropsychologische Untersuchung

Blut-, Liquoruntersuchung

Genetische Untersuchung

EKG/EEG

CT/MRT

Schlaflabor

PET/SPECT

Demenzscreening

- CERAD
- SIDAM
- MMST
- Uhrentest
- GDS

CERAD

- Screeningverfahren
- Prüft in 4 **separaten** Untertests voneinander unterscheidbare kognitive **Teilleistungen**

  → Erstellung eines *differentialdiagnostisch* hilfreichen Profils; bei Nichtanwendbarkeit eines Untertest können die übrigen dennoch bewertet werden
- Untertests:
  - Verbale Flüssigkeit
  - Boston Naming Test
  - Wortliste (Lernen, Abrufen, Wiedererkennen)
  - Konstruktive Praxie (Zeichnen, Abrufen)

  & Mini-Mental Status

Materialien

- Testvorlagen u. Protokollbögen
- Bleistift / Armbanduhr / Stopuhr
- Durchführungszeit: ca. 20-30 Minuten
- Auswertung: ca. 10 Minuten

CERAD

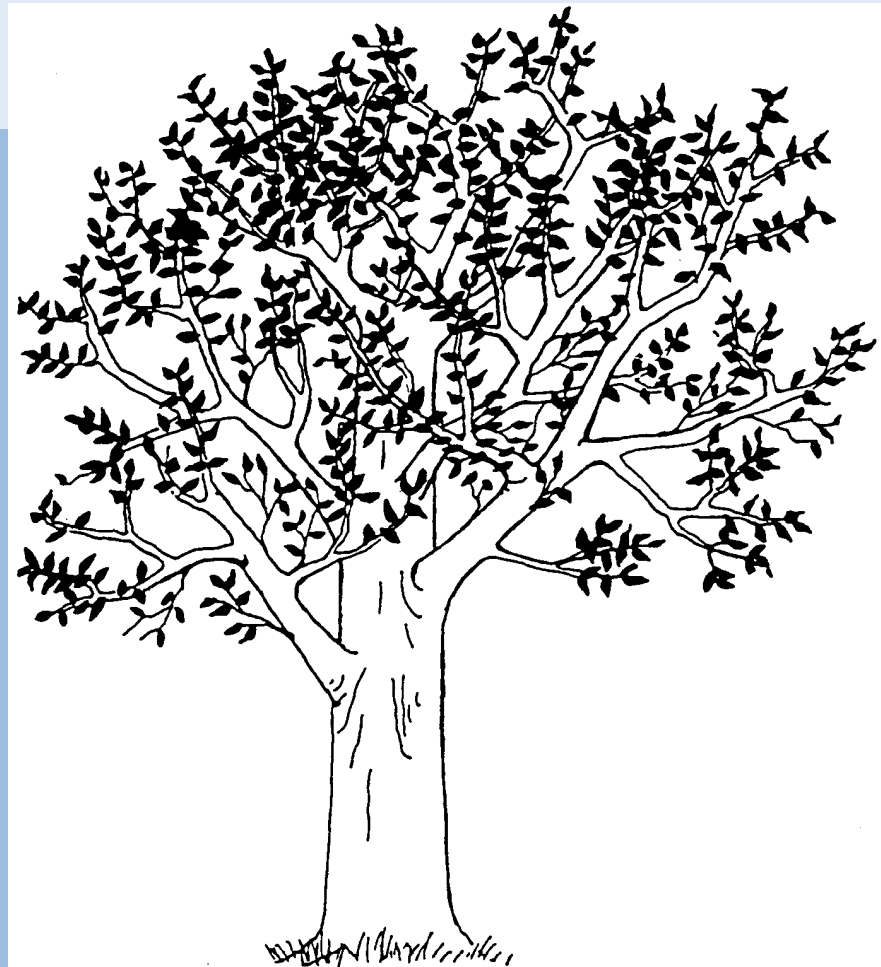
UNIVERSITÄT BERN

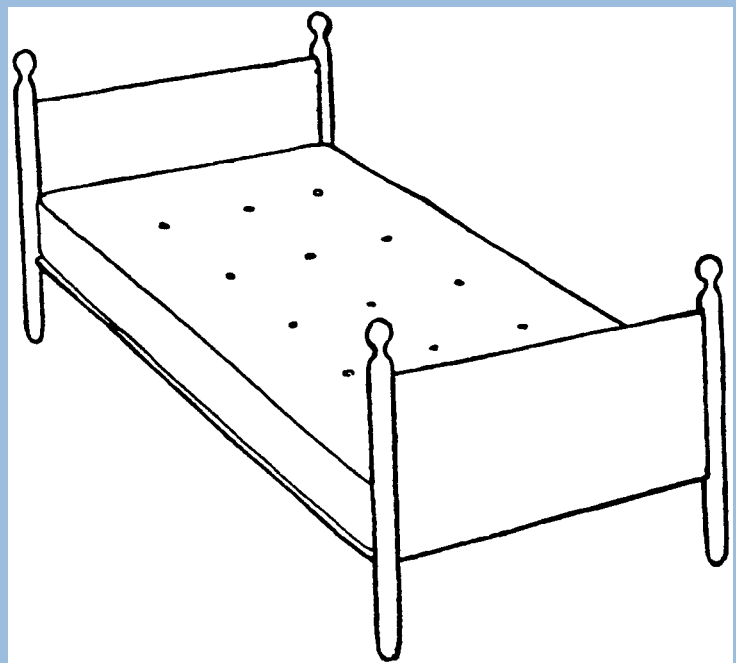
I. Verbale Flüssigkeit: Kategorie Tiere

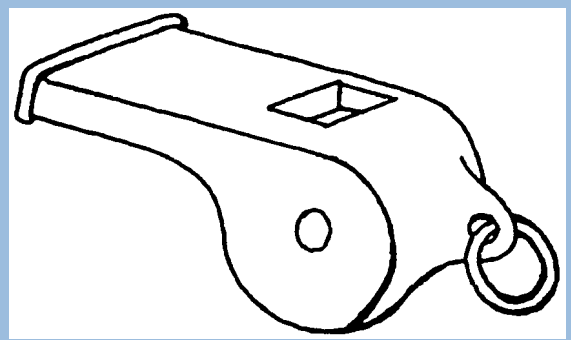
- Aufgabe: in 60 Sekunden möglichst viele Tiere nennen
- Prüft: (semantisches) Wissen, willentliche Suche im Gedächtnis
- Hilfen: Wiederholen der Instruktion wenn 15 Sek. kein Tier genannt wurde, unspezifische Ermunterung („weiter“ etc.)

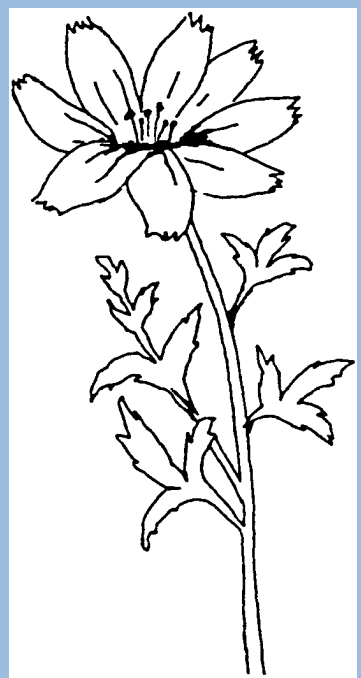
II. Boston Naming Test

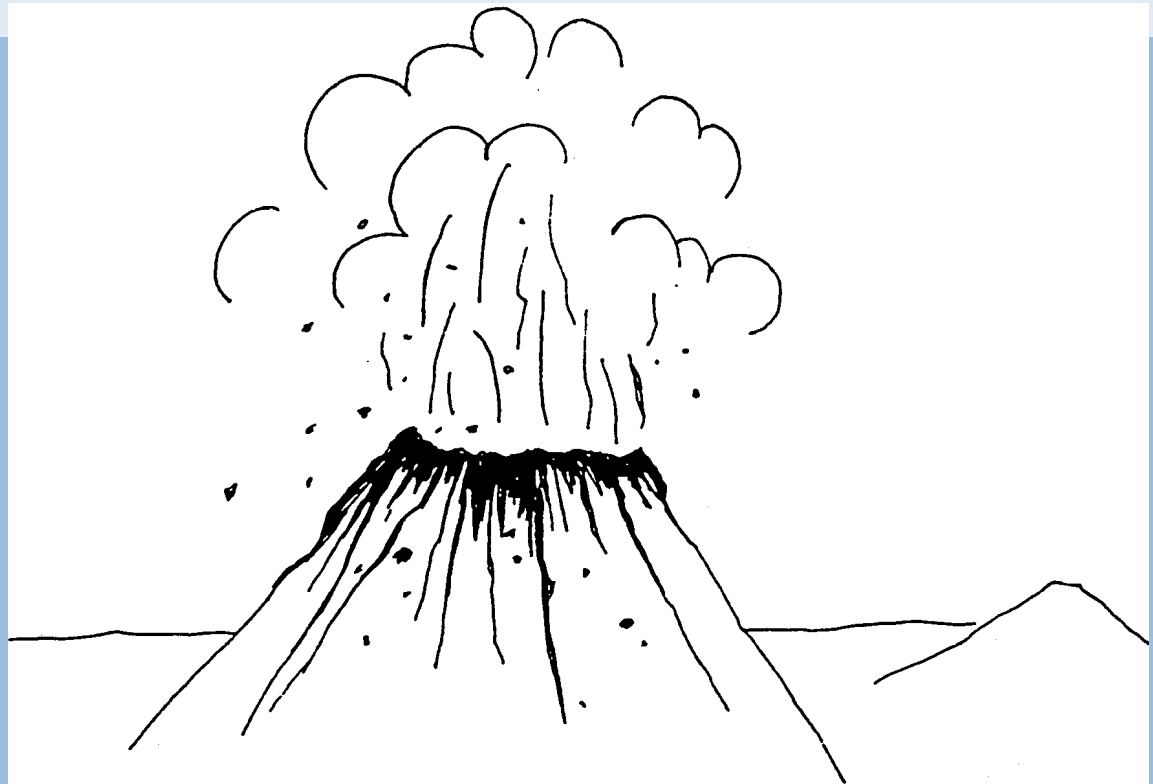
- Aufgabe: 15 gezeichnete Objekte benennen (5 häufige, 5 mittelhäufige, 5 weniger häufige Objekte)
- Prüft: Fähigkeit, Objekte korrekt zu benennen/ Wortfindungsstörungen
- Hilfen: unspezifische Hilfe („gibt es dafür noch einen anderen Namen“ etc.)











CERAD

UNIVERSITÄT BERN

IV. Wortlistenlernen

- Aufgabe: 10 unverbundene Wörter in drei Lerndurchgängen erlernen
- Prüft: Lernfähigkeit/Neugedächtnisbildung für sprachliche Informationen
- Präsentation: schriftlich, etwa 1 Wort alle 2 Sek., lautes Lesen durch Proband, im Ausnahmefall kann der Versuchsleiter vorlesen
- Freie Wiedergabe (max. 90 Sekunden)
- Hilfen: unspezifisch („Fällt Ihnen noch etwas ein?“)

CERAD

V. Konstruktive Praxis

- Aufgabe: Abzeichnen von 4 geometrischen Figuren steigender Komplexität (Kreis, Raute, überlappende Rechtecke, Würfel)

- Prüft: Fähigkeit, räumliche Eindrücke umzusetzen; Handeln in räumlichen Bezügen (Ankleiden, Nahrungsaufnahme etc.)

CERAD

UNIVERSITÄT BERN

VI. Wortliste Abrufen u. Wiedererkennen

- Aufgabe: Freies Erinnern der Wörter der Wortliste; danach: identifizieren der Lernwörter in einer Liste unbekannter Wörter

- Prüft: dauerhafte Behaltensleistung für neu erlernte Informationen sowie die Fähigkeit, Erlerntes aus einer Reihe von Informationen wiederzuerkennen

CERAD

UNIVERSITÄT BERN

VII. Konstruktive Praxis. Freier Abruf

- Prüft: dauerhafte Behaltensleistung für neue figurale Inhalte
- Aufgabe: Zeichnen der Figuren Untertest Konstruktive Praxis aus dem Gedächtnis
- Bewertung nach denselben Kriterien wie Kopie

Auswertung anhand von Normstichproben

Die folgende Tabelle zeigt die Mittelwerte und Standardabweichungen der Frauen auf allen Skalen an, aufgeschlüsselt nach Ausbildungszeit und Alter.

Frauen	≤ 12 Jahre Ausbildung						> 12 Jahre Ausbildung					
	≤69 J.		70-79 J.		≥ 80 J.		≤69 J.		70-79 J.		≥ 80 J.	
Skala	M	SD	M	SD	M	SD	M	SD	M	SD	M	SD
Verbale Flüssigkeit	21.3	5.1	19.6	5.6	19.0	5.7	24.7	5.5	22.9	5.8	19.9	5.7
Boston Naming Test	14.0	1.0	13.4	1.5	13.3	1.4	14.4	0.9	13.9	0.9	13.8	1.1
Mini-Mental Status	29.2	0.9	28.8	1.2	28.2	1.6	29.4	0.9	29.0	1.1	29.1	0.7
Wortliste Gedächtnis	22.6	3.2	21.5	3.1	20.5	3.7	23.3	2.9	21.6	3.2	20.3	3.8
Wortliste Abrufen	7.8	1.8	7.2	1.9	6.5	1.8	8.4	1.5	7.7	1.7	6.6	2.2
Savings Wortliste	89.4	18.5	85.3	18.8	78.9	17.1	92.4	14.9	91.3	15.8	80.5	18.8
Diskriminabilität	97.9	3.9	97.7	4.5	97.3	3.4	98.7	3.1	98.0	3.7	97.9	3.3
Wortliste Intrusionen	0.6	1.2	0.8	1.4	1.1	2.0	0.4	0.8	0.3	0.7	0.4	0.8
Konstruktive Praxis	10.0	1.0	10.1	1.0	9.8	1.1	10.4	0.7	10.3	0.9	10.2	0.9
Konstruktive Praxis Abrufen	8.7	2.0	7.5	2.5	7.0	2.3	9.4	1.7	8.4	2.2	8.2	2.2
Savings Konstruktive Praxis	86.5	18.1	74.1	22.5	71.6	21.5	89.9	15.7	82.3	20.4	79.9	18.3

Mini Mental Status Test (Folstein et al. 1975)

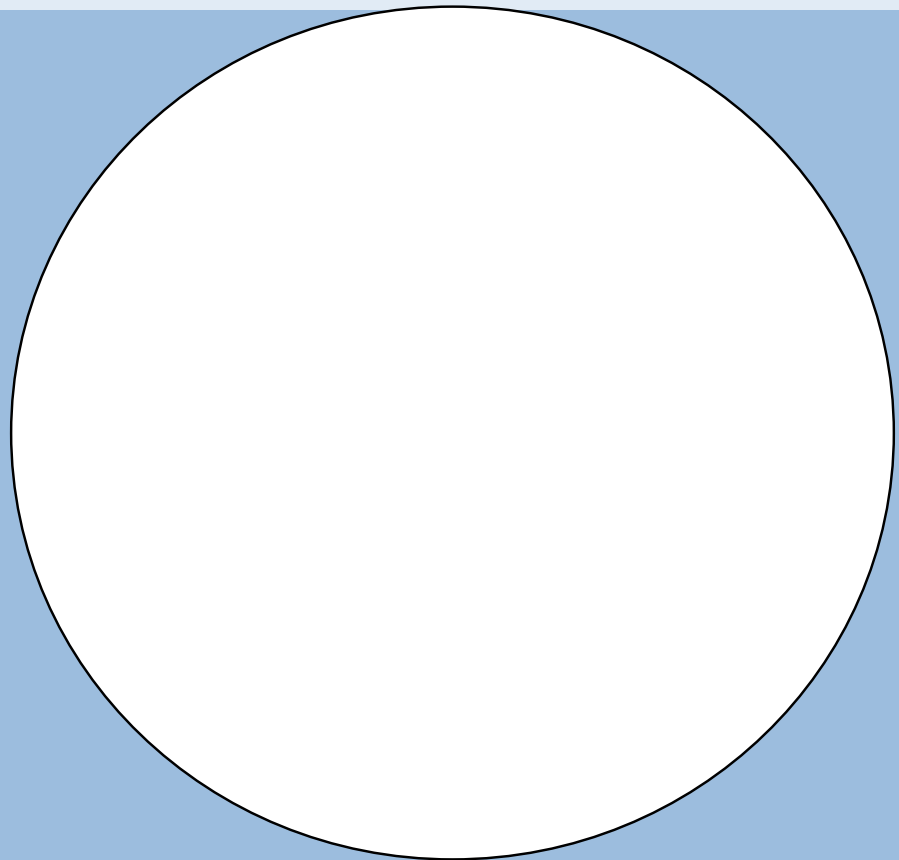
- Globale Beurteilung der kognitiven Leistungen
- Informationen über: Gedächtnis, Sprache, Objekt-Handhabung, räumliche Leistungen
- keine Aussage über formales Denkvermögen
- geringer Zeitbedarf (ca.10Min.)
- Beeinflussung durch
  - Intelligenzgrad
  - Bildungsniveau

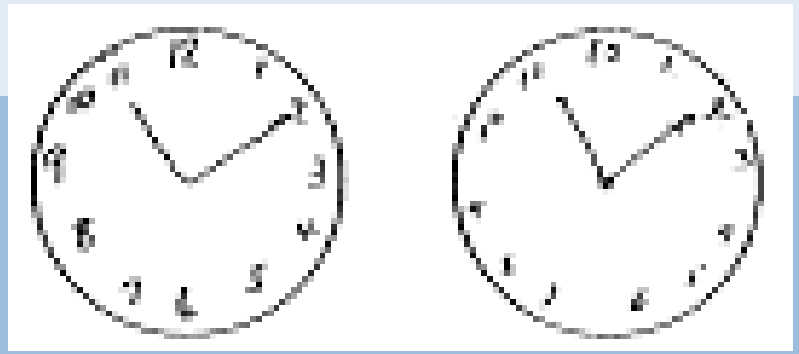
	Maximale Punkte
☆ **Orientierung**	
Zeit (Jahr, Datum, Monat, Wochentag, Jahreszeit)	5
Ort (Stadt, Bundesland, Land, Praxis, Stockwerk)	5
Gedächtnis/Merkfähigkeit	
Begriffe wiederholen (z. B. Auto, Blume, Kerze)	3
Aufmerksamkeit	
100 - 7 = 93 - 7 = 86 - 7 = 79 ... etc.	
oder „R A D I O“ rückwärts buchstabieren	5
Gedächtnis/Erinnerungsfähigkeit	
Begriffe aus 🕐 wiederholen	3
Sprache	
Gegenstände benennen (z. B. Armbanduhr, Stift)	2
Satz nachsprechen „Sie leiht ihm kein Geld mehr.“	1
Exekutiv-Funktionen	
3 Kommandos geben, 3 Handlungen ausführen	3
Schriftliche Anweisung lesen und befolgen lassen	1
Schreiben eines vollständigen Satzes	1
Motorische Funktionen	
Zeichnen zweier sich schneidender Fünfecke	1
	30

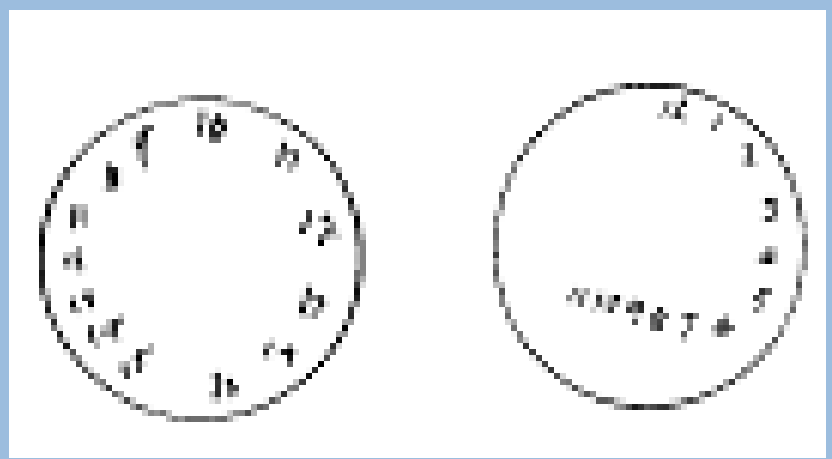
UNIVERSITÄT BERN

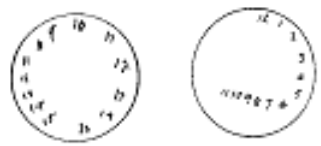
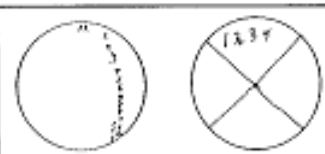
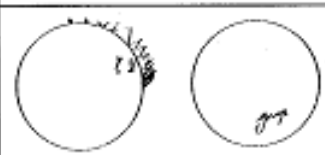
Uhren -Test

- Shulman et al., 1986, 1993
- Sechsstufige Skala zur Grobdiagnostik von Demenzsyndromen
- Kurze, standardisierte Überprüfung visuell-räumlicher Leistungen bzw. temporo-parietaler Funktionen
- Durchführungsdauer rund 2 Minuten







Score	Beschreibung	Beispiele
1	**"perfekt"** • Ziffern 1 - 12 richtig eingezeichnet • Zwei Zeiger, die die richtige Uhrzeit (11:10 Uhr) anzeigen	
2	**leichte visuell-räumliche Fehler** • Abstände zwischen Ziffern nicht gleichmäßig • Ziffern außerhalb des Kreises • Blatt wird gedreht, so daß Ziffern auf dem Kopf stehen • Pat. verwendet Linien ("Speichen") zur Orientierung	
3	**Fehlerhafte Uhrzeit bei erhaltener visuell-räumlicher Darstellung der Uhr** • nur ein Zeiger • "10 nach 11" (o. ä.) als Text hingeschrieben • keine Uhrzeit eingezeichnet	
4	**Mittelgradige visuell-räumliche Desorganisation, so daß ein korrektes Einzeichnen der Uhrzeit unmöglich wird** • unregelmäßige Zwischenräume • Ziffern vergessen • Perserveration: wiederholt den Kreis, Ziffern jenseits der 12 • Rechts-Links-Umkehr (Ziffern gegen den Uhrzeigersinn) • Dysgraphie - keine lesbare Darstellung der Ziffern	
5	**Schwergradige visuell-räumliche Desorganisation** • wie unter (4) beschrieben, aber stärker ausgeprägt	
6	**keinerlei Darstellung einer Uhr** **(cave: Ausschluß Depression / Delir !)** • kein wie auch immer gearteter Versuch, eine Uhr zu zeichnen • keine entfernte Ähnlichkeit mit einer Uhr • Pat. schreibt Wort oder Name	

Global Deterioration Scale (GDS)

1: keine kogn. Störung	> subj + obj. gesund
2: sehr milde k.S.	> verlegt Dinge; Wortfindung
3: milde k.S.	> berufl. Probleme werden Dritten deutlich; Probleme auf Reisen
4: mäßige k.S.	> Probleme b. Finanzen, Einkaufen
5: mäßig schwere k.S.	> Probl. bei d. Kleidung, Körperpflege
6: schwere Einbuße	> a: Probleme beim Anziehen b: “ “ Baden; Angst c: “ “ Toilettengang d: Blaseninkontinenz e: Stuhlinkontinenz
7: sehr schwere Einbuße	> a: aktiver Wortschatz ca 6 Worte b: verständl. Wortsachatz 1 Wort c: Verlust der Fähigkeit zu Gehen d: “ “ “ “ Sitzen e: “ “ “ “ Lächeln f: Stupor und Koma

Neuropsychiatric Inventory

- Flexibler Beobachtungszeitraum (2Wochen)
- Angehörige oder Ärzte oder Pflegepersonal

Neuropsychiatric Inventory

1. Wahnvorstellungen
2. Halluzinationen
3. Erregung/Aggression
4. Depression/Dysphorie
5. Angst
6. Euphorie
7. Apathie
8. Enthemmung
9. Reizbarkeit
10. Abweichendes motorisches Verhalten
11. Schlaf
12. Appetit/Essstörungen

Neuropsychiatric Inventory

- Zwölf Bereiche
- Häufigkeit:
  1. 1. Selten – weniger als einmal pro Woche
  2. 2. Manchmal – etwa einmal pro Woche
  3. 3. Häufig – mehrmals pro Woche, nicht täglich
  4. 4 .Sehr häufig – einmal oder mehrmals pro Tag
- Schweregrad:
  1. 1. Leicht – wenig Belastung für den Patienten
  2. 2. mittel – belastend und störend
  3. 3. schwer – sehr störend und belastend für Patient und Betreuer