

Universitäts- und Rehabilitationskliniken Ulm

Klinik für Neurologie

Ärztlicher Direktor: Prof. Dr. A. C. Ludolph

**Evaluation der leitlinienorientierten
Diagnostik von Demenzen im ambulanten
Bereich – Versorgungsstand und Bedeutung
der einzelnen Diagnoseschritte**

Dissertation zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin
der Medizinischen Fakultät der Universität Ulm

Lisa Schirmacher

aus Paderborn

2015

Amtierender Dekan: Prof. Dr. rer. nat. Thomas Wirth

1. Berichterstatter: Prof. Dr. med. Christine von Arnim

2. Berichterstatter: Prof. Dr. med. Gabriele Nagel

Tag der Promotion: 16.06.2016

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	1
1.1. Epidemiologie von Demenzen und demographischer Wandel.....	1
1.2. Leitlinien.....	2
1.2.1. Definition, Ziele und Herausgeber	2
1.2.2. Entwicklung von Leitlinien.....	3
1.2.3. Evidenzgrade und Empfehlungsstärke	4
1.2.4. Qualitätssicherung von Leitlinien.....	4
1.2.5. Demenz-Leitlinien	5
1.3. Die Demenzerkrankung.....	7
1.3.1. Definition.....	7
1.3.2. Demenzformen.....	8
1.4. Demenzdiagnostik.....	9
1.4.1. Neuropsychologische Untersuchung (NPU).....	9
1.4.2. Zerebrale Bildgebung	11
1.4.3. Labor.....	15
1.4.4. Lumbalpunktion (LP)	16
1.5. Demenzversorgung in Deutschland – Wo liegen die Probleme?.....	18
1.6. Gedächtnisambulanzen.....	20
1.7. Fragestellung.....	21
2. Material und Methoden	22
2.1. Studiendesign.....	22
2.2. Stichprobe	22
2.3. Datenerhebung	22
2.4. Zerebrale Bildgebung	23
2.4.1. Datengewinnung	23
2.4.2. Auswertung	23
2.5. Statistische Verfahren	27
2.5.1. Softwarepaket	27
2.5.2. Deskriptive Auswertungen	27
2.5.3. Rangkorrelationskoeffizient nach Spearman	27
2.5.4. Vierfeldertafel	28
3. Ergebnisse	29
3.1. Patientenkollektiv	29

3.2.	Diagnostik.....	30
3.2.1.	Anamnese.....	32
3.2.2.	Klinische Untersuchung.....	34
3.2.3.	Neuropsychologische Untersuchung (NPU).....	35
3.2.4.	Zerebrale Bildgebung	39
3.2.5.	Labor.....	40
3.2.6.	Lumbalpunktion	46
3.2.7.	Diagnostik vor der Gedächtnisambulanz	54
3.3.	Auswertung der MRT-Aufnahmen	58
3.3.1.	Daten	58
3.3.2.	Hippocampusatrophie (MTA).....	58
3.3.3.	Hyperintensitäten der weißen Substanz (WMH)	64
4.	Diskussion	73
4.1.	Chancen und Grenzen dieser Arbeit	73
4.2.	Versorgung in der Gedächtnisambulanz	76
4.2.1.	Umsetzung einer leitlinienorientierten Diagnostik in der Gedächtnisambulanz.....	76
4.2.2.	Diagnostik vor der Gedächtnisambulanz	78
4.2.3.	Befundinterpretation	79
4.3.	Auswertung der zerebralen Bildgebung.....	83
4.3.1.	Anwendbarkeit der visuellen Skalen	84
4.3.2.	Hippocampusatrophie (MTA).....	84
4.3.3.	Hyperintensitäten der weißen Substanz (WMH)	85
4.4.	Demenzleitlinien	87
4.4.1.	Umsetzbarkeit von Leitlinien.....	87
4.4.2.	Wirksamkeit von Leitlinien - Hilft eine leitlinienorientierte Versorgung dabei die Situation für Demenzkranke zu verbessern?	91
4.5.	Schlussfolgerungen	94
5.	Zusammenfassung.....	96
6.	Literaturverzeichnis.....	97

Abkürzungsverzeichnis

AAN	American Academy of Neurology
Abb.	Abbildung
A β -1,42	Beta-Amyloid 1-42
AD	Alzheimer Demenz
ADAS	Alzheimer's Disease Assesment Scale
AkdÄ	Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft
ALT	Alanin Aminotransferase
AP	Alkalische Phosphatase
ApoE	Apolipoprotein E
AST	Aspartat Aminotransferase
AWMF	Arbeitsgemeinschaft Wissenschaftlich Medizinischer Fachgesellschaften
ÄZQ	Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin
BÄK	Bundesärztekammer
BMG	Bundesministerium für Gesundheit
CJD	Creutzfeldt-Jakob-Disease
CRP	C-reaktives Protein
CSF	Cerebrospinal Fluid
CT	Computertomographie
DEGAM	Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin
DELBI	Deutsches Instrument zur methodischen Leitlinien-Bewertung
DGN	Deutsche Gesellschaft für Neurologie
DGPPN	Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde
DWMH	Deep White Matter Hyperintensities
DZNE	Deutsches Zentrum für neurodegenerative Erkrankungen
EbM	Evidenzbasierte Medizin
FDG	Flourdesoxyglukose

FLAIR	Fluid Attenuated Inversion Recovery
ft4	freies Thyroxin
FTD	Frontotemporale Demenz
GCP	Good Clinical Practice
GGT	Gamma-Glutamyltransferase
HbA1c	Glykosyliertes Hämoglobin
HDL	High Density Lipoprotein Cholesterin
HMPAO-SPECT	Hexamethylpropylenaminoxim- single photon emission computed tomography
ICD	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems
INR	International Normalized Ratio
KBV	Kassenärztliche Bundesvereinigung
LADIS	Leukoaraiosis and Disability
LDL	Low Density Lipoprotein Cholesterin
LP	Lumbalpunktion
MCH	Mittlerer korpuskulärer Hämoglobingehalt
MCHC	Mittlere korpuskuläre Hämoglobinkonzentration
MCI	Mild Cognitive Impairment
MCV	Mittleres korpuskuläres Volumen
MMSE	Minimental Status Examination
MRT	Magnet Resonanz Tomographie
MTA	Medial Temporal Lobe Atrophy
MTV	Mittleres Thrombocytenvolumen
NICE	National Institute of Clinical Excellence
NPH	Normaldruckhydrozephalus
PET	Positronen Emissions Tomographie
PTT	Partielle Thromboplastinzeit
PVH	Periventricular Hyperintensities

SIGN	Scottish Intersollegiate Guidelines Network
SMART-MR	Secondary Manifestation of Arterial disease-Magnetic Resonance
T3	Trijodthyronin
Tab.	Tabelle
TFDD	Test zur Früherkennung von Demenzen mit Depressionsabgrenzung
TSH	Thyreoidea-stimulierendes Hormon
t-Tau	totales Tau-Protein
VD	Vaskuläre Demenz
WFSBP	World Federation of Societies of Biological Psychiatrie
WMH	White Matter Hyperintensities
ZNS	Zentrales Nervensystem

1. Einleitung

1.1. Epidemiologie von Demenzen und demographischer Wandel

Aktuellen Daten zufolge gibt es derzeit in Deutschland ca. 1,2 Mio Demenzkranke [80]. In einer großen Metaanalyse von Prince et al [72] wird die weltweite Anzahl der Demenzkranken auf 35,6 Mio geschätzt. In vielen Studien wird ein nahezu exponentieller Anstieg der Prävalenz (Anteil Erkrankter an der Gesamtbevölkerung) mit dem Alter beschrieben [5, 80, 104]. Beispielsweise zeigte sich in einer Studie [104] anhand der Auswertung von Daten der gesetzlichen Krankenversicherungen in Deutschland aus dem Jahre 2002 bei den 60-64 -Jährigen eine Prävalenz von unter 1% (0,6% der Frauen und 0,8% der Männer) und ein Anstieg auf 43,5% der Frauen und 29,7% der Männer bei den über 100 Jährigen. Die Inzidenz (Anzahl der Personen, die innerhalb eines Jahres erkranken (Neuerkrankungen)) lag in dieser Studie bei den 65-69-Jährigen noch bei 0,3% für beide Geschlechter, bei den über 95-Jährigen jedoch bei 10,9% für die Frauen und 9,9% für die Männer. Neben dem höheren Lebenszeitrisko für Frauen, welches in erster Linie durch die höhere Lebenserwartung bedingt ist gibt es wie oben genannt also auch Geschlechtsunterschiede innerhalb derselben Altersgruppe für deren Ursache unterschiedliche biologische Ursachen diskutiert werden [84].

Unter der Annahme, dass altersspezifische Prävalenzen konstant bleiben, führt die, von Demographen vorausberechnete Zunahme der Altenbevölkerung auch zu einer Zunahme der Demenzpatienten. Nach der 12. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung wird davon ausgegangen, dass 2030 7,3 Mio mehr Menschen über 60 Jahre in Deutschland leben werden, was einem Anteil von 37% der Bevölkerung entsprechen wird. 2050 werden voraussichtlich sogar 40% der Deutschen über 60 Jahre alt sein, wobei sich zu diesem Zeitpunkt aufgrund der schrumpfenden Bevölkerung der Anteil der über 80 Jährigen vergrößert und der Anteil der Menschen zwischen 60 und 80 Jahren wieder vermindert haben wird [90] (Abb. 1). Anhand dieser Daten wurden verschiedene Hochrechnungen der zukünftigen Anzahl von Demenzpatienten angestellt. Im Pflereport 2010 [80] wird für 2030 von 1,8 Mio Demenzpatienten ausgegangen und für 2060 bereits von 2,5 Mio, was einer Verdoppelung der aktuellen Zahlen entspricht.

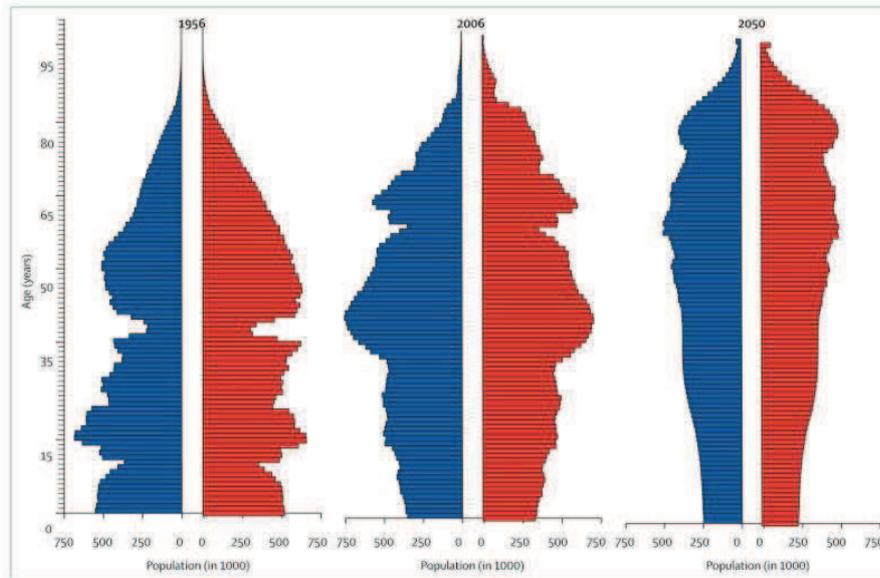


Abbildung 1: Bevölkerungspyramide für Deutschland in 1956, 2006 und 2050. Daten des Statistischen Bundesamtes [91]. Quelle: Christensen et al [19]

Aus den oben genannten Tatsachen ergeben sich Herausforderungen in der Versorgung von Demenzpatienten, welche in zahlreichen Studien analysiert und diskutiert werden und einer konkreten Planung bedürfen. Eine Methode, die wesentlich zur Strukturierung der Versorgung Demenzkranker beitragen kann ist die Entwicklung von praxisnahen und zielführenden Leitlinien und deren Anwendung.

1.2. Leitlinien

1.2.1. Definition, Ziele und Herausgeber

Leitlinien sind „...systematisch entwickelte Entscheidungshilfen über die angemessene ärztliche Vorgehensweise bei speziellen gesundheitlichen Problemen. Sie sind Orientierungshilfen im Sinne von Handlungs- und Entscheidungskorridoren, von denen in begründeten Fällen abgewichen werden kann oder sogar muss.“ [3]. Das Ziel von Leitlinien liegt in der Verbesserung der Qualität medizinischer Versorgung [33]. Desweiteren sollen sie umfangreiches Wissen zu speziellen Versorgungsproblemen darlegen, bewerten, gegensätzliche Standpunkte klären und das Vorgehen der Wahl definieren. Ihr Nutzen ist wissenschaftlich belegt [70]. In Deutschland werden Leitlinien von verschiedenen Gesellschaften herausgegeben, in erster Linie von der AWMF (Arbeitsgemeinschaft Wissenschaftlich Medizinischer Fachgesellschaften), dem ÄZQ (Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin) für die BÄK (Bundesärztekammer) und die

KBV (Kassenärztliche Bundesvereinigung) und der AkdÄ (Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft). Da sie den aktuellen Wissenstand wiedergeben sollen, ist es notwendig sie regelmäßig zu überprüfen und zu aktualisieren. Leitlinien stellen Hilfen für Ärzte dar, an denen sie sich orientieren können, jedoch sollte die Behandlung immer auf den einzelnen, individuellen Patient abgestimmt werden und es muss sogar in begründeten Fällen von dem empfohlenen Vorgehen abgewichen werden. Sie sind rechtlich nicht bindend, insbesondere Leitlinien mit hohem wissenschaftlichem Standard können jedoch als Hilfsmittel vor Gericht herangezogen werden [33].

1.2.2. Entwicklung von Leitlinien

Leitlinien werden in einem transparenten und definierten Vorgehen von Experten verschiedener Fachbereiche und Arbeitsgruppen entwickelt. In Deutschland steuert die AWMF durch Vorgaben und Regularien wesentlich die Entwicklung von Leitlinien. In Abb. 2 ist das Ablaufschema der AWMF dargestellt, welches das generelle Vorgehen veranschaulicht. Nach Auswahl des Themas und Zusammenstellung eines Gremiums, folgt die systematische, evidenzbasierte Literaturrecherche, die Festlegung der Empfehlungsgrade und schließlich die Veröffentlichung und Disseminierung der Leitlinien. Wichtig ist anschließend das ständige Aktualisieren und Fortschreiben um auf dem neuesten Wissensstand zu bleiben.

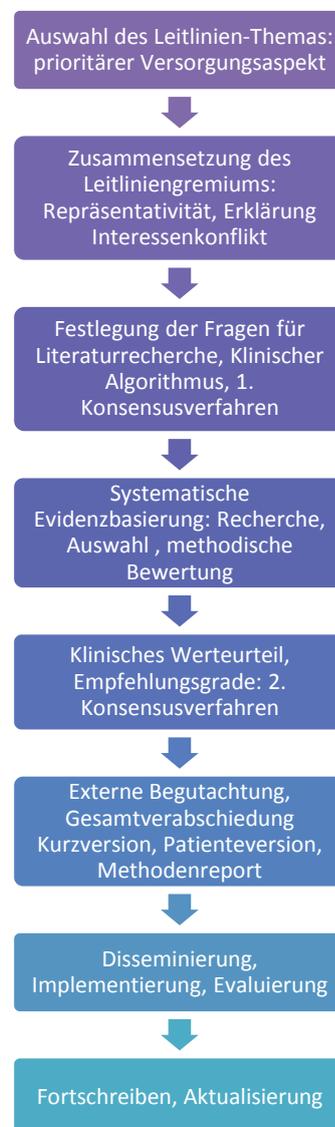


Abbildung 2: Ablaufschema der AWMF bei der Entwicklung von Leitlinien, modifiziert nach AWMF[3]

1.2.3. Evidenzgrade und Empfehlungsstärke

Die Basis für die in den Leitlinien formulierten Empfehlungen bildet die Evidenz der verwendeten Quellen (Studien, Reviews). Um eine für den Anwender transparente Dokumentation der Evidenzen zu ermöglichen, werden die Quellen hierarchisch nach Studientypen kategorisiert. Dabei werden die Studien hinsichtlich ihrer Aussagekraft beurteilt. So entstehen Evidenzstufen. Eine gängige Klassifikation ist die des britischen NICE (National Institute of Clinical Excellence) [69]. Dabei werden diagnostische und therapeutische Interventionen unterschieden. Sie werden jeweils von Ia bis IV eingeteilt, wobei Ia einem systematischen Review guter Diagnosestudien bzw. einer Metaanalyse von mindestens 3 randomisierten, kontrollierten Studien entspricht und somit den höchsten Evidenzgrad darstellt. Evidenzgrad IV entspricht den Berichten aus Expertenkomitees oder Expertenmeinung. Die Empfehlungen werden ebenfalls nach ihrer Aussagekraft eingeteilt. Dabei orientiert sich die Empfehlungsstärke meist an dem zugehörigen Evidenzgrad, es können aber auch klinische Aspekte berücksichtigt werden. Häufig wird eine Einteilung in A/B/C sowie „good clinical practice“ vorgenommen (Tab. 1).

Tabelle 1: Empfehlungsgrade, modifiziert nach S3-Leitlinien Demenz [29]. GCP=Good clinical practice. *Zu einer Extrapolation kommt es falls der Bezug zur spezifischen Fragestellung fehlt.

Empfehlungsgrad	Formulierung	entsprechender Evidenzgrad
A	"Soll"-Empfehlung	Ia, Ib
B	"Sollte"-Empfehlung	II, III (oder Extrapolation* von I)
C	"Kann"-Empfehlung	IV (oder Extrapolation von II,III)
GCP	Gute Klinische Praxis	klinische Erfahrung der Mitglieder der Leitliniengruppe, keine wissenschaftliche Erforschung möglich oder angestrebt

1.2.4. Qualitätssicherung von Leitlinien

Da die Wirksamkeit einer Leitlinie von ihrer Qualität abhängig ist, wurden internationale Kriterien formuliert die eine „gute“ Leitlinie erfüllen sollte. In Deutschland wurde dazu 2005 das „Deutsche Instrument zur methodischen Leitlinien-Bewertung“ (DELBI) [17] verabschiedet. Es handelte sich um ein gemeinsames Programm der BÄK, der KBV und der AWMF und wurde von einer interdisziplinären Expertengruppe erarbeitet. Es soll die Qualität von Leitlinien in der Medizin in Deutschland fördern indem es in 7 sogenannten Domänen Qualitätsanforderungen formuliert. Es entspricht der deutschen Version des

Tabelle 2: Stufenklassifikation von Leitlinien der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) [56]

	Für den Anwender repräsentative Entwicklergruppe	Systematische Recherche, Auswahl, Bewertung der Literatur	Strukturierte Konsensfindung mittels formaler Technik
S1 Handlungsempfehlungen von Experten	nein	nein	nein
S2k Konsensbasierte Leitlinien	ja	nein	ja
S2e Evidenzbasierte Leitlinien	nein	ja	nein
S3 Evidenz- und Konsensbasierte Leitlinien	ja	ja	ja

AGREE-Instruments, das von einer internationalen Arbeitsgruppe entwickelt wurde. Es werden 4 Klassen von Leitlinien unterschieden, die Rückschluss darauf geben inwieweit diese Kriterien berücksichtigt wurden (Tab. 2).

1.2.5. Demenz-Leitlinien

Das Krankheitsbild Demenz stellt eine besondere Herausforderung bei der Entwicklung von Leitlinien dar. Zum Einen ist die Demenz ein sehr komplexes Krankheitsbild mit unterschiedlichen Verläufen und im Falle der Alzheimer-Demenz noch weitestgehend unklarer Ätiologie [29, 57]. Hinzu kommt die Tatsache, dass Demenzen Gegenstand zahlreicher Forschungsprojekte auf diagnostischer und therapeutischer Ebene sind, wodurch sich das Wissen ständig erweitert, was eine regelmäßige Aktualisierung der Leitlinien unabdingbar macht.

1.2.5.1. Nationale und internationale Demenzleitlinien

Weltweit gibt es eine Vielzahl von Demenz-Leitlinien von unterschiedlichen Herausgebern. In Deutschland sind dies neben den S3-Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN) und der Deutschen Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde (DGPPN), die Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM), die Therapieempfehlungen der AkdÄ von 2004 und die 2011 erschienenen Behandlungsleitlinien der World Federation of

Societies of Biological Psychiatrie (WFSBP). International sind in erster Linie die englischen Leitlinien des National Institute of Clinical Excellence (NICE) und die Leitlinien des Scottish Intersollegiate Guidelines Network (SIGN) zu nennen. Alle geben Empfehlungen zu Diagnostik und Therapie von Demenzen.

Einige wichtige sollen hier kurz charakterisiert werden:

SIGN-Leitlinie zur Behandlung von Personen mit Demenz (Schottland, 2006): Das schottische SIGN ist ein multidisziplinäres Netzwerk, bestehend aus praktizierenden Ärzten unterschiedlicher Fachspezialitäten (Psychiater, Neurologen und Allgemeinmediziner), andere Professionalitäten des Gesundheitssystems (z.B. Physiotherapeuten) und Patientenorganisationen. 2006 erschien die Leitlinie zur Behandlung von Patienten mit Demenz [87], welche Empfehlungen sowohl zur Diagnostik als auch zur Therapie beinhaltet. Die Entwicklung folgte einer festgelegten Methodik mit evidenzbasierter Literaturrecherche. Quellen werden in Evidenzlevel von 1-4 eingeteilt und basierend darauf Empfehlungsgrade von A-D sowie GCP vorgegeben. Diese Einteilungen wurden von der NICE und in den S3-Leitlinien übernommen.

NICE-Leitlinie Demenz (Großbritannien, 2007): Die Gruppe zur Entwicklung dieser Leitlinien wurde vom National Collaborating Centre for Mental Health (NCCMH) in Zusammenarbeit mit dem Social Care Institute for Excellence (SCIE) gebildet und von der NICE unterstützt. 2007 wurde die Leitlinie [69] herausgegeben und 2011 zuletzt aktualisiert. Am Entwicklungsprozess war ein multidisziplinäres Team aus Psychiatern, klinischen Psychologen, Allgemeinmedizinerinnen, Sozialarbeitern, Pflegern und Demenzkranken beteiligt. Für Interventionsstudien wurden die Evidenzlevel des SIGN übernommen, für Studien zu diagnostischen Tests wurde eine neue Einteilung entwickelt. In sehr ausführlicher Form werden alle Aspekte der Erkrankung und der Umgang mit Erkrankten (Diagnostik und Therapie) beschrieben und Empfehlungen gegeben.

DEGAM-Leitlinie Demenz (Deutschland, 2008): Die von der DEGAM herausgegebene Leitlinie Demenz [98] wurde 2008 veröffentlicht. Sie wurde nach dem Manual der DEGAM und der Checkliste zur „Methodischen Qualität von Leitlinien“ des ÄZQ entwickelt. Inhaltlich basiert sie insbesondere auf der Leitlinie Demenz des Wissensnetzwerkes evidence.de der Universität Witten-Herdecke [99], welche sich wiederum an

vorhandenen nationalen und internationalen Leitlinien orientiert, die an hausärztliche Anforderungen angepasst wurden. Daher ist ihre Anwendbarkeit durch andere Fachbereiche sehr eingeschränkt. Zu einzelnen Fragestellungen wurde eine neue Literaturrecherche durchgeführt. Empfehlungsgrade reichen von A bis C und beruhen auf Evidenzgraden, welche im Literaturverzeichnis angegeben werden.

S3-Leitlinie Demenzen (Deutschland, 2009): Die Leitlinie wurde von der DGN und DGPPN unter Konsensusbildung mit 26 weiteren Fachgesellschaften, Berufsverbänden und Organisationen (z.B. deutscher Pflegerat) herausgegeben. Sie erschien 2009 [29] und wurde nach den Regularien der AWMF entwickelt, welche eine transparente Evidenzrecherche beinhalten. Als Grundlage dienten hauptsächlich die Leitlinien des SIGN und des NICE, da sie nach DELBI die höchsten Bewertungen erreichten. Zusätzlich wurden eigene systematische Literaturrecherchen durchgeführt, wobei zur Einstufung die Evidenzlevel der SIGN übernommen wurden. Es werden ausführliche Informationen zum Krankheitsbild im Allgemeinen, deren Prävention und zum Umgang mit Demenzpatienten gegeben.

1.3. Die Demenzerkrankung

1.3.1. Definition

Die Demenz ist nach ICD-10 [101] ein klinisches Syndrom, welches Folge einer chronischen, fortschreitenden Erkrankung des Gehirns ist. Es kommt zu Störungen vieler höherer kortikaler Funktionen, dabei sind unter anderem das Gedächtnis, das Denken, die Orientierung, die Auffassung, die Lernfähigkeit und die Sprache betroffen. Begleitend können Veränderungen der emotionalen Kontrollen, des Sozialverhaltens und der Motivation auftreten. Um die Diagnose stellen zu können müssen die Symptome für mindestens 6 Monate bestehen. Ursächlich sind in erster Linie neurodegenerative Prozesse und zerebrovaskuläre Erkrankungen [57]. Als MCI (Mild cognitive Impairment) wird eine Gedächtnisstörung bezeichnet, die zwar über das Altersmaß hinausgeht, sich jedoch nicht so schwerwiegend wie eine Demenz präsentiert [101].

1.3.2. Demenzformen

Tabelle 3: Überblick über häufige Demenzformen. [66, 85, 101]

Demenzform	Definition	Häufigkeit	Pathophysiologie	Klinik	Therapie
Alzheimer Demenz (AD)	Primär degenerative zerebrale Krankheit mit unbekannter Ätiologie und charakteristischen neuro-pathologischen und neurochemischen Merkmalen. Sie beginnt meist schleichend und entwickelt sich langsam aber stetig. (nach ICD 10). Zur klinischen Diagnose stehen die Kriterien von McKhann zur Verfügung [64]	Ca. 60%	<i>Histologisch:</i> Bildung seniler Plaques (extrazellulär, bestehend aus dem Protein Amyloid-β (Aβ-1,42) und fibrillärer Ablagerungen (intra-zellulär, bestehend aus Mikrotubuliprotein Tau). <i>Makroskopisch:</i> Hirnatrophie, v.a. der Hippocampus-formation und temporalen, parietalen und frontalen Kortex.	Schleichender Verlauf mit kontinuierlicher Verschlechterung. Vor allem Störungen des Gedächtnisses (insbesondere des episodischen Gedächtnisses), des visuell-räumlichen Denkens, der Sprache, der Praxis und der visuellen Gnosis. Im Verlauf Beeinträchtigungen bei alltäglichen Aufgaben und Persönlichkeitsveränderungen	Acetylcholinesterase-Inhibitoren (Donepezil, Rivastigmin, Galantamin) im frühen und mittleren Stadium. Memantine im mittleren und späten Stadium. Neuroleptika, Antidepressiva zur Behandlung psychiatrischer Begleitsymptome
Vaskuläre Demenz (VD)	Gruppe von Demenzerkrankungen, die infolge einer vaskulären Schädigung des Gehirns auftreten. Ursächlich sind z.B. strategische Infarkte, mehrere kleine Infarkte (Multiinfarktsyndrom), Mikroangiopathie (SAE (subkortikale arteriosklerotische Enzephalopathie)), Hämatome, zerebrale Vaskulitiden, CADASIL (Cerebral autosomal dominant Arteriopathy with subcortical Infarcts and Leukoencephalopathy).	Ca. 10-15%	<i>Multiinfarktsyndrom:</i> Mehrere Infarkte, meist durch embolische oder thrombotische Arterienverschlüsse. <i>Subkortikale arteriosklerotische Enzephalopathie:</i> Schädigung der Arteriolen im Sinne einer Mikroangiopathie, v.a. durch arteriellen Hypertonus. Dies führt zu Minderperfusion und dadurch Demyelinisierung und lakunären Infarkten.	Subkortikale Demenz: Verlangsamung, Konzentrationsstörungen, rasche Ermüdbarkeit und Antriebsarmut. Gedächtnis ist weniger beeinträchtigt. Psychiatrische Begleitsymptome: Depression, Apathie, Stimmungs-labilität, Reizbarkeit. Oft Gangstörungen und Miktionsstörungen. Kontinuierlicher Verlauf.	Behandlung vaskulärer Risikofaktoren. Strikte Blutdruck-senkung. Eventuell Erwägung von Acetyl-cholinesterase-Inhibitoren und Memantinen.
Misch-demenz	Demenz bei Vorliegen einer Mischform aus neurodegenerativer und vask. Schädigung.	Ca. 10%	Koexistenz von vaskulärer Pathologie und Alzheimer-Pathologie.	Mischbild. Durch vaskuläre Komponente schnellerer Verlust kognitiver Fkt.	Entsprechend einer Alzheimer-Demenz.
Fronto-temporale Demenz (FTD)	Ätiologisch ungeklärte degenerative Erkrankung mit Schwerpunkt auf dem präfrontalen Kortex. In ca. 50% familiär gehäuft, davon ca. 20% autosomal dominant. Beginn meist vor dem 65. Lebensjahr	Ca. 1%	<i>Histologisch:</i> Neuronenverluste und Gliose der U-Fasern, fakultativ zytoplasmatische Einschlusskörper („Pick-Körperchen“, dann auch als M. Pick bezeichnet) <i>Makroskopisch:</i> Asymmetrische Rindenatrophie mit frontaler und/oder temporaler Betonung.	Frontale/frontotemporale Form: Wesensänderungen, Antriebs- und Sprach-antriebsstr., Störungen exekutiver kognitiver Leistungen, Störungen der Affektivität. Sonderformen: Primär Progressive Aphasie (Atrophie linker Temporallappen), Semantische Demenz (Temporallappen-atrophie bds.)	Es existiert derzeit keine Therapie die das Fortschreiten der Erkrankung beeinflusst. Symptomatische Behandlung der psychiatrischen Begleitsymptome

1.4. Demenzdiagnostik

Die Syndromdiagnose ‚Demenz‘ wird zunächst klinisch mittels Anamnese, körperlicher Untersuchung und kognitiven Kurztests gestellt. Anschließend folgt die Abgrenzung von anderen Erkrankungen die ähnliche Symptome hervorrufen können und potentiell heilbar sind (sogenannte sekundäre Demenzen, wie beispielsweise ein Normaldruckhydrozephalus). Die Häufigkeit reversibler Ursachen von Demenzen liegt bei ca. 9% [20]. Am Ende steht die ätiologische Zuordnung zu einer der primären Demenzerkrankungen. Letzteres hat aufgrund neuer Fortschritte in der Erforschung der Pathomechanismen der unterschiedlichen Demenzformen und der Entwicklung zielbezogener Therapiemöglichkeiten gegen spezifische Moleküle (z.B. gegen β -Amyloid bei AD) an Bedeutung gewonnen.

Da es noch keine sicheren Biomarker gibt, ist eine Reihe von aufwendigen Untersuchungen notwendig um eine fundierte Diagnose stellen zu können. Der Schwerpunkt liegt dabei immer noch auf der klinischen Beurteilung.

Zu den in den Leitlinien formulierten diagnostischen Schritten, die für die Feststellung einer Demenz empfohlen werden, gehört neben den ärztlichen Standardleistungen (Anamnese, körperliche Untersuchung) zunächst eine neuropsychologische Untersuchung, eine zerebrale Bildgebung, eine ausführliche laborchemische Untersuchung und gegebenenfalls eine Lumbalpunktion (Tab. 4).

1.4.1. Neuropsychologische Untersuchung (NPU)

Die NPU besteht aus einer Reihe von Tests, die die verschiedenen kognitiven Bereiche, wie Gedächtnis, Orientierung, Aufmerksamkeit, Praxie, Sprache und Handlungsplanung prüfen. Sie sind unerlässlich um kognitive Störungen zu objektivieren, da die Wahrnehmung des Erkrankten und ihrer Angehörigen stark beeinflusst ist und dem Arzt in der täglichen Praxis Symptome entgehen können. Bei der Interpretation müssen Einflussfaktoren wie beispielsweise der soziokulturelle Hintergrund, das frühere Leistungsniveau, die Sprachkompetenz und andere, insbesondere psychiatrische Erkrankungen berücksichtigt werden. Es stehen viele verschiedene Tests zur Verfügung. Kurztests wie der Mini-Mental-Status-Test (MMSE) oder der Demtect dienen einer groben Einschätzung und können den Schweregrad abschätzen.

Tabelle 4: Wichtige Empfehlungen zur Demenzdiagnostik und die entsprechenden Empfehlungsgrade aus den S3-Leitlinien Demenz von 2009 [29]. GCP=Good clinical practice, MMSE=Minimenter Status Examination, TFDD=Test zur Früherkennung von Demenzen mit Depressionsabgrenzung, TSH=Thyreoides stimulierendes Hormon, CRP=C-reaktives Protein, GOT=Glutamat-Oxalacetat-Transaminase, Gamma-GT=Gamma-Glutamyltransferase, cCT=craniale Computertomographie, cMRT=craniale Magnet-Resonanz-Tomographie, EEG=Elektroenzephalogramm. [29]

Verfahren	Formulierung in S3-Leitlinien	Empfehlungsgrad
Anamnese	"Eine genaue Eigen-, Fremd-, Familien-, Sozialanamnese unter Einschluss der vegetativen und Medikamentenanamnese soll erhoben werden. "	GCP
Klinische Untersuchung	"Bei jedem Patienten mit Demenz oder Demenzverdacht sollte bereits bei Erstdiagnose eine Quantifizierung der kognitiven LeistungseinbuÙe erfolgen. Für die ärztliche Praxis sind die einfachen und zeitökonomischen Test, z.B. MMSE, DemTect, TFDD und Uhrentest als Testverfahren geeignet,... "	B
	"Grundlage der Diagnostik ist eine ärztliche Untersuchung unter Einschluss eines internistischen, neurologischen und psychopathologischen Befundes. Eine Schweregradabschätzung der kognitiven Leistungsabschätzung soll mit Hilfe eines geeigneten Kurztestes durchgeführt werden."	GCP
NPU	" Ausführliche neuropsychologische Tests sollten bei fraglicher oder leichtgradiger Demenz zur differenzialdiagnostischen Abklärung eingesetzt werden. "	B
Labor	"Im Rahmen der Basisdiagnostik werden folgende Serum- bzw. Plasmauntersuchungen empfohlen: Blutbild, Elektrolyte (Na, K, Ca), Nüchtern-Blutzucker, TSH, Blutsenkung oder CRP, GOT, Gamma-GT, Kreatinin, Harnstoff, Vitamin B12."	B
	"Im Falle klinisch unklarer Situationen oder bei spezifischen Verdachtsdiagnosen sollen gezielte weitergehende Laboruntersuchungen durchgeführt werden."	GCP
	"Eine isolierte Bestimmung des Apolipoprotein-E-Genotyps als genetischer Risikofaktor wird aufgrund mangelnder diagnostischer Trennschärfe und prädiktiver Wertigkeit im Rahmen der Diagnostik nicht empfohlen. "	A
Liquor	"In der Erstdiagnostik einer Demenz sollte die Liquordiagnostik zum Ausschluss einer entzündlichen Gehirnerkrankung durchgeführt werden, wenn sich dafür Hinweise aus der Anamnese, dem körperlichen Befund oder der Zusatzdiagnostik ergeben."	GCP
	"Wenn eine Liquordiagnostik bei Demenz durchgeführt wird, sollen die Parameter des Liquorgrundprofils untersucht werden."	GCP
	"Die liquorbasierte neurochemische Demenzdiagnostik unterstützt im Rahmen der Erstdiagnostik die Differenzierung zwischen primär neurodegenerativen Demenzerkrankungen und anderen Ursachen demenzieller Syndrome."	B
	"Die kombinierte Bestimmung der Parameter beta-Amyloid 1-42 und Gesamt-Tau bzw. beta-Amyloid 1-42 und Phospho-Tau ist der Bestimmung nur eines einzelnen Parameters überlegen und wird empfohlen. "	B
Bildgebung	"Bei vorliegendem Demenzsyndrom soll eine konventionelle cCT oder cMRT zur Differentialdiagnostik durchgeführt werden."	A
	"Der Beitrag der strukturellen MRT in der Differenzierung der Alzheimer-Demenz oder der fronto-temporalen Demenz von anderen neurodegenerativen Demenzen ist bisher nicht ausreichend gesichert. "	B
EEG	"Ein EEG ist bei bestimmten Verdachtsdiagnosen indiziert (Anfallsleiden, Delir, Creutzfeld-Jakob-Erkrankung)."	B

Der MMSE [35] ist der weltweit am häufigsten durchgeführte Screeningtest und gehört zum Standard der meisten Zentren [50]. Er eignet sich daher zum internationalen Vergleich und wird in vielen Studien verwendet. In dem etwa 10-minütigen Test werden Orientierung, Gedächtnis, Aufmerksamkeit, Rechnen, Sprache und konstruktive Praxis erfasst und ein Punktwert zwischen 0 und 30 (\approx keine kognitiven Defizite) vergeben. Allerdings ist zu beachten, dass in Kurztests seltenere oder leichtere Demenzformen leicht übersehen werden können. Für eine tiefgründige, ausführliche Bewertung, die eine differentialdiagnostische Einteilung erlaubt wurden standardisierte Testbatterien entwickelt, die Anwendung in Gedächtnisambulanzen finden. Beispiele dafür sind die ADAS-cog (Alzheimer's Disease Assessment Scale), die CERAD (Testbatterie des „Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease“) und das SIDAM (Strukturierte Interview für die Diagnose einer Demenz vom Alzheimer-Typ, der Multiinfarkt- (oder vaskulären) Demenz und Demenzen anderer Ätiologie nach DSM-III-R, DSM-IV und ICD-10). Die ADAS-cog ist eine Skala zur Verlaufsbeurteilung und hat sich zum Goldstandard für die Prüfung neuer AD-Therapieverfahren entwickelt. Dabei werden kognitive Leistungen, aber auch das Verhalten während des Interviews und psychopathologische Symptome erfasst. Die Punktespanne reicht von 0-70, wobei höhere Punkte größere kognitive Defizite anzeigen und Werte ab 10-12 als auffällig gewertet werden. Für die differentialdiagnostische Abwägung sind teilweise ergänzende Verfahren, die spezielle Funktionen abprüfen notwendig. Bei Verdacht auf VD sollten beispielsweise Tests zur Überprüfung der Exekutivfunktionen angewendet werden.

1.4.2. Zerebrale Bildgebung

Eine zerebrale Bildgebung wird in den meisten Leitlinien bei allen Patienten mit Verdacht auf Demenz empfohlen. Ziel ist zum Einen der Ausschluss einer behandelbaren ZNS-Erkrankung, die für die dementiellen Symptome verantwortlich ist, wie z.B. ein Tumor, eine entzündliche Erkrankung, ein subdurales Hämatom oder ein NPH. Zum Anderen hilft eine Bildgebung bei der Sicherung einer Demenz und auch bei der Differentialdiagnose zwischen den Demenzformen. Auch für die Frühdiagnostik ist sie von Bedeutung, da bei neurodegenerativen Erkrankungen pathologische Veränderungen (im Falle der Demenz durch Ablagerungen von A β -1,42 und t-Tau) bereits vor Präsentation der ersten klinischen Symptome vorliegen und unter anderem in der Bildgebung sichtbar gemacht werden

Tabelle 5: MRT-Marker bei den unterschiedlichen Demenzformen, modifiziert nach Frisoni et al. [36] AD=Alzheimer Demenz; VD=Vaskuläre Demenz; FTD=Frontotemporale Demenz; LBD=Lewy-Body-Demenz; MSA=Multisystematrophie, CJD=Creutzfeldt-Jakob-Disease; WMH=White Matter Hyperintensities

Erkrankung	MRT Marker
AD	Atrophie der Hippocampusformation und Neokortex
VD	Strategische Infarkte oder schwere WMH
FTD	Fokale frontale oder temporale Atrophie
LBD	Diffuse Atropie (im Gegenteil zur AD bleibt die Hippocampusformation unauffällig)
MSA	Atrophie des Putamen, mittlerer zerebellärer Pedunkel, Pons und/oder Zerebellum
CJD	Kortikale Diffusionsveränderungen, Hyperintensität im Thalamus ("Pulvinar-Sign")

können. Meist wird eine zerebrale Kernspintomographie (cMRT) durchgeführt, da sie zerebrale Strukturen am differenziertesten darstellt. Alternativ steht die zerebrale Computertomographie (cCT) zur Wahl, welche sich durch eine höhere Verfügbarkeit auszeichnet, jedoch gerade bei der differentialdiagnostischen Auswertung weniger sensitiv ist als eine MRT [30]. Nuklearmedizinische Verfahren wie beispielsweise ein FDG-PET oder ein HMPAO-SPECT, oder auch funktionelle MRT-Verfahren liefern zwar wertvolle Hinweise bei der differentialdiagnostischen Abwägung, spielen aber aufgrund ihrer hohen Kosten und der schlechten Verfügbarkeit keine Rolle in der Routinediagnostik.

Es gibt zwei Arten von Veränderungen, die in der Bildgebung sichtbar gemacht werden können und als Marker für eine dementielle Entwicklung Verwendung finden [36, 92]. Dies ist einerseits die Suche nach Atrophiezeichen, welche entweder generalisiert oder lokalisiert, in einem für die Demenzform typischen Muster, auftreten (Tab. 5). Die Atrophie ist Folge einer Verminderung der synaptischen Dichte und Verlust von Neuronen. Auf der anderen Seite wird nach vaskulären Veränderungen gesucht, welche Zeichen für eine vaskuläre Demenz bzw. eine Mikroangiopathie darstellen. Im Folgenden soll genauer auf die zwei Marker ‚Hippocampusatrophie‘ (\triangleq Medial Temporal Lobe Atrophy (MTA)) und ‚Hyperintensitäten der weißen Substanz‘ (\triangleq White Matter Hyperintensities (WMH)), die Gegenstand zahlreicher Forschungsprojekte sind, eingegangen werden.

1.4.2.1. Hippocampusatrophie (MTA)

Die MTA bezeichnet einen Volumenverlust im Bereich der Hirnwindungen des medialen temporalen Bereichs - genauer des Hippocampus und entorhinalen Cortex, die mittels

MRT dargestellt werden kann. Am besten kommt sie in koronaren Schnitten zum Ausdruck. Es ist bekannt, dass die MTA mit steigendem Alter zunimmt. So zeigte sich beispielsweise in der aktuellen SMART-MR Studie von Knoops et al [55] ein kleineres, totales hippocampales Volumen der älteren Gruppe (>60 Jahre) gegenüber der jüngeren Gruppe (< 60 Jahre). Bei der AD ist die MTA eine der ersten Veränderungen die in der Bildgebung sichtbar werden [14]. Sie korreliert mit Ablagerungen von t-Tau sowie mit neuropsychologischen Defiziten [36]. Die MTA kann mittels visueller Ratingskalen nach ihrem Ausmaß eingeteilt werden oder volumetrisch gemessen werden. In einer kürzlich durchgeführten Studie von Westman et al. [100] zeigte sich eine vergleichbare Genauigkeit visueller Rating-Skalen und „computerized multivariate classification“ mit manuellen hippocampalen Volumen-Messungen.

In vielen Studien zeigte sich ein größerer Volumenverlust bei Patienten mit AD und auch MCI im Vergleich zu Personen ohne kognitive Beeinträchtigung [2, 14, 83]. Zudem zeigte sich, dass eine Progression einer MCI zu einer AD mittels einer Bestimmung der MTA in gewissem Maß vorhergesagt werden kann [67, 77]. Somit stellt die MTA derzeit einen der am besten etablierten Marker für AD dar. Visuelle Rating-Skalen zur MTA-Bestimmung weisen eine gute Sensitivität und Spezifität für die Identifikation von Alzheimer auf [18, 36]. Zudem findet die Beurteilung der Hippocampusformation differentialdiagnostische Anwendung in der Demenzdiagnostik. Bei einer Lewy-Körperchen-Demenz stellt sich der Hippocampus typischerweise unverändert dar und auch bei der vaskulären Demenz liegen die Hauptveränderungen eher andernorts (WMH)[36]. Bei einer FTD sind ebenfalls primär andere Regionen, z.B. der ventromediale, frontale Kortex atrophiert [79] (Tab. 2).

1.4.2.2. Hyperintensitäten der weißen Substanz (WMH)

Die von Hachinski et al. [41] erstmals 1987 beschriebenen WMH stellen nach heutigem Wissenstand Korrelate mikroangiopathischer Veränderungen der weißen Hirnsubstanz dar. Man geht davon aus, dass es durch Schädigung der kleinen Hirngefäße zu ischämisch bedingten Veränderungen der weißen Substanz kommt, welche von reduzierter Myelinisierung bis hin zur Axonschädigung reichen [37] (Abb. 3). Diese Veränderungen können dann mit der MRT sichtbar gemacht werden - am besten in der T2- oder FLAIR-Wichtung, da diese sehr sensitiv für ischämische Veränderungen sind. Risikofaktoren stellen insbesondere arterielle Hypertonie und Diabetes dar [4, 51]. Sie können

punktförmig einzeln bis hin zu flächig konfluierend auftreten und ihre Anzahl steigt mit dem Alter. In der Normalbevölkerung liegt die Prävalenz von WMH (jeden Stadiums) bei über 55-Jährigen zwischen 88-95% [58].

In vielen verschiedenen Studien wurde eine Assoziation von WMH mit kognitiven Störungen beschrieben [4, 7, 24, 27, 94]. So schnitten in der klinischen LADIS-Studie Patienten, die nicht an einer Demenz erkrankt waren, mit moderaten WMH durchschnittlich 0,36 Punkte und Patienten mit schweren WMH 0,72 Punkte im MMSE schlechter ab als Patienten mit wenigen oder keinen WMH [94]. In Verlaufsstudien zeigte sich ein schnellerer kognitiver Abbau von Patienten mit WMH, wobei dies mit dem Schweregrad der WMH korrelierte [23]. De Groot et al. [23] beschrieb einen beinahe 3-fach schnelleren Abbau (0,28 Punkte im MMSE pro Jahr) von Patienten mit schweren periventrikulären WMH als der Durchschnitt in einem Kollektiv älterer, nicht-dementer Probanden. Auch Patienten in Gedächtnisambulanzen weisen meist WMH auf, in den häufigsten Fällen zusätzlich zu Alzheimer-typischen Veränderungen (MTA). Es ist jedoch noch unklar in wie weit WMH für die Entstehung von Demenzen verantwortlich sind. In der LADIS-Studie [94] wird ein additiver Effekt von WMH als Marker für vaskuläre Veränderungen und MTA, als Marker für die Neurodegeneration beschrieben. Es besteht jedoch die Annahme, dass WMH eine weit weniger relevante Determinante für den kognitiven Abbau darstellen als Neurodegeneration und speziell die Progression einer MCI zu einer AD weit mehr von neurodegenerativen Faktoren abhängt [28]. Frisoni et al.[37] geht in seinem Review davon aus, dass der kognitive Abbau von Patienten mit schweren WMH ca. 12-mal langsamer ist als der von Patienten mit AD-typischen Veränderungen. In einer Meta-Analyse von DeBette et al. [26] zeigte sich, dass WMH ein erhöhtes Risiko für Demenz, kognitiven Abbau, Stroke und Tod voraussagen. Jedoch fand sich eine Erhöhung des Risikos für eine Demenzentwicklung hauptsächlich in der Allgemeinbevölkerung, nicht aber in einer Risikopopulation (hauptsächlich mit MCI und Stroke-Anamnese) wo höchstwahrscheinlich der Effekt der Neurodegeneration wie oben beschrieben einen größeren Einfluss hat.

In den meisten großen Studien werden WMH anhand von visuellen Skalen gemessen. Keine dieser Skalen erwies sich bis jetzt als besser als eine andere. Zudem herrscht keine

klare Evidenz darüber, dass volumetrische Messungen sensitivere Angaben hervorbringen können [37].

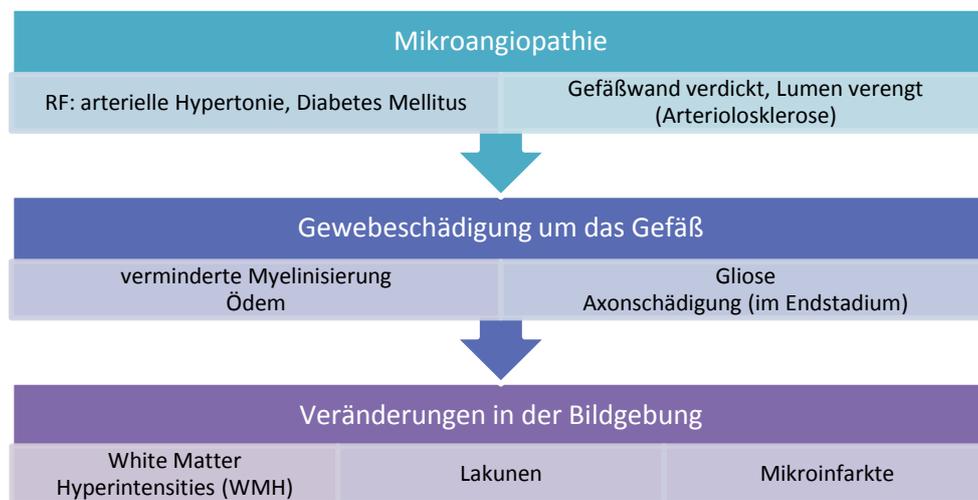


Abbildung 3: Pathophysiologie von White Matter Hyperintensities (WMH) und verwandten Veränderungen

1.4.3. Labor

Eine Blutabnahme bei Patienten mit Gedächtnisstörungen wird hauptsächlich zum Ausschluss potentiell reversibler Ursachen für die kognitiven Störungen durchgeführt und wird zu diesem Zweck auch in den Leitlinien empfohlen. Die häufigsten potentiell reversiblen Ursachen, die laborchemisch ermittelt werden können, sind eine Hypothyreose [89], ein Hypoparathyreodismus und Vitamin B 12- oder Folsäure-Mangel [93]. Es gibt darüber hinaus vielen Studien, die nach Risikofaktoren und einem guten Biomarker für Demenzen im Blut suchen. Einschränkungen bestehen jedoch durch die hohe Zahl an Stör- und Einflussfaktoren, wie z.B. die Nierenfunktion, Ernährung, Tagesschwankungen und das Alter, welche in der Bewertung berücksichtigt werden müssen. Diskutiert werden unter anderem Cholesterin, Vitamin B12, Folsäure, Homocystein, Schilddrüsenhormone, Metallionen und CRP.

1.4.3.1. Apolipoprotein E

Apolipoprotein E (ApoE) ist ein 34 kD großes Protein, das hauptsächlich in Leber und ZNS exprimiert wird. Im ZNS fungiert es als Transportprotein für extrazelluläre Proteine. Das ApoE-Gen zeigt 3 verschiedene Allele ($\epsilon 2$, $\epsilon 3$ und $\epsilon 4$) und so entstehen 6 verschiedene Phänotypen: E2/2, E2/3, E2/4, E3/3, E3/4, E4/4. Der häufigste Phänotyp ist mit

durchschnittlich 56% 3/3. Saunders et al [82] veröffentlichte 1993 erstmals eine Studie, die zeigte, dass das $\epsilon 4$ Allel einen Risikofaktor für AD darstellt. Bei AD Patienten tragen ca. 60% das $\epsilon 4$ Allel. Es ist mit einem früheren Beginn und einer schnelleren Progression einer AD assoziiert. So sind AD und MCI Patienten mit $\epsilon 4$ jünger als die Patienten die dieses Allel nicht tragen [21]. Auch die Progression einer MCI zu einer AD ist erhöht [46]. Zudem sind bei allen (Kontrollen, MCI, AD) $\epsilon 4$ Trägern niedrigere A β -1,42 Konzentrationen und höhere A β -1,42-Ablagerungen gefunden worden, was in PET-Studien bestätigt wurde [9, 74]. Es wurden auch Korrelationen mit der Tau-Konzentration im Liquor gefunden, allerdings nur bei Älteren in der Normalbevölkerung und bei MCI Patienten [95]. Zudem wurde festgestellt, dass ApoE4 die Korrelationen der einzelnen Biomarker zueinander beeinflusst [60]. Jedoch besteht eine niedrige Sensitivität und Spezifität für die Feststellung einer AD und ein schlechter Vorhersagewert für das Risiko einer Progression einer MCI zu einer AD [46, 71, 86]. Aufgrund dessen wird die Bestimmung des ApoE (noch) nicht in den Leitlinien empfohlen.

1.4.4. Lumbalpunktion (LP)

Ein weiterer Bestandteil des diagnostischen Prozesses bildet die Analyse der durch LP gewonnenen Liquorflüssigkeit (Cerebrospinal Fluid (CSF)). Im CSF werden einerseits Parameter wie Zellzahl, Gesamt-Protein und Laktat bestimmt um andere Erkrankungen wie Tumor oder Entzündliche ZNS-Erkrankungen auszuschließen. Weiterhin können mittels ELISA-Verfahren CSF-Biomarker wie Betaamyloid (A β -1,42), totales Tau-Protein (t-Tau) und phosphoryliertes Tau-protein (p-Tau-181), bestimmt werden. Typischerweise finden sich bei einer AD erniedrigte Werte des A β -1,42 und erhöhte Werte des t-Tau und des p-Tau-181, was in vielen Studien gezeigt wurde und die CSF-Biomarker zu etablierten Markern für die AD gemacht hat [47].

Normalerweise wird A β -1,42 in den Neuronen produziert, in den CSF sekretiert und gelangt über die Blut-Hirn-Schranke in das Blut. Nach heutigem Wissenstand geht man davon aus, dass die Erniedrigung des A β -1,42 auf eine gestörte Clearance des ZNS von dem Protein zurückzuführen ist. Dadurch kommt es zu extrazellulärer Aggregation und Plaquebildung. Tau, ein intrazelluläres Protein, welches beim Zusammenbau von Mikrotubuli eine Rolle spielt, welche für Zytoskeletts und Zelltransport benötigt werden, steigt bei Degeneration von Neuronen und Axonen oder schweren destrukturierenden ZNS-

Erkrankungen im CSF an. Auch bei Gesunden findet sich im Alter an Anstieg des Tau, bei AD-Patienten jedoch ca. 3x schneller. Bei AD-Patienten findet sich außerdem eine Erhöhung des p-Tau-181, welches die Funktion des Tau-Proteins einschränkt.

In zahlreichen Studien wurden hohen Sensitivitäten und Spezifitäten für die Verifizierung von AD-Patienten gegenüber Kontrollen mittels CSF-Biomarkern gefunden. In einer großen Metaanalyse von Blennow et al. [8] zeigten sich Spezifitäten und Sensitivitäten von 90% und 81% für t-Tau sowie 90% und 86% für A β -1,42. Die Kombination der beiden Marker zeigte sogar Spezifitäten von 83-100% und Sensitivitäten von 85-95%. Zudem hilft die Bestimmung von CSF-Biomarkern bei der Abgrenzung der AD von wichtigen Differentialdiagnosen. (Tab. 6). CSF-Biomarker können außerdem die Progression einer MCI zu einer AD mit einer Sensitivität von 83% und einer Spezifität von 72% voraussagen [8, 63, 96]. Dabei wurde in mehreren Studien gezeigt, dass gerade die Kombination von erniedrigtem A β -1,42 und die Erhöhung von t-Tau bei MCI-Patienten einen Risikofaktor darstellen. Obwohl mehrfach in klinischen Studien keine Korrelation zwischen CSF-Biomarkern und Punktwerten in kognitiven Tests nachgewiesen werden konnte [25, 31, 32], besteht doch Grund zu der Annahme, dass die CSF-Level von Tau und A β -1,42 auch Marker für das Krankheitsstadium sind [8, 9, 12, 76]. Wobei Tau eher die Aktivität der Erkrankung widerspiegelt und A β -1,42 eher anzeigt wie weit die Krankheit fortgeschritten ist. Bouwmann et al [12] zeigte beispielsweise, dass A β -1,42-Level mit dem Atrophiegrad (gemessen in zerebraler Bildgebung) korreliert.

Tabelle 6: Veränderungen der CSF-Biomarker bei unterschiedlichen Erkrankungen. Modifiziert nach Humpel et al. [47]
 AD=Alzheimer Demenz; VD=Vaskuläre Demenz; FTD=Frontotemporale Demenz; LBD=Lewy-Body-Dementia; CJD=Creutzfeldt-Jakob-Disease. \uparrow =erhöht, \downarrow =erniedrigt, -=keine Veränderung.

Diagnose	A β -1,42	t-Tau	p-Tau-181
AD	\downarrow	\uparrow	\uparrow
VD	$\downarrow(\downarrow)$	\uparrow	-
FTD	\downarrow	\uparrow	-
LBD	\downarrow	\uparrow	\uparrow
Parkinson	-	-	-
Depression	-	-	-
Neuro. Entzündung	\downarrow	-	-
Alkoholdemenz	-	-	-
Akuter Schlaganfall	-	$\uparrow(\uparrow)$	-
CJD	$\downarrow\downarrow$	$\uparrow\uparrow\uparrow$	-
Normales Altern	-	-	-

1.5. Demenzversorgung in Deutschland – Wo liegen die Probleme?

Die Diagnostik von Demenzen, stellt eine besondere Herausforderung für den behandelnden Arzt dar. Nach Iliffe et al. [49] stellen Faktoren, die das Erkennen einer Demenz erschweren einerseits die Patienten und ihre Angehörigen selbst dar, welche anfängliche Symptome auf den physiologischen Alterungsprozess beziehen oder leugnen aus Angst vor der Diagnose „Demenz“, dem damit immer noch verbundenen Stigma und ihren Folgen [54]. Auf der anderen Seite haben Hausärzte häufig Hemmungen davor, diese Diagnose auszusprechen, aus Angst vor falsch positiven Diagnosen und der weit verbreiteten Annahme eines unaufhaltsamen Verlaufs der Erkrankung. Dies führt zur unzureichenden Aufklärung der Betroffenen. Ein weiteres Problem stellen die aufwendigen und teuren Untersuchungen dar, wie insbesondere eine NPU, eine LP oder MRT, die den meisten Hausärzten und auch niedergelassenen Neurologen oft nicht zur Verfügung stehen oder durch ihre Zeitintensivität schwer zu verwirklichen sind. Zudem kommt es teilweise durch die Unsicherheit auf Seiten der Ärzte und schlechtem Datenaustausch zur wiederholten Durchführung von bereits stattgefundenen Maßnahmen. Diagnostische Prozesse müssen also stets an den Patienten und die zur Verfügung stehenden Ressourcen angepasst werden.

Durch diese Hindernisse kommt es häufig dazu, dass Demenzen oft erst in einem sehr späten Stadium diagnostiziert werden, oft findet bis zum Stadium der Pflegebedürftigkeit keine adäquate Diagnostik statt. Dies verringert die Behandlungschancen deutlich.

In den S3-Leitlinien, sowie auch in allen internationalen Leitlinien werden schon seit mehreren Jahren eindeutige Empfehlungen zum Einsatz von Antidementiva gegeben [68]. Trotzdem wurde wiederholt in Studien gezeigt, dass in Deutschland eine Unterversorgung mit Antidementiva besteht. In einer deutschen Studie, die ambulante Pflegedienste befragte zeigte sich, dass bei 55% der Patienten mit gesicherter Demenz keine Antidementiva verordnet worden waren [39]. Insgesamt liegt die Anzahl der Patienten, die einen Therapieversuch mit Acetylcholinesterasehemmern erhalten bei 4-14% und mit Memantinen zwischen 6 und 8% der Demenzkranken [65]. Es werden häufig immer noch Medikamente ohne nachgewiesene Wirksamkeit (wie beispielsweise Ginkgo) verschrieben. Auch nicht pharmakologische Behandlungsmöglichkeiten (Ergotherapie, kognitives Training, Psychotherapie u.v.m.), welche eigentlich eine der Hauptmaßnahmen

bei allen Patienten darstellen sollten, werden viel zu selten eingesetzt. Ein weiteres Problem liegt darin, dass psychiatrische Begleitsymptome oft zu spät erkannt und falsch behandelt werden. Neben den oben beschriebenen Problemen in der Diagnostik nannte Prof. Melchinger in seinem Artikel „Chronische Versorgungsdefizite“ [65] als mögliche Gründe für diese Unterversorgung einerseits die bestehende Skepsis der Ärzte gegenüber der Wirksamkeit von Antidementiva und deren Angst vor einem finanziellen Regress. Hausärzte argumentieren häufig, dass das Medikamentenbudget nicht ausreiche um Antidementiva zu verschreiben [11, 81].

Ein weiteres Problem bei der Versorgung Demenzkranker stellt die Pflege dar, da Demenzpatienten relativ früh pflegebedürftig werden. Im Pflegereport 2010 von Barmer [80] zeigte sich ein Anteil von 47% Pflegebedürftiger unter den Demenzkranken. Demenz macht die Hauptursache für die Inanspruchnahme stationärer Pflegeleistungen aus [42]. Jedoch kann in Pflegeheimen oftmals gar keine adäquate Versorgung gewährleistet werden [39]. Ein Großteil der Patienten wird daher immer noch im Privathaushalt versorgt. Daraus entsteht eine hohe Belastung für die pflegenden Angehörigen, welche häufig unter psychischen und körperlichen Beschwerden leiden.

Ein nicht zu vernachlässigender Punkt stellen außerdem die ebenfalls ansteigenden Kosten dar. 2005 wurden in einem Jahr weltweit ca. 315,4 Mrd US-Dollar für die Versorgung von Demenzpatienten ausgegeben, basierend auf einer Population Demenzkranker von 29,3 Mio Personen [102]. Aufgrund des demographischen Wandels kann man die Vermutung anstellen, dass sich die Kosten bis 2050 in etwa verdoppeln werden.

Es wurden bereits zahlreiche Projekte ins Leben gerufen um Versorgungsdefizite aufzudecken und die aktuelle Situation zu verbessern, wie z.B. das „Leuchtturmprojekt“ des Bundesministeriums für Gesundheit (BMG), das „Kompetenznetz Demenz KND/Kompetenznetz degenerative Demenzen KNDD“ und das „Deutschen Zentrum für neurodegenerative Erkrankungen (DZNE)“. Auch die Einführung der S3-Leitlinien stellt einen weiteren wichtigen Schritt dar, da sie das Potential besitzt durch klare Vorgaben Diagnostik und Therapie einheitlicher und effektiver zu gestalten.

1.6. Gedächtnisambulanzen

Um den speziellen Anforderungen von Demenzpatienten adäquat zu begegnen wurde 1985 in Deutschland die erste Gedächtnisambulanz eröffnet. Sie werden auch Gedächtnissprechstunden oder Memory-Kliniken genannt und sind Einrichtungen, die auf die Diagnostik und Therapie von Demenzen spezialisiert sind. Seit 1985 steigt die Anzahl aufgrund der wachsenden Nachfrage stetig und mittlerweile gibt es in Deutschland ein enges Netz solcher Spezialambulanzen. Insgesamt gibt es etwa 150, wobei ein Stadt-Landgefälle vorherrscht, so dass in Ballungszentren eine deutlich höhere Dichte an Gedächtnisambulanzen vorliegt [62]. Etwa 10-20% aller Demenzpatienten nutzen die Vorteile einer solchen Einrichtung.

Die Aufgaben von Gedächtnissprechstunden liegen einerseits in der frühzeitigen Erkennung und Behandlung von Demenzen, andererseits aber auch in der Ermöglichung einer langfristigen Begleitung der Betroffenen und Unterstützung der pflegenden Angehörigen. Nicht zuletzt bietet sie eine Infrastruktur zur Erforschung weiterer Ursachen und Behandlungsmöglichkeiten von Gedächtnisstörungen.

Zu den angebotenen Leistungen gehören neben ausführlichen diagnostischen Untersuchungen wie NPU, MRT/CT und LP auch therapeutische Verfahren wie in erster Linie medikamentöse Therapie, aber auch psychosoziale Interventionen (z.B. Ergotherapie), Selbsthilfegruppen und Angehörigengruppen. In einer aktuellen Arbeit von Lueke et al. [62] wurde jedoch ein insgesamt geringer Standardisierungsgrad festgestellt. Dieser beginnt bei der Namensgebung und führt über die Anbindung an unterschiedliche Einrichtungen (meist jedoch Universitätskliniken), unterschiedlichem medizinischem Personal und Finanzierung bis hin zum angebotenen Leistungsspektrum. Es wurde aber auch festgestellt, dass in den meisten Gedächtnisambulanzen Strukturen vorhanden sind, welche eine hohe und leitliniengerechte diagnostische Qualität gewährleisten. In 90% würde diesen Empfehlungen sogar grundsätzlich gefolgt. Jedoch besteht noch Forschungsbedarf inwieweit dies tatsächlich in den einzelnen Ambulanzen zutrifft, wie es in dieser Arbeit am Beispiel der Gedächtnisambulanz Ulm erfolgte.

1.7. Fragestellung

Wie einleitend erläutert stellt die Versorgung Demenzkranker in Deutschland ein bekanntes und schwerwiegendes Problem dar, welches sich aufgrund des demographischen Wandels zukünftig noch vergrößern wird. Im Speziellen findet häufig keine adäquate Diagnostik statt, welche aber für die weitere Behandlung unverzichtbar ist.

Ein Mittel diesen Problemen zu begegnen stellt die Veröffentlichung von Demenz-Leitlinien dar. Die Umsetzbarkeit dieser wird in der klinischen Praxis jedoch als unzureichend eingestuft. Ziel dieser Arbeit ist es zu erforschen in wie weit gegenwärtig vorhandenes Wissen in der Demenzdiagnostik, welches in den S3-Leitlinien formuliert ist, im ambulanten Bereich umgesetzt wird. Es soll der Frage nachgegangen werden in wie weit eine Demenzleitlinie imstande ist, die Situation für Demenzkranke zu verbessern.

Eine zerebrale Bildgebung wird bis jetzt in keiner Leitlinie zur Differenzierung der unterschiedlichen Demenzformen mithilfe der Bestimmung einer Hippocampusatrophie oder von Hyperintensitäten der weißen Hirnsubstanz empfohlen, obwohl wie einleitend erläutert Zusammenhänge mit kognitiven Störungen mehrfach nachgewiesen wurden. Hier soll die Bestimmung dieser Veränderungen einem Praxistest unterzogen werden.

Es lassen sich also folgende Fragestellungen formulieren:

- 1) In wie weit kann eine leitlinienorientierte Diagnostik von Demenzpatienten in der klinischen Praxis einer Gedächtnisambulanz umgesetzt werden?
- 2) Wie stellen sich die ermittelten Befunde dar? Wie oft kommt es zu pathologischen Werten? Stimmen die erhobenen Daten mit publizierten Daten überein?
- 3) Welche Diagnostik findet bereits vor der Vorstellung in der Gedächtnisambulanz statt?
- 4) Kann eine Verwendung von visuellen Skalen zur Beurteilung einer MTA und WMH eine Verbesserung der diagnostischen Aussagekraft von MRT/CT-Aufnahmen über die bestehende Ausschlussdiagnostik hinaus bewirken? Sind die Skalen in der klinischen Praxis anwendbar?

2. Material und Methoden

2.1. Studiendesign

Es wurde eine retrospektive Aktenanalyse durchgeführt, in der Arztbriefe, Untersuchungsbefunde und Vorbefunde berücksichtigt wurden. Zusätzlich wurden MRT-Aufnahmen des Kopfes erneut angefordert und nach speziellen Gesichtspunkten nachbefundet.

2.2. Stichprobe

In die Studie wurden alle Patienten eingeschlossen, die sich innerhalb eines Jahres (Juli 2008 bis Juni 2009) in der Gedächtnisambulanz des Universitätsklinikums Ulm zum ersten Mal vorstellten, unabhängig von der später gestellten Diagnose oder anderen Faktoren. So entstand ein Kollektiv von N=158 Patienten. Im Verlauf wurde die Diagnostik bis einschließlich Dezember 2009 berücksichtigt.

2.3. Datenerhebung

Zur Datenerhebung wurden Patientenakten verwendet. Desweiteren wurden in ausgewählten Fällen, bei denen keine Informationen über Vorbefunde vorlagen, die Hausärzte bzw. niedergelassenen Neurologen schriftlich über Voruntersuchungen befragt.

Zunächst wurden alle Daten handschriftlich auf speziell angefertigten Bögen (siehe Anhang) dokumentiert und anschließend die gesammelten Daten in SPSS eingegeben und gespeichert. Dabei wurde bei nominalen Daten nach dem Prinzip 0=nein und 1=ja vorgegangen.

Erfasste Patientencharakteristika waren zunächst Geburtsdatum, Geschlecht und Datum der Erstvorstellung in der Gedächtnisambulanz Ulm. Zudem wurden Informationen über stattgehabte Voruntersuchungen erfasst (Datum des ersten Arztkontaktes aufgrund der Gedächtnisprobleme, Grund des Arztbesuches, Fachgebiet des Arztes beim Erstkontakt, durchgeführte Untersuchungen vor der Gedächtnisambulanz (NPU, MRT, Lumbalpunktion, EEG, Doppleruntersuchung) und die jeweils gestellte Diagnose). Aus der Anamnese wurden Informationen über genannte Symptome, vegetative Symptome,

Familienanamnese, kardiovaskuläre Risikofaktoren, Medikamenteneinnahme und die subjektive Erkrankungsdauer (Disease Duration) erfasst. Auch wurde festgehalten ob eine klinische Untersuchung dokumentiert wurde. Zu den durchgeführten Untersuchungen wurden jeweils das Datum der Untersuchung und die ermittelten Messergebnisse dokumentiert und Gründe festgehalten die in einzelnen Fällen die Untersuchung verhinderten. Auch wurden zusätzlich durchgeführte Untersuchungen, wie EEG, Doppler oder eine genetische Beratung notiert. Anschließend wurde die vergebene Diagnose aufgeschrieben und einer der 8 Untergruppen (Alzheimer Demenz (AD), Mild Cognitive Impairment (MCI), Vaskuläre Demenz (VD), Mischdemenz, Frontotemporale Demenz (FTD), Depression, Subjektive Gedächtnisstörung und Andere) zugeordnet.

2.4. Zerebrale Bildgebung

2.4.1. Datengewinnung

Es konnten die Aufnahmen von insgesamt 78 (49,4%) Patienten zur Verfügung gestellt werden. Es handelte sich dabei um Bilder, die bereits im normalen „Diagnostikprozess“ angefertigt wurden - eine erneute Bildgebung für diese Studie erfolgte nicht. Die Patienten wurden direkt angeschrieben und sendeten entweder ihrerseits die Bilder als Ausdruck oder auf CD zu, oder unterschrieben eine Einverständniserklärung, welche dann die Anforderung der Bilder von den radiologischen Praxen ermöglichte. In wenigen Ausnahmen waren die Bilder in den Universitäts- und Rehabilitationskliniken Ulm (RKU) angefertigt worden, wo sie im Archiv als Folienausdruck zugänglich waren.

2.4.2. Auswertung

Die Aufnahmen wurden bezüglich des Grades einer Hippocampusatrophie (Medial Temporal Lobe Atrophie) sowie bestehender Hyperintensitäten der weißen Substanz (White Matter Hyperintensities) klassifiziert. Dabei wurde für die MTA die Klassifikation nach Scheltens verwendet und für die WMH sowohl die Klassifikation nach Fazekas sowie nach Fukuda herangezogen. Bei CT-Aufnahmen konnte lediglich eine Aussage zu MTA gestellt werden. Die Auswertungen wurden nach Schulung von einer Person durchgeführt, verblindet gegenüber der Diagnose jedoch in Kenntnis über das Alter des Patienten. Die erhobenen Schweregrade wurden direkt in SPSS eingegeben.

2.4.2.1. Klassifikation nach Scheltens

Für die Einteilung einer Hippocampusatrophie wurde die Skala nach Scheltens verwendet. Sie wurde von Scheltens et al 1992 [83] entwickelt und findet seither Anwendung in zahlreichen Studien. Dabei werden einerseits die Höhe der Hippocampusformation und andererseits die Vergrößerung des umgebenden Liquorraumes beurteilt und anschließend die Hippocampusatrophie in eine 5-Punkte Skala eingeteilt (Tab. 7). In dieser Arbeit wurde die Skala auf eine 4-Punkte Skala reduziert, da keine Patienten vorhanden waren, die eine Hippocampusatrophien Grad 4 aufwiesen. Die Abb. 4 gibt Beispiele aus dieser Arbeit für die einzelnen Stadien.

Die MTA kann am Besten in koronaren Schnitten in der FLAIR-Sequenz beurteilt werden, welche jedoch nicht bei allen Patienten zur Verfügung stand. Alternativ wurden andere Schnittebenen und Sequenzen verwendet. Innerhalb einer Bildfolge wurde jeweils das Schnittbild ausgewählt, welches beide Hippocampi bestmöglich darstellte.

Tabelle 7: Visuelle Skala der Hippocampusatrophie, modifiziert nach Scheltens[83]. N=normal, ↑=vergrößert, ↓=verkleinert

Punkte	Weite der Choroidalen Fissur	Weite des Temporalhorns	Höhe der Hippocampusformation
0	N	N	N
1	↑	N	N
2	↑↑	↑	↓
3	↑↑↑	↑↑	↓↓
4	↑↑↑	↑↑↑	↓↓↓

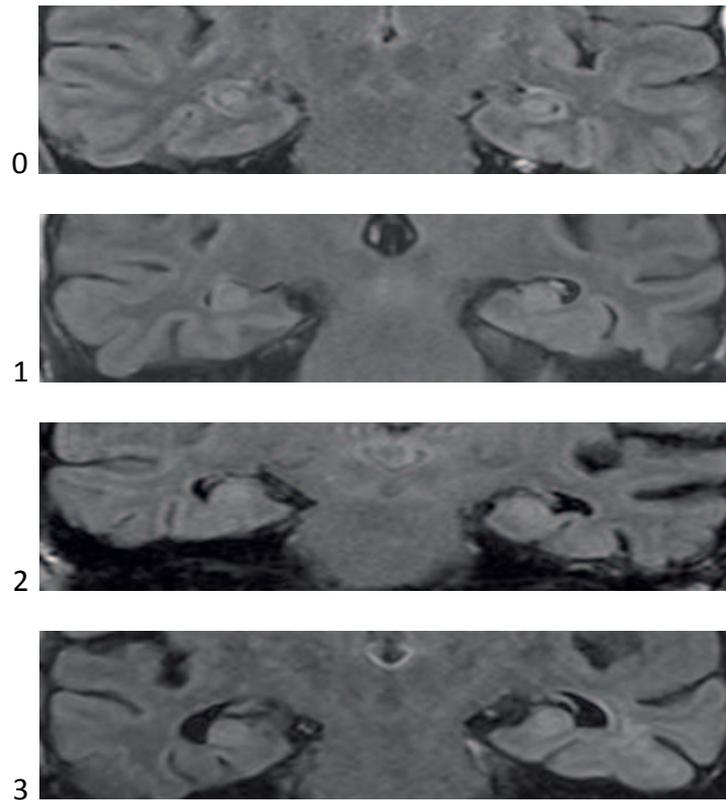


Abbildung 4: Beispiele zu Hippocampusatrophie Grad 0-3 nach Scheltens aus dem Patientenkollektiv

2.4.2.2. Klassifikation nach Fazekas

Die Klassifikation nach Fazekas teilt WMH in periventrikuläre und subkortikale Läsionen ein und unterteilt diese jeweils in 4 Stadien (0-3)(Tab. 8). Sie wurde von Fazekas 1993 [34] mittels einer Studie an 11 Patienten, welche vor ihrem Tod einen MRT-Scan erhielten entwickelt. Nach dem Tod wurden die Veränderungen histopathologisch verifiziert. Seither hat sich diese Klassifikation innerhalb der Forschung etabliert und wird häufig verwendet. Zur Auswertung wurden idealerweise transversale Schnittebenen in T2-Sequenz verwendet. Alternativ wurde auf FLAIR-Sequenzen zurückgegriffen. Abb. 5 gibt Beispiele aus dieser Arbeit für verschiedene WMH-Grade. Es wurde eine Dichotomisierung durchgeführt, welche Grad 1-2 als milde und Grad 3 als schwere WMH definiert und jeweils den höchsten Punktwert periventrikulär bzw. subkortikal berücksichtigt.

Tabelle 8: WMH-Grade nach Fazekas. WMH=White Matter Hyperintensities

	Stadium	Ausprägung der WMH
periventrikulär		
	0	Normal/keine Veränderungen
	1	Feine Linien um Ventrikel und/oder Kappen
	2	Feine Halos
	3	Irregulär
subkortikal		
	0	Normal/keine Veränderungen
	1	Punktförmig
	2	Verbindend
	3	Konfluierend

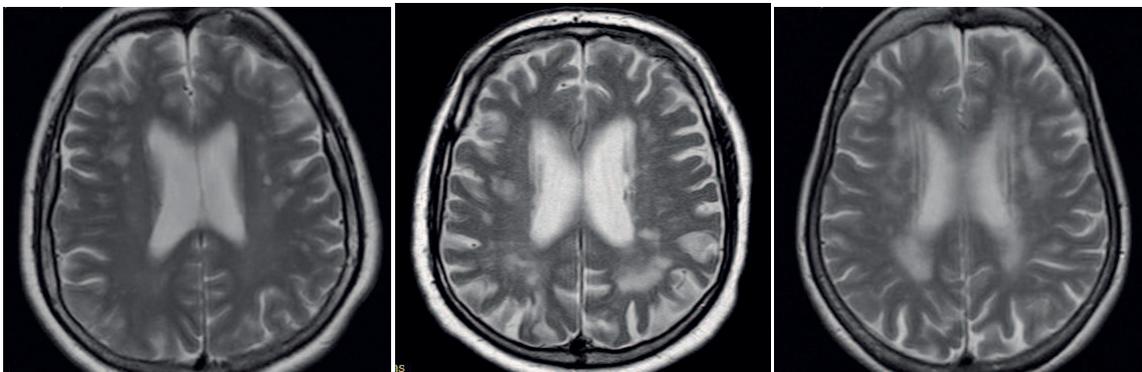


Abbildung 5: Beispiel zu WMH in unterschiedlichen Graden. Links punktförmige Veränderungen subkortikal sowie kleinen Kappen periventrikulär; Mitte: Verbindende WMH subkortikal und Halo periventrikulär. Rechts: Verbindung von beginnend konfluierenden Läsionen subkortikal und irregulären Veränderungen periventrikulär.

2.4.2.3. Klassifikation nach Fukuda

Zum Vergleich wurde die Klassifikation nach Fukuda als weitere Skala für die visuelle Beurteilung von WMH verwendet. Sie unterteilt nicht zwischen periventrikulär und subkortikal. In 5 Stadien werden nur die periventrikulären WMH (PVH) bewertet (Tab. 9). Sie wurde von Fukuda 1995[38] für eine Studie entwickelt, welche Unterschiede im MRT zwischen behandelten und unbehandelten an Hypertonus leidenden Patienten verglich. Für statistische Zwecke wurde eine Dichotomisierung vorgenommen, welche die PVH-Grade 0-2 als milde und die Grade 3-4 als schwere Veränderungen definiert. Optimal für die Auswertung waren hier ebenfalls axiale T2-Sequenzen. Da eine WMH Grad 4 bei keinem der Patienten vorlag wurde sie in den Graphiken weggelassen.

Tabelle 9: PVH-Grade nach Fukuda. PVH=Periventricular Hyperintensities

Stadium	Ausprägung der PVH
0	keine
1	nur Kappen am Vorderhorn des Seitenventrikels auf Höhe der Basalganglien
2	Dünne Linie, feiner Halo oder irreguläre PVH in der inneren Hälfte der weißen Substanz
3	PVH reicht bis in äußere Hälfte der weißen Substanz
4	PVH bedeckt komplett die weiße Substanz

2.5. Statistische Verfahren

2.5.1. Softwarepaket

Für die statistischen Berechnungen sowie die Erstellung von Graphiken wurden in dieser Arbeit das Programm IBM SPSS Statistics in der Version 20 verwendet. Die Lizenzen wurden über die Universität Ulm bezogen (Netzwerkversion).

Zur Erstellung von Tabellen wurde Microsoft Office Excell in der Version von 2007 verwendet.

2.5.2. Deskriptive Auswertungen

Zur deskriptiven Auswertung wurden Mittelwerte mit Standardabweichung, Median mit Minimum und Maximum berechnet. Zudem wurden einzelne Werte ausgezählt, welche außerhalb des jeweiligen Referenzbereiches (Laborwerte, Liquorwerte) lagen. Zur anschaulichen Darstellung wurden Tabellen (Erstellung mit Excel) und Graphiken (Erstellung mit SPSS) erstellt.

2.5.3. Rangkorrelationskoeffizient nach Spearman

Zur Berechnung von Zusammenhängen zwischen Variablen wurde der Rangkorrelationskoeffizient nach Spearman (Spearman-Roh= r_s), ein nicht-parametrischer Test, verwendet. Er setzt keine Normalverteilung voraus und kann auch bei ordinal skalierten Variablen angewendet werden. Als eindeutiger Zusammenhang wurde ein $r_s > 0,5$ bzw. $-0,5$ gewertet.

2.5.4. Vierfeldertafel

Die Vierfeldertafel wurde zur anschaulichen Darstellung der Testergebnisse im Rahmen der MRT-Auswertung verwendet (Tab. 10). Mit ihrer Hilfe konnten die Gütekriterien Sensitivität und Spezifität berechnet werden (Sensitivität= $A/A+C$; Spezifität= $D/B+D$).

Tabelle 10: Vierfeldertafel

	krank	nicht krank
Testergebnis positiv	A richtig positiv	B falsch positiv
Testergebnis negativ	C falsch negativ	D richtig negativ

3. Ergebnisse

3.1. Patientenkollektiv

Das Patientenkollektiv umfasste 81 Frauen (51,3%) und 77 (48,7%) Männer.

Das durchschnittliche Alter lag bei $69,28 \pm 11,75$ Jahren mit einem Median von 69 Jahren bei einem Maximum von 96 und einem Minimum von 32 Jahren. Der Altersmedian der Frauen lag bei 72 Jahren und der der Männer bei 69 Jahren. Die Verteilung stellte sich wie in Abb. 6 gezeigt dar.

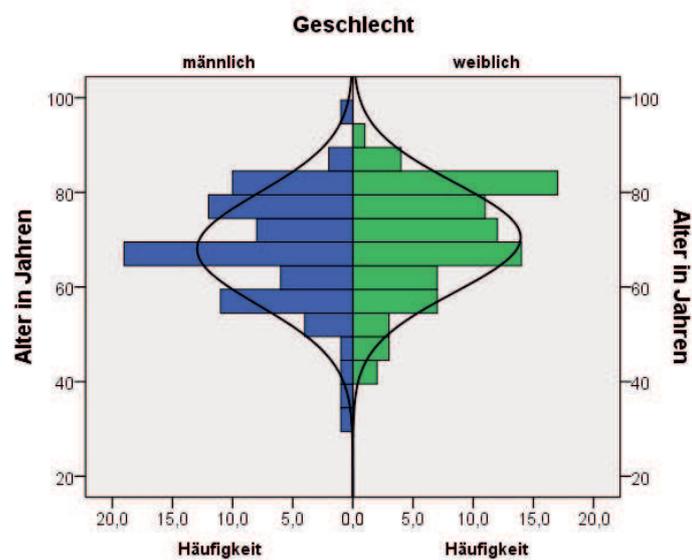


Abbildung 6 Altersverteilung bei männlichem und weiblichem Geschlecht des untersuchten Patientenkollektivs der Gedächtnisambulanz des Universitätsklinikums Ulm, Juli 2008 bis Juni 2009

3.2. Diagnostik

In Abb. 7 sind prozentuale Anteile der gestellten Diagnosen dargestellt. Mit einer Anzahl von 50 (31,6%) ist die AD die häufigste Diagnose. Eine MCI wurde in 40 (25,3%), eine VD in 8 (5,1%), eine Mischdemenz in 8 (5,1%), eine FTD in 3 (1,9%), eine Depression in 16 (10,13%) und Subjektive Gedächtnisstörungen in 20 (12,7%) Fällen diagnostiziert. In 13 (8,2%) Fällen wurden andere Diagnosen gestellt, welche in Tab. 11 aufgeschlüsselt sind. Insgesamt wurde bei 76 Patienten (48,1%) eine Demenz diagnostiziert.

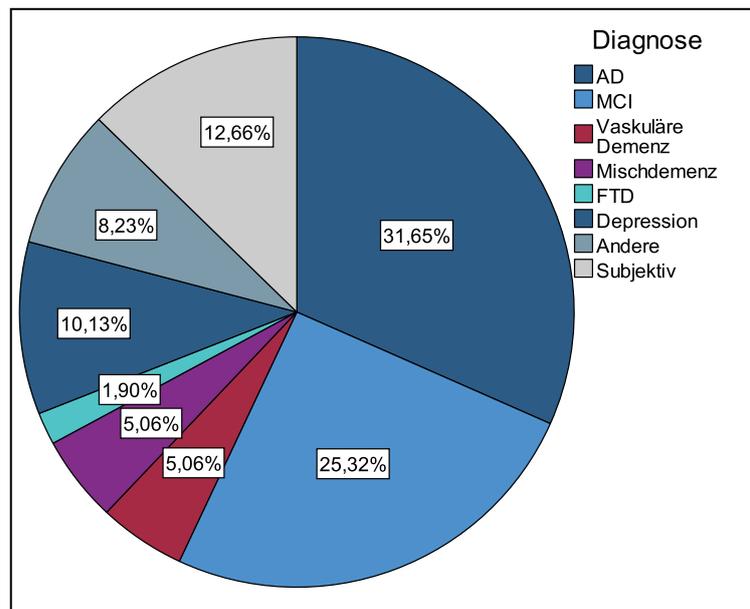


Abbildung 7: Prozentuale Anteile gestellter Diagnosen bei Patienten der Gedächtnisambulanz des Universitätsklinikums Ulm, Juli 2008 bis Juni 2009. N=158. AD=Alzheimer Demenz, MCI=Mild Cognitiv Impairment, FTD=Fronttemporale Demenz, Subjektiv=Subjektive Gedächtnisstörungen

Tabelle 11: Häufigkeiten anderer Diagnosen bei Patienten der Gedächtnisambulanz des Universitätsklinikums Ulm, Juli 2008 bis Juni 2009. N=158.

Diagnose	N
Parkinson	3
Kongenitale geistige Retardierung	1
Komplex fokale Anfälle	1
Hyperparathyreodismus	1
Meningeom	1
Schizophrenie	1
Schädel-Hirn-Trauma	1
Posttraumatische Belastungsstörung	1
Akute Belastungsreaktion	1
Chronisch entzündlich	1
V.a. Wernicke-Korsakow	1

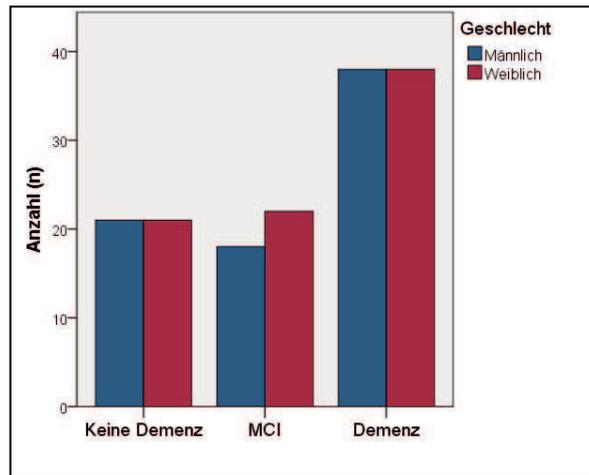


Abbildung 8: Häufigkeiten von männlichen und weiblichen Patienten ohne Demenz (Depression, Subjektive Gedächtnisstörung und anderen Diagnosen), mit MCI und mit Demenz (AD, VD, Mischdemenz und FTD), Gedächtnisambulanz des Universitätsklinikums Ulm, Juli 2008 bis Juni 2009. N=158. AD=Alzheimer Demenz, VD=Vaskuläre Demenz, MCI=Mild Cognitiv Impairment, FTD=Fronttemporale Demenz, Subjektiv=Subjektive Gedächtnisstörungen

Bei allen Diagnosen konnte ein Peak des Patientenalters bei Ende 60 Jahren beobachtet werden. Ein zweiter Peak bei ca. 80 Jahren lässt sich jedoch nur bei AD, MCI, VD, Mischdemenz und anderen Diagnosen darstellen und nicht bei Depression oder subjektiven Gedächtnisstörungen, welche auch das niedrigste Durchschnittsalter aufweisen (Abb. 9).

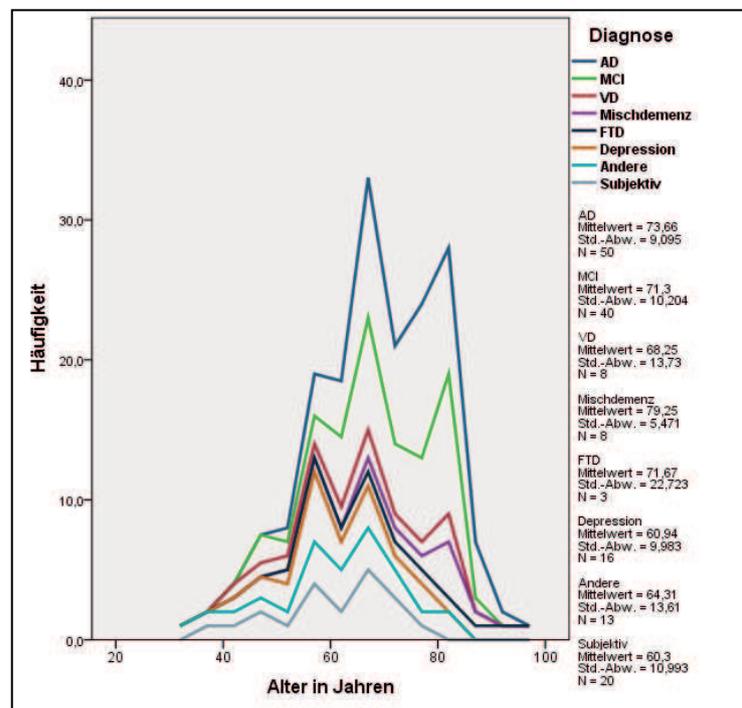


Abbildung 9: Häufigkeiten von den einzelnen Diagnosen bei unterschiedlichem Alter der Patienten, Gedächtnisambulanz des Universitätsklinikums, Juli 2008 bis Juni 2009. N=158. AD=Alzheimer Demenz, MCI=Mild Cognitiv Impairment, VD=Vaskuläre Demenz, FTD=Fronttemporale Demenz, Subjektiv=Subjektive Gedächtnisstörungen

3.2.1. Anamnese

3.2.1.1. Symptome

Am häufigsten wurden von den Patienten die Symptome örtliche und zeitliche Orientierungsstörungen (31,6% und 23,4% der Patienten) sowie Wortfindungsstörungen (41,1% der Patienten) angegeben. Die Angabe von zeitlichen und örtlichen Orientierungsstörungen, sowie Apraxie und sozialem Rückzug war bei Patienten, bei denen später eine Demenz diagnostiziert wurde deutlich häufiger, während Depression und Konzentrationsstörungen öfter von den übrigen Patienten genannt wurden (Abb. 10).

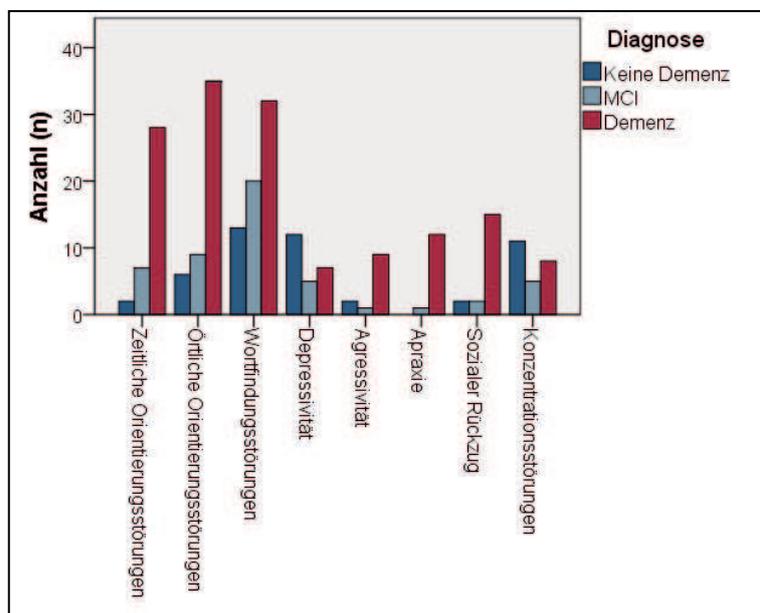


Abbildung 10: Häufigkeitsverteilung von Symptomen bei Patienten ohne Demenz (Depression, Subjektive Gedächtnisstörungen oder andere Diagnosen), MCI und mit Demenz (AD, VD, Mischdemenz oder FTD), Gedächtnisambulanz des Universitätsklinikums Ulm, Juli 2008 bis Juni 2009. MCI= Mild Cognitive Impairment, AD=Alzheimer Demenz, VD=Vaskuläre Demenz, FTD=Frontotemporale Demenz.

3.2.1.2. Erkrankungsdauer

Im Durchschnitt geben die Patienten bei der Erstvorstellung eine subjektive Erkrankungsdauer (Disease Duration) von 2 Jahren an. In Abb. 11 kann ein Peak bei 1 und 2 Jahren sowie ein kleinerer bei 5 Jahren dargestellt werden. Patienten mit subjektiven Gedächtnisstörungen geben die längste subjektive Erkrankungsdauer an, Patienten mit einer VD die kürzeste (Abb. 12).

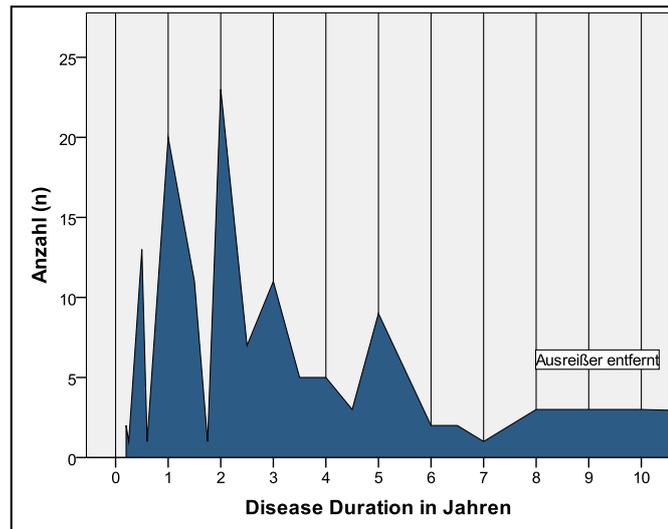


Abbildung 11: Subjektive Erkrankungsdauer (Disease Duration) der Patienten bei Erstvorstellung in der Gedächtnisambulanz des Universitätsklinikums Ulm, Juli 2008 bis Juni 2009. N=124. Ein Patient mit einer Erkrankungsdauer von 33 Jahren (Diagnose: kongenitale geistige Retardierung) wurde zur besseren Übersicht entfernt.

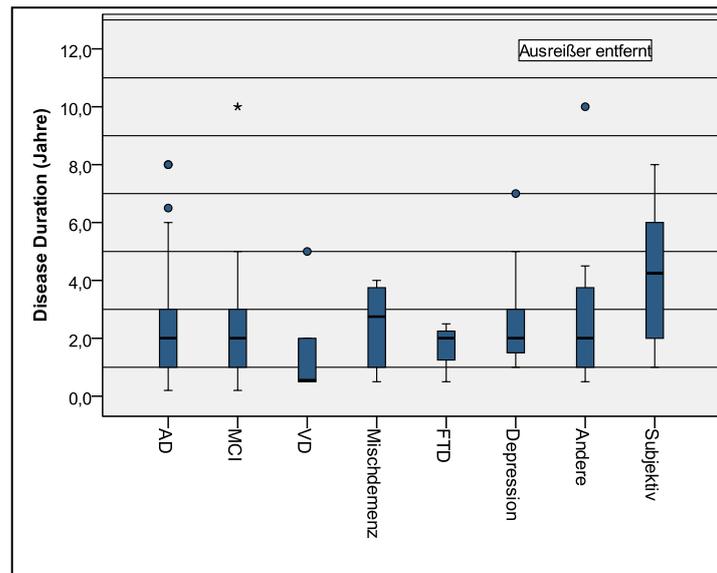


Abbildung 12: Boxplotdarstellung der subjektiven Erkrankungsdauer (Disease Duration) der Patienten der Gedächtnisambulanz des Universitätsklinikums Ulm bei den unterschiedlichen Diagnosen, Juli 2008 bis Juni 2009. N=124. Die Kreise stellen die Ausreißer dar. Ein Patient mit einer Erkrankungsdauer von 33 (Diagnose kongenitale geistige Retardierung) wurde zur besseren Übersicht aus dem Diagramm entfernt. AD= Alzheimer Demenz, MCI= Mild Cognitive Impairment, VD=Vaskuläre Demenz, FTD=Frontotemporale Demenz, Subjektiv=Subjektive Gedächtnisstörungen

3.2.1.3. Familienanamnese

Bei 136 Patienten (86,1%) lagen Angaben zur Familienanamnese bezüglich Demenz vor. Bei 48 dieser Patienten (35,3%) ist eine positive Familienanamnese bekannt, 88 Patienten

(64,7%) haben eine negative Familienanamnese. In dieser Kohorte gaben 15 der 50 Patienten mit einer AD eine positive Familienanamnese (mind. ein Verwandter mit Demenz) an. Bei Patienten mit positiver Familienanamnese ist der Anteil der Patienten mit Demenz (45,8%) geringer als bei negativer Familienanamnese (54,5%) (Abb. 13).

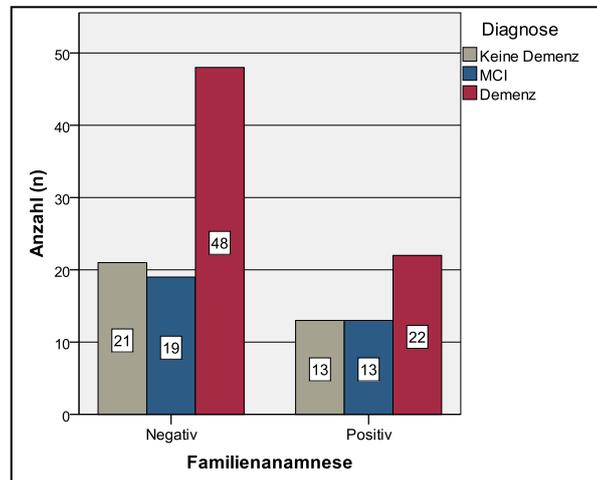


Abbildung 13: Häufigkeiten von Patienten ohne Demenz (Depression, Subjektive Gedächtnisstörungen oder andere Diagnosen), MCI und mit Demenz (AD, VD, Mischdemenz oder FTD) bei negativer und positiver Familienanamnese für Demenzen, Gedächtnisambulanz des Universitätsklinikums Ulm, Juli 2008 bis Juni 2009. N= 136. MCI= Mild Cognitive Impairment, AD=Alzheimer Demenz, VD=Vaskuläre Demenz, FTD=Frontotemporale Demenz.

3.2.2. Klinische Untersuchung

Bei 108 Patienten (68,4%) wurde eine neurologische Untersuchung dokumentiert, ein psychopathologischer Befund bei 107 Patienten (67,7%) und eine internistische Untersuchung bei 15 Patienten (9,5%) (Abb.14).

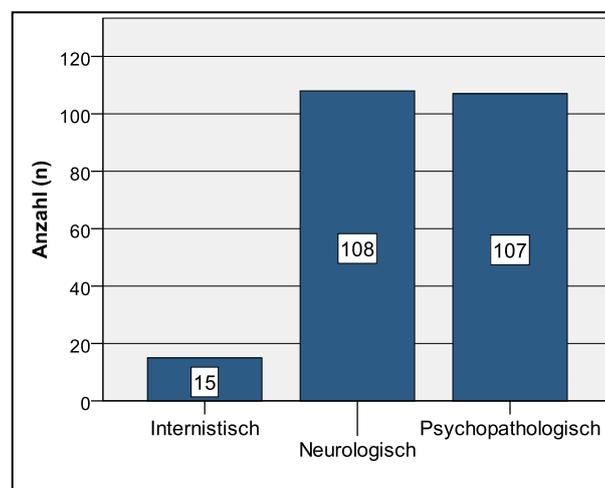


Abbildung 14: Häufigkeiten dokumentierter klinischer Untersuchungen bei Patienten der Gedächtnisambulanz des Universitätsklinikums Ulm, Juli 2008 bis Juni 2009. N=158.

3.2.3. Neuropsychologische Untersuchung

Insgesamt wurde bei 154 Patienten eine NPU in der Gedächtnisambulanz durchgeführt. Bei den Restlichen war in einem Fall bereits eine aktuelle auswärtige NPU vorhanden, in 2 Fällen war die Untersuchung aufgrund der Symptomatik nicht möglich und in einem Fall wurde aufgrund mangelnder Indikation auf eine NPU verzichtet.

In Abb. 15 ist dargestellt, wie oft die unterschiedlichen Tests durchgeführt wurden. Am häufigsten wurden der MMSE (96,2% der Fälle), der Buschke Memory Impairment Screen (94,3% der Fälle), der Boston Naming Test (93,0% der Fälle) und das Buchstabieren (93,0% der Fälle) durchgeführt. Selten wurden der GDS (18,4% der Fälle) und die Blockspanne (44,3% der Fälle) durchgeführt. Ein Wortschatztest, der für die Interpretation der Testergebnisse eine wichtige Rolle spielt wurde in 80,4% der Fälle durchgeführt.

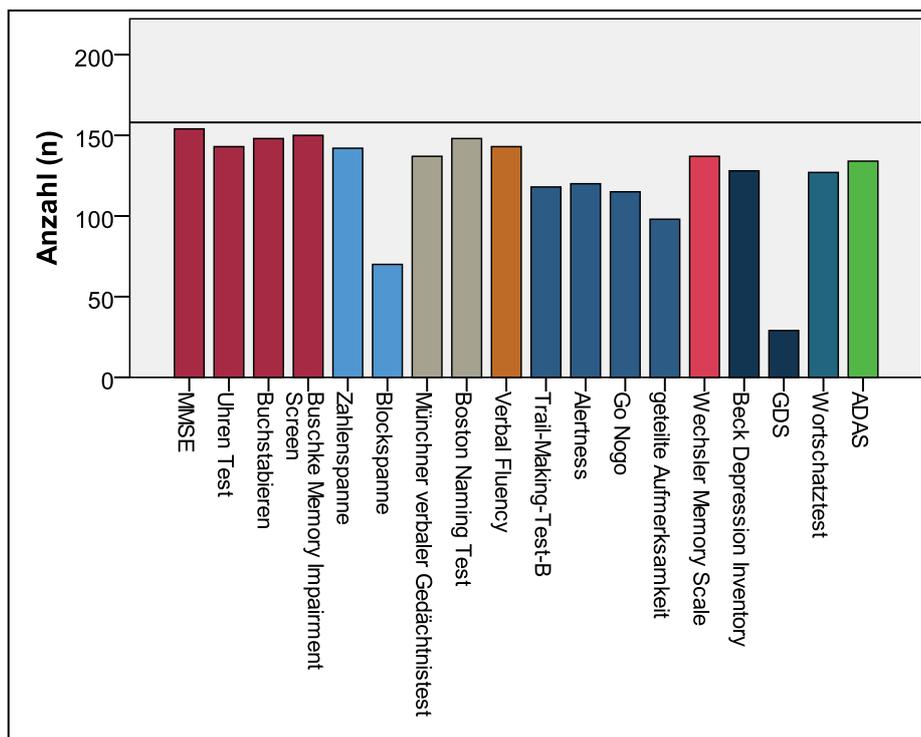


Abbildung 15: Häufigkeiten von neuropsychologischen Tests, die bei Patienten der Gedächtnisambulanz des Universitätsklinikums Ulm im Zeitraum von Juli 2008 bis Juni 2009 durchgeführt wurden. N=158. Die schwarze waagerechte Linie zeigt die Gesamtzahl der untersuchten Patienten (N=158) an. Dunkelrot: Screeningtests, Hellblau: Kurzzeitgedächtnistests, Grau: Langzeitgedächtnistests, Orange: Sprachstörungstest, Mittelblau: Aufmerksamkeits- und Konzentrationstests, Hellrot: Exekutivfunktionstest, Dunkelblau: Tests zur Psychomotorischen Funktion und Persönlichkeitsveränderung, Türkis: Intelligenztest, Grün: Testreihe zur Überprüfung unterschiedlicher Funktionen; MMSE=Mini Mental State Examination, GDS=Geriatric Depression Scale, ADAS=Alzheimer's Disease Assessment Scale.

3.2.3.1. Minimental Status Examination (MMSE)

Der MMSE ist der am häufigsten durchgeführte Test in der Gedächtnisambulanz. Im Durchschnitt wurden $23,8 \pm 6,028$ Punkte erreicht, bei einem Median von 26 Punkten, einem Minimum von 6 und einem Maximum von 30 Punkten. Am häufigsten (44,5%) wurden bei der Erstvorstellung normale Ergebnisse (30 bis 27 Punkte) erreicht (Abb. 16).

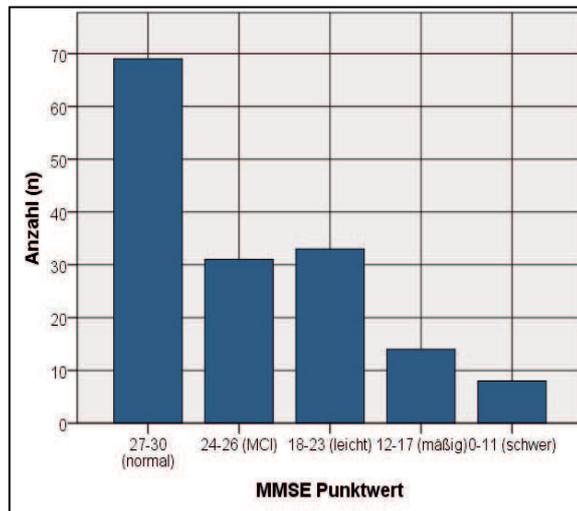


Abbildung 16: Verteilung der MMSE-Punktwerte bei Erstvorstellung der Patienten in der Gedächtnisambulanz des Universitätsklinikums Ulm, Juli 2008 bis Juni 2009. N=155. 27-30 Punkte=normales Ergebnis, 24-26 Punkte=fragliche MCI (=Mild Cognitive Impairment), 18-23 Punkte=leichte Demenz, 12-17 Punkte=mäßige Demenz, 0-11 Punkte=schwere Demenz. MMSE=Minimental Status Examination

Während normale Ergebnisse bei Patienten aller Altersklassen zu finden waren, lagen Werte die einer schweren Demenz entsprechen hauptsächlich bei Älteren vor. Ein eindeutiger Zusammenhang mit dem Alter lag nicht vor (Abb. 17).

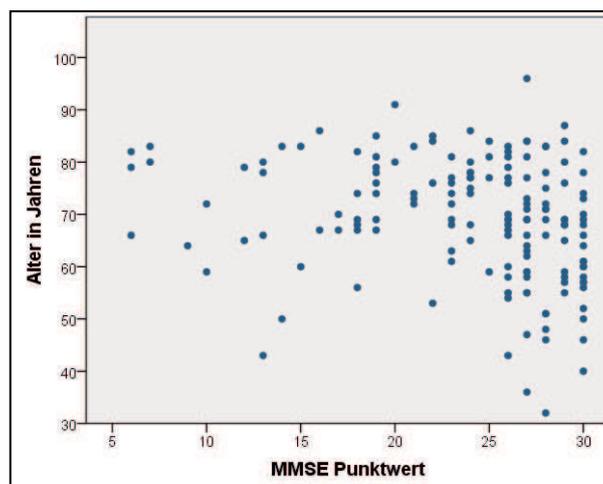


Abbildung 17: Zusammenhang des Patientenalters mit MMSE-Punktwerten, Gedächtnisambulanz des Universitätsklinikums Ulm, Juli 2008 bis Juni 2009; N=155. $r_s = -0,304$; MMSE=Minimental Status Examination.

Nach dem MMSE präsentierten sich 67,4% der AD-Patienten mit einer leichten Demenz (zwischen 24 und 18 Punkten), 20,4% mit einer mäßigen (zwischen 17 und 12 Punkten) und 12,2% mit einer schweren Demenz (unter 11 Punkten). Abb. 18 zeigt, dass Patienten bei denen eine Demenz diagnostiziert wurde nach dem MMSE meist eine leichte Demenzform aufwiesen. Der Median lag bei Patienten mit der Diagnose Demenz bei 20,5 (6;28), mit MCI bei 27 (18;30) und bei Patienten ohne Demenz (Subjektive Gedächtnisstörungen, Depression) bei 29 (24;30) Punkten.

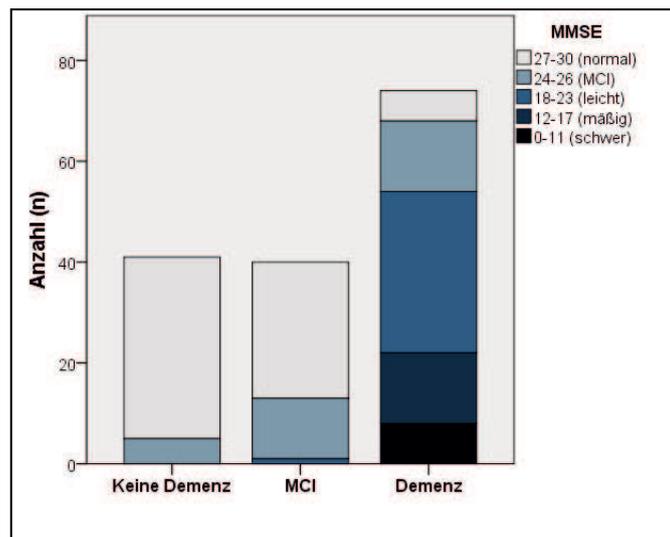


Abbildung 18: Häufigkeiten der MMSE-Punktwerte bei Erstvorstellung (Unterteilt in Untergruppen) der Patienten in der Gedächtnisambulanz des Universitätsklinikums Ulm bei den unterschiedlichen Diagnosegruppen, Juli 2008 bis Juni 2009. N=155. MCI= Mild Cognitive Impairment.

3.2.3.2. Alzheimer's Disease Assessment Scale (ADAS-cog)

Bei 132 (83,5%) Patienten wurde ein ADAS durchgeführt. Durchschnittlich erreichten die Patienten $16,7 \pm 11,007$ Punkte im ADAS, bei einem Median von 13 Punkten, einem Minimum von 0 und einem Maximum von 51 Punkten. Die meisten Patienten zeigten also gering auffällige Werte, da ein Wert über 10-12 als auffällig gilt.

Es fand sich kein eindeutiger Zusammenhang mit dem Alter, tendenziell zeigten Patienten höheren Alters schlechtere Ergebnisse (Abb. 19). Wie in Abb. 20 ersichtlich, zeigte sich für die verschiedenen Patientengruppen eine ähnliche Verteilung der Punktwerte im ADAS wie bei dem MMSE mit den höchsten, d.h. schlechtesten durchschnittlichen Werten bei Patienten mit einer AD oder einer Mischdemenz.

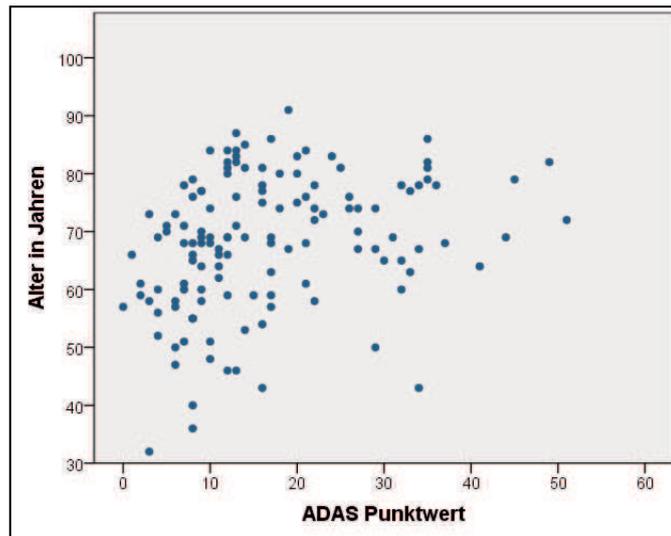


Abbildung 19: Zusammenhang des Patientenalters mit ADAS Punktwerten, Gedächtnisambulanz des Universitätsklinikums Ulm, Juli 2008 bis Juni 2009; N=132. $r_s=0,371$; ADAS=Alzheimer's Disease Assessment Scale

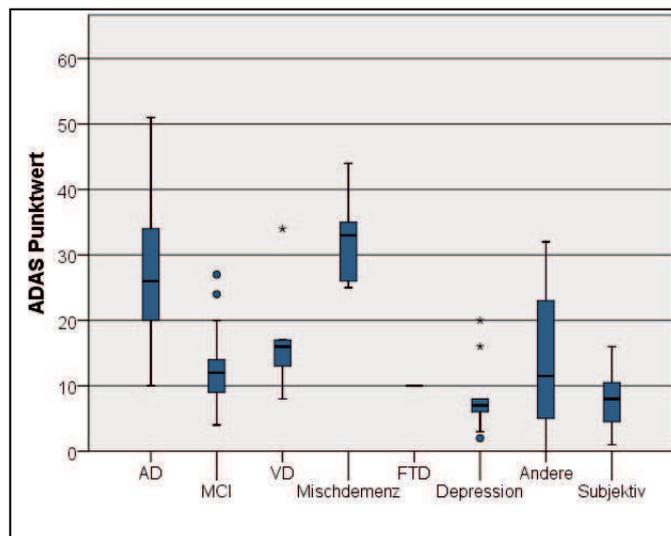


Abbildung 20: Boxplotdarstellung der ADAS-Punktwerte bei Erstvorstellung der Patienten in der Gedächtnisambulanz des Universitätsklinikums Ulm bei den unterschiedlichen Diagnosen, Juli 2008 bis Juni 2009. N=132. Die Kreise stellen Ausreißer dar; ADAS=Alzheimer's Disease Assessment Scale, AD= Alzheimer Demenz, MCI= Mild Cognitive Impairment, VD=Vaskuläre Demenz, FTD=Frontotemporale Demenz, Subjektiv=Subjektive Gedächtnisstörungen

ADAS und MMSE korrelieren signifikant miteinander und geben gemeinsam einen guten Hinweis darauf ob es sich bei dem Patienten um eine Demenz handeln könnte. Patienten ohne Demenz haben bei der Erstvorstellung im MMSE im Durchschnitt 28 Punkte und im ADAS 9 Punkte. Patienten mit Demenz haben durchschnittlich 21 Punkte im MMSE und 22,5 Punkte im ADAS (Abb. 21).

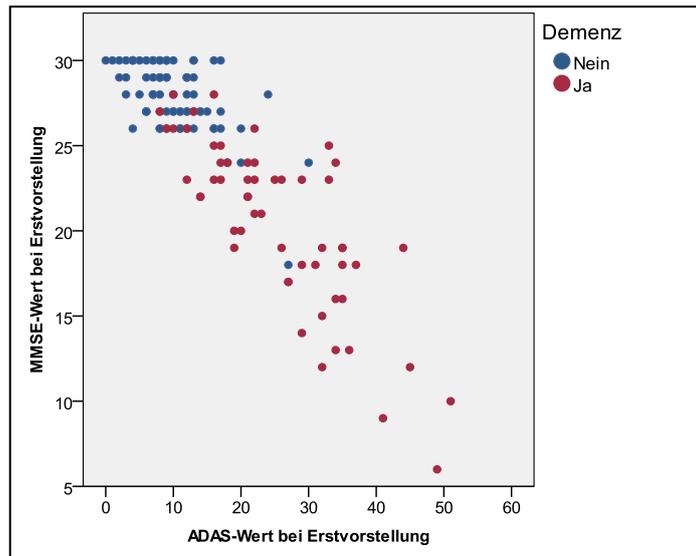


Abbildung 21: Assoziation MMSE-Punktwerte mit ADAS-Punktwerten bei Erstvorstellung der Patienten in der Gedächtnisambulanz des Universitätsklinikums Ulm, Juli 2008 bis Juni 2009; N=132. $r_s = -0,823$. MMSE=Minimal Status Examination, ADAS=Alzheimer's Disease Assessment Scale.

3.2.4. Zerebrale Bildgebung

In der Gedächtnisambulanz wurden 45 MRT, 3 CT und 9 PET des Kopfes veranlasst. Viele Patienten brachten bereits Aufnahmen zur Erstvorstellung in die Gedächtnisambulanz mit, so dass insgesamt bei 144 Patienten (91,1%) Aufnahmen zur Beurteilung zur Verfügung standen. In Abb. 22 sind Häufigkeiten der insgesamt zur Verfügung stehenden CT, MRT und PET dargestellt. Einige Patienten hatten mehrere Bildgebungen unterschiedlicher Modalitäten erhalten. Die radiologischen Aufnahmen wurden in unterschiedlichen ambulanten Praxen und z.T. auch in Kliniken, beispielsweise bei einem stationären Aufenthalt aus einem anderen Grund, durchgeführt.

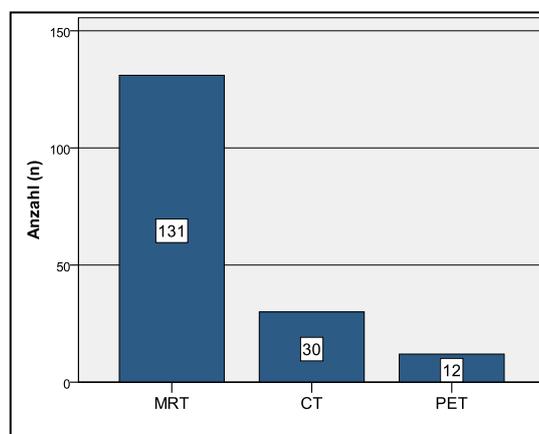


Abbildung 22: Häufigkeiten vorhandener zerebraler Bildgebung bei Patienten der Gedächtnisambulanz des Universitätsklinikums Ulm, Juli 2008 bis Juni 2009; MRT=Magnet-Resonanz-Tomographie, CT=Computertomographie, PET=Positronen-Emissions-Tomographie.

3.2.5. Labor

Tab. 12 gibt Häufigkeiten erhobener laborchemischer Parameter wieder. Die farbliche Markierung unterteilt in Parameter, die in den Leitlinien empfohlen werden, andere häufig erhobene Routineparameter und nur in wenigen Fällen abgenommene Parameter. Insgesamt wurden bei 154 Patienten alle empfohlenen Parameter in der Gedächtnisambulanz bestimmt. In drei Fällen lagen bereits aktuelle, auswärtige Werte bei der Erstvorstellung vor, in zwei weiteren Fällen wurden auswärtige Werte noch ergänzt und in einem Fall wurde kein Labor abgenommen.

Tabelle 12: Häufigkeiten laborchemischer Parameter bei Erstvorstellung in der Gedächtnisambulanz des Universitätsklinikums Ulm, Juli 2008 bis Juni 2009. Rot= in den Leitlinien empfohlene Parameter, Schwarz=häufig erhobene Parameter, grau=in Einzelfällen erhobene Parameter. MCV=mittleres korpuskuläres Volumen, MCH=mittlerer korpuskulärer Hämoglobingehalt, MCHC=Mittlerer korpuskuläre Hämoglobinkonzentration, MTV=Mittleres Thrombocytovolumen, GGT=Gamma-Glutamyltransferase, AST=Aspartat Aminotransferase, ALT=Alanin Aminotransferase, AP=Alkalische Phosphatase, HDL=High Density Lipoprotein Cholesterin, LDL=Low Density Lipoprotein Cholesterin, lösl.Transf.Rez=löslicher Transferrin Rezeptor, Holo-Tc=Holo-Transcobalamin, MMA=Methylmalonsäure, TK=Transketolase, TPP-Eff.=Thiaminpyrophosphat-Effekt, INR=International Normalized Ratio, PTT=Partielle Thromboplastinzeit, TSH=Thyreoidea-stimulierendes Hormon, ft4=freies Thyroxin, T3=Trijodthyronin, CRP=C-reaktives Protein, HbA1c=Glykosyliertes Hämoglobin, ApoE=Apolipoprotein E

Blutbild	N	Blutfettwerte	N	Nierenwerte	N	Hormone	N
Leukocyten	154	Cholesterin	152	Kreatinin	153	Oestradiol	83
Erythrocyten	154	Triglyceride	30	Harnstoff	152	Testosteron	96
Hämoglobin	154	HDL	23	Harnsäure	19	Cortisol	148
Hämatokrit	154	LDL	29				
MCV	154			Vitamine	N	Schilddrüse	N
MCH	154	Elektrolyte	N	Vitamin B12	153	TSH	151
MCHC	154	Natrium	153	Vitamin B1	95	FT4	36
Thrombocyten	154	Kalium	152	Vitamin B6	98	Gesamt T3	20
MTV	152	Calcium	152	Folsäure	150		
		Magnesium	34	Holo-Tc	22	Weitere	N
Leberwerte	N			MMA	22	CRP	154
GGT	152	Eisenwerte	N	TK (mit TPP-Eff.)	6 (5)	Homocystein	153
AST	152	Eisen	35			HbA1c	152
ALT	153	Eisensättigung	57	Gerinnung	N	Zink	54
AP	15	Transferrin	37	Quick	6	Kupfer	14
Bilirubin	6	Ferritin	54	INR	4	ApoE	154
		Lös.Transf.Rez	43	PTT	12	Albumin	8
				Thrombinzeit	5	Protein	15

3.2.5.1. Deskriptive Statistiken

Tab. 13 zeigt deskriptive Statistiken aller empfohlener Parameter sowie des Homocysteins, der Folsäure und des totalen Cholesterins. Mit Ausnahme des Cholesterins, liegen alle Mediane innerhalb des Referenzbereiches.

Tabelle 13: Statistiken in den Leitlinien empfohlener Laborparameter und des Homocysteins, der Folsäure und des Cholesterins; Patienten der Gedächtnisambulanz des Universitätsklinikums Ulm, Juli 2008 bis Juni 2009; N=158. MCV=mittleres korpuskuläres Volumen, MCH=mittlerer korpuskulärer Hämoglobingehalt, MCHC=Mittlerer korpuskuläre Hämoglobinkonzentration, HbA1c=Glykosyliertes Hämoglobin, AST=Aspartat Aminotransferase, Gamma GT=Gamma-Glutamyltransferase, CRP=C-reaktives Protein, TSH=Thyreoidea-stimulierendes Hormon, SD=Standartabweichung, W=weiblich, M=männlich.

Parameter	Einheit	Mittelwert±SD	Median (Min;Max)	Fehlende Werte	Normbereich
Leukocyten	Giga/l	6,86±1,76	6,5 (3,6;12,9)	4	4,4-11,3
Erythrocyten	Tera/l	W 4,56±0,5 M 4,86±0,59	W 4,5 (3,4;6,2) M 4,9 (3,2;7,1)	4	W 4,5-5,1 M 4,5-5,9
Hämoglobin	g/dl	W 13,5±1,41 M 14,7±1,47	W 13,5 (9,5;19,1) M 14,8 (9,0;17,9)	4	W 12,3-15,3 M 14-17,4
Hämatokrit	l/l	W 0,4±0,04 M 0,43±0,04	W 0,41 (0,31;0,55) M 0,43 (0,29;0,52)	4	W 0,36-0,45 M 0,42-0,5
MCV	fl	88,47±5,31	88,95 (66,0;102,7)	4	80,0-96,0
MCH	pg	30,07±2,23	30,4 (19,5;35,8)	4	27,5-33,2
MCHC	g/dl	34,00±1,20	34,05 (27,9;36,9)	4	33,4-35,5
Thrombocyten	Giga/l	259,77±96,66	243,5 (47;1003)	4	150-450
Natrium	mmol/l	139,20±3,23	140 (124;150)	5	135-145
Kalium	mmol/l	4,15±0,40	4,1 (2,8;5,6)	6	3,4-4,6
Calcium	mmol/l	2,31±0,12	2,31 (1,67;2,72)	6	2,10-2,60
Vitamin B12	pmol/l	357,00±237,45	297,0 (3;1469)	5	141-489
HbA1c	%	5,96±0,76	5,8 (4,7;12,0)	6	4,0-6,0
Kreatinin	µmol/l	W 83,35±31,29 M 100,35±50,12	W 77,5 (56;324) M 91 (59;494)	5	W 58-96 M 72-127
Harnstoff	mmol/l	5,943±2,11	5,45 (2,0;17,3)	6	2,8-7,2
AST	U/l	W 23,91±9,01 M 28,16±21,57	W 21 (10;59) M 23 (8;177)	6	W <33 M <44
Gamma GT	U/l	W 37,13±96,91 M 56,2±140,50	W 15,5 (3;831) M 20,5 (1;980)	6	W <35 M <55
CRP	mg/l	4,29±5,49	2,3 (0,5;30,6)	4	<5,0
TSH	mIU/l	1,49±1,45	1,19 (0,015;9,830)	7	0,44-3,77
Homocystein	µmol/l	13,28±6,43	11,9 (2,0;50,0)	5	5,0-12,0
Folsäure	nmol/l	24,01±9,36	21,95 (9,3;45,4)	8	7,0-39,7
Cholesterin	mmol/l	5,522±1,10	5,6 (2,9;8,8)	6	<5,2

3.2.5.2. Pathologische Befunde

Eine wichtige Frage ist, wie häufig die abgenommenen Parameter außerhalb des Referenzbereiches (=pathologische Werte) liegen. Dies wird in Tab. 14 für die häufig erhobenen Parameter dargestellt. Es wurde eine Unterteilung in 5 Gruppen mit steigender Anzahl pathologischer Werte vorgenommen. Zwischen erhöhten bzw. erniedrigten Werten wurde dabei nicht unterschieden. Eingeschränkte Beurteilbarkeit liegt bei der Auswertung von Parametern mit altersabhängigen Normwerten vor (wie z.B. dem Kreatinin und den Geschlechtshormonen), da der Referenzbereich für höheres Alter bzw. postmenopausale Frauen verwendet wurde und im Einzelfall nicht an das Alter angepasst wurde.

Tabelle 14: Häufigkeiten und prozentualer Anteil an pathologischen Werten unter den häufig untersuchten Laborparametern; Patienten der Gedächtnisambulanz des Universitätsklinikums Ulm, Juli 2008 bis Juni 2009. N=158. Referenzwerte der klinischen Chemie der Universität Ulm (Stand vor 5.10.2010). Npath=Anzahl an pathologischen Werten, %=Prozentualer Anteil pathologischer Werte an erhobenen Werten. MCV=mittleres korpuskuläres Volumen, MCH=mittlerer korpuskulärer Hämoglobingehalt, MCHC=Mittlerer korpuskuläre Hämoglobinkonzentration, MTV=Mittleres Thrombocytovolumen, GGT=Gamma-Glutamyltransferase, AST=Aspartat Aminotransferase, ALT=Alanin Aminotransferase, TSH=Thyreoidea-stimulierendes Hormon, CRP=C-reaktives Protein, HbA1c=Glykosyliertes Hämoglobin.

	Parameter	Npath	N	%	Parameter	Npath	N	%
Npath 1-10								
	Calcium	2	152	1,3%	Leukocyten	7	154	4,6%
	Östradiol	4	83	4,8%	Thrombocyten	10	154	6,5%
Npath 11-20								
	Natrium	12	153	7,8%	Folsäure	15	150	10,0%
	MCV	13	154	8,4%	ALT	17	153	11,1%
	Cortisol	13	148	8,8%	Vitamin B1	18	95	19,0%
	Testosteron	14	96	14,6%	MCH	19	154	12,3%
	AST	15	152	9,9%	Kalium	20	152	13,2%
Npath 21-30								
	TSH	21	151	13,9%	Vitamin B12	25	153	16,3%
	Kreatinin	23	153	15,0%	Gamma GT	29	152	19,1%
Npath 31-40								
	Vitamin B6	32	98	32,7%	Hämatokrit	34	154	22,1%
	Harnstoff	34	152	22,4%	CRP	39	154	25,3%
Npath >40								
	Hämoglobin	41	154	26,6%	Homocystein	77	153	50,3%
	HbA1c	42	152	27,6%	MTV	81	152	53,3%
	MCHC	52	154	33,8%	Cholesterin	97	152	63,8%
	Erythrocyten	65	154	42,2%				

3.2.5.3. Homocystein

In verschiedenen Studien wurden Korrelationen des Homocystein mit kognitiven Störungen gefunden. Auch hier zeigte sich, dass der Median des Homocystein bei allen Demenzpatienten mit 13 (4,4;50) und auch bei MCI Patienten mit 12,4 (2,0;22,2) höher lag als bei Patienten mit subjektiven Gedächtnisstörungen (Median 9,9 (7;19,9). Abb. 23 zeigt Homocystein-Werte bei Patienten mit und ohne Demenz sowie MCI. Bei Patienten mit einer Demenz liegt der Median der Homocysteins oberhalb des Referenzbereichs und Ausreißer finden sich ausschließlich in dieser Patientengruppe.

Zusammenhänge mit dem Alter oder Punktwerten im MMSE fanden sich nicht (Abb.24).

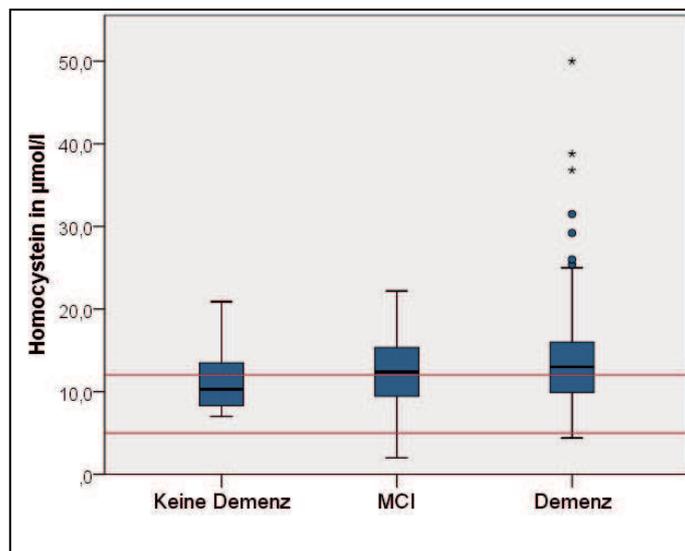


Abbildung 23 Boxplotdarstellung des Homocysteins bei Patienten ohne Demenz (Patienten mit Subjektiver Gedächtnisstörung, Depression und anderen Erkrankungen), MCI und mit Demenz (Patienten mit AD, VD, Mischdemenz, FTD) der Gedächtnisambulanz des Universitätsklinikums Ulm, Juli 2008 bis Juni 2009. N=153. Waagerechte Linien geben den Referenzbereich des Homocysteins an; die Kreise stellen Ausreißer dar, einige Ausreiser wurden entfernt. MCI=Mild Cognitive Impairment, AD=Alzheimer Demenz, FTD=Frontotemporale Demenz.

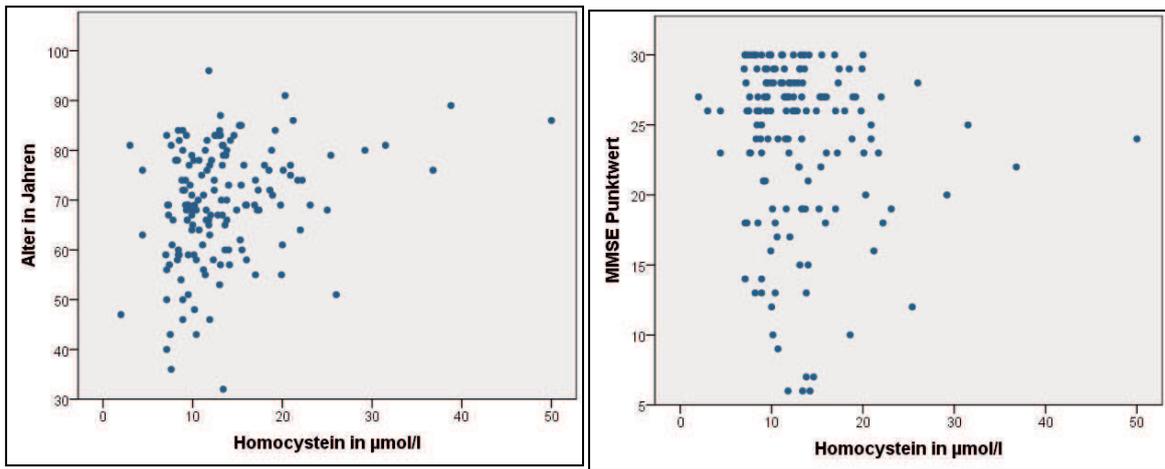


Abbildung 24: Zusammenhang des Homocysteins mit dem Patientenalter in Jahren und mit Punktwerten im MMSE, dargestellt als Punktelcke; Patienten der Gedächtnisambulanz des Universitätsklinikums Ulm, Juli 2008 bis Juni 2009; Spearman Korrelationskoeffizient für Zusammenhang mit dem Alter: N=153, $r_s=0,258$. Spearman Korrelationskoeffizient für Zusammenhang mit MMSE: N: 151, $r_s=-0,127$.

3.2.5.4. Apolipoprotein E (ApoE)

Bei 154 Patienten (97,5%) wurde im Labor ApoE bestimmt. Die Verteilung ist in Abb. 25 dargestellt, Allelkombinationen, die das Risiko einer Demenz erhöhen sind rot hervorgehoben. Der Anteil von 4/4, 3/4 und 2/4 sind im Patientenkollektiv deutlich höher als in der Normalbevölkerung. Dies wird noch eindeutiger, wenn man die Patienten nach AD/Mischdemenz und den restlichen Diagnosen unterteilt (Abb. 26).

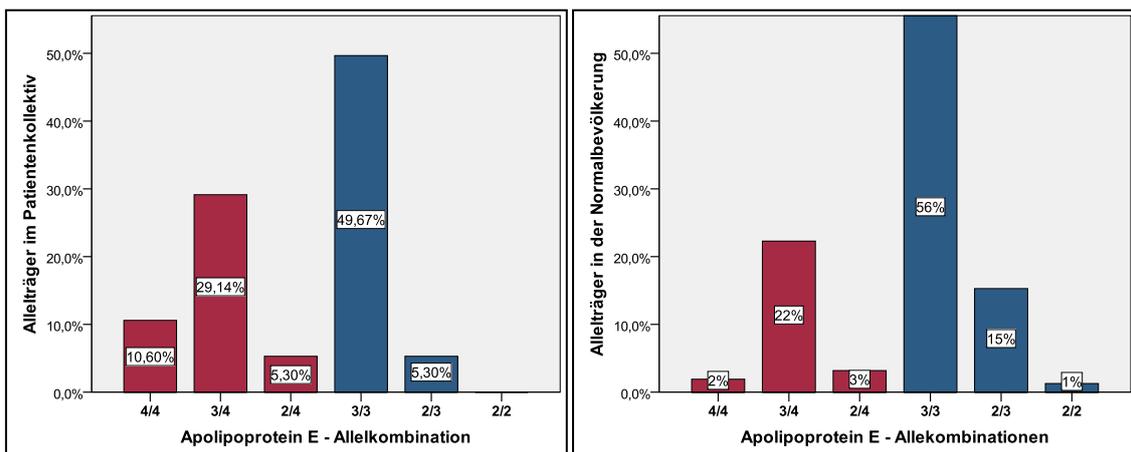


Abbildung 25: Verteilung der Allelkombinationen des Apolipoprotein E, links im Patientenkollektiv der Gedächtnisambulanz des Universitätsklinikums Ulm (Juli 2008 bis Juni 2009, N=154) und rechts in der Normalbevölkerung.

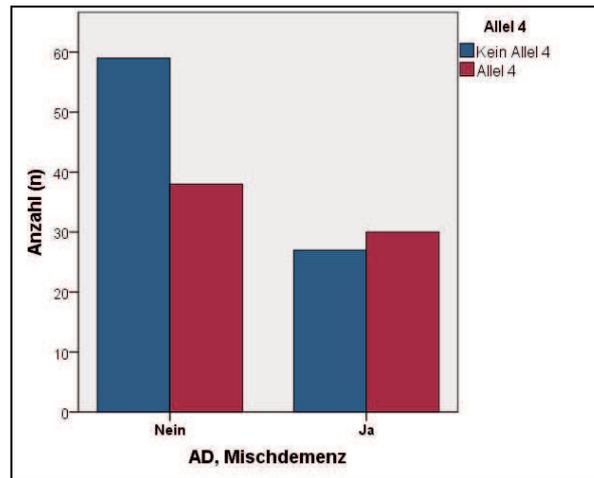


Abbildung 26: Häufigkeit des Allel 4 bei Patienten mit AD bzw. Mischdemenz und den restlichen Diagnosen (VD, FTD, MCI, Depression, Subjektive Gedächtnisstörungen oder andere Diagnosen), Gedächtnisambulanz des Universitätsklinikums Ulm, Juli 2008 bis Juni 2009. N=154. MCI=Mild Cognitive Impairment, AD=Alzheimer Demenz, VD=Vaskuläre Demenz, FTD=Frontotemporale Demenz.

Es zeigte sich, dass AD/Mischdemenz-Patienten, die ϵ 4-Träger sind, jünger sind als Patienten ohne das ϵ 4-Allel (Abb. 27). So lag der Median des Patientenalters von AD/Mischdemenz-Patienten mit ϵ 4 bei 71 (56;84) und ohne ϵ 4 bei 79 (50;91). Bei MCI-Patienten traf dies jedoch nicht zu.

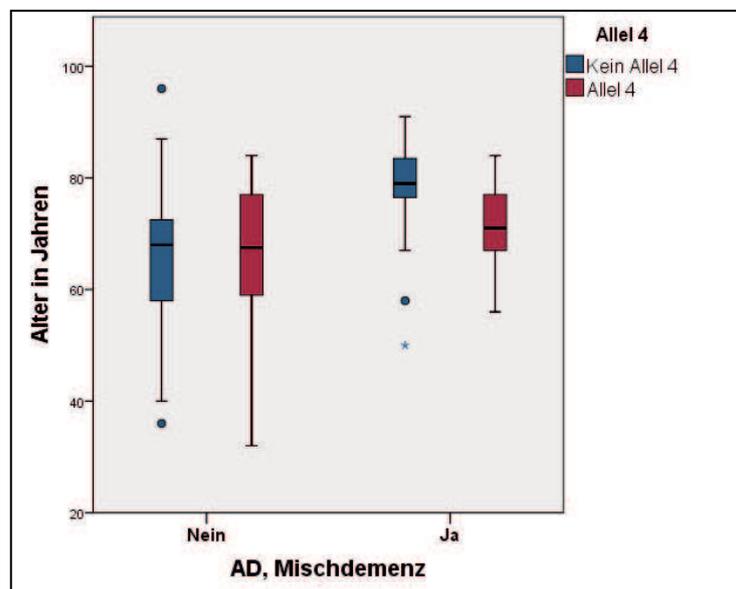


Abbildung 27: Boxplotdarstellung des Alters bei Patienten mit AD bzw. Mischdemenz und den restlichen Diagnosen (VD, FTD, MCI, Depression, Subjektive Gedächtnisstörungen oder andere Diagnosen) jeweils unterteilt in Allel4-Träger bzw. Nicht-Träger; Gedächtnisambulanz des Universitätsklinikums Ulm, Juli 2008 bis Juni 2009. N=154. Die Kreise stellen Ausreißer dar; ApoE4=Apolipoprotein E Allel 4, MCI=Mild Cognitive Impairment, AD=Alzheimer Demenz, VD=Vaskuläre Demenz, FTD=Frontotemporale Demenz.

3.2.6. Lumbalpunktion

Es wurden 71 der Patienten (44,9%) in der Gedächtnisambulanz lumbal punktiert und jeweils ein Liquorgrundprofil sowie Demenzmarker (Beta-Amyloid (A β -1,42) und totales Tau-Protein (t-Tau)) bestimmt. Zusätzlich lagen bei 10 Patienten Liquorbefunde die höchstens ein Jahr vor der Vorstellung in der Gedächtnisambulanz erstellt wurden zur Befundung vor, wobei bei einem dieser Patienten keine Demenzmarker gemessen worden waren.

In Abb. 28 sind Gründe aufgeführt, warum bei den restlichen 87 Patienten keine LP durchgeführt wurde. Mit jeweils 21, 8% waren die häufigsten Gründe, eine Ablehnung der Untersuchung von Seiten des Patienten oder die Verschiebung auf einen späteren Termin.

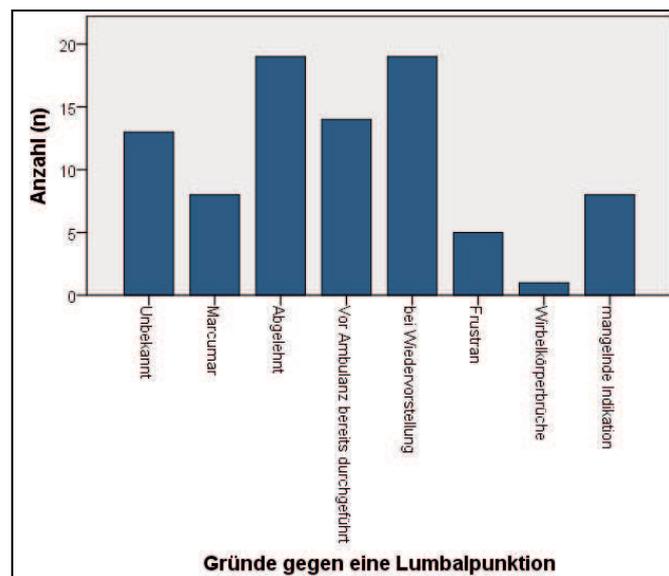


Abbildung 28: Häufigkeiten von Gründen, die die Durchführung einer Lumbalpunktion bei Patienten der Gedächtnisambulanz des Universitätsklinikums Ulm, im Zeitraum von Juli 2008 bis Juni 2009 verhinderten. N=87.

Die größte Anzahl der LP wurden noch im gleichen Monat wie die Erstvorstellung, höchstens aber 8 Monate danach in der Gedächtnisambulanz durchgeführt. Die in der Auswertung berücksichtigten 10 LP, welche bereits vor der Gedächtnisambulanz durchgeführt worden waren, waren zumeist innerhalb der letzten 5 Monate durchgeführt worden (2 Ausnahmen mit 10 und 7 Monaten).

Für die nachfolgenden statistischen Auswertungen und Berechnungen werden nur die Werte verwendet, welche im Labor für Liquordiagnostik der Rehabilitations- und

Universitätskliniken Ulm (RKU) gemessen wurden, verwendet (N=79 für Liquorgrundprofil, N=78 für Demenzmarker).

3.2.6.1. Beta-Amyloid (A β -1,42)

Im Durchschnitt lag der Wert des A β -1,42 bei 754,9pg/ml \pm 316,4 bei einem Median von 658,5pg/ml mit einem Minimum von 276pg/ml und einem Maximum von 1644pg/ml.

Bei 26 dieser 78 Patienten liegt der A β -1,42-Wert unter 550pg/ml und somit im pathologischen Bereich. Bei 22 dieser 26 wurde eine Demenz gesichert, bei den restlichen 4 wurde die Diagnose MCI gestellt.

Betrachtet man die Mediane des Beta-Amyloids je nach gestellter Diagnose fällt auf, dass der Median bei Patienten mit AD der Einzige unterhalb des Grenzwertes von 550pg/ml ist (Abb. 29). Die A β -1,42-Werte zeigen einen Zusammenhang mit den Punktwerten im MMSE und mit den erreichten Punkten im ADAS-cog.(Abb. 30) und nur sehr schwach mit dem Alter (Abb. 31).

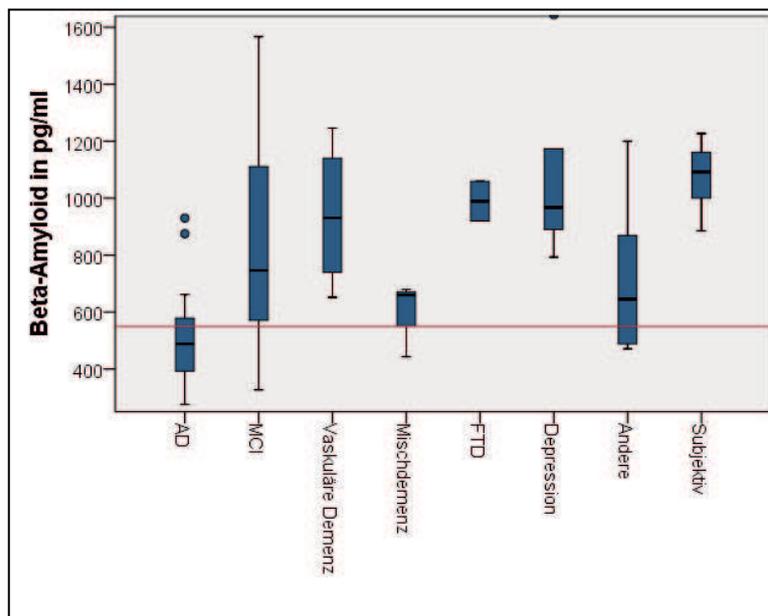


Abbildung 29: Darstellung der Boxplots des A β -1,42 bei den unterschiedlichen Diagnosen; Patienten der Gedächtnisambulanz des Universitätsklinikums Ulm, Juli 2008 bis Juni 2009. N=78. Oberhalb der roten waagerechten Linie (550pg/ml) liegt der Normbereich. AD=Alzheimer Demenz, MCI=Mild Cognitive Impairment, VD=Vaskuläre Demenz, FTD=Frontotemporale Demenz, Subjektiv=Subjektive Gedächtnisstörungen

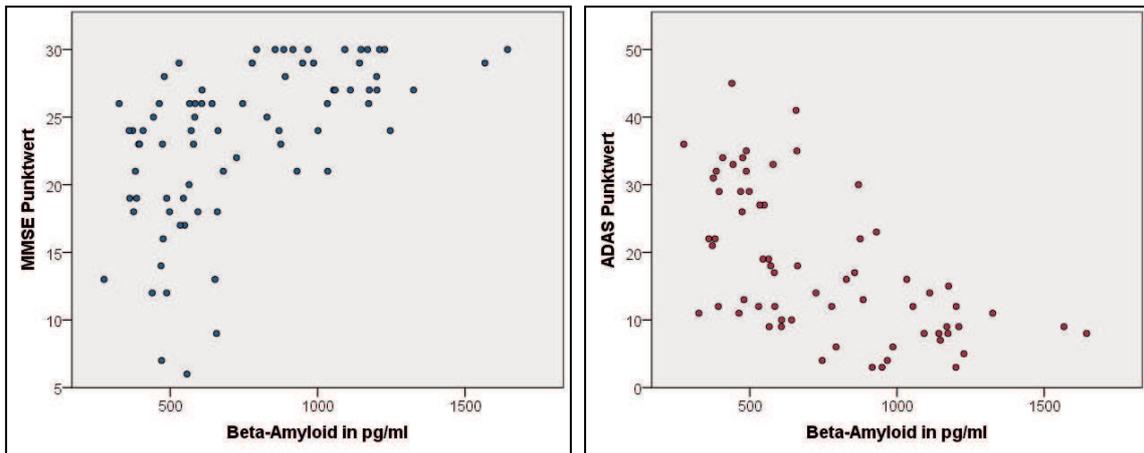


Abbildung 30: Zusammenhang MMSE-/ADAS-Punktwert mit $A\beta$ -1,42- Werten; Patienten der Gedächtnisambulanz des Universitätsklinikums Ulm, Juli 2008 bis Juni 2009. Links: N=77, $r_s=0,627$. Rechts: N=66, $r_s=-0,632$. MMSE=Minimental Status Examination, ADAS=Alzheimer's Disease Assesment Scale.

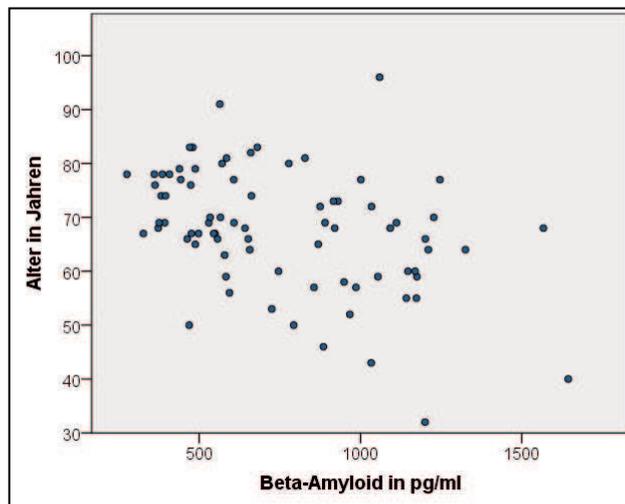


Abbildung 31: Zusammenhang Patientenalter mit $A\beta$ -1,42-Werten; Patienten der Gedächtnisambulanz des Universitätsklinikums Ulm, Juli 2008 bis Juni 2009; N=78. $r_s=-0,396$

3.2.6.2. Totales-Tau-Protein (t-Tau)

Im Durchschnitt lag der Wert des t-Tau bei $485,9\text{pg/ml} \pm 358,6$ bei einem Median von $389,5\text{pg/ml}$ mit einem Minimum von 75pg/ml und einem Maximum von 1447pg/ml .

Bei 46 Patienten lag der Wert des t-Tau oberhalb des Grenzwertes von 300pg/ml . Bei 34 dieser Patienten wurde die Diagnose Demenz gestellt. Der Median des t-Taus lag bei Patienten mit einer AD bei 530pg/ml und bei Patienten mit einer Mischdemenz bei 444pg/ml . Bei den restlichen Diagnosen lag der Median unterhalb des Grenzwertes (Ausnahme: Andere Diagnosen) (Abb. 32).

Es zeigte sich ein schwacher Zusammenhang von t-Tau mit dem MMSE-Punktwert und dem ADAS-Punktwert bei Erstvorstellung (Abb.33). Mit dem Alter zeigte sich kein Zusammenhang (Abb. 34).

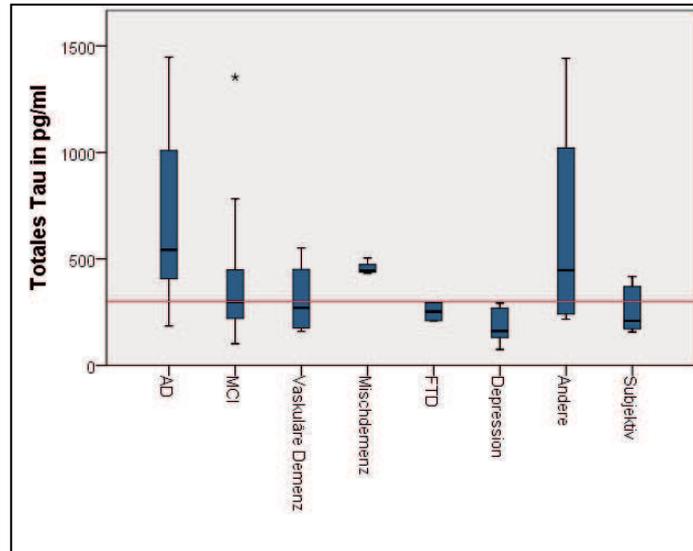


Abbildung 32: Darstellung der Boxplots des t-Tau in Abhängigkeit bei den unterschiedlichen Diagnosen; Patienten der Gedächtnisambulanz des Universitätsklinikums Ulm, Juli 2008 bis Juni 2009. N=78. Unterhalb der roten Linie (300pg/ml) liegt der Normbereich. AD=Alzheimer Demenz, MCI=Mild Cognitive Impairment, VD=Vaskuläre Demenz, FTD=Frontotemporale Demenz, Subjektiv=Subjektive Gedächtnisstörungen

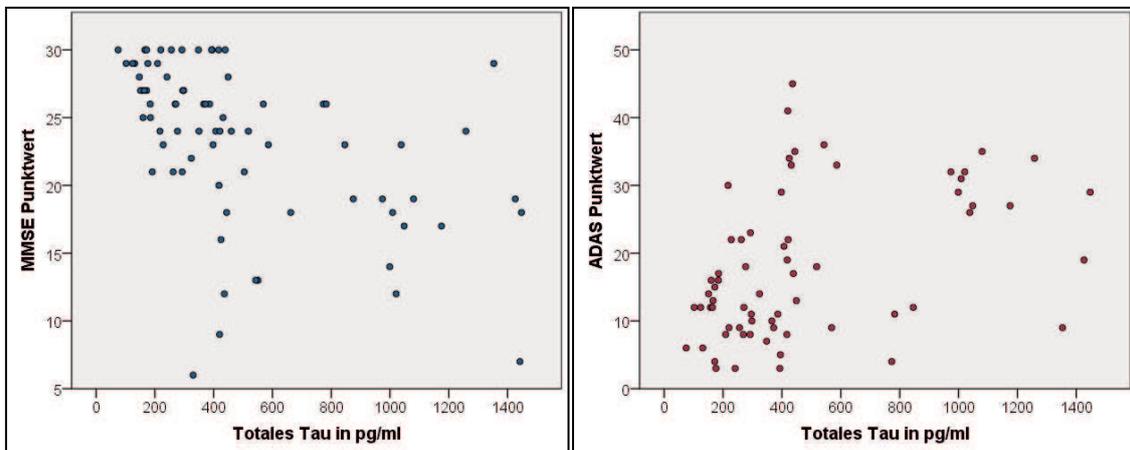


Abbildung 33: Zusammenhang MMSE-/ADAS-Punktwert mit t-Tau-Werten; Patienten der Gedächtnisambulanz des Universitätsklinikums Ulm, Juli 2008 bis Juni 2009; links: N=77, $r_s=-0,591$; rechts: N=66. $r_s=0,478$; MMSE=Minimal Status Examination, ADAS=Alzheimer's Disease Assessment Scale

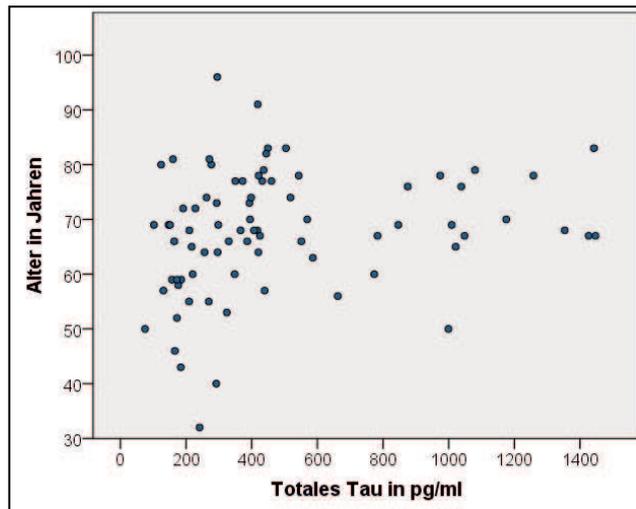


Abbildung 34: Zusammenhang Patientenalter mit t-Tau-Werten; Patienten der Gedächtnisambulanz des Universitätsklinikums Ulm, Juli 2008 bis Juni 2009; N=78. $r_s=0,295$

In 24 Fällen waren t-Tau und A β -1,42 gleichzeitig pathologisch verändert. 18 dieser Patienten haben die Diagnose AD (1 Mischdemenz, 3 MCI und 2 andere Diagnosen). Bei einer Demenz gehen hohe Werte des Tau-Proteins mit niedrigen Beta-Amyloid-Werten einher (Abb. 35).

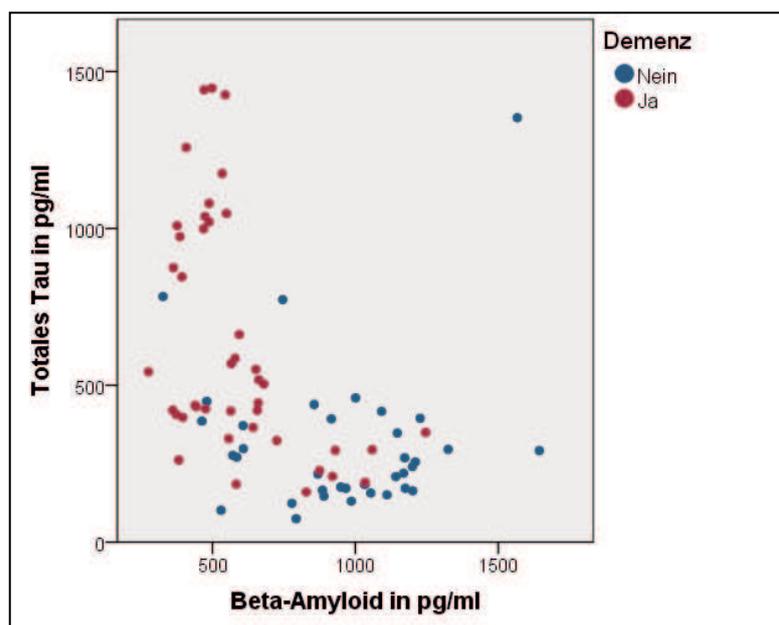


Abbildung 35: Zusammenhang A β -1,42-Werten mit t-Tau-Werten bei Patienten ohne Demenz (MCI, Subjektive Gedächtnisstörungen, Depression und andere Diagnosen) und mit Demenz (AD, VD, Mischdemenz und FTD); Gedächtnisambulanz des Universitätsklinikums Ulm, Juli 2008 bis Juni 2009; N=78. $r_s= -0,562$; MCI=Mild Cognitive Impairment, AD=Alzheimer Demenz, VD=Vaskuläre Demenz, FTD=Frontotemporale Demenz

Es fiel eine Assoziation der CSF-Biomarker mit dem $\epsilon 4$ -Allel auf. So lagen bei den $\epsilon 4$ -Trägern das A β -1,42 durchschnittlich niedriger und das t-Tau höher als bei Patienten ohne das $\epsilon 4$ -Allel (Abb. 36).

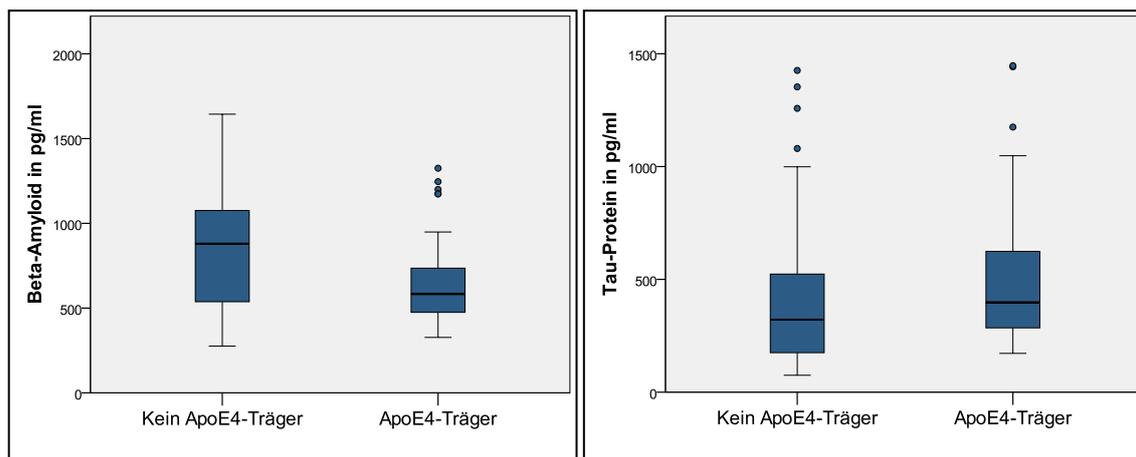


Abbildung 36: Boxplotdarstellung der CSF-Biomarker Beta-Amyloid (A β -1,42) links und Tau-Protein (t-Tau) rechts bei ϵ 4-Trägern und Nicht-Trägern; Patienten der Gedächtnisambulanz des Universitätsklinikums Ulm, Juli 2008 bis Juni 2009. N=77. Die Kreise stellen Ausreißer dar; ApoE4=Apolipoprotein E Allel 4, CSF=Cerebrospinal Fluid

3.2.6.3. CSF-Routine Parameter (Liquorgrundprofil)

Tab. 15 zeigt deskriptive Statistiken des Liquorgrundprofils. Mit Ausnahme des Gesamt-Proteins befinden sich alle Mediane im Normbereich.

Tabelle 15: Statistiken der CSF-Routine-Parameter; Patienten der Gedächtnisambulanz des Universitätsklinikums Ulm, Juli 2008 bis Juni 2009. N=158. SD=Standartabweichung, Ges.-Protein:=Gesamt-Protein, Q_{Alb}:=Albumin-Quotient, OKB:=Oligoklonale Banden, IgG-Index=IgG-Quotient/Albumin-Quotient.

Parameter	Einheit	N	Median (Min;Max)	Mittelwert \pm SD	Referenzbereich
Zellzahl	/ μ l	79	1 (0;47)	1,87 \pm 5,612	<5/ μ l
Ges.-Protein	mg/l	79	515 (226;1180)	533,62 \pm 204,297	140-500mg/l
Laktat	mmol/l	76	1,8 (1,00;2,85)	1,80 \pm 0,304	16-50 Jahre:
					1,5-2,1mmol/l
					>50 Jahre:
					1,7-2,6mmol/l
Q Alb	$\times 10^{-3}$	78	6,0 (2,6;16,6)	6,42 \pm 2,697	Altersabhängig Grenze: QAlb*=(4+Alter in Jahren/15) $\times 10^{-3}$)
IgG-Index		71	0,45 (0,35;1,70)	0,48 \pm 0,177	<0,7
OKB		78			0

Bei Auftrennung der Patienten nach den unterschiedlichen Diagnosen, fällt auf, dass Patienten mit der Diagnose „Depression“ oder „Subjektive Gedächtnisstörung“ die niedrigsten Gesamt-Protein- und Albumin-Quotient-Werte aufweisen und auch sonst keine Auffälligkeiten aufweisen (Tab.16)

Tabelle 16: Median der Parameter des Liquorgrundprofils bei den unterschiedlichen Diagnosen; Patienten der Gedächtnisambulanz des Universitätsklinikums Ulm, Juli 2008 bis Juni 2009; N=158. QAlb=Albumin-Quotient, QAlb*= Altersabhängiger Grenzwert für QAlb errechnet mit der Formel $(4+\text{Alter in Jahren}/15)\times 10^{-3}$, IgG=Immunglobulin G, IgG-Index=IgG-Quotient/Albumin-Quotient, AD=Alzheimer Demenz, MCI=Mild Cognitive Impairment, VD=Vaskuläre Demenz, FTD=Frontotemporale Demenz, Subjektiv=Subjektive Gedächtnisstörungen

Patienten	N	Alter	Zellzahl	Gesamtprotein	Laktat	Q Alb*	Q Alb	IgG-Index
alle	79	68	1	515	1,8	8,5	6	0,45
AD	29	70	0	515	1,8	8,67	6	0,45
MCI	17	69	0	530	1,8	8,6	6,2	0,44
VD	4	75	0,5	652	1,8	8,97	8,9	0,45
Mischdemenz	4	83	1	528	1,7	9,5	7,75	0,47
FTD	2	82	0	526,5	1,8	9,45	6,9	0,4
Depression	6	56	1	335	1,75	7,75	4,3	0,46
Andere	6	65	2,5	625,5	1,65	8,3	6,95	0,5
Subjektiv	11	59	1	387	1,75	7,9	4,6	0,47

Bei einigen Patienten lagen verschieden Routine-Parameter außerhalb des Normbereichs (Tab. 17). So lagen bei 3 Patienten positive OKB vor, bei 2 von ihnen mit einem erhöhten IgG-Index was für eine intrathekale IgG-Synthese spricht, bei dem dritten Patienten fehlte der IgG-Index. Alle 3 Patienten wiesen zusätzlich erhöhte Zellzahlen und ein erhöhtes Gesamt-Protein und einer ein leicht erhöhtes Laktat von 2,7mmol/l auf. Bei 2 Patienten wurde eine chronisch entzündliche ZNS-Erkrankung diagnostiziert, bei dem Dritten mit einer Zellzahlerhöhung auf 47/ μ l war die LP schon 2 Monate vor der Vorstellung in der Gedächtnisambulanz bei einem Klinikaufenthalt aufgrund Posteriorinfarkt und epileptischem Anfall durchgeführt worden.

Tabelle 17: Anzahl Patienten mit pathologischen Werten der Parameter des Liquorgrundprofils bei den unterschiedlichen Diagnosen; Patienten der Gedächtnisambulanz des Universitätsklinikums Ulm, Juli 2008 bis Juni 2009. N=158. ↑=erhöht, ↓=erniedrigt +=positiv. Referenzbereiche: Zellzahl <5/ μ l, Laktat: 16-50 Jahre: 1,5-2,1mmol/l, >50 Jahre: 1,7-2,6mmol/l, Gesamt-Protein (Ges.Protein): 140-500mg/l, Albumin-Quotient (QAlb): Altersabhängig (Grenze $Q_{Alb}^*=(4+\text{Alter in Jahren}/15)\times 10^{-3}$), Oligoklonale Banden (OKB) positiv= OKB nur im Liquor, IgG-Index: <0,7. AD=Alzheimer Demenz, MCI=Mild Cognitive Impairment, VD=Vaskuläre Demenz, FTD=Frontotemporale Demenz, Subjektiv=Subjektive Gedächtnisstörungen

Diagnose	N	Zellzahl ↑	Laktat ↑	Ges.Protein ↑	QAlb ↑	OKB +	IgG Index ↑
alle	79	6	3	41	11	3	2
AD	29	1	1	15	4	-	-
MCI	17	1	-	9	2	-	-
VD	4	-	-	3	2	-	-
Mischdemenz	4	1	1	2	1	1	-
FTD	2	-	-	1	-	-	-
Depression	6	1	1	2	-	-	-
Andere	6	2	-	6	-	2	2
Subjektiv	11	-	-	3	2	-	-

Bei 12 Patienten lag eine Schrankendysfunktion vor, welche sich in einem erhöhten Albumin-Quotienten widerspiegelte. Bei einem Patienten lag gleichzeitig ein leicht erhöhter Laktat-Wert vor, bei den restlichen handelte es sich um eine isolierte Schrankenstörung. Die meisten Patienten mit Schrankenstörungen befanden sich unter den Patienten mit einer VD, Mischdemenz oder „Andere“-Diagnose (Abb. 37). Unspezifische Veränderungen wie eine Erhöhung des Gesamt-Proteins, Erniedrigung des Laktats und leichte Erhöhung der Zellzahl lagen bei einer Vielzahl von Patienten vor.

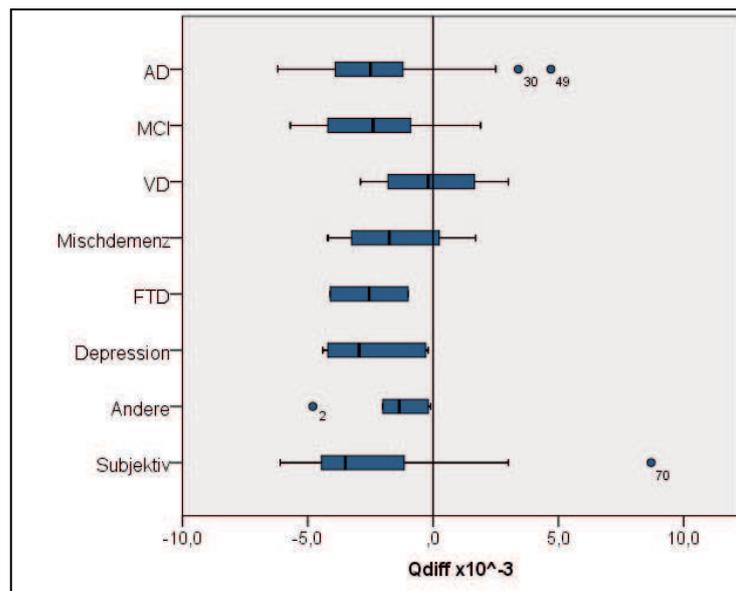


Abbildung 37: Boxplots des Q_{diff} zur Darstellung des Ausmaßes einer Blut-Hirn-Schrankenstörung bei den unterschiedlichen Diagnosen, Patienten der Gedächtnisambulanz des Universitätsklinikums Ulm, Juli 2008 bis Juni 2009. $N=78$. Die Kreise stellen Ausreißer dar. $Q_{diff}=Q_{Alb}-Q_{Alb}^*$ mit $Q_{Alb}^*=(4+Alter\ in\ Jahren/15)\times 10^{-3}$, Q_{Alb} =Albumin-Quotient. AD=Alzheimer Demenz, MCI=Mild Cognitive Impairment, VD=Vaskuläre Demenz, FTD=Frontotemporale Demenz, Subjektiv=Subjektive Gedächtnisstörungen

3.2.7. Diagnostik vor der Gedächtnisambulanz

3.2.7.1. Arztkontakte

Vor der Erstvorstellung in der Gedächtnisambulanz hatten bereits 100 (64,5%) der 158 Patienten aufgrund ihrer Gedächtnisstörungen Kontakt zu einem anderen Facharzt (Neurologe oder Psychiater), 55 (35,5%) kamen direkt (von ihrem Hausarzt) in die Ambulanz. Bei 3 Patienten gibt es keine Informationen über vorher stattgefundene Arztkontakte. Männer waren tendenziell häufiger bei einem Facharzt als Frauen.

Bei Patienten, die vorher schon von einem Facharzt behandelt worden waren, ist der Anteil der Patienten mit später diagnostizierter Demenz höher (Abb. 38).

Das Durchschnittsalter lag bei Patienten, die vorher bei einem Facharzt waren bei $69 \pm 12,60$ (32;96) Jahren, bei den Übrigen bei $72,00 \pm 9,87$ (46;91) Jahren.

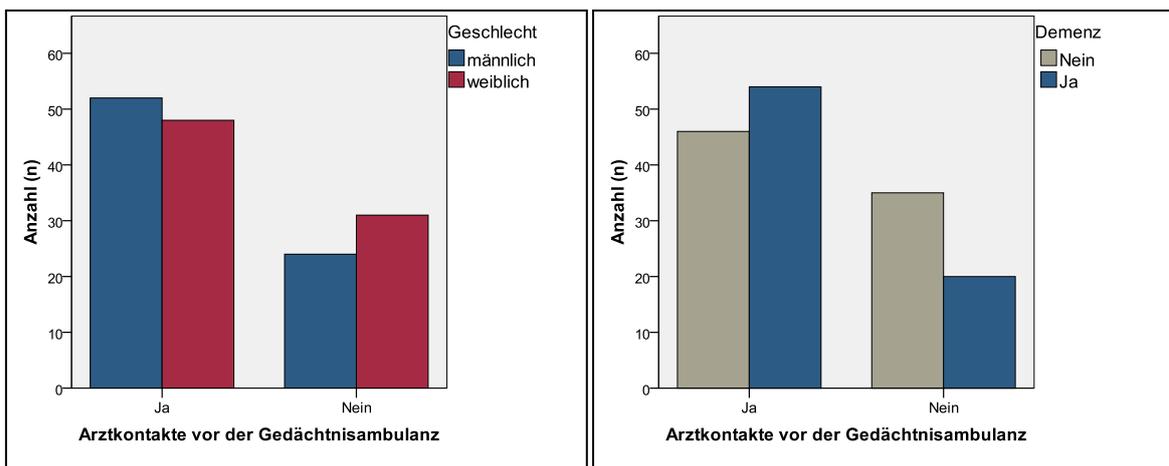


Abbildung 38: Arztkontakte vor der Gedächtnisambulanz. Links Geschlechterverteilung, rechts in Anhängigkeit von in der Gedächtnisambulanz diagnostizierter Demenz. Unter Arztkontakte fallen Kontakte mit einem niedergelassenen Neurologen aufgrund von Gedächtnisstörungen und Kontakt zu Ärzten in einer Klinik, welcher entweder aufgrund von Gedächtnisstörungen stattfand oder wenn während eines Klinikaufenthaltes Gedächtnisstörungen auffielen. Patienten der Gedächtnisambulanz des Universitätsklinikums Ulm, Juli 2008 bis Juni 2009. N=155.

3.2.7.2. Zeitpunkt des Erstkontaktes

Der Erstkontakt mit einem Neurologen/Psychiater/Hausarzt lag durchschnittlich (Median) 4 Monate vor der Erstvorstellung in der Gedächtnisambulanz (mit einem Minimum von 0 und einem Maximum von 123 Monaten). Der Mittelwert lag bei $15,21 \pm 24,46$ Monaten. Der Median betrug bei Männern sowie Frauen 4 Monate.).

Errechnet man den Zeitabstand in Abhängigkeit von den Ärzten, bei denen die Patienten vor ihrer Vorstellung in der Ambulanz waren, ergeben sich die Werte in Tab. 18.

Tabelle 18: Zeitabstand des Erstkontaktes von der Erstvorstellung in der Gedächtnisambulanzvorstellung in Abhängigkeit von den Ärzten beim Erstkontakt; Patienten, die vorher in einer Klinik waren sind nochmals unterteilt in Patienten, die aufgrund von Gedächtnisstörungen dort waren (a) und solchen, bei denen die Gedächtnisstörungen als Zufallsbefund während eines Klinikaufenthalts auffielen (b); Patienten der Gedächtnisambulanz des Universitätsklinikums Ulm, Juli 2008 bis Juni 2009. N=158.

Arzt bei Erstkontakt	N	Zeitabstand Median (Min;Max)
Neurologe	51	6 (0;123)
Hausarzt	26	4 (0,105)
Klinik a)	13	3 (1;42)
Klinik b)	21	2 (0;8)
Gesamt	111	4 (0;123)

Patienten, die erst spät an die Ambulanz überwiesen werden zeigen die schlechtesten Werte im MMSE bei der Erstvorstellung im Zentrum (Abb. 39).

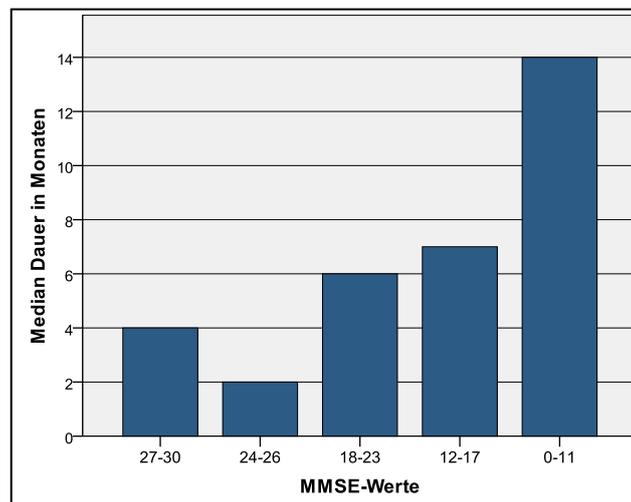


Abbildung 39: Median des Zeitabstand des Erstkontaktes von Erstvorstellung in der Gedächtnisambulanz in Abhängigkeit von erreichten Punktwerten im MMSE zum Zeitpunkt der Erstvorstellung in der Gedächtnisambulanz; Patienten der Gedächtnisambulanz des Universitätsklinikums Ulm, Juli 2008 bis Juni 2009. 27-30 Punkte=normales Ergebnis, 24-26 Punkte=fragliche MCI(=Mild Cognitive Impairment), 18-23 Punkte=leichte Demenz, 12-17 Punkte=mäßige Demenz, 0-11 Punkte=schwere Demenz. MMSE=Minimal Status Examination.

3.2.7.3. Durchgeführte Untersuchungen vor der Gedächtnisambulanz

3.2.7.3.1. Zerebrale Bildgebung

Bei 118 Patienten (74,7%) war bereits vor der Vorstellung in der Gedächtnisambulanz eine zerebrale Bildgebung durchgeführt worden. Davon war bei 101 Patienten eine MRT, bei 29 Patienten eine CT und bei 3 Patienten eine PET durchgeführt worden (Abb. 40). Bei einigen lagen also bereits Aufnahmen unterschiedlicher Modalitäten vor. Dabei bestand

die Indikation für die Bildgebung zu einem großen Anteil in der Abklärung von Gedächtnisstörungen, zum Teil wurde die Bildgebung aber auch aus einem anderen Grund (z.B. Ischämieabklärung) durchgeführt.

In der Verteilung des zeitlichen Abstandes der Bildgebung vom Erstvorstellungstermin fällt auf, dass bei 51 Patienten die Bildgebung 2 Monate oder weniger vor der Erstvorstellung in der Ambulanz durchgeführt wurde und somit davon auszugehen ist, dass sie von dieser in die Wege geleitet wurde. Der Mittelwert lag bei $8,57 \pm 13,949$ Monaten, der Median bei 3 Monaten mit einem Minimum bei 0 und einem Maximum bei 69 Monaten.

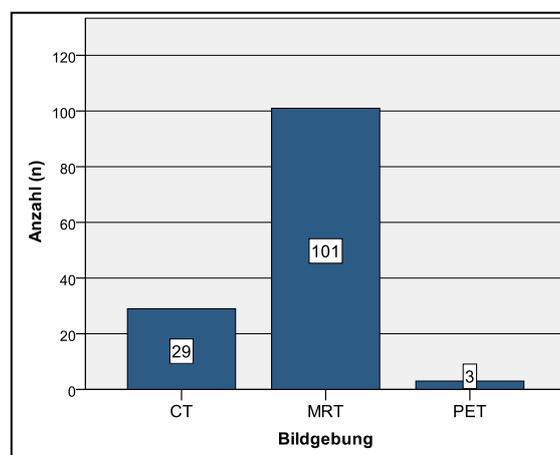


Abbildung 40: Häufigkeiten durchgeführter Bildgebung vor der Gedächtnisambulanz bei Patienten der Gedächtnisambulanz des Universitätsklinikums Ulm, Juli 2008 bis Juni 2009. CT=Computer Tomographie, MRT=Magnet Resonanz Tomographie, PET=Positronen Emissions-Tomographie

3.2.7.3.2. Weitere Untersuchungen

In Tab. 19 ist die Anzahl der durchgeführten Untersuchungen vor der Gedächtnisambulanz aufgelistet. Dabei wurden nur Fälle berücksichtigt bei denen relevante Vorbefunde vorhanden waren (N=106). Eine NPU wurde bei 60,4% dieser Patienten durchgeführt, wobei meist Screeningtests wie MMSE oder DemTect angewendet wurden. Bei einem Zufallsbefund, welcher meist bei einem Klinikaufenthalt wegen einer anderen neurologischen Erkrankung auffiel, wurde häufiger eine ausführliche NPU durchgeführt. EEG und Doppler-Untersuchungen wurden zu einem Großteil bei Patienten durchgeführt die zur Gedächtnisabklärung bei einem niedergelassenen Neurologen waren. Lumbalpunktionen wurden bei knapp 1/3 (27,3%)

der Patienten durchgeführt, bei denen zufällig Gedächtnisstörungen entdeckt wurden und nur bei 11,1% der Patienten bei denen eine Gedächtnisabklärung stattfand.

Tabelle 19: Durchgeführte Diagnostik vor der Gedächtnisambulanz bei Neurologen/Kliniken und Hausärzten; Patienten der Gedächtnisambulanz des Universitätsklinikums Ulm, Juli 2008 bis Juni 2009. N=158. Unter Gedächtnisabklärung fallen Patienten, die sich aufgrund ihrer Gedächtnisstörungen vorstellten, unter Zufallsbefund diejenigen, bei denen zufällig Gedächtnisstörungen auffielen. Es wurden nur Fälle berücksichtigt, bei denen Vorbriefe oder ausgefüllte Fragebögen vorhanden waren. N=106. NPU=Neuropsychologische Untersuchung, MMSE=Mini-Mental-State-Examination, DemTect=Demenz-Screeningtest, EEG=Elektro-Enzephalogramm, Doppler=Dopplersono-graphische Untersuchung der Halsgefäße

	Neurologen und Kliniken				Hausärzte		Gesamt	
	Gedächtnisabklärung		Zufallsbefund					
	N= 63		N=22		N=21		N= 106	
Diagnostik	N	%	N	%	N	%	N	%
NPU	49	77,8%	8	36,4%	7	33,3%	64	60,4%
MMSE	27	42,7%	4	18,2%	4	19,1%	35	33,0%
DemTect	32	50,8%	0	0,0%	5	23,8%	37	34,9%
Uhr	12	19,1%	0	0,0%	0	0,0%	12	11,3%
Ausführlich	12	19,1%	7	31,8%	0	0,0%	19	17,9%
EEG	46	73,0%	8	36,4%	1	4,8%	55	51,9%
Doppler	29	46,0%	7	31,8%	0	0,0%	36	33,9%
Lumbalpunktion	7	11,1%	6	27,3%	0	0,0%	13	12,3%

3.3. Auswertung der MRT-Aufnahmen

3.3.1. Daten

Die zur Auswertung vorliegende zerebrale Bildgebung bestand zum Großteil aus MRT-Aufnahmen und nur zu einem kleinen Anteil aus CT-Aufnahmen (Tab. 20). In Tab. 21 sind die zur Auswertung vorhandenen Schnittebenen und Sequenzen dargestellt.

Tabelle 20: Modalitäten der ausgewerteten Bildgebung. MRT=Magnet-Resonanz-Tomographie, CT=Computertomographie. Prozentangaben bezogen auf die vorliegenden Aufnahmen (N=78).

	MRT	CT	Gesamt
CD/Digital	48 (61,5%)	4 (5,1%)	52 (66,7%)
Folienausdruck	18 (23,1%)	0	18 (23,1%)
Papierausdruck	8 (10,3%)	0	8 (10,3%)
Gesamt	74 (94,4%)	4 (5,1%)	78 (100%)

Tabelle 21: Schnittebene und Sequenzen der ausgewerteten Bildgebung, Fett: zur Auswertung optimale Sequenz. MTA=Medial Temporal Lobe Atrophy, WMH=White Matter Hyperintensities

	MTA	WMH
Schnittebene		
Coronar	67	1
Transversal	11	73
Sequenz		
Flair	55	2
T2	14	72
T1	5	0

3.3.2. Hippocampusatrophie (MTA)

In Tab. 22 sind Häufigkeiten der MTA-Grade dargestellt wie sie bei den untersuchten Patienten ausgewertet wurden. Meist (75,7%) lag keine relevante Atrophie des Hippocampus (Grad 0/1) vor.

Tabelle 22: Häufigkeiten der verschiedenen Grade einer MTA nach Scheltens, Patienten der Gedächtnisambulanz des Universitätsklinikums Ulm, Juli 2008 bis Juni 2009, N=78. MTA=Medial Temporal Lobe Atrophy

MTA-Grad nach Scheltens	N	Prozent von 78
0	23	29,50%
1	36	46,20%
2	16	20,50%
3	3	3,80%

3.3.2.1. Zusammenhang mit kognitiven Tests

Es zeigte sich ein mäßiger Zusammenhang des MTA-Grades mit erreichten Punktwerten im MMSE bei der Erstvorstellung (Abb. 41). Auch mit den Punktwerten im ADAS zeigte sich ein tendenzieller Zusammenhang (Abb. 42). Je hochgradiger die MTA, desto weniger Punkte wurden im MMSE und desto mehr Punkte wurden im ADAS erreicht.

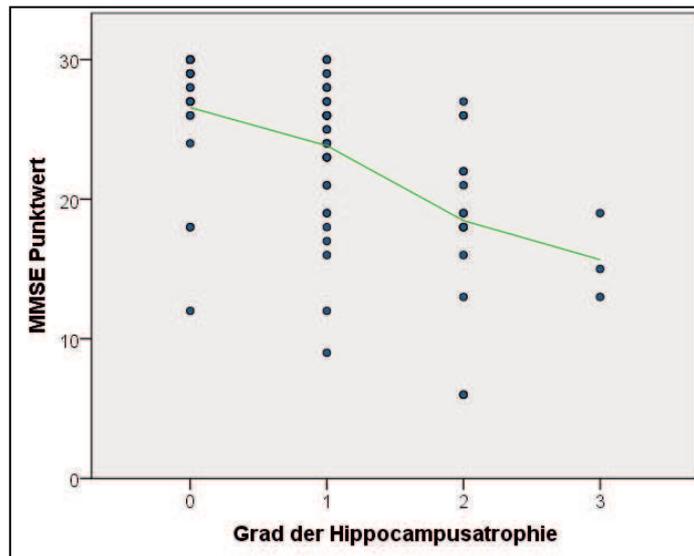


Abbildung 41: Zusammenhang des MMSE-Punktwertes bei Erstvorstellung mit dem MTA-Grad, N=77, $r_s=-0,560$; Patienten der Gedächtnisambulanz des Universitätsklinikums Ulm, Juli 2008 bis Juni 2009; Interpolationslinie (grün) zur Veranschaulichung. MMSE=Minimental Status Examination, MTA=Medial Temporal Lobe Atrophy.

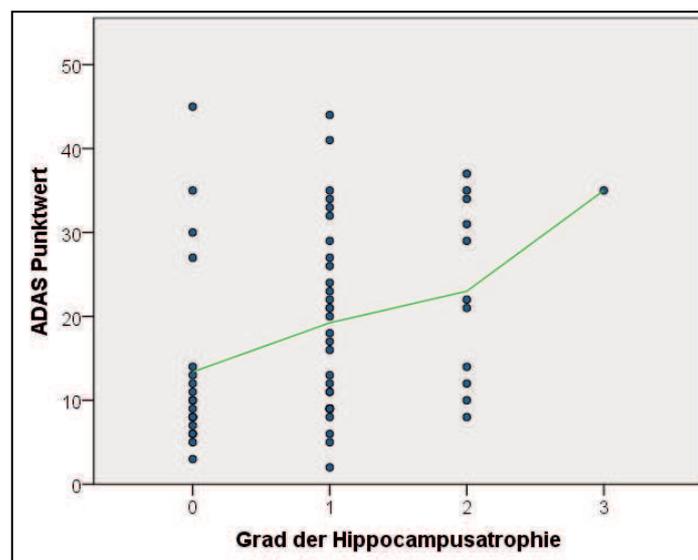


Abbildung 42: Zusammenhang des ADAS-Punktwertes bei Erstvorstellung mit dem MTA-Grad, N=64, $r_s=0,389$; Patienten der Gedächtnisambulanz des Universitätsklinikums Ulm, Juli 2008 bis Juni 2009; Interpolationslinie (grün) zur Veranschaulichung. ADAS=Alzheimer's Disease Assessment Scale, MTA=Medial Temporal Lobe Atrophy

3.3.2.2. Zusammenhang mit CSF-Biomarkern

Wie in den Abb. 43 und 44 dargestellt, zeigte sich, dass mit sinkendem A β -1,42-Wert der MTA-Grad tendenziell zunimmt ($r_s=-0,458$). Auch bei den Werten des Tau-Proteins ergibt sich ein positiver Zusammenhang mit der MTA ($r_s=0,430$).

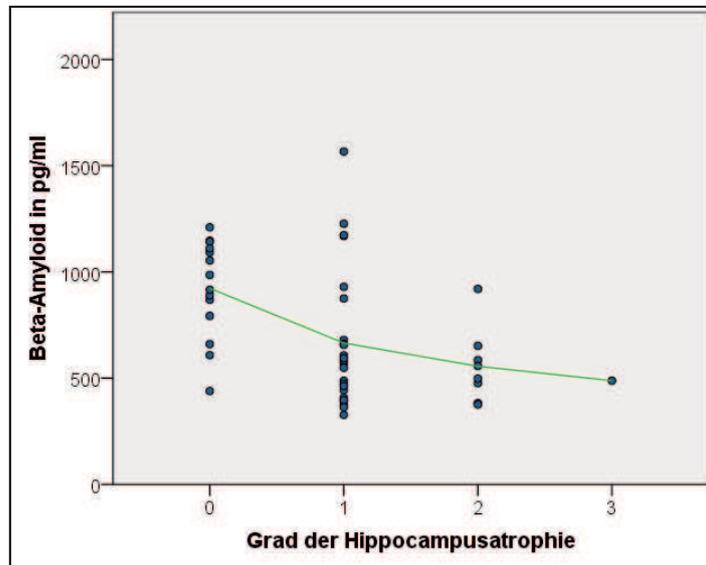


Abbildung 43: Zusammenhang des A β -1,42 bei Erstvorstellung mit dem MTA-Grad, N=47, $r_s=-0,458$; Patienten der Gedächtnisambulanz des Universitätsklinikums Ulm, Juli 2008 bis Juni 2009; Interpolationslinie (grün) zur Veranschaulichung. MTA=Medial Temporal Lobe Atrophy

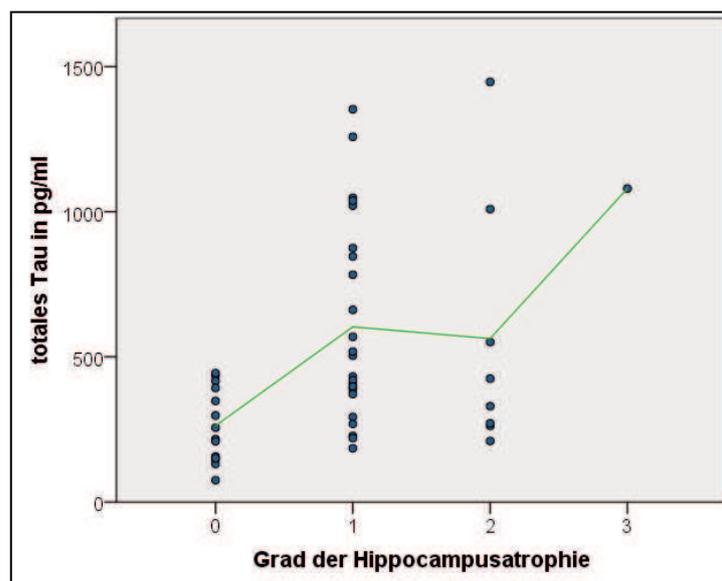


Abbildung 44: Zusammenhang des totalen Tau bei Erstvorstellung mit dem MTA-Grad, N=47, $r_s=0,430$; Patienten der Gedächtnisambulanz des Universitätsklinikums Ulm, Juli 2008 bis Juni 2009; Interpolationslinie (grün) zur Veranschaulichung. MTA=Medial Temporal Lobe Atrophy

3.3.2.3. Zusammenhang mit Alter

Es ergab sich ebenfalls ein positiver Zusammenhang zwischen dem Alter der Patienten und dem MTA-Stadium (Abb. 45).

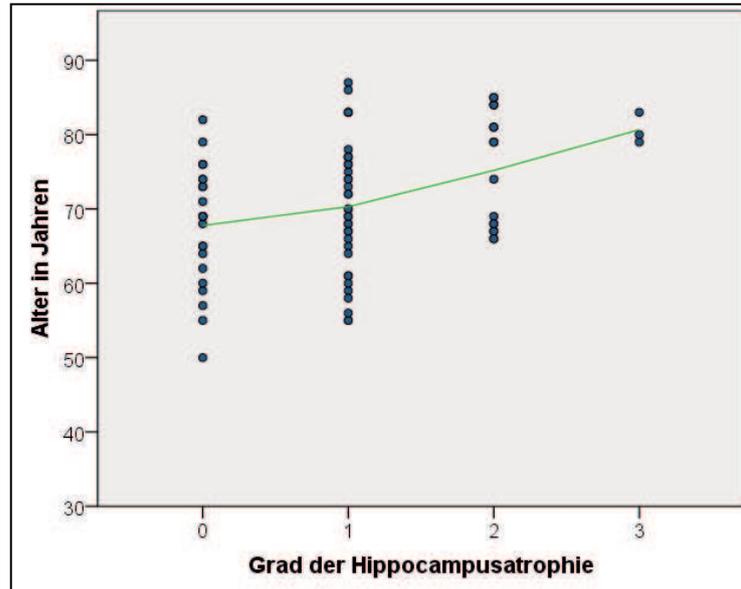


Abbildung 45: Zusammenhang des Patientenalters mit dem MTA-Grad, N=78, $r_s=0,329$; Patienten der Gedächtnisambulanz des Universitätsklinikums Ulm, Juli 2008 bis Juni 2009; Interpolationslinie (grün) zur Veranschaulichung. MTA=Medial Temporal Lobe Atrophy

3.3.2.4. Zusammenhang mit Diagnosen

Wenn man die Häufigkeiten der einzelnen MTA-Grade bei den unterschiedlichen Diagnosen betrachtet, fällt auf, dass der höchste Atrophiegrad (3) ausschließlich bei Patienten mit AD oder einer Mischdemenz vorkam. Bei den Patienten mit einem Normalbefund (Subjektive Gedächtnisstörungen) war bei keinem Patienten eine relevante MTA vorhanden (Tab. 23). Dies wird in Abb. 46 veranschaulicht, indem die Patienten zu Gruppen zusammengefasst wurden.

Tabelle 23: Häufigkeiten der verschiedenen Grade einer MTA nach Scheltens bei den unterschiedlichen Diagnosen (Prozentanteile je Patientengruppe mit der gleichen Diagnose in Klammern), N=78, Patienten der Gedächtnisambulanz des Universitätsklinikums Ulm, Juli 2008 bis Juni 2009; MTA=Medial temporal lobe atrophy; AD=Alzheimer Demenz; MCI=Mild Cognitive Impairment; VD=Vaskuläre Demenz, FTD=Frontotemporale Demenz, Subjektiv=Subjektive Gedächtnisstörungen

Diagnose	MTA-Stadium				Gesamtanzahl
	0	1	2	3	
AD	1 (3,6%)	15 (53,6%)	10 (35,7%)	2 (7,1%)	28
MCI	7 (36,8%)	9 (47,4%)	3 (15,8%)	-	19
VD	-	-	1 (100%)	-	1
Mischdemenz	1 (16,7%)	3 (50%)	1 (16,7%)	1 (16,7%)	6
FTD	-	-	1 (100%)	-	1
Depression	4 (57,1%)	3 (42,9%)	-	-	7
Andere	1 (16,7%)	5 (83,3%)	-	-	6
Subjektiv	9 (90,0%)	1 (10,0%)	-	-	10
Gesamtanzahl	23 (29,5%)	36 (46,2%)	16 (20,5%)	3 (3,8%)	78

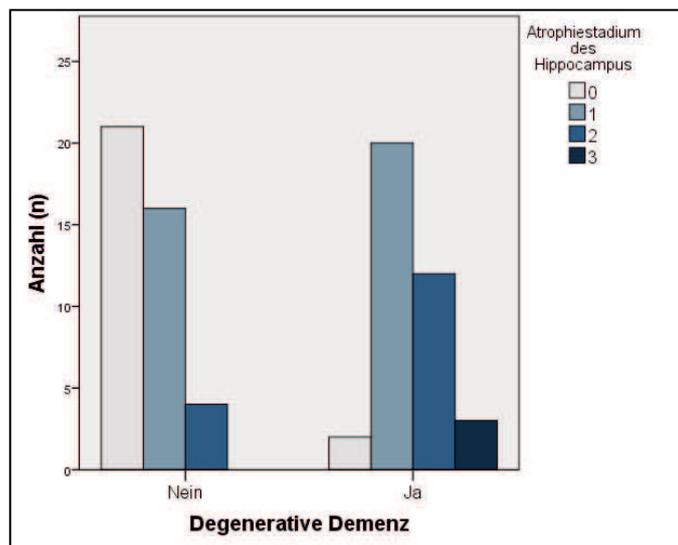


Abbildung 46: Anzahl der MTA-Grade bei Patienten mit degenerativer Demenz (AD, Mischdemenz oder FTD) und den restlichen Diagnosen (VD, MCI, Depression, Subjektive Gedächtnisstörungen oder andere Diagnosen) in der Gedächtnisambulanz des Universitätsklinikums Ulm, Juli 2008 bis Juni 2009. N=78. MCI=Minimal Cognitive Impairment, AD=Alzheimer Demenz, VD=Vaskuläre Demenz, FTD=Frontotemporale Demenz

3.3.2.5. Sensitivität und Spezifität

Anhand einer Vierfeldertafel (Tab. 24 und 25) können als Gütekriterien für die Bestimmung der Hippocampusatrophie als diagnostischen Test für eine degenerative Demenz Sensitivität und Spezifität errechnet werden. Dabei wurden 2 unterschiedliche Cut-off-Werte verwendet. Beim ersten Verfahren wurde bereits eine MTA Grad 1 als positives Testergebnis gewertet, anschließend galt erst ein MTA-Grad 2 als positiv. Die Berechnungen der Gütekriterien ergab, dass bei einem niedrigen Cut-off zwar alle Kranken erfasst werden, jedoch die Falsch-positiv-Rate sehr hoch ist (46%). Bei einem

höheren Cut-off zeigte sich nur noch einer sehr geringen Falsch-positiv-Rate von 10%, allerdings werden bei einer Sensitivität von 38% auch viele Kranke übersehen. Die negative Likelihood-Ratio zeigte entsprechend bei niedrigem Cut-off nach der Einschätzung nach Jaeschke eine überzeugende diagnostische Evidenz, während sie bei hohem Cut-off kaum noch relevant war. Bei der positiven Likelihood-Ratio zeigte auf der anderen Seite besser Evidenz für einen hohen Cut-off, wobei diese auch hier nur schwache diagnostische Evidenz aufwies.

Tabelle 24: Vierfeldertafel mit Cut-off bei MTA-Grad 1 mit Bestimmung der Gütekriterien Sensitivität und Spezifität für die MTA als diagnostischen Test, Gedächtnisambulanz des Universitätsklinikums Ulm, Juli 2008 bis Juni 2009; *Als deg. Demenz gelten alle Patienten mit einer AD, Mischdemenz oder FTD **Als keine deg. Demenz gelten alle Patienten mit VD oder ohne Demenz (MCI, Depression, Subjektiver Gedächtnisstörung und anderen Diagnosen). Deg.=Degenerative, MTA=Medial temporal lobe atrophy, AD=Alzheimer Demenz, MCI=Mild Cognitive Impairment, VD=Vaskuläre Demenz, FTD=Frontotemporale Demenz, Subjektiv=Subjektive Gedächtnisstörungen

	Deg. Demenz*	keine deg. Demenz**	Gesamt
MTA positiv (1-3)	37	18	55
MTA negativ (0)	2	21	23
Gesamt	39	39	78
Sensitivität: 95%, Spezifität: 54% Positive LR: 2,07, negative LR: 0,09			

Tabelle 25: Vierfeldertafel mit Cut-off bei MTA-Grad 2 mit Bestimmung der Gütekriterien Sensitivität und Spezifität für die MTA als diagnostischen Test, Gedächtnisambulanz des Universitätsklinikums Ulm, Juli 2008 bis Juni 2009; *Als deg. Demenz gelten alle Patienten mit einer AD, Mischdemenz und FTD **Als keine deg. Demenz gelten alle Patienten mit VD oder ohne Demenz (MCI, Depression, Subjektiver Gedächtnisstörung und anderen Diagnosen). Deg.=Degenerative, MTA=Medial temporal lobe atrophy, AD=Alzheimer Demenz, MCI=Mild Cognitive Impairment, VD=Vaskuläre Demenz, FTD=Frontotemporale Demenz, Subjektiv=Subjektive Gedächtnisstörungen

	Deg. Demenz*	keine deg. Demenz**	Gesamt
MTA positiv (2-3)	15	4	19
MTA negativ (0-1)	24	35	59
Gesamt	39	39	78
Sensitivität: 38%, Spezifität: 90% Positive LR: 3,8, negative LR: 0,69			

3.3.3. Hyperintensitäten der weißen Substanz (WMH)

3.3.3.1. Häufigkeiten

Insgesamt lag bei 97,3% der untersuchten Patienten (N=74) eine WMH (Grad 1-3, unterschiedlicher Lokalisation) vor.

In Tab. 26 sind Häufigkeiten der verschiedenen Schweregrade von PVH sowie DWMH nach den Klassifikationen von Fukuda und Fazekas dargestellt. Bei 86,5% der untersuchten Patienten lag somit nach Definition von Fukuda eine milde Form von WMH (Grad 0-2) vor, während bei 13,5% von einer schweren Form (Grad 3-4) auszugehen ist. Nach der Klassifikation von Fazekas kann man bei 86,5 % von einer milden (Grad 1-2) und bei 10,8% (Grad 3) von einer schweren Form der WMH ausgehen.

Tabelle 26: Häufigkeiten der WMH-Grade nach den Klassifikationen von Fukuda und Fazekas, Gedächtnisambulanz des Universitätsklinikums Ulm, Juli 2008 bis Juni 2009. N=74. WMH=White Matter Hyperintensities. PVH= Periventricular Hyperintensities, DWMH: Deep white matter Hyperintensities

	WMH- Grad			
	0	1	2	3
Fukuda (PVH)				
Anzahl	7	28	29	10
% von 74	9,50%	37,80%	39,20%	13,50%
Fazekas periventrikulär (PVH)				
Anzahl	6	43	18	7
% von 74	8,10%	58,10%	24,30%	9,50%
Fazekas subcortikal (DWMH)				
Anzahl	9	44	16	5
% von 74	12,20%	59,50%	21,60%	6,80%

3.3.3.2. Zusammenhang mit kognitiven Tests

Es finden sich keine eindeutigen Zusammenhänge zwischen Hyperintensitäten und erreichten Punktwerten in kognitiven Tests (Abb.47-50). Obwohl der r_s von 0,303 eine Assoziation zwischen subkortikalen WMH nach Fazekas mit Punktwerten im ADAS vermuten lassen könnte, handelt es sich dabei eher um eine zufällige Konstellation, da in den anderen Skalen keine Zusammenhänge sichtbar sind und auch die Punktwolke kein eindeutiges Bild liefert (Abb. 49).

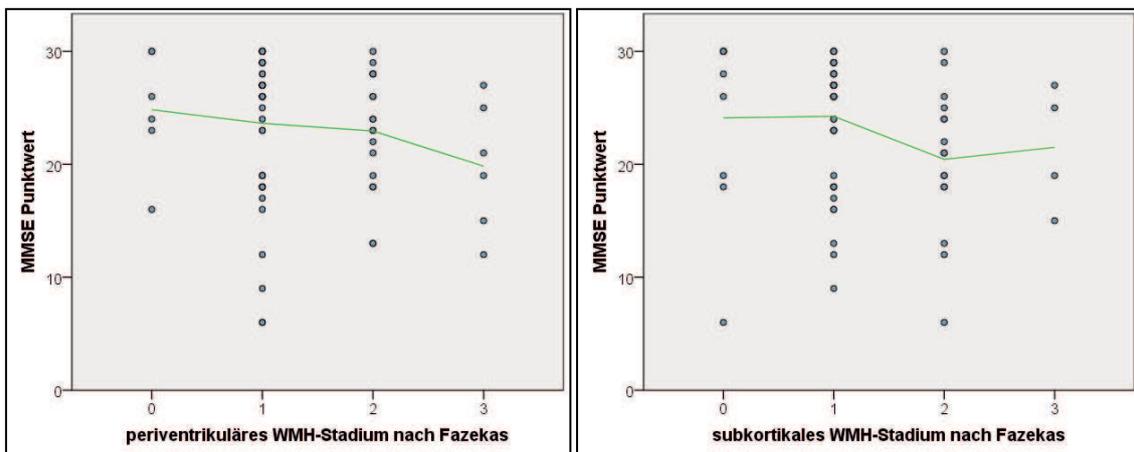


Abbildung 47: Zusammenhang MMSE-Punktwert bei Erstvorstellung mit PVH/DWMH-Grad nach Fazekas; Patienten der Gedächtnisambulanz des Universitätsklinikums Ulm, Juli 2008 bis Juni 2009; links: N=73, $r_s=-0,202$; rechts: N=73, $r_s=-0,297$. Interpolationslinie (grün) zur Veranschaulichung. MMSE=Minimal Status Examination. PVH=Periventricular Hyperintensities, DWMH: Deep white matter Hyperintensities

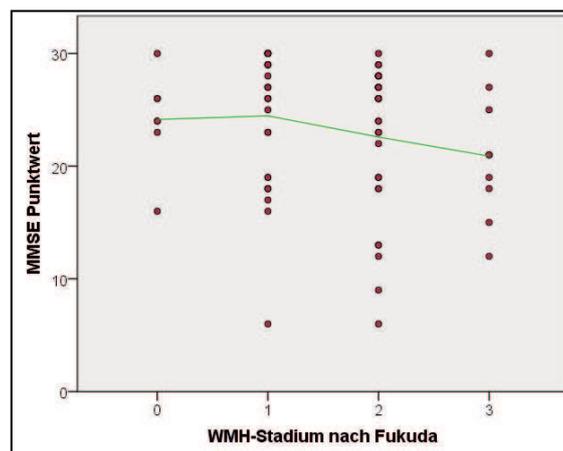


Abbildung 48: Zusammenhang MMSE-Punktwert bei Erstvorstellung und PVH-Grad nach Fukuda; Patienten der Gedächtnisambulanz des Universitätsklinikums Ulm, Juli 2008 bis Juni 2009; N=73, $r_s=-0,185$; Interpolationslinie (grün) zur Veranschaulichung. MMSE=Minimal Status Examination, WMH=White Matter Hyperintensities, PVH=Periventricular Hyperintensities

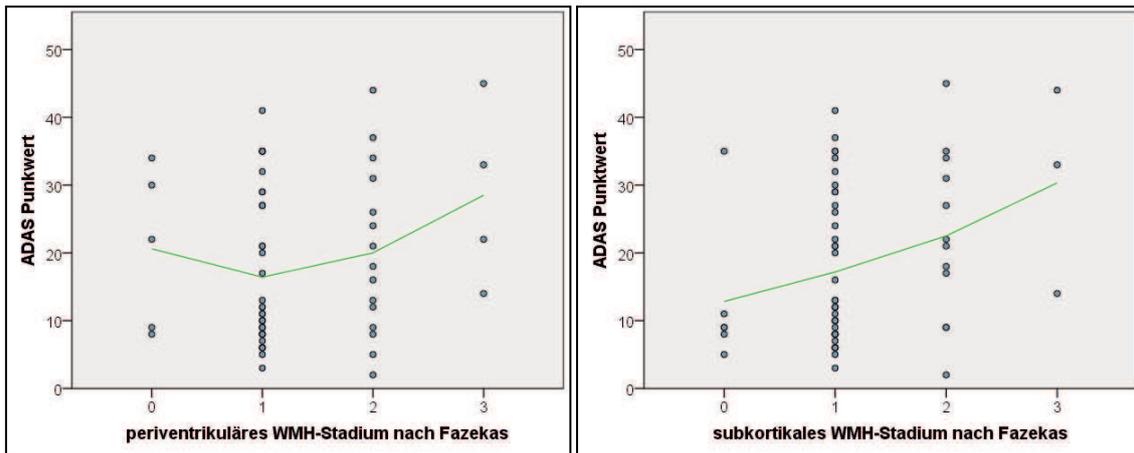


Abbildung 49: Zusammenhang ADAS-Punktwert bei Erstvorstellung mit PVH/DWMH-Grad nach Fazekas; Patienten der Gedächtnisambulanz des Universitätsklinikums Ulm, Juli 2008 bis Juni 2009; links: N=60, $r_s=0,167$; rechts: N=60, $r_s=0,303$; Interpolationslinie (grün) zur Veranschaulichung. ADAS=Alzheimer's Disease Assesment Scale, WMH=White Matter Hyperintensities, PVH=Periventricular Hyperintensities, DWMH=Deep white matter Hyperintensities

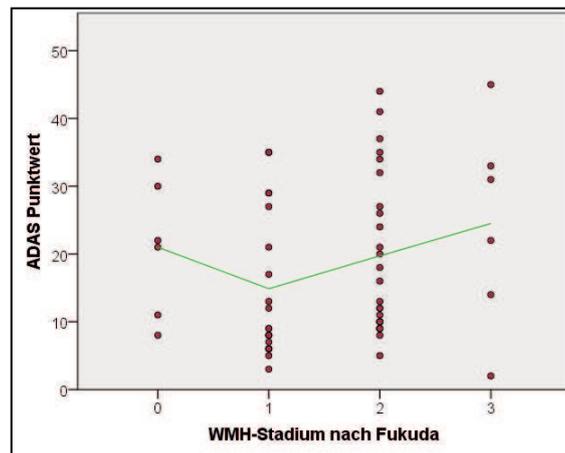


Abbildung 50: Zusammenhang ADAS-Punktwerte bei Erstvorstellung mit PVH-Grad nach Fukuda; Patienten der Gedächtnisambulanz des Universitätsklinikums Ulm, Juli 2008 bis Juni 2009; N=60, $r_s=0,192$; Interpolationslinie (grün) zur Veranschaulichung. ADAS=Alzheimer's Disease Assesment Scale, WMH=White Matter Hyperintensities, PVH=Periventricular Hyperintensities

3.3.3.3. Zusammenhang mit CSF-Biomarkern

Es besteht lediglich ein tendenzieller Zusammenhang zwischen dem PVH-Grad nach Fazekas und der Höhe des Beta-Amyloid-Wertes ($A\beta$ -1,42) (Abb. 51).

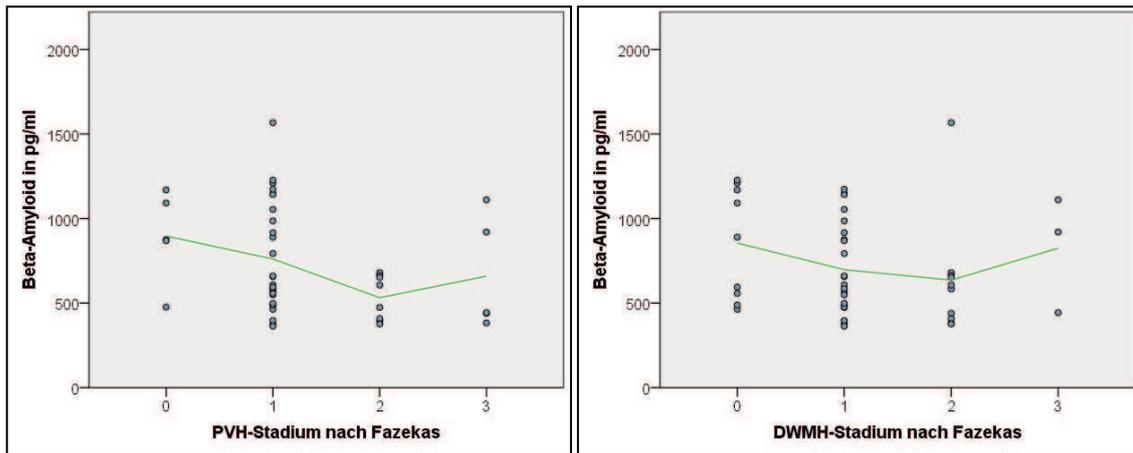


Abbildung 51: Zusammenhang A β -1,42-Wert mit PVH/DWMH-Grad nach Fazekas; Patienten der Gedächtnisambulanz des Universitätsklinikums Ulm, Juli 2008 bis Juni 2009; links: N=45, $r_s=-0,314$; rechts: N=45, $r_s=-0,180$. Interpolationslinie (grün) zur Veranschaulichung. PVH= Periventricular Hyperintensities, DWMH: Deep white matter Hyperintensities

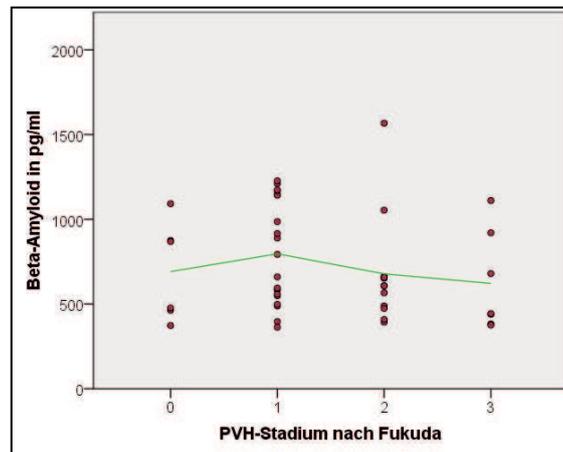


Abbildung 52: Zusammenhang A β -1,42-Wert bei Erstvorstellung mit PVH-Grad nach Fukuda; Patienten der Gedächtnisambulanz des Universitätsklinikums Ulm, Juli 2008 bis Juni 2009; N=45, $r_s=-0,146$; Interpolationslinie (grün) zur Veranschaulichung. PVH= Periventricular Hyperintensities.

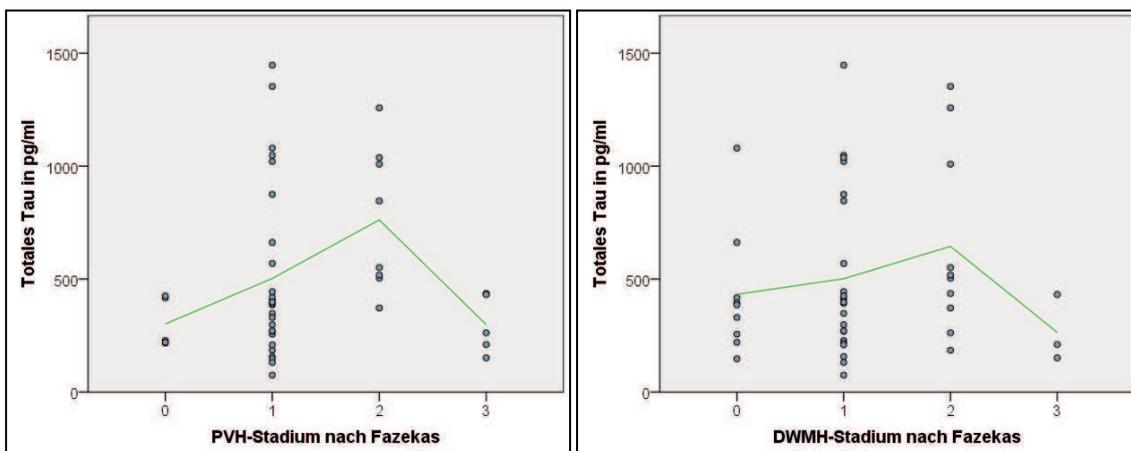


Abbildung 53: Zusammenhang totales Tau mit PVH/DWMH-Grad nach Fazekas; Patienten der Gedächtnisambulanz des Universitätsklinikums Ulm, Juli 2008 bis Juni 2009; links: N=45, $r_s=0,191$; rechts: N=45, $r_s=0,090$; Interpolationslinie (grün) zur Veranschaulichung. PVH=Periventricular Hyperintensities, DWMH=Deep white matter Hyperintensities

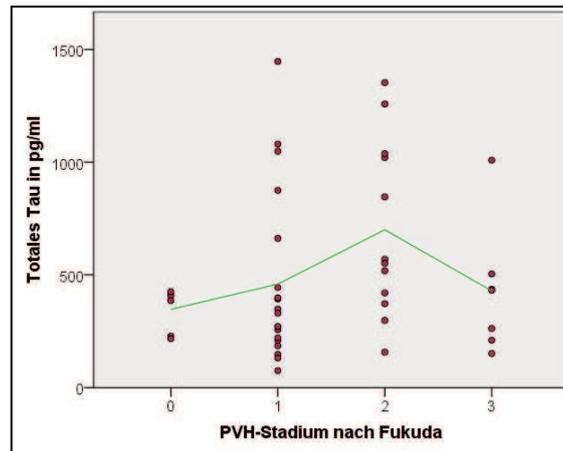


Abbildung 54: Zusammenhang totales Tau bei Erstvorstellung mit PVH-Grad nach Fukuda; Patienten der Gedächtnisambulanz des Universitätsklinikums Ulm, Juli 2008 bis Juni 2009; N=45, $r_s=0,208$; Interpolationslinie (grün) zur Veranschaulichung. PVH=Periventricular Hyperintensities

3.3.3.4. Zusammenhang mit Alter

Mit steigendem Patienten-Alter zeigte sich eine Zunahme der WMH in jeder Klassifikation, jedoch zeigte sich kein signifikanter Zusammenhang (Abb. 55 und 56).

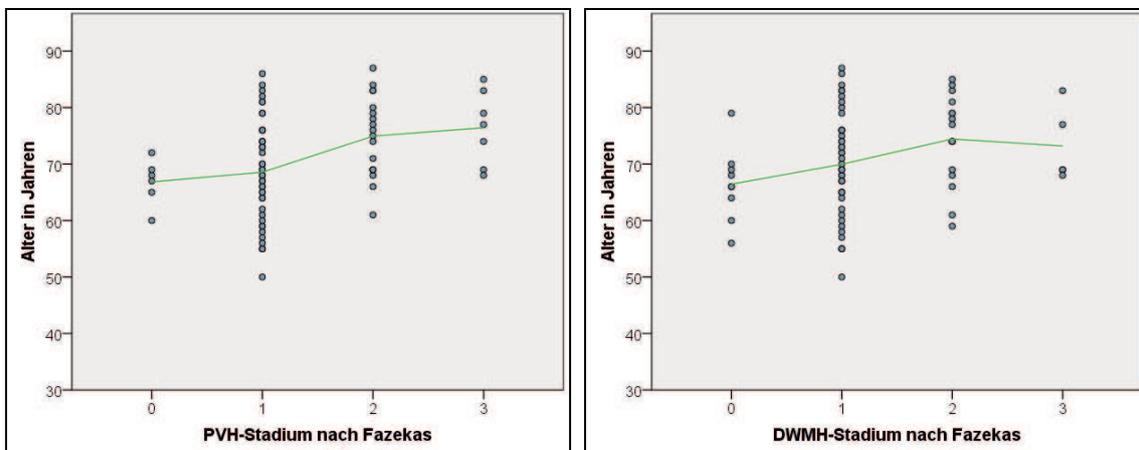


Abbildung 55: Zusammenhang Patientenalter mit PVH/DWMH-Stadium nach Fazekas; Patienten der Gedächtnisambulanz des Universitätsklinikums Ulm, Juli 2008 bis Juni 2009; links: N=74, $r_s=0,397$; rechts: N=74, $r_s=0,287$; Interpolationslinie (grün) zur Veranschaulichung. PVH= Periventricular Hyperintensities, DWMH=Deep White Matter Hyperintensities

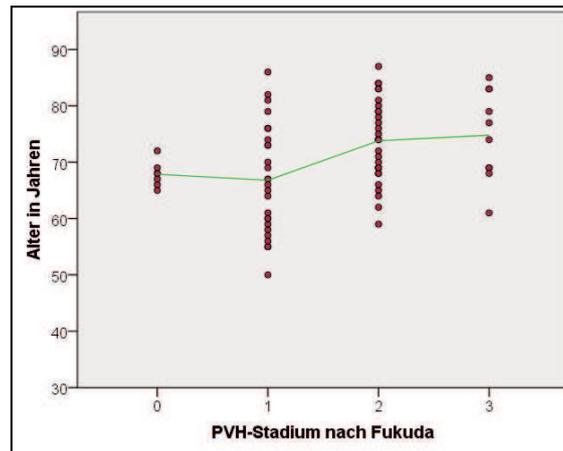


Abbildung 56: Zusammenhang Patientenalter mit PVH-Stadium nach Fukuda; Patienten der Gedächtnisambulanz des Universitätsklinikums Ulm, Juli 2008 bis Juni 2009; N=74, $r_s=0,389$; Interpolationslinie (grün) zur Veranschaulichung. PVH=Periventricular Hyperintensities

3.3.3.5. Zusammenhang mit MTA

In Abb. 57 ist dargestellt, wie oft eine hochgradige MTA (Grad 2-3) bei den verschiedenen WMH-Graden besteht. Hierbei ist eine tendenzielle Zunahme des Anteils an MTA-Fällen bei zunehmendem WMH-Grad in allen Skalen ersichtlich.

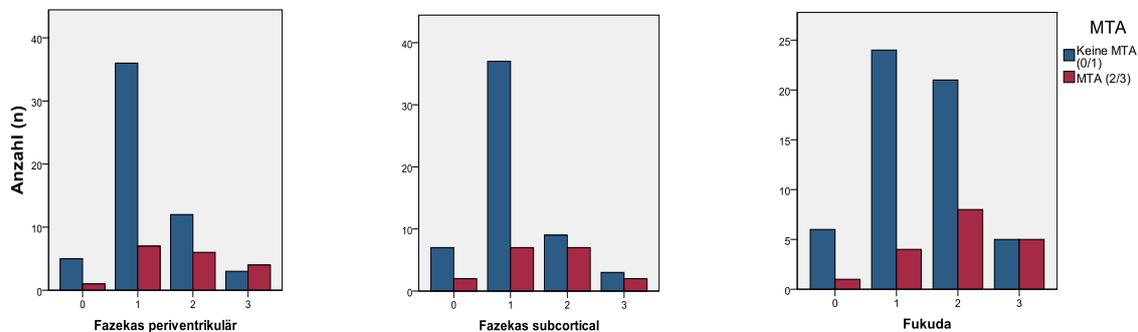


Abbildung 57: Häufigkeiten MTA-Grade bei unterschiedlichen WMH-Graden; Patienten der Gedächtnisambulanz des Universitätsklinikums Ulm, Juli 2008 bis Juni 2009. N=74. $r_s=0,327/0,229/0,285$; MTA=Medial Temporal Lobe Atrophy

Desweiteren wurde der Einfluss der beiden Marker (MTA als neurodegenerativer Marker und WMH als vaskulärer Marker) auf den kognitiven Status, gemessen an der durchschnittlich erreichten Punktzahl im MMSE, dargestellt. In Abb. 58 ist ersichtlich, dass eine MTA einen größeren Einfluss auf den kognitiven Status hat als eine WMH. Ein additiver Effekt der beiden Marker konnte nicht beobachtet werden.

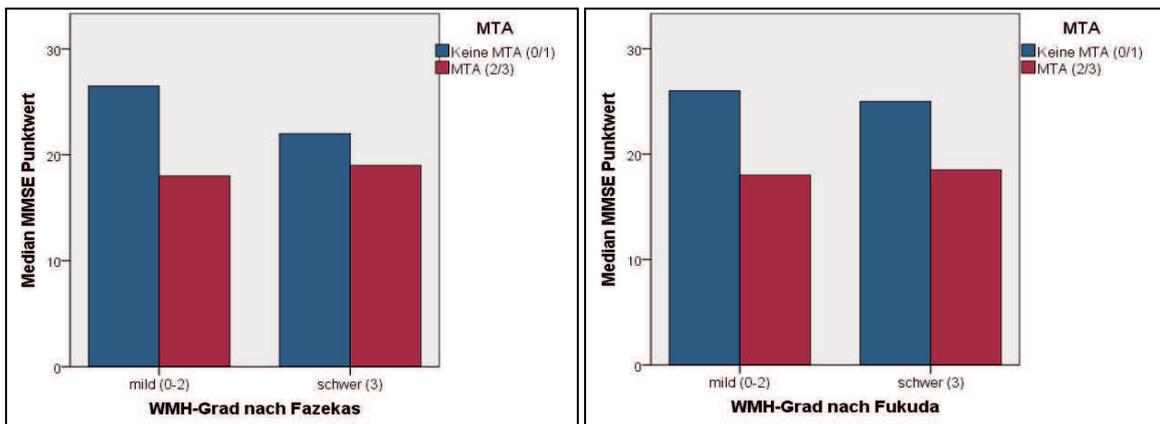


Abbildung 58: Median des MMSE-Punktwertes in Abhängigkeit von dem Vorliegen einer milden/schweren Form von WMH und MTA; Patienten der Gedächtnisambulanz des Universitätsklinikums Ulm, Juli 2008 bis Juni 2009. N=74. MMSE=Minimal Status Examination, WMH=White Matter Hyperintensities, MTA=Medial Temporal Lobe Atrophy

3.3.3.6. Zusammenhang mit Diagnosen

In Tab. 27 ist gezeigt wie häufig die verschiedenen WMH-Grade bei den unterschiedlichen Diagnosen vorkommen. Bei den Diagnosen AD, MCI, Depression und Subjektive Gedächtnisstörungen zeigte ein Großteil eine milde Ausprägung der WMH. Bei Diagnosen mit vaskulärer Komponente (VD, Mischdemenz) liegen größtenteils mittlere bis hohe Stadien vor. Auch bei einem Patienten mit FTD liegt ein hohes Stadium vor.

Tabelle 27: Anzahl und prozentualer Anteil pro Diagnose (in Klammern) der einzelnen WMH-Stadien nach den Klassifikationen von Fukuda und Fazekas bei den unterschiedlichen Diagnosen; Gedächtnisambulanz des Universitätsklinikums Ulm, Juli 2008 bis Juni 2009; AD=Alzheimer Demenz, MCI=Mild Cognitive Impairment, VD=Vaskuläre Demenz, FTD=Frontotemporale Demenz, Subjektiv=Subjektive Gedächtnisstörungen

	Diagnose							
	AD	MCI	VD	Mischdemenz	FTD	Depression	Andere	Subjektiv
Fukuda								
0	3 (11,54%)	1 (5,88%)	-	-	-	1 (14,29%)	1 (16,67%)	1 (10,00%)
1	10 (38,46%)	4 (23,53%)	-	1 (16,67%)	-	5 (71,43%)	1 (16,67%)	7 (70,00%)
2	10 (38,46%)	11 (64,71%)	1 (100%)	1 (16,67%)	-	-	4 (66,67%)	2 (20,00%)
3	3 (11,54%)	1 (5,88%)	-	4 (66,67%)	1 (100%)	1 (14,29%)	-	-
Fazekas periventrikulär								
0	2 (7,69%)	1 (5,88%)	-	-	-	1 (14,29%)	1 (16,67%)	1 (10,00%)
1	14 (53,85%)	11 (64,71%)	-	1 (16,67%)	-	5 (71,43%)	4 (66,67%)	8 (80,00%)
2	8 (30,77%)	4 (23,53%)	1 (100%)	2 (33,33%)	-	1 (14,29%)	1 (16,67%)	1 (10,00%)
3	2 (7,69%)	1 (5,88%)	-	3 (50,00%)	1 (100%)	-	-	-
Fazekas subcortical								
0	3 (11,54%)	2 (11,76%)	-	-	-	1 (14,29%)	-	3 (30,00%)
1	14 (53,85%)	11 (64,71%)	-	1 (16,67%)	-	5 (71,43%)	6 (100%)	7 (70,00%)
2	9 (34,62%)	3 (17,65%)	1 (100%)	2 (33,33%)	-	1 (14,29%)	-	-
3	-	1 (5,88%)	-	3 (50,00%)	1 (100%)	-	-	-
Gesamt	26	17	1	6	1	7	6	10

3.3.3.7. Sensitivität und Spezifität

Anhand von Vierfeldertafeln wurden Sensitivitäten und Spezifitäten berechnet, um die Effizienz der WMH-Bestimmung nach den beiden Klassifikationen als diagnostischen Test zu überprüfen. Als binäre Variable wurde das Vorhandensein der Diagnose Demenz (aller Formen) gewertet. Die Cut-off-Werte wurden beim ersten Verfahren bei einer WMH Grad 1 und im zweiten Durchgang bei einer WMH Grad 2 festgelegt.

3.3.3.7.1. Klassifikation nach Fukuda

Die Einteilung der WMH mit Hilfe der visuellen Skala von Fukuda kann als diagnostischer Test für die Diagnose einer Demenz angesehen werden. In Tab. 28 sind Gütekriterien berechnet worden. Wird bereits eine WMH Grad 1 als positives Testergebnis gewertet ergibt sich eine gute Sensitivität, jedoch eine Spezifität von 11%. Wenn man erst eine WMH vom Grad 2 oder 3 als positiv wertet sinkt die Sensitivität auf 63% während die Spezifität sich auf 58% verbessert.

Tabelle 28: Vierfeldertafeln für die visuelle Einteilung der WMH nach Fukuda als diagnostischen Test für die Bestimmung einer Demenz mit Bestimmung der Gütekriterien Sensitivität und Spezifität, Gedächtnisambulanz des Universitätsklinikums Ulm, Juli 2008 bis Juni 2009; Links liegt der Cut-off bei einer WMH Grad 1, rechts bei Grad 2. *alle Formen der Demenz **Subjektive Gedächtnisstörungen, Depressionen und andere Diagnosen. WMH=White Matter Hyperintensities

WMH nach Fukuda	Demenz*	keine Demenz**	Gesamt	WMH nach Fukuda	Demenz*	keine Demenz**	Gesamt
WMH positiv (1-3)	35	32	67	WMH positiv (2-3)	24	15	39
WMH negativ (0)	3	4	7	WMH negativ (0-1)	14	21	35
Gesamt	38	36	74	Gesamt	38	36	74
Sensitivität: 92%, Spezifität: 11%				Sensitivität: 63%, Spezifität: 58%			

3.3.3.7.2. Klassifikation nach Fazekas

Auch für die visuelle Skala von Fazekas können auf diese Weise Gütekriterien berechnet werden. Dies geschah getrennt für subkortikale und periventriculäre WMH (Tab. 29 und 30).

Auch hier verbesserte sich die Spezifität nach Änderung des Cut-offs auf Werte bis 86% zulasten der Sensitivität, welche von 92/95% auf unter 50% herabsank.

Tabelle 29: Vierfeldertafeln für die visuelle Einteilung der subkortikalen WMH nach Fazekas als diagnostischen Test für die Bestimmung einer Demenz mit Bestimmung der Gütekriterien Sensitivität und Spezifität, Gedächtnisambulanz des Universitätsklinikums Ulm, Juli 2008 bis Juni 2009; Links liegt der Cut-off bei einer WMH Grad 1, rechts bei Grad 2. *alle Formen der Demenz **Subjektive Gedächtnisstörungen, Depressionen und andere Diagnosen. WMH=White Matter Hyperintensities, Sub.=subkortikal

WMH nach Fazekas sub.	Demenz*	keine Demenz**	Gesamt	WMH nach Fazekas sub.	Demenz*	keine Demenz**	Gesamt
WMH positiv (1-3)	35	30	65	WMH positiv (2-3)	16	5	21
WMH negativ (0)	3	6	9	WMH negativ (0-1)	22	31	53
Gesamt	38	36	74	Gesamt	38	36	74
Sensitivität: 92%, Spezifität: 17%				Sensitivität: 42%, Spezifität: 86%			

Tabelle 30: Vierfeldertafeln für die visuelle Einteilung der periventrikulären WMH nach Fazekas als diagnostischen Test für die Bestimmung einer Demenz mit Bestimmung der Gütekriterien Sensitivität und Spezifität, Gedächtnisambulanz des Universitätsklinikums Ulm, Juli 2008 bis Juni 2009; Links liegt der Cut-off bei einer WMH Grad 1, rechts bei Grad 2. *alle Formen der Demenz **Subjektive Gedächtnisstörungen, Depressionen und andere Diagnosen; WMH=White Matter Hyperintensities, Peri.=periventrikulär

WMH nach Fazekas peri.	Demenz*	keine Demenz**	Gesamt	WMH nach Fazekas peri.	Demenz*	keine Demenz**	Gesamt
WMH positiv (1-3)	36	32	68	WMH positiv (2-3)	18	7	25
WMH negativ (0)	2	4	6	WMH negativ (0-1)	20	29	49
Gesamt	38	36	74	Gesamt	38	36	74
Sensitivität: 95%, Spezifität: 11%				Sensitivität: 47%, Spezifität: 81%			

4. Diskussion

In den S3-Leitlinien Demenzen von 2009 wurde ein konsentierter Standard für die Diagnostik, Therapie, Betreuung und Beratung von Demenzkranken und Angehörigen verfasst, mit dem Ziel, die Versorgung von Demenzkranken einheitlicher und qualitativ höher zu gestalten [29]. Jedoch machen Leitlinien nur Sinn, wenn sie richtig eingesetzt werden [40]. Die Einführung der neuen S3-Demenzleitlinien wurden in dieser Arbeit zum Anlass genommen um zu erforschen in wie weit Empfehlungen, die in Leitlinien gegeben werden, umgesetzt werden (können) und ob eine solche Umsetzung auch wirklich zielführend ist. Eignet sich die neue S3 Leitlinie für die klinische Praxis? Wo gibt es vielleicht noch Verbesserungsbedarf bzw. Änderungsvorschläge? Und die letztendlich entscheidende Frage: Kann eine Leitlinie, im Speziellen die neue S3-Demenzleitlinie, zur Verbesserung der Versorgungssituation beitragen? Dies soll im Folgenden anhand der Ergebnisse, die in dieser Arbeit gewonnen wurden diskutiert werden.

4.1. Chancen und Grenzen dieser Arbeit

Es wurde ein retrospektives Studiendesign gewählt, welches die Diagnostik eines Jahres in einem Zentrum (Gedächtnisambulanz des Universitätsklinikums Ulm) evaluierte. Dabei wurden ohne Ausnahme alle Patienten eingeschlossen, welche sich innerhalb dieses Zeitraumes erstmalig vorstellten. Um eine neue Methode in der Bildgebung zu testen erfolgte zusätzlich die nochmalige Befundung von bereits durchgeführten MRT-Aufnahmen nach speziellen Kriterien. Dieses Studienkonzept wurde gewählt um eine möglichst unverfälschte Darstellung der in der Praxis stattfindenden Abläufe zu ermöglichen.

Das Patientengut einer Gedächtnisambulanz stellt eine spezielle Kohorte dar, da es sich um Patienten handelt, welche sich so weit mit ihrer Krankheit auseinandersetzen, dass sie ein Zentrum aufsuchen, bzw. von Angehörigen zur Abklärung gebracht wurden, was sich auf Patientencharakteristika, wie z.B. Compliance oder die Bereitschaft aufwändige Untersuchungen durchführen zu lassen auswirkt. Aufgrund dieser Selektion sind Rückschlüsse auf den Versorgungszustand aller Patienten in Deutschland also letztlich nicht zulässig. Dies war jedoch auch nicht das Ziel dieser Arbeit, da speziell die leitlinienorientierte Versorgung eines spezialisierten Zentrums untersucht werden sollte.

Die Verwendung von Patientenakten zur Datengewinnung birgt das Risiko, dass nur solche Punkte erfasst werden, die dokumentiert wurden, was insbesondere bei der Auswertung der Anamnese und der klinischen Untersuchung zu Unvollständigkeit führen kann. Desweiteren wurden die in den Arztbriefen formulierten Diagnosen zur Vereinfachung der Auswertung in 8 Gruppen zusammengefasst und im Verlauf nicht verifiziert. So konnten bei unklaren Fällen nur die erst genannte Diagnose berücksichtigt werden und differenzialdiagnostische Abwägungen nicht erfasst werden. Graphiken, die Assoziationen bestimmter Parameter, beispielsweise Liquorwerte, in Abhängigkeit von den gestellten Diagnosen darstellen, können aufgrund der fehlenden Verifikation nur zur Veranschaulichung dienen, allenfalls Tendenzen aufzeigen. Grund dafür ist die Gefahr des Zirkelschlusses, da auch trotz der Menge an Variablen der jeweils untersuchte Parameter in die Diagnosefindung eingeht und sie möglicherweise in großem Maße selbst bestimmte. Um Unterschiede zwischen Demenzpatienten und nicht an Demenz Erkrankten hervorzuheben, wurden im Ergebnisteil Patienten mit den Diagnosen „Subjektive Gedächtnisstörung“ oder „Depression“ als Kontrollen verwendet. Problematisch ist dabei, dass diese Patienten zwar nicht an einer Demenz erkrankt sind, jedoch auch Gedächtnisstörungen aufwiesen.

Eine weitere Herausforderung war die Auswertung der Vorbefunde, mit dem Ziel einen Eindruck der Diagnostik vor der Gedächtnisambulanz zu gewinnen. Es lag nicht bei jedem Patienten ein Vorbefund vor, auch wenn aus der Anamnese heraus der Eindruck entstand, dass bereits eine Vorbehandlung erfolgt war. Teilweise konnten diese Lücken durch Anschreiben der Hausärzte oder Fachärzte gefüllt werden, jedoch nicht in allen Fällen. Auch wenn Vorbefunde vorlagen, konnte nicht in allen Fällen von Vollständigkeit ausgegangen werden. So können im Ergebnisteil ermittelte Zahlen über Voruntersuchungen nur als Tendenzen/Größenordnungen gelten. Auch muss bei der Interpretation der Zahlen berücksichtigt werden, dass es sich um Patienten handelt, die im Verlauf an die Gedächtnisambulanz überwiesen wurden und somit im Hinblick darauf vermutlich einige Untersuchungen von Seiten der Überweiser weggelassen wurden.

Die Verwendung von bereits vorhandener zerebraler Bildgebung für die Nachbefundung der Aufnahmen nach speziellen Gesichtspunkten, bringt eine Reihe von Problemen mit sich. Zum Einen handelte es sich um sehr uneinheitliches Bildmaterial, da die Aufnahmen

aus unterschiedlichen radiologischen Praxen, also von verschiedenen Geräten stammten, als Papierausdruck, Folie oder CD vorlagen und nicht immer die optimalen Sequenzen für die Auswertung vorhanden waren. Auch unterschied sich der Zeitpunkt der Bildgebung bei den Patienten und lag zum Teil schon einige Monate zurück. Ein weiterer Schwachpunkt ist, dass die Befundung nur von einer Person (der Autorin) durchgeführt wurde und eine Verblindung zwar gegenüber der Diagnose der Patienten bestand, das Alter jedoch bekannt war, was in der Gradeinteilung beeinflusst. Ein zweiter Befunder und die Berechnung einer Interrater-Variabilität hätte die Aussagekraft sicherlich gesteigert. Auch wäre eine größere Kohorte für die Feststellung von Zusammenhängen wünschenswert gewesen, da insbesondere die hohen Grade der MTA oder WMH nur selten vorkamen.

Diese Nachteile können jedoch alle mit dem Argument abgeschwächt werden, dass die Realität im klinischen Alltag der Gedächtnisambulanz dargestellt werden sollte. Ziel war es die stattfindende Diagnostik einer Gedächtnisambulanz zu evaluieren. So war auch bei der Auswertung der MRT-Aufnahmen nicht das Ziel eine hochwertige neue visuelle Skala zu entwickeln, sondern der Schwerpunkt lag hier in der klinischen Anwendbarkeit und Nutzen von Skalen, welche sich schon in anderen Studien bewährt hatten. Die Verwendung von ausgewählten Bildern oder eine speziell für die Studie durchgeführte Bildgebung hätte das Ergebnis verfälscht, da im klinischen Ablauf eine solche Handhabung auch nur selten möglich ist und die Bilder zur Verfügung stehen, die die Patienten mitbringen. Auch findet in der Praxis keine Verblindung statt, im Gegenteil ist es das Ziel den Patienten und alle Befunde als Gesamtbild zu sehen.

Eine detaillierte Evaluation der Diagnostik in einer Gedächtnisambulanz in Deutschland und Auswertung unter der Fragestellung der Leitliniennähe wurde in diesem Ausmaß noch nicht durchgeführt. Bis zum jetzigen Zeitpunkt gibt es Studien, die die Diagnostik in Gedächtnisambulanzen im Allgemeinen (ohne Bezug zu Leitlinien) erforschen [1, 43, 59, 62] und Veröffentlichungen mit der Frage der Umsetzbarkeit von Demenz-Leitlinien in der ambulanten Praxis [10, 11, 61, 75, 78], was oft anhand von Abrechnungszahlen oder Fragebögen ermittelt wurde, die zwar eine Übersicht geben können, jedoch tatsächlich durchgeführte Untersuchungen nur unzureichend wiedergeben. Diese Arbeit verleiht die

Chance einmal ganz genau in sattfindende Abläufe in einer Gedächtnisambulanz Einblick zu bekommen, diese zu bewerten und nach Verbesserungsmöglichkeiten zu suchen.

4.2. Versorgung in der Gedächtnisambulanz

4.2.1. Umsetzung einer leitlinienorientierten Diagnostik in der Gedächtnisambulanz

Zur Überprüfung, ob in der klinischen Praxis (hier am Beispiel der Gedächtnisambulanz Ulm) eine leitlinienorientierte Diagnostik umgesetzt wird, muss zunächst definiert werden, welche Untersuchungen konkret in den Leitlinien empfohlen werden. In Tab. 4 finden sich Auszüge aus Empfehlungen der S3-Leitlinien Demenzen. Im Bezug auf Anamnese, klinische Untersuchung (inklusive kognitive Kurztests), NPU, Labor und Bildgebung sind die Formulierungen recht eindeutig: alle diese Untersuchungen werden bei fraglicher Demenz empfohlen. In Bezug auf Liquordiagnostik wurde der Anweisung hinzugefügt, dass eine LP nur bei klinischen Hinweisen auf eine entzündliche Gehirnerkrankung durchgeführt werden sollte. Eindeutig ist jedoch die Empfehlung, dass im Falle einer LP immer die Parameter des Liquorgrundprofils (Zellzahl, Gesamtprotein, Laktatkonzentration, Glukose, Albuminquotient, intrathekale IgG-Produktion und OKB) bestimmt werden sollen. Hinsichtlich der Demenzmarker steht geschrieben, dass sie die Differenzierung zwischen den Demenzformen unterstützen und in jedem Falle die kombinierte Bestimmung von A β -1,42 und t-Tau vorzuziehen ist. Ein EEG wird in der Routinediagnostik nicht empfohlen. Zur besseren Übersicht wurde in dieser Arbeit keine Unterscheidung zwischen den verschiedenen Empfehlungsgraden vorgenommen.

Es zeigte sich, dass bei 48,7% aller Patienten Befunde zu allen empfohlenen „großen“ diagnostischen Untersuchungen (Labor, NPU, Bildgebung, LP) vorlagen. Berücksichtigt wurden hierbei auch auswärtige, aktuelle Befunde die in Schriftform vorlagen, was jedoch nur bei einem sehr kleinen Anteil der Fall war. Schließt man die LP aus, wurden bei 89,9% aller Patienten alle relevanten Untersuchungen durchgeführt. Eine ausführliche Anamnese wurde bei allen Patienten erhoben und dokumentiert. Eine klinische Untersuchung wurde bei 68,4 %, ein psychopathologischer Befund bei 67, 7% dokumentiert. Eine ausführliche NPU wurden bei 97,5% durchgeführt. Diese umfasste routinemäßig 16-18 Tests, oftmals wurde jedoch das Ausmaß an den individuellen

Patienten angepasst. Diese hohe Anzahl von ausführlichen NPU geht mit den Ergebnissen von Lueke et al [62] konform, wo eine hohe Prävalenz von ausführlichen Tests in deutschen Gedächtnisambulanz fest festgestellt wurde. In einer Befragung von Aguirreche 2003 [1] wurde noch eine etwas geringere Häufigkeit von ausführlicher NPU in Gedächtnisambulanzen mit 87% festgestellt. Bei 144 Patienten (91,1%) lag eine zerebrale Bildgebung, zur Befundung vor, eine laborchemische Untersuchung bei 97,5%. Insgesamt kann man also sagen, dass jeweils über 90% der Patienten die, für die Diagnosestellung wichtigsten Untersuchungen NPU, zerebrale Bildgebung und Labor erhielten. Eine LP war zum Zeitpunkt der Erhebung nur bei 50,63% der Patienten durchgeführt worden. Meist wurde jedoch ein Grund angegeben, welche die Durchführung verhinderte, somit kann davon ausgegangen werden, dass eine LP zumindest erwogen wurde, was eine leitliniengerechte Vorgehensweise darstellt. Bei erfolgter LP werden jeweils leitliniengerecht ein Liquorgrundprofil sowie Demenzmarker bestimmt.

Diese hohe Prävalenz an Standardleistungen zeigte sich 2011 in der Mehrzahl der deutschen Gedächtnisambulanzen, auch wenn sie sonst sehr unterschiedlich strukturiert sind [62]. In einer Studie von 2003 wurde noch festgestellt, dass nur wenige Memory-Kliniken alle wichtigen Untersuchungen durchführen und lediglich eine Minimalabklärung in Form von körperlicher Untersuchung und neuropsychologischen Verfahren von allen Einrichtungen gewährleistet werden konnten [1].

Es kann also geschlossen werden, dass leitlinienorientierte Diagnostik im Setting einer Gedächtnisambulanz in weiten Teilen umsetzbar ist. Tendenziell stellt sich die Diagnostik sogar ausführlicher als empfohlen dar. Beispielsweise erhalten alle Patienten umfassende laborchemische Untersuchungen, Demenzmarker werden bei allen lumbal punktierten Patienten abgenommen und die NPU ist mit ca. 16 Tests äußerst ausführlich gestaltet.

Diese ausführliche Diagnostik ermöglichte in den meisten Fällen die Stellung einer spezifischen Diagnose, die zwischen Demenz, MCI und anderen Ursachen der Gedächtnisstörungen (z.B. Depression) unterschied und auch zwischen den einzelnen Demenzformen klassifizierte. Die häufigste Diagnose war die AD, die mit ca. 60% die häufigste Demenzform darstellt. Insgesamt wurde bei knapp der Hälfte der Patienten eine Demenz jeglicher Art diagnostiziert und wie nicht anders zu erwarten nahm der Anteil der Patienten ohne Demenz bei älteren Patienten ab.

4.2.2. Diagnostik vor der Gedächtnisambulanz

Es besteht die These, dass niedergelassene Neurologen, Psychiater und Allgemeinmediziner sich weit weniger an die Empfehlungen in den Leitlinien halten [11, 78]. Nachvollziehbar Gründe, stellen beispielsweise begrenztere Ressourcen und Erfahrungen dar. Diese Arbeit soll einen Beitrag zu dieser ungeklärten Frage liefern, indem versucht wurde die Diagnostik, die bereits vor der Gedächtnisambulanz stattfand in Erfahrung zu bringen. Dies kann jedoch nur einen Eindruck der Diagnostik außerhalb einer Gedächtnisambulanz vermitteln, da neben der Schwierigkeit der Datenerhebung zusätzlich das Problem der Selektion bestand, da alle untersuchten Patienten früher oder später an eine Gedächtnisambulanz überwiesen wurden, was die vorangehende Diagnostik beeinflusst.

Vor der Vorstellung in der Gedächtnisambulanz konsultierten die Mehrzahl der Patienten (63,3%) einen niedergelassenen Facharzt oder befand sich in einer Klinik zur Abklärung von Gedächtnisstörungen. Erwartungsgemäß zeigte sich unter den vorbehandelten Patienten ein höherer Anteil an Demenzkranken. Dies führt zu der Annahme, dass eine adäquate Voruntersuchung und Selektion der Patienten von Seiten niedergelassener Ärzte, solchen Patienten den aufwendigen Diagnostikprozess ersparen kann, bei denen eine Demenz unwahrscheinlich ist und auch erhebliche Kosten eingespart werden könnten.

Hausärzte überwiesen ihre Patienten schneller als Neurologen, da Neurologen als Spezialisten naturgemäß über mehr Wissen und Möglichkeiten zur Diagnostik und Behandlung von Demenzen verfügen. Weiterhin fiel auf, dass Patienten, die spät überwiesen wurden die schlechtesten Werte im MMSE aufwiesen. Dies liegt vermutlich daran, dass die Krankheit zu diesem Zeitpunkt bereits weiter fortgeschritten war.

Aus den zur Verfügung stehenden Daten kann abgeleitet werden, dass sich die Diagnostik vor der Gedächtnisambulanz sehr uneinheitlich darstellte und abhängig von dem vorbehandelnden Arzt war. Zum Teil gestaltete sie sich jedoch leitliniennäher als zunächst vermutet. Bemerkenswert erschien beispielsweise der hohe Anteil durchgeführter kognitiver Kurztests. Auch wurden sehr häufig EEGs und Doppler-Untersuchungen der hirnversorgenden Gefäße durchgeführt, insbesondere in der Gruppe niedergelassener

Neurologen. Ein EEG wird in den aktuellen Leitlinien nur noch in bestimmten Fällen empfohlen und spielt somit eine untergeordnete Rolle in der Demenzdiagnostik, jedoch scheint sie bei vielen Neurologen noch einen hohen Stellenwert zu besitzen. Invasive und zeitaufwendige Untersuchungen wie beispielsweise eine LP oder eine ausführliche NPU wurden nur selten und eher im klinischen Setting durchgeführt.

4.2.3. Befundinterpretation

Zur Interpretation der erhobenen Parameter und Befunde mit der Frage nach der Prävalenz pathologischer Befunde und Übereinstimmung mit publizierten Daten wurden die erhobenen Untersuchungsbefunde deskriptiv ausgewertet. Ziel war dabei zu überprüfen, ob die Durchführung der Untersuchungen gemäß den S3-Leitlinien sich im klinischen Alltag als hilfreich und sinnvoll hinsichtlich der Diagnosestellung einer Demenz erweist oder ob es eventuell Punkte gibt die einer Verbesserung bedürfen.

Die Anamneseerhebung bildet die Grundlage aller weiteren Schritte. Patienten, bei denen im Verlauf eine Demenz diagnostiziert wurde, traten die klassischen Symptome, wie z.B. zeitliche und örtliche Orientierungsstörungen häufiger auf als bei den restlichen Patienten. Unter Patienten mit positiver Familienanamnese für eine Demenz lag der Anteil der Patienten mit Demenzdiagnose erstaunlicherweise geringer. Eine mögliche Erklärung liegt in der Sensibilisierung von Personen, die in ihrem familiären Umfeld Erfahrung mit dem Thema Demenz gemacht haben und somit schon früh ärztliche Hilfe in Anspruch nehmen. Bezüglich der Erkrankungsdauer gaben erwartungsgemäß Patienten mit subjektiven Gedächtnisstörungen durchschnittlich die mit Abstand längste Zeitspanne an, was den Rückschluss zulässt, dass eine lange Erkrankungsdauer eine Demenz unwahrscheinlich macht und die Erhebung dieses Parameters unterstreicht.

Eine klinisch neurologische Untersuchung war nur bei 68,4% dokumentiert. In der Annahme, dass diese tatsächlich nicht durchgeführt wurden, lässt dies vor dem Hintergrund, dass eine klinische Untersuchung zu den essentiellen Bestandteilen einer Diagnostik gehört und wertvolle Hinweise auf eine sekundäre Demenz (z.B. eine Hypothyreose) liefert Optimierungsbedarf vermuten.

Über 2/3 der AD-Patienten war, klassifiziert mit Hilfe des MMSE, zum Zeitpunkt der Erstvorstellung noch in einem frühen Demenzstadium. In einer Studie von Aguirreche et

al. [1] und auch in einer aktuellen Querschnittsstudie von Lueke et al. [62] wurde festgestellt, dass sich in den ausgewerteten deutschen Gedächtnisambulanzen der überwiegende Anteil der Demenzpatienten zum Zeitpunkt der Erstdiagnose im moderaten oder schweren Erkrankungsstadium befindet. Somit stellt sich die Gedächtnisambulanz Ulm im Verbund mit den Überweisern im Kreis Ulm im Vergleich positiv dar, da die meisten Patienten bereits früh überwiesen werden, was Einfluss auf den weiteren Verlauf der Erkrankung haben kann. Im Übrigen bestätigte sich die Wertigkeit beider Tests, da sie keine eindeutige Korrelation zum Alter aufwiesen und negativ miteinander korrelierten.

Mithilfe laborchemischer Untersuchungen konnte bei einer Patientin ein Hyperparathyreoidismus als Ursache für die dementielle Entwicklung festgestellt werden. Vor dem Hintergrund einer durchschnittlichen Häufigkeit reversibler Ursachen von Demenzen von 9% [20], ist die laborchemische Untersuchung allein hierdurch gerechtfertigt. Bei Betrachtung der durchschnittlichen Werte der einzelnen Laborparameter fanden sich keine Ausreißer; in den meisten Fällen lagen normale Werte vor. Die häufigsten pathologischen Werte fanden sich im Blutbild (Hb, Erythrocyten, MCHC, MTV), im Glukosestoffwechsel (HbA1c) und den Blutfettwerten (Cholesterin). Diese Parameter nehmen im Alter sehr häufig pathologische Werte an, so dass diese Ergebnisse sich sicher größtenteils durch das hohe Durchschnittsalter der Kohorte erklären lassen. Jedoch stellt sich natürlich die Frage, inwieweit ein Zusammenhang pathologischer Werte mit kognitiven Störungen besteht. Die Prävalenz einer Hyperhomocysteinämie, für welche in vielen Studien eine Assoziation zu kognitiven Störungen postuliert wird, lag bei 50%. Vergleichbare Werte fanden sich in altersentsprechenden Vergleichskollektiven in der Normalbevölkerung mit ca. 40% [44]. Bei der näheren Betrachtung fiel jedoch auf, dass das Homocystein bei Patienten mit einer Demenz mit durchschnittlich 13 $\mu\text{mol/l}$ höher lag als bei Patienten mit subjektiven Gedächtnisstörungen, die als Kontrolle angesehen werden können, was wiederum auf einen Zusammenhang hindeuten könnte. Passend hierzu konnte in dieser Kohorte auch kein messbarer Zusammenhang mit dem Alter festgestellt werden. Korrelationen des Homocysteins mit kognitiven Tests fanden sich jedoch ebenfalls nicht. Die weitere Beobachtung dieses Parameters bei Demenzpatienten in größer angelegten Studien erscheint aufgrund dieser Ergebnisse sinnvoll.

Somit konnte letztlich nur die Sinnhaftigkeit der laborchemischen Untersuchung zur Aufdeckung von sekundären Ursachen bestätigt werden, nicht aber seine potentielle Rolle bei der Aufdeckung einer Demenz mittels Biomarkern.

Auch Apo E wurde, abweichend von den Empfehlungen der Leitlinien, bei allen Patienten mitbestimmt. Hinsichtlich des diagnostischen Wertes von ApoE bestätigten sich die publizierten Zusammenhänge. So ergab sich ein deutlich erhöhter Anteil an ϵ 4-Trägern unter AD- bzw. Mischdemenz-Patienten. AD-Patienten mit ApoE4-Allel waren durchschnittlich jünger als ohne ϵ 4-Allel, was die Ergebnisse von Crean et al. [22] bestätigt. Die ApoE-Bestimmung konnte hier also durchaus wertvolle Hinweise zur Diagnosefindung liefern, jedoch besteht die Gefahr einer Überinterpretation, da zum jetzigen Zeitpunkt noch keine hinreichende Evidenz existiert.

4.2.3.1. Liquoranalyse

Die Bestimmung von A β -1,42 sowie des t-Tau im Liquor ist die am weitesten fortgeschrittene und akzeptierte diagnostische Biomarker-Methode in der AD-Diagnostik [47]. Aus diesem Grund, sollen diese beiden Parameter im Folgenden noch einmal genauer betrachtet werden.

Bei einer AD finden sich klassischerweise erniedrigte Werte des A β -1,42 und erhöhte Werte des t-Tau. Bei 33,8% (n=24) der Patienten fand sich eine solche pathologische Abweichung der beiden Parameter und bei 75% (n=18) dieser Patienten wurde eine AD diagnostiziert. Die restlichen Diagnosen entfielen auf Mischdemenz (n=1), MCI (n=3) und Andere (n=2). Der Median des A β -1,42 war bei AD-Patienten als einziger im Vergleich zum Normwert erniedrigt und die Mediane des t-Tau lagen ebenfalls bei den AD-Patienten, aber auch bei den Mischdemenzen und anderen Diagnosen oberhalb des Normbereiches. Aufgrund des oben genannten Problems des Zirkelschlusses, kann man diese Ergebnisse so interpretieren, dass ein erhöhtes A β -1,42 bzw. erniedrigtes t-Tau die behandelnden Ärzte entscheidend bei der Diagnosestellung beeinflusste. Zu berücksichtigen ist aber wiederum, dass natürlich auch andere Parameter wie Klinik, NPU, Bildung in die Diagnose eingehen und sie sich aus einem Konsens aller diagnostischen Schritte ergibt. So ist es zulässig festzustellen, dass sie die publizierten Zusammenhänge des A β -1,42 und t-Tau mit der AD auch in dieser Studie fanden.

Das Stadium der Erkrankung, objektiviert anhand von niedrigeren Punktwerten in kognitiven Tests (MMSE, ADAS-kog.) mit zunehmend pathologischen Werten in den CSF-Biomarkern schwach korrelierte (deutlicher bei A β -1,42 als bei t-Tau). Wie einleitend erörtert wurden in anderen klinischen Studien kontroverse Ergebnisse zu diesem Sachverhalt beschrieben [8, 9, 12, 25, 31, 32, 76]. Es wäre also von großem Interesse diese Frage nochmals in einer groß angelegten Studie zu überprüfen.

Als weiterer interessanter Punkt, fiel eine Assoziation pathologisch veränderter CSF-Biomarker mit dem ApoE Allel 4 auf, was konform zu anderen Studien ist [9, 60, 74, 95]. Mit dem Alter konnte nur ein sehr schwacher Zusammenhang festgestellt werden, was wiederum dafür spricht, dass die veränderten CSF-Biomarker durch die Krankheit und weniger durch das Alter der Patienten bedingt sind.

Es zeigte sich, dass bei immerhin 12 Patienten (14,8% der Patienten mit LP) Q_{Alb} leicht erhöht war (Median Q_{Diff}: 2,75 (0,3-8,7)), was einer Schrankendysfunktion entspricht. Es handelte sich in allen Fällen um eine isolierte Schrankenstörung (in einem Fall war Laktat leicht erhöht (2,85mmol/l), in der Verlaufspunktion aber wieder normal). Bei den VD-Patienten waren mit zwei von fünf Patienten betroffen. In einer kürzlich erschienen Publikation von Jesse et al. [52] sind ebenfalls leicht erhöhte Q_{Alb}-Werte bei verschiedenen neurodegenerativen Erkrankungen, insbesondere VD, beschrieben worden. Es besteht die Hypothese, dass bei diesen Patienten eine endotheliale Dysfunktion mit erhöhter Permeabilität für Serum-Proteine ursächlich für die Schrankendysfunktion ist [88]. In einer Arbeit von Brettschneider et al. [15] fand sich sogar bei jedem zehnten Patienten, der lumbal punktiert wurde, ein erhöhtes Q_{Alb}. Dabei ergab sich nur ein geringfügig höheres Vorkommen bei Demenzpatienten als bei Patienten ohne neurologische Erkrankung. Passend dazu ließen sich auch hier keine deutlichen Unterschiede des Q_{Alb} unter den einzelnen Demenzformen feststellen. Patienten ohne Demenz (Diagnose Depression oder Subjektive Gedächtnisstörung) zeigten jedoch niedrigere Mediane des Q_{Alb}, welche allerdings auch auf ein niedrigeres Durchschnittsalter zurückgeführt werden könnten, da ein solcher Zusammenhang bereits in anderen Studien beschrieben wurde [15].

Bei einigen Patienten fand sich eine intrathekale Ig-Synthese mit positiven OKB. Diese treten unspezifisch bei akut und chronisch entzündlichen Erkrankungen des ZNS auf. Bei

zwei dieser drei Patienten wurde ein chronisch entzündliche ZNS-Erkrankung diagnostiziert (bei einem jedoch nur als zusätzlichem Faktor zu der bestehenden kongenitalen geistigen Retardierung), bei dem Dritten bleibt die Erhöhung unklar, da die Lumbalpunktion bereits 2 Monate zuvor während eines Klinikaufenthalts bei Epileptischem Anfall bei Z.n. Posteriorinfarkt durchgeführt wurde. Geringe Anzahlen von intrathekaler IgG-Synthese unter AD-Patienten wurden bereits in anderen Arbeiten beschrieben [52]. Differentialdiagnostisch kommt bei diesen Patienten (mit Gedächtnisstörungen und entzündlichen Werten im Liquor) auch eine limbische Enzephalitis [6], welche durch Autoantikörper ausgelöst wird und meist paraneoplastisch bedingt ist, bzw. im längeren Verlauf eine Synaptopathie [73] in Betracht.

Bei drei Patienten fand sich ein leicht erhöhtes Laktat im CSF, wobei der Wert nur um höchstens 0,25mmol/l vom Normbereich abwich.

Es konnte also gezeigt werden, dass die publizierten Zusammenhänge der Demenzmarker im CSF mit der Demenzerkrankung und dem kognitiven Abbau auch hier bestätigt werden konnten. Das Liquorgrundprofil diente einerseits zum Ausschluss einer entzündlichen Erkrankung des ZNS, andererseits konnten Veränderungen einiger Parameter beobachtet werden, welche anhand vorangegangener Studien gut untersucht wurden, deren Rolle bei der Demenzerkrankung aber noch unklar ist.

Insgesamt kann man aus den Ergebnissen schließen, dass der, für den Patienten aufwendigeren und invasiven Lumbalpunktion zum Ausschluss wichtiger Differentialdiagnosen und zur Sicherung einer AD ein großer Stellenwert zukommt.

4.3. Auswertung der zerebralen Bildgebung

Um einen konkreten, neuen Vorschlag für die Diagnosestellung einer Demenz zu liefern, wurde im Folgenden die Anwendung visueller Skalen für die Beurteilung radiologischer Bildgebung getestet, welche im klinischen Alltag bisher noch keine Anwendung findet. Zudem wurde eruiert welche Aussagen mit Hilfe der Gradeinteilung gestellt werden können und inwieweit diese sinnvoll zur Diagnosestellung beitragen.

4.3.1. Anwendbarkeit der visuellen Skalen

Die Auswertung erwies sich als schnell und unkompliziert. Nach kurzer Schulung konnten alle drei Skalen leicht angewendet werden. Auch bei Patienten bei denen lediglich Folien- oder Papierausdrucke zur Verfügung standen war eine Einteilung möglich. In der Handhabung der visuellen Skalen für die WMH-Gradeinteilung erwies sich die Skala nach Fazekas als überlegen, da die Unterscheidung zwischen periventrikulären und subkortikalen Hyperintensitäten eine genauere Differenzierung ermöglichte. Insgesamt können aber alle Skalen als durchaus praxistauglich eingestuft werden.

Ein Vorteil der Skalen ist, dass die einfache Zuordnung eines Punktwertes eine klare, objektive Beschreibung des Schweregrades einer Hippocampusatrophie bzw. von Hyperintensitäten der weißen Substanz ermöglicht. Dies bietet die Perspektive einer eindeutigeren Befundbeschreibung in der Praxis. In den beiliegenden radiologischen Befunden, welche von vielen unterschiedlichen Radiologen stammten, fand sich diesbezüglich insgesamt wenig Einheitlichkeit. So könnte die weitere Verbreitung von Skalen die Interpretation radiologischer Befunde möglicherweise vereinfachen und zu mehr Verständnis zwischen Kollegen, im speziellen zwischen Radiologe und behandelndem Arzt beitragen.

4.3.2. Hippocampusatrophie (MTA)

Es zeigte sich ein positiver Zusammenhang der MTA mit dem Patientenalter, was konform zu Ergebnissen vorangegangener Studien ist, wie beispielsweise der aktuellen SMART-MR Studie von Knoops et al. [55].

Weiterhin fanden sich aber auch Zusammenhänge der ermittelten MTA-Schweregrade mit anderen AD-spezifischen Biomarkern, beispielsweise deutliche Assoziationen mit kognitiven Tests (MMSE und ADAS-cog) sowie ein tendenzieller Zusammenhang mit den CSF-Demenzmarkern A β -1,42 und t-Tau. Diese Beobachtungen deuten darauf hin, dass die Hippocampusatrophie ein altersunabhängiger Hinweis für eine dementielle Entwicklung darstellt, was schon anhand zahlreicher Studien bestätigt wurde [2, 14, 83]. Die durch die Skala bestimmten Grade scheinen diesen Zusammenhang also gut wiederzugeben, was ihre Praxistauglichkeit hervorhebt.

Verschiedene publizierte Untersuchungen legen nahe, dass die MTA bei der Differenzierung degenerativer Demenzen von anderen Demenzformen hilfreich ist [36, 79]. Passend dazu zeigte sich in dieser Arbeit eine relevante Hippocampusatrophie ausschließlich bei Patienten mit der Diagnose AD oder Mischdemenz.

Um diesen Sachverhalt genauer zu untersuchen wurden Gütekriterien für die MTA als Test zur Erkennung der Patienten mit degenerativer Demenz in dem Kollektiv der Gedächtnisambulanz (also unter Patienten mit kognitiven Störungen anderer Ursache) berechnet. Die Sensitivität lag bei niedrigem Cut-off bei guten 95%, während die Spezifität lediglich 54% betrug. Durch Erhöhung des Cut-offs konnte die Spezifität auf 90% gesteigert werden, jedoch zu Lasten der Sensitivität, welche auf 38% herabsank. Somit ergab sich trotz eindeutiger Zusammenhänge mit anderen Biomarkern keine gute Validität der MTA als diagnostischen Test zur Unterscheidung von Patienten mit degenerativer Demenz von Patienten mit Gedächtnisstörungen anderer Ursache. In anderen Studien bei denen die Kontrollgruppe aus gesunden Individuen bestand lagen Sensitivität und Spezifität für visuelle Skalen bei 80-85% [36].

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass eine vorhandene Hippocampusatrophie höheren Grades die Wahrscheinlichkeit einer Demenz erhöht und wertvolle Informationen zur Sicherung einer AD oder Mischdemenz liefert. Allerdings sollte sie immer im Zusammenhang mit anderen Werten sowie dem klinischen Bild bewertet werden; als alleiniger Marker ist sie nicht ausreichend. Die durch die Skala bestimmten MTA-Grade scheinen die tatsächlich vorliegende Atrophie gut wiederzugeben, was ihre Praxistauglichkeit unterstreicht und sie zu einem wertvollen Marker zur Sicherung einer Demenz macht.

4.3.3. Hyperintensitäten der weißen Substanz (WMH)

In der untersuchten Stichprobe lagen insgesamt bei 97,8% der Fälle WMH vor. Bei über 70-Jährigen betrug der Anteil 100%, bei unter 70-Jährigen 94,7%. Meist handelte es sich dabei um eine milde Form von WMH. Dies entspricht Ergebnissen aus anderen Studien, die feststellten, dass WMH bei den meisten Menschen, auch in der Normalbevölkerung, vorliegen und mit dem Alter zunehmen. Launer et al beschreibt eine Prävalenz der WMH bei über 55-Jährigen zwischen 88-95% [58]. Es fand sich eine tendenzielle Assoziation mit

zunehmendem Lebensalter, welche bei einem r_s zwischen 0,287 und 0,389 (je nach Skala) zwar keinem eindeutigen Zusammenhang entspricht, jedoch in der Punktwolke visuell dargestellt werden kann.

Mit anderen Demenz-Biomarkern zeigten sich keine eindeutigen Zusammenhänge. Wie einleitend beschrieben wurde dies zwar in anderen Studien [4, 24, 27, 94] beschrieben, allerdings hauptsächlich in der Normalbevölkerung und nicht in Risikopopulationen [26] wie es hier der Fall war. Es bleibt anzunehmen, dass das vorliegende Patientenkollektiv zu klein und die Auswertung zu wenig differenziert war um eindeutige Effekte der WMH auf den kognitiven Status nachzuweisen, zumal diese sich in einem sehr kleinen Rahmen bewegen. In der LADIS Studie [94] schnitten Patienten mit schweren WMH im MMSE durchschnittlich lediglich 0,72 Punkte schlechter ab als Patienten mit geringer ausgeprägten WMH.

Es zeigte sich eine tendenzielle Zunahme der MTA mit steigendem WMH-Stadium. Dennoch bleibt unklar in wie weit dies mit gemeinsamen Risikofaktoren (Alter, CVRF) zusammenhängt. So ist beispielsweise ein positiver Zusammenhang von arterieller Hypertonie mit kognitiver Dysfunktion als auch mit WMH beschrieben worden [16]. Ein additiver Effekt von WMH und MTA, wie ihn die LADIS-Studie [94] beschrieb, konnte für das vorliegende Kollektiv nicht bestätigt werden. Ein wichtiger Grund dafür stellt die geringe Anzahl an Patienten mit relevanten WMH dar.

Patienten, bei denen die Diagnosen einer Demenz mit vaskulärer Komponente (VD, Mischdemenz) gestellt wurde fanden sich, wie nicht anders zu erwarten, hohe WMH-Stadien, was nur bestätigt, dass die Skalen den Bildeindruck, den die Ärzte im Diagnoseprozess hatten, wiedergeben.

Für die Unterscheidung von Demenzpatienten von Patienten deren kognitive Störungen auf einer anderen Ursache beruhen, zeigte die Bestimmung von WMH nach der Klassifikation von Fukuda bei einem niedrigen Cut-off eine Sensitivität von 92%. Bei einem höheren Cut-off fiel diese jedoch auf 63% ab. Die Spezifität blieb bei beiden Cut-off-Werten ungenügend (11% und 58%). Somit liegt eine hohe Falsch-positiv-Rate vor, was den Nutzen der Bestimmung von WMH stark einschränkt. Nach der Klassifikation von Fazekas ließ sich die Spezifität durch Erhöhung des Cut-offs auf 86% in der subkortikalen

Skala und auf 81% in der periventrikulären Skala anheben. Jedoch fiel in der Folge die Sensitivität stark ab (von 92% auf 42% bzw. von 95% auf 47%). Daraus lässt sich schließen, dass nur das Vorliegen einer hochgradigen WMH als relevant für die Diagnosestellung betrachtet werden kann.

Zusammenfassend zeigte sich, dass die Einteilung der WMH in einer Risikopopulation nur bedingt hilfreich für die Erkennung von Demenzpatienten ist, da die meisten Gesunden auch WMH aufweisen und keine klaren Korrelationen mit anderen Demenzmarkern wie A β -1,42 oder t-Tau oder kognitiven Tests gefunden wurden. Jedoch ist sie essentiell für die Diagnose vaskulärer Demenzen. Ausgehend von den Ergebnissen dieser Arbeit scheint der Nutzen von WMH-Rating-Skalen für die Demenzversorgung vor allem in einer Standardisierung der Dokumentation und damit Verbesserung der Kommunikation zu liegen. Zudem herrscht immer noch Unklarheit über die Bedeutung von WMH für den kognitiven Status, weshalb eine Dokumentation dieser aus Forschungszwecken sinnvoll ist.

4.4. Demenzleitlinien

4.4.1. Umsetzbarkeit von Leitlinien

Eine Leitlinie kann die Versorgungssituation nur verbessern, wenn sie auch angewandt wird. Die Umsetzbarkeit von Demenzleitlinien wird in der klinischen Praxis als unvollständig eingestuft. So wurde in vielen Studien gezeigt, dass die Umsetzung von Leitlinien, nicht nur bei der Demenzerkrankung, häufig inkomplett ist [78].

4.4.1.1. Die perfekte Leitlinie und Probleme bei der Umsetzung

Die Umsetzbarkeit einer Leitlinie hängt in hohem Maße von ihrer Qualität ab. Im Folgenden sollen Eigenschaften aufgezählt werden, welche für eine „perfekte Leitlinie“ erstrebenswert erschienen (es handelt sich dabei um persönliche Überlegungen, nicht um offiziell geforderte Charakteristika):

- Wiedergabe des aktuellen Wissensstandes, regelmäßige Aktualisierung
- interprofessionelle Entwicklung
- evidenzbasierte statt „eminenzbasierte“ Empfehlungen
- transparente Darstellung der Entwicklung, Herausgeber und verwendeter Literatur

- klare Formulierung und Darstellung der Empfehlungen
- „Kundenorientiertheit“ statt „Forschungsorientiertheit“
- Anwendbarkeit auf alle Patienten (nicht nur den „typischen“ Patienten), insbesondere auch Bezug auf Multimorbidität
- Anwendbarkeit durch alle Ärzte (Neurologen, Psychiater, Allgemeinmediziner) oder Abfassung spezieller Leitlinien für die unterschiedlichen Ärzteguppen
- Planung von Implementierung (Transfer von Empfehlungen in individuelles Handeln) und Disseminierung
- Abstimmung mit anderen Leitlinien zum gleichen Thema

Erfahrungsgemäß ist es kaum möglich alle diese Punkte umzusetzen, insbesondere bei einem komplexen Krankheitsbild wie der Demenz. Probleme entstehen beispielsweise schon bei dem Verständnis von Empfehlungen, da dort keine Einheitlichkeit besteht. Auch das Ziel den aktuellen Wissensstand wieder zu geben stellt eine Herausforderung dar, da regelmäßige neue Studien mit neuen Erkenntnissen erscheinen, die bei Druck der Leitlinien schon wieder veraltet sein können.

Auch scheitert die Umsetzung zum Teil an fehlenden Ressourcen. Aufwendige Untersuchungen wie beispielsweise eine NPU sind sehr zeit- und kostenintensiv, was ihre Durchführung erschwert.

Selbst der Begriff „evidenzbasiert“ ist diskussionswürdig. Was ist Evidenz? Im Zusammenhang mit evidenzbasierter Medizin (EbM) kann es mit „Nachweis“ oder „Beleg“ übersetzt werden. Evidenzbasierte Medizin bedeutet also, dass Entscheidungen auf Grundlage von empirisch nachgewiesener Wirksamkeit getroffen werden. Die Evidenz steigert sich mit der Qualität der zugrundeliegenden Studie, die in Evidenzklassen eingeteilt werden können. Problematisch wird es, wenn Aussagen, die in einer großen, randomisierten Studie gewonnen werden, auf den spezifischen Einzelfall angewendet werden sollen. Daher ist es von großer Wichtigkeit die Evidenz mit klinischer Erfahrung zu kombinieren. Kritiker befürchten, dass die Medizin sonst zur „Kochbuchmedizin“ verkommt und zu wenig individuell auf den Patienten abgestimmt wird.

Zudem ist die Demenz eine Krankheit des ‚Alten Menschen‘, was zu einer hohen Rate an Multimorbidität und somit Multimedikation führt, so dass eine sehr individuelle

Behandlung der Patienten notwendig ist und die strikte Anwendung von Leitlinien hier zu Problemen führen kann [13]. Dies ist in den bisherigen Leitlinien kaum berücksichtigt worden [97].

Problematisch ist zudem der Pluralismus an unterschiedlichen Leitlinien, da teilweise unterschiedliche Empfehlungen gegeben werden, was in einer Studie von 2003 von Müller et al. [68] deutlich wird. Die Unterschiede zur DEGAM-Leitlinie werden im Folgenden diskutiert. Auch mit der kürzlich erschienen Leitlinie der WFSBP gibt es Abweichungen insbesondere was die Therapie mit Ginkgo-Präparaten betrifft [48]. Um diese Defizite zu beheben läuft derzeit die Entwicklung einer nationalen Versorgungsleitlinie (NVL).

4.4.1.2. S3-Leitlinie „Demenzen“ - Stärken und Schwächen und Vergleich mit anderen Leitlinien

Eine interessante Frage ist nun, in wie weit diese Charakteristika in den neuen S3-Leitlinien im Vergleich zu den anderen existierenden Demenz-Leitlinien umgesetzt wurden. Eine Stärke der S3-Leitlinien liegt zunächst einmal in der hohen Anzahl der am Konsensusprozess beteiligten Fachgesellschaften, Berufsverbände und Organisationen. Gerade das Mitwirken von nicht-ärztlichen Verbänden wie z.B. des deutschen Verbandes für Physiotherapie e.V. oder des deutschen Berufsverbandes für Pflegeberufe e.V. (DBfK) unterstreicht die Interprofessionalität der Leitlinie. Dies erhöht die Anwendbarkeit durch verschiedene Ärzte und behandelnde Personen. Problematisch kann allein die Anwendbarkeit durch Allgemeinmediziner werden, da ein besonderes Merkmal der S3-Leitlinie die Empfehlung einer sehr ausführlichen, frühzeitigen Diagnostik nach neusten Methoden für alle Patienten darstellt. Dies ist im hausärztlichen Umfeld teilweise schwer umzusetzen und wird in bestimmten Fällen auch nicht als erstrebenswert angesehen. Aufgrund dessen veröffentlichte die Fachgesellschaft für Allgemeinmedizin 2008 eine eigene Leitlinie [98], worin eine frühzeitige Diagnosestellung zum Teil aus Gründen, wie Angst vor Stigmatisierung oder Multimorbidität nicht empfohlen wird um den Patienten vor einer Überdiagnostik zu schützen [97]. Vor dem Hintergrund der ständig weiterentwickelten therapeutischen Möglichkeiten, welche insbesondere im frühen Stadium erfolgversprechend sind, erscheint dieses Vorgehen jedoch sehr fragwürdig. Auch vereinfacht eine spezifische Diagnose in großem Maße die Beratung und weitere

Planung für den Patienten und seine Angehörigen. So priorisierten in einer Befragung von niedergelassenen Ärzten (Neurologen und Allgemeinmediziner) diese die Empfehlungen der S3-Leitlinie gegenüber denen der DEGAM-Leitlinie[75]. Auch in den Leitlinien des SIGN und der NICE wird eine ausführliche Diagnostik für alle Patienten empfohlen.

Als weitere Stärke betont Jessen in seiner „Stellungnahme zur S3-Leitlinie Demenzen“[53] dass speziell die Vermittlung von Befunden und Diagnosen angesprochen wird. Dies ist gerade bei einer so schwerwiegenden und stigmatisierten Erkrankung wie der Demenz unerlässlich und wurde in anderen Leitlinien bisher vernachlässigt.

Was die Verständlichkeit der Empfehlungen betrifft, so ist positiv anzumerken, dass die konkreten Empfehlungen in Kästen übersichtlich hervorgehoben werden und in den Begleittexten die Sachverhalte anhand zahlreicher Quellen ausführlich erklärt werden. Unsicherheiten könnten beim Verständnis der Worte „sollte“, „soll“ und „kann“ auftreten. Diese sind zwar klar definiert und bestimmten Evidenzgraden der zu Grunde liegenden Studien zugeordnet, jedoch bleibt die jeweilige Auslegung subjektiv. So interpretiert ‚Arzt A‘ eine Untersuchung, die mit einer „kann“-Empfehlung versehen ist vielleicht als „erstrebenswert“ und versucht sie in den meisten Fällen umzusetzen, ‚Arzt B‘ interpretiert sie jedoch möglicherweise als eine im Einzelfall anzuwendende Zusatzuntersuchung. Dieses Problem ist jedoch ein allgemeines Problem von Leitlinien, da es aktuell noch keine eindeutige Standardisierung von Leitlinientexten gibt. Aufgrund dessen läuft derzeit eine Befragung der DFG (Deutsche Forschungsgemeinschaft) zum Verständnis von Leitlinien.

Dass die S3-Leitlinie auf einem sehr aktuellen Stand der Forschung ist, zeigt die Einbeziehung der CSF-Biomarker A β -1,42 und t-Tau in den Diagnostikprozess [53]. In anderen vorgestellten Leitlinien wird eine Lumbalpunktion nicht als Routine-Untersuchung empfohlen, sondern nur zum Ausschluss einer CJD mit Hilfe von Protein 14-3-3. Auch die zerebrale Bildgebung wird für alle Patienten zum Ausschluss einer sekundären Demenz empfohlen. Die bestehende Möglichkeit mit Hilfe der zerebralen Bildgebung (z.B. durch Beurteilung einer Hippocampusatrophie) eine Aussage über die Form der Demenz zu machen wurde jedoch noch nicht als Grund für die Durchführung einer Bildgebung genannt, da die aktuelle Studienlage noch nicht eindeutig ist. Mithilfe dieser Arbeit konnte gezeigt werden, dass der Einsatz visueller Skalen zur Bewertung

einer MTA hilfreich ist. Während die NICE-Leitlinien und die SIGN-Leitlinien die gleichen Empfehlungen bezüglich einer zerebralen Bildgebung geben wird in den DEGAM-Leitlinien eine Bildgebung nur in bestimmten Fällen empfohlen.

4.4.2. Wirksamkeit von Leitlinien - Hilft eine leitlinienorientierte Versorgung dabei die Situation für Demenzkranke zu verbessern?

In dieser Arbeit konnte gezeigt werden, dass die Umsetzung einer leitlinienorientierten Diagnostik in einer Gedächtnisambulanz in weiten Teilen möglich ist und stattfindet. Bei fast 90% der Patienten wurden Anamnese, laborchemische Untersuchungen, NPU mit ausführlichen Tests und eine zerebrale Bildgebung durchgeführt, eine LP bei immerhin knapp der Hälfte der Patienten. Auch aus der Übersichtsarbeit von Lueke et al.[62] geht ein überwiegend hoher Versorgungsstandard in deutschen Gedächtnisambulanzen hervor. Wenngleich einige Studien darauf hinweisen, dass die Umsetzung von Leitlinien häufig mangelhaft ist [78], wie oben bereits diskutiert, wurden (auch für niedergelassene Neurologen und Allgemeinmediziner) Erkenntnisse gewonnen die auf eine Diagnostik von Demenzen hinweisen, die sich weit mehr an Leitlinien orientiert als angenommen [10, 11].

Nun stellt sich als nächste Frage, ob eine solche (bestmögliche) Umsetzung auch den gewünschten Effekt, nämlich eine Verbesserung der Situation von Demenzkranken ermöglicht. In wie weit profitiert der einzelne Patient von einer leitliniengerechten Diagnostik? Worin liegen die Vorteile für die Versorgung von Demenzpatienten im Ganzen?

Was den einzelnen Patienten betrifft, so hängt vieles von „weichen“ Faktoren ab, wie in erster Linie Charakter und Wünschen des Patienten, über welche hier nur Vermutungen angestellt werden können.

Zunächst wurde bei allen eine relativ spezifische Diagnose gestellt. Allein das Bestreben, bei jedem Patienten am Ende des Diagnoseprozesses zu einer differenzierten Diagnose zu gelangen ist positiv zu werten und nicht immer selbstverständlich. Eine spezifische Diagnose, welche unter den einzelnen Demenzformen unterscheidet, ist nur mit Hilfe einer ausführlichen Diagnostik, anhand spezieller Untersuchungen zur

Differentialdiagnostik, wie einer ausführlichen NPU, zerebraler Bildgebung und der LP, möglich.

Bei knapp der Hälfte aller Patienten wurde eine Demenz jeglicher Form diagnostiziert. Die Restlichen verteilten sich einerseits auf die Diagnose „MCI“ (25,3%) und andererseits auf Gedächtnisstörungen, die nicht in einer dementiellen Entwicklung begründet sind, wie „Depression“ und „Subjektive Gedächtnisstörungen“ (zusammen 22,8% aller Patienten). Gerade dieser Hohe Anteil an Letzteren zeigt auf, welchen Stellenwert eine ausführliche Diagnostik einnimmt, denn Fehldiagnosen können unter Umständen weitreichende Folgen für den Betroffenen, wie beispielsweise Stigmatisierung, falsche Medikation, eine Heimunterbringung und auch höhere Kosten [45], haben. Ein weiterer positiver Punkt lag in der hohen Anzahl an Demenzpatienten, bei denen bereits im frühen Stadium die Diagnose gestellt wurde. Dies ist einerseits der ausführlichen Diagnostik, andererseits aber auch den frühen Überweisungen von niedergelassenen Neurologen und Hausärzten zu verdanken.

Der entscheidende Vorteil einer frühzeitigen, spezifischen Diagnosestellung liegt darin, dass sie die Grundlage für eine adäquate Behandlung darstellt. Nur so ist eine spezifische antidementive Therapie möglich, welche in den letzten Jahren große Fortschritte erzielte und Gegenstand andauernder Forschung ist. Sie bietet die besten Chancen auf Erfolg, wenn sie möglichst früh eingesetzt wird [103]. Dadurch ist wiederum eine Kosteneinsparung möglich.

Zudem ist nur so eine frühzeitige Aufklärung der Betroffenen und ihrer Angehörigen über die Krankheit und möglicher Verläufe realisierbar, was eine Planung ermöglicht, die den Krankheitsverlauf entscheidend beeinflussen kann und den Umgang mit der Diagnose ‚Demenz‘ erleichtert. Weiterhin können somit frühzeitig Schritte für die Beantragung einer Pflegestufe und die Anmeldung in einem Pflegeheim eingeleitet werden, wodurch sich die Belastung der Angehörigen vermindert. Zum Teil besteht die begründete Angst, mit der Diagnose ‚Demenz‘ den Patienten zu stigmatisieren. Jedoch sind es in erster Linie die Symptome und Verhaltensänderungen des Betroffenen, welche zu einer Stigmatisierung führen können [75]. Den Beschwerden einen Namen zu geben und ihre Entstehung zu erklären können eine Entlastung des Patienten und seiner Familie erwirken sowie zu mehr Verständnis in dessen Umfeld beitragen. Dabei leistet auch die in den

letzten Jahren weit verbreitete Aufklärungsarbeit zum Thema Demenz einen wertvollen Beitrag. Durch den ausführlichen, standardisierten Diagnoseprozess, fühlen sich Patienten und Angehörige in ihren Beschwerden ernstgenommen. Zusammen mit der Aussicht auf eine strukturierte Therapie führt dies zu einem Gefühl der Sicherheit.

Ein wichtiges Ziel, das nur durch eine ausführliche Diagnostik erreichbar ist, ist die Aufdeckung reversibler Ursachen von Demenzen. Die Häufigkeit nimmt ab und liegt lediglich zwischen 0 und 30% und selten sind diese Demenzen kurativ therapierbar (0-23% teilweise und 0-10% komplett)[20]. Trotzdem lohnt es sich diese Patienten herauszufiltern, da bei ihnen im Gegensatz zu anderen Demenzpatienten eine Heilung möglich ist.

Die nähere Betrachtung der ermittelten Befunddaten der einzelnen Untersuchungen bestätigte ihre Bedeutsamkeit. Es konnten Zusammenhänge mit kognitiven Störungen gefunden werden. Laborchemisch ließ sich eine reversible Ursache nachweisen, CSF-Biomarker bestätigten sich als wichtige Marker für eine AD und durch zerebrale Bildgebung konnten nicht nur sekundäre Ursachen ausgeschlossen werden, sondern auch wertvolle Erkenntnisse zur Ursache der Gedächtnisstörungen gewonnen werden. Jeder Diagnoseschritt bringt den Patienten einer differenzierten Diagnose näher, was seine Durchführung rechtfertigt.

Bezüglich des Nutzens für die Demenzversorgung allgemein kann geschlossen werden, dass die Orientierung an Leitlinien mehr Einheitlichkeit im Diagnoseprozess bewirkt. Es herrschen vergleichbare Bedingungen für Patienten, egal wo sie sich behandeln lassen. Zudem führt der geregelte Ablauf zu einer „Schulung“ der behandelnden Ärzte. Durch die Behandlung mehrerer Patienten mit analogen Methoden können Erfahrungen gesammelt werden, die den behandelnden Arzt immer mehr zum Spezialisten machen und für Befundkonstellationen sensibilisieren. Auf der anderen Seite ist durch ein höheres Maß an Standardisierung eine bessere Kommunikation und Vergleichbarkeit zwischen Kollegen möglich, was den immer noch dringend notwendigen Forschungsbedarf im Bereich Demenz erleichtert.

4.5. Schlussfolgerungen

In dieser Arbeit konnte festgestellt werden, dass die Umsetzung von Diagnoseprozessen, die sich an den Vorgaben der S3-Leitlinie „Demenzen“ orientieren, in einer Gedächtnisambulanz möglich ist. Es konnte zudem gezeigt werden, dass sämtliche erhobenen Befunde wertvolle Informationen für eine differenzierte Diagnosestellung liefern, die für den Patienten und die weiteren Behandlungsmöglichkeiten essentiell ist.

Der stattfindende Algorithmus zur Diagnosestellung einer dementiellen Erkrankung in einer Gedächtnisambulanz kann insgesamt als sinnvoll und zielführend beschrieben werden. Schwerwiegende Verbesserungspunkte konnten nicht aufgefunden werden. Allein der Umfang laborchemischer Untersuchungen kann in Frage gestellt werden, da die meisten pathologischen Veränderungen eher altersbedingt einzustufen sind und keine Korrelationen mit kognitiven Tests ausgemacht werden konnten. Die Belastung für den Patienten hält sich jedoch in einem überschaubaren Rahmen, da auf eine laborchemische Basisuntersuchung in keinem Fall verzichtet werden sollte. Als Erweiterung der Diagnostik zeigte die Anwendung visueller Skalen zur Beurteilung von zerebraler Bildgebung gute Praxistauglichkeit. Es konnte gezeigt werden, dass hierdurch eine Standardisierung erreicht werden kann, die die Kommunikation erleichtert. Die Bestimmung einer MTA kann zusätzlich zur Diagnosesicherung einer AD beitragen, jedoch nur in Ergänzung zu den anderen Biomarkern.

Welche Konsequenzen lassen sich für die klinische Praxis ziehen?

- Die Umsetzung von Leitlinien ist erstrebenswert.
- Der diagnostische Aufwand stellt in erster Linie für den Patienten eine Chance dar, da durch eine genaue Diagnose therapeutische Möglichkeiten eröffnet werden.
- Überweisende Ärzte haben die Möglichkeit durch Vordiagnostik, z.B. mit einem kognitiven Kurztest, Patienten, bei denen eine Demenz sehr unwahrscheinlich ist, herauszufiltern.
- Zur Beurteilung der zerebralen Bildgebung ist der Einsatz visueller Skalen für MTA und WMH hinsichtlich zusätzlicher Informationen und Standardisierung sinnvoll.

Schließlich bleiben noch einige Fragen offen. Wie empfinden beispielsweise die untersuchten Patienten die diagnostischen Abläufe in einer Gedächtnisambulanz? Als

Belastung oder Erleichterung? Diese Frage könnte beispielsweise anhand eines patientenbezogenen Fragebogens erörtert werden. Eine andere zu klärende Frage stellt die Rolle der WMH für kognitive Störungen dar. Diese Arbeit lieferte kaum Belege für einen Zusammenhang mit kognitiven Störungen, während andere Studien diesen jedoch beschrieben. Eine Verlaufsbeobachtung der Patienten könnte zur Klärung dieser Frage beitragen. Ebenso wäre eine Verifikation der Diagnosen im Verlauf von Interesse um zu erforschen ob sich die, nach einer leitliniengerechten Diagnostik gestellten Diagnosen bestätigen. Die Publikation der S3-Leitlinie liegt nun 4 Jahre zurück und es ist anzunehmen, dass ihre Anwendung seither weiter verbreitet ist. So erscheint es sinnvoll eine Folgerhebung mit ähnlicher Fragestellung in den nächsten Jahren durchzuführen um herauszufinden, ob sich Diagnostikprozesse seither verändert haben.

5. Zusammenfassung

Einleitung: Die Versorgung von Demenzpatienten in Deutschland stellt insbesondere im Hinblick auf den demographischen Wandel eine Herausforderung dar. Verbesserungswürdig ist unter anderem die Diagnostik von Demenzen, welche noch häufig lückenhaft ist, jedoch die Grundlage für eine adäquate Therapie darstellt. Leitlinien bieten die Möglichkeit durch Wissensvermittlung und konkrete Handlungsempfehlungen zu einer wirksamen Versorgung beizutragen. Ihre Umsetzbarkeit in der Demenzdiagnostik wird jedoch als unzureichend eingestuft. Das Ziel dieser Arbeit lag in der Überprüfung, in wie weit die Empfehlungen der 2009 herausgegebenen S3-Leitlinie in der klinischen Praxis einer Gedächtnisambulanz umgesetzt werden und als sinnvoll zu erachten sind. Zudem soll als konkreter Verbesserungsvorschlag die Anwendung visueller Skalen in der zerebralen Bildgebung getestet werden. **Methoden:** Es wurde die Diagnostik von Patienten (N=158), die sich innerhalb eines Jahres (07/08-06/09) erstmalig in der Gedächtnisambulanz des Universitätsklinikums Ulm vorstellten anhand von Krankenakten und Vorbefunden erfasst und statistisch ausgewertet. Desweiteren konnte von 78 Patienten bereits extern durchgeführte zerebrale Bildgebung angefordert und bezüglich dem Vorliegen einer MTA (Medial Temporal Lobe Atrophy) und WMH (White Matter Hyperintensities) nachbefundet werden. **Ergebnisse:** Es zeigte sich, dass eine ausführliche Anamnese bei allen Patienten, eine klinische Untersuchung bei 68,4%, eine ausführliche neuropsychologische Untersuchung bei 97,5%, eine zerebrale Bildgebung bei 91,1%, laborchemische Untersuchungen bei 97,5% und eine Lumbalpunktion bei 50,6% der Patienten durchgeführt wurde. 64,5% hatten aufgrund ihrer Gedächtnisstörungen zuvor bereits Kontakt zu einem Facharzt. Es konnte eine gute Praxistauglichkeit der visuellen Skalen festgestellt werden und die ermittelten Grade einer MTA zeigten Zusammenhänge mit anderen kognitiven Markern (Beta-Amyloid und Tau-Protein) und kognitiven Tests. Für WMH fanden sich keine diesbezüglichen Zusammenhänge. **Diskussion:** Anhand dieser Arbeit konnte gezeigt werden, dass in einer Gedächtnisambulanz eine Umsetzung der in den Leitlinien gegebenen Empfehlungen möglich ist und zu einer differenzierte Diagnose führt. Visuelle Skalen bieten in erster Linie die Möglichkeit die vielversprechenden Marker MTA und WMH zu objektivieren, was zu einer besseren interdisziplinären Kommunikation beitragen kann und zukünftige Forschung zu diesem Thema erleichtert.

6. Literaturverzeichnis

1. Aguirreche E, Zeppenfeld G, Kolb G F: "Memory-clinics" in German-speaking countries. *Z.Gerontol.Geriatr.*, 36: 183-188 (2003)
2. Appel J, Potter E, Shen Q, Pantol G, Greig M T, Loewenstein D, Duara R: A comparative analysis of structural brain MRI in the diagnosis of Alzheimer's disease. *Behav.Neurol.*, 21: 13-19 (2009)
3. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF), Ärztliche Zentralstelle Qualitätssicherung (ÄZQ) (Hrsg) Das Leitlinien-Manual von AWMF und ÄZQ. Entwicklung und Implementierung von Leitlinien in der Medizin. *Z Arztl Fortbild Qualitätssich (ZaeFQ)*. Supplement 1, Urban & Fischer Verlag, S. 5-8 (2001)
4. Au R, Massaro J M, Wolf P A, Young M E, Beiser A, Seshadri S, D'Agostino R B, DeCarli C: Association of white matter hyperintensity volume with decreased cognitive functioning: the Framingham Heart Study. *Arch.Neurol.*, 63: 246-250 (2006)
5. Bickel H, Hallauer J: Epidemiologie. In: Hallauer J and Kurz A (Hrsg) Weißbuch Demenz - Versorgungssituation relevanter Demenzerkrankungen in Deutschland, 1, Thieme, Stuttgart, S. 9-17 (2002)
6. Bien C G, Elger C E: Limbic encephalitis: a cause of temporal lobe epilepsy with onset in adult life. *Epilepsy Behav.*, 10: 529-538 (2007)
7. Bigler E D, Lowry C M, Kerr B, Tate D F, Hessel C D, Earl H D, Miller M J, Rice S A, Smith K H, Tschanz J T, Welsh-Bohmer K, Plassman B, Victoroff J: Role of white matter lesions, cerebral atrophy, and APOE on cognition in older persons with and without dementia: the Cache County, Utah, study of memory and aging. *Neuropsychology*, 17: 339-352 (2003)
8. Blennow K, Hampel H: CSF markers for incipient Alzheimer's disease. *Lancet Neurol.*, 2: 605-613 (2003)
9. Blennow K, Hampel H, Weiner M, Zetterberg H: Cerebrospinal fluid and plasma biomarkers in Alzheimer disease. *Nat.Rev.Neurol.*, 6: 131-144 (2010)
10. Bohlken J, Kostev K: Behandeln Neurologen und Psychiater leitliniengerecht? *Neurotransmitter*, 5: 22-26 (2012)
11. Bohlken J, Kostev K: Erfüllen Hausärzte die Vorgaben der Leitlinien? *Neurotransmitter*, 11: 25-28 (2012)
12. Bouwman F H, van der Flier W M, Schoonenboom N S, van Elk E J, Kok A, Rijmen F, Blankenstein M A, Scheltens P: Longitudinal changes of CSF biomarkers in memory clinic patients. *Neurology*, 69: 1006-1011 (2007)

13. Boyd C M, Darer J, Boult C, Fried L P, Boult L, Wu A W: Clinical practice guidelines and quality of care for older patients with multiple comorbid diseases: implications for pay for performance. *JAMA*, 294: 716-724 (2005)
14. Braak H, Braak E: Neuropathological staging of Alzheimer-related changes. *Acta Neuropathol.*, 82: 239-259 (1991)
15. Brettschneider J, Claus A, Kassubek J, Tumani H: Isolated blood-cerebrospinal fluid barrier dysfunction: prevalence and associated diseases. *J.Neurol.*, 252: 1067-1073 (2005)
16. Brickman A M, Reitz C, Luchsinger J A, Manly J J, Schupf N, Muraskin J, DeCarli C, Brown T R, Mayeux R: Long-term blood pressure fluctuation and cerebrovascular disease in an elderly cohort. *Arch.Neurol.*, 67: 564-569 (2010)
17. Bundesärztekammer k B: Das Deutsche Instrument zur methodischen Leitlinien-Bewertung (DELBI). *Deutsches Ärzteblatt*, Jg. 102: (2005)
18. Burton E J, Barber R, Mukaetova-Ladinska E B, Robson J, Perry R H, Jaros E, Kalara R N, O'Brien J T: Medial temporal lobe atrophy on MRI differentiates Alzheimer's disease from dementia with Lewy bodies and vascular cognitive impairment: a prospective study with pathological verification of diagnosis. *Brain*, 132: 195-203 (2009)
19. Christensen K, Doblhammer G, Rau R, Vaupel J W: Ageing populations: the challenges ahead. *Lancet*, 374: 1196-1208 (2009)
20. Clarfield A M: The decreasing prevalence of reversible dementias: an updated meta-analysis. *Arch.Intern.Med.*, 163: 2219-2229 (2003)
21. Corder E H, Saunders A M, Strittmatter W J, Schmechel D E, Gaskell P C, Small G W, Roses A D, Haines J L, Pericak-Vance M A: Gene dose of apolipoprotein E type 4 allele and the risk of Alzheimer's disease in late onset families. *Science*, 261: 921-923 (1993)
22. Crean S, Ward A, Mercaldi C J, Collins J M, Cook M N, Baker N L, Arrighi H M: Apolipoprotein E epsilon4 prevalence in Alzheimer's disease patients varies across global populations: a systematic literature review and meta-analysis. *Dement.Geriatr.Cogn.Disord.*, 31: 20-30 (2011)
23. De Groot J C, De Leeuw F E, Oudkerk M, Van Gijn J, Hofman A, Jolles J, Breteler M M: Periventricular cerebral white matter lesions predict rate of cognitive decline. *Ann.Neurol.*, 52: 335-341 (2002)
24. de Groot J C, de Leeuw F E, Oudkerk M, van Gijn J, Hofman A, Jolles J, Breteler M M: Cerebral white matter lesions and cognitive function: the Rotterdam Scan Study. *Ann.Neurol.*, 47: 145-151 (2000)
25. de Leon M J, DeSanti S, Zinkowski R, Mehta P D, Pratico D, Segal S, Rusinek H, Li J, Tsui W, Saint Louis L A, Clark C M, Tarshish C, Li Y, Lair L, Javier E, Rich K, Lesbre P,

Mosconi L, Reisberg B, Sadowski M, DeBernadis J F, Kerkman D J, Hampel H, Wahlund L O, Davies P: Longitudinal CSF and MRI biomarkers improve the diagnosis of mild cognitive impairment. *Neurobiol.Aging*, 27: 394-401 (2006)

26. DeBette S, Markus H S: The clinical importance of white matter hyperintensities on brain magnetic resonance imaging: systematic review and meta-analysis. *BMJ*, 341: c3666 (2010)

27. DeCarli C, Miller B L, Swan G E, Reed T, Wolf P A, Carmelli D: Cerebrovascular and brain morphologic correlates of mild cognitive impairment in the National Heart, Lung, and Blood Institute Twin Study. *Arch.Neurol.*, 58: 643-647 (2001)

28. DeCarli C, Mungas D, Harvey D, Reed B, Weiner M, Chui H, Jagust W: Memory impairment, but not cerebrovascular disease, predicts progression of MCI to dementia. *Neurology*, 63: 220-227 (2004)

29. Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde, Deutsche Gesellschaft für Neurologie: S3-Leitlinien Demenzen. (2009)

30. Dormont D, Seidenwurm D J, Expert Panel on Neurologic Imaging, American College of Radiology: Dementia and movement disorders. *AJNR Am.J.Neuroradiol.*, 29: 204-206 (2008)

31. Drzezga A, Lautenschlager N, Siebner H, Riemenschneider M, Willoch F, Minoshima S, Schwaiger M, Kurz A: Cerebral metabolic changes accompanying conversion of mild cognitive impairment into Alzheimer's disease: a PET follow-up study. *Eur.J.Nucl.Med.Mol.Imaging*, 30: 1104-1113 (2003)

32. Dubois B, Feldman H H, Jacova C, Dekosky S T, Barberger-Gateau P, Cummings J, Delacourte A, Galasko D, Gauthier S, Jicha G, Meguro K, O'brien J, Pasquier F, Robert P, Rossor M, Salloway S, Stern Y, Visser P J, Scheltens P: Research criteria for the diagnosis of Alzheimer's disease: revising the NINCDS-ADRDA criteria. *Lancet Neurol.*, 6: 734-746 (2007)

33. Europarat (Hrsg) Entwicklung einer Methodik für die Ausarbeitung von Leitlinien für optimale medizinische Praxis, Empfehlung Rec(2001)13 des Europarates und Erläuterndes Memorandum - Deutschsprachige Ausgabe. (2001)

34. Fazekas F, Kleinert R, Offenbacher H, Schmidt R, Kleinert G, Payer F, Radner H, Lechner H: Pathologic correlates of incidental MRI white matter signal hyperintensities. *Neurology*, 43: 1683-1689 (1993)

35. Folstein M F, Folstein S E, McHugh P R: "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J.Psychiatr.Res.*, 12: 189-198 (1975)

36. Frisoni G B, Fox N C, Jack C R,Jr, Scheltens P, Thompson P M: The clinical use of structural MRI in Alzheimer disease. *Nat.Rev.Neurol.*, 6: 67-77 (2010)

37. Frisoni G B, Galluzzi S, Pantoni L, Filippi M: The effect of white matter lesions on cognition in the elderly--small but detectable. *Nat.Clin.Pract.Neurol.*, 3: 620-627 (2007)
38. Fukuda H, Kitani M: Differences between treated and untreated hypertensive subjects in the extent of periventricular hyperintensities observed on brain MRI. *Stroke*, 26: 1593-1597 (1995)
39. Grass-Kapanke B, Kunczik T, Gutzmann H: Studie zur Demenzversorgung im ambulanten Sektor- DIAS. (2008)
40. Haberstroh J, Hampel H, Pantel J: Optimal management of Alzheimer's disease patients: Clinical guidelines and family advice. *Neuropsychiatr.Dis.Treat.*, 6: 243-253 (2010)
41. Hachinski V C, Potter P, Merskey H: Leuko-araiosis. *Arch.Neurol.*, 44: 21-23 (1987)
42. Hallauer J: Home nursing of demented patients as an economic factor in public health. *Krankenpfl.J.*, 42: 109-110 (2004)
43. Hentschel F, Damian M, Kreis M, Krumm B: Effects of extended clinical diagnostics on the diagnostic spectrum of an outpatient memory clinic. *Z.Gerontol.Geriatr.*, 37: 145-154 (2004)
44. Herrmann W, Obeid R: Homocysteine: a biomarker in neurodegenerative diseases. *Clin.Chem.Lab.Med.*, 49: 435-441 (2011)
45. Heuft G, Nehen H G, Haseke J, Gastpar M, Paulus H J, Senf W: Early and differential diagnosis of 1,000 patients examined in a memory clinic. *Nervenarzt*, 68: 259-269 (1997)
46. Hsiung G Y, Sadovnick A D, Feldman H: Apolipoprotein E epsilon4 genotype as a risk factor for cognitive decline and dementia: data from the Canadian Study of Health and Aging. *CMAJ*, 171: 863-867 (2004)
47. Humpel C: Identifying and validating biomarkers for Alzheimer's disease. *Trends Biotechnol.*, 29: 26-32 (2011)
48. Ihl R, Frolich L, Winblad B, Schneider L, Burns A, Moller H J, WFSBP Task Force on Treatment Guidelines for Alzheimer's Disease and other Dementias: World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for the biological treatment of Alzheimer's disease and other dementias. *World J.Biol.Psychiatry.*, 12: 2-32 (2011)
49. Iliffe S, De Lepeleire J, Van Hout H, Kenny G, Lewis A, Vernooij-Dassen M, DIADEM Group: Understanding obstacles to the recognition of and response to dementia in different European countries: a modified focus group approach using multinational, multi-disciplinary expert groups. *Aging Ment.Health.*, 9: 1-6 (2005)

50. Ismail Z, Rajji T K, Shulman K I: Brief cognitive screening instruments: an update. *Int.J.Geriatr.Psychiatry*, 25: 111-120 (2010)
51. Jeerakathil T, Wolf P A, Beiser A, Massaro J, Seshadri S, D'Agostino R B, DeCarli C: Stroke risk profile predicts white matter hyperintensity volume: the Framingham Study. *Stroke*, 35: 1857-1861 (2004)
52. Jesse S, Brettschneider J, Sussmuth S D, Landwehrmeyer B G, von Arnim C A, Ludolph A C, Tumani H, Otto M: Summary of cerebrospinal fluid routine parameters in neurodegenerative diseases. *J.Neurol.*, 258: 1034-1041 (2011)
53. Jessen F: Comment on the S3 guidelines Dementia by the DGPPN and the DGN from the psychiatric point of view. *Fortschr Neurol.Psychiatr.*, 78: 509-512 (2010)
54. Kaduszkiewicz H, Rontgen I, Mossakowski K, van den Bussche H: Stigma and taboo in dementia care - does continuing education for GPs and nurses contribute to destigmatisation. *Z.Gerontol.Geriatr.*, 42: 155-162 (2009)
55. Knoop A J, van der Graaf Y, Appelman A P, Gerritsen L, Mali W P, Geerlings M I: Visual rating of the hippocampus in non-demented elders: Does it measure hippocampal atrophy or other indices of brain atrophy? The SMART-MR study. *Hippocampus*, 19: 1115-1122 (2009)
56. Kopp I B: From clinical practice guidelines towards quality assurance. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz*, 54: 160-165 (2011)
57. Kurz A: Demenzerkrankung - Ursache, Symptome und Verlauf. In: Hallauer J and Kurz A (Hrsg) *Weißbuch Demenz - Versorgungssituation relevanter Demenzerkrankungen in Deutschland*, 1, Thieme, Stuttgart, S. 3-8 (2002)
58. Launer L J: Epidemiology of white matter lesions. *Top.Magn.Reson.Imaging*, 15: 365-367 (2004)
59. Lee L, Hillier L M, Stolee P, Heckman G, Gagnon M, McAiney C A, Harvey D: Enhancing dementia care: a primary care-based memory clinic. *J.Am.Geriatr.Soc.*, 58: 2197-2204 (2010)
60. Leoni V: The effect of apolipoprotein E (ApoE) genotype on biomarkers of amyloidogenesis, tau pathology and neurodegeneration in Alzheimer's disease. *Clin.Chem.Lab.Med.*, 49: 375-383 (2011)
61. Lewis D L, Jewell D, Turpie I, Patterson C, McCoy B, Baxter J: Translating evidence into practice: the case of dementia guidelines in specialized geriatric services. *Can.J.Aging*, 24: 251-260 (2005)
62. Lueke S, Kehr wieder N, Hoffmann W, Teipel S, Flessa S: Quality features of German memory clinics : A cross-sectional study. *Nervenarzt*, (2011)

63. Mattsson N, Zetterberg H, Hansson O, Andreasen N, Parnetti L, Jonsson M, Herukka S K, van der Flier W M, Blankenstein M A, Ewers M, Rich K, Kaiser E, Verbeek M, Tsolaki M, Mulugeta E, Rosen E, Aarsland D, Visser P J, Schroder J, Marcusson J, de Leon M, Hampel H, Scheltens P, Pirttila T, Wallin A, Jonhagen M E, Minthon L, Winblad B, Blennow K: CSF biomarkers and incipient Alzheimer disease in patients with mild cognitive impairment. *JAMA*, 302: 385-393 (2009)
64. McKhann G M, Knopman D S, Chertkow H, Hyman B T, Jack C R, Jr, Kawas C H, Klunk W E, Koroshetz W J, Manly J J, Mayeux R, Mohs R C, Morris J C, Rossor M N, Scheltens P, Carrillo M C, Thies B, Weintraub S, Phelps C H: The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement.*, 7: 263-269 (2011)
65. Melchinger H: Chronische Versorgungsdefizite. *Dtsch Arztebl*, 104: 3236-3237 (2007)
66. Mentrup H, Klingelhöfer J: Delir und Demenz. In: Klingelhöfer J and Berthele A (Hrsg) *Klinikleitfaden Neurologie*, 4, Urban und Fischer, München, S. 941-965 (2009)
67. Misra C, Fan Y, Davatzikos C: Baseline and longitudinal patterns of brain atrophy in MCI patients, and their use in prediction of short-term conversion to AD: results from ADNI. *Neuroimage*, 44: 1415-1422 (2009)
68. Muller U, Wolf H, Kiefer M, Gertz H J: A systematic comparison of national and international dementia guidelines. *Fortschr Neurol.Psychiatr.*, 71: 285-295 (2003)
69. National Collaborating Centre for Mental Health: Dementia. A NICE-SCIE guideline on supporting people with dementia and their carers in health and social care. National Clinical Practice Guideline Number 42. The British Psychological Society and Gaskell, London, (2007)
70. Ollenschlager G, Marshall C, Qureshi S, Rosenbrand K, Burgers J, Makela M, Slutsky J, Board of Trustees 2002, Guidelines International Network (G-I-N): Improving the quality of health care: using international collaboration to inform guideline programmes by founding the Guidelines International Network (G-I-N). *Qual.Saf.Health.Care.*, 13: 455-460 (2004)
71. Panegyres P K, Goldblatt J, Walpole I, Connor C, Liebeck T, Harrop K: Genetic testing for Alzheimer's disease. *Med.J.Aust.*, 172: 339-343 (2000)
72. Prince M, Bryce R, Albanese E, Wimo A, Ribeiro W, Ferri C P: The global prevalence of dementia: a systematic review and metaanalysis. *Alzheimers Dement.*, 9: 63-75.e2 (2013)
73. Pruss H, Holtje M, Maier N, Gomez A, Buchert R, Harms L, Ahnert-Hilger G, Schmitz D, Terborg C, Kopp U, Klingbeil C, Probst C, Kohler S, Schwab J M, Stoecker W,

Dalmau J, Wandinger K P: IgA NMDA receptor antibodies are markers of synaptic immunity in slow cognitive impairment. *Neurology*, 78: 1743-1753 (2012)

74. Reiman E M, Chen K, Liu X, Bandy D, Yu M, Lee W, Ayutyanont N, Keppler J, Reeder S A, Langbaum J B, Alexander G E, Klunk W E, Mathis C A, Price J C, Aizenstein H J, DeKosky S T, Caselli R J: Fibrillar amyloid-beta burden in cognitively normal people at 3 levels of genetic risk for Alzheimer's disease. *Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A.*, 106: 6820-6825 (2009)

75. Riepe M W, Fellgiebel A, DEGAM D, DGPPN: Dementia guidelines: what should come to general practice--an interdisciplinary consensus of physicians in private practice. *Dtsch.Med.Wochenschr.*, 137: 1499-1504 (2012)

76. Riepe M W, Karl J, Tumani H, von Arnim C A: Tau-proteins as gender-specific state markers in amnesic mild cognitive impairment. *Dement.Geriatr.Cogn.Disord.*, 30: 93-100 (2010)

77. Risacher S L, Saykin A J, West J D, Shen L, Firpi H A, McDonald B C, Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (ADNI): Baseline MRI predictors of conversion from MCI to probable AD in the ADNI cohort. *Curr.Alzheimer Res.*, 6: 347-361 (2009)

78. Rosen C S, Chow H C, Greenbaum M A, Finney J F, Moos R H, Sheikh J I, Yesavage J A: How well are clinicians following dementia practice guidelines? *Alzheimer Dis.Assoc.Disord.*, 16: 15-23 (2002)

79. Rosen H J, Gorno-Tempini M L, Goldman W P, Perry R J, Schuff N, Weiner M, Feiwell R, Kramer J H, Miller B L: Patterns of brain atrophy in frontotemporal dementia and semantic dementia. *Neurology*, 58: 198-208 (2002)

80. Rothgang H, Iwansky S, Müller R, Sauer S, Unger R: Barmer GEK Pflegereport 2010. (2010)

81. Ruof J, Mittendorf T, Pirk O, von der Schulenburg J M: Diffusion of innovations: treatment of Alzheimer's disease in Germany. *Health Policy*, 60: 59-66 (2002)

82. Saunders A M, Strittmatter W J, Schmechel D, George-Hyslop P H, Pericak-Vance M A, Joo S H, Rosi B L, Gusella J F, Crapper-MacLachlan D R, Alberts M J: Association of apolipoprotein E allele epsilon 4 with late-onset familial and sporadic Alzheimer's disease. *Neurology*, 43: 1467-1472 (1993)

83. Scheltens P, Leys D, Barkhof F, Huglo D, Weinstein H C, Vermersch P, Kuiper M, Steinling M, Wolters E C, Valk J: Atrophy of medial temporal lobes on MRI in "probable" Alzheimer's disease and normal ageing: diagnostic value and neuropsychological correlates. *J.Neurol.Neurosurg.Psychiatry.*, 55: 967-972 (1992)

84. Schmidt R, Kienbacher E, Benke T, Dal-Bianco P, Delazer M, Ladurner G, Jellinger K, Marksteiner J, Ransmayr G, Schmidt H, Stogmann E, Friedrich J, Wehringer C: Sex differences in Alzheimer's disease. *Neuropsychiatr.*, 22: 1-15 (2008)

85. Schmidtke K: Demenzen. In: Wallesch C - (Hrsg) Neurologie: Diagnostik und Therapie in Klinik und Praxis, 1, Urban und Fischer, München, S. 661-686 (2005)
86. Schneider P, Hampel H, Buerger K: Biological marker candidates of Alzheimer's disease in blood, plasma, and serum. *CNS Neurosci. Ther.*, 15: 358-374 (2009)
87. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN): Management of patients with dementia. A national clinical guideline 86. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN), Edinburgh, (2006)
88. Skoog I, Wallin A, Fredman P, Hesse C, Aevansson O, Karlsson I, Gottfries C G, Blennow K: A population study on blood-brain barrier function in 85-year-olds: relation to Alzheimer's disease and vascular dementia. *Neurology*, 50: 966-971 (1998)
89. Smith J S, Kiloh L G: The investigation of dementia: results in 200 consecutive admissions. *Lancet*, 1: 824-827 (1981)
90. Statistische Ämter des Bundes und der Länder (Hrsg) Demographischer Wandel in Deutschland. Wiesbaden, (2010)
91. Statistisches Bundesamt (Hrsg) Bevölkerung Deutschlands bis 2050, 11. koordinierte Bevölkerungsvorausberechnung. Wiesbaden, (2006)
92. Tartaglia M C, Rosen H J, Miller B L: Neuroimaging in dementia. *Neurotherapeutics*, 8: 82-92 (2011)
93. Tripathi M, Vibha D: Reversible dementias. *Indian.J.Psychiatry.*, 51 Suppl 1: S52-53 (2009)
94. van der Flier W M, van Straaten E C, Barkhof F, Ferro J M, Pantoni L, Basile A M, Inzitari D, Erkinjuntti T, Wahlund L O, Rostrup E, Schmidt R, Fazekas F, Scheltens P, LADIS study group: Medial temporal lobe atrophy and white matter hyperintensities are associated with mild cognitive deficits in non-disabled elderly people: the LADIS study. *J.Neurol.Neurosurg.Psychiatry.*, 76: 1497-1500 (2005)
95. Vemuri P, Wiste H J, Weigand S D, Knopman D S, Shaw L M, Trojanowski J Q, Aisen P S, Weiner M, Petersen R C, Jack C R, Jr, Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative: Effect of apolipoprotein E on biomarkers of amyloid load and neuronal pathology in Alzheimer disease. *Ann.Neurol.*, 67: 308-316 (2010)
96. Visser P J, Verhey F, Knol D L, Scheltens P, Wahlund L O, Freund-Levi Y, Tsolaki M, Minthon L, Wallin A K, Hampel H, Burger K, Pirttila T, Soinen H, Rikkert M O, Verbeek M M, Spuru L, Blennow K: Prevalence and prognostic value of CSF markers of Alzheimer's disease pathology in patients with subjective cognitive impairment or mild cognitive impairment in the DESCRIPA study: a prospective cohort study. *Lancet Neurol.*, 8: 619-627 (2009)

97. Vollmar H C, Abholz H -, Egidi G, Wilm S: Quo vadis Demenz? Inhaltliche Gemeinsamkeiten und Unterschiede zwischen der spezialistischen und der hausärztlichen Leitlinie. ZFA, 6: 247-253 (2010)

98. Vollmar H C, Mand P, Butzlaff M: Demenz, DEGAM-Leitlinie Nr. 12. omikron publishing, Düsseldorf, (2008)

99. Vollmar H C, Koch M, Löscher S, Butzlaff M: , Demenz. Evidenzbasierte Leitlinie zu Diagnose und Therapie. [Homepage of Medizinisches Wissensnetzwerk evidence.de der Universität Witten/Herdecke], [Online] 2005-last update.
http://www.evidence.de/Leitlinien/leitlinien-intern/Demenz_Start/demenz_start.html
(03.12.2012)

100. Westman E, Cavallin L, Muehlboeck J S, Zhang Y, Mecocci P, Vellas B, Tsolaki M, Kloszewska I, Soininen H, Spenger C, Lovestone S, Simmons A, Wahlund L O, for the AddNeuroMed consortium: Sensitivity and Specificity of Medial Temporal Lobe Visual Ratings and Multivariate Regional MRI Classification in Alzheimer's Disease. PLoS One, 6: e22506 (2011)

101. WHO: , International Classification of Diseases (ICD). 2012-last update.
<http://apps.who.int/classifications/icd/en/> (04.05.2013)

102. Wimo A, Winblad B, Jonsson L: An estimate of the total worldwide societal costs of dementia in 2005. Alzheimers Dement., 3: 81-91 (2007)

103. Winblad B, Wimo A, Engedal K, Soininen H, Verhey F, Waldemar G, Wetterholm A L, Haglund A, Zhang R, Schindler R: 3-year study of donepezil therapy in Alzheimer's disease: effects of early and continuous therapy. Dement.Geriatr.Cogn.Disord., 21: 353-363 (2006)

104. Ziegler U, Doblhammer G: Prevalence and incidence of dementia in Germany- a study based on data from the public sick funds in 2002. Gesundheitswesen, 71: 281-290 (2009)

Danksagung

Mein Dank gilt im Besonderen Frau Prof. Dr. von Arnim für die Möglichkeit diese Arbeit in der Gedächtnisambulanz Ulm zu schreiben sowie für die tatkräftige Unterstützung und umfangreiche Betreuung beim Anfertigen meiner Doktorarbeit.

Desweiteren danke ich Frau Dr. S. Jesse und Herrn Dr. Psych. M. Bothe für die Hilfe bei der Auswertung der MRT-Aufnahmen und dem ganzen Team der Gedächtnisambulanz Ulm für die Unterstützung.