

2 Diagnostik

2.1 Klinische Diagnostik

C.-W. Wallesch, H. Förstl

Diagnose

„Demenz“ ist ein Syndrom. Die Diagnose stützt sich auf den Nachweis multipler kognitiver Defizite, die jeweils funktionell und/oder sozial beeinträchtigend sind. Die Klassifizierung nach DSM-IV stützt sich dabei auf den Prototyp der Alzheimer-Demenz (AD) und weist der Gedächtnisstörung eine herausragende Bedeutung zu. Dies ist nicht unproblematisch, da einige Demenzformen in frühen Phasen, in denen bereits eine alltagsrelevante Behinderung besteht, nicht durch eine prominente Gedächtnisstörung charakterisiert sein müssen (z. B. frontotemporale Demenz, Demenz mit Lewy-Körperchen).

Für Hausarzt und Spezialisten besteht der erste diagnostische Schritt im systematischen Sammeln relevanter anamnestischer und klinischer Informationen, der zweite Schritt ist hypothesengeleitet die Weichenstellung zur gezielten psychologischen, internistischen, labortechnischen und bildgebenden Differenzialdiagnostik.

Es stehen grundsätzlich folgende Informationsquellen zur Verfügung:

- Beschwerdeschilderung und Anamnese des Patienten,
- Fremdanamnese,
- neurologische und orientierend-internistische Untersuchung,
- psychiatrische und psychopathologische Untersuchung,
- orientierende Untersuchung kognitiver Funktionen.

2.1.1 Diagnose des Demenzsyndroms

Beschwerdeschilderung und Anamnese des Patienten

Je nach Ausmaß der kognitiven Einschränkung, insbesondere der Gedächtnisstörung, sind die Angaben des Betroffenen über bestehende Beschwerden und die Vorgeschichte nur eingeschränkt oder gar nicht zu verwerten. Schwerer beeinträchtigte Patienten begründen den Arztbesuch häufig mit irrelevanten Beschwerden (oft werden z. B. Probleme der Verdauungsfunktion genannt). Zu Beginn der Erkrankung können die subjektiv erlebten Beeinträchtigungen dazu dienen, die durchgeführten Untersuchungen dem Patienten gegenüber zu begründen und so seine Kooperation (z. B. in der neuropsychologischen Untersuchung) zu sichern. Außerdem können die Angaben von Patienten dazu dienen, subjektiv erlebte Beeinträchtigungen, Belastungen und Ängste in Erfahrung zu bringen.

Fallstricke

Detaillierte Schilderungen mit exakter Beschreibung sowie örtlicher und zeitlicher Einordnung von Versagenssituationen lassen eher an besorgte Gesunde oder das Vorliegen einer Depression als an eine Demenzerkrankung denken.

Patienten, die sich in einer Spezialambulanz vorstellen oder vorgestellt werden, sind vier Gruppen zuzuordnen:

1. Patienten mit degenerativen Demenzen,
2. Patienten mit unterschiedlichen anderen Hirnfunktionsstörungen (z. B. Verwirrtheit, fokalen Hirnerkrankungen, metabolischen und entzündlichen Erkrankungen, alkoholassozierten Störungen, etc.),
3. primär psychisch Kranke (z. B. Depressive),
4. besorgte Gesunde (*worried well*; Nestor u. Hodges 2001).

Ganz anders stellt sich die klinische Situation dar, wenn ein unter Demenz leidender Pflegeheimbewohner wegen einer interkurrenten Komplikation zur stationären Aufnahme kommt und der hinzugezogene Konsiliar die bisher durchgeführte, oft nur rudimentär dokumentierte Diagnostik (z. B. auch zur Risikoabschätzung notwendiger medizinischer Maßnahmen) rekonstruieren und komplettieren muss.

Fremdanamnese

Merke

Gerade zu Beginn einer demenziellen Erkrankung fällt es oft schwer, Beschwerden, emotionalen Status, kognitive Funktionsfähigkeit, Alltags- oder berufliche Leistungen eindeutig einer breiten Norm gegenüber als pathologisch einzuschätzen. Die Fremdanamnese einer Person, die den Patienten lange kennt, ermöglicht den Vergleich bestehender Defizite und Auffälligkeiten mit dem prämorbidem Zustand (der *individuellen Norm*) und eine Einschätzung der Progression über die Zeit.

Die Erhebung der Fremdanamnese sollte in der Regel nicht in Anwesenheit des Betroffenen erfolgen. Patienten, bei denen eine verminderte Störungseinsicht, Akzentuierungen oder Veränderungen der Persönlichkeit im Vordergrund stehen (z. B. bei frontotemporaler Demenz) können die Anamneseerhebung durch Widerspruch erheblich beeinträchtigen. Bei Patienten mit AD stehen zu Beginn der Erkrankung häufig Verzweiflung und Depressivität im Vordergrund, so dass Angehörige im Beisein des Betroffenen dazu neigen, Defizite zu bagatellisieren. Andererseits sollte die Erhebung der Fremdanamnese dem Patienten gegenüber nicht verheimlicht werden. Wir haben gute Erfahrungen mit dem Verweis auf eine feste Routine gemacht („Das

machen wir immer so, die Untersuchungsabläufe bei uns sind darauf abgestimmt.“)

Falls eine Demenzerkrankung vorliegt und eine langfristige Betreuung zu erwarten ist, halten wir es für sinnvoll, auch Ressourcen und Belastungen des betreuenden Angehörigen im Auge zu behalten (z. B. mittels des SF-36 [Bullinger u. Kirchberger 1998]).

Angehörige sollten gezielt nach diagnostisch verwertbaren Veränderungen befragt werden:

- **Veränderungen der Persönlichkeit und der sexuellen und/oder oralen Appetenz** (frontotemporale Demenzen),
- **Veränderungen der Affektivität,**
- **Veränderungen biologischer Rhythmen** (Depression),
- **Veränderungen von Aufmerksamkeitsfunktionen, des Antriebs, der psychomotorischen Geschwindigkeit** (v. a. sog. „subkortikale Demenzen“),
- **Halluzinationen, Wahn,**
- **charakteristische Versagenssituationen:**
 - Ratlosigkeit,
 - einer Orientierungsstörung (Patient verläuft sich in vertrauter Umgebung),
 - Wortfindungsstörungen frequenter Inhaltswörter in laufender Rede,
 - apraktischen Phänomenen (Patientin steht vor dem Herd und weiß nicht weiter).

Nestor u. Hodges (2001) geben eine hilfreiche Checkliste für die Fremdanamnese an (Tab. 2.1).

2.1.2 Differenzialdiagnose

Grundlagen

Häufigere Ursachen einer Demenz sind:

- **neurodegenerative Erkrankungen** (AD, Lewy-Körper-Erkrankung, frontotemporale Demenz, seltener Chorea Huntington),
- **Erkrankungen mit diffusen und multilokulären Hirnschädigungen** (subkortikale vaskuläre Enzephalopathie, Multiinfarktdemenz, symptomatische Demenz bei zerebraler Raumforderung, Hydrozephalus, Vaskulitis, Multipler Sklerose, posttraumatisch)
- **Stoffwechselstörungen** (endokrinologische und Vitaminmangelerkrankungen),
- **Intoxikationsfolgen** (v. a. Alkohol, aber auch Lösungsmittel, Schwermetalle, CO).

Kortikale und subkortikale Demenzen

Für klinische Zwecke ist die Unterscheidung zwischen „kortikalen“ und „subkortikalen“ Demenzen hilfreich, weil sich in der letzteren Gruppe gehäuft Patienten mit symptomatischen und teilweise behandelbaren Demenzen finden. Aus unserer Sicht ist für die Planung der Diagnostik die *Verlangsamung und Antriebsstörung* wie ein *neurologisches Herdzeichen* zu werten, das erweiterte bildgebende- und Labordiagnostik nach sich ziehen muss.

Tabelle 2.1 Checkliste Fremdanamnese (nach Nestor u. Hodges 2001).

Bisheriger Verlauf
Beginn (seit wann bestehen Auffälligkeiten?)
erste Symptome
Verlauf (progredient, schrittweise, statisch)
Kognitive Symptome
Gedächtnis: <ul style="list-style-type: none"> • Arbeitsgedächtnis (Aufmerksamkeitsschwankungen, Konzentrationsstörungen) • episodisches Gedächtnis (Erinnerung an spezifische Ereignisse in näherer und ferner Vergangenheit) • semantisches Gedächtnis (Weltwissen, Wissen um Wortbedeutungen)
Sprache (Wortfindung, Sprachverständnis, Kohärenz von Äußerungen)
visuo-perzeptive und räumliche Funktionen (räumliche Orientierung, Gesichtserkennung)
Rechnen (Umgang mit Geld)
exekutive Funktionen (Planen und Organisieren)
Neuropsychiatrische Symptome
Veränderungen von Persönlichkeit und Verhalten: <ul style="list-style-type: none"> • Disinhibition • Verlust von Empathie, von Interesse an der Familie • Apathie • Stereotypen, ritualistisches Verhalten • Impulsivität, Aggressivität
Stimmung (Depression, Euphorie)
Halluzinationen
Essverhalten
Schlafmuster
sexuelles Verhalten
Alltagsfunktionen
Körperpflege, Kleidung
Haushalt
Einkaufen
Hobbies
Straßenverkehr, Fahren
Arbeit
soziale Teilhabe und Sozialverhalten

Kortikale Demenz. Die AD ist die zahlenmäßig wichtigste kortikale Demenz. Bei dieser Gruppe von Demenzen sind sogenannte höhere (= kortikale) Hirnleistungen wie *deklaratives Gedächtnis, Sprache, Handeln, visuo-spatiale Leistungen* beeinträchtigt. Defizite von subkortikalen Basisfunktionen, wie Antrieb, Aufmerksamkeit, psychomotorische Geschwindigkeit stehen im Hintergrund.

Subkortikale Demenz. Den Prototyp der subkortikalen Demenzen stellt, wegen der Erstbeschreibung durch Albert et al. (1974), die Kognitionsstörung bei der progressiven supranukleären Parese (auch: Steele-Richardson-Olszewski-Syndrom) dar. Hier stehen *Antriebsstörung und psychomotorische Verlangsamung* im Vordergrund. Der griffige Terminus „subkortikale Demenz“ hat sich behaupten können, auch wenn viele Patienten, die dem Syndrom zugeordnet werden, keine schwerpunktmäßige Läsion oder Funktionsstörung in subkortikalen Kerngebieten aufweisen.

Die Unterscheidung zwischen kortikalen und subkortikalen Demenzen wird dann verwirrend, wenn die fokal beginnenden frontotemporalen Degenerationen betrachtet werden, welche sich vor allem durch „subkortikale“ Symptome auszeichnen, obgleich die neuroanatomischen Veränderungen vorwiegend neokortikal nachzuweisen sind. Dies ist in den engen funktionellen Beziehungen zwischen Präfrontalkortex und Basalganglien sowie den cholinergen

und aminergen Kerngebieten im aufsteigenden retikulären Aktivierungssystem begründet. Eine pragmatische *klinische Unterscheidung* kann sich auch auf die *Art der Gedächtnisstörung* stützen. So steht bei der AD die Störung des deklarativen Lernapparats und daraus resultierend eine anterograde Amnesie im Vordergrund, bei fronto/subkortikalen Störungen hingegen eine Abrufstörung von Gedächtnisinhalten (*forgetting to remember*; Abb. 2.1).

Differenzialdiagnose, Bedeutung und Vorgehen

Aus therapeutischen Gründen ist die *möglichst frühe Diagnose* von Erkrankungen, die zu einer Demenz führen, notwendig. Die Prävalenz reversibler Demenzen in neurologischen Untersuchungsstichproben wird auf 20% geschätzt, jedoch bei nur 1% bilden sich die Symptome unter gezielter Behandlung weitgehend zurück (z. B. Waalestra et al. 1997).

Sieht man von den seltenen Ausnahmen demenzieller Erkrankungen mit prägnanter Anamnese (z. B. CO-Vergiftung), prägnanter klinischer Symptomatik (z. B. Hirntumoren), pathognostischen Laborbefunden (z. B. Hypothyreose) oder zuverlässiger Familienanamnese (z. B. CADASIL) ab, müssen zahlreiche anamnestiche, klinische und apparative Befunde in die differenzialdiagnostischen Überlegungen integriert werden.

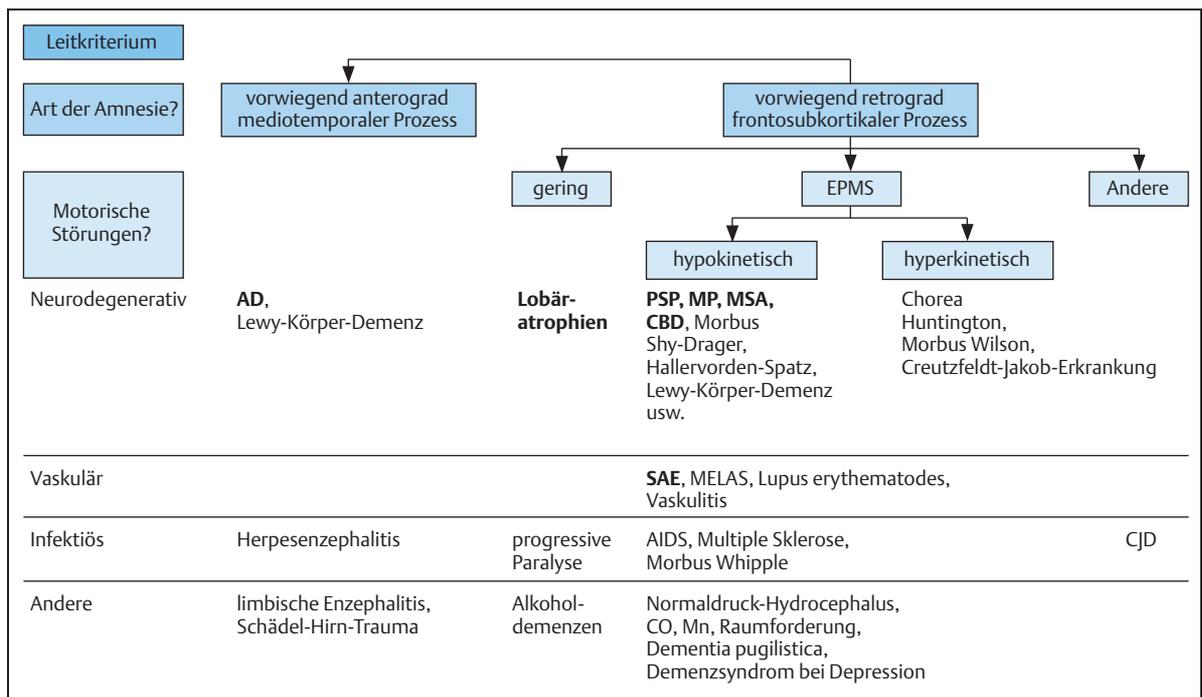


Abb. 2.1 Einfache Leitlinien zur Differenzialdiagnose der Demenzen anhand klinischer Befunde (aus: Beyreuther K, Einhüpl K, Förstl H, Kurz A, Hrsg. Demenzen. Stuttgart: Thieme; 2002; modifiziert nach Förstl u. Einhüpl 2002).

PSP = Progressive Supranukleäre Parese

SAE = Subkortikale arteriosklerotische Enzephalopathie

MP = Morbus Parkinson

CBD = Corticobasale Degeneration

MSA = Multisystem-Atrophie

Neurologische Untersuchung

Die körperliche neurologische Untersuchung ergibt in frühen Stadien der AD einen unauffälligen Befund, während sich bei der Demenz mit Lewy-Körperchen sowie bei Systematrophien (z. B. Steele-Richardson-Olszweski-Syndrom) häufig *extrapyramidale Symptome des Parkinson-Syndroms* und bei frontotemporaler Demenz gelegentlich *frontale Primitivreflexe* (Nachgreifen, enthemmtes Saugen und Beißen) oder *Utilisationsverhalten* (zwanghaftes Manipulieren) sowie psychopathologische Zeichen eines *Frontalhirnsyndroms* zeigen (Tab. 2.2). (*Schreck-Myoklonien* weisen auf die Creutzfeldt-Jakob-Erkrankung sowie auf posthypoxische Zustände (Lance-Adams-Syndrom) hin. An dieser Stelle sei daran erinnert, dass die progressive Paralyse als Spätmanifestation einer initial inadäquat behandelten Lues mit bunter (die Argyll-Robertson-Pupille ist pathognostisch für die Tabes, nicht für die Paralyse!) oder auch fehlender neurologischer Symptomatik weiterhin vorkommt.

Fallstricke

Bei der neurologischen Untersuchung älterer Menschen ist zu berücksichtigen, dass einige von der Norm abweichende Befunde differenzialdiagnostisch nur eingeschränkt verwertbar sind: z. B. Konvergenzparese, vertikale Blickparese (nach oben), Atrophien kleiner Handmuskeln, ASR-Verlust, positiver Palmomentarreflex, Pallhypästhesie (Wolfson u. Katzman 1991).

Orientierende internistische Untersuchung

Nur wenige zu Demenz führende Erkrankungen weisen charakteristische internistische Befunde auf. Hierzu gehören:

- **vaskuläre Demenz** (Hypertonus, Diabetes, laborchemische Risikofaktoren),
- **Vitaminmangelerkrankungen** (v. a. B12: megalozytäre Anämie, atrophische Gastritis),
- **Morbus Wilson** (Leberzirrhose, Kayser-Fleischer-Cornealring).

Sofern allerdings *rezidivierende Verwirrheitszustände* oder eine *fluktuierende psychopathologische Symptomatik* das Bild dominieren, wird die Palette internistischer Differenzialdiagnosen deutlich breiter (Tab. 2.3). Gerade bei alten Patienten wirken häufig mehrere Faktoren zusammen (z. B. Exsikkose, Harnwegsinfekt, Medikamente).

Psychopathologische Untersuchung

Zusätzliche psychische Störungen neben den kognitiven Defiziten sind bei demenziellen Erkrankungen häufig und können zu Beginn im Vordergrund stehen (vor allem dann, wenn keine gezielte Prüfung der kognitiven Leistungen erfolgt!). Dabei handelt es sich vor allem um *Persönlich-*

keitsakzentuierungen und *-änderungen, affektive Störungen*, um *Wahn* und *Halluzinationen*.

Beschreibungsebenen, die bei der psychopathologischen Befunderhebung berücksichtigt werden sollten sind:

- Kleidung und Auftreten,
- Stimmung,
- Affekt,
- Kommunikation,
- Wahrnehmungsstörungen (i. S. von Illusionen und Halluzinationen),
- Wahn,
- Prozesse und Inhalte von Gedanken,
- Antrieb, psychomotorische Geschwindigkeit (Apathie),
- Agitiertheit,
- Persönlichkeitsakzentuierung/Wesensänderung (Cummings u. Chung 2001).

Dem Erfahrenen wird eine Beschreibung und Bewertung der Psychopathologie leicht fallen. Für den weniger Versierten sowie zur Befund- und Verlaufsdocumentation sind *standardisierte Verfahren zur psychopathologischen Diagnostik* hilfreich. Hier kommen z. B. das Neuropsychiatric Inventory (Cummings et al. 1994) oder die BEHAVE-AD aus den Reisberg-Skalen (Reisberg et al. 1987) in Betracht.

Typische Befunde bei den verschiedenen Demenzen

Nach Cummings u. Chung (2001) weisen 86% der Patienten mit AD Störungen des Verhaltens und der Wahrnehmung auf, und zwar mit absteigender Häufigkeit Apathie, Agitiertheit, Angst, Reizbarkeit, Dysphorie, Disinhibition, Wahn, häufig mit paranoider Tönung (Rubin 1992). Einige Beschwerdeangaben sind nahezu pathognostisch: Reduzierende Phänomene (*reduktive Paramnesie* und *Capgras-Verkennung*) sind bei AD häufig, ansonsten ausgesprochen rar.

- Als *reduktive Paramnesie* bezeichnet man die Überzeugung des Patienten, sich in einer Doppelgänger-Umgebung des aktuellen Ortes zu befinden, meist in der Nähe des Wohnortes.
- Das *Capgras-Syndrom* ist durch die Überzeugung gekennzeichnet, dass Personen der Umgebung durch Doppelgänger mit üblen Absichten ersetzt werden. Zugrunde liegt eine dissoziierende Schädigung von Strukturen des basalen Temporallappens, die die faktische Identifizierung erlauben, jedoch zu Fehlern in der emotionalen Konnotation führen.

Visuelle Agnosie und *Prosopagnosie* (Störung des Erkennens von Gesichtern – „Der Mann, der seine Frau mit einem Hut verwechselte“) kommen bei AD, bei der posterioren kortikalen Atrophie und bei der Creutzfeldt-Jakob-Erkrankung mit okzipitalem Krankheitsbeginn vor, sind ansonsten jedoch sehr selten. Wir haben z. B. einmal einen atypischen Fall einer SSPE gesehen, bei dem über Jahre eine visuelle Agnosie im Vordergrund stand. *Szenische Halluzinationen*, die wegen nur geringer Gedächtnisstörung erinnert und daher konsistent wiedergegeben wer-

Tabelle 2.2 Differenzialdiagnostische Hinweise auf die Ursache einer Demenz in der neurologischen Untersuchung (Auswahl).

Neurologischer Befund	Alzheimer-Demenz (AD)	Kortikobasale Degeneration (CBD) Parkinson-Demenz (PD)	Frontotemporale Degeneration (FTD)	Andere Systemdegenerationen	Subkortikale arteriosklerot. Enzephalopathie (SAE) Multiinfarkt-Demenz (MID)	Andere Ursachen
Akinese	(+)	+ bis +++		PSP	++ bis +	M. Wilson, posttraumatisch
Asterixis (neg. Myoklonus)						metab. Enzephalopathien
Ataxie				MSA-zerebellär, CBD		M. Wilson, posttraumatisch, Leukodystrophie
Augenbewegungsstörungen				PSP (vertikale Blickparese), Chorea Huntington (Sakkadenstörung)	-/(+)	Ed, Neuroloues (Argyll Robertson-Pupille)
Desintegrationszeichen (Nachgreifen, Gegenhalten, Utilisation)	(+)	+	+++	CBD	+ bis (+)	frontale RF
Dysarthrie	(+)	+	(+)	ALS und andere	++ bis +	Ed, posttraumatisch
Gangstörung/posturale Störung		(+) bis +	+	MSA, PSP, Chorea Huntington	+++ bis +	NDH, frontale RF
Hyperkinesen				Chorea Huntington, CBD (<i>anarchic hand</i>)		M. Wilson (Dystonie)
Myoklonie	(+)		(+)	CBD		posthypoxisch (Lance-Adams-Syndrom), CJD
Polyneuropathie						endokrin, metabolisch, nutritiv-toxisch, Leukodystrophie
Spastik, gesteigerte Muskel-eigenreflexe, Babinski-Zeichen, etc.	(+)			ALS, MSA	+ bis +++	Ed, zerebrale RF, Leukodystrophie, posttraumatisch
Zwangslachen, -weinen			(+)	ALS	++ bis +++	Läsionen im oberen Hirnstamm/Mittelhirn

AD = Alzheimer Demenz, ALS = amyotrophe Lateralsklerose, CBD = kortikobasale Degeneration, CJD = Creutzfeld-Jakob-Erkrankung, DLB = Demenz mit Lewy-Körperchen, Ed = Enzephalomyelitis disseminata, FTD = frontotemporale Degeneration, MID = Multiinfarkt-Demenz, MSA = Multisystematrophie, NDH = Normaldruckhydrozephalus, PD = Parkinson-Demenz, PSP = progressive supranukleäre Parese, RF = Raumforderung, SAE = subkortikale arteriosklerotische Enzephalopathie

Tabelle 2.3 Internistische, metabolische und toxische Ursachen von Verwirrheitszuständen.

Ursache	Beispiele
Medikamente und Intoxikationen	Aminophyllin, Antiarrhythmika, Antibiotika (v. a. Penicilline), Anticholinergika, Antihypertonika (v. a. Methyldopa, Clonidin), Antiparkinsonmittel, Cimetidin, Kortikosteroide, Digitalisalkaloide, Indomethazin, Interferone, Lithium, Ranitidin, Salizylate, Sedativa, Wismutsalze, Zytostatika, Alkohol, Drogen
Entzugssyndrom	Alkohol, Sedativa, Hypnotika
Metabolische Enzephalopathien	<ul style="list-style-type: none"> • Hypoxie, Hypoglykämie, hepatische, pankreatische, pulmonale und renale Insuffizienz, Porphyrrie • Avitaminosen (B12, Folat, Nikotinsäure, Thiamin) • Endokrinopathien (Hyper-, Hypothyreose, Hashimoto-Thyreoiditis, Hyper-/Hypoparathyreoidismus), Hypopituitarismus, M. Addison, M. Cushing, Karzinoid • Störungen des Elektrolyt-, Säure-Basen- und Wasserhaushalts (Exsikkose)
Infektionen	<ul style="list-style-type: none"> • intrakraniell (hierunter auch AIDS und M. Whipple) • systemisch (akutes rheumatisches Fieber, Bruzellose, Diphtherie, Mononukleose, Influenza, Legionellose, Malaria, Mumps, Psittakose, Typhus) • Bakteriämie, Sepsis, Pneumonie, Endokarditis
Kollagenosen, Vaskulitiden, granulomatoöse Entzündungen	v. a. systemischer Lupus erythematodes, Sarkoidose
paraneoplastisch	
physikalisch	Hitze, Kälte, Bestrahlung, Elektrotrauma

den können, finden sich vor allem bei einer Demenz mit Lewy-Körperchen bzw. bei fortgeschrittenem Morbus Parkinson.

Bei frontotemporalen Demenzen stehen Störungen des Verhaltens wie *Enthemmung, Verwahrlosung, inadäquates Sozialverhalten* bereits früh im Vordergrund. Die Einsicht ist vermindert, was bereits früh zu einer erheblichen Belastung der Umgebung und der Angehörigen führt. Bei der subkortikalen vaskulären Leukenzephalopathie stehen *Akzentuierungen und Veränderungen der Persönlichkeit, Depressivität, Apathie* sowie *Affektlabilität* und *-inkontinenz* häufig bereits früh im Vordergrund der Symptomatik.

Die psychiatrische Untersuchung im Rahmen der Erstdiagnostik ist auch deshalb notwendig, weil eine Reihe psychischer Erkrankungen und Störungen Symptome einer Demenz imitieren können bzw. auf Verhaltensebene zu ähnlichen Auswirkungen führen. Depressionen, gerade im Alter, können ohne Affektäußerungen und ohne offensichtliche Störung der biologischen Rhythmen verlaufen und präsentieren sich häufig mit Verlust an Antrieb und Vitalität als „subkortikale Demenz“.

Nicht selten werden ausschließlich hausärztlich behandelte Demenzpatienten erstmals dem Neurologen oder Psychiater vorgestellt, wenn ein Verwirrheitszustand auftritt. Zwar disponieren demenzielle Erkrankungen zu Verwirr-

heitszuständen, sie stellen aber nur ein akzessorisches Symptom dar.

Störungen der Aufmerksamkeit und Vigilanz („*Bewusstseinsstörungen*“) allein, mit zumindest intermittierender Wiedererlangung von Bewusstseinsklarheit und dann bestehender kognitiver Funktionsfähigkeit verlangen intensive internistische und neurologische Diagnostik zur Klärung der Ursache des akuten organischen Psychosyndroms (Tab. 2.3).

Untersuchung kognitiver Funktionen

Die Frühdiagnose und frühe Differenzialdiagnose demenzieller Erkrankungen erfordern eine *qualifizierte neuropsychologische Untersuchung*. Allgemeinärzte und Neurologen benötigen Screeningverfahren, um eine neuropsychologische Untersuchung zu indizieren und um den Verlauf der Erkrankung zu verfolgen. Abb. 2.2 zeigt ein allgemeines Schema zur Syndromdiagnose kognitiver Störungen.

Im Verdachtsfall sollten *kognitive Screeningverfahren* eingesetzt werden (Petersen et al. 2001). Sie sollten jedoch nur von klinisch erfahrenen Untersuchern angewendet werden. Besonders sensitiv, wenn auch etwas zeitaufwändiger als z. B. die *Mini Mental State Examination* (MMSE; 5–10 min; Folstein et al. 1975) ist der CERAD (*Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease*; 30 min;

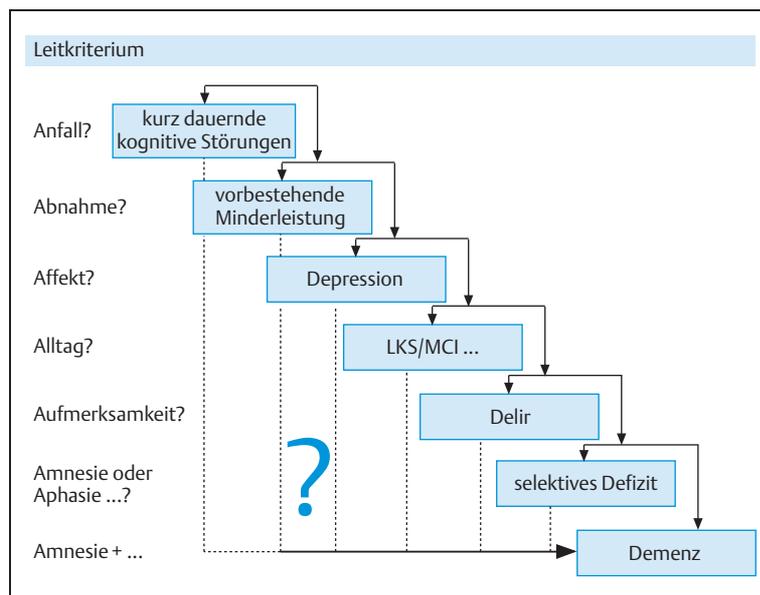


Abb. 2.2 Hierarchische Syndromdiagnose kognitiver Störungen (aus Beyreuther K, Einhäupl K, Förstl H, Kurz A, Hrsg. Demenzen. Stuttgart: Thieme; 2002; modifiziert nach Förstl u. Einhäupl 2002). LKS/MCI = Leichte Kognitive Störung/Minimal Cognitive Impairment

deutsch: Satzger et al. 2001). Der MMSE wurde ursprünglich für Internisten entwickelt, die die Entwicklung einer Enzephalopathie bei Patienten mit nephrologischen und hepatologischen Erkrankungen erfassen können sollten. Entsprechend ist er hinsichtlich kortikaler Funktionen gewichtet, ergibt nur einen globalen Score und weist eine mäßige Veränderungssensitivität auf. Der CERAD ist deutlich sensitiver im Grenzbereich zwischen Norm und Pathologie sowie hinsichtlich kognitiver Veränderungen. Dieses Verfahren würde primär für Patienten mit AD entwickelt und umfasst daher die Untersuchungsebenen der Orientiertheit, der sprachlichen, visuokonstruktiven und Gedächtnisfunktionen.

Weniger aufwendig und speziell für die Demenzdiagnostik (v. a. der AD) konzipiert sind der *DemTect* (Kessler et al. 2000) und der *Test zur Früherkennung von Demenzen mit Abgrenzung zu Depression* (TFDD; Ihl et al. 2000). Bei pathologischen und grenzwertigen Ergebnissen in diesen Verfahren ist jedoch eine differenziertere Diagnostik, entweder mit dem CERAD oder durch neuropsychologische Untersuchung zu fordern.

2.1.3 Weiterführende Diagnostik und Verlaufsbeobachtung

Bei „besorgten Gesunden“ (*worried well*) und bei Patienten mit Depressionen wird sich die Frage nach dem Beginn einer zu Demenz führenden degenerativen Erkrankung nicht mit Sicherheit abschließend negativ beantworten lassen. Bei besorgten Gesunden besteht häufig eine *familiäre Belastung* mit Demenzerkrankungen. Eine im höheren Lebensalter erstmals auftretende *Depression* stellt einen relevanten Risikofaktor für die spätere Entwicklung einer Demenz dar (Wilson et al. 2002). Patienten mit leicht-

ten kognitiven Störungen (*mild cognitive impairment [MCI]*), die noch keine Demenz-Kriterien erfüllen, haben ein Risiko von 50%, in den nächsten 5 Jahren eine Demenz zu entwickeln (Tuokko et al. 2003).

Bildgebung

Bereits die Effizienz der Standardbildgebung in der Demenzdiagnostik wird unter ökonomischen Gesichtspunkten hinterfragt. Es wurde der Vorschlag gemacht, sie nur bei Patienten unter 65 Jahren sowie bei solchen mit klinisch hinweisenden Befunden einzusetzen (Foster et al. 1999). In den deutschsprachigen Ländern gehört zumindest ein Nativ-CT, besser ein MRT zur Initialdiagnostik bei Demenzverdacht.

Wenn die Standardbildgebung keine hinweisenden Befunde ergibt, halten wir eine weiterführende bildgebende Diagnostik (MR-Volumetrie, MR-Spektroskopie, PET) im Einzelfall nicht für hinreichend aussagekräftig.

Liquordiagnostik

Die spezielle Liquorproteindiagnostik (phosphoryliertes Tau, β -Amyloid 1–42) hat interessante wissenschaftliche Ergebnisse geliefert (Riemenschneider et al. 2002; Hampel et al., 2004). Eine Bedeutung für die künftige Praxis kann daraus jedoch nicht abgeleitet werden (Sackett u. Haynes 2002).

Verlaufsbeobachtung

Bei fehlenden klinischen und neuropsychologischen Hinweisen und bei neuropsychologischen Befunden, die sich durch eine alleinige Abrufstörung oder durch eine Depression erklären lassen, halten wir daher mindestens eine *kli-*

nische und neuropsychologische Kontrolluntersuchung nach 6–12 Monaten für erforderlich, um auf der Grundlage der erhobenen Befunde ggf. erneut apparative und Labor-diagnostik zu veranlassen.

2.1.4 Grenzen und Möglichkeiten der klinischen Diagnostik

Diagnosis ex juvantibus

Die kanadischen Leitlinien sehen vor, dass bereits der Hausarzt nach dem ihm möglichen Ausschluss einer symptomatischen Demenz einen *Behandlungsversuch mit Cholinesterasehemmern* beginnt und das Ergebnis zur Diagnosestellung eines AD verwertet (Patterson et al. 1999). In einem Land mit flächendeckender fachärztlicher Versorgung und angeblich knappen Ressourcen dürfte dies keine adäquate Versorgung darstellen. Die kanadische Leitlinie identifiziert jedoch ein versorgungsrelevantes Phänomen: Ein sorgfältiges Health Technology Assessment zur PET-Diagnostik bei Verdacht auf AD und kognitiver Störung im Alter ohne erfüllte Demenzkriterien ergab eine Überlegenheit der Therapie im Verdachtsfall – auch wenn auf eine funktionelle Bildgebung mittels PET verzichtet wurde (Matchar et al. 2001).

In noch effektiverer Weise kann ein *Behandlungsversuch mit Antidepressiva* oder auch *Schlafentzug* zur Differenzialdiagnose gegenüber einer primären Depression eingesetzt werden, wobei die diagnostische Spezifität eines Behandlungserfolgs unvollständig und eine Bewertung nur im Kontext der übrigen Befunde möglich ist.

Diagnose im Frühstadium

Die immer wieder aufgestellte Behauptung, die Alzheimer-Demenz und andere Demenzformen seien bereits *im Frühstadium der Erkrankung* von Spezialisten oder auch in Allgemeinpraxen mit hoher Spezifität und Sensitivität zu diagnostizieren (z. B. Artero u. Ritchie 2003; Salmon et al. 2002), darf nicht über den Unterschied zwischen statistischer Relevanz und klinischer Relevanz hinwegtäuschen (Tian et al. 2003): Die vermeintlichen Erfolge beruhen in erster Linie auf der Häufigkeit der AD bzw. auf der speziellen Ausrichtung dieser wissenschaftlichen Studien. In der Praxis wird die Frage nach der Diagnose und Differenzialdiagnose vor allem bei Patienten mit schwierigen Symptom-Konstellationen aufgeworfen. Die Mehrzahl der auf diesem Gebiet publizierten wissenschaftlichen Studien erfüllt nur die Kriterien I nach Sackett u. Haynes (2002): Sie belegen, dass zwischen einer Gruppe von Patienten mit eindeutiger Diagnose und einer Vergleichsgruppe Unterschiede hinsichtlich eines Untersuchungsparameters bestehen.

- Die Verdachtsdiagnose der Untersuchungsgruppe ist meist nicht verifiziert (Kriterium II).
- Die Befunde wurden nicht an einer Vergleichsgruppe mit unklaren Eigenschaften überprüft (Kriterium III).

- Der klinische Vorteil für die Patienten wurde im Allgemeinen nicht untersucht (Kriterium IV).

Der Vorteil für den Patienten könnte in einem signifikanten Zuwachs in der Diagnosesicherheit bestehen (*edit value*) sowie in einer Verbesserung der therapeutischen Interventionen. Die unangenehmste Auswirkung dieser Studien ist die vollkommen falsche Botschaft, dass bei der Mehrzahl dementer Patienten eine „reine“ Diagnose klar gestellt werden könnte. Dies lenkt den Blick weg von der Natur der zugrundeliegenden Gehirnveränderungen und verstellt die Vielzahl therapeutischer Chancen.

Die klinische Differenzierung der Demenzformen muss bei alten Patienten – und dies ist die überwiegende Mehrzahl der Patienten – dort an ihre logischen Grenzen stoßen, wo keine klaren Diagnosekategorien mehr voneinander abzugrenzen sind (Bowler et al. 1998; Holmes et al. 1999; McKeith et al. 2000; Merdes et al. 2003, MRC-CFAS 2001). Die *zerebrale Multimorbidität* alter Patienten ist die Regel und nicht die Ausnahme. Der Diagnostiker muss möglichst viele somatische, neurologische und psychiatrische Facetten der Erkrankung identifizieren, um der mehrschichtigen Pathophysiologie, den neuropsychiatrischen Symptomen und psychosozialen Belastungen mit einem individuellen Therapieprogramm auf mehreren Ebenen Rechnung zu tragen.

Literatur

- Albert ML, Feldman RG, Willis AL. The „subcortical dementia“ of progressive supranuclear palsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatr.* 1974; 37:121–130.
- Artero S, Ritchie K. The detection of mild cognitive impairment in the general practice setting. *Aging Ment Health.* 2003;7:251–8.
- Barker RA, Foltynie T. How common is Dementia with Lewy bodies? *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2003;74:697–98.
- Blennow K, Vanmechelen E. CSF markers for pathogenic processes in Alzheimer's disease: diagnostic implications and use in clinical neurochemistry. *Brain Res Bull.* 2003;61:235–42.
- Bowler JV, Munoz DG, Merskey H, Hachinski V. Fallacies in the pathological confirmation of the diagnosis of Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1998;64:18–24.
- Bullinger M, Kirchberger I. Der SF-36 Fragebogen zum Gesundheitszustand (SF-36): Handbuch für die deutsche Fragebogenversion. Göttingen: Hogrefe; 1998.
- Carrette O, Demalte I, Scherl A, Yalkinoglu O, et al. A panel of cerebrospinal fluid potential biomarkers for the diagnosis of Alzheimer's Disease. *Proteomics.* 2003;3:1486–94.
- Cummings JL, Mega M, Gray K, Rosenberg-Thompson S, Carusi DA, Gornbein J. The neuropsychiatric inventory: comprehensive assessment of psychopathology in dementia. *Neurology.* 1994;44: 2308–2214.
- Cummings JL, Chung JA. Neuropsychiatric assessment. In: Hodges JR, ed. *Early onset dementia.* Oxford: Oxford University Press; 2001.
- De Jager CA, Hogervorst E, Combrinck M, Budge MM. Sensitivity and specificity of neuropsychological tests for mild cognitive impairment, vascular cognitive impairment and Alzheimer's Disease. *Psychol Med.* 2003;33:1039–50.
- Drzezga A, Lautenschlager N, Siebner H, Riemenschneider M, et al. Cerebral metabolic changes accompanying conversion of mild cognitive impairment into Alzheimer's disease: a PET follow-up study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2003;30:1104–13.
- Encinas M, De Juan R, Marcos A, Gil P, et al. Regional cerebral blood flow assessed with (99 m)Tc-ECD SPET as a marker of progression of mild

- cognitive impairment to Alzheimer's Disease. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2003;15:1473–80.
- Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. „Mini-mental state“: a practical method for grading the mental state of patients for clinicians. *J Psychiat Res*. 1975;12:189–198.
- Foster GR, Scott DA, Payne S. The use of CT-scanning in dementia. A systematic review. *Int J Technol Assess Health Care*. 1999;15:406–423.
- Gainotti G, Marra C, Villa G, Parlatto V, et al. Sensitivity and specificity of some neuropsychological markers of Alzheimer dementia. *Alzheimer Dis Assoc Disord*. 1998;12:152–62.
- Geschwind M, Martindale J, Miller D, DeArmond SJ, et al. Challenging the clinical utility of the 14–3–3 protein for the diagnosis of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *Arch Neurol*. 2003;60:813–16.
- Gold G, Bouras C, Canuto A, Bergallo MF, et al. Clinicopathological validation study of four sets of clinical criteria for vascular dementia. *Am J Psychiatry*. 2001;159:82–87.
- Halliday G, Ng T, Rodriguez M, Harding A, et al. Consensus neuropathological diagnosis of common dementia syndromes: testing and standardising the use of multiple diagnostic criteria. *Acta Neuropathol*. 2002;104:72–8.
- Hampel H, Buerger K, Zinkowski R, Teipel SJ, et al. Measurement of phosphorylated Tau epitopes in the differential diagnosis of Alzheimer Disease. *Arch Gen Psychiatry*. 2004;61:95–102.
- Hogervorst E, Bandelow S, Combrinck M, Irani S, et al. The validity of 6 sets of clinical criteria to classify Alzheimer's disease and vascular dementia in cases confirmed post-mortem: added value of a decision tree approach. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2003;16:170–80.
- Holmes C, Cairns N, Lantos P, Mann A. Validity of current clinical criteria for Alzheimer's disease, vascular dementia and dementia with Lewy bodies. *Br J Psychiatry*. 1999;174:45–50.
- Huang N, Marie SK, Livramento JA, Chammas R, et al. 14–3–3 protein in the CSF of patients with rapidly progressive dementia. *Neurology*. 2003;61:354–7.
- Ihl R, Grass-Kapanke B, Lahrem P, et al. Entwicklung und Validierung eines Tests zur Früherkennung der Demenz mit Depressionsabgrenzung. *Fortschr Neurol Psychiatr*. 2000;68:413–422.
- Itoh N, Arai H, Urakami K, Ishiguro K, et al. Large-scale multicenter study of cerebrospinal fluid Tau protein phosphorylated at serine 199 for the antemortem diagnosis of Alzheimer's disease. *Ann Neurol*. 2001;50:150–6.
- Kessler J, et al. Ein neues Screening-Verfahren zur Unterstützung der Demenz-Diagnostik. *Psycho*. 2000;26:343–347.
- Kurz A, Riemenschneider M, Drzezga A, Lautenschlager N. The role of biological markers in the early and differential diagnosis of Alzheimer's disease. *J Neural Transm*. 2002;62(Pt):127–33.
- Luis CA, Barker WW, Gajjaraj K, Harwood D, et al. Sensitivity and specificity of three clinical criteria for dementia with Lewy bodies in an autopsy-verified sample. *Int J Psychiatry*. 1999;14:526–33.
- Matchar DB, Kulasingam SL, McCrory DC, et al. Use of Positron Emission Tomography and other neuroimaging techniques in the diagnosis and management of Alzheimer's disease and dementia. Durham: Duke Evidence-based Practice Center; 2001.
- McKeith IG, Ballard CG, Perry RH, Ince PG, et al. Prospective validation of consensus criteria for the diagnosis of dementia with Lewy bodies. *Neurology*. 2000;54:1050–8.
- McKhann G, Drachman D, Folstein M, et al. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease. *Neurology*. 1984;34:939–944.
- Merdes AR, Hansen LA, Jeste DV, Galasko D, et al. Influence of Alzheimer pathology on clinical diagnostic accuracy in dementia with Lewy bodies. *Neurology*. 2003;60:1586–90.
- MRC-CFAS. Pathological correlates of late-onset dementia in a multi-centre community-based population in England and Wales. *Lancet*. 2001;357:169–75.
- Nestor P, Hodges JR. The clinical approach to assessing patients with early onset dementia. In: Hodges JR, ed. *Early onset dementia*. Oxford: Oxford University Press; 2001.
- Patterson CJS, Gauthier S, Bergman H, et al. (1999): The recognition, assessment and management of dementing disorders: Conclusions from the Canadian Consensus Conference on Dementia. *CMAJ*. 1999;160(Pt 12):S1–S15.
- Petersen RC, et al. Practice parameter: Early detection of dementia: Mild cognitive impairment (an evidence-based review). *Neurology*. 2001;56:1133–1142.
- Rahkonen T, Eloniemi-Sulkava U, Rissanen S, Vatanen A, et al. Dementia with Lewy bodies according to the consensus criteria in a general population aged 75 years or older. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2002;74:720–24.
- Reisberg B, Borenstein J, Salob SP, Ferris SH, Franssen E, Georgotas A. Behavioral symptoms in Alzheimer's disease: phenomenology and treatment. *J Clin Psychiat*. 1987;48(Pt):9–15.
- Riemenschneider M, Lautenschlager N, Wagenpfeil S, et al. Cerebrospinal fluid tau and beta-amyloid 42 proteins identify Alzheimer Disease in subjects with mild cognitive impairment. *Arch Neurol*. 2002;59:1729–1734.
- Rubin E. Delusions as part of Alzheimer's disease. *Neuropsychiat Neuropsychol Behav Neurol*. 1992;5:108–113.
- Sackett DL, Haynes RB. The architecture of diagnostic research. *BMJ*. 2002;324:539–41.
- Salmon DP, Thomas RG, Pay MM, Booth A, Hofstetter CR, et al. Alzheimer's disease can be accurately diagnosed in very mildly impaired individuals. *Neurology*. 2002;59:1022–8.
- Satzger W, Hampel H, Padberg F, et al. Zur praktischen Anwendung der CERAD-Testbatterie als neuropsychologisches Demenzscreening. *Nervenarzt*. 2001;72:196–203.
- Schmidtke K, Hull M. Neuropsychological differentiation of small vessel disease, Alzheimer's disease and mixed dementia. *J Neurol Sci*. 2002;203–04:17–22.
- St John P, Montgomery P. Is subjective memory loss correlated with MMSE scores or dementia? *J Geriatr Psychiatry Neurol*. 2003;16:80–3.
- Swainson R, Hodges JR, Galton CJ, Semple J, et al. Early detection and differential diagnosis of Alzheimer's disease and depression with neuropsychological tasks. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2001;12:265–80.
- Tang WK, Chan SS, Chiu HF, Wong KS, et al. Can IQCODE detect poststroke dementia? *Int J Geriatr Psychiatry*. 2003;18:706–10.
- Tian J, Bucks RS, Haworth J, Wilcock G. Neuropsychological prediction of conversion to dementia from questionable dementia: statistically significant but not yet clinically useful. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2003;74:413–4.
- Tuokko H, Frerichs R, Graham J, Rockwood K, et al. Five-year follow-up of cognitive impairment with no dementia. *Arch Neurol*. 2003;60:577–582.
- Visser PJ, Verhey FR, Ponds RW, Kester, et al. Distinction between preclinical Alzheimer's disease and depression. *J Am Geriatr Soc*. 2000;48:479–84.
- Waalstra GJ, Tunisie S, van Gool WA, et al. Reversible dementia in elderly patients referred to as memory clinic. *J Neurol*. 1997;244:17–22.
- Wilson RS, Barnes LL, Mendes de Leon CF, et al. Depressive symptoms, cognitive decline, and risk of AD in old persons. *Neurology*. 2002;59:E4–5.
- Wolfson L, Katzman R. The neurologic consultation at age 80. In: Katzman R, Rowe JW, eds. *Principles of Geriatric Neurology*. Philadelphia: Davis; 1991:75–88.

2.2 Neuropsychologische Diagnostik

Th. Jahn

Neuropsychology contributes greatly to the diagnosis of dementia.
Florence Pasquier (1999)

2.2.1 Kontext und Ziele neuropsychologischer Demenz-Diagnostik

Definitionen

Gegenstand der **Neuropsychologie** ist der Zusammenhang zwischen Gehirn und Verhalten. Mittels experimenteller Methoden und im Zusammenspiel mit anderen psychologischen Teildisziplinen sowie angrenzenden Neurowissenschaften entwickelt die Neuropsychologie Theorien über Struktur, Funktionsweise und neuronale Grundlagen kognitiver Fähigkeiten (z. B. Aufmerksamkeit, Gedächtnis, Sprache, Psychomotorik) und deren Interaktion mit emotionalen und motivationalen Prozessen.

Die **klinische Neuropsychologie** beschäftigt sich mit der Erforschung, Diagnose und Therapie kognitiver, emotionaler und motivationaler Defizite bei Personen mit psychischen Störungen. In klinischen Anwendungsfeldern wie der Neurologie und Psychiatrie beinhaltet die **neuropsychologische Untersuchung** neben Anamnese, Verhaltensbeobachtung und Fragebogen-Tests insbesondere psychometrische Leistungstests zur objektivierenden, quantitativen Erfassung kognitiver Defizite.

Psychometrische Tests werden auf der Basis mathematisch formulierter Messtheorien entwickelt und empirisch hinsichtlich relevanter **Testgütekriterien** (Objektivität, Reliabilität, Validität) überprüft. Außerdem erhalten sie eine (populationsrepräsentative) **Normierung**, wodurch ggf. Einflüsse von Alter, Geschlecht und Bildungsniveau auf die Testleistung berücksichtigt werden können. Die Auswahl und Anwendung derartiger Tests, insbesondere aber die Interpretation ihrer Ergebnisse verlangt gründliche Kenntnisse der Psychodiagnostik (formale Testtheorien, Prinzipien der Testkonstruktion) und inhaltlicher (kognitions-)psychologischer Theorien. Dies gilt insbesondere für die neuropsychologische Diagnose und Differenzialdiagnose anhand von umfangreichen (vorgegebenen oder ad hoc zusammengestellten) **Testbatterien** im Sinne einer **psychometrischen Profilanalyse** kognitiver Leistungen.

Kontext neuropsychologischer Demenz-Diagnostik

Für die Diagnose einer Demenzerkrankung sehen die derzeit gültigen Klassifikationssysteme ICD-10 und DSM-IV einen zweistufigen Entscheidungsprozess vor:

- erster Schritt: Identifikation des Demenzsyndroms,
- zweiter Schritt: Klärung der zugrundeliegenden Ursache.

Die neuropsychologische Untersuchung der kognitiven Leistungsfähigkeit von Personen mit Demenzverdacht ist im Rahmen dieses gestuften Entscheidungsprozesses eine notwendige, wenn auch nicht hinreichende diagnostische Maßnahme (Bodner et al. 2002; Theml u. Jahn 2001).

- **Notwendig** ist sie, weil die Diagnose einer Demenz *per definitionem* eine *Verhaltensdiagnose* ist, und die neuropsychologische Untersuchung darauf abzielt, Art und Umfang verhaltensrelevanter kognitiver Defizite zu erfassen, die bei demenziellen Erkrankungen typischerweise vorkommen.
- **Nicht hinreichend** ist sie, weil neuropsychologische Untersuchungsergebnisse *per se* nichts über das Vorliegen oder Nichtvorliegen bestimmter Krankheiten (*Nosologie*) oder Krankheitsursachen (*Ätiologie*) aussagen.

Zwar lässt sich zeigen, dass neuropsychologische Untersuchungsergebnisse für sich allein genommen in 80 % aller Demenzerkrankungen mit der abschließenden klinischen Diagnose übereinstimmen (letzte unter Berücksichtigung anamnestischer, labormedizinischer, neurologischer, neurodiagnostischer und eben auch neuropsychologischer Informationen), und zusammen mit einer Einschätzung der Alltagskompetenz in gemischten Stichproben mehr als 90 % der Probanden zutreffend als dement bzw. nicht-dement klassifizieren (Tschanz et al. 2000). Zur Diagnose spezifischer Demenzformen und Demenzursachen bedarf es jedoch neben dem positiven Nachweis kognitiver Defizite der Synthese *aller* obengenannten diagnostischen Informationen (Zerfass, Daniel u. Förstl 1997). Insofern ist die Bezeichnung „Demenztests“ irreführend. Da kognitive Leistungen jedoch Funktionen des Gehirns sind, und verschiedenartige Hirnfunktionsstörungen in der Regel unterscheidbare Muster von kognitiven Defiziten oder Ausfallerscheinungen verursachen, kann die neuropsychologische Diagnostik zur Beantwortung von differenzialdiagnostischen und sogar von ätiologischen Fragen beitragen. Ob und wie gut das gelingen kann, ist eine Frage, die nur anhand empirischer Untersuchungen entschieden werden kann (Zakzanis, Leach u. Kaplan 1999).

Die neuropsychologische Untersuchung von Personen mit Demenzverdacht ist im Rahmen eines zweistufigen Entscheidungsprozesses (1. Identifikation des Demenzsyndroms, 2. Klärung der zu Grunde liegenden Ursache) eine notwendige, jedoch nicht hinreichende diagnostische Maßnahme. Zur Klärung spezifischer Demenzformen bzw. Demenzursachen sind weitere diagnostische Informationen unverzichtbar. Hinreichend detaillierte neuropsychologische Untersuchungsbefunde können allerdings zur Klärung differenzialdiagnostischer und ätiologischer Fragen beitragen.

Ziele neuropsychologischer Demenz-Diagnostik

Im Einzelnen leisten neuropsychologische Untersuchungsergebnisse wertvolle Beiträge zur

- Früherkennung demenzieller Entwicklungen,
- Differenzialdiagnostik verschiedener Demenzformen und -ursachen,
- Erfassung des Demenzschweregrades,
- Beobachtung des Krankheitsverlaufes (Veränderungsmessung, Prognose),
- Effektivitätsprüfung pharmakologischer und anderer Interventionen,
- Anpassung von Behandlungsplänen an die Bedürfnisse und Möglichkeiten betroffener Patienten und ihrer Familien (*case management*).

Die neuropsychologische Untersuchung eines Patienten mit Demenzverdacht dient immer definierten Zielen und sollte im Hinblick auf diese Ziele *angemessen gestaltet* werden.

„Sobald ein Demenzsyndrom durch Anamnese, Befund und Testung nachgewiesen ist, nützt es häufig nichts mehr, Feinheiten der aktuellen kognitiven Defizite mit extensiven neuropsychologischen Batterien herauszuarbeiten, da die Ergebnisse aufgrund der Krankheitsprogredienz oft nur kurzen Bestand haben und häufig ohne großen heuristischen Wert oder therapeutische Konsequenzen bleiben. ‚Overtesting‘ ohne geeignete Indikation und ohne Stützung des Patienten kann einen nebenwirkungsreichen und demütigenden Eingriff darstellen.“ (Zerfass, Daniel u. Förstl 1997).

Eine *ausführliche* neuropsychologische Untersuchung ist jedoch angebracht

- bei grenzwertigen Befunden (vor allem bei gebildeten Personen),
- bei Rechtsfragen in frühen Demenzstadien (Testierfähigkeit, Schuldfähigkeit),
- bei schwierigen differenzialdiagnostischen Entscheidungen (z. B. Demenz vs. Depression),
- bei einer Aphasie, die eine Demenz vortäuschen kann,
- bei (multi)fokalen Läsionen.

Neuropsychologische und bildgebende Diagnostik

Immer häufiger werden neben der obligaten *morphologischen* Bildgebung (CT, MRT) auch Verfahren der *funktionalen* Bildgebung (SPECT, ¹⁸F-DG-PET) zur Abklärung eines Demenzverdachts herangezogen (Scheltens u. Korf 2000). Rationale hierfür ist die Erkenntnis, dass ähnlich wie die *Neuropsychologie* auch die *Neurophysiologie* bei frühen Demenzstadien in Abhängigkeit von ihrer Verursachung typische Befundmuster aufweisen kann. So ist die beginnende Alzheimer-Demenz (AD) meist durch einen

Glukose-Hypometabolismus medio-temporalen und temporo-parietalen Areale gekennzeichnet, während z. B. frontotemporale Demenzen im Anfangsstadium eine Akzentuierung frontaler und fronto-parietalen Areale zeigen.

Andererseits wird die Relevanz bildgebender Verfahren für die Demenzdiagnostik kontrovers diskutiert, insbesondere bei leichter kognitiver Störung und unter Kosten-Nutzen-Aspekten (Müller et al. 2003). Aus der Sicht der Neuropsychologie stellt die neurodiagnostische Bildgebung eine willkommene und wertvolle Ergänzung, jedoch keinen Ersatz für die neuropsychologische Untersuchung dar. Abgesehen davon, dass bildgebende Befunde kaum etwas über deren Verhaltensrelevanz aussagen (Bigler 2001), unterscheiden psychometrische Tests zur Erfassung komplexer Gedächtnisleistungen deutlich besser zwischen demenzkranken und gesunden älteren Menschen als strukturell bzw. funktionell bildgebende Methoden, wie eine Meta-Analyse von 27 Studien an insgesamt 619 Patienten mit AD und 659 Gesunden zeigt (Zakzanis 1998). Auf Grund dieser Ergebnisse ist die Kombination von Verfahren *hoher Sensitivität* (neuropsychologische Tests) mit solchen *hoher Spezifität* (Bildgebung) zu empfehlen.

Merke

Neuropsychologische Diagnostik (Anamnese, Verhaltensbeobachtung, Fragebogen- und psychometrische Tests) und bildgebende Diagnostik (strukturell: CT, MRT; funktionell: SPECT, PET, fMRT) sind nicht als konkurrierende, sondern als *komplementäre Methoden der Demenzdiagnostik* zu sehen. Wann immer möglich, sollten sie kombiniert werden, um die Validität diagnostischer und differenzialdiagnostischer Entscheidungen zu verbessern.

Die PET-Untersuchung gehört in dieser Indikation aktuell nicht zum Leistungskatalog der gesetzlichen Krankenkassen.

2.2.2 Neuropsychologische Untersuchung

Voraussetzungen

Wie in anderen Anwendungsfeldern der Psychodiagnostik auch, ist die neuropsychologische Untersuchung von Personen mit Demenzverdacht an bestimmte Voraussetzungen gebunden, die nicht nur die Patienten, sondern auch die Untersucher und die institutionellen Rahmenbedingungen betreffen.

Voraussetzungen beim Patienten

Lehnt ein Patient die Untersuchung strikt ab und verhält er sich entsprechend unkooperativ, muss auf die Durchführung verzichtet werden, da psychometrische Testergebnisse unter diesen Umständen nicht aussagekräftig sind. Unter ethischem Gesichtspunkt ist das „Recht des Kranken auf Nichtwissen“ (Kurz 2002) zu beachten. Triviale, aber in der Praxis häufig nicht genügend beachtete Voraussetzun-

gen psychometrischer Leistungstests sind gerade bei älteren Menschen ein ausreichend korrigierter Visus, sowie der Ausschluss von Hörschwächen und von motorischen Defiziten, welche die Fähigkeit zur Testbearbeitung beeinträchtigen können. Selbstverständlich ist eine neuropsychologische Untersuchung während eines akuten Delirs, unter Psychopharmaka oder in so weit vorgeschrittenen Demenzstadien, dass selbst einfachen Anweisungen nicht mehr Folge geleistet werden kann, nicht sinnvoll. Bei fortschreitender Demenz wird die psychometrische Leistungsdiagnostik zunehmend durch Verhaltensbeobachtung und (Fremd-)Einschätzung ersetzt, wofür ebenfalls standardisierte Instrumente zur Verfügung stehen (Burns, Lawlor u. Craig 1999).

Voraussetzungen beim Untersucher

Die scheinbar einfache Beschaffenheit kurzer Screening-Instrumente, aber auch die in der Psychodiagnostik selbstverständliche Manualisierung komplexer Testverfahren erwecken leicht den Anschein, als sei die Anwendung derartiger Tests weitgehend voraussetzunglos und beliebig delegierbar. Tatsächlich muss die eigentliche Testdurchführung nicht unbedingt vom Neuropsychologen geleistet werden, damit beauftragtes Hilfspersonal sollte aber in jedem Fall von Neuropsychologen geschult und supervidiert werden. Die Umsetzung einer klinischen Fragestellung in eine konkrete neuropsychologische Untersuchungsstrategie unter Berücksichtigung aller Vorinformationen und individuellen Besonderheiten des Patienten (*Untersuchungsplanung*), die Auswahl geeigneter Untersuchungsinstrumente (*Testindikation*), vor allem aber die Bewertung der Ergebnisse und ihre Integration zu einem Gesamtbild, das die Beantwortung der Ausgangsfragestellung erlaubt (*Ergebnisinterpretation und Befundung*), verlangen spezielle psychodiagnostische und neuropsychologische Fachkenntnisse, ohne die es leicht zu Fehlurteilen kommt. Im günstigsten Fall bleibt der nicht einschlägig vorgebildete „Diagnostiker“ mit seiner Art der Testanwendung weit unterhalb der Möglichkeiten, welche die neuropsychologische Diagnostik bei fachkundiger Durchführung bietet. Dies gilt insbesondere für schwierige (differenzial-)diagnostische Fragestellungen und bei Verwendung komplexer Testbatterien.

Setting

Neuropsychologische Diagnostik *lege artis* ist in der medizinischen Primärversorgung unmöglich, da hierfür die fachlichen, personellen und zeitlichen Voraussetzungen fehlen. Der Einsatz kognitiver Screening-Tests zusammen mit wenigen, aber gezielten (fremd-)anamnestischen Fragen (z. B. *Explorationsmodul Demenz* [EMD]; Calabrese, 2002) würde jedoch helfen, demenzielle Entwicklungen schon in der Hausarztpraxis zuverlässiger zu erkennen. Die genauere diagnostische Abklärung sollte dann an spezialisierten Einrichtungen erfolgen (Gedächtnissprechstunden, Memory-Kliniken, Alzheimer-Zentren).

Ablauf und Umfang der Untersuchung

Die neuropsychologische Untersuchung ist ein mehrstufiger Prozess, der einerseits vorstrukturiert und geplant, andererseits genügend flexibel gehandhabt werden muss (Abb. 2.3).

Ausgehend von bereits vorliegenden Informationen (Krankheitsvorgeschichte, aktuelle Beschwerden, medizinische Befunde) müssen Fragestellung und Ziele der Untersuchung präzisiert und hypothesengeleitet eine geeignete Vorgehensweise festgelegt werden. Sofern nicht nur ein kurzes kognitives Screening beabsichtigt ist, kommt der Frage der *Testindikation* und *Testkombination* besondere Bedeutung zu. Dies verlangt die eingehende Prüfung infrage kommender Instrumente, ihres Entwicklungsstandes und ihrer Eignung für definierte Ziele der Demenzdiagnostik. Die Auswahl der Tests oder Testvarianten muss immer auch individuelle Patientenmerkmale berücksichtigen, wie eingeschränktes Sprachverständnis, Farbenblindheit oder mangelnde Vertrautheit mit Computern. Häufig ergeben sich erst im Laufe der Untersuchung Probleme mit der Durchführbarkeit einzelner Tests, z. B. aufgrund von Überforderung, Konzentrationsschwankungen oder spontaner Ablehnung. Auch können Zwischenergebnisse den Einsatz anderer oder zusätzlicher Tests nahelegen. Die nötige Flexibilität im Umgang mit diesen Problemen hängt entscheidend von der neuropsychologischen und psychodiagnostischen Expertise, aber auch von der allgemeinen klinischen Erfahrung des Diagnostikers ab.

Bei Verlaufsuntersuchungen ist (auch bei demenzkranken Patienten!) an mögliche Testwiederholungseffekte zu denken, die entweder

- ausreichend lange Zeitintervalle,
- den Einsatz von Parallelformen oder – wenn diese nicht verfügbar sind und die Verlaufsuntersuchung dennoch erforderlich ist –
- eine entsprechend vorsichtige Ergebnisinterpretation verlangen.

Zu der Frage, wie ausführlich die neuropsychologische Untersuchung bei der Demenzdiagnostik sein sollte, gibt es unterschiedliche Auffassungen. Von 13 nationalen und internationalen Demenz-Leitlinien empfehlen fast alle die routinemäßige Durchführung des *Mini-Mental-Status-Tests* (MMST; Folstein, Folstein u. McHugh 1975) oder eines vergleichbaren kognitiven Screening-Verfahrens. Nur vier Leitlinien neurologischer Fachgesellschaften erachten eine *ausführliche neuropsychologische Untersuchung* für notwendig (Müller et al. 2003).

In einem aktuellen Konsensus-Papier der deutschsprachigen Memory-Kliniken (Diehl et al. 2003) wird als akzeptable *Minimallösung für den ersten diagnostischen Schritt* (die Identifikation des Demenzsyndroms) Folgendes empfohlen:

- die Kombination eines neueren Screening-Verfahrens, wie dem DemTect (Kessler et al. 2000) oder TFDD (Ihl et

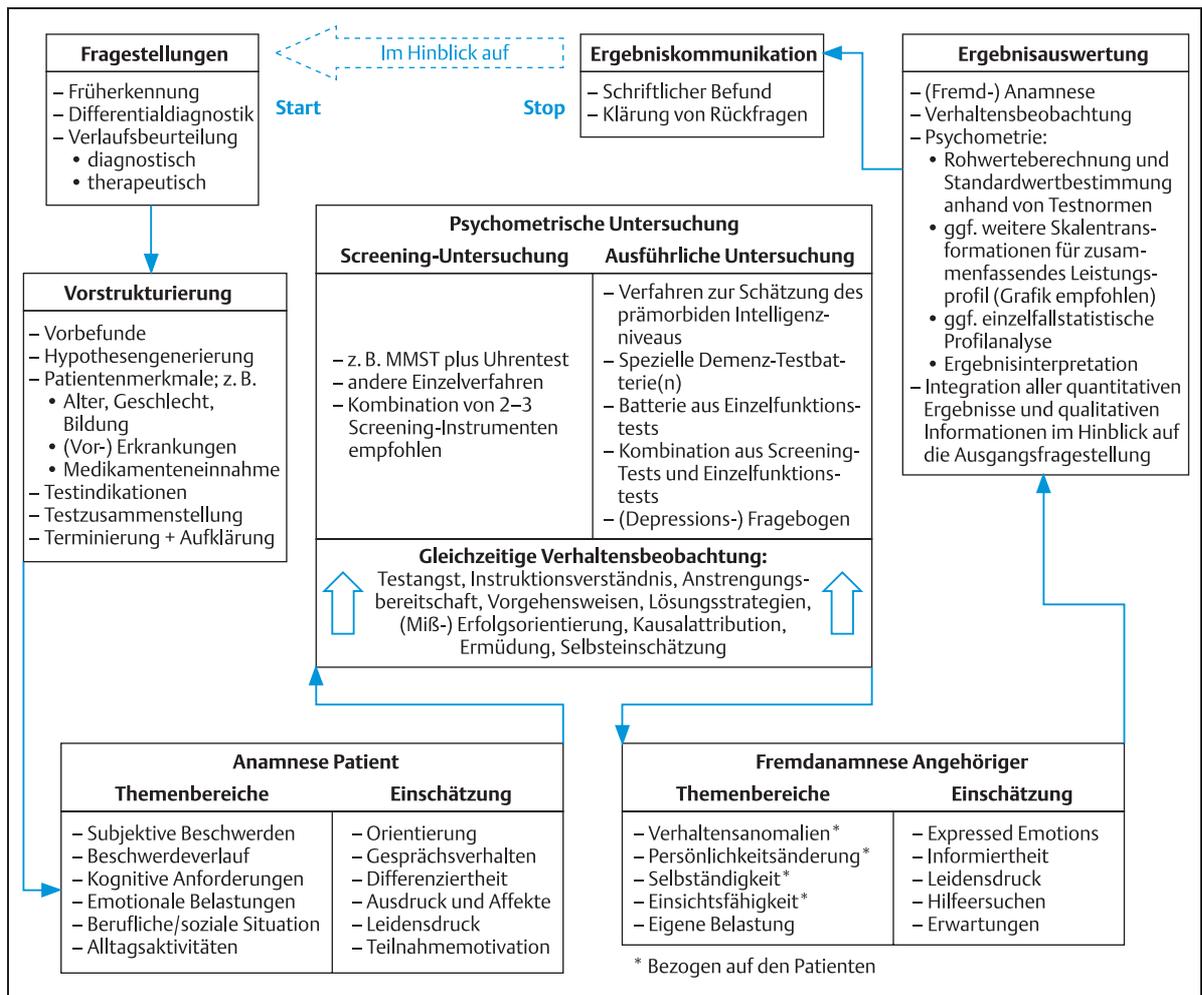


Abb. 2.3 Flussdiagramm der neuropsychologischen Demenz-Diagnostik.

- al. 2000), mit dem MMST und dem Uhrentest (Shulman, 2000) oder
- die Verwendung der neuropsychologischen Testbatterie des *Consortium for the Establishment of a Registry for Alzheimer's Disease* (CERAD-NP; s. u.).

Letztlich kann man die Frage nach dem optimalen Umfang neuropsychologischer Untersuchungen im Hinblick auf deren *unterschiedliche* Funktionen nicht pauschal beantworten. Im Einzelfall wird man die Zielsetzung der Untersuchung, die Belastbarkeit des Patienten und die zur Verfügung stehende Zeit gegeneinander abwägen müssen.

Umgang mit demenzkranken Patienten

Die Untersuchung der kognitiven Leistungsfähigkeit von Personen mit Demenzverdacht verlangt besonderes Einfühlungsvermögen. Für Patienten kann es hochgradig unangenehm sein, während der neuropsychologischen Untersuchung ausführlich mit den eigenen Schwächen kon-

frontiert zu werden. Abwehr, Verärgerung, Verweigerung sind häufige Reaktionen, die leicht zum Abbruch der Untersuchung führen können. Altersunterschiede, auch Geschlechtsunterschiede zwischen Patient und Untersucher können die Beschämung verstärken. Unter allen Umständen muss daher die Untersuchungssituation so gestaltet werden, dass sie keinesfalls zu einer demütigenden Erfahrung wird. Es folgen praxisbewährte Hinweise für den Umgang mit demenzkranken Patienten in der neuropsychologischen Untersuchungssituation.

Praktisches Vorgehen

Die Untersuchung sollte nach Möglichkeit ohne Anwesenheit von Angehörigen erfolgen, da diese dazu neigen, kritisierend oder helfend einzugreifen. Manche Patienten schämen sich vor ihren Angehörigen, wenn sie Fragen nicht beantworten können. Es ist aber sinnvoll, mit Angehörigen separat ein fremdanamnestisches Gespräch zu führen, sofern der Patient damit einverstanden ist.

Der Patient sollte über Sinn und Zweck der Untersuchung informiert sein. Erläutert man eingangs Ablauf und Zeitdauer und weist darauf hin, dass Pausen eingelegt werden können, trägt dies zum Abbau von Verunsicherung und Testangst bei und erhöht so die Teilnahmemotivation.

Es muss sichergestellt sein, dass der Patient ausreichend hört und sieht. Würden Brille oder Hörgerät vergessen, sollte die Untersuchung verschoben werden. Eine verschobene Untersuchung ist besser als eine nicht aussagekräftige.

Die dem testpsychologischen Teil der Untersuchung vorgeschaltete Anamnese sollte ebenfalls dazu genutzt werden, Ängste abzubauen und zu motivieren. Die notwendigen Informationen sollen der Verständnissfähigkeit des Patienten angemessen freundlich und zugewandt erfragt und die Atmosphäre dabei so positiv und angenehm wie möglich gestaltet werden. Verständnisschwierigkeiten, Weitschweifigkeit oder Inhaltsarmut der Sprache, aber auch unangenehme oder nur eingeschränkt schwingungsfähige Affekte geben erste Anhaltspunkte für kognitive und affektive Probleme, verlangen aber auch besondere Geduld bei der Gesprächsführung. Wortkarge Patienten ermuntern, häufig abschweifende freundlich, aber bestimmt zurückführen.

Die in Testmanualen vorgeschriebenen Instruktionen sind unbedingt zu beachten. Bei der Untersuchung von älteren Menschen mit Demenzverdacht muss besonders sorgfältig auf ein korrektes Verständnis der Testinstruktionen geachtet werden. Im Zweifelsfalle können zusätzliche Erläuterungen angebracht sein, sofern diese nicht die Anwendbarkeit der Testnormierung infrage stellen.

Falsche Antworten werden nicht korrigiert und auch nicht kommentiert. Erkundigt sich der Patient danach, ob seine Reaktion richtig war, ist wahrheitsgemäß zu antworten.

Richtige Antworten sollte man mit Zustimmung quittieren („prima“, „sehr gut“); das Lob aber nicht übertreiben.

Kognitive Defizite – von vielen Patienten deutlich bemerkt – dürfen nicht bagatellisiert werden (auf keinen Fall sagen: „Ist ja nicht so schlimm...“, „Das wird schon wieder...“, o. ä.). Statt dessen sind Sorgen aufzugreifen und ernstzunehmen.

Gibt der Patient Erklärungen für Beeinträchtigungen oder entschuldigt er sich, so wird dies zur Kenntnis genommen und stehengelassen. Starke emotionale Reaktionen wie Trauer oder Verzweiflung sind aber unbedingt aufzugreifen. Häufig hilft es, kurz über ein vom Patienten positiv besetztes Thema zu sprechen (Kinder oder Enkelkinder, frühere berufliche Erfolge).

Den Patienten auch zwischendurch sichern und ihm soviel Mut machen, dass die Untersuchung möglichst zu Ende gebracht werden kann. Auch wenn dabei Beeinträchtigungen offensichtlich werden: Die Leistungsbereitschaft und das Leistungsniveau des Patienten sollen so, wie sie sind, anerkannt werden. Der Patient soll den Untersuchungsraum mit dem Gefühl verlassen, seine Sache so gut wie möglich gemacht zu haben.

Zusammenfassend gilt: Eine gelungene (und damit *aussagekräftige*) neuropsychologische Untersuchung verlangt vom Diagnostiker über spezielles technisches Können hinaus dieselben klinischen Fähigkeiten zu einer positiven und vertrauensvollen Beziehungsgestaltung wie ein Beratungsgespräch oder eine Psychotherapiesitzung. Daher sollte sie auch nach den gleichen Prinzipien gestaltet werden.

2.2.3 Psychometrische Untersuchungsinstrumente

Tab. 2.4 u. 2.5 führen ohne Anspruch auf Vollständigkeit *standardisierte neuropsychologische Leistungstests* auf (keine Fremd- oder Selbsteinschätzungsskalen), die im deutschen Sprachraum einsetzbar sind und den wesentlichen psychometrischen Gütekriterien genügen.

Berücksichtigt wurden

- kurze *Screening-Verfahren*, wie sie in Forschung und Praxis besonders verbreitet sind,
- speziell für die Demenzdiagnostik entwickelte *Testbatterien*,
- herkömmliche *neuropsychologische Einzelfunktions-tests* (einschließlich geeigneter Subtests aus Testbatterien), die aufgrund ihrer psychometrischen Güte und ihrer Altersnormierung ebenfalls für den gerontopsychologischen Einsatz geeignet sind und sich sowohl miteinander als auch mit Screening-Verfahren und speziellen Testbatterien kombinieren lassen.

Übersichten zu psychodiagnostischen Verfahren in der Demenz-Diagnostik finden sich auch bei Pausch u. Wolfram (1997) und bei Rösler et al. (2003).

Screening-Instrumente

Das zweifellos bekannteste Verfahren ist der *Mini-Mental-Status-Test* (MMST; engl. *Mini-Mental State Examination [MMSE]*), der ursprünglich als einfache Methode zur raschen Schweregradeinschätzung kognitiver Defizite bei Patienten mit Demenzverdacht entwickelt wurde (Folstein, Folstein u. McHugh 1975). Den Vorzügen dieses Verfahrens, welche seine weite Verbreitung erklären – die kosten- und zeitökonomische, einfache Durchführbarkeit, die auch bei wenig geschultem Hilfspersonal hinreichende Standardisierung gewährleistet – stehen gravierende Mängel gegenüber (Dunn, Owen u. Sahakian, 2000):

- Das Instrument ist wenig sensitiv für geringgradig ausgeprägte kognitive Defizite,
- es generiert allzu leicht falsch-negative Diagnosen bei Probanden mit hohem Bildungsstand bzw. falsch-positive Diagnosen bei Probanden mit niedrigem Bildungsstand,
- es ist nicht hinreichend kulturfair und – der aus neuropsychologischer Sicht wichtigste Einwand –
- es ermöglicht mit seinen 10 funktional heterogenen Items, die zu einem Summenwert zusammengefasst werden, keine differenzierte Beurteilung der kognitiven Leistungsfähigkeit einer Person.

Ähnliche Einschränkungen gelten für die meisten Screening-Instrumente.

Tabelle 2.4 Neuropsychologische Untersuchungsinstrumente zur Demenzdiagnostik I: Screening-Tests und spezielle Demenz-Testbatterien (modifiziert nach Jahn 2004).

Testkürzel	Testnamen	Quellenangaben	Kennwerte / Parallelförmigkeiten	Altersbereich
Screening-Tests				
CDT	Clock Drawing Test (Uhren-Test)	Seigerschmidt et al. 2002	1 / nein	65 – 85
c.l.-Test	Kurztest für zerebrale Insuffizienz zur Frühdiagnostik von Demenzen	Lehrl et al. 1997	2 / nein	17 bis > 65
DemTect	DemTect zur Unterstützung der Demenz-Diagnostik	Calabrese et al. 2000	1 / nein	40 bis > 60
KAI	Kurztest für allgemeine informationspsychologische Basisgrößen	Lehrl et al. 1992	3 / 2	17 – 65
KMS	Kognitives Minimal-Screening	Kessler et al. (1991)	1 / nein	> 40
MMST	Mini-Mental-Status-Test	Folstein et al. 1990	1 / nein	k. A.
MNDS	Modifiziertes Neuropsychologisches Defizit-Screening	Lang et al. 2002	15 / nein	k. A.
MT	Memo-Test	Schaaf et al. 1992	5 / 2	20 bis > 60
SKT	Kurztest zur Erfassung von Gedächtnis- und Aufmerksamkeitsstörungen	Erzigkeit 1996	9 / 5	17 bis > 65
TFDD	Test zur Früherkennung von Demenzen mit Depressionsabgrenzung	Ihl et al. 2000	2 / nein	> 60
Spezielle Demenz-Testbatterien				
ADAS	Alzheimer's Disease Assessment Scale	Ihl et al. 1993	9 / 5	k. A.
CERAD-NP	neuropsychologische Testbatterie des Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease (CERAD)	Aebi 2002	7 / nein	50 – 89
DT	Demenz-Test	Kessler et al. 1999	8 / nein	k. A.
NAI	Nürnberger-Alters-Inventar	Oswald et al. 1999	11 / 5	55 – 96

Spezielle Testbatterien und spezifische Leistungstests

Demgegenüber liefert eine *ausführliche testpsychologische Untersuchung* Kennwerte über ein ganzes Spektrum kognitiver Funktionsbereiche und erlaubt damit eine differenzierte Erfassung selbst geringgradig ausgeprägter Defizite mit erheblich höherem Nutzen für Früherkennung und differenzialdiagnostische Entscheidungen.

Prinzipiell lassen sich dabei zwei Herangehensweisen unterscheiden:

- die Verwendung standardisierter, mehr oder weniger umfangreicher Testbatterien, die speziell für Aufgaben der Demenzdiagnostik entwickelt wurden, und
- die fallweise Zusammenstellung eigenständiger psychometrischer Leistungstests zu Testbatterien.

Standardisierte Testbatterien

Von den für die neuropsychologische Demenzdiagnostik speziell entwickelten Testbatterien (Tab. 2.4) ist besonders diejenige des *Consortium for the Establishment of a Registry for Alzheimer's Disease* (CERAD) hervorzuheben, meist als CERAD-NP bezeichnet (Welsh et al. 1994). Mit ihr liegt ein international akzeptiertes Untersuchungsinstrument vor, das einerseits die methodischen Mängel globaler Screening-Instrumente vermeidet (s. o.), andererseits aber hinreichend einfach und zeitökonomisch ist, um in der klinischen Praxis sowie in transnationalen Studien eine einheitliche Falldefinition zu gewährleisten. Die CERAD-NP zielt auf die Erfassung von Hirnleistungsstörungen, die bei der AD im Vordergrund stehen, also Störungen des Gedächtnisses, der Sprache, der konstruktiven Praxis und der

Tabelle 2.5 Neuropsychologische Untersuchungsinstrumente zur Demenzdiagnostik II: Spezifische Funktionstests (modifiziert nach Jahn 2004).

Testkürzel	Testnamen	Quellenangaben	Kennwerte / Parallelformen	Altersbereich
Lernen und Gedächtnis				
BT	Benton-Test	Benton Sivan et al. 1996	2 / 3	15–69
CGT-(M)	computerisierter Gedächtnis- und Aufmerksamkeitsstest (München)	Satzger et al. 1996	18 / 2	18–85
DCS	Diagnostikum für Cerebralschädigung	Weidlich et al. 2001	2 / 2	40–94
NVLT	Nonverbaler Lerntest	Sturm et al. 1994a	4 / nein	20–66
VLT	Verbaler Lerntest	Sturm et al. 1994b	4 / 2	18–76
RBMT	Rivermead Behavioral Memory Test	Wilson et al. 1992	11 / 4	15–90
WMS-R	Wechsler Gedächtnistest – Revidierte Fassung	Härting et al. 2000	5 / nein	15–74
Sprache				
AAT	Aachener Aphasie Test	Huber et al. 1983	5 / nein	21–70
RWT	Regensburger Wortflüssigkeits-Test	Aschenbrenner et al. 2000	14 / nein	18 bis > 65
TT	Token Test	Orgass 1982	1 / nein	15–75
Aufmerksamkeit				
AKT	Alters-Konzentrations-Test	Gatterer 1990	4 / 2	55–95
FAIR	Frankfurter Aufmerksamkeits-Inventar	Moosbrugger et al. 1996	4 / 2	14–72
TAP	Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung	Zimmermann et al. 2002	12* / nein	20–69/90
ZS-G	Zahlen-Symbol-Test – Version G	Subtest aus NAI	1 / 5	55–96
Raumverarbeitung				
VOSP	Testbatterie für visuelle Objekt- und Raumwahrnehmung	Warrington et al. 1992	8 / nein	18–90
MT	Mosaik-Test	Subtest aus HAWIE-R	1 / nein	16–74
CFT	Complex Figure Test	Fastenau et al. 1999	1 / nein	30–85
Exekutivfunktionen				
BADS	Behavioral Assessment of the Dysexecutive Syndrome	Ufer 2000	6 / nein	16–87
FWIT	Farbe-Wort-Interferenztest nach J.R. Stroop	Bäumler 1985	5 / nein	16–84
PERSEV	Perseverationstest	Wiener Testsystem 1993	2 / nein	18–77
WCST	Wisconsin Card Sorting Test	Heaton et al. 1993	13 / nein	6–89
Intelligenz				
HAWIE-R	Revidierter Hamburg-Wechsler Intelligenztest für Erwachsene	Tewes 1994	11 / nein	16–74
LPS 50+	Leistungsprüfsystem für 50–90-jährige	Sturm et al. 1993	14 / 2	50–90
MWT-B	Mehrfachwahl-Wortschatz-Intelligenztest	Lehrl 1992	1 / 1	20–64

* Anzahl der Subtests (TAP). Pro Subtest resultieren bei diesem computergestützten Verfahren zahlreiche Ergebnisvariablen

Orientierung. Hinsichtlich des untersuchten kognitiven Leistungsspektrums und der Zeitökonomie (30–45 Minuten) nimmt die CERAD-NP somit eine Mittelstellung ein zwischen kurzen kognitiven Screening-Verfahren (wie dem MMST) und umfangreichen neuropsychologischen Testbatterien, die sich aus Einzelverfahren zusammenstellen lassen (Ivemeyer u. Zerfaß 2002; Jahn 2004).

Eine autorisierte deutschsprachige Version der CERAD-NP wurde an der Geriatrischen Universitätsklinik Basel entwickelt (Monsch 1997; Thalman et al. 2000). Das Testmaterial einschließlich Manual und Normen ist unter der Internetadresse <http://www.memoryclinic.ch/tests> verfügbar. Über Anwendungserfahrungen berichten methodenkritisch Satzger et al. (2001), die auch ein Auswertungsblatt zur Darstellung individueller Ergebnisprofile vorstellen. Umfangreiche Ergebnisse zur Validierung der deutschsprachigen CERAD-NP im Rahmen einer Multi-Center-Studie finden sich in Aebi (2002).

Spezifische Leistungstests

Tab.2.5 listet psychometrische Einzeltests auf, die sich grundsätzlich zur Kombination im Rahmen des sog. *Flexible Battery Approach* eignen (d.h. Testbatterien werden auf bestimmte Fragestellungen zugeschnitten und im Einzelfall zusätzlich variiert; diese Vorgehensweise wird derzeit von den meisten Neuropsychologen bevorzugt [Sweet, et al. 2000]). Andere Möglichkeiten sind der *Ad hoc Battery Approach*, bei dem Tests fallweise ganz individuell zusammengestellt werden, und der *Standard Battery Approach*, bei dem immer dieselbe, meist sehr umfangreiche Testatterie (z. B. die Halstead-Reitan Battery) eingesetzt wird.

Angesichts des Stellenwertes, den Gedächtnisstörungen für die Diagnostik der meisten Demenzformen einnehmen, überrascht es nicht, dass die Auswahl der hierzu verfügbaren Testverfahren am größten ist.

Einige der aufgeführten Tests sind Subtests aus umfangreicheren Instrumenten (z. B. MT aus HAWIE-R), die sich auch separat verwenden lassen. Eine Zusammenstellung herkömmlicher neuropsychologischer Leistungstests, die für die psychometrische Demenz-Diagnostik geeignet sind, findet sich auch bei Fleischmann (2000).

Bei der Zusammenstellung von Einzeltests zu einer Batterie ist darauf zu achten, dass sich möglichst keine *Aufgabeninterferenzen* ergeben. Sieht beispielsweise ein verbaler Lern- und Gedächtnistest eine zeitliche Unterbrechung zwischen Lernphase und unmittelbarer Wiedergabe einerseits und verzögerter Wiedergabe andererseits vor, so möchte man vielleicht aus Gründen der Zeitökonomie diese Unterbrechung mit anderen Tests auffüllen. Derartige „Pausenfüller“ sollten dann aber keine Gedächtnisleistungen verlangen und auch kein verbales Material beinhalten (geeignet wäre z. B. eine einfache Reaktionszeitaufgabe oder ein Test zur Erfassung der Visuokonstruktion). Im Zweifelsfall sollte man den Vorschlägen der Testautoren folgen.

Zusammenfassend ist festzuhalten, dass neben zeitökonomischen *Screening-Instrumenten* zur globalen Einschätzung des kognitiven Status auch mehrere speziell für die neuropsychologische Demenzdiagnostik entwickelte, mehr oder minder umfangreiche *Testbatterien* zur Verfügung stehen. Darüberhinaus eignen sich zahlreiche *funktionspezifische Einzeltests*, wie sie auch in anderen Anwendungsfeldern der klinischen Neuropsychologie verwendet werden, aufgrund ihrer Testeigenschaften und ihrer Altersnormierung für die neuropsychologische Demenzdiagnostik. Ihre Kombination erlaubt sogar eine besonders differenzierte altersnormorientierte Leistungsdiagnostik, die vor allem zur Früherkennung und bei differenzialdiagnostisch unklaren Fällen notwendig ist. Allerdings sind derartige Untersuchungen sehr zeitaufwändig.

2.2.4 Auswertung und Interpretation psychometrischer Testergebnisse

Screening-Tests

Der begrenzte Nutzen von Screening-Instrumenten wurde bereits hervorgehoben. Derartige Tests enthalten meist nur solche Aufgaben, von denen man annimmt, dass sie von jedem geistig gesunden Erwachsenen beliebigen Alters ohne Probleme gelöst werden können. Gelingt dies nicht, so wird im Umkehrschluss auf eine kognitive Beeinträchtigung geschlossen, die aber nicht näher spezifiziert werden kann. Selbst wenn ein Screening-Test verschiedene kognitive Leistungsbereiche „anspricht“ (wie der MMST), sollte man Teilergebnisse nicht interpretieren, da die Messungen viel zu oberflächlich und damit unreliaabel sind. Einige Autoren stellen auch die Annahme infrage, dass Leistungen in Screening-Tests altersunabhängig seien und schlagen altersabhängige Cut-off-Werte vor (z. B. Ivemeyer u. Zerfaß 2002).

Kognitive Screening-Tests sind durch Eigenschaften charakterisiert, die bei der Ergebnisinterpretation unbedingt beachtet werden müssen:

- keine Variation im normalen Leistungsbereich,
- fragliche und oft uneinheitliche Definitionen von Schwellenwerten,
- mangelnde Änderungssensitivität,
- fragliche Altersunabhängigkeit,
- ungeeignet zur Differenzierung verschiedener Leistungsaspekte.

Unbestrittener Vorteil ist jedoch die *Zeitökonomie* derartiger Tests, die sie zu idealen Instrumenten für die globale Schweregradeinteilung kognitiver Beeinträchtigung bei bereits bekannter Demenz macht (*staging*).

Neuropsychologische Leistungstests

Neuropsychologische Leistungstests sind demgegenüber so konstruiert, dass sie *spezifische kognitive Leistungsaspekte* über einen sehr viel weiteren Variationsbereich quantifizieren. Interpretiert werden nicht Rohwerte (wie bei Screening-Tests), sondern anhand von Populationsnormen berechnete Standardskalenwerte (z. B. T-Werte), die mögliche Einflussfaktoren wie Alter, Geschlecht, Schulbildung berücksichtigen. Diese Werte eignen sich auch als Ausgangspunkt für weitere Skalentransformationen, um Ergebnisse aus verschiedenen Leistungsbereichen direkt miteinander vergleichen zu können (s. u. Profilanalyse). Erfüllen derartige, auf die *dimensionale* Erfassung psychischer Leistungen abzielende Tests die notwendigen Testgütekriterien, eignen sie sich auch besonders gut zur Feinkalibrierung von Grenzwerten, um Störungen diagnostisch klassifizieren zu können (die Güte der Klassifikationsleistung psychometrischer Tests kann anhand von Klassifikationsstatistiken beurteilt werden, die allerdings bisher in der neuropsychologischen Literatur nur wenig beachtet werden; Ivnik et al. 2001; Woods et al. 2003).

Bei der Interpretation psychometrischer Testergebnisse sind zahlreiche weitere Aspekte zu berücksichtigen, die auch schon die Untersuchungsplanung bestimmen (Abb. 2.3 S. 94) und von denen im folgenden nur die wichtigsten skizziert seien.

Prämorbidales Leistungsniveau

Der Nachweis einer beginnenden Demenz setzt den Vergleich des *aktuellen* kognitiven Leistungsniveaus mit dem früheren, *prämorbidem* Leistungsniveau voraus. Dies ist insbesondere bei der Früherkennung von erheblicher praktischer Bedeutung. Prämorbidale neuropsychologische Untersuchungsergebnisse sind in aller Regel nicht vorhanden. Eine grobe Einschätzung der aktuellen Ergebnisse im Hinblick auf den höchsten erreichten Schulabschluss oder den zuletzt ausgeübten Beruf ist das zu fordernde absolute Minimum. Genauere Anhaltspunkte über das wahrscheinliche *quantitative* Ausmaß eines evtl. stattfindenden Abbauprozesses lassen sich anhand von auf empirischer Basis entwickelten Sozialformeln zur Schätzung des prämorbidem Intelligenzniveaus (Leprow u. Friege 1998) oder anhand von Wortschatztests gewinnen. Letztere korrelieren hoch mit dem allgemeinen Verbal-IQ und erfassen damit einen Aspekt der kristallinen Intelligenz, der als vergleichsweise änderungsresistent gilt. Diese Ansätze, die auch kombiniert werden können, sind allerdings nicht unumstritten (Kessler, Fast u. Mielke 1995). Da Wortschatztests den Verbal-IQ überschätzen, sind entsprechende Korrekturen erforderlich (Satzger, Fessmann u. Engel 2002).

Testinhaltsheterogenität

Neuropsychologische Tests sprechen meist mehrere, oft sogar zahlreiche kognitive Teilprozesse an. Sie sind daher wesentlich komplexer, als es den Anschein hat. Müssen beispielsweise auf einem Blatt Papier unregelmäßig angeordnete Zahlen in aufsteigender Reihenfolge so schnell wie möglich miteinander verbunden werden (Zahlen-Verbindungs-Test [ZVT]), so sind dafür *mindestens* die folgenden kognitiven Fähigkeiten und Teilprozesse vonnöten:

- visuelle Mustererkennung (wie sieht die 13 aus?),
- Langzeitgedächtnis (was kommt nach 48?),
- visuelles Scanning (wo ist die nächste Zahl?),
- Arbeitsgedächtnis (wo bin ich gerade, wo will ich hin?),
- selektive Aufmerksamkeit (11–8–13... ich suche aber die 10),
- feinmotorische Bewegungsvorprogrammierung und -ausführung (in welche Richtung?, über welche Distanz?).

Darüberhinaus verlangt die erfolgreiche Bewältigung *jedes* Tests ein Minimum an Instruktionsverständnis, Konzentrationsfähigkeit und Anstrengungsbereitschaft. Die Kunst des neuropsychologischen Diagnostikers besteht darin, Testbatterien so zusammenzustellen, dass bei der Ergebnisinterpretation beispielsweise Störungen komplexer exekutiver Funktionen von basaleren Aufmerksamkeitsdefiziten abgegrenzt werden können. Dies verlangt die Kenntnis einschlägiger Testinhaltsanalysen und Konstruktvalidierungen.

Definition einer kognitiven Beeinträchtigung

In der Praxis der neuropsychologischen Demenz-Diagnostik wird in aller Regel auf das Vorliegen eines kognitiven Defizits geschlossen, wenn die Leistung eines Patienten einen bestimmten Schwellenwert unterschreitet, sei es ein Cut-off-Wert in einem Screening-Test oder ein bestimmter Abstand vom Durchschnittswert einer Referenzpopulation in einem normierten Test (z. B. minus 2 Standardabweichungen). Diese Vorgehensweise ignoriert jedoch die Grundannahme der klassischen Testtheorie, wonach die gemessene Leistung nicht mit der wahren Merkmalsausprägung identisch ist, sondern durch zahlreiche (unsystematisch einwirkende) Fehlerquellen beeinflusst wird. Eine angemessenere Beurteilung von Testergebnissen verlangt die Berücksichtigung der Standardmessfehler und damit der Reliabilitäten der jeweils benutzten Testverfahren. Dies gilt prinzipiell auch für die Beurteilung von Differenzen zwischen Ergebnissen verschiedener Tests zu einem Zeitpunkt und für die Beurteilung von Differenzen zwischen Ergebnissen desselben Tests (oder paralleler Tests) zu verschiedenen Zeitpunkten (Veränderungsmessung). Im letztgenannten Fall ist auch die quantitative Berücksichtigung von Testwiederholungseffekten wünschenswert. Auf Verfahren zur Berechnung testspezifischer *kritischer Differenzen* und reliabler *Änderungsindizes* kann hier nicht näher eingegangen werden (Ringdahl 1996; Wein et al. 2002).

Kognitive Profilanalyse

Die fallweise Zusammenstellung psychometrischer Tests zu Testbatterien ermöglicht ein im Hinblick auf den einzelnen Patienten flexibleres Vorgehen, wobei einzelne Verfahren u. U. bessere psychometrische Eigenschaften haben als die analogen Subtests vordefinierter Testbatterien. Derartige Testzusammenstellungen sind jedoch meist weniger konsistent hinsichtlich zugrundeliegender Konstruktionsprinzipien und verfügbarer Normen, und ihre psychometrische Güte als Ganzes ist weniger sicher zu beurteilen als diejenige standardisierter Demenz-Testbatterien. Hinzuweisen ist auf elaborierte Methoden der *psychometrischen Einzelfalldiagnostik* (Huber 1973). Sie erlaubt die *zufallskritische* Beurteilung von Testleistungen einer Person, indem analog zum statistischen Hypothesentesten in der experimentellen Forschung fehlerkontrollierte Entscheidungen bezüglich diagnostischer Hypothesen über die Gleichheit bzw. Verschiedenheit wahrer Testleistungen getroffen werden können. Entsprechende Verfahren zur intraindividuellen Profilanalyse und zum intraindividuellen Profilvergleich beschreibt Willmes (2000). Über einen speziellen methodischen Ansatz zur intraindividuellen Profilanalyse kognitiver Leistungen berichten Miller und Rohling (2001).

Ökologische Validität

Sollen aus der neuropsychologischen Untersuchung Aussagen beispielsweise zur Alltagskompetenz eines Patienten oder seiner Fahrtüchtigkeit abgeleitet werden, stellt sich das Problem der Generalisierung von Testergebnissen. Entgegen der Auffassung, neuropsychologische Tests hätten i.A. eine nur geringe ökologische Validität, erklären Kennwerte für unmittelbare und verzögerte verbale Behaltensleistungen, Aufmerksamkeitsspanne, Visuokonstruktion, sprachliche und exekutive Funktionen durchschnittlich 25 % bzw. 50 % der interindividuellen Varianz der Alltagskompetenz von Patienten mit AD – je nachdem, ob diese von Angehörigen eingeschätzt oder direkt beurteilt wird (Tomaszewski Farias et al. 2003). Trotz dieser relativ hohen Varianzaufklärung können neuropsychologische Testergebnisse die direkte oder indirekte Beurteilung der Alltagskompetenz (*activities of daily living* [ADL]) nicht ersetzen.

2.2.5 Neuropsychologische Befunde bei ausgewählten Demenzerkrankungen

Alzheimer-Demenz (AD)

Die Alzheimer-Demenz ist die bekannteste und mit einem Anteil von 60–70 % auch die häufigste aller Demenzerkrankungen (Förstl, Bickel u. Kurz 1999). Um die bei ihr auftretenden zahlreichen neuropsychologischen Beeinträchtigungen zu verstehen, ist die mehr oder minder typische Verlaufscharakteristik der Alzheimer-Krankheit zu

beachten. Die progredienten neuropathologischen Veränderungen im mediobasalen Temporallappen beginnen vermutlich Jahrzehnte bevor die ersten klinischen Krankheitszeichen auftreten (*klinisch stumme Phase*). Erst wenn der neurodegenerative Prozess den Hippokampus erreicht, treten neuropsychologische Störungen des Lernens und des Gedächtnisses auf (Linn et al. 1995). Auch depressive Verstimmungen und sozialer Rückzug können vorkommen, doch sind die kognitiven und emotionalen Veränderungen noch wenig offensichtlich (*Prä-Demenz-Phase*). Die diagnostische Schwelle wird überschritten, wenn sich der Krankheitsprozess weiter auf den Temporal-, Parietal- und (meist zuletzt) Frontallappen ausbreitet und so einerseits die Störungen des Gedächtnisses immer deutlicher werden, andererseits zusätzliche kognitive Defizite auftreten (Sprache, Raumverarbeitung, exekutive Funktionen), so dass deutliche Beeinträchtigungen der Alltagskompetenz resultieren. Diese letzte, *eigentliche Demenz-Phase* der Erkrankung wird wiederum in drei Stadien unterteilt:

- leichtgradige,
- mittelgradige,
- fortgeschrittene (schwere) Demenz (Förstl 2000).

Bezieht man die von Braak u. Braak (2002) beschriebene, an den neurofibrillären Veränderungen orientierte *neuropathologische Stadieneinteilung* des Morbus Alzheimer auf dessen klinische Verlaufscharakteristik, so ergibt sich ein zeitliches Schema, in das die im Laufe der AD auftretenden neuropsychologischen Funktionsbeeinträchtigungen eingeordnet werden können (Tab. 2.6).

Neuropsychologische Defizite, die in einer bestimmten Phase erstmals auftreten, verstärken sich in den nachfolgenden Phasen. Die Angaben für die Prä-Demenz-Phase sind dabei relativ unsicher, da hierfür noch zu wenige gesicherte Erkenntnisse vorliegen. Außerdem ist die schematische Darstellung insofern stark vereinfachend, als Krankheitsverläufe in Wirklichkeit eine erhebliche interindividuelle Variabilität der kognitiven Beeinträchtigungen und ihrer zeitlichen Sukzession aufweisen.

Zahlreiche empirische Untersuchungen belegen und differenzieren die in Tab. 2.6 aufgeführten kognitiven Defizite von Patienten mit AD (Übersichten bei Almkvist 1996; Calabrese 2000; Collie u. Maruff 2000; Duke u. Kaszniak 2000; Dunn et al. 2000; Kaschel 2001; Pasquier 1999; Perry u. Hodges 1999). Dabei werden zunehmend auch solche kognitive Funktionen erforscht, die bisher wenig Beachtung fanden, wie etwa feinmotorische Koordinationsstörungen (Kluger et al. 1997; Slavin et al. 1995) oder Zahlenverarbeitungs- und Rechenstörungen (Kalbe u. Kessler 2002).

Alzheimer-Demenz, vaskuläre und frontotemporale Demenzen im Vergleich

Eine ausführliche Beschreibung der neuropsychologischen Befunde bei AD, bei vaskulären (VD) und frontotemporalen (FTD) Demenzen ist an anderer Stelle zu finden (Jahn 2004; Diehl u. Kurz 2002; Looi u. Sachdev 1999; Jenner u.

Tabelle 2.6 Neuropathologische Stadien und klinische Phasen der Alzheimer-Erkrankung und häufige neuropsychologische Befunde (aus Jahn 2004).

Neuropathologie	Transenthorinale Stadien I und II	Limbische Stadien III und IV		Isokortikale Stadien V und VI	
Klinik	Klinisch stumme Phase	Prä-Demenz-Phase	Demenz-Stadium 1 (leicht)	Demenz-Stadium 2 (mittel)	Demenz-Stadium 3 (schwer)
Lernen/Gedächtnis	ungestört	diskrete Speicherstörung	Speicherung und Abruf von neuen Informationen eindeutig erschwert, insbesondere verzögerter Abruf und Rekognition, kein Vorteil von Hinweisreizen, Intrusionen	hochgradige Vergesslichkeit, Arbeitsgedächtnis deutlich reduziert, Erinnerungen an eigene Biographie verblassen, prozedurales Gedächtnis aber noch weitgehend intakt	
Sprache	ungestört	leichte Wortfindungs- und Benennstörungen	unpräziser Ausdruck, (semantische) Wortflüssigkeit reduziert, verändertes Gesprächsverhalten	Paraphasien, Perseverationen, floskelhafte, inhaltsarme Sprache, Lesen und Schreiben oft nicht mehr möglich	schwere und multiple kognitive Defizite, alle höheren psychischen Funktionen erlöschen allmählich, Sprache auf wenige Worte reduziert oder verstummen, Echolalie und Logoklonie
Aufmerksamkeit	ungestört	diskrete Störungen komplexer Leistungen (z. B. dual task)	tonische und phasische Alertness vermindert, relativ rasche Ermüdbarkeit, Ablenkbarkeit	deutliche Beeinträchtigung fast aller Aufmerksamkeitskomponenten	<i>wichtig:</i> für nichtverbale Kommunikation sind die Patienten weiterhin empfänglich (affektive Befindlichkeit, emotionale Reaktivität)
Raumverarbeitung	ungestört	ungestört	Visuokonstruktion diskret bis deutlich beeinträchtigt	Störung von räumlicher Orientierung und visuell geleiteten Handlungen	
Exekutivfunktionen	ungestört	ungestört, evtl. sind Flexibilität und Antrieb vermindert	Planen und Handeln bei komplexeren Aufgaben beeinträchtigt, Arbeitsleistung nimmt deutlich ab	induktives und deduktives Denken sowie Erkennen von Zusammenhängen und Planen erheblich eingeschränkt	
Gnosie	ungestört	ungestört	Gesichterwiedererkennen und Erkennen von Gegenständen erschwert	Prosopagnosie, Balint-Syndrom	
Praxie	ungestört	ungestört	ideomotorische Apraxie*	ideatorische Apraxie**	

* Störung der Bewegungssequenz, ** Störung der Handlungsplanung

Benke 2002). Dort wird auch an Beispielen erläutert, wie die differenzierte psychometrische Befundung anhand einzelner kognitiver Funktionsaspekte differenzialdiagnostisch genutzt werden kann, um verschiedene Demenzformen voneinander abzugrenzen. Entsprechende Überlegungen sind allerdings nur für gering- bis mittelgradige Demenzstadien sinnvoll, da die neurodegenerativen Veränderungen mit der Zeit immer größere Teile des Gehirns erfassen und dadurch ein immer uniformeres klinisches Zustandsbild bis hin zu schwersten Beeinträchtigungen praktisch aller geistiger Funktionen verursachen.

Zu Beginn einer demenziellen Entwicklung kann eine eingehende neuropsychologische Untersuchung die Differenzialdiagnose wesentlich unterstützen, wobei berücksichtigt werden muss, dass in der Praxis untypische Demenzformen, Mischformen und Komorbiditäten eher die Regel als die Ausnahme sind und erhebliche interindividuelle Merkmalsvariationen selbst bei identischen Erkrankungen vorkommen.

Die Orientierung an „typischen“ neuropsychologischen Befundprofilen verschiedener Demenzformen, wie sie Tab. 2.7 für die AD, die VD und FTD skizziert, ist zwar heuristisch sinnvoll, sollte aber nicht den Blick auf individuelle Besonderheiten verstellen.

2.2.6 Spezielle differenzialdiagnostische Probleme

Früherkennung

Die Behandlung neurodegenerativer Erkrankungen sollte so früh wie möglich beginnen, um das Potenzial pharmakologischer Interventionen nutzen zu können und den Eintritt in das eigentliche Demenzstadium hinauszuschieben bzw. die Progredienz der Symptome abzumildern. Damit gewinnen das Beschwerdebild der *leichten kognitiven Störung* (LKS) sowie das Phänomen der *subjektiven Gedächtnisstörung* als potenzielle Prä-Demenz-Syndrome zunehmend an klinischer Bedeutung.

Subjektive Gedächtnisstörungen

Fall-Kontroll-Studien und Querschnittserhebungen bei ausgewählten Stichproben zeigen mehrheitlich, dass subjektive Gedächtnisstörungen keinen Zusammenhang mit objektiv gemessener kognitiver Leistung haben, was im Widerspruch zu den Ergebnissen der meisten Feldstudien an großen repräsentativen Bevölkerungsstichproben steht (Riedel-Heller et al. 2000). Auch die längsschnittlich untersuchte Vorhersagevalidität subjektiver Gedächtnisstörungen für künftige kognitive Beeinträchtigungen wird für ausgewählte Stichproben überwiegend verneint, für repräsentative Bevölkerungsstichproben fast durchgängig bejaht. Diese Ergebnisse erscheinen weniger kontrovers, wenn man die erklärten Varianzanteile betrachtet: Sie sind

Tabelle 2.7 Neuropsychologische Charakteristika verschiedener demenzieller Erkrankungen, an denen sich differenzialdiagnostische Überlegungen orientieren können (nach Kessler u. Kalbe 2000).

	Gedächtnis	Sprache	Aufmerksamkeit	Exekutivfunktionen	Orientierungsstörungen	Affektive Symptome	Beginn und Verlauf
Alzheimer-Demenz	Neulernen erheblich erschwert, beeinträchtigtes episodisches Gedächtnis	Wortfindungsstörungen, semantisch-lexikalische Beeinträchtigungen, auch Aphasien	basale Leistungen ungestört, geteilte Aufmerksamkeit beeinträchtigt	beeinträchtigt	räumlich-örtlich	gelegentlich	langsamer Beginn, progressive Verschlechterung
Vaskuläre Demenz (<i>large vessel disease</i>)	beeinträchtigt	lokalisationsabhängig	beeinträchtigt	lokalisationsabhängig	lokalisationsabhängig	selten	rascher Beginn, oft fluktuierender Verlauf
Vaskuläre Demenz (<i>small vessel disease</i>)	wenig beeinträchtigt	wenig beeinträchtigt, Wortfindungsstörungen	beeinträchtigt	beeinträchtigt	wenig beeinträchtigt	eher häufig	rascher Beginn, oft fluktuierender Verlauf
Frontotemporale Demenz (i.e.S.)	wenig beeinträchtigt	zu Beginn wenig beeinträchtigt, manchmal Echolalie oder Mutismus	beeinträchtigt	ausgeprägt beeinträchtigt	selten	häufig (ebenso Verhaltensstörungen)	langsamer Beginn, progressive Verschlechterung

in der Regel so gering, dass subjektive Gedächtnisstörungen weder gute *Prädiktoren für tatsächliche kognitive Leistungsbeeinträchtigungen* noch deutliche *klinische Zeichen für beginnende demenzielle Erkrankungen* sind. Trotzdem sollte man im Einzelfall nachhaltig vorgetragene Beschwerden unbedingt nachgehen. Insbesondere bei Menschen mit hoher intellektueller Leistungsfähigkeit und entsprechend anspruchsvollen beruflichen Tätigkeiten kann trotz eines testpsychologisch unauffälligen, ja sogar überdurchschnittlichen Befundprofils sehr wohl eine *relative Leistungsminderung* eingetreten sein, die subjektiv zutreffend bemerkt wird und einen beginnenden Abbauprozess markiert (oder aber andere Gründe hat).

Leichte kognitive Störung (LKS)

Die prognostische Bedeutung der LKS ist unklar, da die Forschung hierzu von zahlreichen Definitionsversuchen (mild cognitive impairment, age-associated memory impairment, late-life forgetfulness, dysmentia u. a.) geprägt ist und dementsprechend uneinheitliche Ergebnisse vorliegen.

Schätzungen der Konvertierungsrate von einer LKS zu einer AD liegen zwischen „annähernd 50 %“ (Collie u. Maruff 2000) und „1–30 % pro Jahr, mit einem Mittelwert von 15 %“ (Lautenschlager 2002). Von unterschiedlichen Definitionskriterien, Rekrutierungsstrategien und Untersuchungsinstrumenten abgesehen, bilden Patienten mit LKS sehr wahrscheinlich eine heterogene Gruppe, die auch Personen mit statischen kognitiven Defiziten (z. B. infolge minimaler Infarkte) umfasst, und Personen, bei denen sich die Beeinträchtigungen mit zunehmendem Alter sogar zurückbilden. Wie Collie und Maruff (2000) in einer Übersichtsarbeit zur Neuropsychologie der LKS und präklinischer Stadien des Morbus Alzheimer betonen, zeigen Untersuchungen, in denen Probanden bis in das Stadium einer „wahrscheinlichen“ AD begleitet wurden, dass Defizite in verbalen Lern- und Gedächtnisaufgaben meist vor Störungen des visuellen Gedächtnisses auftreten und erst später umfassendere kognitive Defizite folgen, wie sie sich etwa in einem reduzierten MMST-Wert ausdrücken. Viele Studien berichten während früher Krankheitsphasen auch von Störungen des semantischen Gedächtnisses, einschließlich verbaler Flüssigkeit und Nominationsleistungen. Interessanterweise scheint der *negative* Vorhersagewert neuropsychologischer Tests zur Früherkennung der AD konsistent höher zu sein (ca. 90 %) als der *positive* Vorhersagewert (ca. 45–60 %). Dies würde bedeuten, dass Gedächtnisleistungen bessere Indikatoren dafür sind, wer *nicht* dement werden wird.

Abgrenzung zur Depression

Unter den Differenzialdiagnosen einer Demenz führt die ICD-10 an erster Stelle die Möglichkeit einer depressiven Störung an, die „*Merkmale einer frühen Demenz zeigen [kann], besonders Gedächtnisstörung, Verlangsamung des Denkens und Mangel an Spontaneität*“ (Dilling et al. 1993,

S. 61). Neuropsychologische Defizite sind in der Tat vor allem bei älteren Patienten mit einer manifesten depressiven Störung häufig, allerdings schwanken Prävalenzangaben zwischen 20 und 70 % (Beblo 2002). Die Beeinträchtigungen sind teilweise so schwerwiegend, dass sie zusammenfassend als *Demenzsyndrom der Depression* (früher „depressive Pseudo-Demenz“) bezeichnet werden. Betroffen sind insbesondere Lernen und Gedächtnis, Exekutivfunktionen und Aufmerksamkeit (Beblo u. Herrmann 2000; Veiel 1997).

In der Praxis stellt sich vor allem das Problem der Unterscheidung zwischen Depression und AD mit substanziellen Konsequenzen für den einzuschlagenden therapeutischen Weg. Eine Metaanalyse an methodisch gut kontrollierten neuropsychologischen Studien, in denen ältere depressive Patienten mit Gesunden und/oder mit AD-Patienten verglichen worden waren, kommt zu dem Schluss, dass mindestens drei kognitive Funktionsbereiche von differenzialdiagnostischer Relevanz sind (Christensen et al. 1997):

- das deklarative, insbesondere episodische Gedächtnis,
- die Visuokonstruktion und
- die Sprachsemantik.

Die Identifikation gerade dieser drei Bereiche folgt dabei der Logik, besonders solche Testverfahren differenzialdiagnostisch anzuwenden, in denen Depressive im Vergleich zu Gesunden im Mittel allenfalls leicht bis mittelgradig, Patienten mit AD hingegen stark beeinträchtigt sind. Dieses doppelte Abgrenzungskriterium erfüllen derzeit am ehesten Maße der o. g. Funktionsbereiche, beispielsweise aber *nicht* exekutive und motorische Funktionen (vgl. dazu ausführlicher Theml, Heldmann u. Jahn 2001).

Zentral für die neuropsychologische Differenzialdiagnostik ist die möglichst detaillierte Analyse verschiedener Leistungsfacetten. Beispielsweise zeigen Patienten mit beginnender AD im unmittelbaren Abruf einer zuvor präsentierten Wortliste einen gegenüber dem Primacy-Effekt deutlich stärker ausgeprägten Recency-Effekt (d. h. die Betroffenen erinnern die zuletzt genannten Worte sehr viel besser als die zuerst genannten), während dies bei Depressiven eher umgekehrt ist. Gainotti und Marra (1994) zufolge produzieren AD-Patienten im Vergleich zu Depressiven im verzögerten Abruf sehr viel mehr Intrusionen, und beim Wiedererkennen neigen sie zu vielen falsch positiven Antworten. Die differenzialdiagnostische Eignung derartiger Kennwerte ließ sich sogar in nicht alters- und geschlechtsgematchten, konsekutiven klinischen Inanspruchnahmepopulationen bestätigen, woraus sich für die Praxis konkrete Empfehlungen hinsichtlich bestimmter Tests und psychometrischer Kennwerte ableiten lassen (Theml, Heldmann u. Jahn 2001).

2.2.7 Zusammenfassung

Die neuropsychologische Untersuchung mnestischer und anderer kognitiver Störungen leistet einen substanziellen Beitrag zur Früherkennung, Diagnose und Differenzialdiagnose demenzieller Erkrankungen. Auch die Behandlung der betroffenen Patientinnen und Patienten sowie die Unterstützung ihrer Angehörigen kann von den so gewonnenen Erkenntnissen profitieren – sei es von der Entwicklung spezieller kognitiver Trainingsprogramme oder umfassender neuropsychologisch-psychosozialer Interventionsmodelle, vom psychologisch einfühlsamen Umgang mit den Erkrankten oder von der Wahl möglichst sensibler Tests für die phasenabhängige Evaluation pharmakologischer Behandlungsversuche (Simard u. van Reekum 1999). Die routinemäßige Applikation standardisierter Screening-Tests ist delegierbar, nicht aber die neuropsychologische Untersuchung als Ganzes, deren Planung und Auswertung fundierte Kenntnisse der Psychodiagnostik und der neuropsychologisch-kognitionspsychologischen Theorien und Befunde zu vielfältigen kognitiven Funktionsbereichen voraussetzt (Sturm et al. 2000).

Literatur

- Aebi C. Validierung der neuropsychologischen Testbatterie CERAD-NP. Eine Multi-Center-Studie. [Dissertation]. Basel: Universität Basel, Philosophisch-Historische Fakultät; 2002.
- Almkvist O. Neuropsychological features of early Alzheimer's disease: Preclinical and clinical stages. *Acta Neurol Scand.* 1996;165:63–71.
- Aschenbrenner S, Tucha O, Lange KW. RWT Regensburger Wortflüssigkeits-Test. Handanweisung. Göttingen: Hogrefe; 2000.
- Bäumler G. Farbe-Wort-Interferenztest (FWIT) nach J.R. Stroop. Handanweisung. Göttingen: Hogrefe; 1985.
- Beblo T, Herrmann M. Neuropsychologische Defizite bei depressiven Störungen. *Fortschr Neurol Psychiatr.* 2000;68:1–11.
- Beblo T. Die Relevanz neuropsychologischer Untersuchungen bei Depression im Alter. *Z Gerontol Geriatr.* 2002;35:111–117.
- Benton Sivan A, Spreen O. Der Benton-Test. Handbuch. 7. Aufl. Bern: Huber; 2001.
- Bigler ED. Neuropsychological testing defines the neurobehavioral significance of neuroimaging-identified abnormalities. *Arch Clin Neuropsychol.* 2001;16:227–236.
- Bodner T, Jenner C, Marksteiner J. Neuropsychologie in der Demenzdiagnostik. *Zeitschrift für Gerontopsychologie und -psychiatrie.* 2002;15:169–177.
- Braak H, Braak E. Neuroanatomie. In: Beyreuther K, Einhäupl KM, Förstl H, Kurz A, Hrsg. Demenzen. Grundlagen und Klinik. Stuttgart: Thieme; 2002:118–129.
- Burns A, Lawlor B, Craig S. Assessment scales in old age psychiatry. London: Martin Dunitz; 1999.
- Calabrese P. Neuropsychologie der Alzheimer-Demenz. In: Calabrese P, Förstl H, Hrsg. Psychopathologie und Neuropsychologie der Demenzen. Lengerich: Pabst; 2000:31–50.
- Calabrese P. Frühdiagnostik kognitiver Defizite in der hausärztlichen Praxis. *Hausarzt Kolleg.* 2002;1/02:19–22.
- Calabrese P, Kessler J. DemTect zur Unterstützung der Demenz-Diagnostik. Frankfurt: Eisai; 2000 (und Karlsruhe: Pfizer).
- Christensen H, Griffiths K, MacKinnon A, Jacomb P. A quantitative review of cognitive deficits in depression and Alzheimer-type dementia. *J Int Neuropsychol Soc.* 1997;3:631–651.
- Collie A, Maruff P. The neuropsychology of preclinical Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *Neurosci Biobehav Rev.* 2000;24:365–374.
- Diehl J, Kurz A. Die vaskulären Demenzen. *Fortschr Neurol Psychiatr.* 2002;70:145–154.
- Diehl J, Staehelin H, Wiltfang J, et al. Erkennung und Behandlung der Demenz in den deutschsprachigen Memory-Kliniken: Empfehlungen für die Praxis. *Z Gerontol Geriatr.* 2003;36:189–196.
- Dilling H, Mombour W, Schmidt, MH, Hrsg. Weltgesundheitsorganisation: Internationale Klassifikation psychischer Störungen. ICD-10 Kapitel V(F). Klinisch-diagnostische Leitlinien. 2. Aufl. Huber: Bern; 1993.
- Duke LM, Kaszniak AW. Executive control functions in degenerative dementias: A comparative review. *Neuropsychol Rev.* 2000;10:75–99.
- Dunn B, Owen A, Sahakian B. Neuropsychological assessment of dementia. In: O'Brien J, Ames D, Burns A, eds. *Dementia.* London: Arnold; 2000:49–59.
- Erzigkeit H. Kurzttest zur Erfassung von Gedächtnis- und Aufmerksamkeitsstörungen (SKT). 21. Aufl. Witten: Geromed; 1996.
- Fastenau PS, Denburg NL, Hufford BJ. Adult norms for the Rey-Osterrieth Complex Figure Test and for supplemental recognition and matching trials from the Extended Complex Figure Test. *Clin Neuropsychol.* 1999;13:30–47.
- Fleischmann UM. Gerontoneuropsychologie – Diagnostik, Therapie und Intervention. In: Sturm W, Herrmann M, Wallesch CW, Hrsg. *Lehrbuch der Klinischen Neuropsychologie.* Lisse, NL: Swets & Zeitlinger; 2000:663–673.
- Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. „Mini-Mental State“. A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res.* 1975;12:189–198.
- Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. MMST – Mini-Mental-Status-Test. Deutschsprachige Fassung von Kessler J, Markowitsch HJ, Denzler P. Weinheim: Beltz Test; 1990.
- Förstl H, Bickel H, Kurz A, Hrsg. Alzheimer Demenz. Grundlagen, Klinik und Therapie. Berlin: Springer; 1999.
- Förstl H. What is Alzheimer's disease? In: O'Brien J, Ames D, Burns A, eds. *Dementia.* London: Arnold; 2000:371–382.
- Gainotti G, Marra C. Some aspects of memory disorders clearly distinguish dementia of the Alzheimer's type from depressive pseudo-dementia. *J Clin Exp Neuropsychol.* 1994;16:65–78.
- Gatterer G. Alters-Konzentrations-Test (AKT). Handanweisung. Göttingen: Hogrefe; 1990.
- Härtling C, Markowitsch HJ, Neufeld H, Calabrese P, Deisinger K, Kessler J, Hrsg. WMS-R Wechsler Gedächtnistest – Revidierte Fassung. Deutsche Adaptation der revidierten Fassung der Wechsler Memory Scale. Manual. Bern: Huber; 2000.
- Heaton RK, Chelune GJ, Talley JL, Kay GG, Curtiss G. Wisconsin Card Sorting Test Manual. Revised and Expanded. Odessa, Florida: PAR Psychological Assessment Resources; 1993.
- Huber HP. Psychometrische Einzelfalldiagnostik. Weinheim: Beltz; 1973.
- Huber W, Poeck K, Weniger D, Willmes K. Aachener Aphasie Test (AAT). Handanweisung. Göttingen: Hogrefe; 1983.
- Ihl R, Weyer G. ADAS Alzheimer's Disease Assessment Scale. Deutschsprachige Bearbeitung der Alzheimer's Disease Assessment Scale von Mohs et al. Weinheim: Beltz Test; 1993.
- Ihl R, Grass-Kapanke B, Lahrem P, et al. Entwicklung und Validierung eines Tests zur Früherkennung der Demenz mit Depressionsabgrenzung (TFDD). *Fortschr Neurol Psychiatr.* 2000;68:413–422.
- Ivemeier D, Zerfaß R. Demenztests in der Praxis. Ein Wegweiser. München: Urban & Fischer; 2002.
- Ivnik RJ, Smith GE, Cerhan JH, Boeve BF, Tangalos EG, Petersen RC. Understanding the diagnostic capabilities of cognitive tests. *Clin Neuropsychol.* 2001;15:114–124.
- Jahn T. Neuropsychologie der Demenz. In: Lautenbacher S, Gauggel S, Hrsg. *Neuropsychologie psychischer Störungen.* Berlin: Springer; 2004:301–338.
- Jenner C, Benke T. Neuropsychologische Befunde bei der Frontotemporalen Demenz. *Zeitschrift für Neuropsychologie.* 2002;13:161–177.
- Kalbe E, Kessler J. Zahlenverarbeitungs- und Rechenstörungen bei Demenzen. *Z Gerontol Geriatr.* 2002;35:88–101.
- Kaschel R. Neuropsychologische Diagnostik bei Altern, Depression und Demenz. In: Hegerl U, Zaudig M, Möller HJ, Hrsg. *Depression und*

- Demenz im Alter. Abgrenzung, Wechselwirkung, Diagnose, Therapie. Wien: Springer; 2001:39–58.
- Kessler J, Grond M, Schaaf A. KMS Kognitives Minimal-Screening. Weinheim: Beltz Test; 1991.
- Kessler J, Fast K, Mielke R. Zur Problematik der prämorbid Intelligenzdiagnostik mit dem MWT-B bei Patienten mit Alzheimer-Erkrankung. *Nervenarzt*. 1995;66:696–702.
- Kessler J, Denzler P, Markowitsch HJ. Demenz-Test. Manual. 2. Aufl. Göttingen: Beltz Test; 1999.
- Kessler J, Kalbe E. Gerontoneuropsychologie – Grundlagen und Pathologie. In: Sturm W, Herrmann M, Wallesch CW, Hrsg. Lehrbuch der Klinischen Neuropsychologie. Lisse, NL: Swets & Zeitlinger; 2000: 648–662.
- Kessler J, Calabrese P, Kalbe E, Berger F. DemTect: Ein neues Screening-Verfahren zur Unterstützung der Demenzdiagnostik. *Psycho*. 2000;26:343–347.
- Kluger A, Gianutsos JG, Golomb J, et al. Patterns of motor impairment in normal aging, mild cognitive decline, and early Alzheimer's disease. *J Gerontol*. 1997;52B:28–39.
- Kurz A. Stand der Diagnostik. In: Hallauer FJ, Kurz A, Hrsg. Weißbuch Demenz. Versorgungssituation relevanter Demenzerkrankungen in Deutschland. Stuttgart: Thieme; 2002:32–39.
- Lang CJG, Balan P, Blunk J, Heckmann JG. Neuropsychologisches Defizit-Screening – ein Suchtest auch für Demenzen? *Nervenarzt*. 2002;73: 434–441.
- Lautenschlager NT. Von der leichten kognitiven Störung zur Alzheimer-Krankheit. Diagnostische Schwierigkeiten und therapeutische Überlegungen. *Psycho*. 2002;28:314–317.
- Lehrl S. Mehrfachwahl-Wortschatz-Intelligenztest MWT-B. 2. Aufl. Nürnberg: PERIMED-spitta; 1992.
- Lehrl S, Gallwitz A, Blaha L, Fischer B. Kurztest für allgemeine informationspsychologische Basisgrößen (KAI). 3. Aufl. Ebersberg: Vless; 1992.
- Lehrl S, Fischer B. c.I.-Kurztest für cerebrale Insuffizienz zur Frühdiagnostik von Demenzen. 5. Aufl. Ebersberg: Vless; 1997.
- Leprow B, Friege L. Eine Sozialformel zur Schätzung der prämorbid Intelligenz. *Zeitschrift für Klinische Psychologie*. 1998;27:1–8.
- Linn RT, Wolf PA, Bachman DL, et al. The „preclinical phase“ of probable Alzheimer's disease: A 13-year prospective study of the framingham cohort. *Arch Neurol*. 1995;52:485–490.
- Looi JCL, Sachdev P. Differentiation of vascular dementia from AD on neuropsychological tests. *Neurology*. 1999;53:670–678.
- Miller LS, Rohling ML. A statistical interpretative method for neuropsychological test data. *Neuropsychol Rev*. 2001;11:143–169.
- Monsch AU. Die neuropsychologische Untersuchung bei Demenzabklärungen. *Schweiz Rundsch Med Prax*. 1997;86:1340–1342.
- Moosbrugger H, Oehlschlägel J. Frankfurter Aufmerksamkeits-Inventar (FAIR). Bern: Huber; 1996.
- Müller U, Wolf H, Kiefer M, Gertz HJ. Nationale und internationale Demenz-Leitlinien im Vergleich. *Fortschr Neurol Psychiatr*. 2003;71: 285–295.
- Orgass B. TT – Token Test. Manual. Weinheim: Beltz Test; 1982.
- Oswald WD, Fleischmann UM. Nürnberger-Alters-Inventar (NAI). Testmanual und Textband. 4. Aufl. Göttingen: Hogrefe; 1999.
- Pasquier F. Early diagnosis of dementia: Neuropsychology. *J Neurol*. 1999;246:6–15.
- Pausch J, Wolfram H. Vergleich psychodiagnostischer Verfahren zur Demenz- und Abbaudiagnostik. *Nervenarzt*. 1997;68:638–646.
- Perry RJ, Hodges JR. Attention and executive deficits in Alzheimer's disease. A critical review. *Brain*. 1999;122:383–404.
- Riedel-Heller SG, Schork A, Matschinger H, Angermeyer MC. Subjektive Gedächtnisstörungen – ein Zeichen für kognitive Beeinträchtigung im Alter? Ein Überblick zum Stand der Forschung. *Z Gerontol Geriatr*. 2000;33:9–16.
- Ringendahl H. Ergänzende Tabellen kritischer Test-Retest-Differenzen. *Zeitschrift für Neuropsychologie*. 1996;7:31–47.
- Rösler M, Frey U, Retz-Junginger P, Supprian T, Retz W. Diagnostik der Demenzen: Standardisierte Untersuchungsinstrumente im Überblick. *Fortschr Neurol Psychiatr*. 2003;71:187–198.
- Satzger W, Engel RR. CGT-(M). Der Computerisierte Gedächtnis- und Aufmerksamkeits-test (München). 2. Aufl. Göttingen: Beltz Test; 1996.
- Satzger W, Hampel H, Bürger K, Nolde T, Ingrassia G, Engel RR. Zur praktischen Anwendung der CERAD-Testbatterie als neuropsychologisches Demenzscreening. *Nervenarzt*. 2001;72:196–203.
- Satzger W, Fessmann H, Engel RR. Liefern HAWIE-R, WST und MWT-B vergleichbare IQ-Werte? *Zeitschrift für Differentielle und Diagnostische Psychologie*. 2002;23:159–170.
- Schaaf A, Kessler J, Grond M, Fink GR. Memo-Test. Manual. Weinheim: Beltz Test; 1992.
- Scheltens P, Korff ESC. Contribution of neuroimaging in the diagnosis of Alzheimer's disease and other dementias. *Curr Opin Neurol*. 2000;13:391–396.
- Seigerschmidt E, Mösch E, Siemen M, Förstl H, Bickel H. The clock drawing test and questionable dementia: Reliability and validity. *Int J Geriatr Psychiatr*. 2002;17:1048–1054.
- Shulman KI. Clock-drawing: Is it the ideal cognitive screening test? *Int J Geriatr Psychiatr*. 2000;15:548–561.
- Simard M, van Reekum R. Memory assessment in studies of cognition-enhancing drugs for Alzheimer's disease. *Drugs Aging*. 1999;14: 197–230.
- Slavin MJ, Phillips JG, Bradshaw JL, Hall KA, Presnell I, Bradshaw JA. Kinematics of handwriting movements in dementia of the Alzheimer's type. *Alzheimer's Research*. 1995;1:123–132.
- Sturm W, Willmes K, Horn W. Leistungsprüfsystem für 50–90-Jährige (LPS 50+). Handanweisung. Göttingen: Hogrefe; 1993.
- Sturm W, Willmes K. Nonverbaler Lerntest (NVLTL), Version 100. Möding: Schuhfried GmbH; 1994a.
- Sturm W, Willmes K. Verbaler Lerntest (VLT), Version 100. Möding: Schuhfried GmbH; 1994b.
- Sturm W, Herrmann M, Wallesch CW, Hrsg. Lehrbuch der Klinischen Neuropsychologie. Lisse, NL: Swets & Zeitlinger; 2000.
- Sweet JJ, Moberg P, Suchy Y. Ten-year follow-up survey of clinical neuropsychologists: Part I. Practices and beliefs. *Clin Neuropsychol*. 2000;14:18–37.
- Thalman B, Monsch AU, Schneitter M, et al. The CERAD neuropsychological assessment battery (CERAD-NAB) – A minimal dataset as a common tool for German-speaking Europe. *Neurobiol Aging* 2000; 21:30.
- Tomaszewski Farias S, Harrell E, Neumann C, Houtz A. The relationship between neuropsychological performance and daily functioning in individuals with Alzheimer's disease: Ecological validity of neuropsychological tests. *Arch Clin Neuropsychol*. 2003;18:655–672.
- Tewes U. HAWIE-R Hamburg-Wechsler Intelligenztest für Erwachsene Revision 1991. 2. Aufl. Bern: Huber; 1994.
- Theml T, Heldmann B, Jahn T. Der Beitrag der Neuropsychologie zum Problem der Differentialdiagnose Depression versus Demenz. *Zeitschrift für Neuropsychologie*. 2001;12:302–313.
- Theml T, Jahn T. Neuropsychologische Untersuchung. In: Förstl H, Hrsg. Demenzen in Theorie und Praxis. Berlin: Springer; 2001:271–289.
- Tschanz JT, Welsh-Bohmer KA, Skoog I, et al. Dementia diagnoses from clinical and neuropsychological data compared. *Neurology*. 2000;54: 1290–1296.
- Ufer K. BADS – Behavioral Assessment of the Dysexecutive Syndrome von Wilson, Alderman, Burgess, Emslie & Evans (dt. Übersetzung). Göttingen: Hogrefe Testzentrale; 2000.
- Veiel H. A preliminary profile of neuropsychological deficits associated with major depression. *J Clin Exp Neuropsychol*. 1997;19:587–603.
- Warrington EK, James M. VOSP Testbatterie für visuelle Objekt- und Raumwahrnehmung. (übersetzt und an einer deutschen Stichprobe standardisiert von Beckers K, Canavan A). Bury St. Edmunds: Thames Valley Test Company; 1992.
- Weidlich S, Lamberti G. DCS. Diagnostikum für Cerebralschädigung: Ein visueller Lern- und Gedächtnistest. 4. Aufl. Bern: Huber; 2001.
- Wein C, Schulz KH, Kraft S. Einzelfalldiagnostische Berechnungen in der Klinischen Neuropsychologie: Eine praktische Einführung mit Beispielen. *Zeitschrift für Neuropsychologie*. 2002;13:291–300.
- Welsh KA, Butters N, Mohs RCB, Edland S, Fillenbaum G, Heyman A. The Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease

- (CERAD). Part V. A normative study of the neuropsychological battery. *Neurology*. 1994;44:609–614.
- Wiener Testsystem. Perseverationstest (PERSEV), Version 4 00. Mödling: Schuhfried GmbH; 1993.
- Willmes K. Statistische und psychometrische Aspekte in der Neuropsychologie. In: Sturm W, Herrmann M, Wallesch CW, Hrsg. *Lehrbuch der Klinischen Neuropsychologie*. Lisse, NL: Swets & Zeitlinger; 2000:229–249.
- Wilson B, Cockborn J, Baddely A. RBMT Rivermead Behavioral Memory Test. (übersetzt und an einer deutschen Stichprobe standardisiert von Beckers K, Behrends U, Canavan A). Bury St. Edmunds: Thames Valley Test Company; 1992.
- Woods SP, Weinborn M, Lovejoy DW. Are classification accuracy statistics underused in neuropsychological research? *J Clin Exp Neuropsychol*. 2003;25:431–439.
- Zakzanis KK. Quantitative evidence for neuroanatomic and neuropsychological markers in dementia of the Alzheimer's type. *J Clin Exp Neuropsychol*. 1998;20:259–269.
- Zakzanis KK, Leach L, Kaplan E. *Neuropsychological Differential Diagnosis*. Lisse, NL: Swets & Zeitlinger; 1992.
- Zerfass R, Daniel S, Förstl H. Grundzüge des diagnostischen Vorgehens bei Demenzverdacht. In: Förstl H, Hrsg. *Lehrbuch der Gerontopsychiatrie*. Stuttgart: Enke; 1997:253–262.
- Zimmermann P, Fimm B. Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung (TAP). Version 1.7. Herzogenrath: PSYTEST Psychologische Testsysteme; 2002.

2.3 Neurophysiologische Diagnostik

B. Szelies

2.3.1 Einleitung

Neurophysiologische Verfahren wie EEG, ereigniskorrelierte Potenziale (EP) und Polysomnographie (PSG) geben Einblick in das funktionelle Zusammenspiel großer Neuronenverbände in unterschiedlichen neuroanatomischen Strukturen, die von einer Vielzahl von Neurotransmittern moduliert und von unzähligen neurochemischen Reaktionen begleitet werden. Bei demenziellen Erkrankungen

werden sie unter vielfältigen Fragestellungen durchgeführt. Hierzu zählen

- die Abgrenzung einer Demenz von altersabhängiger Hirnalterung,
- die Analyse von Subgruppen demenzieller Syndrome,
- die Korrelation neurophysiologischer Parameter mit neuropsychologischen Defiziten, neuroradiologischen und nuklearmedizinischen Befunden sowie anatomischen und biologischen Markern,
- die Beurteilung von Medikamenteneffekten und
- die Frage der prognostischen Wertigkeit des EEG.

Das konventionelle EEG zählt im Gegensatz zum quantitativen EEG, EP und PSG zum Standard für die Diagnostik demenzieller Syndrome.

EEG. Es weist eine *hohe Sensitivität* für viele diffuse Enzephalopathien unterschiedlicher Ätiologie auf, hat jedoch nur eine *geringe Spezifität* für die Ursache der jeweiligen Erkrankung (Rosen 1997). Mit der Einführung computergestützter digitaler Verfahren wurde es möglich, auch subtile Veränderungen zu objektivieren und komplexe oder abstrakte Parameter bei demenziellen Syndromen zu untersuchen.

Quantitative Verfahren. Sie sind von den Fachgesellschaften anerkannt. Ihr Stellenwert bei demenziellen Erkrankungen wird jedoch kontrovers diskutiert. Insbesondere die begrenzte räumliche Auflösung im Vergleich zu dreidimensionalen funktionellen Verfahren wird als Nachteil neurophysiologischer Verfahren aufgeführt. Als Vorteile gelten die gute Verfügbarkeit, die Nichtinvasivität sowie die geringen apparativen und personellen Kosten. Die zeitliche Auflösung in Millisekunden, wie sie bei den EP oder zur Darstellung paroxysmaler EEG-Veränderungen genutzt wird, ist bis heute von keinem anderen apparativen Verfahren erreicht.

Tabelle 2.8 Vor- und Nachteile neurophysiologischer Diagnostik.

Vorteile	Nachteile
reflektiert direkt kortikale Aktivität	hohe Normvariabilität (EEG und P300) bzw. intraindividuelle Variabilität (P300)
hohe Sensitivität	geringe Spezifität
hohe zeitliche Auflösung	geringe räumliche Auflösung
Akutdiagnostik (EEG) bei begrenzt kooperativen Patienten möglich	Artefaktanfälligkeit (biologisch, technisch, methodisch)
relativ geringe apparative und personelle Kosten (EEG, P300)	Polysomnographie (PSG) zeit- und personalaufwändig
breite Verfügbarkeit	
Wiederholungsmessungen möglich bei nicht invasiven Verfahren	keine standardisierten EEG-Parameter bei Anwendung computergestützter digitaler Verfahren

Da neurophysiologische Befunde durch große Variabilität und eine Vielzahl von biologischen, technischen und methodischen Faktoren modifiziert werden, ist eine hohe neurophysiologische Qualifikation Voraussetzung für die Interpretation der Befunde.

2.3.2 Neurophysiologische und neuroanatomische Grundlagen

EEG

Im EEG wird zwischen den unmittelbaren Potenzialquellen und den Strukturen, die den EEG-Rhythmus bedingen und mit dem wir die kortikalen Spannungsdifferenzen registrieren, unterschieden.

- Die bedeutendsten *Potenzialgeneratoren* sind die großen, senkrecht angeordneten Pyramidenzellen der Hirnrinde.
- Die *variablen Potenzialmuster* sind dagegen das Ergebnis von Interaktionen komplexer Neuronenverbände in kortikalen und subkortikalen Hirnstrukturen. Hier sind die Zusammenhänge unvollständig verstanden und die Interpretationen zum Teil spekulativ.

Postsynaptische Potenziale innerhalb der Hirnrinde stehen jeweils in Bezug zu einem bestimmten Neuron, welches ein ganzes Feld allmählich abnehmender Potenzialdifferenzen hervorruft. Diese so genannten *kortikalen Feldpotenziale* sind *komplexe elektrische Dipole*, die die Grundlage des am Skalp abgeleiteten EEG bilden. Neben den Pyramidenzellen wird der Neuroglia eine Bedeutung bei der Entstehung kortikaler Feldpotenziale zugeschrieben. Das Erscheinungsbild des EEG wird vorwiegend durch unspezifische synaptische Aktivitäten in den oberen Kortextschichten geprägt, aber auch eine Schädigung subkortikaler Systeme, wie z. B. dem retikulären Thalamuskern, kann zu EEG-Veränderungen führen.

Vigilanz. Die Vigilanz wird vor allem durch die *Formatio reticularis* des Mittelhirns kontrolliert. Tritt ein Sinnesreiz auf, wird über den jeweiligen Sinneskanal der spezifische thalamo-kortikale Signalzufluss verstärkt. Gleichzeitig wird die Aktivität der die Vigilanz bestimmenden unspezifischen thalamischen Afferenzen vermehrt. *Läsionen im Nucleus basalis Meynert*, dem rostralen Kern des aufsteigenden retikulären Arousal-Systems (ARAS), führen zu einer *Zunahme der Delta-Aktivität* im EEG. Im Tierexperiment konnte durch elektrische Reizung der *Formatio reticularis* eine rasche kortikale Aktivität bei gleichzeitig verminderter langsamer EEG-Aktivität hervorgerufen werden.

Ereigniskorrelierte Potenziale (EP)

Mit den EP werden die spezifischen Reaktionen auf Zielreize erfasst.

Die mit längerer Latenz auftretenden *späten Potenziale* sind von den jeweils parallel folgenden, mehr diffusen Potenzialanteilen und damit von der *Aufmerksamkeit* abhängig. Möglicherweise existieren direkte retikuläre Projektionen aus dem Hirnstamm in das Großhirn. Weitere diffuse Projektionssysteme haben ihren Ausgangspunkt im Hypothalamus, im limbischen System und im Vorderhirn.

Neben der *Kontingent Negativ Variation* ist die *P300* das am häufigsten untersuchte EP. Man geht davon aus, dass die P300 einen Prozess bezeichnet, in dem die Versuchsperson ihre Erwartungen und Strategien auf den neuesten Stand bringt, nachdem sie den aktuellen Reiz verarbeitet hat. Neben optischen, akustischen oder somatosensorischen Reizen kommen komplexe kognitive Reizkonfigurationen zur Anwendung. Untersuchungen mit Tiefenelektroden legen nahe, dass die P300 außer in kortikalen Assoziationsfeldern im Hippokampus und assoziierten Hirnstrukturen generiert werden.

Schlaf

Der zirkadiane Rhythmus des 24-Stunden-Schlafzyklus wird durch die *Nuclei suprachiasmatici*, einer Kerngruppe im vorderen Hypothalamus, gesteuert. Sie weisen eine autonome zirkadiane Rhythmik auf. Als neuronale Steuerungszentren der periodischen NREM/REM-Schlafaktivität wurden Kerngebiete im Mittelhirn und in der Brücke ausgemacht. Die REM-Zyklik wird im *Nucleus gigantocellularis* der Brücke initiiert.

2.3.3 Neurophysiologie und Neurotransmitter

Die sich extrazellulär ausbreitenden Potenzialfelder werden häufig durch Störungen der Synapsen- oder Transmitterfunktion beeinflusst. Eine *cholinerge Deafferenzierung* scheint für die Entstehung von *Delta-Wellen* verantwortlich zu sein. Für die aktivierenden Projektionen in die Großhirnrinde hat das cholinerge System eine vorrangige Bedeutung (Riekkinen et al. 1991). Tierexperimentelle Untersuchungen zeigen, dass bei Aktivitätssteigerung der zentralen cholinergen Neurotransmission die langsame rhythmische kortikale Aktivität sistiert und eine rasche Tätigkeit aus dem Beta-Band im Sinne der *Desynchronisation* auftritt.

Neben den cholinergen Projektionen aus dem Nucleus basalis Meynert sind cholinerge Verbindungen der ponto-mesenzephalen *Formatio reticularis* über eine Verbindung zum Nucleus reticularis thalami für die rhythmische Alpha-Aktivität bedeutsam.

Neurochemische Post-mortem-Studien belegen eine *Korrelation zwischen der Verlangsamung der Grundaktivität und dem cholinergen System* bei Alzheimer-Demenz (AD). Die ponto-mesenzephalen cholinergen Neurone stellen einen wesentlichen Bestandteil des *Ascending Reticular Activating System* (ARAS) dar, welches maßgeblich Vigilanzphänomene und Arousals modifiziert. Neuere experimentelle Daten weisen neben der Beteiligung des cholinergen Systems auf eine Beteiligung der monoaminergen Transmission bei der Entstehung von Delta-Aktivität bei AD hin (Dringenberg 2000). Der serotinerge Nucleus dorsalis Raphe und der noradrenerge Locus coeruleus gelten als die wichtigsten Steuerungszentren der periodischen NREM/REM-Schlafaktivität.

2.3.4 Auswertung und Quantifizierung neurophysiologischer Befunde

Konventionelles EEG

Nach Anbringen einer wechselnd großen Anzahl von Elektroden in definierten Abständen auf der Kopfhaut wird die rhythmische Aktivität des EEG beim gesunden entspannten Erwachsenen mit 8–13 Hz bestimmt. Die rhythmische Aktivität wird in verschiedenen voneinander unabhängigen kortikalen Strukturen und im Thalamus generiert.

- Die visuelle Blockade des Grundrhythmus (*On-Effekt*) ist ein aktiver Vorgang der Wahrnehmung.
- Die Reaktion nach Lidschluss (*Off-Effekt*) hat kurzfristig eine allgemein aktivierende Wirkung.
- Der *Alpha-Fokus* hat sein Maximum parieto-occipital.
- Langsame Wellen zwischen 0,5 und 3,5 Hz (so genannte *Delta-Wellen*) treten beim Gesunden im synchronisierten Schlaf auf. Sowohl metabolische als auch strukturelle pathologische Veränderungen können das Auftreten von Delta-Wellen bewirken.
- *Theta-Aktivität* kann u.a. Ausdruck einer Verlangsamung der Alpha-Aktivität im Sinne einer *pathologischen Grundrhythmusverlangsamung* sein.
- Frequenzen schneller als 13 Hz werden als *Beta-Band* klassifiziert.

In Tab. 2.9 sind die bei demenziellen Syndromen häufig untersuchten EEG-Parameter aufgeführt. Das *Gamma-Band* (< 40 Hz) ist für die *kognitive Informationsverarbeitung* bedeutsam. Dieses Frequenzband kann mit dem konventionellen EEG aufgrund methodischer Hindernisse nicht adäquat untersucht werden, jedoch mittels Magnetenzephalographie (MEG; Stam et al. 2002).

Quantitatives EEG (qEEG)

Durch computergestützte Analysetechniken ist eine quantitative EEG-Analyse möglich. Bei Verwendung digitaler Analysetechniken ist jedoch die Erkennung von technischen, methodischen und biologischen Artefakten nur noch schwer oder gar nicht mehr gewährleistet, so dass die *visuelle Inspektion und Selektion der EEG-Signale* der Interpretation neurophysiologischer Befunde vorausgehen muss.

Ziel der digitalen computergestützten EEG-Analyse ist es, *definierte Komponenten des EEG selektiv darzustellen und zu quantifizieren*, um sie in der Folge in Verlaufsuntersuchungen, im Vergleich zu Normaldaten oder als Subgruppen zu untersuchen. Mit Einführung der *Fast-Fourier-Analyse* wurde auf Grund spezieller Algorithmen eine besonders schnelle Analyse möglich (Cooley u. Tukey 1965). Tab. 2.9 stellt die konventionelle EEG-Analyse der quantitativen gegenüber.

Zu den Besonderheiten der quantitativen Analyse:

- Das Ergebnis der *Spektralanalyse* wird durch Frequenz, Amplitude und Phase der EEG-Wellen bestimmt. Dabei wird der jeweilige Anteil der einzelnen Frequenzkomponenten am Gesamt-EEG ermittelt.
- Die *topographische Information des EEG* wird bei der konventionellen Auswertung nicht optimal genutzt. Durch Einführung des *BEAM (Brain Electrical Activity Mapping)* wurde die Kartographie des EEG möglich (Duffy et al. 1979). Dargestellt werden ähnliche EEG-Parameter wie bei der Spektralanalyse. Darüber hinaus spielt die Interpolation der realen Messwerte eine Rolle; durch die Dateninterpolation vermittelt die Computer-

Tabelle 2.9 Häufig untersuchte EEG-Parameter bei demenziellen Syndromen.

Konventionelle Analyse	Quantitative Analyse
Grundaktivität	Spektralanalyse
On-off-Effekt	Alpha-Peak-Frequenz
Alpha-Topographie	mittlere Frequenz
Beta-Aktivität	variable definierte Frequenzbereiche
Theta-Aktivität	BEAM
Delta-Aktivität	EEG-Power (absolut oder relativ)
fokale oder diffuse Störung	lokale-, regionale- oder globale Analyse
epileptiforme Potenziale	variable Ratios aus schnellen und langsamen Frequenzanteilen
spezielle EEG-Muster	Kohärenz nichtlineare Analyse

analyse eine größere Genauigkeit als es der Auflösung der tatsächlich gewonnenen Daten entspricht und als es die geometrische Auflösung des konventionellen Skalp zulässt.

- Die *Kohärenz* gilt als Maß der *Synchronizität* verschiedener Hirnregionen. Der Grad der Kohärenz spiegelt die Funktion synaptischer Verbindungen zwischen korrespondierenden Hirnarealen wider und wird als Maß der Plastizität synaptischer Verbindungen gedeutet (Cook u. Leuchter 1996).
- Da das EEG von einem überwiegend nichtlinearen dynamischen System generiert wird, sind neben den linearen die *nichtlinearen Verfahren*, die die komplexe Dynamik des EEG berücksichtigen, von besonderem Interesse (Basar u. Bullock 1989).

P300

Die P300 wird durch Latenz, Amplitude und Topographie charakterisiert. Sie tritt beim jungen Erwachsenen mit einer Latenz von ca. 300 msec nach seltenen oder aufgabenspezifischen Ereignissen auf. Neben der ausgeprägten *interindividuellen Streuung* der P300-Latenzen in gesunden Kollektiven beträgt die *intraindividuelle Streuung* der P300-Latenz bis zu 22 msec.

- *Amplitude und Latenz* werden in unterschiedlichem Maß von psychophysiologischen Aspekten wie Motivation, Aufmerksamkeit, Erwartungshaltung und Reizverarbeitungsstrategie beeinflusst.
- Der Schwierigkeitsgrad, mit dem die Ereignisse erkannt und zugeordnet werden, die Bedeutung, die dem Lösen der Aufgabe beigemessen wird, die α -priori-Wahrscheinlichkeit des Reizeintretens und die sequenzielle Ereignisstruktur gehen in die *Topographie* der P300-Amplituden ein (Pfefferbaum et al. 1983).

Polysomnographie (PSG)

Das normale Schlafprofil beginnt mit der NREM (*Non Rapid Eye Movement*)-Periode, in der nacheinander die Schlafstadien 1 bis 4 durchschritten werden, gefolgt von der ersten REM (*Rapid Eye Movement*)-Periode. Die so genannte *NREM/REM-Schlafzyklik*, die während der Nacht etwa 4–5 mal für jeweils ca. 90 Minuten durchlaufen wird, zeigt im Verlauf eines Nachtschlafes einen Wandel:

- die Tiefschlafdauer (Stadium 4) nimmt vom ersten bis zum letzten Schlafzyklus ab,
- die Dauer der REM-Perioden nehmen im Verlauf der Nacht zu.

Messparameter des Schlafs sind

- der jeweilige prozentuale Anteil der einzelnen Schlafstadien am Gesamtschlaf,
- die REM-Latenz,
- die Einschlaf-Latenz,
- die Tiefschlaf-Latenz,
- Schlaffragmentation,
- Arousals und ggfs. Sleep-onset-REM.

2.3.5 Neurophysiologische Befunde im Alter

EEG

Im EEG werden über die Lebensspanne hinweg mehr oder weniger deutliche Veränderungen beobachtet.

Die verschiedenen visuell und quantitativ analysierten Parameter, Zahl und Selektion der Probanden, neben der großen *Normvariation*, die die altersabhängigen Veränderungen bei weitem übersteigen, haben zu unterschiedlichen Ergebnissen geführt. Die *altersabhängigen reproduzierbaren Veränderungen* betreffen außer dem Beta- das Alpha-Band.

- Die *Alpha-Peak-Frequenz*, die annäherungsweise der Grundaktivität entspricht, verlangsamt sich über die Lebensdekaden hinweg (Abb. 2.4a–c, s. Tafel V). Auch kommt es zu einer Verschiebung im Alpha-Band hin zu langsameren Frequenzanteilen (Szeliés 1992; Duffy et al. 1984).
- Die *relative Beta-Leistung* nimmt im Alter zu.

Die *absolute Leistung* in allen Frequenzbändern nimmt ab. Inwieweit dies Ausdruck einer Hirnatrophie ist oder/und einer Dämpfung der Potenziale durch altersabhängige Veränderungen des Skalps entspricht, ist ungeklärt. Im Senium wird bei Gesunden eine vermehrte temporale Theta-Verlangsamung beschrieben, ohne dass bei diesen Probanden regelhaft neuropsychologische Defizite nachgewiesen werden können.

P300

Die P300-Latenz nimmt mit zunehmendem Alter zwischen 0,92 und 1,8 ms pro Lebensjahr zu.

Die Diskussion, ob es sich um eine lineare oder nichtlineare Zunahme handelt, ist nicht abgeschlossen. Unter Berücksichtigung sehr alter gesunder Probanden wird eher eine nichtlineare Zunahme der P300-Latenz bei ausgeprägter intra- und interindividueller Streuung der Werte beobachtet (Szeliés 1992; Polich 1996).

Die Amplituden weisen ein charakteristisches Muster auf, mit einem *parietalen Maximum* und einem *deutlichem Abfall der Amplitude nach frontal und temporal* (Abb. 2.5a u. b, s. Tafel V).

Über den vorderen Ableitungspunkten sahen wir keine altersabhängige Änderung der Amplituden, während die Amplitude über den rückwärtigen Regionen (hier insbesondere bei Pz) pro Lebensjahr um 0,09 μ V abnahm (Szeliés 1992). Angaben in der Literatur schwanken zwischen 0,15 und 0,18 μ V pro Lebensjahr (Abb. 2.6b).

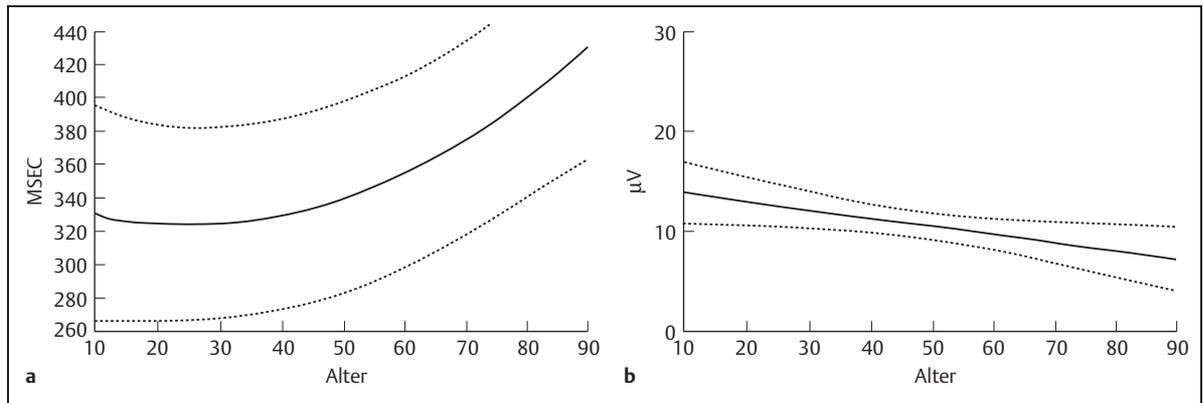


Abb. 2.6a Die P300-Latenz steigt über die Lebensspanne hinweg nicht-linear bei großer individueller Streuung an. Abb. 2.6b Über Pz kommt es mit dem Alter zu einer linearen signifikanten Abnahme der Amplituden. – Mittelwert, –95 % -Konfidenzintervall der Regressionsgeraden (aus Szélies 1992).

Inwieweit die Stimulusintensität in die Veränderungen eingeht, ist Gegenstand von aktuellen Untersuchungen (Fjell u. Walhovd 2003). Durch Anwendung der Dipolquellenanalyse wurde eine verbesserte Reliabilität der P300-Messung angenommen.

P300a und P300b. Die P300a ist Ausdruck eines temporo-superioren Dipols und zeigt eine frontale Lokalisation. Sie weist keine Veränderung durch Alterung auf, während die P300b, dargestellt als temporo-basaler Dipol, der die parietale Repräsentation widerspiegelt, sich altersabhängig verändert (Hegerl u. Frodl-Bauch 1997).

Schlaf

Die Schlafzyklik ändert sich mit zunehmendem Alter. Der prozentuale Anteil von Wachphasen (Stadium 1 und 2) nimmt bezogen auf den Gesamtschlaf zu, während die Tiefschlafphasen (*slow wave sleep* [SWS]) abnehmen. Der REM-Schlafanteil ändert sich über die Lebensspanne nur unwesentlich. Im Senium wird darüber hinaus eine Verschiebung der Schlaf-Wach-Zyklik mit frühem Erwachen beobachtet.

2.3.6 Neurophysiologische Befunde bei Alzheimer-Demenz (AD)

EEG

Bereits 1933 beschrieb Hans Berger, der Begründer des klinischen EEG, eine Verlangsamung der Alpha-Wellen bei seniler Demenz, die umso ausgeprägter erschien, je schwerwiegender die klinischen Ausfallerscheinungen waren. Darüber hinaus bemerkte er, dass diese Veränderungen nicht spezifisch für die senile Demenz waren, sondern z. B. auch beim Delir beobachtet werden konnten.

Bei fortgeschrittenen Demenzen besteht außer einer Verlangsamung der Grundaktivität

- eine Abnahme der Beta-Aktivität,
- eine Zunahme der Theta- und Delta-Aktivität,
- eine Reduktion der Alpha-Blockierung beim On-off-Effekt und
- eine Frontalisierung der Alpha-Aktivität im konventionellen EEG (Tab. 2.10).

Diese Befunde wurden anhand zahlreicher Parameter unter Anwendung digitaler quantitativer Verfahren bestätigt (Reisberg et al. 1997; Nuwer 1997; Rosen 1997). Darüber hinaus zeigt das qEEG eine *Abnahme der globalen Leistung*.

Veränderungen der Alpha-, Beta-, Theta- und Delta-Aktivität. Der *sensitivste Parameter* ist die *Zunahme der relativen Theta-Leistung*, die global und temporo-parietal betont nachgewiesen wird (Szélies et al. 1992). Unter Berücksichtigung von 16 Studien, die zwischen 1983 und 1995 bei Patienten mit Alzheimer-Demenz durchgeführt wurden, weist das EEG eine Sensitivität von 54–100 %, mit einem Mittelwert von 81 %, auf (Jonkman 1997). Die große Streuung der Werte wird durch unterschiedlich zusammengesetzte Kollektive und die jeweils bestimmten EEG-Parameter erklärt.

Neben der Theta- und Alpha-Leistung ist das *Beta-Band*, insbesondere wenn auch schnelle Frequenzanteile berücksichtigt werden, für die *Abgrenzung zu gesunden Kontrollen* geeignet, was Spektralanalysen auch in jüngster Zeit bestätigen (Abb. 2.7 a u. b, s. Tafel V; Mattia et al. 2003). Der Versuch, durch mentale Tests oder medikamentöse Strategien die Sensibilität zu verbessern, war nicht erfolgreich.

Synchronizität und Kohärenz. Mit Hilfe der Kohärenzanalyse wurde eine Abnahme der Synchronizität im Alpha-

Konventionelle Analyse	Quantitative Analyse
Grundaktivitätsverlangsamung	Linksverschiebung des Alpha-Peak
Reduktion der Alpha-Blockierung	Linksverschiebung der Spektralanalyse
Frontalisierung der Alpha-Aktivität	Abnahme der globalen Power
Abnahme der Beta-Aktivität	regionale und globale Abnahme der relativen Alpha- und Beta-Power
Zunahme der Theta- und Delta-Aktivität	regionale und globale Zunahme der relativen Theta- und Delta-Power
	Ratios aus schnellen und langsamen Frequenzanteilen nehmen ab
	Abnahme der Synchronizität im Alpha-, Beta- und Gamma-Band
	Zunahme der Synchronizität im Delta-Band

Tabelle 2.10 Häufige EEG-Befunde bei Alzheimer-Demenz.

und Beta-Band für benachbarte und entfernte Verbindungen und eine Zunahme der Kohärenz im Delta-Band beschrieben (Locatelli et al. 1998).

- Die *Abnahme der Alpha- und Beta-Kohärenz* wurde als Ausdruck der gestörten kortiko-kortikalen Verbindungen interpretiert,
- die *Zunahme der Delta-Kohärenz* auf den mangelnden Einfluss subkortikaler cholinergischer Strukturen zurückgeführt.
- Weiterhin wird eine *Korrelation zwischen Apolipoprotein E4* und einer *Abnahme der Kohärenz im Alpha-Band* beschrieben, nicht jedoch mit der Zunahme der Kohärenz im Delta-Band (Jelic et al. 1997).

Funktionelle Interaktionen zwischen verschiedenen Hirnregionen können durch die *lineare Kohärenzanalyse* nicht beurteilt werden. Unter Anwendung verschiedener Algorithmen wurden mittels MEG lineare und nichtstationäre Parameter analysiert. Dabei zeigte sich *im Alpha-, Beta- und Gamma-Band* eine *signifikant geringere Synchronisation*. Die gleichzeitig durchgeführte Kohärenzanalyse ergab hingegen keine signifikanten Gruppenunterschiede. Die Synchronitätswahrscheinlichkeit zeigte ein regionales Muster mit hoher Synchronisation zentral, parietal und frontal rechts sowie niedrigen Werten occipital und temporal (Stam et al. 2002). Versuche mittels nichtlinearer EEG-Analysen, artifizierlicher Netzwerke und Analyse der α -Dipolarität die Sensitivität zu verbessern, scheinen außerhalb der klinischen Routine erfolgversprechend. Eine Validierung dieser Verfahren steht jedoch noch aus (Anderer et al. 1994; Besthorn et al. 1997; Musha et al. 2002; Jeong et al. 1998).

Weitere Befunde. Patienten, die eine *ausgeprägte Verlangsamung der Grundaktivität* aufwiesen, zeigten im Vergleich zu Patienten mit geringer Verlangsamung der Grundaktivität in einer Post-mortem-Studie *niedrigere Konzentrationen von Noradrenalin* im Thalamus und von

Cholin-Azetyltransferase-Aktivität (Pucci et al. 1999; Rieckinen et al. 1991; Soininen et al. 1992).

Patienten mit im Vordergrund stehender progressiver räumlicher Orientierungsstörung zeigten im Vergleich zu einer Gruppe mit vorwiegender Gedächtnisstörung eine *parietal betonte Abweichung* von EEG-Parametern. Beide Befunde wurden als Hinweis auf die Heterogenität des Krankheitsbildes AD gewertet.

Unabhängig vom Schweregrad der Demenz wurde bei *präseniler AD* in Abgrenzung zur senilen AD eine *Abnahme des 6,5–12 Hz-Peak* beobachtet. Das Erkrankungsalter korrelierte negativ mit der relativen 1–6,5 Hz-Leistung und positiv mit der relativen 6,5–12 Hz-Power (Pucci et al. 1999).

P300

Die große Streuung der Latenz- und Amplitudenwerte und die hohe intraindividuelle Streuung der Daten schränkt die Wertigkeit der P300 als diagnostisches Verfahren bei demenziellen Prozessen ein.

Dennoch können Gruppenvergleiche je nach Schweregrad der untersuchten Demenzen eine *Latenzverlängerung* gegenüber gesunden Kontrollen zeigen; die P300-Latenz korreliert signifikant mit dem Schweregrad der Demenz (Polich 1998; Szeliés et al. 1995). Die Sensitivität für AD versus Kontrollen wird mit 27–80% beschrieben. Diese Schwankungen können wiederum durch eine Vielzahl von Faktoren (wie Schweregrad der Demenzen, Kontrollgruppen, Vigilanz, Aufmerksamkeit und Einstellung der Probanden zur Aufgabenlösung) verursacht sein.

Die kartographische Analyse zeigt eine *erhaltene Topographie der Amplituden* mit *parietalem Maximum* und *deutlicher Abnahme der Amplituden über den rückwärtigen Regionen* im Vergleich zu alterskorrelierten Kontrollen (Abb. 2.8 a u. b, s. Tafel V). Die gelegentlich beobachtete

Tabelle 2.11 P300-Befunde bei Alzheimer-Demenz.

Latenzverlängerung
Abnahme der Amplitude bei Pz
Abnahme der Amplituden über rückwärtigen Regionen bei erhaltener Topographie
Korrelation der Veränderungen mit dem Schweregrad der Demenz

Zunahme der frontalen Amplituden wird am ehesten als Ausdruck der subjektiven Bedeutung, die der Proband dem Ergebnis beimisst, gedeutet. Wiederholte Experimente bei ein- und demselben Patienten bewirken eine Abnahme der Frontalisierung.

Schlaf

Eine gute Trennschärfe zwischen AD und Kontrollen wurde im Rahmen von Schlafanalysen berichtet. AD weist eine Abnahme des SWS (*slow wave sleep*) und eine Zunahme der Arousals auf. Gleichzeitig erscheint der REM-Schlaf vermindert.

Gezielte REM-Schlaf Analysen zeigten eine höhere Sensitivität und Spezifität für die Trennung von Patienten mit AD und gesunden Kontrollen als die zeitgleiche Analyse des Ruhe-Wach-EEGs. Die Zunahme der langsamen Aktivität war im REM-Schlaf deutlich ausgeprägter als im Ruhe-Wach-EEG. Dabei ergab die regionale Analyse deutlichere Veränderungen als die globale Betrachtung (Prinz et al. 1992; Hassainia et al. 1997).

Tabelle 2.12 Polysomnographie bei Alzheimer-Demenz.

Abnahme des SWS (slow wave sleep)
Zunahme der Arousals
Abnahme des REM-Schlafs
Zunahme Theta-Aktivität im REM-Schlaf (globale und regionale Analyse)

Bedeutung für Diagnose, Verlauf und Prognose

Frühdiagnose

Die Wertigkeit des EEG in der Frühdiagnose der AD wird durch ihre Spezifität und Sensitivität bestimmt. Reduziert man die Spezifität, steigt die Sensitivität an. Geht man von einer Spezifität von 100% aus, wird eine Sensitivität niedriger als 40% ermittelt, im Einzelfall zwischen 7 und 14% (Jonkman 1997; Claus et al., 1999). Zahlreiche quantitative Analysen belegen, dass die *relative Theta-Leistung* auch

bei leichten Formen von AD einen *sensiblen Parameter zur Differenzierung von gesunden Kontrollen* darstellt (Soininen et al. 1989; Jelic et al. 2000; Schreiter-Gasser et al. 1994; Szeliés et al. 1992). Inwieweit eine regionale Bestimmung der globalen Analyse überlegen ist, ist unentschieden.

Die *Verlangsamung der Alpha-Peak-Frequenz* wird bei ausgeprägten Defiziten regelhaft, bei leichter Demenz nur in etwa 40% der Fälle beobachtet. Unter Verwendung von 7 Frequenzbändern wurde die *höchste Sensitivität für die Abgrenzung leichter AD von gesunden Probanden* mittels Auswertung der Anteile im *Theta- und Alpha-Band* erreicht (Rodriguez et al. 1999). Durch Bestimmung von sog. Ratios aus schnellen und langsamen Frequenz- bzw. Poweranteilen lassen sich ähnliche Sensitivitätswerte erzielen. Inwieweit Kohärenzanalysen oder nichtlineare Verfahren der Spektral- und Poweranalyse in der Frühdiagnose überlegen sind, ist nicht vergleichend untersucht.

Merke

Bei zeitgleicher Anwendung von neurophysiologischen Methoden und *dreidimensionalen Imagingverfahren wie PET, SPECT und MRI* überlappen sich die Ergebnisse nicht vollständig, so dass sie *komplementäre Informationen* liefern. Dieser Informationsgewinn könnte zur Sicherung der jeweiligen Diagnose in einem Frühstadium der Erkrankungen genutzt werden, in dem medikamentöse Strategien noch erfolgversprechend sind.

Darüber hinaus können multimodale Studien zum pathophysiologischen Verständnis der Erkrankung beitragen (Szeliés et al. 1999; Strijers et al. 1997; Buchan et al. 1997; Rodriguez et al. 1998; Claus et al. 2000).

Verlauf und Prognose

Zahlreiche EEG-Studien belegen, dass das qEEG den Schweregrad der AD widerspiegelt und damit zur Verlaufsbeurteilung und gegebenenfalls zur Prognoseabschätzung herangezogen werden kann.

Signifikante Korrelationen wurden zwischen dem Schweregrad der Demenz und regionaler sowie globaler Theta-Power, Alpha-Power (weniger deutlich auch Delta-Power), sowie unterschiedlichen EEG-Spektralprofilen beschrieben (Rosen 1997; Jonkman 1997; Szeliés et al. 1992).

Im Verlauf der Erkrankung kommt es zu einer *Linksverschiebung im Beta- und Alpha-Band*, insbesondere des *Alpha-Peaks*, und zu einer Zunahme der Leistung der *langsamen Frequenzen* (Rodriguez et al. 1999; Jelic et al. 2000).

EEG-Studien zur Frage der Prognose bei AD liegen nur vereinzelt vor, mit zum Teil geringer Probandenzahl, einer Patientenselektion unter Einschluss von hospitalisierten Patienten und geringen Nahbeobachtungszeiten.

Eine frühe Verlangsamung in der Spektralanalyse geht im Verlauf mit schweren kognitiven und funktionellen Einbußen einher (Rodriguez et al. 1996).

Die Untersuchung der Prognose für die *Endpunkte Alltagskompetenz, Inkontinenz und Tod* wurde in einem Kollektiv von 72 Patienten mit AD unterschiedlichen Schweregrades ermittelt (Nobili et al. 1999).

- Für das gesamte Kollektiv zeichnete sich ein Zusammenhang zwischen EEG-Parametern und Tod ab, der jedoch keine Signifikanz erreichte.
- In der Gruppe der leichten AD ergab sich eine signifikante Beziehung zwischen Inkontinenz und Theta- und Alpha-Power rechtsseitig sowie zwischen Alltagskompetenz und initialer Delta-Power links.
- Weiterhin korrelierten bei leichter AD die Abnahme der Beta- und Alpha-Leistung unabhängig voneinander mit der Mortalität (Claus et al. 1998).

2.3.7 EEG-Diagnostik und Differenzialdiagnose

Alzheimer-Demenz (AD)

Zur Differenzierung von AD und normaler Alterung mit Hilfe neurophysiologischer Verfahren liegt eine umfassende Literatur vor. Prospektive Studien in ausreichender Fallzahl zur abschließenden Einschätzung der untersuchten Parameter stehen jedoch noch aus. Berücksichtigt man die *geringe Spezifität der EEG-Veränderung bei AD* und die *Angleichung der EEG-Befunde bei fortgeschrittenen demenziellen Syndromen* unterschiedlicher degenerativer Genese, so lässt sich die begrenzte Wertigkeit neurophysiologischer Untersuchungen für die Differenzialdiagnose ableiten (Abb. 2.9).

Dennoch ist das EEG unter Berücksichtigung von Anamnese, Verlauf und Befund durchaus hilfreich, wie im Folgenden aufgeführt wird. Zur *Abgrenzung reversibler und symptomatischer Formen demenzieller Syndrome* ist das EEG unverzichtbar (Tab. 2.13 S. 115).

In Abb. 2.10 ist der Stellenwert des EEGs im Rahmen der klinischen und apparativen Diagnostik bei verschiedenen Differenzialdiagnosen der AD dargestellt.

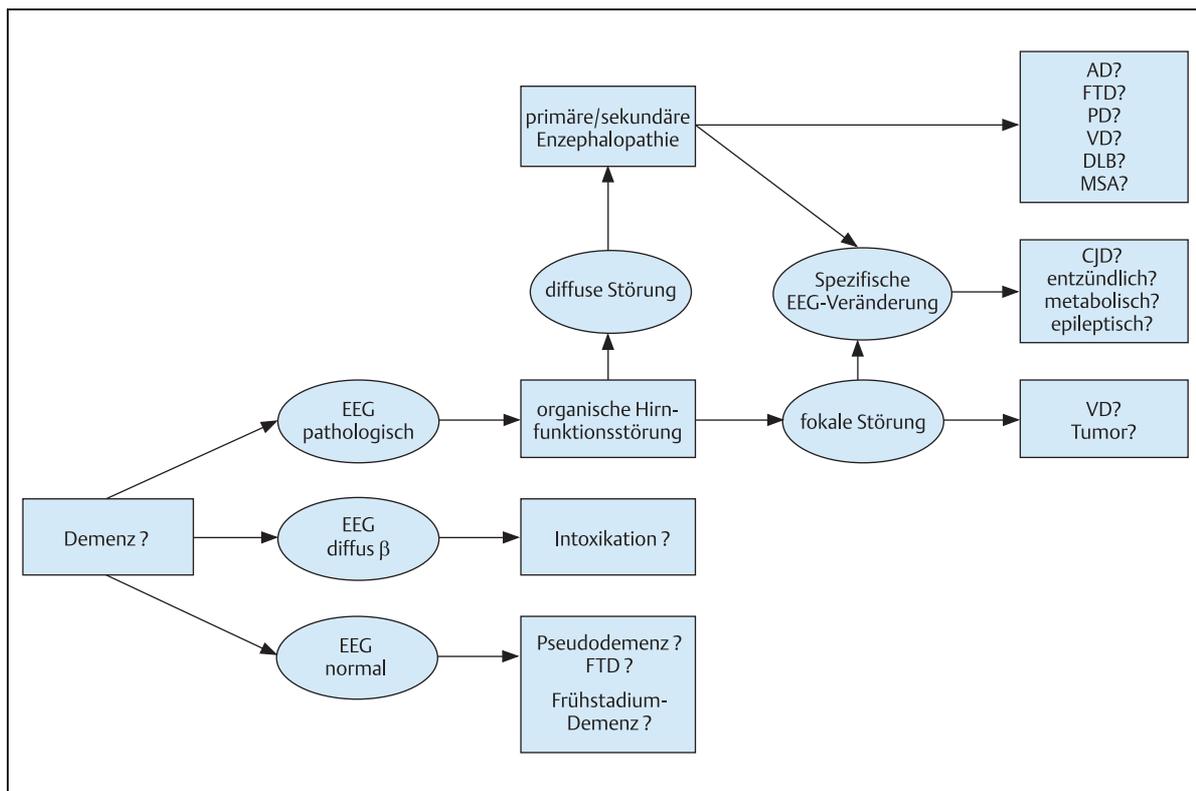


Abb. 2.9 Einsatz des EEG als diagnostisches Verfahren bei demenziellen Syndromen (modifiziert nach Rosen 1997). AD = Alzheimer-Demenz, CJD = Creutzfeldt-Jakob-Demenz, FTD = Frontotemporale Demenz, DLB = Demenz mit Lewy-Körpern, MSA=Multi-systematrophie, PD = Parkinson-Demenz-Komplex, VD = Vaskuläre Demenz.

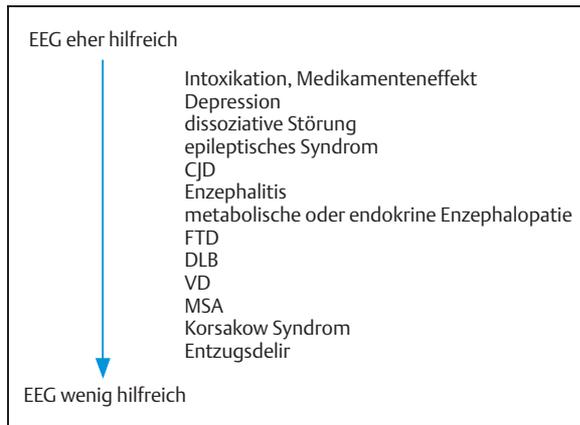


Abb. 2.10 Der Beitrag des EEGs im Rahmen der Differenzialdiagnose der Alzheimer-Demenz. CJD = Creutzfeldt-Jakob-Demenz, FTD = Frontotemporale Demenz, DLB = Demenz mit Lewy-Körpern, MSA = Multisystematrophie, VD = vaskuläre Demenz.

Vaskuläre Demenzen (VD)

Die begrenzte Studienlage bei geringen Fallzahlen zur Frage der Abgrenzung von AD und vaskulärer Demenz (VD) kommt zu keinen eindeutigen Ergebnissen. Subgruppen von VD werden nicht berücksichtigt.

- Neben einem hohen Anteil an *fokalen Störungen* bei VD (Signorino et al. 1995) ist die *Alpha-Power* bei VD occipital eher erhalten als bei AD (Rosen et al. 1993).
- In einer qEEG/PET-Vergleichsstudie bei leichten Demenzen (GDS 3) war die *relative Theta-Power* der empfindlichste Parameter, um die jeweiligen VD- oder AD-Gruppen von den gesunden Kontrollen signifikant zu unterscheiden.

Die Alpha-Ratio occipital-frontal unterschied signifikant zwischen der AD- und der VD-Gruppe.

Bei der *Spezifität* zeigte sich die metabolische Ratio (66%) der Theta-Power (33%) und der Alpha-Ratio occipital-frontal (43%) überlegen. Wenn alle 3 Parameter gleichzeitig angewandt wurden, stieg die Spezifität auf 71% (Szeliés et al. 1994). Kohärenzanalysen zeigen bei VD weniger häufig Störungen entfernter kortiko-kortikaler Verbindungen, eher scheinen die benachbarten Netzwerke betroffen. Die *Sensitivität* für die Differenzierung zwischen AD und VD wird mit 76% angegeben (Leuchter et al. 1992).

Frontotemporale Demenz (FTD)

Die wenigen Studien, die EEG Veränderungen bei der frontotemporalen Demenz untersuchen, beschreiben übereinstimmend, dass ein *unauffälliges konventionelles EEG* die Diagnose FTD stützt, so dass dieser Befund in die diagnostischen Kriterien aufgenommen wurde. In fortgeschritte-

nen Stadien kommt es zu einer *Angleichung der Befunde* bei FTD und AD (Förstl et al. 1996).

Im qEEG zeigt sich bei der FTD schon im frühen Verlauf eine Abnahme der schnellen Frequenzen (Alpha- und Beta-).

Im Gegensatz dazu wird bei AD eine Zunahme langsamer Frequenzen, insbesondere der Theta-Aktivität, bei weitgehend unveränderter Alpha- und Beta-Aktivität beobachtet. Die Autoren betonen, dass die EEG-Befunde allein nicht geeignet sind, FTD von AD und Kontrollen zu differenzieren (Lindau et al. 2003). Mittels Kohärenzanalyse wurde eine korrekte Klassifizierung von FTD, AD und Kontrollen in 66% beschrieben (Besthorn et al. 1996).

Demenz mit Lewy-Körpern (DLB)

Neurophysiologische Studien liegen bei Lewy-Body-Demenz nur vereinzelt vor. Es wird eine Allgemeinveränderung zwischen 4 und 7 Hz, ähnlich wie bei AD, beschrieben.

Die EEG-Veränderungen bei der LBD korrelieren wie bei der AD mit dem Schweregrad des demenziellen Syndroms.

Da die LBD einen rascheren Verlauf als AD aufweist, wird die Allgemeinveränderung früher im Krankheitsverlauf beobachtet (Barber et al. 2000). Unentschieden bleibt, ob periodische steile Transienten bei LBD häufiger als bei AD auftreten.

In einer PSG-Studie wird berichtet, dass die LBD mit Demenz und REM-Schlafverhaltensstörungen manifest werden kann, ohne dass gleichzeitig ein Parkinson-Syndrom und Halluzinationen bestehen (Ferman et al. 2002).

Multisystematrophien (MSA)

Der *Parkinson-Demenz-Komplex* (PD) weist eine zunehmende Allgemeinveränderung und Delta-Aktivität auf. Beim *Steele-Richardson-Olszewski-Syndrom* und bei *nigrostriärer Degeneration* werden erst in fortgeschrittenen Stadien, wenn überhaupt, EEG-Veränderungen beobachtet. Bei *Chorea Huntington* fällt initial häufig ein niedriggespannter Kurvenverlauf auf, im weiteren Verlauf kommt es wie bei der *kortikobasalen Degeneration* zu Allgemeinveränderungen.

Creutzfeldt-Jakob-Demenz (CJD)

Merke

Im EEG zeigen sich bei Creutzfeldt-Jakob-Demenz (CJD) nach einer Phase zunehmender Allgemeinveränderungen repetitive Phänomene, meistens in Form von steilen *triphasischen Wellen*, die bevorzugt in Abständen von etwa 1 s in der Regel frontal betont generalisiert auftreten. Die Angaben zur Häufigkeit schwanken zwischen 75 und 94 % (Steinhoff et al. 1998).

Die periodischen Komplexe können initial fokal oder lateralisiert auftreten. Ähnliche Komplexe werden unter anderem bei schwerer postanoxischer Enzephalitis und bei Lithiumintoxikation beschrieben.

Bei den selteneren Fällen mit langsamerem Krankheitsverlauf werden triphasische Wellen nur in ca. 50% beobachtet. Bei der neuen Variante der CJD werden keine periodischen triphasischen Wellen beschrieben.

Demenzen unterschiedlicher Ätiologie

In Tab. 2.13 sind EEG Veränderungen bei reversiblen und Pseudodemzen zusammengefasst.

2.3.8 Neurophysiologische Befunde im Rahmen von Therapiestudien

Da sowohl AD, LBD als auch VD mit schweregradabhängigen EEG-Veränderungen einhergehen, eignet sich das qEEG als *nichtinvasives Verfahren für Wiederholungsuntersuchungen* zur Überprüfung von Medikamenteneffekten. Bei AD und VD liegen bisher nur wenige Therapiestudien vor. Untersucht wurden Piracetam, Tetrahydroaminoacridin, CDPcholin, Pyritinol, Phosphatidylserin und Donepezil bei überwiegend geringen Patientenzahlen.

Die Studien belegen, dass das qEEG (und mit Einschränkung auch die P300) klinische Therapieeffekte neurophysiologisch widerzuspiegeln vermag.

U.a. konnte belegt werden, dass es bei klinischer Besserung zu einer Zunahme der globalen EEG-Power kam, während die Delta-Power gleichzeitig signifikant abnahm (Nordberg 1996; Riekkinen Jr. et al. 1997; Reeves et al. 1999; Heiss et al. 1994). Auch im Hinblick auf die Kostenentwicklung wäre es wünschenswert, anhand jeweils geeigneter qEEG-Parameter zwischen Therapie-Respondern und Nicht-Respondern unterscheiden zu können.

Demenzielles Syndrom	EEG-Befund
Pseudodemzen	Alpha-EEG
<ul style="list-style-type: none"> • Depression • dissoziative Störung 	
Medikamente, Intoxikation	Beta-EEG
Tumoren	Herdbefund
subdurales Hämatom	Herdbefund
Epilepsien	
<ul style="list-style-type: none"> • Absencestatus • komplex fokaler Status 	<ul style="list-style-type: none"> • generalisierte spike-wave-Aktivität • temporal betonte rhythmische Aktivität
Entzugsdelir	überwiegend niedrigespanntes EEG
Korsakow-Syndrom	unauffällig bzw. leichte Allgemeinveränderung
Normaldruckhydrozephalus	ggf. FIRDA, Allgemeinveränderung
metabolische oder endokrine Enzephalopathien	Allgemeinveränderung, ggf. triphasische Wellen, paroxysmale Aktivität, FIRDA
Enzephalitis	Allgemeinveränderung, paroxysmale, zum Teil periodische Aktivität
HIV-Enzephalopathien	Allgemeinveränderung, paroxysmale Aktivität

Tabelle 2.13 EEG-Befunde bei überwiegend reversiblen demenziellen Syndromen.

FIRDA = frontal intermittierend auftretende rhythmische Delta-Aktivität

Literatur

- Anderer P, Saletu B, Kloppel B, Semlitsch HV, Werner H. Discrimination between demented patients and normals based on topographic EEG slow wave activity: comparison between z statistics, discriminant analysis and artificial neural network classifiers. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* 1994;91:108–117.
- Barber PA, Varma AR, Lloyd JJ, Haworth B, Snowden JS, Neary D. The electroencephalogram in dementia with Lewy bodies. *Acta Neurol Scand.* 2000;101:53–56.
- Basar E, Bullock TH. *Brain Dynamics.* Springer Series in Brain Dynamics. Berlin: Springer; 1989.
- Besthorn C, Sattel H, Hentschel F, Daniel S, Zerfass R, Förstl H. Quantitative EEG in frontal lobe dementia. *J Neural Transm.* 1996;(Pt):169–181.
- Besthorn C, Zerfass R, Geiger-Kabisch C, Sattel H, Daniel S, Schreiter-Gasser U, et al. Discrimination of Alzheimer's disease and normal aging by EEG data. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* 1997;103:241–248.
- Buchan RJ, Nagata K, Yokoyama E, Langman P, Yuya H, Hirata Y et al. Regional correlations between the EEG and oxygen metabolism in dementia of Alzheimer's type. *Electroenceph Clin Neurophysiol.* 1997;103:409–417.
- Claus JJ, Kwa VI, Teunisse S, Walstra GJ, Van Gool WA, Koelman JH, et al. Slowing on quantitative spectral EEG is a marker for rate of subsequent cognitive and functional decline in early Alzheimer disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord.* 1998;12:167–174.
- Claus JJ, Ongerboer d, V, Bour LJ, Walstra GJ, Hijdra A, Verbeeten B, Jr., et al. Determinants of quantitative spectral electroencephalography in early Alzheimer's disease: cognitive function, regional cerebral blood flow, and computed tomography. *Dement Geriatr Cogn Disord.* 2000;11:81–89.
- Claus JJ, Strijers RLM, Jonkman EJ, de Visser BWO, Jonker C, Walstra GJM, et al. The diagnostic value of electroencephalography in mild senile Alzheimer's disease. *Clin Neurophysiol.* 1999;110:825–832.
- Cook IA, Leuchter AF. Synaptic dysfunction in Alzheimer's disease: clinical assessment using quantitative EEG. *Behav Brain Res.* 1996; 78:15–23.
- Cooley JW, Tukey JW. An algorithm for the machine calculation of complex Fourier Series. *Math Comput.* 1965;19:297–301.
- Dringenberg HC. Alzheimer' disease: more than a „cholinergic disorder“ – evidence that cholinergic-monoaminergic interactions contribute to EEG slowing and dementia. *Behavioural Brain Res.* 2000;115: 235–249.
- Duffy FH, Albert MS, McAnulty G, Garvey AJ. Age related differences in brain electrical activity of healthy subjects. *Ann Neurol.* 1984;16: 430–438.
- Duffy FH, Burchfiel JL, Lombroso CT. Brain electrical activity mapping (BEAM): a method for extending the clinical utility of EEG and evoked Potenzial data. *Ann Neurol.* 1979;5:309–321.
- Ferman TJ, Boeve BF, Smith GE, Silber MH, Lucas JA, Graff-Radford NR, et al. Dementia with Lewy bodies may present as dementia and REM sleep behavior disorder without parkinsonism or hallucinations. *J Int Neuropsychol Soc.* 2002;8:907–914.
- Fjell AM, Walhovd KB. Effects of auditory stimulus intensity and hearing threshold on the relationship among P300, age, and cognitive function. *Clinical Neurophysiol.* 2003;114:799–807.
- Förstl H, Besthorn C, Hentschel F, Geiger-Kabisch C, Sattel H, Schreiter-Gasser U. Frontal lobe degeneration and Alzheimer's disease: a controlled study on clinical findings, volumetric brain changes and quantitative electroencephalography data. *Dementia.* 1996;7:27–34.
- Hassainia F, Petit D, Neilsen T, Gauthier S, Montplaisir J. Quantitative EEG and statistical mapping of wakefulness and REM sleep in the evaluation of mild to moderate Alzheimer's disease. *Eur Neurol.* 1997;37:219–224.
- Hegerl U, Frodl-Bauch T. Dipole source analysis of P300 component of the auditory evoked Potential: a methodological advance? *Psychiatry Res.* 1997;16:109–118.
- Heiss W-D, Kessler J, Mielke R, Szelies B, Herholz K. Long-term effects of phosphatidylserine, pyritinol, and cognitive training in Alzheimer's disease. A neuropsychological, EEG, and PET investigation. *Dementia.* 1994;5:88–98.
- Jelic V, Johansson SE, Almkvist O, Shigeta M, Julin P, Nordberg A, et al. Quantitative electroencephalography in mild cognitive impairment: longitudinal changes and possible prediction of Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging.* 2000;21:533–540.
- Jelic V, Julin P, Shigeta M, Nordberg A, Lannfelt L, Winblad B, et al. Apolipoprotein E epsilon4 allele decreases functional connectivity in Alzheimer's disease as measured by EEG coherence. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1997;63:59–65.
- Jeong J, Kim SY, Han SH. Non-linear dynamical analysis of the EEG in Alzheimer's disease with optimal embedding dimension. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* 1998;106:220–228.
- Jonkman EJ. The role of the electroencephalogram in the diagnosis of dementia of the Alzheimer type: an attempt at technology assessment. *Neurophysiol Clin.* 1997;27:211–219.
- Leuchter AF, Newton TF, Cook IA, Walter DO, Rosenberg-Thompson S, Lachenbruch PA. Changes in brain functional connectivity in Alzheimer-type and multi-infarct dementia. *Brain.* 1992;115(Pt 5):1543–1561.
- Lindau M, Jelic V, Johansson SE, Andersen C, Wahlund LO, Almkvist O. Quantitative EEG abnormalities and cognitive dysfunctions in fronto-temporal dementia and Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord.* 2003;15:106–114.
- Locatelli T, Cursi M, Liberati D, Franceschi M, Comi G. EEG coherence in Alzheimer's disease. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* 1998; 106:229–237.
- Mattia D, Babiloni F, Romigi A, Cincotta F, Bianchi L, Sperli F, et al. Quantitative EEG and dynamic susceptibility contrast MRI in Alzheimer's disease: a correlative study. *Clinical Neurophysiology.* 2003;114:1210–1216.
- Musha T, Asada T, Yamashita F, Kinoshita T, Chen Z, Matsuda H, et al. A new EEG method for estimating cortical neuronal impairment that is sensitive to early stage Alzheimer's disease. *Clin Neurophysiol.* 2002; 113:1052–1058.
- Nobili F, Copello F, Vitali P, Prastaro T, Carozzo S, Perego G, et al. Timing of disease progression by quantitative EEG in Alzheimer's patients. *J Clin Neurophysiol.* 1999;16:566–573.
- Nordberg A. Functional studies of new drugs for the treatment of Alzheimer's disease. *Acta Neurol Scand.* 1996;93:137–144.
- Nuwer M. Assessment of digital EEG, quantitative EEG, and EEG brain mapping: report of the American Academy of Neurology and the American Clinical Neurophysiology Society. *Neurology.* 1997;49: 277–292.
- Pfefferbaum A, Ford JM, Johnson R, Wenegrat BG, Kopell BS. Manipulation of P3 latency: speed vs. accuracy instructions. *Electroenceph Clin Neurophysiol.* 1983;55:188–197.
- Polich J. Meta-analysis of P300 normative aging studies. *Psychophysiology.* 1996;33:353.
- Polich J. P300 clinical utility and control of variability. *J Clin Neurophysiol.* 1998;15:14–33.
- Prinz PN, Larsen LH, Moe KE, Vitiello MV. EEG markers of early Alzheimer's disease in computer selected tonic rem-sleep. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* 1992;83:36–43.
- Pucci E, Belardinelli N, Cacchio G, Signorino M, Angeleri F. EEG power spectrum differences in early and late onset forms of Alzheimer's disease. *Clin Neurophysiol.* 1999;110:621–631.
- Reeves RR, Struve FA, Patrik G, Booker JG, Nave DW. The effects of Donepezil on the P300 auditory and visual cognitive evoked potentials of patients with Alzheimer' disease. *Am J Geriatr Psychiatry.* 1999;7:349–352.
- Reisberg B, Burns A, Brodaty H, Eastwood R, Rossor M, Sartorius N, et al. Diagnosis of Alzheimer's Disease. *Int Psychogeriatr.* 1997;9(Pt 1):11–38.
- Riekkinen P, Buzsaki G, Riekkinen P, Jr., Soininen H, Partanen J. The cholinergic system and EEG slow waves. *Electroenceph Clin Neurophysiol.* 1991;78:89–96.
- Riekkinen P, Jr., Soininen H, Partanen J, Paakkonen A, Helisalmi S, Riekkinen P. The ability of THA treatment to increase cortical alpha

- waves is related to apolipoprotein E genotype of Alzheimer disease patients. *Psychopharmacology*. 1997;129:285–288.
- Rodriguez G, Nobili F, Arrigo A, Priano F, Decarli F, Francione S, et al. Prognostic significance of quantitative electroencephalography in Alzheimer patients – preliminary observations. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1996;99:123–128.
- Rodriguez G, Nobili F, Rocca G, Decarli F, Gianelli MV, Rosadini G. Quantitative electroencephalography and regional cerebral blood flow – discriminant analysis between Alzheimer's patients and healthy controls. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 1998;9:274–283.
- Rodriguez G, Copello F, Vitali P, Perego G, Nobili F. EEG spectral profile to stage Alzheimer's disease. *Clin Neurophysiol*. 1999;110:1831–1837.
- Rosen I, Gustafson L, Risberg J. Multichannel EEG frequency analysis and somatosensory-evoked potentials in patients with different types of organic dementia. *Dementia*. 1993;4:43–49.
- Rosen I. Electroencephalography as a diagnostic tool in dementia. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 1997;8:110–116.
- Schreiter-Gasser U, Gasser T, Ziegler P. Quantitative EEG analysis in early onset Alzheimer's disease: correlations with severity, clinical characteristics, visual EEG and CCT. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1994;90:267–272.
- Signorino M, Pucci E, Belardinelli N, Nolfe G, Angeleri F. EEG spectral analysis in vascular and Alzheimer dementia. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1995;94:313–325.
- Soininen H, Partanen J, Laulumaa V, Helkala EL, Laakso M, Riekkinen PJ. Longitudinal EEG spectral analysis in early stage of Alzheimer's disease. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1989;72:290–297.
- Soininen H, Reinikainen KJ, Partanen J, Helkala EL, Paljarvi L, Riekkinen PJ. Slowing of electroencephalogram and choline acetyltransferase activity in postmortem frontal cortex in definite Alzheimer's disease. *Neuroscience*. 1992;49:529–535.
- Stam CJ, van Cappellen van Walsum AM, Pijnenburg YAL, Berendse HW, de Munck JC, Scheltens P, et al. Generalized synchronization of MEG recordings in Alzheimer' disease: evidence for involvement of the gamma band. *J Clin Neurophysiol*. 2002;19:562–574.
- Steinhoff BJ, Kropp S, Riedemann C, Eckardt KM, Herrendorf G, Poser S. Electroencephalographic characteristics of Creutzfeldt-Jakob disease and its differential diagnosis. *Fortschr Neurol Psychiatr*. 1998;66:357–365.
- Strijers RLM, Scheltens Ph, Jonkman EJ, de Rijke W, Hooijer Ch, Jonker C. Diagnosing Alzheimer's disease in community-dwelling elderly: a comparison of EEG and MRI. *Dement Geriatr Cogn Dis*. 1997;8:198–202.
- Szelies B. Brain mapping zur Darstellung altersabhängiger Veränderungen in Abgrenzung von Demenz. *Nervenarzt*. 1992;63:609–618.
- Szelies B, Grond M, Herholz K, Kessler J, Wullen T, Heiss W-D. Quantitative EEG mapping and PET in Alzheimer's disease. *J Neurol Sci*. 1992;110:46–56.
- Szelies B, Mielke R, Herholz K, Heiss W-D. Quantitative topographical EEG compared to FDG PET for classification of vascular and degenerative dementia. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1994;91:131–139.
- Szelies B, Mielke R, Grond M, Heiss W-D. P300 in Alzheimer's disease: relationships to dementia severity and glucose metabolism. *J Neurol Sci*. 1995;130:77–81.
- Szelies B, Mielke R, Kessler J, Heiss W-D. EEG power changes are related to regional cerebral glucose metabolism in vascular dementia. *Clin Neurophysiol*. 1999;110:615–620.

2.4 Strukturelle bildgebende Diagnostik

U. von Smekal, R. Mielke

2.4.1 Einleitung

Auf Grund der Einteilung in primär-degenerative und sekundäre Demenzen und auf Grund der gängigen Diagnosekriterien für die vaskuläre Demenz muss die Anwendung von bildgebenden Verfahren in der Diagnostik, Differenzialdiagnose und Klassifikation von demenziellen und hirn-atrophischen Prozessen als obligat angesehen werden.

Die bildgebenden Verfahren zur Untersuchung des Gehirns erlebten durch die Entwicklung der Computertomographie durch Hounsfield (Hounsfield 1973, 1980) und Ambrose (1973) einen Entwicklungsschub. Ohne die Anwendung von Kontrastmitteln konnten vorher lediglich Schädelstrukturen und kalkdichte Prozesse dargestellt werden. Die intraarterielle oder intrathekale Kontrastmittelverabreichung ermöglichte zusätzlich die Darstellung des Gefäßsystemes (*Angiographie*) oder Zerebrospinalraumes (*Ventrikulographie, Myelographie*). Die modernen tomographischen Verfahren haben derartige invasive Untersuchungsmethoden zurückgedrängt. Zur Beantwortung von wissenschaftlichen Fragestellungen kommen diese Untersuchungstechniken auf Grund der damit verbundenen Risiken nicht mehr in Betracht.

Gemeinsames Grundprinzip tomographischer Verfahren ist die Aufzeichnung verschiedener Projektionen des interessierenden Organes in Form von digitalen Datensätzen. Diese Datensätze erlauben mittels geeigneter Algorithmen computergestützt die Herstellung von Schnittbildern (*Tomogrammen*), in denen bestimmte funktionelle Informationen zudem farblich kodiert werden können (Kap. 2.5).

Computertomographie (CT)

Bei der Computertomographie wird Richtung und Abschwächungsprofil eines gebündelten Röntgenstrahls durch das Gewebe mittels Detektoren aufgezeichnet. Die Werte der regionalen Röntgenabsorption werden mit Hilfe einer *Grauwerteskala*, die durch die *Hounsfield-Einheiten* (engl. *Hounsfield unit* [HU]) definiert ist, als Bild dargestellt.

- Wasser erhält dabei den Wert 0 HU, Luft wird der Wert -1000/1000 HU zugeordnet.
- Niedrige Dichtewerte werden schwarz, hohe Dichtewerte weiß dargestellt.
- Da das menschliche Auge nur wenige Graustufen unterscheiden kann, muss zur optischen Analyse aus der Gesamtmenge der Grauwertabstufungen ein bestimmter Bereich für die Bilderzeugung ausgewählt werden (z. B. ein Skalenbereich von 50–120 HU für die Darstellung der relevanten Gewebearten des Gehirns oder ein Bereich von 1500–3000 HU für die Darstellung knöcherner Strukturen).

Das örtliche *Auflösungsvermögen* liegt bei modernen Geräten in Abhängigkeit vom Kontrast bei 0,5 mm (Unterschied > 400 HU) bis 2 mm (Unterschied 10 HU).

Durch die *Spiral-CT* ist die kontinuierliche Aufzeichnung einer oder mehrerer Schichten (*Multi Slice CT*) möglich geworden. Dadurch können hochauflösend größere Volumina, speziell Gefäße, dargestellt und dreidimensional rekonstruiert werden.

Kernspintomographie (MRT)

Ein anderes tomographisches Verfahren ist die Kernspintomographie (engl. *magnetic resonance tomography* [MRT]; Tab. 2.14). Hier werden ohne Einsatz ionisierender Strahlen magnetische Gewebeeigenschaften zur Erzeugung von tomographischen Bildern verwendet. Das Verfahren beruht auf der Tatsache, dass Atomkerne mit ungrader Massenzahl und Eigenrotation ihre Achsen parallel oder antiparallel zu einem Magnetfeld orientieren.

Prinzip. Für die klinische Anwendung werden durch Supraleitung äußere Magnetfelder mit Feldstärken zwischen 0,5 und 3 Tesla angewandt. Durch gepulste Hochfrequenzwellen werden die Atomkerne zur Kernspinresonanz angeregt und aus ihrer Ausrichtung gedreht. Nach Abschaltung der Hochfrequenz streben die Atomkerne in ihre alte Ausrichtung zurück und senden dabei ein Signal aus, dessen Intensität linear zur Protonendichte des untersuchten Gewebes steht. Ein zweites, sogenanntes *Gradienten-Magnetfeld* wird dem *statischen Magnetfeld* überlagert und weist in Abhängigkeit von der Lokalisation eine unterschiedliche Feldstärke auf. Folglich unterscheiden sich die emittierten Kernspinresonanzen in Abhängigkeit von ihrer Platzierung im Feld und können so einem Ort zugeordnet werden.

- Mit der *Spin-Gitter-Relaxationszeit* (T1) wird die Geschwindigkeit der Reorientierung der Spins zum angelegten Magnetfeld gemessen. Diese hängt zunächst vom angelegten Magnetfeld, aber auch vom Wasser- und Proteingehalt des Gewebes ab.
- Die *Spin-Spin-Relaxationszeit* (T2) gibt die Zeit der Phasenbeziehung untereinander an und ist stets kürzer als T1.

T1- und T2-Gewichtung. Für die meisten klinischen Untersuchungen werden vor allem T1 und T2 unterschiedlich gewichtet.

- T1-gewichtete Bilder liefern einen besonders guten Kontrast zwischen grauer und weißer Hirnsubstanz. Die Anatomie des Gehirn kann daher gut dargestellt werden. Nachteilig sind dabei die langen Messzeiten.
- In T2-gewichteten Bildern werden nicht oder wenig bewegte Flüssigkeiten (z. B. Liquor) und pathologische Veränderungen (z. B. Entmarkungen in der weißen Substanz) dargestellt.

Unterschiede zur CT. Die Kernspintomographie ist der Computertomographie durch den Weichteilkontrast überlegen. So kann gut die graue und weiße Substanz des

Tabelle 2.14 Allgemeine Begriffe und Abkürzungen in der MRT.

Abkürzung	Erläuterung
MR, MRT, MRI, NMR, KST	Magnetresonanz bzw. Magnetresonanztomographie, Kernspintomographie
MRA	MR-Angiographie
MRS	MR-Spektroskopie
fMRT	funktionelle MRT
T1	longitudinale oder Spin-Gitter Relaxationszeit
T2	transversale oder Spin-Spin Relaxationszeit
PD	Protonendichte des Gewebes
TR	Repetitionszeit (in ms)
TE	Echozeit (in ms)
TI	Inversionszeit (in ms)
α	Flipwinkel
TOF-MRA	time-of-flight oder Inflow-Angiographie
PCA	Phasenkontrastangiographie
KM-MRA (CE-MRA)	kontrastmittelverstärkte MRA
BOLD	blood oxygen level dependent (Kontrast beim fMRT)
DWI	Diffusionsbildgebung
PWI	Perfusionsbildgebung
SE	Spinechosequenz (Arbeitspferd der MRT)
TSE	Turbo-SE = schnelle SE mit mehreren Echos (Syn: FSE, RARE); wird u. a. bei T2w-Sequenzen verwendet
GE	Gradientenechosequenz (herstellerspezifische Namen: FLASH, FFE, FSPGR, etc.) = schnelle Sequenzen
EPI	echo planar imaging = sehr schnelle Sequenz, kann mit SE und GE kombiniert werden (z. B. fMRT, DWI, PWI)
IR	inversion recovery = Inversionspuls unterdrückt bestimmte Gewebe <ul style="list-style-type: none"> • STIR (short T1 inversion recovery) = kurzes TI, Fettunterdrückung • FLAIR (fluid attenuation inversion recovery) = langes TI, Flüssigkeitsunterdrückung

Gehirns differenziert werden. Aufgrund der hohen Sensitivität bezüglich des Nachweises pathologischer Gewebsveränderungen ist die MRT insbesondere dem CT beim Nachweis von Marklagerveränderungen überlegen. Im Gegensatz zur CT hängen die als Grauwerte kodierten Gewebeeigenschaften von mehreren Gewebsparametern ab und erfordern aufwändige Computeralgorithmen. Das räumliche Auflösungsvermögen von Geräten der neuesten Generation beträgt bis < 1 mm. Da mit der Kernspintomographie auch räumlich-zeitliche Beziehungen erfasst werden können, eignet sie sich auch, um Fließgeschwindigkeiten oder Bewegungen darzustellen und auch zu quantifizieren. Je nach Einstellung der Schwellenwerte für die Flussgeschwindigkeiten sind arterielle oder venöse Gefäßdarstellungen möglich oder der Liquorfluss und die Diffusion im Gewebe messbar.

Bedeutung der bildgebenden Verfahren

Merke

Die klinische Diagnose demenzieller Erkrankungen basiert auf dem syndromalen Gesamtbild von Verlauf, neurologischem und psychopathologischem Befund und den Ergebnissen neuropsychologischer Testverfahren. Die formale Bedeutung struktureller bildgebender Diagnostik liegt im

- Ausschluss einer sekundären Demenz (z. B. einer intrakraniellen Raumforderung),
- Nachweis von zerebralen Durchblutungsstörungen als Hinweis auf das Vorliegen einer vaskulären Demenz,
- Nachweis von zerebralen Veränderungen, die als strukturelle Epiphänomene der demenziellen Grunderkrankung auftreten (z. B. atrophische Veränderungen, Ablagerungen, Änderungen der Gewebeeigenschaften).

In der historischen Betrachtung lag die besondere Bedeutung des CT in der Diagnostik (neurochirurgisch) behandelbarer Ursachen von sekundären Demenzen. In einer größeren Studie konnten so bei 362 Patienten in 7,2 % der Fälle eine potenziell behandelbare Grunderkrankung mittels CT festgestellt werden, wobei sich der Verdacht darauf schon bei der klinischen Untersuchung ergeben hatte (Farina et al. 1999).

2.4.2 Alterung und Atrophie

Durch die fehlende Regeneration abgestorbener Nervenzellen und durch eine Abnahme des Wassergehaltes nimmt im Alter physiologischerweise das Hirnvolumen ab. Die jährliche Reduktion wird mit etwa 0,24 % eingeschätzt (DeLeon et al. 1997). Wie bei allen Alterungsprozessen besteht hierbei eine große Variationsbreite.

Erkennbar ist die Abnahme des Hirngewebes an der *Erweiterung der Liquorräume*, wobei eine Erweiterung der Ventrikel eher für eine *subkortikale*, eine Erweiterung der äußeren Liquorräume eher für eine *kortikale Substanzminderung* spricht.

Weitere Zeichen der Substanzminderung sind die *Erweiterung der Virchow-Robin-Räume* und die *Fortsetzung des Subarachnoidalraumes* entlang der penetrierenden Gefäße. Die Virchow-Robin-Räume sind normalerweise bereits in der Jugend im Bereich der Substantia perforata anterior und ab dem 30. Lebensjahr im Centrum semiovale zu erkennen. Entsprechend der physiologischen Volumenabnahme des Gehirns im Laufe des Lebens nehmen die Virchow-Robin-Räume an Größe zu. Wie der Subarachnoidalraum zeigen sie in allen MR-Sequenzen ein liquorisointenses Signal.

Der Flüssigkeitsaustausch zwischen Ventrikel und Hirnparenchym nimmt mit zunehmendem Lebensalter zu. Dies findet seine bildliche Entsprechung in Signalerhöhungen im Ependym der Vorderhörner in T2-gewichteten, PD-gewichteten und FLAIR-Sequenzen (*Ependymitis granularis*; Abb. 2.11). Die normalen parenchymatösen Alterungsprozesse (z. B. kleine Glioseherde) führen in den gleichen Sequenzen zu punktförmigen subkortikal und zentral im Marklager gelegenen Signalerhöhungen (*white matter lesion*). Die im Alter zunehmenden Eisenablagerungen in den Basalganglien sind anhand zunehmender Signalabnahmen auf T2-gewichteten Sequenzen erkennbar (*Suszeptibilitätsstörungen*).

Die Ursachen einer generalisierten Atrophie sind häufig mikroangiopathische Veränderungen (*subkortikale arteriosklerotische Enzephalopathie* [SAE]), die mit multiplen lakunären Infarkten, diffusen Marklagerveränderungen und einer konsekutiven Substanzminderung des Hirns einhergehen. Eine weitere Ursache für generalisierte Atrophien ist das Fortschreiten einer zunächst fokalen Atrophie.

2.4.3 Degenerative und vaskuläre Erkrankungen

Alzheimer-Demenz (AD)

Das radiologische Bild ist meistens unspezifisch. Es findet sich eine diffuse Erweiterung der Sulci und der Ventrikel (Abb. 2.12). Die Bildgebung zielt hauptsächlich auf den *Ausschluss anderer Ursachen* für die demenzielle Entwicklung.

Im *Frühstadium der Erkrankung* sind parallel zu der klinisch fassbaren Störung des Gedächtnisses besonders der *mediale Temporallappen*, die *Hippokampusformation* und der *Gyrus parahippocampalis* von atrophischen Veränderungen betroffen (Abb. 2.13). Diese sind zwar unspezifisch und können auch nach Schädel-Hirn-Traumata und bei langjährigen Epilepsien auftreten; andererseits gelten sie als Prädiktoren für die Entwicklung einer AD bei Patienten mit *Mild Cognitive Impairment* (MCI; Jack et al. 1999; Visser et al. 1999).

Bei der AD korreliert das Ausmaß der Atrophie der linkshemisphärischen Hippokampusformation mit verbalen Gedächtnisscores, besonders dem verzögerten Abruf. Rechtsseitige Veränderungen sind mit non-verbalen Gedächtnisparametern assoziiert (Petersen et al. 2000).

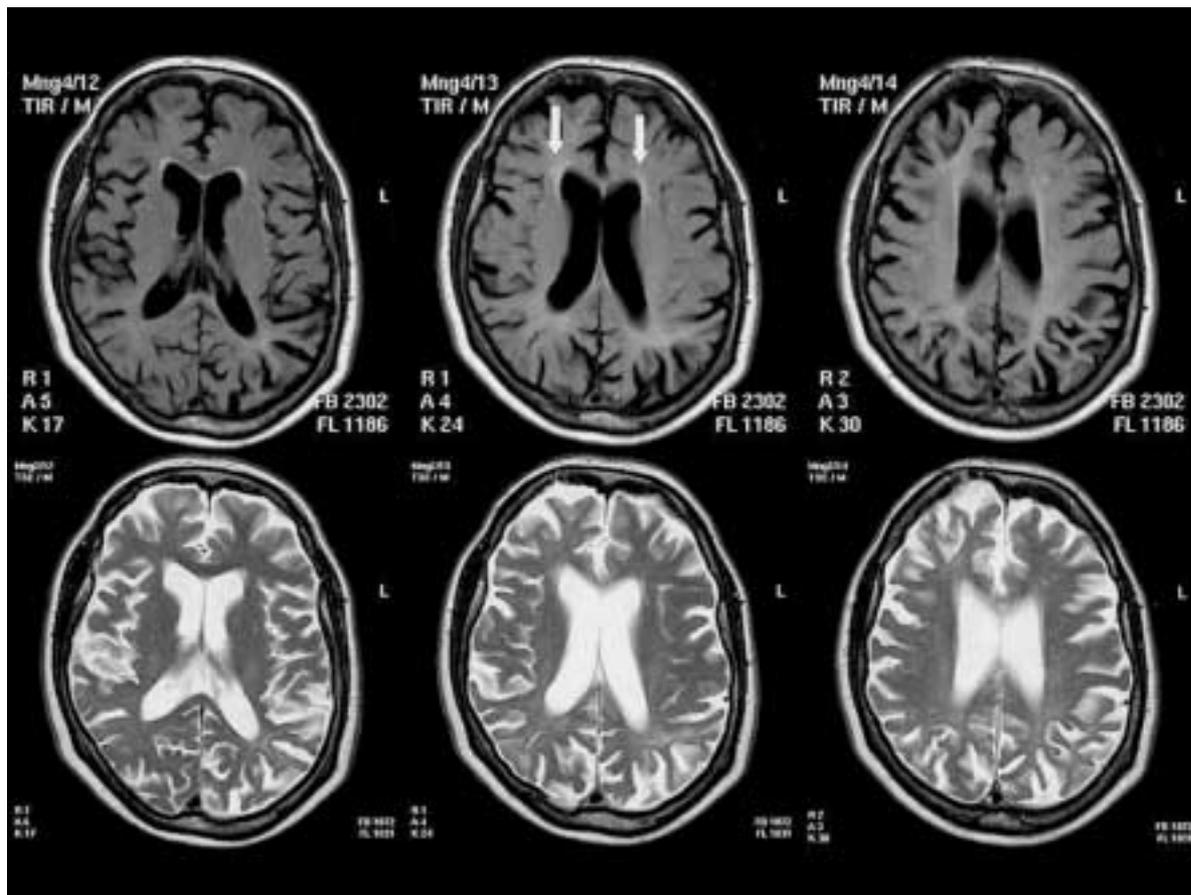


Abb. 2.11 Im Alter noch „normal“: Kortikal betonte Atrophie mit erweiterten äußeren Liquorräumen ohne erkennbare Läsionen der weißen Substanz, Ependymitis granularis (Pfeile) an den Vorderhörnern (obere Reihe: FLAIR-Sequenz; untere Reihe: T2w-Sequenz).

Die *Aufweitung des Temporalhornes* als linearer Messwert für die *Hippokampusatrophie* der AD hat bei einer Spezifität von 95% eine vergleichbare Sensitivität sowohl für das CT als auch das MRT (Frisoni et al. 2002). Durch das hervorragende Auflösungsvermögen des MRT erklärt sich auch die gute Übereinstimmung zwischen radiologisch durchgeführter Volumetrie und dem postmortalen Volumen des Hippokampus und benachbarter Strukturen sowie der Anzahl der Neurone (Bobinski et al. 2000).

Praktisches Vorgehen

Eine wichtige Voraussetzung für valide Untersuchungen der Hippokampusformation ist die richtige Einstellung der transversalen Schnittebenen. Diese sollten nicht (wie häufig bei „neurologischen Fragestellungen“) parallel zur Orbitomeatal-Linie (OML) orientiert werden. Um den Hippokampus in seiner Längsausdehnung maximal auf einer Schnittebene zu erfassen, ist vielmehr eine Angulierung von etwa 20° zur OML erforderlich (Jobst et al. 1992).

Weitere Substanzminderungen werden im *basalen Vorderhirn*, *Zingulum*, *orbitofrontalen Kortex*, *Anteilen des Thalamus* und den *Mamillar-Körperchen* beobachtet (Callen et al. 2001). Mit weiterer Verfeinerung der radiologischen Techniken und Auswertemethoden kann der Einblick in die Pathophysiologie der AD auch mit strukturell-bildgebenden Verfahren vertieft werden. In der Längsschnittanalyse konnte so unter Anwendung einer Korregistrierung der MRT-Daten bei einem Fall von autosomal-dominanter Variante der AD gezeigt werden, dass atrophische Veränderungen bereits in der Frühphase vor Diagnosestellung auftreten (Fox et al. 2001).

Substanzminderungen und gliotische Veränderungen in der *weißen Substanz* werden beobachtet, prägen jedoch nicht das Erscheinungsbild. Differenzialdiagnostisch ist die temporomesiale Sklerose, eine häufige Ursache der Temporallobenepilepsie, in Betracht zu ziehen. Hier findet sich außer einer Atrophie des Hippocampus eine temporomesiale Signalanhebung in T2-gewichteten und FLAIR-Bildern.

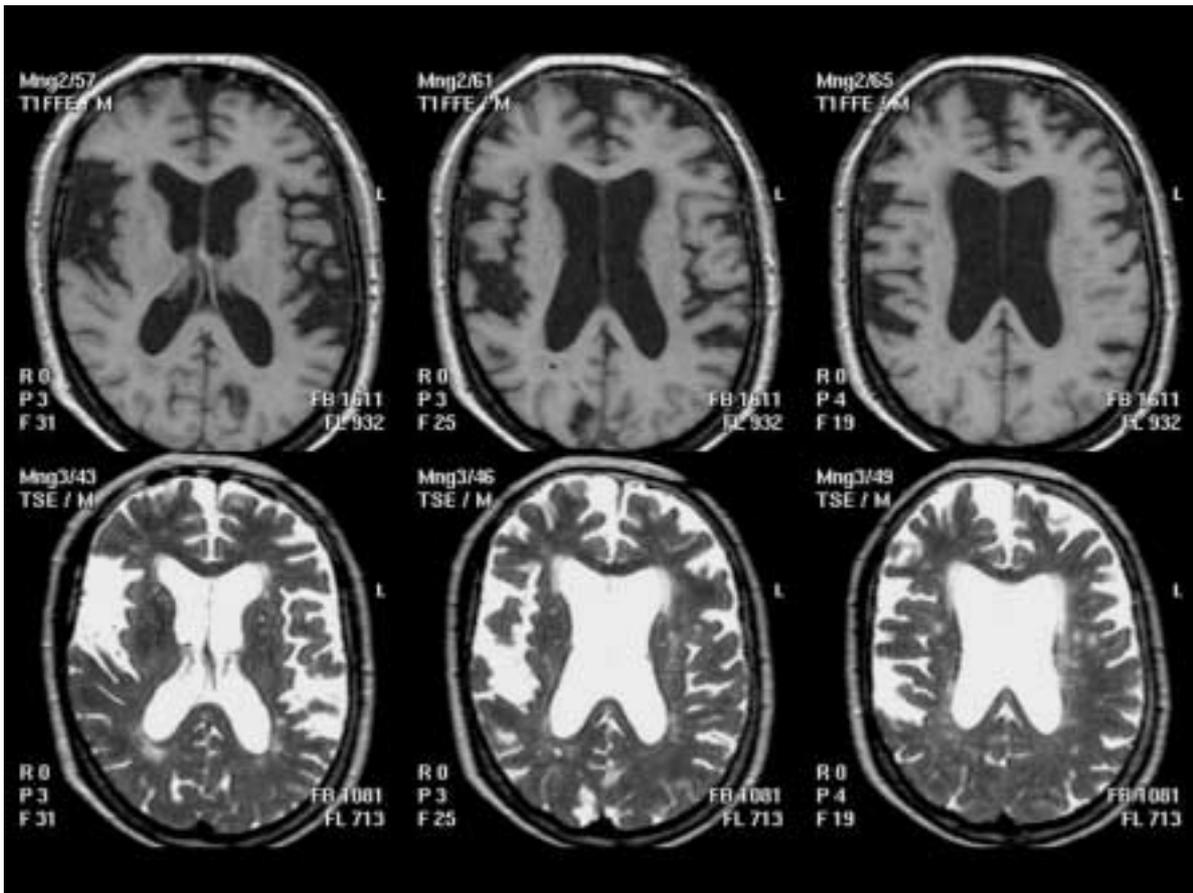


Abb. 2.12 Frontotemporal betonte kortikale Atrophie bei AD, wenige Veränderungen in der weißen Substanz (obere Reihe: native T1w-Sequenz; untere Reihe: T2w-Sequenz).

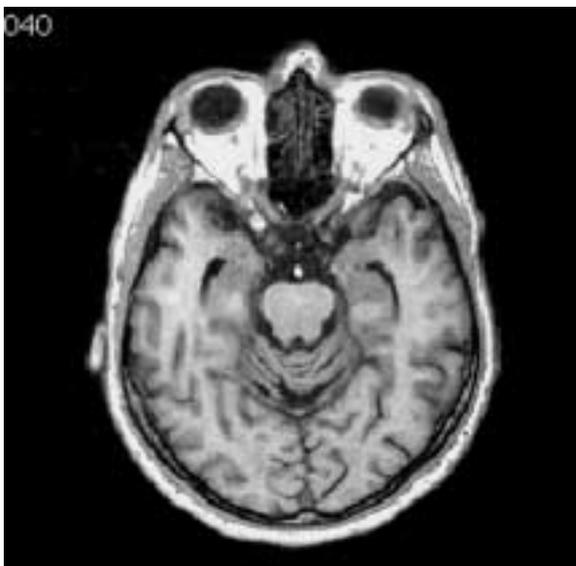


Abb. 2.13 Frühstadium einer AD mit Substanzminderung des Hippokampus bds. und konsekutiv erweiterten Temporalhörnern (native T1w-Sequenz).

Vaskuläre Demenz (VD)

Die Diagnose einer VD nach den gängigen Kriterien (Kap. 3.6) setzt per definitionem den Nachweis von morphologischen Läsionen vaskulärer Genese voraus. Das Spektrum zerebrovaskulärer Erkrankungen und vaskulärer Risikofaktoren beim älteren Menschen weist schon darauf hin, dass es sich bei vaskulären Demenzen nicht um eine homogene Erkrankungsgruppe handelt, obgleich die zerebrale Durchblutungsstörung einen Konvergenzpunkt in der Pathogenese darstellt.

Eine ausführlichere Klassifikation zeigt Tab. 2.15. Diese orientiert sich an der differentiellen Ätiopathogenese verschiedener Subtypen vaskulärer Demenzen auf der Basis klinischer und radiologischer Befunde. Ob es sich bei diesen Subtypen wirklich um unterschiedliche Erkrankungen handelt, bleibt strittig. Häufig treten auch Mischformen zwischen den einzelnen Prägnanztypen auf.

CT- und MR-Studien haben gezeigt, dass einige Faktoren für die Entstehung der vaskulären Demenz mit Infarktvariablen korreliert sind (Tabelle 2.16; Charletta et al. 1995; Gorelick et al. 1992; Hershey et al. 1987; Liu et al. 1992; Loeb et al. 1988; Tatemichi et al. 1990; Tatemichi et al. 1993).

Tabelle 2.15 Klassifikation subkortikaler Läsionen (nach Wahlund et al. 2001).

Läsionen der weißen Substanz	
0	keine Läsion
1	fokale Veränderungen
2	beginnende konfluierende Läsionen
3	diffuse Läsionen einer Region
Läsionen in den Stammganglien	
0	keine Läsion
1	fokale Veränderungen
2	> 1 fokale Läsion
3	konfluierende Läsionen

Tabelle 2.16 Pathogenetische, infarktassoziierte Faktoren der vaskulären Demenz.

- großes Infarkt-Gesamtvolumen
- Anzahl der Infarkte (unabhängig von der Lokalisation)
- Lokalisation der Infarkte (dominanter Thalamus, Gyrus angularis, frontales Marklager, bilaterale Infarkte, komplette Infarkte eines arteriellen Hauptstammes, linkshemisphärische Infarkte)
- Hinweise auf zusätzliche degenerative Veränderungen (innere und/oder äußere Atrophie oder Atrophie der Assoziationsgebiete)

Außerhalb dieser vaskulären Faktoren gilt auch bei der VD eine *Hippokampusatrophie* als Prädiktor für die kognitiven Einbußen (Fein et al. 2000; Mungas et al. 2001).

Die Kernspintomographie ist besonders sensitiv für Veränderungen im Hirnstamm und Marklager und hat sich auch durch die Rekonstruktion verschiedener Schnittebenen für die Diagnostik aller VD mit subkortikalen Läsionen durchgesetzt (Abb.2.14). Für wissenschaftliche Fragestellungen bietet es sich an, das Ausmaß der pathologischen

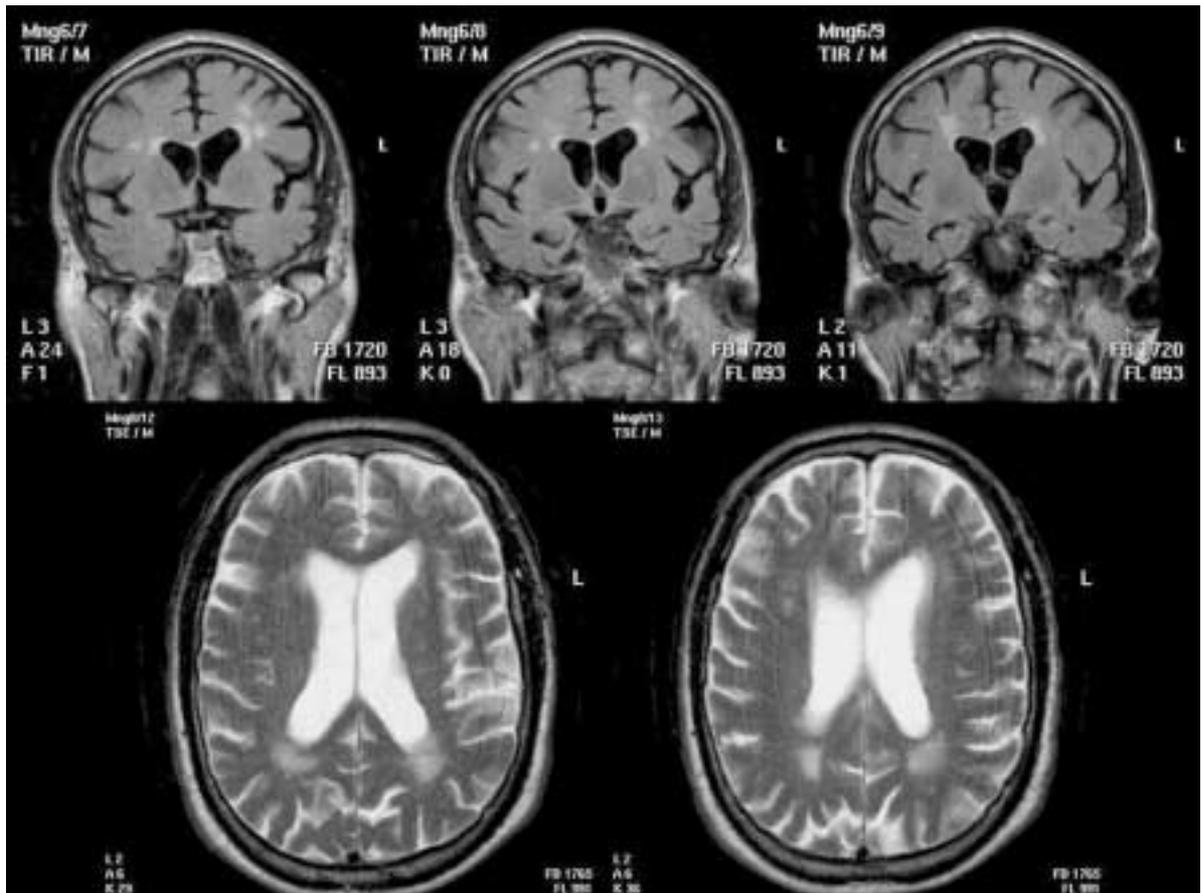


Abb. 2.14 Bessere topographische Zuordnung multipler lakunärer Infarkte subkortikal durch multiplanare Bildgebung (obere Reihe: FLAIR-Sequenz koronar; untere Reihe: T2w-Sequenz transversal).

Veränderungen in der weißen Substanz zu graduieren (Tab. 2.15). Durch Anwendung regionaler Scoring-Systeme kann das Fortschreiten der Läsionen quantitativ erfasst werden. So können Patientenpopulationen querschnittsmäßig verglichen werden.

Typ 1 – Multiinfarktdemenz

Dieser Subtyp innerhalb der Gruppe der vaskulären Demenzen wurde bereits neuropathologisch als eigenständig abgegrenzt (Munoz 1991). Große kortikale Infarkte können radiologisch einfach dokumentiert werden. Die Multiinfarktdemenz ist eine Form der kortikalen Demenz, die klinisch besonders gut von der Alzheimer-Demenz differenziert werden kann, da gravierende neurologische Herdsymptome auftreten.

Innerhalb der vaskulären Demenzen ist dieser Subtyp eher selten. Häufiger werden unter dieser Diagnose unter Missachtung radiologischer Befunde Demenzen mit zusätzlichen lakunären Insulten subsummiert (O'Brien 1994; Longstreth et al. 1996; Abb. 2.15).

Die frühen Arbeiten von Tomlinson zum Zusammenhang zwischen Volumen zerstörter grauer Substanz und demen-

ziellem Syndrom sind weder morphologisch noch radiologisch reproduziert worden. Dies mag an der Seltenheit der Multiinfarktdemenzen liegen, aber auch an der Erkenntnis, dass die Lokalisation kortikaler Infarkte relevanter für das demenzielle Syndrom oder das Profil der kognitiven Einbußen ist als das Volumen der Läsionen. Kortikale Mikroinfarkte mit einem Durchmesser bis zu 2 mm finden sich häufig bei Patienten mit transitorischen ischämischen Attacken. Ihre Bedeutung für die Ausprägung einer vaskulären Demenz wird zurückhaltend beurteilt.

Typ 2 – Strategische Infarkte

Das Konzept der strategischen Infarkte beinhaltet, dass singuläre, gegebenenfalls kleine Infarkte an kritischen Stellen bedeutsame neuropsychologische Defizite zur Folge haben, wie z. B. uni- und besonders bei bithalamische Infarkte. Die von Grünthal so benannte *thalamische Demenz* wird durch Infarkte im dorsomedialen Thalamus verursacht und liefert einen Beleg dafür, dass vaskuläre Demenzen nicht notwendigerweise mit der Zerstörung großer Volumina von Hirnsubstanz korreliert sind (Abb. 2.16).

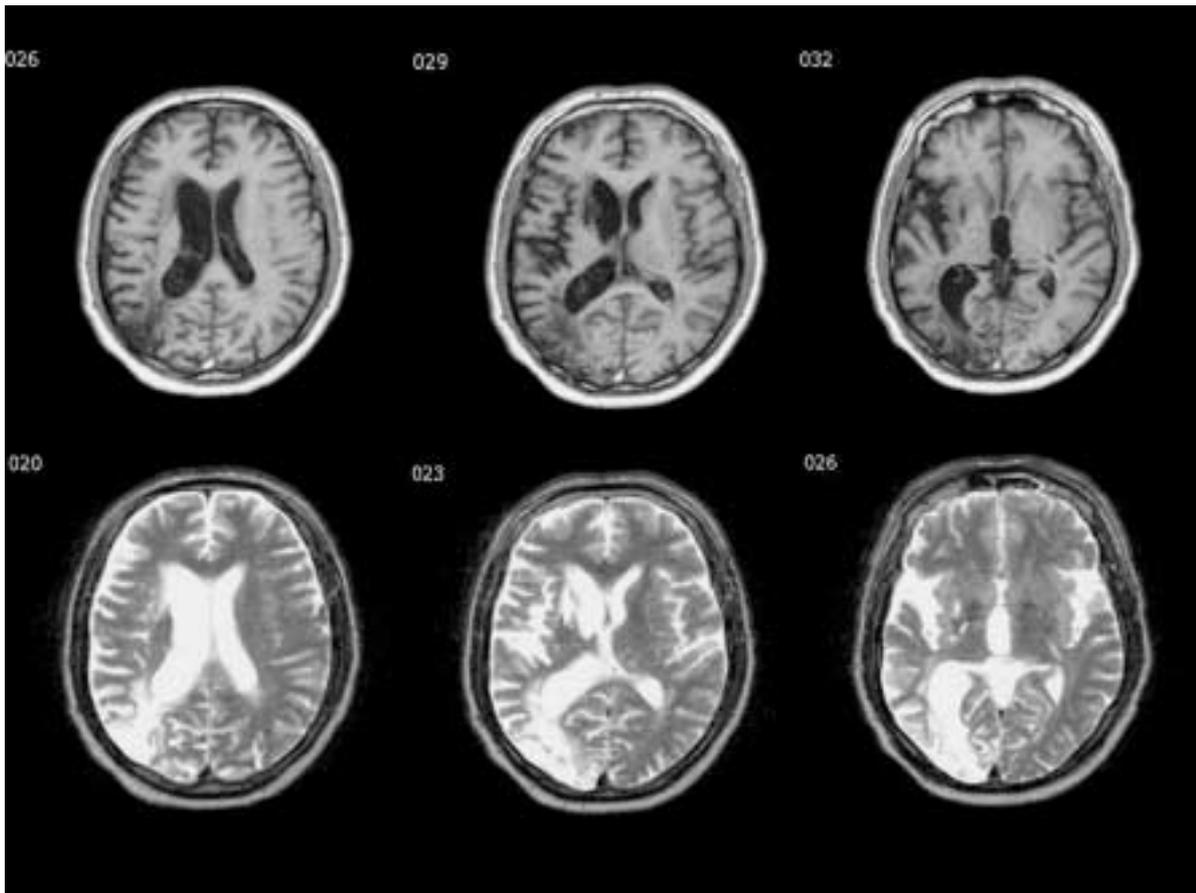


Abb. 2.15 Grenzoneninfarkt im hinteren rechten Grenzstromgebiet (Arteria cerebri media / Arteria cerebri posterior) sowie multiple subkortikale lakunäre Infarkte, die per definitionem nicht zu einer Multiinfarktdemenz passen (oberer Reihe: native T1w-Sequenz; untere Reihe: T2w-Sequenz).

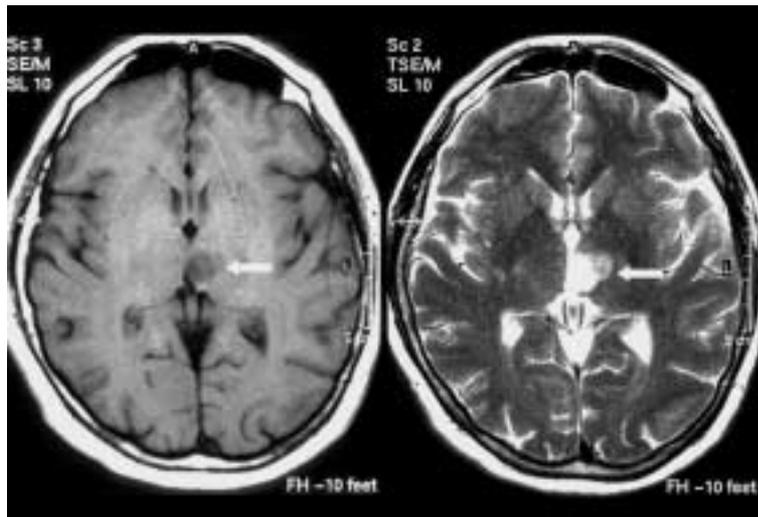


Abb. 2.16 Strategischer Infarkt im linken Thalamus (Pfeil) als Ursache für eine thalamische Demenz (links: native T1w-Sequenz; rechts: T2w-Sequenz).

Betroffenes Gefäßgebiet	Neurologische und neuropsychologische Defizite
Arteria carotis	kontralaterale Hemiplegie; hemisensorische Beeinträchtigung; Aphasie; visuo-räumliche Störungen
Arteria cerebri anterior	kontralaterale Beinparese; nur geringe sensible Beeinträchtigung; herabgesetzter verbaler, spontaner, sprachlicher Output, Apraxie
Arteria cerebri media	kontralaterale Hemiplegie; hemisensorische Beeinträchtigung <ul style="list-style-type: none"> links: globale-, Broca-, Wernicke- oder Leitungsaphasie rechts: Aprosodie, konstruktive Störungen, Hemi-neglect
Arteria angularis links	Agraphie, Akalkulie, Fingeragnosie, Rechts-Links-Störungen, Anomie, Alexie, verbale Gedächtnisstörungen, konstruktive Schwierigkeiten
Arteria cerebri posterior	kontralaterale Hemianopsie <ul style="list-style-type: none"> Agnosien (besonders bei rechtsseitiger Läsion) Alexie ohne Agraphie (linksseitige Läsion) Gedächtnisverlust bei bilateralem Verschluss
Grenzzoneninfarkte	transkortikale Aphasien, Apraxien; visuo-räumliche Störungen; Gedächtnisstörungen
Arteria lenticulostriata (Status lacunaris)	multifokale motorische Symptome; extrapyramidale Bewegungsstörungen; Dysarthrie; Gedächtnisstörungen; psychomotorische Verlangsamung; Depression und Apathie
subkortikale Arteriolen (Binswanger-Erkrankung)	asymmetrische Schwäche, extrapyramidale Bewegungsstörungen, Pseudobulbärparalyse, supranukleäre Lähmung; Gedächtnisstörungen; psychomotorische Verlangsamung; Psychosen, Stimmungsänderungen und Persönlichkeitsveränderungen
thalamische Gefäße	kontralaterale Hemianästhesie und Hemiastereognosis; Bewegungsunruhe; Aufmerksamkeits- und Vigilanzstörungen; Gedächtnisstörungen; Sprachstörungen (bei linksseitiger Läsion)

Tabelle 2.17 Neurologische und neuropsychologische Syndrome bei strategischen Infarkten.

Differenzialdiagnostisch müssen Läsionen im anterioren Thalamus abgegrenzt werden, die lediglich ein amnestisches Syndrom verursachen. Klinisch lassen sich die Syndrome der strategischen Infarkte einfach diagnostizieren (Tab. 2.17). Kleinere kortikale Läsionen können kernspintomographisch gut nachgewiesen werden.

Typ 3 – Multiple lakunäre Infarkte

Lakunäre Infarkte oder Lakunen sind als subkortikale Hohlräume mit einem Durchmesser von wenigen Millimetern bis zu 2 cm definiert und treten oft multipel im subkortikalen Marklager, subkortikalen Kerngebieten oder im Hirnstamm auf (Abb. 2.17).

Das periventriculäre Marklager stellt ein Endversorgungsgebiet der Blutversorgung dar und ist daher besonders anfällig für hämodynamische, d. h. durch hypotone Blutdruckschwankungen ausgelöste Insulte. Die pathogenetische Bedeutung der Marklagerschädigung dürfte in einer funktionellen Inaktivierung von kortikalen Strukturen liegen (Mielke et al. 1992). Bedeutsam ist letztendlich auch die strategische Lokalisation innerhalb des gesamten neuronalen Netzwerkes und die summatorischen Auswirkungen auf kortikale Areale.

Multiple lakunäre Infarkte stellen die *häufigste Ursache* der vaskulären Demenzen dar. Die lakunären Veränderungen können initial ein derart geringes Ausmaß haben, dass die Einzelinfarkte klinisch stumm verlaufen und zuerst die kognitiven Störungen mit zunehmender Marklagerschädigung auftreten. Der Verlauf der kognitiven Einbußen unterscheidet sich dann nicht von der Alzheimer Demenz (Longstreth et al. 1996). Der Typ 3 vaskuläre Demenzen kann somit klinisch als Alzheimer Demenz fehldiagnostiziert werden. Besonders hier ist für die korrekte differenzialdiagnostische Zuordnung der Einsatz strukturell-bildgebender Verfahren erforderlich (Meyer et al. 1995; Mielke et al. 1996).

Typ 4 – Subkortikale arteriosklerotische Enzephalopathie (Morbus Binswanger)

Pathoanatomisch finden sich bei der subkortikalen arteriosklerotischen Enzephalopathie (SAE) periventriculäre Demyelinisierungen, multiple Lakunen und Infarzierungen, sowie ein Verlust von Axonen und Oligodendroglia. Die Marklagerschädigung ist meistens frontal und okzipital, selten einseitig lokalisiert. Auf Grund der Degeneration der weißen Substanz entsteht eine Ventrikelvergrößerung.

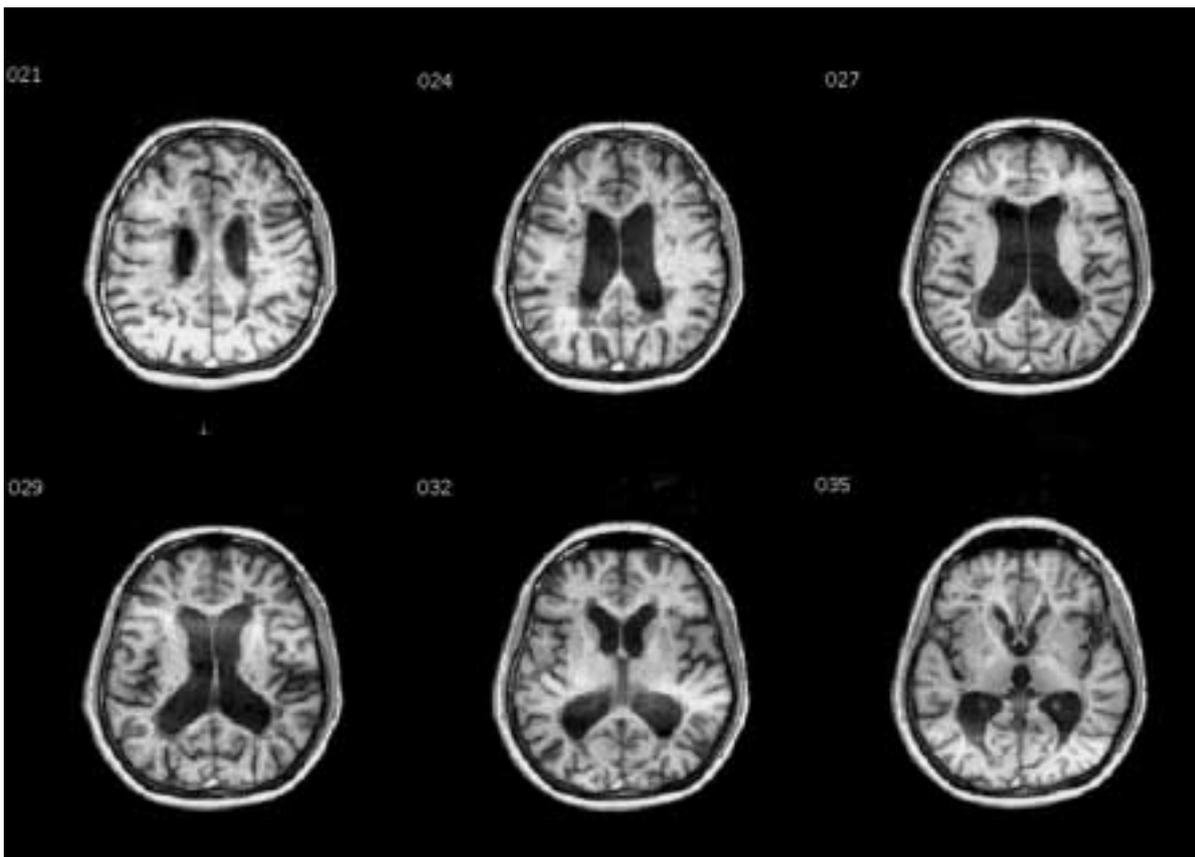


Abb. 2.17 VD Typ 3 mit multiplen subkortikalen lakunären Infarkten, damit einhergehend Erweiterung der Ventrikel als Ausdruck der subkortikalen Substanzminderung (native T1w-Sequenz).

Das klinische Syndrom kann vielfältig sein, und es gibt keine charakteristischen Auffälligkeiten, die in klinisch-diagnostischen Kriterien allein verwendet werden könnten. Die Diagnose der SAE am lebenden Patienten setzt daher die Anwendung strukturell-bildgebender Verfahren voraus.

Bildgebung. Computertomographisch besteht eine *Dichteminderung der periventriculären weißen Substanz* bei der Hemisphären, die als *Leukoaraiosis* (griech. leukos = weiß; araios = rarefiziert) bezeichnet wird (Hachinski et al. 1987). Kernspintomographisch stellt sie sich in T1-gewichteten Aufnahmen dar, während T2-Bilder *diffuse Signalintensitäten* als Hinweis auf multiple, konfluierende Lakunen zeigen. Die Diagnose einer SAE darf jedoch nicht allein auf Grund radiologischer Befunde gestellt werden, da die Zeichen einer Marklagerschädigung unspezifisch sein können und beispielsweise auch bei einer Multiplen Sklerose auftreten. Erforderlich ist vielmehr eine detaillierte klinisch-neurologische und neuropsychologische Befunderhebung zur korrekten Interpretation der radiologischen Befunde.

Typ 5 – Vaskuläre Demenz auf Grund einzelner oder multipler zerebraler Blutungen

In dieser Gruppe werden hämorrhagische Läsionen zusammengefasst, die direkt zur Schädigung grauer oder weißer Substanz geführt haben. In dem ursprünglich untersuchten Kollektiv, das zur vorliegenden Klassifikation beitrug, handelte es sich vorwiegend um Patienten mit rupturierten Aneurysmen, so dass aufgrund der begleitenden Gefäßspasmen eine Kombination von hämorrhagischen und ischämischen Läsionen vorlag (Meyer et al. 1996). Auf Grund von Hämosiderinablagerungen erscheinen die Läsionen in der T2-Wichtung hypointens. Nach genügend langer Latenz der Schädigung kortiko-fugaler Bahnen lässt sich strukturell auch eine Waller'sche Degeneration nachweisen.

Typ 6 – Genetisch determinierte zerebrale Angiopathien

Zerebrale Amyloidangiopathien sind selten; es sind weltweit nur ca. 200 Familien mit dieser Erkrankung beschrieben worden. Radiologisch finden sich sowohl atypisch gelegene Blutungen als auch ischämische Infarkte (Vinters u. Vonsattel 2000).

CADASIL hat sich als die häufigste genetisch determinierte vaskuläre Demenz erwiesen. Ohne die typischen Risikofaktoren für zerebrovaskuläre Erkrankungen treten in relativ jungem Alter rezidivierende Infarkte auf. Auf Grund der radiologisch gut dokumentierbaren, ausgedehnten Leukenzephalopathie wurde die Erkrankung auch als familiäre Binswanger-Erkrankung angesehen, obwohl typische Risikofaktoren wie Hypertonus und Fettstoffwechselstörungen fehlen.

Andere familiär gehäuft auftretende zerebrovaskuläre Erkrankungen ohne Beziehungen zum Amyloidstoffwechsel,

mit bevorzugter Beteiligung der weißen Substanz und Entwicklung einer vaskulären Demenz sind *Moya-Moya* und *HERNS (hereditary endotheliopathy with retinopathy, nephropathy and stroke)*. Bei der Moya-Moya-Erkrankung lässt sich in der Angiographie ein feines Netz neugebildeter, allerdings fragiler Gefäße diagnostizieren.

Typ 7 – Mischformen von Alzheimer-Demenz und vaskulärer Demenz

Ungeachtet der Dichotomie von Alzheimer-Demenz und vaskulärer Demenz, die alle Klassifikationschemata durchzieht, sind jedoch auch auf der pathophysiologischen Ebene Verbindungen möglich. So ist es denkbar, dass vaskuläre Läsionen die cholinergen kortikalen Projektionen zerstören und somit sekundär einen der Alzheimer-Krankheit ähnlichen, degenerativen Prozess verursachen.

Die in fortgeschrittenen Krankheitsstadien radiologisch beschriebene kortikale Atrophie könnte für diese Annahme einen Beleg liefern und erlaubt es nicht mehr, zwischen AD und VD zu unterscheiden (O'Brien et al. 2001). Aus tierexperimentellen Arbeiten ist bekannt, dass der regionale zerebrale Blutfluss über cholinerge Projektionen reguliert wird, die ihren Ursprung im basalen Vorderhirn haben (Sato et al. 2001). Eine Degeneration des cholinergen Systems im Rahmen der Alzheimer-Demenz könnte somit sekundär auch vaskuläre Störungen zur Folge haben (Farkas u. Luiten 2001). Radiologisch wird auch bei VD eine Atrophie des Hippokampus und des Gyrus parahippokampalis beobachtet, wenn auch in geringerem Ausmaß als bei der AD (Barber et al. 2000). Diese eignet sich somit nicht als Kriterium für eine Differenzierung zwischen AD und VD.

Frontotemporale Demenz (FTD)

Unter dem Oberbegriff der frontotemporalen Demenz werden verschiedene degenerative Erkrankungen des Gehirns subsummiert, deren Gemeinsamkeit eine – wenn auch unterschiedlich gewichtete – Atrophie des Frontallappens und vorderen Temporallappens ist.

Bildgebung. Mittels struktureller Bildgebung lässt sich die Verteilung der atrophischen Veränderungen gut erfassen (Abb. 2.18). Als Unterscheidungsmerkmal zur Alzheimer-Demenz stellen sich die Gyri der parieto-occipitalen Region unverändert dar.

Multisystematrophien

Degenerative Hirnerkrankungen mit Bewegungsstörungen, deren qualitatives Ausmaß über das Parkinson-Syndrom hinausgeht, entstehen auf der Grundlage von Multisystematrophien.

Bildgebung. Folgende Befunde können neben einer diffusen infra- und supratentoriellen Hirnatrophie nachzuweisen sein:

- Bei der *striatalen Degeneration* zeigt sich eine Atrophie

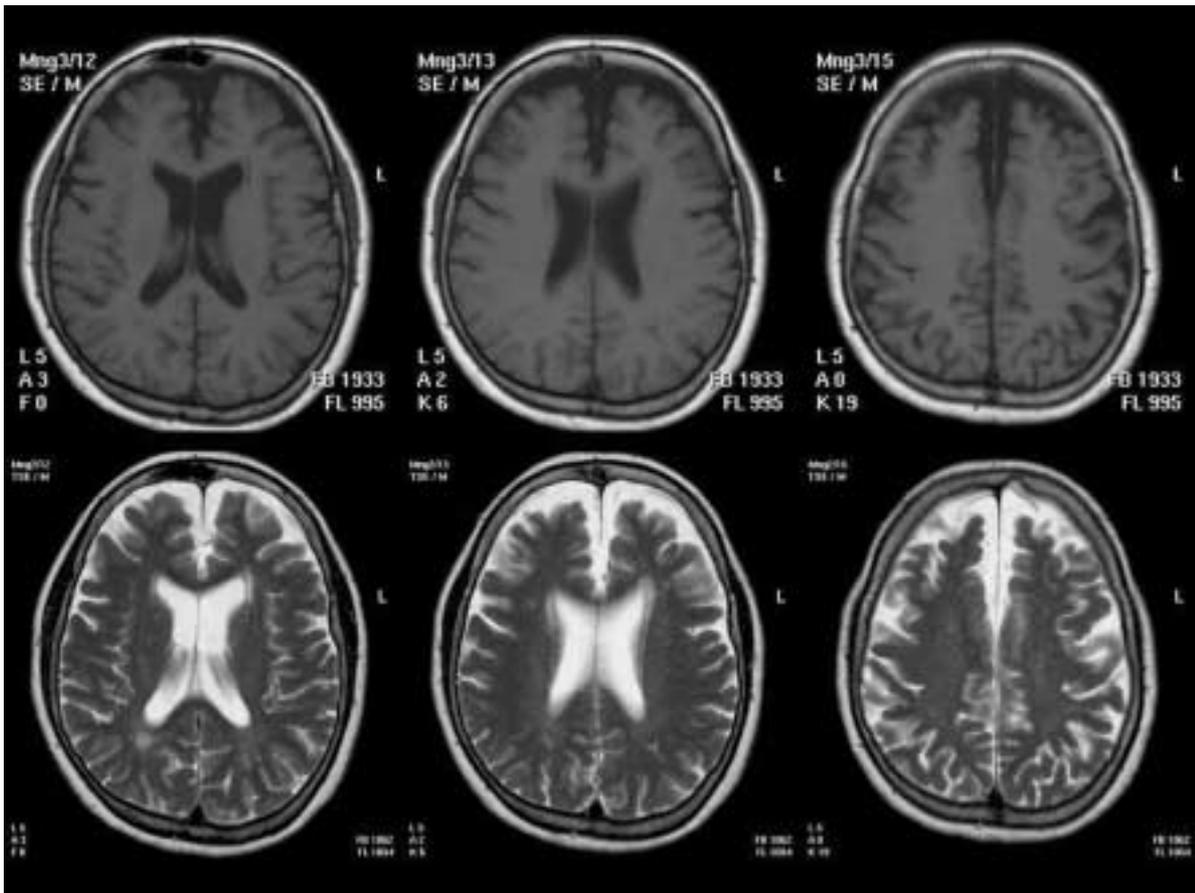


Abb. 2.18 Frontotemporale Demenz mit erweitertem vorderem Interhemisphärenspalt und erweiterten frontalen Sulci bei regelrechter Darstellung der parietalen Sulci (obere Reihe: native T1w-Sequenz; untere Reihe: T2w-Sequenz).

- des Putamens, das in T2-Wichtung wegen der vermehrten Eisenablagerungen hypointens zur Darstellung kommt.
- Ähnliche Veränderungen wie bei der striatalen Degeneration findet man beim *Shy-Drager-Syndrom*, dessen klinisches Leitsymptom eine ausgeprägte orthostatische Dysregulation ist.

- Bei der *progressiven supranukleären Blickparese* liegt eine im Tectum betonte Atrophie des Mesenzephalons vor.
- Bei der *olivo-ponto-zerebellären Degeneration (OPCA)* findet sich eine ausgeprägte Atrophie der Brücke, der Kleinhirnstiele und des Kleinhirns (Abb. 2.19a u. b).

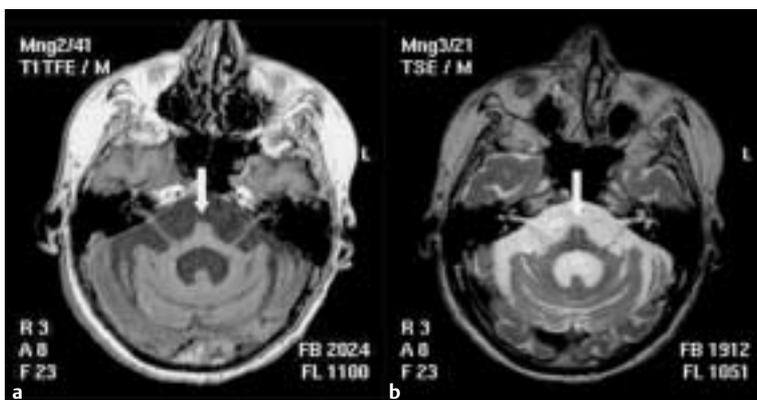


Abb. 2.19a–b OPCA mit ausgeprägter Atrophie der Brücke (Pfeil), der Kleinhirnstiele und des Kleinhirns, konsekutiv Erweiterung der präpontinen Zisterne und des IV. Ventrikels.

- a native T1w-Sequenz.
- b T2w-Sequenz.

2.4.4 Erkrankungen der Stammganglien

Verkalkungen

Verkalkungen der Basalganglien ohne Krankheitswert finden sich bei ungefähr 1 % der Bevölkerung, so dass das Vorliegen und das Ausmaß von Stammganglienverkalkung keine sichere Zuordnung zu pathologischen Veränderungen zulässt (Abb. 2.20). Außer in den Basalganglien werden Stammganglienverkalkungen auch im Nucleus dentatus des Kleinhirns gefunden. Verkalkungen außerhalb der Stammganglien sind vor allem auf Nekrosen zurückzuführen (Tab. 2.18).

Chorea Huntington

Die Chorea Huntington (oder Chorea major) ist eine autosomal-dominant vererbte Erkrankung. Klinisch stehen choreiforme Bewegungsstörungen und eine Demenz im Vordergrund.

Bildgebung. Bildmorphologisch findet sich neben einer diffusen Hirnatrophie eine Atrophie des Nucleus caudatus, die zu einer Ballonierung der Vorderhörner der Seitenventrikel mit Verlust ihrer üblicherweise konkaven Begrenzung zum Hirnparenchym führt (Abb. 2.21).

Morbus Wilson

Der Morbus Wilson (oder die familiäre hepatolentikuläre Degeneration) ist eine autosomal-rezessive Erkrankung mit einem Defizit des Kupfertransportproteins Ceruloplasmin. Die Patienten werden häufig vor dem 16. Lebensjahr symptomatisch.



Abb. 2.20 Idiopathische Stammganglienverkalkungen ohne Krankheitswert (CCT nativ).

Bildgebung. Durch vermehrte Kupferablagerungen kommt es zu Gliosen und Nekrosen mit Höhlenbildungen. Diese führen zu seitensymmetrischen hyperintensiven Arealen in T2-gewichteten Bildern, bevorzugt in den Stammganglien (insbesondere im Putamen), im Thalamus und im Mesenzephalon. In fortgeschrittenen Fällen liegt eine generalisierte Hirnatrophie vor. Pathognomonisch ist die Kombination der zerebralen Veränderungen mit Kupferablagerungen in der Hornhaut (Kayser-Fleischer-Kornealring) und einer Leberzirrhose.

idiopathisch (am häufigsten)	
metabolisch (Störung des Kalzium- und Phosphatstoffwechsels)	<ul style="list-style-type: none"> • Hypoparathyreoidismus (häufig) • Pseudohypoparathyreoidismus, Hyperparathyreoidismus
infektiös (häufig)	<ul style="list-style-type: none"> • Toxoplasmose • HIV
toxisch (selten)	<ul style="list-style-type: none"> • Kohlenmonoxid (CO) • Blei • Strahlen- und Chemotherapie
Ischämie oder Hypoxie	
neurodegenerative Erkrankungen (sehr selten)	<ul style="list-style-type: none"> • familiäre zerebrovaskuläre Ferrokalzinose (Morbus Fahr) • mitochondriale Erkrankungen • Morbus Cockayne • Morbus Hallervorden-Spatz

Tabelle 2.18 Ursachen für intrazerebrale Verkalkungen.



Abb. 2.21 Chorea Huntington mit Substanzminderung des Caput nuclei caudati bds. und lateraler Aufweitung der Vorderhörner (native T1-IR-Sequenz).

2.4.5 Erkrankungen der weißen Substanz

Metabolische und toxische Leukenzephalopathien

Leukenzephalopathie nach Chemo- bzw. Strahlentherapie

Sowohl strahlen- als auch chemotherapeutische Behandlungen (z. B. mit Cyclosporin, Fluorouracil, Methotrexat) können zu Leukenzephalopathien führen.

- Während und direkt nach einer Strahlentherapie des ZNS treten leichte Ödeme und Entzündungsreaktionen auf (*akute Phase*), die typischerweise in den folgenden Wochen und Monaten rückläufig sind.
- 6–8 Monate nach nichtfraktionierter Radiotherapie (z. B. stereotaktischer Bestrahlung) bzw. bis zu 2 Jahren nach fraktionierter Radiotherapie treten *chronische Veränderungen* auf, die meist irreversibel sind und histopathologisch auf Verschlüssen kleinerer Gefäße, fokalen Demyelinisierungen und Proliferation von glialen Zellen beruhen.

Bildgebung. Alle akuten und chronischen Veränderungen finden ihr MR-tomographisches Korrelat in einer *Signalanhebung der weißen Substanz* auf T2-gewichteten Bildern. Ganzhirnbestrahlungen und intrathekale Methotrexatgaben bewirken in der gesamten weißen Substanz eine diffuse Signalanhebung im T2-gewichteten Bild. Bei Konvulsenbestrahlungen sind die Veränderungen wegen des hohen Dosisabfalls auf den Hochdosisbereich beschränkt. Als Spätfolge entstehen häufig Atrophien.

Strahlennekrosen können sich als Kontrastmittel aufnehmende Raumforderungen manifestieren, die nach Operation und Radiatio eines Tumors schwer von malignem Restgewebe zu unterscheiden sind. Häufig erfolgt bei Strahlennekrosen die Kontrastmittelaufnahme subkortikal. Eine Möglichkeit der Unterscheidung zwischen Tumor und Strahlennekrose bietet die MR-Spektroskopie (MRS): In der Nekrose ist im Gegensatz zum Tumor das Cholin- und Laktat-Signal erniedrigt.

Alkoholtoxische Enzephalopathie

Der Alkoholabusus ist die häufigste Ursache einer nutritiv-toxischen Enzephalopathie. Chronischer Alkoholismus führt zu diversen ZNS-Erkrankungen, wie der Wernicke-Enzephalopathie, dem Korsakow-Syndrom oder der Marchiafava-Bignami-Erkrankung. Im Rahmen von Elektrolytverschiebungen kann es zu einer *zentralen pontinen Myelinolyse* und im Rahmen eines Leberversagens zu einer *hepatischen Enzephalopathie* kommen.

Bildgebung. Alkohol schädigt die Gefäße, die Glia und die neuronalen Elemente. Häufige Folgen sind Demyelinisierungen mit konsekutiven *Hirnatrophien*, die bevorzugt das Frontalhirn und das Kleinhirn im Bereich des Oberwurms betreffen.

- Eine *Wernicke-Enzephalopathie* ist an einer *Signalanhebung in den Corpora mamillaria*, in der Umgebung des III. Ventrikels und um den Aquädukt erkennbar. Im chronischen Zustand kommt es zu einer Erweiterung des III. Ventrikels und des Aquädukts sowie zu einer Atrophie der Corpora mamillaria.
- Bei der wesentlich selteneren *Marchiafava-Bignami-Erkrankung*, die das erste Mal bei stark Rotwein konsumierenden Italienern beschrieben wurde, zeigen sich hauptsächlich *fokale Nekrosen des Balkens*, die im Akutstadium – bedingt durch die Demyelinisierung – zu einer umschriebenen Schwellung des Balkens führen und später in eine Balkenatrophie münden.
- Als Folge des Alkoholabusus, aber auch nach forcierter Korrektur von Elektrolytstörungen (Natriumhaushalt), kann eine *zentrale pontine Myelinolyse* auftreten, bei der es zu *kugelförmigen Erweichungsherden im Hirnstamm* und seltener in den Stammganglien kommt. Sie stellt sich in T2-Wichtung signalreich und glattbegrenzt dar.

Hypertensive Enzephalopathie

Eine akut auftretende Enzephalopathie ist die hypertensive Enzephalopathie. Klinische Ursachen für diese meist reversible Erkrankung sind eine schwere hypertone Entgleisung, eine Eklampsie oder eine Behandlung mit immunsuppressiven Medikamenten. Klinisch fallen die Patienten mit Kopfschmerzen, Übelkeit, epileptischen Anfällen, Verwirrtheit und entsprechend der posterioren Lage der Veränderungen mit Sehstörungen auf. Ätiologisch besteht eine Störung der vaskulären Autoregulation mit Bildung eines vasogenen Ödems.

Bildgebung. Bildmorphologisches Korrelat des vasogenen Ödems sind teilweise konfluierende Signalanhebungen in T2-gewichteten MR-Bildern oder computertomographisch hypodense Regionen bevorzugt im posterioren und parietalen Marklager.

Leukodystrophien

Leukodystrophien sind eine heterogene Gruppe von hereditären Erkrankungen, die durch *Enzymdefekte* charakterisiert sind. Diese Defekte führen entweder zu einer intrazellulären Akkumulation toxischer Substanzen oder zu einem Defizit des zellulären Metabolismus. Zerebrale Folgen sind eine fehlerhafte Myelinproduktion oder ein pathologischer Myelinstoffwechsel (*Dysmyelinisierung*). Bei den meisten Erkrankungen ist der Pathomechanismus bekannt. Es finden sich

- lysosomale Defekte (z. B. Sphingolipidosen, Mukopolysaccharidosen),
- peroxisomale Defekte (z. B. Adrenoleukodystrophie),
- mitochondriale Defekte (z. B. MELAS, MERRF, Morbus Leigh) und
- Defekte des Aminosäurestoffwechsels (z. B. Phenylketonurie, Ahornsirupkrankheit).

Bei einigen Entitäten ist der Pathomechanismus nicht bekannt, so dass sie als idiopathisch bezeichnet werden (z. B. Morbus Alexander, sudanophile Leukodystrophien). Die einzelnen Leukodystrophien zeigen in Abhängigkeit von der Schwere des Enzymdefektes einen variablen Erkrankungsbeginn in der Kindheit (infantil), der Jugend (juvenil) oder dem Erwachsenenalter (adult). Das klinische Erscheinungsbild schließt motorische und intellektuelle Fehleentwicklungen bzw. Verschlechterungen und epileptische Anfälle mit ein.

Bildgebung. Das radiologische Bild zeichnet sich meistens durch einen *diffusen, symmetrischen Befall der weißen Substanz* aus. Dabei finden sich häufig zentrifugal fortschreitende Veränderungen des Marklagers (Ausnahmen: Adrenoleukodystrophie posterior beginnend, Morbus Alexander frontal beginnend). Ein Enhancement nach intravenöser Kontrastmittelgabe ist nur in Ausnahmefällen im Randbereich des fortschreitenden dysmyelinisierenden Prozesses erkennbar (z. B. Adrenoleukodystrophie).

Bei einigen Leukodystrophien sind nicht nur die weiße Substanz, sondern auch die *graue Substanz* betroffen (z. B. Ahornsirupkrankheit, Phenylketonurie, Morbus Cockayne) oder bevorzugt die *Basalganglien* (z. B. symmetrische Basalganglienveränderung bei Morbus Leigh). Dabei ist zu beachten, dass ein Untergang der Neurone ebenfalls zu einer Degeneration der Axone und somit zu einer Demyelinisierung führt.

Bei anderen Leukodystrophien finden sich zusätzlich *In-farkte* (z. B. MELAS, Morbus Leigh) oder *Migrations- und Gyrationsstörungen* (z. B. Zellweger-Syndrom).

Biochemische Veränderungen sind in vivo MR-spektroskopisch darstellbar:

- Eine Erniedrigung des N-Azetylaspartats findet sich bei der Adrenoleukodystrophie, der metachromatischen Leukodystrophie und mitochondrialen Defekten,
- eine Erhöhung des N-Azetylaspartats beim Morbus Canavan,
- eine Erhöhung des Laktates bei mitochondrialen Defekten, der Adrenoleukodystrophie und der metachromatischen Leukodystrophie
- eine Erhöhung des Cholins bei der Adrenoleukodystrophie.

Die beiden häufigsten Leukodystrophien sind die metachromatische Leukodystrophie und die Adrenoleukodystrophie.

Metachromatische Leukodystrophie

Die metachromatische Leukodystrophie ist die häufigste hereditäre Leukodystrophie und zählt zu den Sphingolipidosen. Sie betrifft in 80 % Kinder mit einem Lebensalter unter 2 Jahren (infantile Form) und verläuft noch während der Kindheit letal.

Bildgebung. Typisch sind *periventrikuläre Signaländerungen in der weißen Substanz* (CT: hypodens; MRT, T2-Wichtung: hyperintens), mit einer Beteiligung des Kleinhirns (Abb. 2.22a u. b).

Adrenoleukodystrophie

Bei der Adrenoleukodystrophie besteht ein Defekt der Fettsäureoxidation. Hierdurch werden langkettige Fettsäuren sowohl in der weißen als auch in der grauen Substanz und in den Nebennierenrinden angereichert. Durch den Erbgang sind ausschließlich männliche Kinder zwischen dem 3. und 10. Lj. betroffen.

Bildgebung. Die typischen bildmorphologischen Befunde der meistens laborchemisch diagnostizierten Erkrankung sind in der MRT *symmetrische, occipital beginnende Signalanhebungen der weißen Substanz* in T2-Wichtung. Im weiteren Krankheitsverlauf breiten sich die Veränderungen nach rostral in die Frontallappen und entlang des Balkens aus. Im Grenzgebiet des fortschreitenden Prozesses besteht aufgrund einer Inflammation eine Schrankenstörung. Im Endzustand findet sich in den betroffenen Hirnarealen eine Atrophie.

2.4.6 Hydrozephalus

Man unterscheidet den Hydrozephalus occlusus, den Hydrozephalus malresorptivus und den Normaldruckhydrozephalus.

- Eine Obstruktion in Höhe der Ventrikel, der Foramina Monroi oder des Aquäduktes führt zu einem *Hydrocephalus occlusus*.
- Als kommunizierender Hydrozephalus werden der *Hydrocephalus malresorptivus* (Obstruktion der Pacchioni-

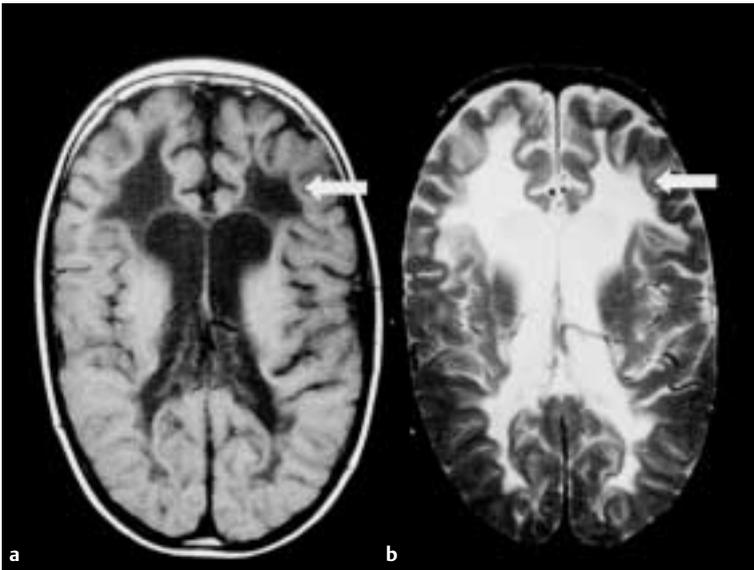


Abb. 2.22a–b Metachromatische Leukodystrophie bei einem 7-jährigen Jungen: Bifrontal betonte Schädigung des Marklagers (Pfeil) bei erhaltenem Kortex, Erweiterung der Ventrikel im Rahmen der subkortikalen Substanzminderung.

a nativ, transversal, T1-gewichtet.
b transversal T2-gewichtet.

Granulationen nach Blutung oder Meningitis) und die vermehrte Liquorproduktion bei *Choroidplexuspapillomen* sowie der *Normaldruckhydrozephalus* zusammengefasst.

Nicht zu verwechseln mit einer hydrozephalen Ventrikelkonfiguration sind Zysten zwischen den Seitenventrikeln. Sie sind häufig bei Neugeborenen nachweisbar und können bei Erwachsenen als Normvariante persistieren. Je nach Lage der Zyste unterscheidet man ein Cavum septi pellucidi (zwischen den Seitenventrikelvorderhörnern), ein Cavum vergae (dorsale Kontinuität des Cavum septi pellucidi zwischen den Cellae mediae) und ein Cavum veli interpositi (dreiecksförmig zwischen dem Trigonum gelegen, immer dorsal der Foramina Monroi). Da es sich bei den Zysten um *Normvarianten der Liquorräume* handelt, haben sie in der Schnittbilddiagnostik ein liquorisointenses Verhalten.

Hydrocephalus occlusus

Ein Hydrocephalus occlusus ist wesentlich häufiger als ein Hydrocephalus malresorptivus. Beim Hydrocephalus occlusus liegt eine Dilatation der Ventrikel oberhalb einer Einengung bzw. eines Verschlusses der inneren Liquorräume vor. Häufig ist die Obstruktion in Höhe des Aquäduktes oder des IV. Ventrikels lokalisiert (Tab. 2.19).

Bildgebung. Bildmorphologisch findet sich frühzeitig eine Dilatation der Temporalhörner (Abb. 2.23a u. b). Mit der Zunahme des Ventrikelaufbaus werden die äußeren Liquorräume eingeengt und die Sulci verstreichen. Als Ausdruck der transependymalen Liquordiapedese infolge des erhöhten intraventrikulären Druckes finden sich kappenförmige Veränderungen im Marklager, die den Vorderhörnern der Seitenventrikel anliegen und sich in T2-gewichteten Sequenzen signalreich und computertomographisch

Tabelle 2.19 Ursachen des Hydrocephalus occlusus.

Okklusion in Höhe der Foramina Monroi
<ul style="list-style-type: none"> • Tumoren des III. Ventrikels <ul style="list-style-type: none"> – Kolloidzysten – Oligodendrogliome – Zentrale Neurozytome – Ependymome – Riesenzellastrozytome bei tuberösen Sklerose – Meningeome • supraselläre Tumoren
Okklusion in Höhe des Aquäduktes
<ul style="list-style-type: none"> • kongenitale Aquäduktstenose • Ventrikulitis • intraventrikuläre Blutung • Tumoren des Mesenzephalon und der Pinealisregion
Okklusion in Höhe des IV. Ventrikels
<ul style="list-style-type: none"> • kongenital (Dandy-Walker-Malformation, Arnold-Chiari-Malformation Typ 2) • intraventrikuläre Blutung • raumfordernde Kleinhirninfarkte • Infektionen (z. B. Parasiten) und Abszesse • Tumoren <ul style="list-style-type: none"> – Ependymome, Medulloblastome, Astrozytome (Kindesalter) – Hämangioblastome (mittleres Lebensalter) – Metastasen (mittleres bis höheres Lebensalter)

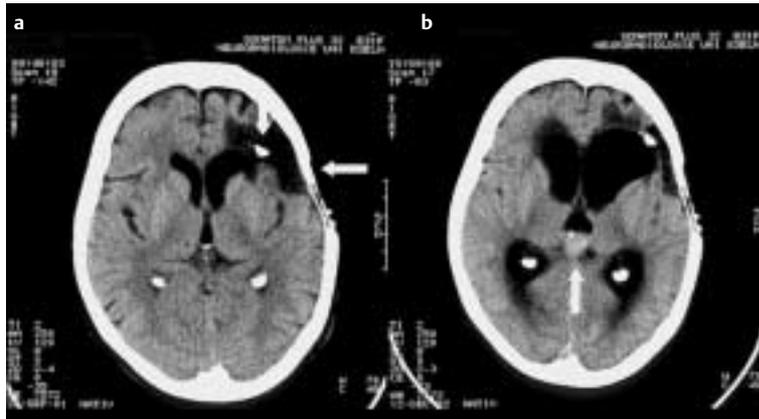


Abb. 2.23a–b Entwicklung eines Hydrozephalus occlusus (CCT nativ).

a Enzephalomalazischer Defekt links frontal nach Aneurysmablutung vor einigen Jahren mit erkennbarem Gefäßclip (senkrechter Pfeil) und Trepanationsdefekt (wagerechter Pfeil).

b Innerhalb von 14 Monaten Entstehung eines Pinealoms (Pfeil) mit konsekutiver Aufweitung des Seitenventrikels und des III. Ventrikels sowie Einengung der äußeren Liquorräume und des Defektes links frontal.

hypodens darstellen. Bei einem Verschluss des Aquädukt fehlt die physiologischerweise in T2-Wichtung vorhandene Signalauslöschung durch den beschleunigten Liquorfluss (*flow void*).

Hydrocephalus malresorptivus

Der seltenere Hydrocephalus malresorptivus entsteht meist auf dem Boden einer Liquorresorptionsstörung (Tab. 2.20).

Bildgebung. Die Erweiterung der Ventrikel, die in der Schnittbilddiagnostik besonders gut im Bereich der Temporalhörner erkennbar ist, die verstrichenen Sulci und die Zeichen der Liquordiapedese gleichen den Veränderungen,

Tabelle 2.20 Ursachen des Hydrocephalus malresorptivus.

- Meningitis
- Meningeosis carcinomatosa
- Subarachnoidalblutung
- Trauma, neurochirurgische Eingriffe
- Sinusvenenthrombose

die beim Hydrocephalus occlusus beobachtet werden. Abweichend findet sich eine *Dilatation aller Ventrikel* und erst im späteren Verlauf eine *Einengung der äußeren Liquorräume*.

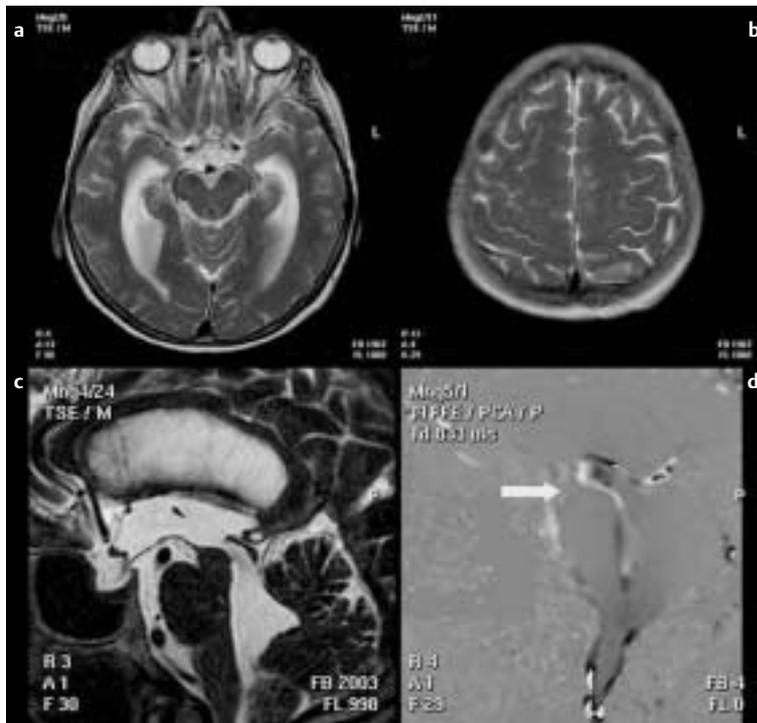


Abb. 2.24a–d Normaldruckhydrozephalus mit erweiterten Ventrikeln, starkem Liquorfluss im Aquädukt (Pfeil) ohne Hinweis für Stenosierung und diskrepanz engen hochfrontoparietalen Sulci.

a u. b T2w-Sequenz transversal.

c T2w-Sequenz hochauflösend sagittal.

d Phasenkontrastflussmessung im Aquädukt.

Normaldruckhydrozephalus

Der Normaldruckhydrozephalus, eine Form des kommunizierenden Hydrozephalus, geht nicht mit einer kontinuierlichen Druckerhöhung einher. Typisch sind vielmehr spitzenförmige Druckerhöhungen im Tagesverlauf. Klinisch ist der Normaldruckhydrozephalus durch die Trias progrediente Demenz, Gangstörung und Blasenentleerungsstörung gekennzeichnet.

Bildgebung. Bildmorphologisch finden sich ähnliche Veränderungen wie beim kommunizierenden Hydrozephalus. Als Besonderheit kann eine Diskrepanz zwischen den eingengten hochfrontoparietalen Liquorräumen und der Erweiterung der basalen Zisternen und der Fissura Sylvii vorliegen (Abb 2.24a–d). Typisch ist ein kräftiges *flow void* durch den hohen Fluss im erweiterten Aquädukt. Als negative Prädiktoren bezüglich einer Verbesserung der kognitiven Leistungen nach Shunt-Implantation gelten eine Hippokampusatrophie (Savolainen et al. 2000) und Läsionen der weißen Substanz (Tullberg et al. 2001).

Literatur

- Ambrose JA. Computerized transverse axial scanning (tomography): part II. Clinical application. *Br J Radiol.* 1973;46:1016–1022.
- Barber R, Ballard C, McKeith IG, et al. MRI volumetric study of dementia with Lewy bodies. A comparison with AD and vascular dementia. *Neurology.* 2000;54:1304–1309.
- Bobinski M, de Leon MJ, Wegiel J, et al. The histological validation of post mortem magnetic resonance imaging-determined hippocampal volume in Alzheimer's disease. *Neuroscience.* 2000;95:721–725.
- Callen DJA, Black SE, Gao F, et al. Beyond the hippocampus. MRI volumetry confirms the widespread limbic atrophy in AD. *Neurology.* 2001;57:1669–1674.
- Charletta D, Gorelick PB, Doller T, et al. CT and MRI findings among African American with Alzheimer's disease, vascular dementia and stroke without dementia. *Neurology.* 1995;45:1456–1461.
- DeLeon MJ, George AE, Golomb J, et al. Frequency of hippocampal formation atrophy in normal aging and Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging.* 1997;18:1–11.
- Farina E, Pomati S, Mariani C. Observations on dementias with possible reversible symptoms. *Aging.* 1999;11:323–328.
- Farkas E, Luiten PGM. Cerebral microvascular pathology in aging and Alzheimer's disease. *Progr Neurobiol.* 2001;64:575–611.
- Fein G, Di Sclafani V, Tanabe J, et al. Hippocampal and cortical atrophy predict dementia in subcortical ischemic vascular disease. *Neurology.* 2000;55:1626–1635.
- Fox NC, Crum WR, Scihill RI, et al. Imaging of onset and progression of Alzheimer's disease with voxel-compression mapping of serial magnetic resonance images. *Lancet.* 2001;358:201–205.
- Frisoni GB, Geroldi C, Beltramello A, et al. Radial Width of the Temporal Horn: A Sensitive Measure in Alzheimer Disease. *Am J Neuroradiol.* 2002;23:35–47.
- Gorelick PB, Chatterjee A, Patel D, et al. Cranial computed tomographic observations in multi-infarct dementia: A controlled study. *Stroke.* 1992;23:804–811.
- Hachinski VC, Potter P, Merskey H. Leuko-araiosis. *Arch Neurol.* 1987;44:21–23.
- Hershey LA, Modic MT, Greenough PG, Jaffee DF. Magnetic resonance imaging in vascular dementia. *Neurology.* 1987;37:29–36.
- Hounsfield GN. Computerized transverse axial scanning (tomography): part I. Description of system. *Br J Radiol.* 1973;46:1016–1022.
- Hounsfield GN. Computed medical imaging. *J Comput Assist Tomogr.* 1980;4:665–674.
- Jack CR, Petersen RC, Xu YC, et al. Prediction of AD with MRI-based hippocampal volume in mild cognitive impairment. *Neurology.* 1999;52:1397–1403.
- Jobst KA, Smith AD, Szatmari M, et al. Detection in life of confirmed Alzheimer's disease using a simple measurement of medial temporal lobe atrophy by computed tomography. *Lancet.* 1992;340:1179–1183.
- Liu CK, Miller BL, Cummings JL. A quantitative MRI study of vascular dementia. *Neurology.* 1992;42:138–143.
- Loeb C, Gandolfo C, Bino G. Intellectual impairment and cerebral lesions in multiple cerebral infarcts: A clinical-computed tomography study. *Stroke.* 1988;19:560–565.
- Longstreth WT, Manolio TA, Arnold A, et al. Clinical correlates of white matter findings on cranial magnetic resonance imaging of 3.301 elderly people. The Cardiovascular Health Study. *Stroke.* 1996;27:1274–1282.
- Meyer JS, Muramatsu K, Mortel KF, et al. Prospective CT confirms differences between vascular and Alzheimer's dementia. *Stroke.* 1995;26:735–742.
- Meyer JS, Shirai T, Akiyama H. Neuroimaging for differentiating vascular and Alzheimer dementias. *Cerebr Brain Metabol Rev.* 1996;8:1–10.
- Mielke R, Herholz K, Grond M, Kessler J, Heiss W.D. Severity of vascular dementia is related to volume of metabolically impaired tissue. *Arch Neurol.* 1992;49:909–913.
- Mielke R, Kessler J, Szelies B, et al. Vascular dementia: perfusional and metabolic disturbances and effects of therapy. *J Neural Transm.* 1996;47:183–191.
- Mungas D, Jagust WJ, Reed BR, et al. MRI predictors of cognition in subcortical ischemic vascular disease and Alzheimer's disease. *Neurology.* 2001;57:2229–2235.
- O'Brien MD. Vascular dementia: problems with nomenclature, definition, and classification. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 1994;4:250–260.
- O'Brien JT, Paling S, Barber R, et al. Progressive brain atrophy on serial MRI in dementia with Lewy bodies, AD, and vascular dementia. *Neurology.* 2001;56:1386–1388.
- Petersen RC, Jack CR, Xu YC, et al. Memory and MRI-based hippocampal volumes in aging and AD. *Neurology.* 2000;54:581–587.
- Sato A, Sato Y, Uchida S. Regulation of regional cerebral blood flow by cholinergic fibers originating in the basal forebrain. *Int J Dev Neurosci.* 2001;19:327–337.
- Savolainen S, Laakso MP, Pajarvi L, et al. MR imaging of the hippocampus in normal pressure hydrocephalus: correlations with cortical Alzheimer's disease confirmed by pathologic analysis. *Am J Neuroradiol.* 2000;21:409–414.
- Tatemichi TK, Foulkes MA, Mohr JP, et al. Dementia in stroke survivors in the stroke data bank cohort. Prevalence, incidence, risk factors, and computed tomographic findings. *Stroke.* 1990;21:858–866.
- Tatemichi TK, Desmond DW, Paik M, et al. Clinical determinants of dementia related to stroke. *Ann Neurol.* 1993;33:568–575.
- Tullberg M, Jensen C, Ekholm S, Wikkelso C. Normal pressure hydrocephalus: vascular white matter changes on MR images must not exclude patients from shunt surgery. *Am J Neuroradiol.* 2001;22:1665–1673.
- Vinters HV, Vonsattel JG. Neuropathological features and grading of Alzheimer-related and sporadic CAA. In: Verbeek MM, de Waal RMW, Vinters HV. Cerebral amyloid angiopathy in Alzheimer's Disease and related Disorders. Dordrecht, NL: Kluwer Academic Publishers; 2000.
- Visser PJ, Scheltens P, Verhey FRJ, et al. Medial temporal lobe atrophy and memory dysfunction as predictors for dementia in subjects with mild cognitive impairment. *J Neurol.* 1999;246:477–485.
- Wahlund LO, Barkhof F, Fazekas F, et al. A new rating scale for age-related white matter changes applicable to MRI and CT. *Stroke.* 2001;32:1318–1322.

2.5 Funktionelle bildgebende Diagnostik

K. Herholz, B. Habedank

2.5.1 Einleitung

Die Diagnostik der Alzheimer-Demenz (AD) als der häufigsten Demenzform des höheren Lebensalters basiert auf dem klinischen Nachweis des demenziellen Syndroms und dem Ausschluss anderer Ursachen, wie z. B. einer Hypothyreose, eines frontalen Hirntumors, eines Normaldruckhydrozephalus oder eines chronisches subduralen Hämatoms. Dies ist jedoch manchmal mit erheblichen Unsicherheiten verbunden, da mit CT, MRT und Labortests nicht der eindeutige Nachweis einer kortikalen degenerativen Erkrankung erbracht werden kann. Dies ist insbesondere dann unbefriedigend, wenn der Patient mit der präsenilen Manifestation der AD vor dem 65. Lebensjahr erkrankt und keine richtungsweisende Familienanamnese besteht oder ein sehr hoher bzw. sehr niedriger Bildungsstatus die Bewertung der Ergebnisse neuropsychologischer Tests erschwert.

In solchen Fällen können funktionelle bildgebende Untersuchungen zusätzliche diagnostische Informationen liefern (Frisoni et al. 2003; Waldemar et al. 2000; Knopman et al. 2001). In anderen Fällen stufen die meisten Fachgesellschaften funktionelle Bildgebung bei Demenz als in der Regel diagnostisch entbehrlich ein. Die Frühdiagnostik der AD mit funktioneller Bildgebung vor der klinischen Manifestation des demenziellen Syndroms wird vor dem Hintergrund der zu erwartenden Entwicklung verlaufsbeflussender Therapeutika zunehmend an Bedeutung gewinnen.

Merke

Bei den meisten funktionellen bildgebenden Untersuchungen handelt sich um *Darstellungen der regionalen Durchblutung* oder des *Energiestoffwechsels*. Deren regionale Verteilung ist unter Ruhebedingungen eng mit der neuronalen und synaptischen Dichte korreliert. Unter funktioneller Aktivierung (z. B. durch sensorische Stimulation oder kognitive Aufgaben) steigen Glukoseumsatz und Durchblutung in den Hirnarealen mit gesteigerter neuronaler Funktion an, während sie bei den meisten Funktionsstörungen in den betroffenen Arealen absinken. Zusätzlich gibt es Verfahren zur *Darstellung spezifischer Neurotransmittersysteme* und ihrer Rezeptoren, insbesondere auch der cholinergen und des dopaminergen Systeme, die bei demenziellen Erkrankungen gestört sein können.

Positronen-Emissions-Tomographie (PET)

Die PET ist die genaueste, aber auch die aufwendigste und teuerste Methode, um funktionelle Veränderungen des Gehirns darzustellen und lokal quantitativ zu erfassen (Herholz et al. 2004). Hierbei werden radioaktive Tracer intravenös injiziert. Ihre Verteilung im Gehirn wird mit

speziellen Tomographen gemessen, und zwar mittels Koinzidenzmessung von paarigen 511-keV-Gammaquanten, die aus einer Positron-Elektron-Annihilation resultieren. Die Kosten werden von der Gesetzlichen Krankenversicherung derzeit nicht übernommen.

Glukosestoffwechsel. Der erste Tracer, der in der PET breite Anwendung fand und in der Demenz-Diagnostik bis heute einen hohen Stellenwert hat, ist die ^{18}F -2-fluoro-2-deoxy-D-Glucose (FDG). Sie bildet den Glukosemetabolismus im Hirngewebe ab (*cerebral metabolic rate of glucose* [CMRGlC]) und eignet sich gut zur Einschätzung des zerebralen Funktionszustandes. (Der Energiebedarf des Gehirns wird unter physiologischen Bedingungen fast ausschließlich durch oxidativen Glukose-Abbau gedeckt [Reivich et al. 1977].) Im Rahmen der Demenzdiagnostik interessiert vor allem die Erfassung von Gehirnarealen mit pathologisch vermindertem Stoffwechsel als Folge des degenerativen Prozesses.

Regionale Durchblutung. Unter normalen Bedingungen und bei neurodegenerativen Erkrankungen ist die lokale zerebrale Durchblutung (*cerebral blood flow* [CBF]) eng an den lokalen Energieumsatz und die neuronale Funktion gekoppelt. Zur Messung und Darstellung der lokalen Durchblutung kommen mehrere Tracer in Betracht, am häufigsten wird ^{15}O -markiertes Wasser eingesetzt. Darüber hinaus sind in entsprechend ausgerüsteten wissenschaftlichen PET-Laboren Tracer zur lokalen In-vivo-Quantifizierung von Synthese, Transport und Rezeptorbindung verschiedener Transmittersysteme verfügbar (Tab. 2.21).

Praktisches Vorgehen

Die funktionellen Untersuchungen werden in der Regel im wachen Ruhezustand und meist mit geschlossenen Augen durchgeführt. Die Einhaltung standardisierter Untersuchungsbedingungen ist notwendig, da sich CBF und CMRGlC unter sensorischer oder motorischer Stimulation erheblich verändern können.

Single-Photon-Emissions-Tomographie (SPECT)

SPECT ist ein nuklearmedizinisches Standardverfahren zur tomographischen Darstellung der regionalen Verteilung überwiegend kommerziell erhältlicher Tracer, die meist mit den Isotopen $^{99\text{m}}\text{Tc}$ oder ^{123}I markiert sind (Tab. 2.21). Die Aufzeichnung der zerebralen Verteilung erfolgt in der Regel nach intravenöser Tracerinjektion mit rotierenden Gammakamera-Systemen.

In der Demenzdiagnostik kommen am häufigsten CBF-Tracer wie z. B. 99-TC-HMPAO zum Einsatz (Bartenstein et al. 2000). Im Vergleich zu PET ist das Verfahren wesentlich kostengünstiger und breiter verfügbar, jedoch auch etwas ungenauer.

Tracer	Abkürzung	Messgröße
PET		
¹⁸ F-2-fluoro-2-deoxy-D-Glucose	FDG	Glukoseumsatz
¹⁵ O-Wasser	¹⁵ O-H ₂ O	Durchblutung
¹⁵ O-Sauerstoff (Gas)	¹⁵ O-O ₂	Sauerstoffverbrauch
¹⁸ F-fluoro-DOPA	FDOPA	Dopaminsynthese
¹¹ C-N-methyl-4-piperidyl-Acetat	MP4A	Acetylcholinesterase-Aktivität
¹¹ C-methylaminophenyl-Benzothiazol	BTA	Amyloidplaques
SPECT		
^{99m} Tc-hexamethyl-Propylenaminnoxim	HMPAO	Durchblutung
^{99m} Tc-TRODAT, ¹²³ I-β-CIT		Dopamintransporter
¹²³ I-5-iodo-Acetidinylmethoxyppyridin	A85380	nikotinische Acetylcholinrezeptoren

Tabelle 2.21 Tracer für PET und SPECT bei Untersuchungen zur Frage einer Demenz.

Funktionelle Magnetresonanztomographie (fMRT) und Magnetresonanz-Spektroskopie (MRS)

Funktionelle Magnetresonanztomographie. Spezielle Techniken erlauben eine Darstellung der regionalen zerebralen Durchblutungsverteilung mit fMRT, ohne Anwendung radiaktiver Isotope. Besonderes wissenschaftliches Interesse hat die Lokalisation von Durchblutungssteigerungen unter kognitiver Stimulation mit der BOLD-Technik gefunden. Hierbei wird eine geringe Veränderung der effektiven T₂-Relaxationszeit im Gewebe durch die höhere Sauerstoffkonzentration bei gesteigerter Durchblutung genutzt. Solche Stimulationsuntersuchungen werden vor allem bei Normalpersonen durchgeführt; erste Ergebnisse bei Demenzpatienten liegen vor, sind aber noch nicht diagnostisch verwertbar.

Magnetresonanz-Spektroskopie. Die MRS misst die von der chemischen Einbindung abhängigen Unterschiede der Resonanzfrequenz des Protonen-Spins. Mit ihr können die relativen Konzentrationen einiger hirneigener Substanzen wie Cholin, Myo-Inositol, Creatin (einschließlich Phosphocreatin), und N-Acetylasparat (NAA) im Gewebe bestimmt werden. z. B. bei AD kommt es zu einer Reduktion des NAA und zu einem Anstieg des Cholins und des Myo-Inositols in den betroffenen Gehirnregionen (Kantarci et al. 2003).

Grenzen und Fallstricke der Diagnostik

Die Aussagekraft von PET und SPECT in der Demenz-Diagnostik unterliegt einigen Einschränkungen, die sowohl bei der Untersuchungsplanung als auch bei der Befunderhebung beachtet werden sollten, um die relativ kosteninten-

sive Methoden und die zwangsläufige Strahlenexposition zu rechtfertigen.

Die Untersuchungsdauer beträgt zwischen 20 Minuten und 1 Stunde. Während dieser Zeit ist ruhiges Liegen auf dem Rücken ohne Veränderung der Kopfposition erforderlich. Zwar sind PET und SPECT weniger anfällig für Bewegungsartefakte als MRT und MRS, doch mindern alle nachträglichen Korrekturen die Bildqualität. Zur Sedierung können Benzodiazepine eingesetzt werden. Sie reduzieren den Globalstoffwechsel, ohne das Alzheimer-typische Muster wesentlich zu verfälschen. Bei hochgradig dementen, nicht kooperationsfähigen Patienten erscheint die Untersuchung ohnehin wenig sinnvoll.

Bei Patienten mit langjährig bestehendem idiopathischem Parkinson-Syndrom wurden auch ohne kognitive Einbußen der AD sehr ähnliche Veränderungen im kortikalen Stoffwechsellmuster gefunden. Der mögliche prädiktive Wert des Befundes für die künftige Entwicklung eines demenziellen Syndroms ist noch nicht eindeutig belegt.

Grundsätzlich kann jede Läsion, die den Glukosestoffwechsel im Assoziationskortex mindert, eine AD vortäuschen. Um nicht neurodegenerative Ursachen (z. B. Hämatom, Ischämie, Tumor) auszuschließen, empfiehlt sich immer ein Vergleich mit der strukturellen Bildgebung.

Je älter der Patient, je fortgeschrittener die Demenz und je ausgeprägter die Komorbidität ist, desto wahrscheinlicher besteht eine erhebliche zerebrale Atrophie. Diese führt zu Partialvolumeneffekten, die die Beurteilung der funktionellen Bilder erschweren. PET und SPECT sind deshalb in der Frühphase einer Demenz am informativsten und aussagefähigsten.

2.5.2 Alzheimer-Demenz

PET- und SPECT-Befunde

Zahlreiche Untersuchungen der zerebralen Durchblutung (mit SPECT und PET) und des Glukosestoffwechsels (mit FDG PET) haben ein für AD *charakteristisches Verteilungsmuster* der funktionellen Störungen gezeigt (Abb. 2.25, s. Tafel VI).

- Die *Durchblutungs- und Stoffwechsellinderungen* betreffen hauptsächlich
 - den temporo-parietalen Assoziationskortex (v. a. Gyrus angularis und posteriorer Anteil des Gyrus cinguli) und
 - den fronto-lateralen Assoziationskortex (in wechselnd starker Ausprägung).
- Relativ lange *unbeeinträchtigt* sind
 - Gebiete des Primärkortex, z. B. die primäre Sehrinde (Brodmann Area 17),
 - die Basalganglien,
 - das Cerebellum.

Die Veränderungen im Stoffwechsellmuster decken sich gut mit den *klinischen Befunden*, bei denen Gedächtnisverluste und Defizite im assoziativen Denken im Vordergrund stehen, während Funktionen der primären motorischen und sensorischen Rinde lange erhalten bleiben (Haxby et al. 1990). Zusätzlich zeigt sich in einigen Fällen eine mit dem vorherrschenden kognitiven Defizit korrelierende Seitendifferenz, die im weiteren Verlauf meist erhalten bleibt:

- Sprachliche Beeinträchtigungen bei stärker betroffener *dominanter Hemisphäre*,
- eher visuell-räumliche Einbußen bei stärker betroffener *nichtdominanter Hemisphäre*.

Gedächtniseinbußen korrelieren mit der Atrophie und dem regionalen Glukosestoffwechsel in allen limbischen und assoziativen Kortexarealen. Der Schwerpunkt liegt dabei im Temporallappen. Persönlichkeitsveränderungen, Verhaltensauffälligkeiten, Antriebsstörung oder Enthemmung sind vorwiegend mit frontalen Funktionsstörungen assoziiert.

PET- und SPECT-Untersuchungen sind Indikatoren der neuronalen Funktionsfähigkeit, wobei die fokalen funktionellen Minderbelegungen an sich nicht spezifisch für die AD sind. Die Unterstützung der klinischen Verdachtsdiagnose ergibt sich aus dem beschriebenen Verteilungsmuster.

Die Abgrenzung zu Normalbefunden gelingt mit PET bei standardisierter quantitativer Durchführung und Auswertung mit einer Sensitivität und Spezifität von 90–95 % (mit SPECT etwas niedriger), während die Spezifität in der Abgrenzung der AD von anderen Demenzformen bei etwa 70 % liegt (Herholz et al. 2002; Silverman et al. 2001).

Bei AD besteht schon sehr frühzeitig, meist noch bevor es zur klinischen Manifestation der Demenz kommt, eine Re-

duktion des Stoffwechsels im posterioren Gyrus cinguli und im Präcuneus (Minoshima et al. 1997). Dies fällt bei rein visueller Inspektion der Bilder häufig nicht auf, weil beide Regionen normalerweise Stoffwechselaktivitäten über dem Kortexniveau aufweisen. Um solche diagnostisch wichtigen Befunde nicht zu übersehen, sollte die Datenauswertung computergestützt quantitativ im Vergleich mit einem ausreichend großen, altersentsprechenden Normalkollektiv erfolgen.

Bei AD findet sich auch eine Minderung des *globalen Glukosemetabolismus*. Sie ist eher von geringem diagnostischem Wert, da meist weniger ausgeprägt und unspezifischer als die fokalen Veränderungen. Zudem kann sie durch viele Einflüsse, wie z. B. sedierende Medikamente hervorgerufen werden.

MRSpektroskopie-Befunde

Korrespondierend zu den Veränderungen der Durchblutung und des Energiestoffwechsels wurde mit MRS auch eine *Verminderung des N-Acetylasparat (NAA)* in den neokortikalen Assoziationsfeldern beobachtet. Die diagnostische Verlässlichkeit des Befunds scheint jedoch geringer zu sein. Wiederholt wurden auch funktionelle Veränderungen im Bereich der Hippokampusformation beschrieben, wo mit MRT schon früh eine deutliche Atrophie nachzuweisen ist. Allerdings scheinen die hippokampalen Veränderungen nicht spezifisch für AD zu sein, sondern finden sich auch bei anderen Gedächtnisstörungen und sind insgesamt weniger gut reproduzierbar als die oben beschriebenen Funktionsstörungen der neokortikalen temporo-parietalen Assoziationsfelder.

Korrelation von funktionellen In-vivo-Befunden und autoptischen histopathologischen Befunden

Die funktionelle Minderung der Durchblutung und des Energiestoffwechsels bei AD scheinen nicht die Folge der für die AD charakteristischen Ablagerung von Amyloid-Plaques und pathologischen Neurofibrillen (neurofibrillary tangles) zu sein. Das Ausmaß und die topographische Verteilung der Amyloid-Plaques weisen keinen klaren Zusammenhang mit dem klinischen Schweregrad der Demenz und den PET- bzw. SPECT-Befunden auf. Die neurofibrillären Veränderungen treten meist erst bei mittelgradiger oder schwerer Demenz im Neokortex auf (Baner et al. 1993), während die funktionellen Störungen bereits zu Beginn der Demenz deutlich nachweisbar sind (Nagy et al. 1999). Mögliche Ursachen der funktionellen Störungen sind Veränderungen auf synaptischer Ebene oder neuronale Stoffwechseleränderungen.

Gegenwärtig werden Tracer entwickelt, mit denen Amyloid-Plaques in vivo nachgewiesen werden können (Klunk et al. 2004). Dies sind z. B. Thioflavin-Analoga, mit denen es möglich werden könnte, die biochemischen und molekularbiologischen Charakteristika der AD unabhängig von der neuronalen Funktionsstörung im Sinne eines „*molecu-*

lar imaging“ bereits in der Frühphase der Erkrankung spezifisch nachzuweisen.

Nachweis der cholinergen Degeneration

Bei AD und einigen anderen neurodegenerativen Erkrankungen (insbesondere der Demenz mit Lewy-Körperchen und Morbus Parkinson) kommt es zu einem ausgeprägten Untergang kortikaler cholinergischer Projektionen. Dies führt zu einer Minderung der Expression von Acetylcholinesterase (AChE) im Kortex. Diese Minderung kann mit PET unter Verwendung von markierten Acetylcholin-Analoga (N-¹¹C-Methylpiperidin-4-yl-Acetat und -Propionat) nachgewiesen werden.

Bei AD findet sich eine reduzierte AChE-Aktivität im gesamten Kortex, mit Schwerpunkt in occipitalen und temporalen Regionen, während sie zunächst in der Region des Nucleus basalis Meynert, von dem die cholinergen Projektionen ausgehen, noch normal ist (Herholz et al. 2004). Dies legt nahe, dass sich das cholinerge Defizit primär im Kortex ausbildet und die basalen Kerne erst sekundär betroffen werden. Den therapeutischen Effekt von AChE-Hemmern kann man als zusätzliche Inhibition des Enzyms ebenfalls mittels AMP-PET nachvollziehen. Studien mit Donepezil in Standard-Dosierungen ergaben eine 39%ige Minderung der AChE-Aktivität (Shinotoh et al. 2001).

Ein weiterer In-vivo-Indikator cholinergischer Degeneration bei AD ist die verminderte Bindung von ¹²³I-iodobenzovesamicol, das an den vesikulären Acetylcholin-Transporter bindet (Kuhl et al. 1996). Gegenwärtig werden klinisch anwendbare Liganden für die wahrscheinlich vorwiegend präsynaptisch lokalisierten nicotinischen Acetylcholinrezeptoren entwickelt, die bei AD vermindert sind (Nordberg 2001).

Untersuchung der funktionellen Aktivierbarkeit

Bei einer Demenz kommt es zu einer *Veränderung der funktionellen Aktivierbarkeit des Gehirns*, die in den letzten Jahren mit fMRI, PET und SPECT untersucht wurde. Meist finden sich *verminderte Aktivierungen* in Assoziationsfeldern, die neurodegenerativ verändert sind, insbesondere dann, wenn die zur Aktivierung verwendete Aufgabe (z. B. eine Gedächtnisaufgabe) nur noch mit Einschränkung ausgeführt werden kann (Kessler et al. 1991; Kato, Knopman u. Liu 2001). Bei beginnender Demenz wurde jedoch auch eine *vermehrte Aktivierung* einiger Hirnareale beobachtet (Grady et al. 1993).

Wegen der Vielfalt der Befunde sind die Ergebnisse von Aktivierungsuntersuchungen zur Zeit nicht diagnostisch verwertbar, sie können jedoch einen Hinweis auf Veränderungen in der zerebralen Organisation kognitiver Prozesse bei Demenzen liefern.

2.5.3 Frontotemporale Demenz (FTD)

Die frontotemporalen Demenzen bilden eine Gruppe von Erkrankungen mit relativ einheitlicher Symptomatik, jedoch ohne einheitliche histopathologische Merkmale. Die bekannteste histopathologisch charakterisierte Form einer FTD ist der Morbus Pick. Führende Symptome sind Persönlichkeitsveränderungen, Antriebsstörung (Apathie oder Enthemmung) und häufig eine hochgradige Sprachstörung. Gedächtniseinbußen fehlen oder stehen nicht im Vordergrund.

Typische Befunde

Bei der Darstellung der Durchblutung und des Glukosestoffwechsels findet sich eine ausgeprägte frontale Störung, die häufig auch auf die vorderen Anteile des Temporallappens übergreift und sehr asymmetrisch ausgeprägt sein kann (Abb. 2.26, s. Tafel VII). Sehr regelmäßig umfasst die frontale Funktionsstörung auch den ventralen frontomesialen Kortex (Salmon et al. 2003), der bei AD kaum betroffen ist. Ähnliche fronto-temporale Stoffwechsellinderungen der dominanten Hemisphäre werden bei der primär progressiven Aphasie gefunden, die auch klinisch in eine FTD übergehen kann.

Die Diagnose wird häufig erst bei relativ weit fortgeschrittener Erkrankung gestellt, wenn die Veränderungen der Persönlichkeit und des Verhaltens nicht mehr tolerabel erscheinen, und meist auch in der strukturellen Bildgebung bereits eine deutliche, häufig stark fronto-temporal betonte Atrophie besteht. Auch mit funktioneller Bildgebung ist eine Frühdiagnose nicht ohne weiteres möglich, da leichtere bis mittelschwere frontale Durchblutungs- und Stoffwechsellinderungen auch altersbedingt und bei zahlreichen anderen Erkrankungen vorkommen, beispielsweise auch bei chronischem Alkohol- oder Kokainabusus, bei der progressiven supranukleären Blickeparese, der spinocerebellären Atrophie und bei Psychosen.

2.5.4 Demenz mit Lewy-Körperchen (DLB)

Bei dieser Demenzform, die aufgrund neuer histopathologischer Befunde in letzter Zeit vermehrt Aufmerksamkeit gefunden hat und möglicherweise nach der AD die zweithäufigste neurodegenerative Demenzform darstellt (McKeith et al. 1996), kommt es neben dem demenziellen Syndrom zu fluktuierender Aufmerksamkeit und einer wechselnden Bewusstseinslage mit optischen Halluzinationen. Ein Teil der Patienten entwickelt im Verlauf Parkinson-Symptome. Auch bei Morbus Parkinson kann im Verlauf eine Demenz mit ähnlicher Symptomatik auftreten, wahrscheinlich durch Übergreifen der Lewy-Körperchen vom Hirnstamm auf den Kortex.

Typische Befunde

Die Stoffwechsel- und Durchblutungsmuster bei DLB sind der AD sehr ähnlich, d. h. es besteht eine Verminderung vorwiegend im frontalen und temporo-parieto-occipitalen Assoziationskortex. Bei DLB weist jedoch auch der primäre visuelle Kortex, der bei der AD lange verschont bleibt, eine Stoffwechsellinderung auf, was mit den optischen Halluzinationen und einer gestörten Verarbeitung visueller Reize in Verbindung gebracht wird (Minoshima et al. 2001).

Ein möglicherweise noch spezifischerer Befund bei DLB ist eine Verminderung der Dopamin-Synthese, die mit Hilfe eines anderen Tracers, dem ^{18}F -Fluorodopa, in Putamen und Caudatum nachgewiesen werden kann (Hu et al. 2000). Dieser Befund illustriert auch die pathophysiologische Verbindung zwischen DLB und Morbus Parkinson, bei denen es sich um zumindest in frühen und mittleren Krankheitsstadien um klinisch verschiedene Manifestationen einer Lewy-Körperchen-Erkrankung handelt.

2.5.5 Demenzen vaskulärer, metabolischer oder infektiöser Ätiologie

Zerebrale Mikro- und Makroangiopathie sowie generalisierte Stoffwechselerkrankungen (z. B. Vitamin-B12-Mangel) und chronische toxische Einflüsse (z. B. Alkoholabusus) können zu einer Demenz führen. Hier können funktionelle bildgebende Verfahren nur wenig zur Diagnose beitragen, da meist eine *generalisierte Minderung des zerebralen Energiestoffwechsels* besteht, jedoch keine typische Veränderung des Verteilungsmusters.

Typische Befunde

Beim Hydrocephalus communicans (Normaldruckhydrocephalus) und bei Demenz aufgrund einer HIV-Enzephalopathie besteht eine generalisierte kortikale Stoffwechsellinderung (Rottenberg et al. 1996). Bei der Jakob-Creutzfeldt-Erkrankung finden sich meist schwere, ausgedehnte und multifokale zerebrale Stoffwechsellinderungen (Holthoff et al. 1990).

Vaskuläre Demenzen. Bei Multiinfarktdemenz aufgrund multipler kortikaler Infarkte finden sich entsprechende multilokuläre Stoffwechsellinderungen. Bei einer Demenz aufgrund bilateraler Thalamusinfarkte finden sich ausgedehnte kortikale Stoffwechsellinderungen, wahrscheinlich aufgrund der gestörten aktivierenden Afferenzen (Szeliés et al. 1991). Geringere kortikale und subkortikale Funktionsstörungen (häufig als leicht bis mittelgradige generalisierte Stoffwechsellinderung) finden sich bei kognitiven Beeinträchtigungen durch multiple Marklagerläsionen, z. B. aufgrund einer Mikroangiopathie bei chronischer Hypertonie oder Diabetes mellitus.

Abgrenzung zu neurodegenerativen Erkrankungen. Von den neurodegenerativen Erkrankungen unterscheiden sich die vaskulären und metabolischen Demenzen v. a. dadurch, dass bei letzteren meist auch der *Stoffwechsel des Striatums* in gleicher Weise wie der des Kortex erniedrigt ist (Mielke et al. 1992). Bei AD und DLB ist der striatale Glukosemetabolismus in der Regel gut erhalten, so dass das Striatum gegenüber dem Assoziationskortex relativ „heiß“ erscheint.

2.5.6 Leichte kognitive Störung

Eine leichte kognitive Störung (*mild cognitive impairment* [MCI]), insbesondere eine langsam progrediente erhebliche Beeinträchtigung des Gedächtnisses, kann der Vorbote einer Demenz, vor allem der AD, sein. In jüngerer Zeit wurden mehrere Pilotstudien durchgeführt (Drzezga et al. 2003), die darauf hinweisen, dass Patienten mit MCI, die bereits die für AD typischen Durchblutungs- oder Stoffwechselveränderungen aufweisen, ein stark erhöhtes Risiko haben, innerhalb der nächsten 1–2 Jahre eine Demenz zu entwickeln, während Patienten ohne solche Veränderungen meist keine oder nur eine geringe Progression der Symptome aufweisen.

Inwieweit sich derartige Untersuchungen tatsächlich für einen breiteren Einsatz in der Frühdiagnostik der AD eignen, muss noch in größeren prospektiven Studien gezeigt werden. Dabei wird auch die Möglichkeit der Unterscheidung einer Depression mit kognitiven Störungen von einer beginnenden AD mit depressiver Symptomatik eine wichtige Frage sein.

2.5.7 Zusammenfassung

Funktionelle Bildgebung der Durchblutung und des Energiestoffwechsels eignet sich sehr gut zum Nachweis von lokalen Funktionsstörungen des Assoziationskortex, ist aber relativ teuer und aufwändig.

Merke

In PET- und SPECT-Untersuchungen weisen neurodegenerative Demenzen, insbesondere AD und FTD, charakteristische Verteilungsmuster der kortikalen Störungen auf. Die Signifikanz der Veränderungen sollte durch eine standardisierte quantitative Auswertung im Vergleich zu normalen Referenzdaten belegt werden. Die Bewertung der Befunde muss immer in Zusammenschau mit der klinischen Symptomatik und der strukturellen Bildgebung erfolgen. Auf diese Weise können bei leichter oder klinisch untypischer Symptomatik zusätzliche diagnostische Informationen gewonnen werden. Ein breiterer klinischer Stellenwert in der Frühdiagnostik der Demenz und eine akzeptable Kosten-Nutzen-Relation müssen noch durch weitere prospektive Studien nachgewiesen werden.

Literatur

- Bancher C, Braak H, Fischer P, Jellinger KA. Neuropathological staging of Alzheimer lesions and intellectual status in Alzheimer's and Parkinson's disease patients. *Neurosci Lett*. 1993;162:179–182.
- Bartenstein P, Grünwald F, Kuwert T, Tatsch K, Sabri O, Benkert O, et al. Klinische Anwendungen der Single-Photon-Emissionstomographie in der Neuromedizin. Teil 2: Dementielle Erkrankungen, Psychosen, Entzündungen, Schädelhirntrauma. *Nuklearmedizin*. 2000;39:218–232.
- Drzezga A, Lautenschlager N, Siebner H, Riemenschneider M, Willoch F, Minoshima S et al. Cerebral metabolic changes accompanying conversion of mild cognitive impairment into Alzheimer's disease: a PET follow-up study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2003;30:1104–1113.
- Frisoni GB, Scheltens P, Galluzzi S, Nobili FM, Fox NC, Robert PH, et al. Neuroimaging tools to rate regional atrophy, subcortical cerebrovascular disease, and regional cerebral blood flow and metabolism: consensus paper of the EADC. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2003;74:1371–1381.
- Grady CL, Haxby JV, Horwitz B, Gillette J, Salerno JA, Gonzalez-Aviles A, et al. Activation of cerebral blood flow during a visuoperceptual task in patients with Alzheimer-type dementia. *Neurobiol Aging*. 1993;14:35–44.
- Haxby JV, Grady CL, Koss E, Horwitz B, Heston L, Schapiro M, et al. Longitudinal study of cerebral metabolic asymmetries and associated neuropsychological patterns in early dementia of the Alzheimer type. *Arch Neurol*. 1990;47:753–760.
- Herholz K, Salmon E, Perani D, Baron JC, Holthoff V, Frölich L, et al. Discrimination between Alzheimer Dementia and Controls by Automated Analysis of Multicenter FDG PET. *Neuroimage*. 2002;17:302–316.
- Herholz K, Herscovitch P, Heiss WD. *NeuroPET*. Berlin/Heidelberg/New York: Springer; 2004a.
- Herholz K, Weisenbach S, Zündorf G, Lenz O, Schröder H, Bauer B, et al. In-vivo Study of Acetylcholine Esterase in Basal Forebrain, Amygdala, and Cortex in Mild to Moderate Alzheimer disease. *Neuroimage*. 2004b;21:136–143.
- Holthoff VA, Sandmann J, Pawlik G, Schröder R, Heiss WD. Positron emission tomography in Creutzfeldt-Jakob disease. *Arch Neurol*. 1990;47:1035–1038.
- Hu XS, Okamura N, Arai H, Higuchi M, Matsui T, Tashiro M, et al. 18F-fluorodopa PET study of striatal dopamine uptake in the diagnosis of dementia with lewy bodies. *Neurology*. 2000;55:1575–1577.
- Kantarci K, Reynolds G, Petersen RC, Boeve BF, Knopman DS, Edland SD, et al. Proton MR spectroscopy in mild cognitive impairment and Alzheimer disease: comparison of 1.5 and 3 T. *Am J Neuroradiol*. 2003;24:843–849.
- Kato T, Knopman D, Liu H. Dissociation of regional activation in mild AD during visual encoding: a functional MRI study. *Neurology*. 2001;57:812–816.
- Kessler J, Herholz K, Grond M, Heiss WD. Impaired metabolic activation in Alzheimer's disease: a PET study during continuous visual recognition. *Neuropsychologia*. 1991;29:229–243.
- Klunk WE, Engler H, Nordberg A, Wang Y, Blomqvist G, Holt DP, et al. Imaging brain amyloid in Alzheimer's disease with Pittsburgh Compound-B. *Ann Neurol*. 2004;55:306–319.
- Knopman DS, Dekosky ST, Cummings JL, Chui H, Corey-Bloom J, Relkin N, et al. Practice parameter: diagnosis of dementia (an evidence-based review). Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2001;56:1143–1153.
- Kuhl DE, Minoshima S, Fessler JA, Frey KA, Foster NL, Ficaró EP, et al. In vivo mapping of cholinergic terminals in normal aging, Alzheimer's disease, and Parkinson's disease. *Ann Neurol*. 1996;40:399–410.
- McKeith IG, Galasko D, Kosaka K, Perry EK, Dickson DW, Hansen LA et al. Consensus guidelines for the clinical and pathologic diagnosis of dementia with lewy bodies (DLB) – Report of the consortium on DLB international workshop. *Neurology*. 1996;47:1113–1124.
- Mielke R, Herholz K, Grond M, Kessler J, Heiss WD. Severity of vascular dementia is related to volume of metabolically impaired tissue. *Arch Neurol*. 1992;49:909–913.
- Minoshima S, Giordani B, Berent S, Frey KA, Foster NL, Kuhl DE. Metabolic reduction in the posterior cingulate cortex in very early Alzheimer's disease. *Ann Neurol*. 1997;42:85–94.
- Minoshima S, Foster NL, Sima AA, Frey KA, Albin RL, Kuhl DE. Alzheimer's disease versus dementia with Lewy bodies: cerebral metabolic distinction with autopsy confirmation. *Ann Neurol*. 2001;50:358–365.
- Nagy Z, Hindley NJ, Braak H, et al. Relationship between clinical and radiological diagnostic criteria for Alzheimer's disease and the extent of neuropathology as reflected by 'Stages': A prospective study. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 1999;10:109–114.
- Nordberg A. Nicotinic receptor abnormalities of Alzheimer's disease: therapeutic implications. *Biol Psychiatr*. 2001;49:200–210.
- Reivich M, Kuhl D, Wolf A, Greenberg J, Phelps M, Ido T, et al. Measurement of local cerebral glucose metabolism in man with 18F-2-fluoro-2-deoxy-d-glucose. *Acta Neurol Scand*. 1977;64(Pt):190–191.
- Rottenberg DA, Sidtis JJ, Strother SC, Schaper KA, Anderson JR, Nelson MJ, et al. Abnormal cerebral glucose metabolism in HIV-1 seropositive subjects with and without dementia. *J Nucl Med*. 1996;37:1133–1141.
- Salmon E, Garraux G, Delbeuck X, Collette F, Kalbe E, Zuendorf G et al. Predominant ventromedial frontopolar metabolic impairment in frontotemporal dementia. *Neuroimage*. 2003;20:435–440.
- Shinotoh H, Aotsuka A, Fukushi K, Nagatsuka S, Tanaka N, Ota T, et al. Effect of donepezil on brain acetylcholinesterase activity in patients with AD measured by PET. *Neurology*. 2001;56:408–410.
- Silverman DH, Small GW, Chang CY, Lu CS, Kung de Aburto MA, Chen W, et al. Positron emission tomography in evaluation of dementia: Regional brain metabolism and long-term outcome. *JAMA*. 2001;286:2120–2127.
- Szelies B, Herholz K, Pawlik G, Karbe H, Hebold I, Heiss WD. Widespread functional effects of discrete thalamic infarction. *Arch Neurol*. 1991;48:178–182.
- Waldemar G, Dubois B, Emre M, Scheltens P, Tariska P, Rossor M. Diagnosis and management of Alzheimer's disease and other disorders associated with dementia. The role of neurologists in Europe. *Eur J Neurol*. 2000;7:133–144.

2.6 Labordiagnostik und Liquormarker

E. Weimer, L. Frölich

Die Labordiagnostik bei der Untersuchung demenzieller Syndrome dient vor allem der Erkennung *potenziell reversibler sekundärer Demenzen* sowie deren Abgrenzung von primär degenerativen Erkrankungen, wie beispielsweise der Alzheimer-Demenz (AD) und der Creutzfeldt-Jakob-Krankheit (CJD).

Früher wurde die Diagnose einer AD weitgehend als Ausschlussdiagnose angesehen. Seit kurzem sind für diese und andere neurodegenerative Erkrankungen (beispielsweise die CJD) biologische Marker im Liquor beschrieben worden, mit denen eine ausreichend sichere Positvdiagnostik möglich sein kann. Im Folgenden werden zunächst die klinisch-chemischen Untersuchungen und die Liquoruntersuchungen dargestellt, die in der Abklärung eines demenziellen Syndroms, vor allem zum Ausschluss einer anderen organi-

schen Grunderkrankung, durchgeführt werden sollten. Im Weiteren wird dann auf Biomarker eingegangen, die wahrscheinlich für die Positivdiagnostik der AD sowie deren Früherkennung eine zunehmende Bedeutung gewinnen werden.

2.6.1 Klinisch-chemische Routinediagnostik und erweiterte Diagnostik

Indikation und Vorgehen

Bei der Abklärung von demenziellen Syndromen ist eine Blutentnahme zur klinisch-chemischen Untersuchung obligat. Diese dient zunächst dazu, behandelbare, sekundär zu einer Demenz führende Erkrankungen zu erkennen und eine gezielte Therapie zu ermöglichen. Desweiteren sollen durch die klinisch-chemische Diagnostik auch Stoffwechselstörungen aufgrund internistischer Ko-Morbiditäten erkannt werden, die einen Beitrag zur vorhandenen kognitiven Störung leisten können, ohne dass sie die alleinige Ursache der Demenz darstellen. Deren Optimierung kann zu einer Besserung oder Stabilisierung des demenziellen Syndroms beitragen.

Bislang gibt es keinen vollständigen Konsens in den verschiedenen nationalen Leitlinien bezüglich der obligaten Laboruntersuchungen bei der Demenzabklärung. Vier verschiedene Gremien nehmen in Konsensus-Empfehlungen oder Leitlinien Stellung zur Labordiagnostik bei Demenzen (Berufsverband der Allgemeinmediziner [BDA] 1999, Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Neuroheilkunde [DGPPN] 2000, Deutsche Gesellschaft für Neurologie [DGN] 2002, Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft [AkdÄ] 2001). Die Empfehlungen sind von unterschiedlicher methodischer Qualität und Evidenzbasierung (Müller et al. 2003).

Gerade für sich rasch entwickelnde demenzielle Syndrome sowie delirante Zustandsbilder ist die organische Abklärung mittels laborchemischer Untersuchungen essenziell, da diese zum einen lebensbedrohlich sein können und zum anderen bei erfolgreicher Behandlung am ehesten reversibel sind.

Wichtige Laborparameter

Die obligaten und fakultativen laborchemischen Untersuchungen sind in Tab. 2.22 zusammengefasst. Fakultative Untersuchungen sollten immer bei geringstem klinischem Anhalt auf eine dahingehende organische Erkrankung durchgeführt werden.

Häufige Ursachen für demenzielle Syndrome

Eine der häufigsten Ursachen von Verwirrheitszuständen bei alten Menschen ist die Dehydrierung. Desweiteren können folgende Störungen zu rasch progredienten de-

Tabelle 2.22 Obligate und fakultative Blutanalysen bei der Demenzabklärung.

Obligat
<ul style="list-style-type: none"> • Blutbild, Differenzialblutbild • Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit • Elektrolyte (Natrium, Kalium, Kalzium, Chlorid, Magnesium) • Leberwerte (GOT, GPT, γ-GT, AP, Bilirubin) • Nierenwerte (Kreatinin, Harnstoff) • Glukose • Cholesterin, Triglyceride • Schilddrüsenparameter (minimal TSH) • Vitamin B12, Folsäure • Lues-Screening (VDRL oder TPHA) • Urinstatus
Fakultativ
<ul style="list-style-type: none"> • weitere leberabhängige Parameter (Eiweiß, Albumin, Pseudocholinesterase [CHE], Ammoniak, Lactatdehydrogenase [LDH], Porphyrine) • Gerinnungsparameter (Quick, PTT) • Parameter des Glukosestoffwechsels (Blutzuckertagesprofil, Glukosetoleranztest, Hb_{A1c}) • CRP • weitere Schilddrüsenparameter (T3, fT4, Autoantikörper) • Parameter des Eisen- und Kupferstoffwechsels (Eisen, Ferritin, Coeruloplasmin, Kupferausscheidung) • neuroendokrinologische Parameter (Cortisol, Parathormon, Cortisol im 24 h-Urin, ACTH-Kurztest) • immunerologische Parameter (quantitative Bestimmung der Immunglobuline, Immunelektrophorese, Autoantikörper) • Marker für entzündliche Erkrankungen des ZNS (Lues- und Borrelienserologie, HIV- Test) • Drogenscreening (insbesondere Benzodiazepine) • Vitamin B1 und B6, Homozystein • Untersuchung auf toxische Substanzen (Blei, Quecksilber, Benzol, Toluol, Arsen, Wismut, Gold, Mangan, Thallium, u. a.) • Blutgasanalyse • Tumormarker

menziellen Syndromen oder zu deliranten Zustandsbildern führen:

- Störungen im Elektrolythaushalt,
- Infektionen (u. a. Harnwegsinfekte, Lungenentzündung),
- Intoxikationen (Alkohol, Medikamente),
- Medikamenteneffekte, auch ohne Intoxikation (v. a. trizyklische Antidepressive, Benzodiazepine),
- metabolische Störungen (z. B. Hyper- oder Hypoglykämie, hepatische Enzephalopathie).

Je früher eine entsprechende Therapie begonnen wird, desto so größer sind auch die Chancen, dass sich die kognitiven Störungen wieder zurückbilden.

Merke

Der Anteil potenziell reversibler demenzieller Syndrome liegt bei ca. 13–15 % (Clarfield 1988; Weytingh et al. 1995). Bei ca. 8 % ist ein partieller und bei ca. 3 % ein vollständiger Rückgang der demenziellen Symptomatik zu erwarten.

Die häufigsten Ursachen für *anhand von Laborbefunden erkennbare reversible demenzielle Syndrome* sind:

- Hypothyreose,
- Vitamin-B12-Mangel (oft in Kombination mit Alkoholabusus) und
- metabolische Störungen (z. B. Elektrolytverschiebungen, Nebennierenrindenerkrankungen [Morbus Addison]; Clarfield 1988; Farina et al. 1999; Walstra et al. 1997; Weytingh et al. 1995).

Weitere häufige reversible demenzielle Syndrome, die *nicht* laborchemisch nachgewiesen werden können, findet man bei der Depression und dem Normaldruckhydrozephalus.

Hypothyreose

Die Hypothyreose wird als eine der wichtigsten Ursachen reversibler Demenzen angesehen, obwohl eine Thyroxin-Substitution zur Induktion einer euthyreoten Stoffwechsellage nur mit einem partiellen und typischerweise inkonsistenten Rückgang der kognitiven Störungen verbunden sein kann. Eine Differenzierung zwischen einer primär degenerativen Demenz mit ko-existierender Hypothyreose von einer sekundär durch Hypothyreose verursachten Demenz ist nicht über das klinische Bild, sondern oft nur durch den Therapieverlauf möglich. Die Laborbestimmung der Schilddrüsenwerte ist nach wie vor unentbehrlich, um eine behandelbare Demenz bei Hypothyreose nachzuweisen (Dugbartey 1998).

Darüber hinaus stellt eine subklinische Hypothyreose (d. h. erhöhte TSH-Spiegel bei normalen T4-Spiegeln) einen Risikofaktor für Depression, kognitive Beeinträchtigung und Demenz dar. Eine subklinische Hypothyreose ist insbesondere bei Frauen im Alter häufiger als eine manifeste Hypothyreose, und ältere Menschen sind empfindlicher bzgl. der klinischen Auswirkungen einer leichten Schilddrüsenfunktionsstörung (Davis et al. 2003).

Vitamin B12-Mangel

Ob Vitamin B12-Mangel allein die Ursache einer Demenz sein kann, ist umstritten. Jedoch kann ein B12-Mangel die kognitive Symptomatik bei Demenz verschlechtern und sollte deswegen immer substituiert werden (Whyte et al. 2002).

Hyperhomozysteinämie

Neben den oben genannten Routinelaboruntersuchungen schenkt man der Bestimmung des Homozysteinspiegels zunehmend Beachtung. *Erhöhte Homozysteinspiegel* finden sich

- bei Vitamin-Mangel an Vitamin B6, B12 und Folsäure,
- bei Patienten mit einer chronischen Niereninsuffizienz,
- bei Rauchern,
- bei Alkoholismus,
- bei vermehrtem Kaffeekonsum sowie
- unter der Behandlung mit verschiedenen Medikamenten (beispielsweise Methotrexat, Phenytoin oder Theophyllin; Nilsson et al. 1999; Varela-Moreiras 2001).

Bei der *vaskulären Demenz* sollte der Homozysteinspiegel auf jeden Fall bestimmt werden, da Homozystein nachweislich einen Risikofaktor für arteriosklerotische Erkrankungen – sowohl kardiovaskulärer als auch zerebrovaskulärer Natur – darstellt (Hackam u. Anand 2003; Parnetti et al. 2002; Wald et al. 2002).

Mittlerweile konnten einige Publikationen zeigen, dass Homozystein weiterhin einen unabhängigen Risikofaktor für die *Alzheimer-Demenz* darstellt (Übersicht bei Kessler et al. 2003). Deshalb ist die Bestimmung des Homozysteinspiegels auch bei Patienten mit einer AD sinnvoll, zumal eine Senkung des erhöhten Homozysteinspiegels durch Gabe von Vitamin B6, B12 und Folsäure möglich ist. Interventions-Studien zu möglichen therapeutischen Effekten einer Senkung des Homozystein-Spiegels bei Demenz liegen noch nicht vor.

2.6.2 Liquordiagnostik

Indikation und Vorgehen

Die Liquorpunktion zur klinischen Diagnostik dient in erster Linie dem differenzialdiagnostischen Ausschluss einer behandelbaren organischen Gehirnerkrankung. Sie ist insbesondere deshalb wichtig, weil das Gehirn eine eigene komplexe Immunantwort ausbilden kann, die nicht immer mit Parametern, die im peripheren Blut bestimmt werden, korreliert.

Merke

Neben dem Ausschluss einer infektiösen Erkrankung des ZNS empfiehlt sich eine Liquoruntersuchung zur Differenzialdiagnostik bei allen Patienten, die jünger sind als 55 Jahre, sowie

- bei metastasierenden Malignomen,
- bei Hydrozephalus,
- bei Immunsuppression und
- bei Immunvaskulitis mit Beteiligung des ZNS (Knopman et al. 2001).

Praktisches Vorgehen

Vor einer Liquorpunktion muss eine Hirndrucksteigerung (durch Spiegelung des Augenhintergrunds oder kraniale Bildgebung) ausgeschlossen sein. Bei einer Störung der Blutgerinnung oder unter einer Antikoagulantientherapie ist eine Liquorpunktion kontraindiziert.

Die von vielen gefürchteten postpunktionellen Kopfschmerzen treten bei Verwendung der modernen Sporn-Nadeln äußerst selten auf (Strupp et al. 2001). Insbesondere weiß man auch, dass diese Nebenwirkung bei Patienten höheren Alters (> 60 Jahre) seltener vorkommen (Strupp et al. 1998). Gerade bei dementen Patienten ist die Verträglichkeit sehr hoch (Blennow et al. 1993).

Bestimmbare Parameter

Routinemäßig wird bei der Liquordiagnostik eine zytologische Untersuchung sowie eine Untersuchung von Eiweiß und Glukose durchgeführt.

- Durch Berechnung von Quotienten zwischen Liquor und Blut kann eine *Störung der Blut-Hirn-Schranke* festgestellt werden.
- Bei richtungsweisenden klinischen Befunden für eine *Infektion* kann eine Differenzierung vermehrt vorkommender Leukozyten oder eine Erreger-Analyse mittels PCR (*polymerase chain reaction*) durchgeführt werden, zusätzlich können Erregerkulturen angelegt werden.
- Ein *entzündlicher Liquor* liegt vor:
 - bei > 4 Zellen/ μ l,
 - bei vom Serum deutlich unterscheidbarer oligoklonaler Fraktionierung der Gammaglobuline,
 - bei intrathekalen Immunglobulinsynthese oder
 - bei einer lokalen Synthese von Antikörpern mit einem Spezifitätsindex > 1,5 (Felgenhauer u. Beuche 1999; Reiber u. Lange 1991).

- Der *Antikörper-Spezifitätsindex (ASI)* gibt an, wie viel größer der Anteil spezifischer Antikörper im Liquor im Vergleich zum Serum ist (Reiber und Lange 1991).

Entzündliche Erkrankungen als Ursache für demenzielle Syndrome

In Tab. 2.23 sind die wichtigsten entzündlichen Erkrankungen sowie deren typische Liquorbefunde (Felgenhauer und Beuche 1999) aufgeführt, die zur Entwicklung von Demenzen oder deliranten Bildern führen können.

HIV

Das HIV als Retrovirus befällt neben den typischen Zellen der Immunantwort auch direkt das ZNS. Es kann durch eine chronisch verlaufende, schleichende Enzephalitis eine Vielzahl von neuropsychiatrischen Symptomen auslösen. Ein demenzielles Syndrom findet man bei ca. 11 % aller HIV-positiven Patienten (Poser et al. 1988), wobei diskrete kognitive Symptome noch häufiger sein dürften. Zusätzlich können die im Krankheitsverlauf häufig auftretenden *opportunistischen Infektionen* (Neurotoxoplasmose, CMV- und Herpes-simplex-Infektion, Tuberkulose, Kryptokokkose und progressive multifokale Leukoenzephalopathie) neben akut lebensbedrohlichen Zustandsbildern auch demenzielle Syndrome verursachen.

Neuroborreliose

Die Neuroborreliose als Spätkomplikation der Borreliose wird durch *Borrelia burgdorferi (Bb)* ausgelöst, die durch Zeckenbiss übertragen wird. Neben demenziellen Syndromen sind eine Vielzahl anderer neuropsychiatrischer Symptome beschrieben worden.

Tabelle 2.23 Mögliche Ursachen demenzieller oder deliranter Syndrome mit dem typischen Liquorbefund (nach Felgenhauer u. Beuche 1999).

Erkrankung	Liquorbefund
chronische HIV-Enzephalitis	<ul style="list-style-type: none"> • zunächst mononukleäre Meningitis (< 36 Zellen/μl), erst nach Wochen humorale Reaktion (IgG-Antikörper), in 50 % der Fälle oligoklonale Banden • Virusnachweis mittels PCR • hohe Liquorkonzentrationen von p24-Antigen und β2-Mikroglobulin sind mit einer progredienten Demenz korreliert • bei erneuter Pleozytose nach initialer Zellzahlerhöhung, Synthese von IgA und IgM und Schrankenstörung ($Q_{Alb} > 10 \times 10^{-3}$) besteht der Verdacht auf eine opportunistische ZNS-Infektion
Neuroborreliose	<ul style="list-style-type: none"> • mononukleäre Pleozytose • Störung der Blut-Liquor-Schranke (Q_{Alb} erhöht), intrathekale IgM-Synthese und erhöhte Borrelien-ASI • der typische Wechsel von IgM zu IgG fehlt im Liquor • oft anhaltende intrathekale Immunantwort trotz suffizienter antibiotischer Behandlung

Tabelle 2.23 (Fortsetzung)

Erkrankung	Liquorbefund
Neurosyphilis	<ul style="list-style-type: none"> • Pleozytose • erhöhte intrathekale IgM- und IgG-Synthese • normale oder leicht gestörte Schrankenfunktion • positiver serologischer Befund (TPHA, VDRL); intrathekale Synthese von Treponema-Antikörpern • rasche Abnahme der Pleozytose nach antibiotischer Behandlung; oftmals anhaltende humorale Reaktion (> 10Jahre) mit Treponema-Antikörpern
tuberkulöse Meningitis	<ul style="list-style-type: none"> • überwiegend lymphozytäre Pleozytose • starke Schrankenfunktionsstörung • lokale IgA-Synthese ($Q_{IgG}/Q_{IgA} < 1$) • erniedrigte Liquorglukose (< 50 % des Serumwertes) bei erhöhtem Laktatwert • Diagnosesicherung durch Erregernachweis mittels Kultur und PCR (wiederholte Punktion)
Multiple Sklerose	<ul style="list-style-type: none"> • normale Zellzahl oder lymphozytäre Pleozytose (< 40 Zellen/μl), teils aktivierte B-Lymphozyten • normale oder leichte gestörte Blut-Liquor-Schrankenfunktion ($Q_{Alb} < 8 \times 10^{-3}$) • intrathekale Immunglobulinsynthese mit Prävalenz von IgG (auch IgM, selten IgA) • oligoklonale Banden • intrathekale Synthese von Antikörpern gegen Masern- (81 %), Zoster- (53 %) oder Rötelnantigene (50 %), bekannt als MRZ-Reaktion (Reiber et al. 1998)
Hashimoto-Thyreoiditis	<ul style="list-style-type: none"> • bei 80 % der Patienten Störung der Blut-Liquor-Schranke und/oder humorale Immunreaktion
Autoimmunvaskulitiden und systemische Autoimmunkrankheiten mit zerebraler Beteiligung (insbesondere SLE)	<ul style="list-style-type: none"> • chronisch entzündlicher Liquorbefund • bei systemischem Lupus erythematoses mit zerebraler Beteiligung meist Liquorbefund wie bei Multipler Sklerose
paraneoplastische Enzephalomyelitiden: Hu-Antikörper-vermittelte Enzephalitis (limbische Verlaufsform)	<ul style="list-style-type: none"> • meist fehlende Pleozytose • leichte Schrankenfunktionsstörung ($Q_{Alb} < 9,5 - 18,5 \times 10^{-3}$) in 50 % • regelhaft oligoklonale Banden bei negativer MRZ-Reaktion • polyklonaler komplementfixierender IgG-Antikörper gegen neuronales Kernprotein des zentralen und peripheren Nervensystems → Anti-Hu • bei ASI-Werten > 4 ist die intrathekale Synthese gesichert, bei ASI-Werte von 2 – 4 wahrscheinlich positiv
Neurozystizerkose	<ul style="list-style-type: none"> • Pleozytose (50 – 200 Zellen, Eosinophilie bis 20 %) • intrathekale IgG-Synthese, Zystizerkus-ASI > 1,5 • zusätzlich hohe Serum-Antikörper-Titer • bei reiner Zystizerkenenzephalitis mit kortextnahen Läsionen meist unauffälliger Liquorbefund
Morbus Whipple	<ul style="list-style-type: none"> • normaler oder leicht entzündlich veränderter Liquor • erhöhte intrathekale Synthese von IgA • Liquor-PCR positiv, Nachweis von Liquorzellen mit PAS-positiven Einschlüssen
metachromatische Leukodystrophie (adulte Form)	<ul style="list-style-type: none"> • normaler Liquorbefund oder leichte Störung der Blut-Liquor-Schranke
Adrenoleukodystrophie (adulte Form)	<ul style="list-style-type: none"> • intrathekale IgA-Synthese, aber auch IgG und IgM können erhöht sein (3-Klassen-Reaktion)

Bei klinischem Verdacht und Aufenthalt in Endemiegebieten sollte eine Neuroborreliose immer durch Serum- und Liquordiagnostik ausgeschlossen werden. Die Sicherheit der Diagnostik (Bb-spezifischer IgM-Antikörper-Index mit einem pathologischen Wert > 1,4) in Kombination mit Routine-Liquorparametern wird mit einer Sensitivität von 80 % und einer Spezifität von 96 % angegeben.

Neurolues

Die Neurolues als Spätstadium einer Syphilis-Infektion ist eine weitere seltene Ursache sekundärer Demenzen. In einem neurologischen Liquorlabor in Großbritannien fanden sich Neurolues-positive Befunde (Routine-Liquorparameter in Kombination mit Treponema-pallidum-Mikrohämagglutinations-Test für Treponema pallidum [MHA-TP] und Fluoreszenz-Treponema-Antikörper-Absorptionstest [FTA-ABS]) mit einer Häufigkeit von 0,5 %, so dass dort ein Screening auf Neurosyphilis empfohlen wird (Solaro et al. 2002).

Multiple Sklerose

Kognitive Störungen treten auch relativ häufig im Verlauf der multiplen Sklerose auf, insbesondere dann, wenn primär frontotemporale Hirnregionen betroffen sind.

Autoimmunthyreoiditiden

Bei Autoimmunthyreoiditiden sind neuropsychiatrische Symptome selten. Klinisch findet man neben einer demenziellen Symptomatik, die von einer fluktuierenden leichten kognitiven Störung bis hin zur rasch progredienten Demenz reichen kann, auch affektive und psychotische Symptome. Neurologisch können eine fluktuierende, häufig transitorisch-ischämische Symptomatik mit wechselnden neurologischen Herdzeichen, aber auch zerebrale Krampfanfälle und extrapyramidale Hyperkinesien vorkommen (Hashimoto-Enzephalopathie). Diese seltene Erkrankung ist deshalb wichtig, da selbst bei schwerer Symptomatik bei 80 % der Patienten unter einer Steroidtherapie eine Teil- bis Vollremission zu erwarten ist.

Zur Diagnosestellung ist der routinemäßig durchgeführte Schilddrüsenstatus nicht ausreichend, da sowohl hypothyreote, euthyreote und hyperthyreote Stoffwechsellagen vorkommen. Wegweisend sind Autoantikörper gegen Thyroglobulin, mikrosomales Antigen und gelegentlich gegen den TSH-Rezeptor (Chong et al. 2003).

Creutzfeldt-Jakob-Erkrankung

Bei Verdacht auf eine Creutzfeldt-Jakob-Erkrankung kann diese mittlerweile mit einer Spezifität und Sensitivität von > 90 % diagnostiziert werden (Otto et al. 1997), und zwar durch Untersuchung des Liquors auf:

- 14-3-3-Proteine,
- Gesamt-Tau,
- phosphoryliertes Tau (S. 146) und
- S100β.

Maligne Erkrankungen als Ursache für demenzielle Syndrome

Selten führen auch primäre Hirntumore und metastasierende Malignome zu demenziellen Syndromen. Hierbei sind häufig maligne Zellen sowie Paraproteine im Liquor nachzuweisen. Weiterhin findet sich eine chronische Pleozytose und bei 90 % der Meningealkarzinomen und 45 % der intraparenchymatösen Metastasen eine intrathekale Synthese von karzinoembryonalem Antigen (CEA).

2.6.3 Biomarker

Definition

Als Biomarker bezeichnet man charakteristische Befunde, die sich objektiv messen lassen und die als Indikatoren für normale biologische Vorgänge, pathologische Prozesse oder auch als Kontrolle für pharmakologische Behandlungen dienen. Der ideale Biomarker sollte dabei grundsätzliche Merkmale der neuropathologischen Veränderungen abbilden und durch histopathologische Untersuchungen gesichert sein. Die Bestimmung sollte reliabel, reproduzierbar, möglichst nichtinvasiv, einfach durchzuführen und kostengünstig sein.

Damit ein Marker im Einzelfall diagnostisch brauchbar ist, sollte die *diagnostische Sensitivität* > 80 %, die *Spezifität zur Abgrenzung gegenüber anderen Erkrankungen* ebenfalls > 80 % betragen (Growdon 1999).

Insbesondere bei neurodegenerativen Erkrankungen geht man davon aus, dass es bereits lange vor Auftreten erster klinischer Symptome zu einem *subklinischen Verlust neuronaler Funktionen* kommt. So beginnt der degenerative Prozess bei der AD wahrscheinlich schon 20–30 Jahre vor den ersten klinischen Symptomen (Davies et al. 1988). Gegenwärtig wird die Erkrankung vor allem durch Ausschluss anderer Demenzen diagnostiziert (Miller et al. 2002). In fortgeschritteneren Stadien der Erkrankung ist die Diagnosesicherheit allein schon anhand klinischer Kriterien mit 80–90 % sehr hoch (Galasko et al. 1994; Jellinger 1996; McKhann et al. 1984; Tierney et al. 1988). In früheren Phasen ist sie wahrscheinlich deutlich niedriger. Biomarker sollen dazu beitragen, die AD bereits in einem frühen Stadium der Symptomentwicklung sicherer zu diagnostizieren, idealerweise sogar in einem präklinischen Stadium. In diesem Kapitel beschränken wir uns auf die bisher in mul-

tizentrischen Studien validierten genetischen und biochemischen Marker.

Genetische Marker

Genetische Marker bei Chorea Huntington

Ein erfolgreiches Beispiel bezüglich einer genetischen Diagnostik ist die Chorea Huntington. Heute ist eine Diagnostik allein anhand einer genetischen Untersuchung möglich. Mittels Polymerase-Kettenreaktion (PCR) kann eine überdimensionale Verlängerung des Trinukleotid-Triplets Cytosin-Adenin-Guanin (*CAG-Repeat*) auf dem kurzen Arm des Chromosoms 4 bereits vor Auftreten der charakteristischen Symptome nachgewiesen werden. Während bei Gesunden zumeist eine Repeatzahl von ca. 20 nachweisbar ist, geht eine Repeatzahl von > 38 mit einem erhöhten Risiko für die Entwicklung einer Chorea Huntington einher. Eine höhere Anzahl von Repeats ist mit einem früheren Beginn und einer schnelleren Krankheitsprogression assoziiert (Djousse et al. 2003; Margolis u. Ross 2003).

Genetische Marker bei Alzheimer-Demenz

Neben dem Alter ist eine positive Familienanamnese der zweitgrößte Risikofaktor für die Erkrankung. Deshalb liegt nahe, dass genetische Faktoren eine wesentliche Rolle bei der Erkrankung spielen.

Verglichen mit Chorea Huntington ist die AD aus genetischer Sicht eine wesentlich komplexere Erkrankung (zu den aktuellen Forschungsergebnissen zur Molekulargenetik und deren diagnostischer Wertigkeit siehe Kap. 1.2). Im Gegensatz zu den genetischen Untersuchungen, die einen

deutlichen Hinweis für Apo E4 als einen Risikofaktor für die Erkrankung erbrachten, lieferten die quantitativen Messungen von Apolipoprotein E im Liquor uneinheitliche Ergebnisse (Frank et al. 2003). Bei Patienten mit Verdacht auf eine beginnende Alzheimer-Demenz kann jedoch die Spezifität der anderen Untersuchungen durch Erhebung des Apo-E-Status gesteigert werden.

Liquormarker

Die bislang zuverlässigsten Biomarker bei der Alzheimer-Demenz wurden im Liquor gefunden, da Stoffwechselferänderungen des ZNS durch die Blut-Hirn-Schranke nicht immer auch im peripheren Blut nachzuweisen sind. Die meisten und zuverlässigsten Erkenntnisse liegen gegenwärtig zu Tau-Protein, phosphoryliertem Tau-Protein und A β 24 vor. Das Vorkommen von Tau-Protein, Phospho-Tau und A β 42 im ZNS ist in Abb. 2.27 dargestellt.

Tau-Protein

Tau-Protein kommt physiologisch in neuronalen Axonen vor. Es gibt 6 verschiedene Isoformen von Tau-Protein mit einer Vielzahl von Phosphorylierungsstellen im menschlichen Gehirn. Auf Grund dieser Variabilität existieren auch unterschiedliche Tests zum Nachweis von Gesamt-Tau und phosphoryliertem Tau, je nachdem, ob der für den ELISA verwendete Antikörper gegen alle Formen von Tau-Protein, oder nur gegen eine spezielle Form von Phospho-Tau gerichtet ist. Die heute verwendeten Tests zur Messung der Konzentration von Gesamt-Tau benutzen meist *monoklonale Antikörper*, die Tau-Protein unabhängig von seiner Phosphorylierung binden.

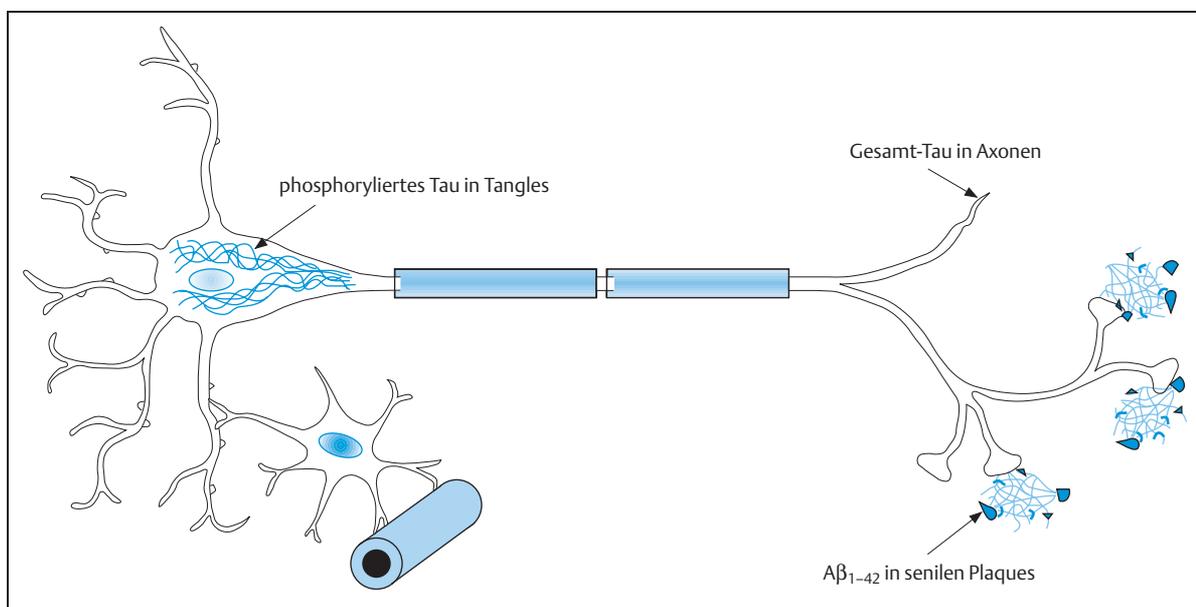


Abb. 2.27 Schematische Darstellung der zentralen pathogenetischen Befunde bei Alzheimer-Demenz und ihrer biochemischen Marker (nach Blennow u. Hampel 2003).

(Hesse et al. 2001). Auch bei der CJD lässt sich keine erhöhte Konzentration von Phospho-Tau nachweisen, obwohl die Gesamtkonzentration von Tau-Protein deutlich erhöht ist (Riemenschneider et al. 2003).

Phosphoryliertes Tau ist also im Gegensatz zu Gesamt-Tau kein Marker für die neuronale Schädigung, sondern eine relativ spezifische qualitative Veränderung bei AD. Die Hyperphosphorylierung von Tau prädisponiert die betroffenen Neurone zur Bildung von Neurofibrillen.

Mittels 6 verschiedenen ELISA-Methoden konnte eine erhöhte Konzentration von phosphoryliertem Tau-Protein im Liquor gezeigt werden. 11 Studien mit zusammen ungefähr 800 Patienten und 370 Kontrollen zeigten, dass die Spezifität im Mittel bei 92% und die Sensitivität bei 80% liegt (Abb. 2.29; Übersicht bei Blennow u. Hampel 2003).

Sensitivität und Spezifität. Insgesamt gibt es große Unterschiede der Sensitivität zwischen den Studien. Wichtig ist jedoch, dass die Spezifität von phosphoryliertem Tau-Protein sehr hoch ist. Bisher wurden erhöhte Konzentrationen nur bei Patienten mit einer Alzheimer-Demenz gefunden. Bei Patienten mit Depression, amyotropher Lateralsklerose, Morbus Parkinson, einer Demenz mit Lewy-Körperchen und bei vaskulärer und frontotemporaler Demenz waren die Konzentrationen von phosphoryliertem Tau-Protein unauffällig. Durch die Untersuchung von phosphoryliertem Tau-Protein wird also die Spezifität der biologischen Liquormarker in der Unterscheidung von AD und anderen Formen der Demenz erhöht.

β -Amyloid 1–42 (A β 42)

A β ist der wesentliche Bestandteil der Plaques bei der AD (Masters et al. 1985). Es entsteht durch proteolytische Spaltung aus dem Amyloid Precursor Protein (APP). Dieses wird zunächst durch die β -Sekretase gespalten. Das daraus entstehende N-terminale Derivat (β -sAPP) wird dann durch die γ -Sekretase gespalten, wodurch freies A β entsteht.

Erste Untersuchungen, in denen Gesamt-A β gemessen wurde, konnten nur eine geringe bis keine Reduktion im Liquor nachweisen. Dann fand man jedoch heraus, dass es im wesentlichen 2 C-terminale Varianten von A β mit 40 (A β 40) bzw. 42 (A β 42) Aminosäuren gibt. Es konnte gezeigt werden, dass A β 42 die höchste Tendenz zur Aggregation hat und am schnellsten Plaques bildet (Miller et al. 1993; Roher et al. 1993; Kap. 1.2).

Tatsächlich ist die A β 42-Konzentration im Liquor bei Patienten mit einer AD auf ungefähr 50% der Konzentration bei Gesunden reduziert. Zunächst nahm man an, dass dies durch eine Ablagerung der Peptide in den Plaques verursacht wird. Später fand man dann jedoch auch bei Erkrankungen ohne A β -Plaques, wie bei der Creutzfeldt-Jakob-Krankheit (Otto et al. 2000), der amyotropheren Lateralsklerose (Sjogren et al. 2002) und bei Multisystematrophien (Holmberg et al. 2003) eine geringere Konzentration von A β 42.

Eine aktuelle Untersuchung, die eine enge Assoziation von niedriger A β 42-Konzentration im Liquor und hoher Anzahl von Plaques in Neokortex und Hippocampus zeigen konnte, macht es jedoch wahrscheinlich, dass die erniedrigte Liquorkonzentration von A β 42 zumindest teilweise durch eine Ablagerung in Plaques bedingt ist (Strozyk et al. 2003).

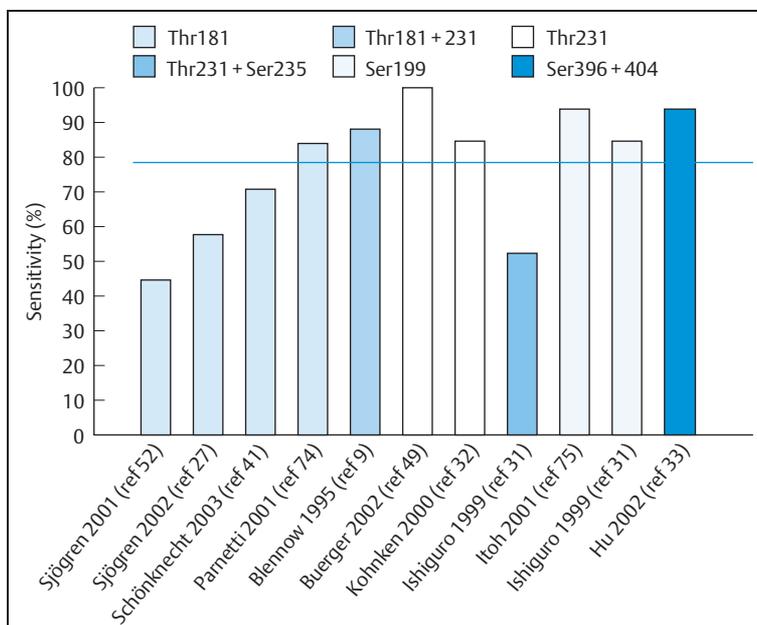


Abb. 2.29 Phospho-Tau in der Diagnose der AD. Die Balken stellen die Sensitivität der verschiedenen ELISAs dar. Die horizontale Linie entspricht der mittleren Sensitivität für die Unterscheidung von Patienten mit einer AD und gesunden Kontrollen (nach Blennow u. Hampel 2003).

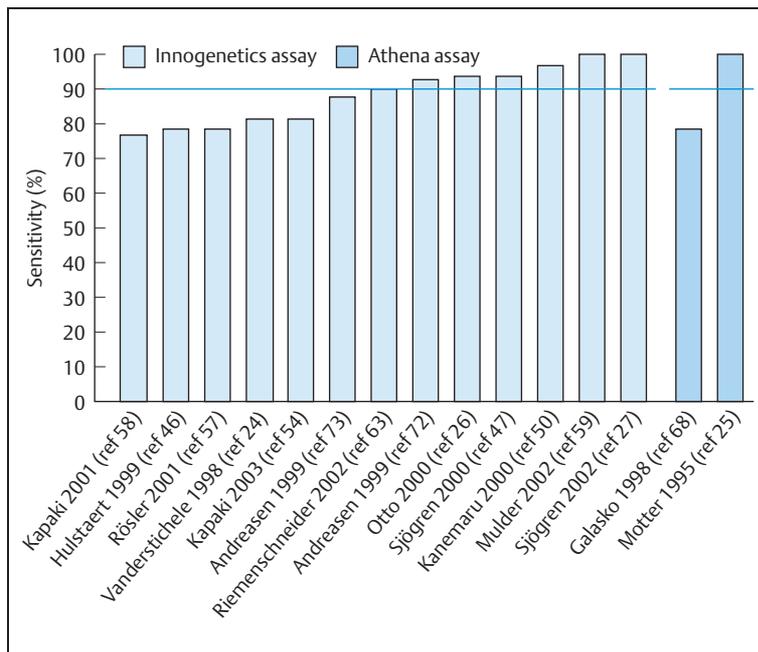


Abb. 2.30 Liquorkonzentration von A β 42 in der Diagnose der AD für die beiden gängigsten ELISAs, „Innogenetics ELISA“ und „Athena ELISA“. Die horizontale Linie stellt die mittlere Sensitivität für AD gegen gesunde Kontrollen dar (nach Blennow u. Hampel 2003)

Sensitivität und Spezifität. Die Sensitivität und Spezifität des am häufigsten benutzten „Innogenetics ELISA“ wurde in 13 Studien mit 600 Patienten und 450 Kontrollen untersucht. Bei einer Spezifität von 90% lag die mittlere Sensitivität bei 86% (Blennow und Hampel 2003). Die zwei Studien zum „Athena ELISA“ erbrachten vergleichbare Ergebnisse (Abb. 2.30).

Es liegen nur wenige Untersuchungen zur Unterscheidung der AD von anderen Demenzformen oder neurologischen Erkrankungen anhand der Liquorkonzentration von A β 42 vor. Bei Depressionen, Morbus Parkinson und der progressiven supranukleären Parese findet man normale Liquorkonzentrationen von A β 42 (Holmberg et al. 2003; Sjogren et al. 2002; Sjogren et al. 2000). Die Spezifität scheint jedoch nicht optimal zu sein, da man mäßig reduzierte Werte auch bei einer Demenz mit Lewy-Körperchen (Kanemaru et al. 2000) und bei Patienten mit frontotemporaler und vaskulärer Demenz findet (Hulstaert et al. 1999; Sjogren et al. 2002; Sjogren et al. 2000).

Untersuchungen zu A β im Plasma konnten keine richtungsweisenden Befunde erbringen, obwohl sich eine Tendenz zu *erhöhten A β -Plasmaspiegeln* bei Patienten mit einer AD zeigte (Übersicht bei Frank et al. 2003).

Diagnostischer und prognostischer Wert der Liquormarker

In mehreren Studien konnten erhöhte Konzentrationen von Gesamt-Tau-Protein und phosphoryliertem Tau-Protein sowie erniedrigte Konzentrationen von A β 42 bei Patienten mit einer leichten AD nachgewiesen werden. Sensitivität und Spezifität für diese Veränderungen waren vergleichbar mit Untersuchungen bei Patienten in fortgeschrittenen Krankheitsstadien.

Auch bei Patienten mit einer leichten kognitiven Störung waren die Veränderungen – mit einer vergleichbaren oder etwas geringeren Sensitivität – bereits nachzuweisen. Gerade bei Patienten mit MCI (*mild cognitive impairment*) konnten die Liquormarker mit einer Sensitivität von 90% und einer Spezifität von 100% die Patienten unterscheiden, die im Verlauf von 5 Jahren eine AD entwickelten. In einer anderen Studie zeigten 90% der Patienten, die im Verlauf eine AD entwickelten, erhöhte Liquorkonzentrationen von Tau-Protein und erniedrigte Liquorkonzentrationen von A β 42 im Gegensatz zu lediglich 10% der Patienten mit einer „stabilen“ leichten kognitiven Beeinträchtigung. Eine weitere Studie konnte passend dazu bei Patienten mit MCI, die eine AD entwickelten, eine höhere Konzentration von phosphoryliertem Tau-Protein finden, als bei Patienten mit stabiler MCI.

Wenngleich die aus wissenschaftlichen Studien errechneten Sensitivitäten und Spezifitäten eine ausreichende Aussagekraft für die Diagnostik im Einzelfall nahe legen, muss doch einschränkend gesagt werden, dass bisher die Daten an selektierten Patientenpopulationen aus speziali-

sierten Memory-Kliniken gewonnen wurden. Die Patienten waren zuvor mit möglichst hoher diagnostischer Sicherheit den klinischen Entitäten zugeordnet worden, wobei unklare Fälle von den Analysen ausgeschlossen blieben.

Mit Gesamt-Tau, Phospho-Tau und A β 42 stehen gegenwärtig drei Biomarker zur Verfügung, die zusammen prinzipiell die Kriterien für eine Positivdiagnostik der AD unter Praxisbedingungen erfüllen. In der klinischen Routine ist die Bestimmung dieser Marker aber nur zur Sicherung der Diagnose bei unklaren Differenzialdiagnosen oder noch sehr geringer klinischer Symptomatik sinnvoll, wenn zuvor durch eine gründliche Diagnostik sekundäre Demenzen ausgeschlossen wurden. Bei Patienten mit MCI kann eine Bestimmung der Liquormarker einen prognostischen Beitrag leisten.

Die wesentlichen Beschränkungen der Liquormarker für eine breite Anwendung in der Versorgungsmedizin liegen in

- der Invasivität der Liquorgewinnung,
- der technisch hochspezialisierten Methodik der ELISAs zur Bestimmung der Marker (die bisher nur von einigen Forschungslabors geleistet wird) sowie in
- der immer noch fehlenden Validierung der Marker an unselektierten Patientenpopulationen aus der Praxis.

Andere potenzielle Biomarker

Sezerniertes APP und Spaltprodukte. Das Amyloid-Precursor-Protein (APP) existiert in verschiedenen Isoformen und wird durch die α - und β -Sekretasen zu unterschiedlichen Produkten gespalten. Sowohl die *Gesamtmenge an sezerniertem APP* (sAPP) als auch die unterschiedlichen *Spaltprodukte* (sAPP α und sAPP β) können im Liquor gemessen werden. Falls der AD eine APP-Metabolismusstörung zugrunde liegt, könnte diesen ein diagnostischer Wert zukommen. Weiterhin ist vorstellbar, dass durch sie eine Kontrolle der Wirksamkeit zukünftiger Medikamente (z. B. β -Sekretase-Hemmer) möglich sein wird.

Entzündungs-Marker. Basierend auf der Vorstellung, dass entzündliche Prozesse bei der AD eine Rolle spielen, wurden Marker für entzündliche Vorgänge untersucht, z. B.

- Isoprostane (z. B. 8,12-iso-iPF $_{2x}$ -VI; Pratico 2002; Pratico et al. 2000; Pratico et al. 2002),
- α 1-Antichymotrypsin (ACT; Licastro et al. 1995; Licastro et al. 2000; Licastro et al. 2001; Matsubara et al. 1990),
- löslicher Interleukin-6-Rezeptor-Komplex (sIL-6RC; Hampel et al. 1997; Hampel et al. 1998; Hampel et al. 1999),
- hoch sensitives CRP (hsCRP; Licastro et al. 2000; Licastro et al. 2001; Schmidt et al. 2002),
- C1q (Akiyama et al. 2000; Brachova et al. 1993) und
- 3-Nitrotyrosine (Tohgi et al. 1999).

Die Ergebnisse waren zum Teil vielversprechend, zum Teil widersprüchlich und benötigen eine weitere Replizierung.

Gegenwärtig werden noch viele weitere mögliche Biomarker untersucht, z. B. Produkte des Cholesterinstoffwechsels, Glutamin-Synthetase, Antikörper gegen A β -ähnliche Proteine, gliale fibrilläre saure Proteine (GFAP) und Antikörper gegen GFAP, Sulfatide, AD7C/NTP, Kallikrein 6, APP-Isoformen in Thrombozytenmembranen, Neurofilamentproteine, synaptische Marker, α -Synuclein, 8OH-2-Desoxyguanosine, Melanotransferrin, CD59 und S100 β , die jedoch alle noch nicht für den klinischen Einsatz geeignet sind (Frank et al. 2003).

2.6.4 Zusammenfassung und Ausblick

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die gegenwärtig untersuchten Liquormarker einen weiteren Schritt hin zu einer möglichst frühen und sicheren Diagnostik der Alzheimer-Demenz darstellen. Mit Gesamt-Tau, Phospho-Tau und A β 42 stehen gegenwärtig drei Biomarker zur Verfügung, die zusammen eine ausreichend hohe Sensitivität und Spezifität für eine prinzipielle Anwendbarkeit unter Praxisbedingungen haben.

Die *Brauchbarkeit der Liquormarker* ist bisher jedoch vor allem in wissenschaftlichen Studien untersucht und nicht im klinischen Alltag getestet worden. Vergleichende Daten zu Sensitivität und Spezifität von Liquormarkern gegenüber derjenigen von Markern aus anderen diagnostischen Methoden (z. B. Bildgebung oder Neuropsychologie) liegen bisher nicht vor, da es keine direkt vergleichenden Studien gibt.

Ob die bisher bekannten Sensitivitäten und Spezifitäten, die durchaus hoch und damit für die Einzelfalldiagnostik brauchbar erscheinen, tatsächlich für die AD valide sind, ist noch nicht an post mortem bestätigten klinischen Diagnosen untersucht worden. Eine *Post-mortem-Validierungsstudie* existiert bisher nur für PET mit Fluor-desoxyglukose, ist aber wegen des erheblichen logistischen Aufwandes nur schwer durchführbar. Trotzdem wären die Ergebnisse einer Untersuchung mit post mortem validierten Diagnosen eine wichtige Erweiterung des Erkenntnisstandes. Die diagnostische Sicherheit der klinischen Diagnosestellung nach den vorhandenen Kriteriensystemen (NINCDS/ADRDA-Kriterien für die AD, NINDS/AIREN-Kriterien für die VD) liegt allein schon im Bereich von 80–90% damit hängt der zusätzliche Nutzen (*added clinical value*) jedes biologischen Markers erheblich von der diagnostischen Unschärfe der zugrunde liegenden klinischen Diagnose ab.

Wie bei anderen Krankheiten auch kann bei den verschiedenen Demenzformen allein anhand der Befunde der Biomarker keine Diagnose gestellt werden. Diese ist nur in Zusammenschau **aller** klinischen, testpsychologischen, bildgebenden und biochemischen Befunde möglich.

Die *diagnostische Sicherheit* für eine ätiologische Demenzdiagnose nimmt bisher – auch bei Anwendung von

Liquormarkern – noch mit zunehmendem Schweregrad der Demenz erheblich zu.

In der Zukunft ist jedoch zu erwarten, dass durch eine frühzeitige Untersuchung von Risikogruppen solche Patienten erkannt werden, die sich noch in einem präklinischen Stadium einer demenziellen Erkrankung befinden. Wenn man im Falle der AD das Auftreten erster klinischer Symptome – und damit die Erkrankung an einer AD – um 5 Jahre verzögern könnte, würde die Prävalenz um 50 % reduziert werden (Brookmeyer et al. 1998). Eine Verzögerung um 10 Jahre würde die Prävalenz nahezu verschwinden lassen.

Literatur

- Akiyama H, Barger S, Barnum S, et al. Inflammation and Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging*. 2000;21:383–421.
- Andreasen N, Minthorn L, Clarberg A, et al. Sensitivity, specificity, and stability of CSF-tau in AD in a community-based patient sample. *Neurology*. 1999;53:1488–94.
- Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ). Empfehlungen zur Therapie der Demenz (Arzneiverordnungen in der Praxis). Köln: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft; 2001.
- BDA. Demenz Manual. 2. Aufl. Emstetten; 1999.
- Blennow K, Wallin A, Hager O. Low frequency of post-lumbar puncture headache in demented patients. *Acta Neurol Scand*. 1993;88:221–3.
- Blennow K, Wallin A, Agren H, et al. Tau protein in cerebrospinal fluid: a biochemical marker for axonal degeneration in Alzheimer disease? *Mol Chem Neuropathol*. 1995;26:231–45.
- Blennow K, Hampel H. CSF markers for incipient Alzheimer's disease. *Lancet Neurol*. 2003;2:605–13.
- Brachova L, Lue LF, Schultz J, et al. Association cortex, cerebellum, and serum concentrations of C1q and factor B in Alzheimer's disease. *Brain Res Mol Brain Res*. 1993;18:329–34.
- Brookmeyer R, Gray S, Kawas C. Projections of Alzheimer's disease in the United States and the public health impact of delaying disease onset. *Am J Public Health*. 1998;88:1337–42.
- Burger nee Buch K, Padberg F, Nolde T, et al. Cerebrospinal fluid tau protein shows a better discrimination in young old (< 70 years) than in old old patients with Alzheimer's disease compared with controls. *Neurosci Lett*. 1999;277:21–4.
- Chong JY, Rowland LP, Utiger RD. Hashimoto encephalopathy: syndrome or myth? *Arch Neurol*. 2003;60:164–71.
- Clarfield AM. The reversible dementias: do they reverse? *Ann Intern Med*. 1988;109:476–86.
- Davis JD, Stern RA, Flashman LA. Cognitive and neuropsychiatric aspects of subclinical hypothyroidism: significance in the elderly. *Curr Psychiatry Rep*. 2003;5:384–90.
- Davies L, Wolska B, Hilbich C, et al. A4 amyloid protein deposition and the diagnosis of Alzheimer's disease: prevalence in aged brains determined by immunocytochemistry compared with conventional neuropathologic techniques. *Neurology*. 1988;38:1688–93.
- Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde (DGPPN), Hrsg. Behandlungsleitlinie Demenz (Praxisleitlinien in Psychiatrie und Psychotherapie 3). Darmstadt: Steinkopff; 2000.
- Diener HC, Hacke W, Hrsg. Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. Stuttgart: Thieme; 2002.
- Djousse L, Knowlton B, Hayden M, et al. Interaction of normal and expanded CAG repeat sizes influences age at onset of Huntington disease. *Am J Med Genet*. 2003;119: 279–82.
- Dugbartey AT. Neurocognitive aspects of hypothyroidism. *Arch Intern Med*. 1998;158:1413–8.
- Farina E, Pomati S, Mariani C. Observations on dementias with possibly reversible symptoms. *Aging (Milano)*. 1999;11:323–8.
- Felgenhauer K, Beuche W. Labordiagnostik neurologischer Erkrankungen. Stuttgart: Thieme; 1999.
- Frank RA, Galasko D, Hampel H, et al. Biological markers for therapeutic trials in Alzheimer's disease. Proceedings of the biological markers working group; NIA initiative on neuroimaging in Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging*. 2003;24:521–36.
- Galasko D, Hansen LA, Katzman R, et al. Clinical-neuropathological correlations in Alzheimer's disease and related dementias. *Arch Neurol*. 1994;51:888–95.
- Growdon JH. Biomarkers of Alzheimer disease. *Arch Neurol*. 1999;56: 281–3.
- Hackam DG, Anand SS. Emerging risk factors for atherosclerotic vascular disease: a critical review of the evidence. *JAMA*. 2003;290:932–40.
- Hampel H, Schoen D, Schwarz MJ, et al. Interleukin-6 is not altered in cerebrospinal fluid of first-degree relatives and patients with Alzheimer's disease. *Neurosci Lett*. 1997;228:143–6.
- Hampel H, Sunderland T, Kotter HU, et al. Decreased soluble interleukin-6 receptor in cerebrospinal fluid of patients with Alzheimer's disease. *Brain Res*. 1998;780:356–9.
- Hampel H, Teipel SJ, Padberg F, et al. Discriminant power of combined cerebrospinal fluid tau protein and of the soluble interleukin-6 receptor complex in the diagnosis of Alzheimer's disease. *Brain Res*. 1999;823:104–12.
- Hesse C, Rosengren L, Andreasen N, et al. Transient increase in total tau but not phospho-tau in human cerebrospinal fluid after acute stroke. *Neurosci Lett*. 2001;297:187–90.
- Holmberg B, Johnels B, Blennow K, et al. Cerebrospinal fluid Abeta42 is reduced in multiple system atrophy but normal in Parkinson's disease and progressive supranuclear palsy. *Mov Disord*. 2003;18: 186–90.
- Hu YY, He SS, Wang X, et al. Levels of nonphosphorylated and phosphorylated tau in cerebrospinal fluid of Alzheimer's disease patients: an ultrasensitive bienzyme-substrate-recycle enzyme-linked immunosorbent assay. *Am J Pathol*. 2002;160:1269–78.
- Hulstaert F, Blennow K, Ivanou A, et al. Improved discrimination of AD patients using beta-amyloid(1–42) and tau levels in CSF. *Neurology*. 1999;52:1555–62.
- Ishiguro K, Ohno H, Arai H, et al. Phosphorylated tau in human cerebrospinal fluid is a diagnostic marker for Alzheimer's disease. *Neurosci Lett*. 1999;270:91–4.
- Jellinger KA. Diagnostic accuracy of Alzheimer's disease: a clinicopathological study. *Acta Neuropathol (Berl)*. 1996;91:219–20.
- Kahle PJ, Jakowec M, Teipel SJ, et al. Combined assessment of tau and neuronal thread protein in Alzheimer's disease CSF. *Neurology*. 2000;54:1498–504.
- Kanemaru K, Kameda N, Yamanouchi H. Decreased CSF amyloid beta42 and normal tau levels in dementia with Lewy bodies. *Neurology*. 2000;54:1875–6.
- Kessler H, Bleich S, Falkai P, et al. Homocysteine and dementia. *Fortschr Neurol Psychiatr*. 2003;71:150–6.
- Knopman DS, DeKosky ST, Cummings JL, et al. Practice parameter: diagnosis of dementia (an evidence-based review). Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2001;56:1143–53.
- Kohnen R, Buerger K, Zinkowski R, et al. Detection of tau phosphorylated at threonine 231 in cerebrospinal fluid of Alzheimer's disease patients. *Neurosci Lett*. 2000;287:187–90.
- Licastro F, Morini MC, Polazzi E, et al. Increased serum alpha 1-antichymotrypsin in patients with probable Alzheimer's disease: an acute phase reactant without the peripheral acute phase response. *J Neuroimmunol*. 1995;57:71–5.
- Licastro F, Pedrini S, Caputo L, et al. Increased plasma levels of interleukin-1, interleukin-6 and alpha-1-antichymotrypsin in patients with Alzheimer's disease: peripheral inflammation or signals from the brain? *J Neuroimmunol*. 2000;103:97–102.
- Licastro F, Pedrini S, Davis LJ, et al. Alpha-1-antichymotrypsin and oxidative stress in the peripheral blood from patients with probable Alzheimer disease: a short-term longitudinal study. *Alzheimer Dis Assoc Disord*. 2001;15:51–5.
- Margolis RL, Ross CA. Diagnosis of Huntington disease. *Clin Chem*. 2003;49:1726–32.
- Masters CL, Simms G, Weinman NA, et al. Amyloid plaque core protein in

- Alzheimer disease and Down syndrome. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1985;82:4245–9.
- Matsubara E, Hirai S, Amari M, et al. Alpha 1-antichymotrypsin as a possible biochemical marker for Alzheimer-type dementia. *Ann Neurol*. 1990;28:561–7.
- McKhann G, Drachman D, Folstein M, et al. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease. *Neurology*. 1984;34:939–44.
- Miller DL, Papayannopoulos IA, Styles J, et al. Peptide compositions of the cerebrovascular and senile plaque core amyloid deposits of Alzheimer's disease. *Arch Biochem Biophys*. 1993;301:41–52.
- Miller JW, Green R, Mungas DM, et al. Homocysteine, vitamin B6, and vascular disease in AD patients. *Neurology*. 2002;58:1471–5.
- Morikawa Y, Arai H, Matsushita S, et al. Cerebrospinal fluid tau protein levels in demented and nondemented alcoholics. *Alcohol Clin Exp Res*. 1999;23:575–7.
- Müller U, Wolf H, Kiefer M, et al. Nationale und internationale Demenz-Leitlinien im Vergleich. *Fortschr Neurol Psychiat*. 2003;71:1–11.
- Nilsson K, Gustafson L, Hultberg B. Plasma homocysteine is a sensitive marker for tissue deficiency of both cobalamines and folates in a psychogeriatric population. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 1999;10:476–82.
- Otto M, Wiltfang J, Tumani H, et al. Elevated levels of tau-protein in cerebrospinal fluid of patients with Creutzfeldt-Jakob disease. *Neurosci Lett*. 1997;225:210–2.
- Otto M, Esselmann H, Schulz-Shaeffer W, et al. Decreased beta-amyloid1–42 in cerebrospinal fluid of patients with Creutzfeldt-Jakob disease. *Neurology*. 2000;54:1099–102.
- Parnetti L, Caso V, Amici S, et al. Hyperhomocyst(e)inemia: a risk factor for cerebrovascular disease. *Clin Exp Hypertens*. 2002;24:501–9.
- Poser S, Luer W, Eichenlaub D, et al. Chronic HIV encephalitis—II. Clinical aspects. *Klin Wochenschr*. 1988;66:26–31.
- Pratico D, Clark CM, Lee VM, et al. Increased 8,12-iso-iPF2alpha-VI in Alzheimer's disease: correlation of a noninvasive index of lipid peroxidation with disease severity. *Ann Neurol*. 2000;48:809–12.
- Pratico D. Alzheimer's disease and oxygen radicals: new insights. *Biochem Pharmacol*. 2002;63:563–7.
- Pratico D, Clark CM, Liun F, et al. Increase of brain oxidative stress in mild cognitive impairment: a possible predictor of Alzheimer disease. *Arch Neurol*. 2002;59:972–6.
- Reiber H, Lange P. Quantification of virus-specific antibodies in cerebrospinal fluid and serum: sensitive and specific detection of antibody synthesis in brain. *Clin Chem*. 1991;37:1153–60.
- Reiber H, Ungefehr S, Jacobi C. The intrathecal, polyspecific and oligoclonal immune response in multiple sclerosis. *Mult Scler*. 1998;4:111–7.
- Riemenschneider M, Wagenpfeil S, Vanderstichele H, et al. Phospho-tau/total tau ratio in cerebrospinal fluid discriminates Creutzfeldt-Jakob disease from other dementias. *Mol Psychiatry*. 2003;8:343–7.
- Roher AE, Palmer KC, Yurewicz EC, et al. Morphological and biochemical analyses of amyloid plaque core proteins purified from Alzheimer disease brain tissue. *J Neurochem*. 1993;61:1916–26.
- Schmidt R, Schmidt H, Curb JD, et al. Early inflammation and dementia: a 25-year follow-up of the Honolulu-Asia Aging Study. *Ann Neurol*. 2002;52:168–74.
- Shoji M, Matsubara E, Kanai M, et al. Combination assay of CSF tau, A beta 1–40 and A beta 1–42(43) as a biochemical marker of Alzheimer's disease. *J Neurol Sci*. 1998;158:134–40.
- Sjogren M, Minthon L, Davidsson P, et al. CSF levels of tau, beta-amyloid(1–42) and GAP-43 in frontotemporal dementia, other types of dementia and normal aging. *J Neural Transm*. 2000;107:563–79.
- Sjogren M, Davidsson P, Wallin A, et al. Decreased CSF-beta-amyloid 42 in Alzheimer's disease and amyotrophic lateral sclerosis may reflect mismetabolism of beta-amyloid induced by disparate mechanisms. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2002;13:112–8.
- Solaro C, De Maria A, Primavera A. Trends in HIV, gonorrhoea, and syphilis. Screening for neurosyphilis is recommended. *BMJ*. 2002;325:494.
- Strozyk D, Blennow K, White LR, et al. CSF A beta 42 levels correlate with amyloid-neuropathology in a population-based autopsy study. *Neurology*. 2003;60:652–6.
- Strupp M, Brandt T, Muller A. Incidence of post-lumbar puncture syndrome reduced by reinserting the stylet: a randomized prospective study of 600 patients. *J Neurol*. 1998;245:589–92.
- Strupp M, Schueler O, Straube A, et al. „Atraumatic“ Spotte needle reduces the incidence of post-lumbar puncture headaches. *Neurology*. 2001;57:2310–2.
- Tierney MC, Fisher RH, Lewis AJ, et al. The NINCDS-ADRDA Work Group criteria for the clinical diagnosis of probable Alzheimer's disease: a clinicopathologic study of 57 cases. *Neurology*. 1988;38:359–64.
- Tohgi H, Abe T, Yamazaki K, et al. Alterations of 3-nitrotyrosine concentration in the cerebrospinal fluid during aging and in patients with Alzheimer's disease. *Neurosci Lett*. 1999;269:52–54.
- Tumani H, Nolker G, Reiber H. Relevance of cerebrospinal fluid variables for early diagnosis of neuroborreliosis. *Neurology*. 1995;45:1663–70.
- Vanmechelen E, Vanderstichele H, Davidsson P, et al. Quantification of tau phosphorylated at threonine 181 in human cerebrospinal fluid: a sandwich ELISA with a synthetic phosphopeptide for standardization. *Neurosci Lett*. 2000;285:49–52.
- Varela-Moreiras G. Nutritional regulation of homocysteine: effects of drugs. *Biomed Pharmacother*. 2001;55:448–53.
- Wald DS, Law M, Morris JK. Homocysteine and cardiovascular disease: evidence on causality from a meta-analysis. *BMJ*. 2002;325:1202.
- Walstra GJ, Teunisse S, van Gool WA, et al. Reversible dementia in elderly patients referred to a memory clinic. *J Neurol*. 1997;244:17–22.
- Weytingh MD, Bossuyt PM, van Crevel H. Reversible dementia: more than 10% or less than 1%? A quantitative review. *J Neurol*. 1995;242:466–471.
- Whyte EM, Mulsant BH, Butters MA, et al. Cognitive and behavioral correlates of low vitamin B12 levels in elderly patients with progressive dementia. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2002;10:321–327.