Update zur Diagnostik und zum Versorgungsplan

Die Alzheimer-Krankheit und verwandte Erkrankungen

Dr. med. Olivier Rouaud*, Prof. Dr. med. Jean-François Démonet*

Centre Leenaards de la Mémoire, Centre hospitalier universitaire vaudois (CHUV), Lausanne
* Die beiden Autoren haben zu gleichen Teilen zum Artikel beigetragen.

Die Behandlung kognitiver Erkrankungen des alternden Gehirns zeichnet sich durch eine beständige Weiterentwicklung der entsprechenden pathophysiologischen Konzepte und Diagnosetechniken aus. Die neuen Konzepte haben Auswirkungen auf die Diagnosekriterien und therapeutischen Perspektiven sowie die Umsetzung dieses Wissens in der täglichen Praxis.

Olivier Rouaud

Jean-François Démonet

Einleitung

Die Weiterentwicklung der Erkenntnisse über Erkrankungen, die zu Demenz führen, insbesondere über die Alzheimer-Krankheit (AK), hat dazu beigetragen zu verstehen, dass sich die zugrunde liegenden pathophysiologischen Prozesse, deren Ursachen multifaktoriell bedingt sind, schleichend über einen Zeitraum von etwa zwanzig Jahren entwickeln, bevor es zu einer klinischen Manifestation kommt. Letztere zeigt sich in Form von zunehmenden kognitiven und Verhaltenssymptomen, deren Erscheinungsbild dem von den Läsionen betroffenen Gehirnbereich entspricht. Durch den Fortschritt der zunächst in der Forschung und später auch in der klinischen Praxis verfügbaren Biomarker konnten die Kriterien für die zu Demenz führenden Erkrankungen weiterentwickelt und die ätiologische Diagnose in vivo gestellt werden. Auf diese Weise wurde es möglich, von einem probabilistischen radiologischen zu einem quasi sicheren biologischen Clinical Reasoning zu gelangen. Durch all diese Erkenntnisse ist uns klar geworden, dass das dementielle Syndrom das Endstadium dieser Erkrankungen darstellt und der Hauptgrund für seine steigende Prävalenz die höhere Lebenserwartung ist. In der täglichen Praxis ist die frühzeitige Diagnose kognitiver Störungen in Verbindung mit einer degenerativen Erkrankung vor allem für die Prävention medizinisch-sozialer Komplikationen, die während des Fortschreitens dieser Pathologien auftreten können, in Form einer symptomatischen Behandlung von Interesse. Das Augenmerk auf die Beschwerden und kognitiven Störungen des Patienten zu richten ermöglicht ferner die Suche nach Differentialdiagnosen, bei denen eine zu späte Diagnosestellung eine verpasste Chance für die Person bedeuten würde. Durch die Bestimmung von Biomarkern bei sehr jungen Patienten, atypischen oder mit psychiatrischen Symptomen assoziierten klinischen Erscheinungsbildern lassen sich Fehldiagnosen vermeiden. Die koordinierte Zusammenarbeit von Hausärzten und Memory-Kliniken, in enger Beziehung zu den medizinisch-sozialen Fachpersonen, ist sowohl für die Patienten als auch für ihre Familien von Nutzen. Und schlussendlich muss die medizinische Fachwelt verstehen, dass sie, wie bei anderen chronischen Organerkrankungen auch, eine entscheidende Rolle in Bezug auf die Primärprävention und das Erkennen der ersten Symptome spielt. Überdies trägt sie mittelfristig eine grosse Verantwortung für das Screening und die Überweisung von Risikopersonen an Fachzentren, in denen innovative Therapieansätze verfolgt werden.

Die Alzheimer-Krankheit: Weiterentwicklung der Erkenntnisse

Epidemiologie

Die AK ist die Hauptursache für Demenz. Angesichts der steigenden Prävalenz und Inzidenz mit zunehmendem Alter stellt sie aufgrund der damit einhergehenden Pflegebedürftigkeit eine grosse gesundheitspolitische und soziale Herausforderung dar. Die Hirnerkrankung tritt üblicherweise nach dem 65. Lebensjahr auf, obgleich auch jüngere Menschen betroffen sein können. Im Jahr 2015 litten weltweit schätzungsweise 47 Millionen Menschen an Demenz. Bis 2050 könnte sich diese Zahl verdreifacht haben [1]. In der Schweiz sind schätzungsweise 144 000 Personen betroffen [2]. Nach dem 65. Lebensjahr beträgt die Prävalenz 5% und steigt nach dem 85. Lebensjahr auf 20% an [1]. Das Geschlechterverhältnis von Frauen zu Männern beträgt 2:1. Häufig treten Komorbiditäten auf, die Gehirnläsionen zur

Published under the copyright license “Attribution – Non-Commercial – NoDerivatives 4.0”. No commercial reuse without permission. See: http://emh.ch/en/services/permissions.html

Tabelle 1: Risiko- und Schutzfaktoren (inspiriert von [1]).

Faktoren	Art	Evidenzgrad (+ bis +++) und signifikante Lebensphasen
Schädel-Hirn-Trauma	Risikofaktor	+++
Adipositas	Risikofaktor	++ mittleres Lebensalter (45–65)
Arterielle Hypertonie (AH)	Risikofaktor	++ mittleres Lebensalter (45–65)
Aktives Rauchen	Risikofaktor	++
Typ-2-Diabetes	Risikofaktor	++
Soziale Isolation	Risikofaktor	+ später (>65)
Depressionen	Risikofaktor	+ später (>65)
Schlafstörungen	Risikofaktor	+ später (>65)
Dyslipidämie	Risikofaktor	+
Schwerhörigkeit	Risikofaktor	+ mittleres Lebensalter (45–65)
Bildungsabschluss der Sekundarstufe oder höher	Schutzfaktor	+++
Regelmässige körperliche Aktivität	Schutzfaktor	++ mittleres Lebensalter (45–65)
Mittelmeerkost	Schutzfaktor	++
Intellektuelle Anregung	Schutzfaktor	++
Moderater Alkoholgenuss	Schutzfaktor	+
Soziales Engagement	Schutzfaktor	+

Folge haben und nach dem 80. Lebensjahr zunehmen. Diese sind oftmals vaskulär oder durch andere degenerative Prozesse bedingt [3]. Es ist gelungen, entsprechende Risiko- und Schutzfaktoren zu identifizieren. Diese werden in variable und nicht variable Risikofaktoren (Alter, Geschlecht, Gene) unterteilt. Die variablen Risikofaktoren sind in Tabelle 1 aufgeführt. Einige davon sind von besonderer Bedeutung für die Pathophysiologie der Erkrankung. Die Rolle anderer hingegen ist noch nicht vollständig geklärt. Diese, und insbesondere die Schutzfaktoren, können sich positiv auf die individuellen Kompensationsmechanismen (kognitive Reserve) auswirken, wodurch die entsprechende Person in der Lage ist, gegen den kognitiven Abbau «anzukämpfen». In mehreren Studien wurde in den vergangenen Jahren ein Rückgang der Demenzinzidenz festgestellt. Die Autoren sind der Ansicht, dass sich die heutigen über 65-Jährigen, obgleich es keine neuen Therapien gibt, von denjenigen vor zehn Jahren unterscheiden, und zwar hauptsächlich durch ihren Lebensstil und Versorgungszugang, insbesondere im vaskulären Bereich [4].

Pathophysiologie

Die AK ist durch das anormale Auftreten zweier Läsionsprozesse im Hirnparenchym gekennzeichnet. Dabei handelt es sich einerseits um Amyloid-Plaques, welche durch die Aggregation extrazellulärer pathologischer Ablagerungen von Beta-Amyloid-Peptiden (Ab42 und Ab40) entstehen, und andererseits um intrazelluläre Läsionen in Form neurofibrillärer Tangles (NFT), welche durch die Akkumulation abnorm phosphorylierten Tau-Proteins entstehen. Diese Läsionen sind seit vielen Jahren bekannt, die Beschreibung ihres Entstehungsprozesses ist jedoch erst seit Kurzem möglich. Durch die technischen Fortschritte des Neuroimaging und der Neurobiologie ist es gelungen, ein dynamisches In-vivo-Modell der AK zu entwickeln [5]. Denn heute gilt als erwiesen, dass die AK eine chronische Hirnerkrankung ist, deren Läsionen über einen Zeitraum von zwanzig Jahren unbemerkt entstehen und sich zunächst in Form einer Amyloidopathie und später einer Tauopathie zeigen. Die Amyloidopathie ist ein diffuser Prozess, der hauptsächlich eine Vulnerabilität des Gehirns zu verursachen zu scheint und direkt oder indirekt die Entstehung des neurodegenerativen Prozesses der Tauopathie begünstigt. Dieses Modell scheint gleichermassen für die sporadischen Formen und für die seltenen familiären Formen der AK zu gelten, das heisst für solche, die üblicherweise vor dem 50. Lebensjahr auftreten und autosomal-dominant (ad) vererbt werden.

Die beiden Formen unterscheiden sich in der Entstehungsweise der Amyloidopathie. Während die Akkumulation des Beta-Amyloid-Peptids bei den familiären Formen mit einer Überproduktion zusammenhängt, entsteht sie bei den sporadischen Formen durch die fehlende Clearance des Beta-Amyloid-Peptids, dessen Syntheserate sich meist nicht von der gesunder Personen unterscheidet [6]. Die fehlende Clearance dürfte hauptsächlich mit einer zugrunde liegenden Gefässerkrankung in Zusammenhang stehen. Obgleich diese Hypothese umstritten ist, stimmt sie mit den epidemiologischen Daten, insbesondere zu zerebrovaskulären Risikofaktoren und dem Suszeptibilitätsfaktor eines positiven APOE4-Genstatus, überein. Des Weiteren sind Entzündungsprozesse vorhanden, deren primäre und/oder sekundäre Rolle noch diskutiert wird.

Neue Diagnosekriterien und neue Terminologie zunächst im Forschungsbereich

Bis zu Beginn der 2000er Jahre beruhte die Diagnose der AK auf den Kriterien für die Demenzstadien. Ende der 1990er Jahre kam der Begriff des «mild cognitive impairment» (MCI oder leichte kognitive Störung) auf. Sein Vorteil bestand darin aufzuzeigen, dass es ein «Zwischenstadium» zwischen der normalen kognitiven Alterung und Demenz gibt. Die auf klinischen Daten beruhenden MCI-Kriterien kamen jedoch aufgrund fehlender Spezifität an ihre Grenzen, was zum Teil die schlechten Resultate der Medikamentenstudien an dieser Population erklärt. Dubois et al. [3, 7] entwickelten die Kriterien weiter, indem sie unter den MCI-Patienten Personen mit gesichertem prä-

Published under the copyright license "Attribution – Non-Commercial – NoDerivatives 4.0". No commercial reuse without permission. See: http://emh.ch/en/services/permissions.html

dementiellem Stadium der AK identifizierten. Dabei handelte es sich um Patienten mit quasi isolierter Amnesie, die durch einen sensitiven psychometrischen Test mit ziemlich hoher Spezifität bei der Beurteilung des episodischen Gedächtnisses ermittelt wurden. Letzteres wird bei einer Störung des Hippocampus beeinträchtigt, der im Initialstadium der AK typischerweise betroffen ist. Durch den Fortschritt der biomedizinischen Techniken und der metabolischen bildgebenden Verfahren seit Beginn der 2000er Jahre wurde es möglich, die entsprechenden Resultate mit den klinischen und radiomorphologischen Daten abzugleichen, wodurch festgestellt werden konnte, dass die bis dato verwendeten operationellen klinisch-radiologischen Kriterien nicht spezifisch genug waren. Denn bei den klinischen Symptomen und der Hirnatrophie handelt es sich um topographische Marker, weshalb einige Autoren vorschlugen, die Biomarker des Krankheitsprozesses in die ätiologische Argumentation miteinzubeziehen. Die Biomarker TAU und Beta-Amyloid können in vivo durch eine Liquoruntersuchung und metabolische Bildgebung mittels PET-CT bestimmt werden.

Anhand dieser neuen Daten lässt sich darauf schliessen, dass die AK in zwei Stadien unterteilt werden kann:

- Das klinische Stadium assoziiert mit den beiden positiven Biomarkern. Dieses umfasst die prädementielle und die Demenzphase der AK. Diese zwei Phasen wurden im Jahr 2013 im DSM-5 in «leichte» und «schwere» neurokognitive Störungen umbenannt. Ihre Definition ist multidimensional, kann jedoch derart zusammengefasst werden, dass entweder ein Autonomieverlust im Alltag (schwere neurokognitive Störung) besteht oder nicht (leichte neurokognitive Störung).
- Das präklinische Stadium, definiert durch die beiden positiven Biomarker TAU und Beta-Amyloid im Gehirn, welches, biologisch gesehen, mit dem Krankheitsbeginn gleichzusetzen ist, obgleich noch keine Symptome bestehen. Einige Patienten scheinen jedoch bereits am Ende dieses Stadiums über subjektive kognitive Beschwerden zu klagen, was derzeit in zahlreichen Forschungsprojekten untersucht wird.
- Überdies existiert ein drittes, noch früheres Stadium mit der Bezeichnung «asymptomatisches Stadium mit AK-Risiko», in dem lediglich die Amyloidopathie nachweisbar ist.

Des Weiteren konnten durch den Einbezug der Biomarker ins Clinical Reasoning unterschiedliche Phänotypen der AK festgestellt werden. Bei der typischen Form steht das amnestische Syndrom im Vordergrund, während die atypischen Formen entweder mit zunehmenden Sprach-, Seh- oder Verhaltensstörungen aufgrund eines Frontalhirnsyndroms einhergehen.

Diese konzeptuelle Entwicklung der AK entstand als logische Folge der Weiterentwicklung der klinischen und pathophysiologischen Erkenntnisse sowie der biomedizinischen Techniken und bildgebenden Verfahren. Überdies ist sie das Resultat der Schlussfolgerungen aus mehreren gescheiterten Medikamentenstudien seit dem Jahr 2003.

Wie wird die AK im Jahr 2018 in der täglichen Praxis diagnostiziert und warum ist dies sinnvoll?

Aktuell wird nicht empfohlen, ein AK-Screening durchzuführen, das heisst im Liquor oder Gewebe nach pathologischen Läsionen zu suchen, wenn der Patient keine Beschwerden oder kognitiven Störungen aufweist. Obgleich die Erkrankung schwer verläuft und häufig auftritt, gibt es für dieses Vorgehen mehrere Gründe. Der erste ist ethischer Natur, da bis dato kein kuratives Medikament existiert. Andererseits können wir individuell nicht mit Sicherheit sagen, ob und wann bei Personen mit positivem Screeningresultat Symptome auftreten. Bei Patienten, die über kognitive Beeinträchtigungen klagen respektive bei denen das Umfeld oder der behandelnde Arzt kognitive oder Verhaltensänderungen bemerken, wird hingegen empfohlen, eine Diagnose zu stellen. Laut den europäischen Empfehlungen sollte dies zu einem «geeigneten» Zeitpunkt geschehen, das heisst dann, wenn der Patient oder seine Familie eine Beeinträchtigung der kognitiven Funktionen oder des funktionellen Statusfeststellen. Dies kann in einem sehr frühen oder späteren Symptomstadium der Fall sein.

Dieser Standpunkt ist respektabel, wir sind jedoch der Meinung, dass eine frühzeitige Diagnosestellung die Garantie für einen besseren Versorgungsplan darstellt. Zunächst einmal sind, selbst im hohen Alter, nicht alle kognitiven Störungen eine AK. In den Memory-Kliniken wird die Diagnose AK «lediglich» in 25% der untersuchten Fälle gestellt. Differentialdiagnosen wie eine Schilddrüsenerkrankung, ein raumfordernder Prozess, eine autoimmune Enzephalitis, eine Depression, eine sonstige degenerative Erkrankung usw. sind weitere mögliche Ursachen, wobei eine zu späte Diagnosestellung auch hier für den Patienten vertane Chancen bedeutet. In einigen Fällen können die Läsionen jedoch auch isoliert auftreten, ohne dass Symptome bestehen. Dies ist nicht typisch für die AK, stellt jedoch einen Risikofaktor respektive insbesondere bei Personen über 55 Jahren ein potentielles Erstsymptom dar, weshalb diese Patienten entsprechend kontrolliert werden sollten.

Published under the copyright license “Attribution – Non-Commercial – NoDerivatives 4.0”. No commercial reuse without permission. See: http://emh.ch/en/services/permissions.html

In der heutigen täglichen Praxis ist die frühzeitige Diagnose kognitiver Störungen in Verbindung mit einer degenerativen Erkrankung vor allem für die Prävention medizinisch-sozialer und juristischer Komplikationen von Interesse, welche während der Progression dieser Pathologien zwangsläufig auftreten und somit symptomatisch behandelt werden können. Dadurch bleibt dem Arzt Zeit, dem Patienten seine Erkrankung zu erklären und dessen Wahl und Entscheidungen im Hinblick auf die vorhandenen Ressourcen in einem umfassenden Versorgungsplan festzuhalten, der bei einem möglichen Fortschreiten der Erkrankung zum Einsatz kommen kann. Durch die frühzeitige Diagnosestellung kann der Patient entsprechende zukünftige Massnahmen wie Bestimmungen zum Erwachsenenschutzrecht (Patientenverfügung, therapeutische Vertretung, Vorsorgeauftrag) besser planen. Durch die frühzeitige symptomatische, medikamentöse und psychosoziale Versorgung können ferner die Entstehung einiger Symptome, insbesondere von Verhaltensproblemen und Autonomieverlust, verzögert, das familiäre Umfeld in Kommunikation und Umgang mit den Symptomen «geschult» sowie der Patient und seine Familie in einer Situation begleitet werden, welche zu einer, häufig traumatisierenden, Störung der Familiendynamik führt. Überdies können durch diese frühzeitigen Hilfen die wirtschaftlichen Kosten für die Familie und die Gesellschaft gesenkt werden, indem eine Pflegeheimunterbringung hinausgezögert wird.

Das Erkennen der Beschwerden

Die Analyse der Beschwerden ist wichtig, insbesondere wenn der Patient aktuelle Ereignisse vergisst, während er vergangene Ereignisse einwandfrei erinnert, wenn er Fragen wiederholt und wichtige Termine vergisst. Eine kognitive Verschlechterung gegenüber dem früheren Zustand, aber auch geistige Anstrengung bei der Erledigung von Tätigkeiten, die noch wenige Monate vorher mit Leichtigkeit ausgeführt wurden, sollten Sie aufhorchen lassen. Überdies ist zu beachten, dass aktuelle kognitive Beschwerden, das heisst solche, die weniger als drei Jahre zurückliegen, verdächtig sind und umfassend untersucht werden müssen, selbst wenn die Resultate der Screeningtests im Normbereich liegen. Häufig besteht eine depressive Symptomatik, welche in ¾ der Fälle bereits ab den Frühstadien auftreten kann, jedoch oftmals mit Apathie verwechselt wird. Auch Angststörungen, die häufig mit der Fähigkeit des Patienten in Zusammenhang stehen, seine Beeinträchtigung bewusst wahrzunehmen und einen häufigen prämorbiden Zustand darstellen, kommen vor. Einige Personen leiden bereits zu Beginn der Erkrankung an einer Anosognosie, die meist jedoch erst später auftritt und nicht mit dem Leugnen der Beschwerden zu verwechseln ist, welches eine psychische Abwehrreaktion angesichts der Erkrankung darstellt.

Die Feststellung einer kognitiven Störung

Kognitive Störungen mit oder ohne bestimmte «Red flag»-Symptome» wie vaskuläre Risikofaktoren, depressive Symptomatik und AK-Fälle in der Familienanamnese müssen vom Hausarzt neben einer körperlichen Untersuchung mithilfe entsprechender Screeningtools abgefragt werden. Bei letzteren handelt es sich um validierte psychometrische Tests, die einen Eindruck der kognitiven Funktionen der individuellen Person vermitteln. Auf diese Weise können alle kognitiven Funktionen rasch beurteilt werden. Dazu gehören beispielsweise der «Mini-Mental Status-Test» (MMST) oder der «Montreal Cognitive Assessment Test» (MoCA). Diese dienen nicht zur Diagnosestellung, sondern ermöglichen es, den Schweregrad der kognitiven Störungen festzustellen. Darüber hinaus sollten viele weitere Parameter berücksichtigt und beachtet werden, dass die oben genannten Tests bei Menschen mit hohem Bildungsgrad einen Deckeneffekt haben.

Die Begründung der Diagnose

Zerebrale Bildgebung

Mithilfe bildgebender Verfahren ist es möglich, die Diagnose einzugrenzen. Dabei wird zwischen morphologischer (Magnetresonanztomographie [MRT] und Computertomographie [CT]) und funktioneller Bildgebung (Positronen-Emissions-Tomographie[PET]-CT und Single-Photon-Emissions-Computertomographie [SPECT]) unterschieden. Es wird empfohlen, bei jeder diagnostischen Abklärung kognitiver Veränderungen ein morphologisches bildgebendes Verfahren anzuwenden. Bei sehr rascher oder atypischer Verschlechterung ist die Anwendung eines bildgebenden Verfahrens bei allen Patienten obligatorisch, auch wenn diese ein vorbestehendes dementielles Syndrom aufweisen. Der Goldstandard ist hier die MRT, da sie unter anderem eine genaue Beurteilung der Morphologie (des Volumens) der Hirnregionen ermöglicht (Abb. 1). Folglich kann die MRT dazu dienen, die probabilistische Positivdiagnose einer degenerativen Erkrankung zu bestätigen oder andere Ursachen wie Tumor- oder vaskuläre Läsionen zu identifizieren. Bei der typischen Form der AK wird nach einer Hippocampusatrophie gesucht. Zwischen den Symptomen und der Atrophie der beteiligten anatomisch-funktionellen Netzwerke besteht eine positive Korrelation. Strukturelle Veränderungen treten erst spät im Degenerationsprozess auf und können bei Symptombeginn fehlen.

Published under the copyright license “Attribution – Non-Commercial – NoDerivatives 4.0”. No commercial reuse without permission. See: http://emh.ch/en/services/permissions.html

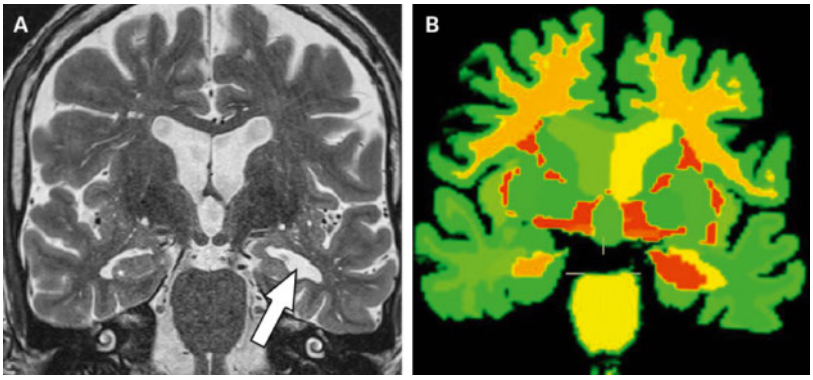

Abbildung 1: A) Magnetresonanztomographie (MRT), Koronarschnitt, FLAIR-Sequenz. Die Aufnahme zeigt eine Atrophie der linken Hippocampusrinde (Courtesy of Dept. Radiologie CHUV & Siemens/CHUV/EPFL). **B**) Dieselben MRT-Daten nach Bearbeitung mit der Software MorphoBox® (Siemens), durch welche eine automatische Unterteilung in anatomische Bereiche und die Quantifizierung ihres Volumens sowie der Vergleich der Messwerte mit regionalen Referenzwerten erfolgt. Die Farbcodierung in Orange und Rot zeigt eine starke Abweichung von den Normwerten (rot: z-Wert, Score ≥3). (Courtesy of Dept. Radiologie CHUV & Siemens/CHUV/EPFL); durch die Quantifizierung ist die Atrophie der linken Hippocampusrinde besonders gut sichtbar. Ferner zeigt sie eine hochsignifikante Abnahme des Volumens der weissen Hirnsubstanz in beiden Hemisphären.

Laboruntersuchungen

Laboruntersuchungen werden zum Ausschluss klassischer Ursachen nicht neurologischer Erkrankungen, welche mit kognitiven Störungen einhergehen, oder zur Suche nach häufigen Komorbiditäten wie Vitamin-B_{12}- oder -B_9-Mangel durchgeführt. In den meisten Fällen ist es empfehlenswert, ein Blutbild anzufertigen, die Blutsenkungsgeschwindigkeit (BSG) sowie die Elektrolytwerte mit Kalzium- und TSH-Spiegel zu bestimmen. Bei auffälligen Werten wird empfohlen, diese zu korrigieren und danach die kognitiven Funktionen erneut zu beurteilen. Entsprechend des jeweiligen Hintergrundes kann es auch sinnvoll sein, Blutuntersuchungen auf Syphilis oder HIV zu veranlassen.

Bestätigung der Diagnose durch einen Facharzt und Rolle der Memory-Kliniken

Wenn der Hausarzt die Vermutung einer erworbenen kognitiven Störung äussert, die möglicherweise mit einer organischen Hirnerkrankung in Zusammenhang steht, muss die Meinung eines Facharztes eingeholt werden. Bei über 75-jährigen Patienten mit Autonomieverlust wird die Überweisung an einen Geriater empfohlen, der auf Demenzerkrankungen spezialisiert ist, da im fortgeschrittenen Alter zahlreiche organische, sensorische oder funktionelle Komorbiditäten bestehen können. Bei einer beginnenden Stimmungs- oder Verhaltenssymptomatik ist die klinische Erfahrung eines Psychiaters sinnvoll, um eine eventuelle psychiatrische Ursache beurteilen und die Behandlung mit Psychopharmaka bestmöglich steuern zu können. Erworbene degenerative Hirnerkrankungen können sich in verschiedenen kognitiven Manifestationen oder Verhaltensweisen äussern und entsprechend des Umfeldes, in dem sie auftreten, variieren. Neurologen können die Art und Abfolge der Zusatzuntersuchungen am besten planen, um die ätiologische Diagnose einzugrenzen. Neben den oben genannten Fachärzten ist eine interdisziplinäre Zusammenarbeit sehr wichtig, weshalb ausserhalb und innerhalb zahlreicher Spitäler Memory-Kliniken eingerichtet wurden. In diesen sind interdisziplinäre Ärzte- (Geriater, Neurologen und Psychiater) sowie berufsübergreifende Teams (NeuropsychologInnen, PsychologInnen, Pflegefachleute, SozialarbeiterInnen und SekretärInnen) tätig. Aufgrund der dort gebündelten Kompetenzen können die Memory-Kliniken Anlaufstellen für den behandelnden Arzt sowie eine Zweitanlaufstelle für Fachärzte sein.

Wenn die Symptomatik wie bei den leichten kognitiven Störungen nur gering ausgeprägt ist (MMST >24/30 oder MoCA >20/30), muss die vom Arzt durchgeführte kognitive Beurteilung durch umfassende neuropsychologische Untersuchungen ergänzt werden. Auf diese Weise können die Leistungen in den verschiedenen kognitiven Bereichen mithilfe validierter und genormter Tests beurteilt werden. Anhand dieser Beurteilung kann ein genaues «kognitives Profil» erstellt und eine syndromische Diagnostik durchgeführt werden. Letztere hilft dem Arzt vor allem dabei, anhand der operationellen Kriterien eine ätiologische Diagnose zu stellen, bei welcher anamnestische, klinische und paraklinische Parameter berücksichtigt werden. Des Weiteren kann er auf diese Weise die intakten kognitiven Funktionen feststellen, um den Patienten dabei zu unterstützen, seine Probleme im Alltag bestmöglich zu kompensieren. Somit beruht die ätiologische Diagnose auf zahlreichen klinisch-radiologischen Argumenten, erfolgt in vivo und ist demzufolge probabilistisch während die definitive Diagnose anatomisch-pathologischer Natur bleibt. Bei jungen Patienten oder in komplexen Fällen können eine SPECT-CT oder eine Fluordesoxyglucose(FDG)-PET-CT die entsprechenden Argumente liefern, indem sie eine Hypoperfusion oder einen Hypometabolismus sichtbar machen, insbesondere wenn in der MRT keine Atrophie zu sehen ist. Auch diese Untersuchungsmethoden liefern topographische Argumente. Bei über 65-jährigen Patienten mit typischem klinischem Erscheinungsbild ist ein probabilistisches diagnostisches Reasoning für eine symptomatische Behandlung ausreichend. Denn in diesen Fällen hat der diagnostische Nutzen wenig Einfluss auf den Versorgungsplan. Bei jüngeren Patienten mit Verdacht auf die AK wird hingegen ein biologischer Nachweis durch eine Untersuchung der Biomarker TAU und Beta-Amyloide im Liquor empfohlen. Auf diese Weise kann eine Diagnose mit hohem Evidenzgrad gestellt

Published under the copyright license "Attribution – Non-Commercial – NoDerivatives 4.0". No commercial reuse without permission. See: http://emh.ch/en/services/permissions.html

werden. Dies ist deshalb von Interesse, um die Krankheitsursache festzustellen, welche insbesondere bei Personen unter 50 Jahren oder mit zwei dokumentierten Fällen vor dem Alter von 65 Jahren in derselben Familie genetisch bedingt und autosomal-dominant vererbt sein kann. Mit dem Nachweis von Amyloid-Liganden in der PET-CT steht eine weitere nichtinvasive Methode zur Verfügung. Auf diese Weise kann eine Amyloidopathie nachgewiesen werden, da die PET-CT einen sehr guten negativen Vorhersagewert hat. Sie kommt vor allem in der Forschung zur Anwendung.

Wenn abgeklärt ist, dass die Biomarker negativ sind, können andere Hypothesen degenerativer oder nichtdegenerativer Erkrankungen analysiert und entsprechend des jeweiligen Hintergrundes weitere Untersuchungen (Elektroenzephalographie [EEG], Tests auf Autoimmunerkrankungen, Suche nach Stoffwechselerkrankungen usw.) durchgeführt werden. Bei Patienten unter 35 Jahren stellen Stoffwechselerkrankungen die häufigste Ursache für kognitive Störungen dar, während bei älteren Patienten am häufigsten degenerative Erkrankungen infrage kommen.

Versorgungsplan oder «care today, cure tomorrow»

Es existiert keine kurative Behandlung der AK. Wie bei zahlreichen anderen chronischen Organerkrankungen gibt es jedoch auch hier Medikamente zur Behandlung der Symptome und Strategien zur funktionellen Betreuung. Die AK kann zwar nicht geheilt, aber behandelt werden.

Sobald die Diagnose mitgeteilt wurde, beginnt der Versorgungsplan. Die Mitteilung der Diagnose ist für die Versorgung entscheidend und muss im Rahmen eines Gesprächs während einer entsprechenden Konsultation erfolgen. Der Gesprächsinhalt muss sowohl dem Fach- als auch dem Hausarzt bekannt sein, um die Arzt-Patienten-Beziehung (therapeutische Allianz) aufrechtzuerhalten. In schwereren Fällen oder bei stark ausgeprägter Anosognosie erfolgt die Verkündung der Diagnose meist gegenüber der Person, die dem Patienten am nächsten steht und im Umfeld eine natürliche Helferrolle einnimmt.

Der Versorgungsplan umfasst zwei Aspekte [11]:

- Bei leichten bis moderaten Formen ist eine symptomatische medikamentöse Behandlung mit Cholinesterasehemmern, bei schwereren Formen eine Behandlung mit Memantin angezeigt. Diese Medikamente haben eine geringe Verbesserung der kognitiven Fähigkeiten und des klinischen Gesamteindrucks zur Folge. Sie sollten verschrieben werden, wenn keine Kontraindikationen, Risiken für Wechsel- oder unerwünschte Wirkungen bestehen. Die Indikationen sind Alzheimer-Demenz oder Alzheimer-Demenz mit vaskulärer Komponente. Aktuelle Daten aus der DOMINO-Studie zeigen eine Verzögerung des kognitiven Abbaus bei Patienten, die im moderaten bis schweren Stadium der Erkrankung behandelt werden, sowie eine deutlich frühere Unterbringung in Pflegeheimen bei Absetzen der Behandlung [12, 13]. Bei mit Morbus Parkinson einhergehender und Lewy-Körper-Demenz hat sich ausschliesslich Rivastigmin als wirksam erwiesen.
- Die psychosoziale Betreuung hängt von den zu implementierenden Hilfen ab. Diese haben zum Ziel, den Autonomiegrad des Patienten aufrechtzuerhalten, ihn aufgrund seiner Vulnerabilität und einer potentiellen Beeinträchtigung des Urteilsvermögens zu schützen und eine Überlastung der Pflegeperson zu vermeiden. Dazu wird eine umfassende Betreuung angeboten, wobei besonderes Augenmerk auf die entsprechenden Komorbiditäten gelegt wird, welche bei diesen Patienten häufig unzureichend diagnostiziert oder versorgt werden.

Primär- und Sekundärprävention

Seit den Resultaten der Medikamentenstudien Ende der 1990er und Anfang der 2000er Jahre stehen keine neuen Therapiemöglichkeiten zur Verfügung. Mehrere Studien haben jedoch eine signifikante Abnahme der Demenzinzidenz in den aktuellen Kohorten der Über-65-Jährigen im Vergleich zu Personen derselben Altersklasse vor zehn Jahren gezeigt. Aufgrund der steigenden Bevölkerungszahlen und Lebenserwartung ist die Prävalenz der Erkrankung jedoch nach wie vor hoch. Diese Daten lassen darauf schliessen, dass die Prävention von Demenz möglich ist. Unter Berücksichtigung der Daten epidemiologischer Studien scheinen die Faktoren, welche den Unterschied zwischen den beiden Zeitspannen ausmachen, ein höherer Bildungsgrad und eine bessere Behandlung der vaskulären Risikofaktoren zu sein. Vor diesem Hintergrund können variable und nichtvariable (Alter, Geschlecht, Genotyp) Risikofaktoren unterschieden werden. Die bis dato bekannten variablen Risikofaktoren sind in Tabelle 1 aufgeführt. Diese haben in verschiedenen Lebensphasen einen signifikanten Einfluss und ihre Identifikation sowie optimale Versorgung könnten sich signifikant auf den Zeitpunkt des Auftretens der Erkrankung auswirken. Bestimmte Risikofaktoren beeinflussen die neurodegenerative Pathophysiologie, andere die kognitiven Kompensationsmechanismen. Einige Studien haben positive Wirkungen nichtmedikamentöser Interventionsprotokolle gezeigt, deren Ziel darin besteht, bestimmte Risikofaktoren zu korrigieren [14].

Published under the copyright license "Attribution – Non-Commercial – NoDerivatives 4.0". No commercial reuse without permission. See: http://emh.ch/en/services/permissions.html

Korrespondenz:
Prof. Dr. med.
Jean-François Démonet
Centre Leenaards
de la mémoire
Centre hospitalier
universitaire vaudois
(CHUV)
Rue du Bugnon 46
CH-1011 Lausanne
Jean-Francois.Demonet[at]
chuv.ch

Nicht durch Alzheimer bedingte Demenzformen

Andere, nicht durch die AK bedingte neurodegenerative Erkrankungen äussern sich im Anfangsstadium hauptsächlich durch kognitive und/oder Verhaltenssymptome. Vaskuläre Ursachen infolge einer Makro- oder Mikroangiopathie stellen wahrscheinlich die zweithäufigste Demenzursache nach der AK dar. Insbesondere bei alten Menschen bedingen sich die beiden Prozesse häufig gegenseitig. Auch die Lewy-Körper-Demenz mit kognitiven, Parkinson- und psychiatrischen Symptomen kommt häufig vor und ist unterdiagnostiziert. Im Frühstadium treten visuelle Halluzinationen auf. Die verschiedenen frontotemporalen Demenz(DFT)-Syndrome äussern sich hauptsächlich in Form von Verhaltensstörungen und werden häufig mit psychiatrischen Erkrankungen verwechselt. Andere Pathologien wie die kortikobasale Degeneration oder die progressive supranukleäre Paralyse treten seltener auf. Die umfassende psychosoziale Betreuung ähnelt häufig derjenigen bei der AK, die spezifischen Versorgungsmodalitäten können jedoch entsprechend des jeweiligen Hintergrunds variieren. Umso mehr ist der Einbezug eines Fachzentrums sinnvoll, um die Versorgungspläne zu optimieren und die Patienten sowie ihre Familien bestmöglich zu informieren.

Schlussfolgerungen und Perspektiven der therapeutischen Forschung

Die von der Forschung zu krankheitsmodifizierenden Therapien erwarteten Versprechen haben sich noch nicht konkretisiert. Die fehlende Wirksamkeit von im Tiermodell gegen die AK wirksamen Behandlungen ist sicherlich zum Teil auf die Unzulänglichkeiten dieser Modelle zurückzuführen. Zahlreiche Studien (zu Bapineuzumab und Solanezumab) haben bezüglich ihrer Hauptbeurteilungskriterien, das heisst der kognitiven Verbesserung und Aufrechterhaltung der Autonomie negative Resultate gezeigt. Die fehlende Wirksamkeit ist jedoch wahrscheinlich auf die für diese Studien rekrutierten Patienten zurückzuführen. So wurde der Fehler begangen, Patienten einzuschliessen, bei denen der degenerative Prozess bereits zu weit fortgeschritten war oder die keine AK-Diagnose hatten. Angesichts der biologischen Wirkung der verwendeten innovativen Medikamente gegenüber Plazebo sowie ihrer relativ guten Verträglichkeit sollte in dieser Richtung weitergesucht und sollten gleichzeitig andere Möglichkeiten erforscht werden [15]. So sind Ärzte und Wissenschaftler mittlerweile zu dem Schluss gekommen, einerseits Prävention gegen die AZ und andererseits gegen die durch sie bedingte Demenz zu betreiben. Dies beinhaltet sowohl die Prävention als auch das Screening und die frühzeitige Diagnostik.

Die medizinische Fachwelt muss über diese Entwicklung informiert werden, um Patienten, die innovativen Therapieansätzen gegenüber aufgeschlossen sind, Rede und Antwort stehen zu können. Aus diesem Grund erscheint es uns unerlässlich, Patienten mit kognitiven Beschwerden oder einer leichten kognitiven Störung unter Einhaltung der Good Clinical Practice und der ethischen Grundsätze der klinischen Forschung Zugang zu innovativen Therapieansätzen zu gewähren. Wir sind der Ansicht, dass die Herausforderungen der AK mit denjenigen des HI-Virus in den 1980er Jahren vergleichbar sind und letztere, obgleich noch einige Fortschritte gemacht werden müssen, vor allem dank der Zusammenarbeit der Grundversorger mit den Fachzentren, aber auch durch die Beteiligung der Patientenverbände und der Familien der Patienten, bewältigt werden konnten. Ebenso wie bei HIV oder Krebs waren die Fortschritte bezüglich der AK durch die frühzeitige Diagnosestellung und die Zuverlässigkeit von Diagnostik und Forschung bedingt [16]. Die Herausforderung für unsere Gesellschaft ist so gross, dass sich alle Gesundheitsakteure und Wissenschaftler zusammenschliessen müssen, um eine Lösung zu finden.

Das Wichtigste für die Praxis

- Die Alzheimer-Krankheit (AK) ist eine chronische Hirnerkrankung mit multifaktoriellen Ursachen, die im mittleren Lebensalter beginnt und üblicherweise nach dem 65. Lebensjahr ausbricht. Sie stellt keine unvermeidliche Folgeerscheinung des Alterungsprozesses dar.
- Im DSM-5 wurde der Terminus «Demenz» in «schwere kognitive Störung» und der Terminus «mild cognitive impairment» (MCI) in «leichte kognitive Störung» umbenannt.
- Kognitive Beschwerden sind ein häufiger Konsultationsgrund in der Hausarztpraxis. Obgleich diese häufig vorkommen, sind sie nicht banal. Die AK ist eine häufige Erkrankung, die insbesondere nach dem 65. Lebensjahr auftritt.
- Durch die klinisch-biologische Weiterentwicklung der Diagnosekriterien ist eine frühzeitige und zuverlässige Diagnosestellung in vivo möglich.
- Es gibt zielgerichtete therapeutische Perspektiven, die auf eine 4P-Medizin abzielen: präventiv, personalisiert, präzise und partizipativ.

Disclosure statement
Die Autoren haben keine finanziellen oder persönlichen Verbindungen im Zusammenhang mit diesem Beitrag deklariert.

Literatur
Die vollständige Literaturliste finden Sie als Anhang des Online-Artikels unter www.medicalforum.ch.

Published under the copyright license "Attribution – Non-Commercial – NoDerivatives 4.0". No commercial reuse without permission. See: http://emh.ch/en/services/permissions.html