CARL VON OSSIETZKY universität OLDENBURG
FAKULTÄT IV
HUMAN- UND GESELLSCHAFTSWISSENSCHAFTEN

Klinikum Bremen-Ost
Ein Team. Ein Ziel. Ihr Wohlbefinden.

Demenz:
Kognitives Screening und Behandlung

Prof. Dr. phil Helmut Hildebrandt
Klinikum Bremen-Ost, Neurologie
Universität Oldenburg, Psychologie

Demenzen nach DSM IV/ICD10

- Definiert durch erheblichen und mindestens 6 Monate anhaltenden kognitiven Abbau, d.h. durch eine funktionelle, psychologische Leistungsveränderung, nicht durch Ätiologie;
- Abbau kann aufgrund einer akuten oder schleichenden Schädigung erfolgen, muss aber unabgängig von einer akuten, aber vorübergehenden Störung bestehen (DD Delir);
- Er muss verschiedene psychologische Leistungen gleichzeitig betreffen (DD Amnesie oder organisch bedingte Persönlichkeitsstörung);
- Er muss erheblich sein (DD leichte kognitive Störung);
- Er muss führend gegenüber affektiven Veränderungen sein (DD Psychose).

Epidemiologie

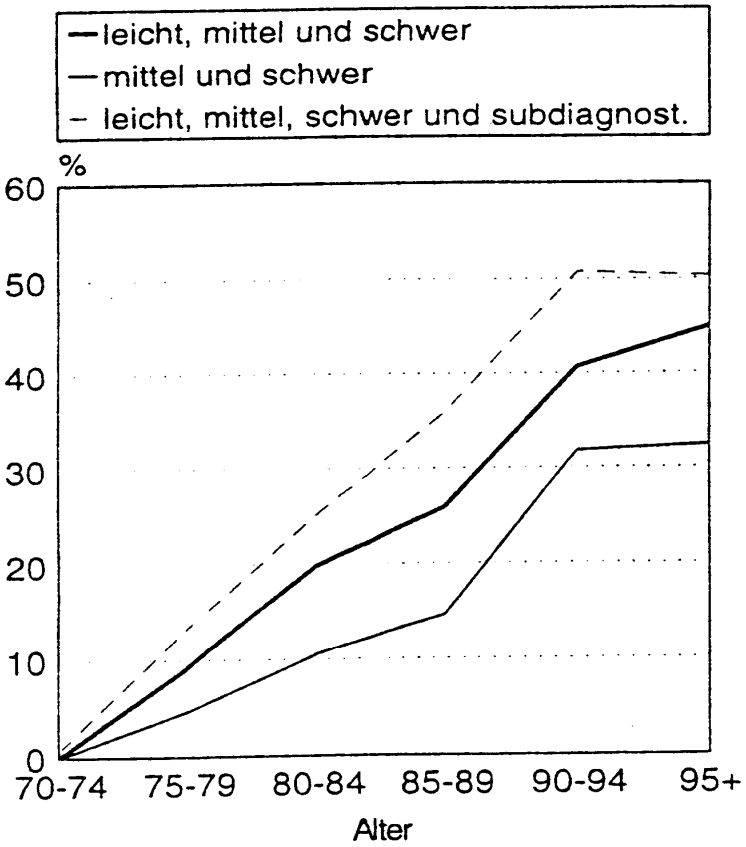


Abb. 1 ▲ **Häufigkeit des Demenzsyndroms (DSM-III-R) in 6 Altersgruppen für leichte, mittlere und schwere Demenz sowie für subdiagnostische Fälle, d.h. nach klinischem Urteil des Verdachts auf das Vorliegen eines Demenzsyndroms, ohne daß jedoc h die Diagnosekriterien erfüllt werden. Zur Abschätzung der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

Inzidenzrate bei Personen älter als 65 Jahre: 1.61%, was einer Gesamtzahl von ca. 150 000 pro Jahr entspricht (ohne vaskuläre Demenz).

Prävalenzrate bei Personen älter als 65 Jahre: 0,83 bis 1,1 Mio. Erkrankte (mit deutlicher Abhängigkeit von der Lebenserwartung). Davon ca. 50 % AD, 10 % LKD, <10 % FTD

Reischies et al., Nervenarzt, 1997

S3-Leitlinien Demenzen I

- **1. Bei jedem Patienten mit Demenz oder Demenz-verdacht sollte bereits bei der Erstdiagnose eine Quantifizierung der kognitiven Leistungseinbuße erfolgen.**
- **Für die ärztliche Praxis sind die einfachen und zeitökonomischen Tests MMST, DemTect, TFDD und Uhrentest als Basis-Testverfahren (Screening) geeignet, um das Vorhandensein und den ungefähren Schweregrad einer Demenz zu bestimmen. Die Sensitivität dieser Verfahren bei leichtgradiger und fraglicher Demenz ist jedoch begrenzt. Der Uhrentest kann in Kombination mit den anderen genannten Screening-Verfahren die diagnostische Aussagekraft erhöhen, er sollte jedoch nicht als einziger kognitiver Test eingesetzt werden.**

S3-Leitlinien Demenzen II

- 2. Ausführliche neuropsychologische Tests sollten bei fraglicher oder leichtgradiger Demenz bzw. zur Differenzialdiagnostik eingesetzt werden. Die Auswahl der geeigneten Verfahren im Einzelfall richtet sich nach der Fragestellung, dem Krankheitsstadium und der Erfahrung des Untersuchers. Beeinflussende Variable, wie z.B. Ausbildungsstatus und soziokultureller Hintergrund oder Sprachkenntnisse müssen berücksichtigt werden.
- Im Rahmen der vertieften neuropsychologischen Früh- und Differentialdiagnostik sollten möglichst unter Zuhilfenahme von standardisierten Instrumenten u.a. die kognitiven Bereiche Lernen und Gedächtnis, Orientierung, Aufmerksamkeit, Praxie, Sprache und Handlungsplanung untersucht werden.

Kognitive Screeningverfahren

- Mini-Mental-State-Examination (MMSE)
- DemTect®
- [Uhrentest]
- TFDD
- …

Uhrentest

- Kognitives Screeningverfahren
  - Visuelle räumliche Organisation
  - Abstraktes Denken
- gute Toleranz
- leicht durchführbar
- relativ unbeeinflussbar durch Alter, Sprache, Kultur, Bildung
- Dauer: ca. 2-5 Minuten
- Beurteilung: keine isolierte Beurteilung möglich, weil Kernsymptome der Demenz nicht erfasst werden
- Empfehlung: Beobachtung des Verhaltens der Testperson während des Tests. Ausschluss Hirninfarkt!!!
- Auswertung/ Interpretation: keine allgemein akzeptierte Fassung

Durchführung und Auswertung – Uhrentest

Die visual-konstruktorischen Funktionen sowie abstraktes Denken und mnestische Fähigkeiten lassen sich gut mit dem Uhren-Test überprüfen.

Durchführung

Fordern Sie Ihren Patienten auf, in den vorgegebenen Kreis das Zifferblatt einer Uhr zu zeichnen, mit allen Zahlen. Die Zeiger der Uhr sollten z. B. die Zeit 2 Uhr 40 anzeigen.

Versichern Sie sich, dass der Patient Ihre Anweisungen verstanden hat und wiederholen Sie sie im Zweifelsfalle.

Anschließend bitten Sie Ihren Patienten die auf der Uhr eingezeichnete Zeit so aufzuschreiben, wie sie z. B. in einem Fahrplan stünde.

z. B.: 2 Uhr 40

Auswertung

	Ja	Nein		
Ist die Zahl »12« korrekt platziert?	2	0		Punkte
Sind genau 12 Zahlen vorhanden?	1	0		Punkte
Kann man zwei Zeiger unterscheiden?	2	0		Punkte
Entspricht die geschriebene Zeit der gezeichneten Zeit?	2	0		Punkte
		Summe der Punkte		

Interpretation

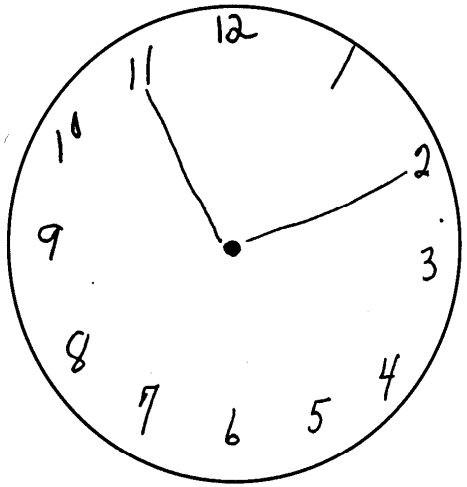
Punktzahl	6-7 Punkte	0-5 Punkte
Interpretations-hinweise	Auf Grund des Resultats ist noch keine weitere Abklärung angezeigt. Trotzdem kann auf Grund des klinischen Urteils eine eingehende Untersuchung indiziert sein.	Eine eingehende Untersuchung ist angezeigt.

Uhrentest

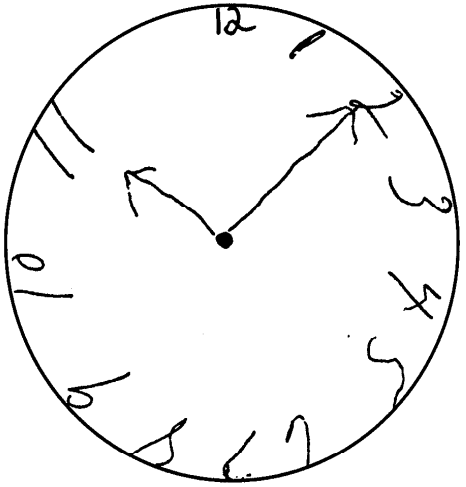
keine allgemein akzeptierte Auswertung.

Keine Sensitivität für Hauptsymptom Gedächtnisstörung der Alzheimer Demenz.

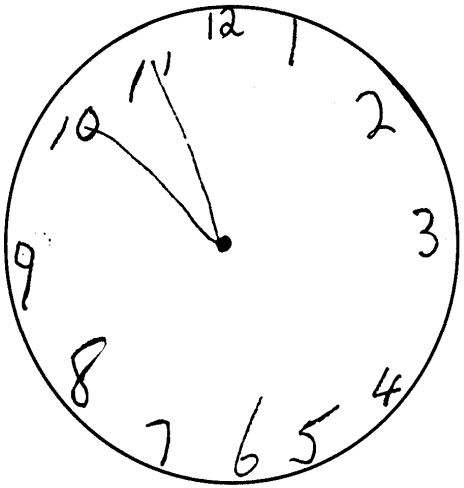
Uhrentest und MMSE



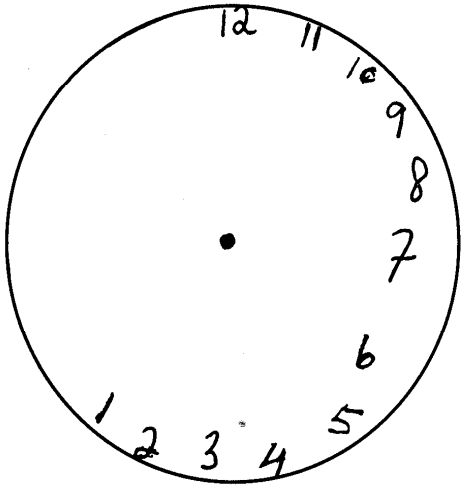
MMST 28



MMST 27



MMST 24



MMST 13

MMST (Mini - Mental - Status -Test)

- gut standardisiert, am häufigsten eingesetztes Verfahren zum Demenzscreening („Gold Standard“)
- Verlaufsbeobachtung möglich
- einfach und schnell: 10 -15 Minuten
- Eingeschränkte Sensitivität und Spezifität:
  - Nicht zur Früherkennung milder Formen geeignet
  - Ergebnis abhängig vom prämorbiden Intelligenzniveau
  - Altersabhängig im Ergebnis, jedoch keine altersabhängige Auswertung möglich
  - Diagnose eines Demenzsyndroms sollte durch weitere neuropsychologische Untersuchungen erhärtet werden

Triviale Anwendung? Sensitivität und Spezifizität des MMSE nach Einrichtungen!

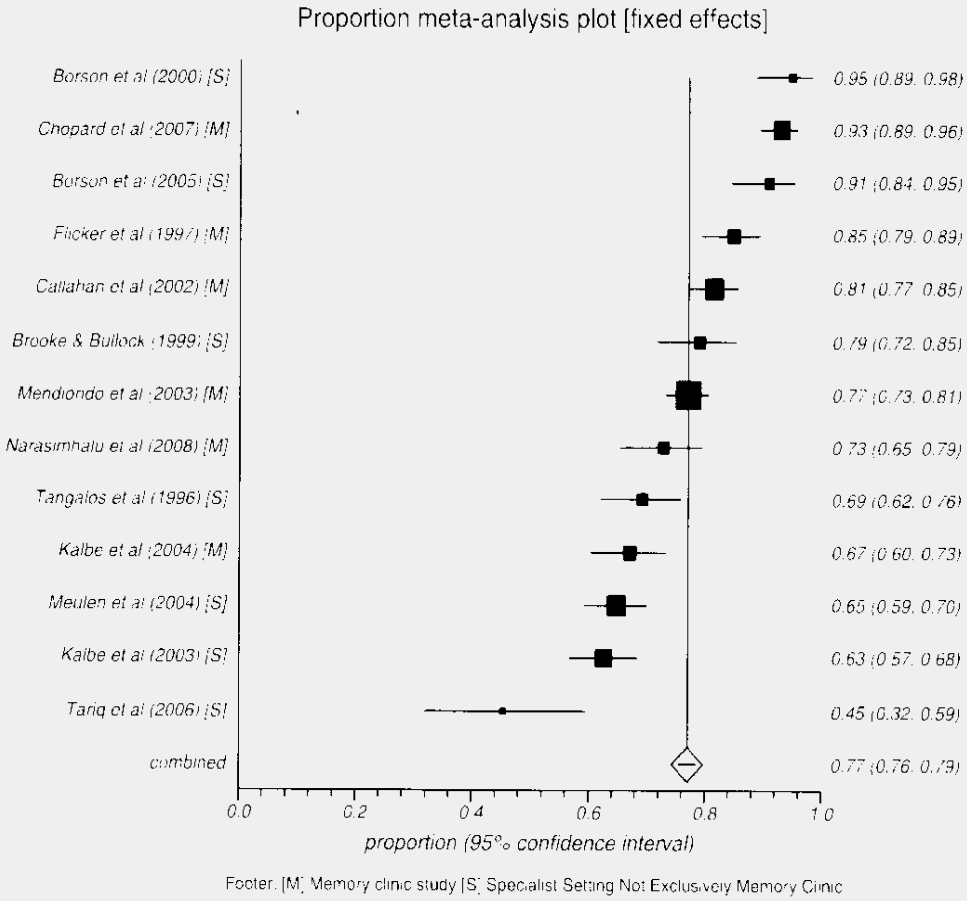


Fig. 2. Meta-analysis of MMSE sensitivity for dementia vs healthy subjects in specialist settings.

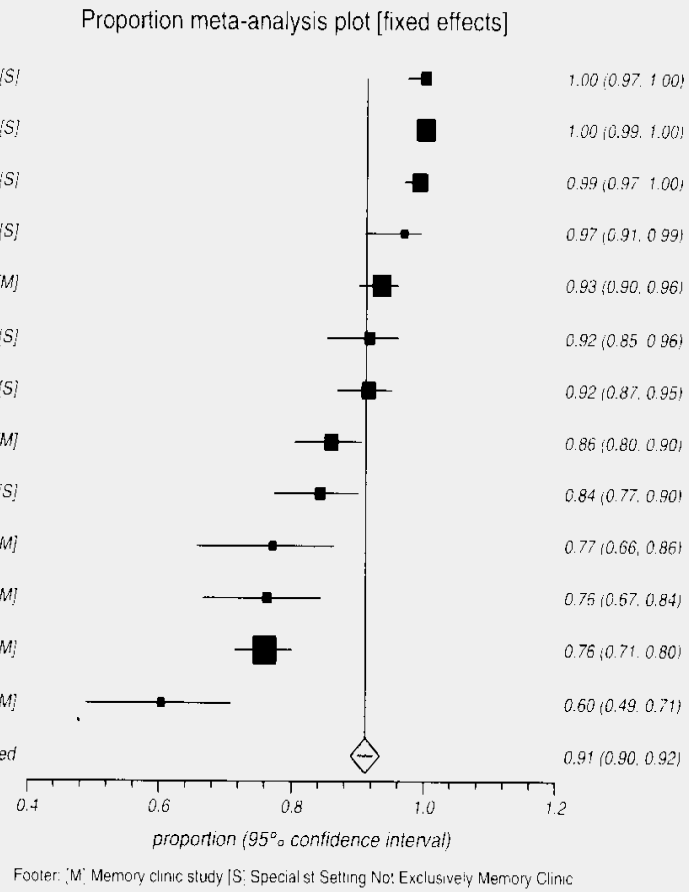


Fig. 3. Meta-analysis of MMSE specificity for dementia vs healthy subjects in specialist settings.

3. Mini-Mental Status

Gezählt werden nur die richtigen Lösungen! Im Einzelfall (komplette Lähmung beider Hände) muss man individuell entscheiden!

<u>Merkfähigkeit</u> - Wichtig: Drei Worte wiederholen, bis sie präsent sind (max. 6 mal)! Erinnerungsvermögen schwankt nach Wort-häufigkeit!

"Nun möchte ich Ihnen einige Fragen stellen, um Ihr Gedächtnis und Ihre Konzentration zu prüfen. Einige Fragen mögen einfach, andere schwieriger sein."

	Fehler	Richtig	Nicht beurteilbar
1) "Welches Jahr haben wir?" _____	0	1	9
2) "Welche Jahreszeit?" _____	0	1	9
3) "Den wievielten des Monates?" _____	0	1	9
4) "Welcher Wochentag ist heute?" _____	0	1	9
5) "Welcher Monat?" _____	0	1	9
6) "In welchem Land sind wir?" _____	0	1	9
7) "In welchem Kanton?" _____	0	1	9
8) "In welcher Ortschaft?" _____	0	1	9
9) "Auf welchem Stockwerk?" _____	0	1	9
10) "An welchem Ort (Name oder Adresse) befinden wir uns hier?" _____	0	1	9

11) "Ich werde Ihnen nun drei Wörter nennen. Nachdem ich Ihnen diese gesagt habe, möchte ich Sie bitten, sie zu wiederholen. Versuchen Sie sich diese Wörter zu merken; in einigen Minuten werde ich Sie bitten, sich wieder an diese Wörter zu erinnern."

"**Zitrone**"	0	1	9
"**Schlüssel**"	0	1	9
"**Ball**"	0	1	9

Bitte wiederholen Sie die Wörter! (Die **erste** Wiederholung ergibt die Punktzahl [1 Punkt pro genanntes Wort]. Werden nicht alle drei Wörter im ersten Versuch nachgesprochen, wiederholen Sie die drei Begriffe bis zu 3 Mal, bis alle Wörter gelernt sind.)

12) "Nun werde ich Ihnen ein Wort nennen und bitte Sie dieses vorwärts und rückwärts zu buchstabieren. Das Wort ist "PREIS". Können Sie es vorwärts buchstabieren? Bitte buchstabieren Sie es jetzt rückwärts!"

(Wiederholen Sie das Wort wenn nötig und helfen Sie, wenn nötig, beim Vorwärtsbuchstabieren.)

Bewertung: Anzahl richtige Buchstaben in der korrekten Reihenfolge:

S	I	E	R	P
___	___	___	___	___

(0 bis 5; 9 = nicht durchführbar).

Das Blatt zum Falten muss unbedingt in beiden Händen gehalten werden, wenn es überreicht wird!

Beim geschriebenen Satz ist die Rechtschreibung irrelevant!

Figur: zweimal 5 Ecken und Viereck als Schnittfläche. Ausführung („Zittern“) ist irrelevant.

Fehler	Richtig	Nicht beurteilbar	
			"Welches sind die drei Wörter, die Sie sich merken sollten?"
0	1	9	13) "**Zitrone**" _____
0	1	9	14) "**Schlüssel**" _____
0	1	9	15) "**Ball**" _____
0	1	9	16) (Zeigen Sie der TP ihre Armbanduhr) "Was ist das?" _____
0	1	9	17) (Zeigen Sie der TP einen Bleistift) "Was ist das?" _____
0	1	9	18) "Sprechen Sie mir nach: (Der Satz lautet:) '**BITTE KEINE WENN UND ABER**'." Es ist **nur ein Versuch** erlaubt!
0	1	9	19) "Lesen Sie bitte was auf diesem Blatt steht und führen Sie es aus!" (Auf dem Blatt steht:) "**SCHLIESSEN SIE IHRE AUGEN**" **Richtig ist**, wenn die TP die Augen **schliesst**!
			20) "Ich werde Ihnen ein Blatt Papier geben. Wenn ich es Ihnen gebe, nehmen Sie es bitte mit der rechten Hand,
0	1	9	**Rechte Hand** falten Sie es mit beiden Händen und
0	1	9	**Falten** legen es dann auf Ihren Schoss!"
0	1	9	**Auf Schoss** Lesen Sie zuerst die vollständige Instruktion und reichen Sie **erst dann** der TP das Blatt mit beiden Händen. Wiederholen Sie weder die Instruktion, noch leiten Sie die TP an.
0	1	9	21) "Schreiben Sie bitte irgendeinen vollständigen Satz auf dieses Blatt Papier!"
0	1	9	22) "Hier ist eine Figur. Bitte zeichnen Sie diese Figur auf dem gleichen Blatt Papier ab!" Richtig ist, wenn die zwei sich überlappenden Fünfecke ein Viereck bilden und alle Ecken der Fünfecke vorhanden sind.

Total (Summe aller Punkte der 22 Fragen, ausgeschlossen sind Scores von '9'.)

Minimental-Status-Test
Auswertung

- 30-28 Punkte: keine Demenz
- 27-25 Punkte: leichte kognitive Beeinträchtigung
- 24-18 Punkte: leichte Demenz
- 17-10 Punkte: mittelschwere Demenz
- $\leqslant$ 9 Punkte: schwere Demenz
- Kontinuierliche Verschlechterungen mit einer Abnahme von 3-4 Punkten pro Jahr erhärten den Verdacht auf DAT
- Bei jüngeren (50-60 Jahre) Patienten oder Patienten mit hohem Ausbildungsgrad können bereits bei einem Wert von 28 Punkten Auffälligkeiten bestehen

Weitere Angaben zum Staging

Alter 73 Jahre m / w

MMSE von 24 bei 18 Jahren Ausbildung: z-Wert von -3.39/-3.80

MMSE von 24 bei 12 Jahren Ausbildung: z-Wert von -2.89/-3.30

MMSE von 24 bei 8 Jahren Ausbildung: z-Wert von -2.56/-2.97

z-Wert Differenz von -0.5 ~ 1 Punkt im MMSE ~ 10 Lebensjahre

- **Zulassungsstudien**
- **30 - 27 Punkte:**
  Keine Demenz
- **26 - 18 Punkte:**
  Leichte Demenz
- **17 - 10 Punkte:**
  Mittelschwere Demenz
- **≤ 9 Punkte:**
  Schwere Demenz

- **Veraltete Angaben**
- **30 - 24 Punkte:**
  Keine Beeinträchtigung
- **23 - 18 Punkte:**
  Leichte Beeinträchtigung
- **17 - 0 Punkte:**
  Schwere Demenz

DemTect®

1. Verbales Gedächtnis; Wortliste (zwei Durchgänge)
2. Kognitive Flexibilität; Zahlenumwandeln
3. Wortflüssigkeit; Supermarktaufgabe
4. Arbeitsgedächtnis; Zahlenfolge rückwärts
5. mittelfristige Gedächtnisleistung; verzögerte freie Wiedergabe der Wortliste

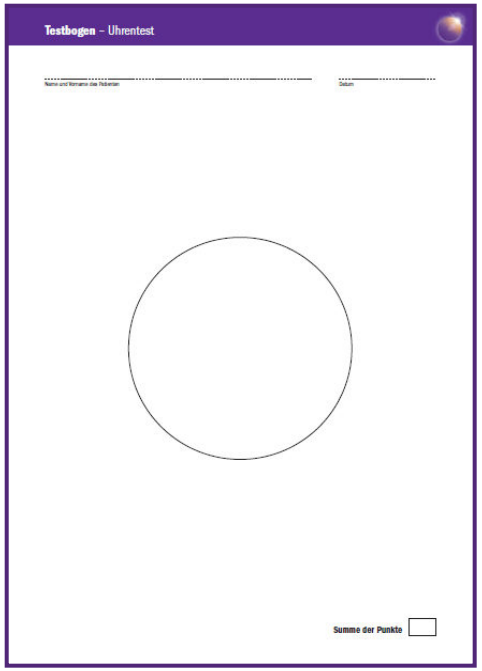
- Zeitökonomisch (8-10 Minuten)
- Besser geeignet, leichte kognitive Einbußen zu erfassen;
  ist hier dem MMST überlegen.
  Gewicht liegt auf dem Hauptsymptom der Alzheimer Demenz, d.h. der Gedächtnisleistung und speziell auch der verzögerten Gedächtnisleistung

Kritik DemTect®

- Parallelform inzwischen validiert und veröffentlicht!
- Getrennte Auswertung für unter- bzw. über 60-Jährige.
  Aber keine Differenzierung für späteres Lebensalter
- Und: es gibt keine bildungs- und geschlechtsspezifische abhängige Normen, was bei problematisch ist, zumal nur das verbale Gedächtnis geprüft wird
  (CVLT: 4 Items Differenz nach Geschlecht, ein Item je 5-10 Lebensjahre für Lernsumme Dg 1 bis DG 5).
- Zwei Lerndurchgänge zu wenig, wenn starke Aufregung bei Patienten vorhanden ist.

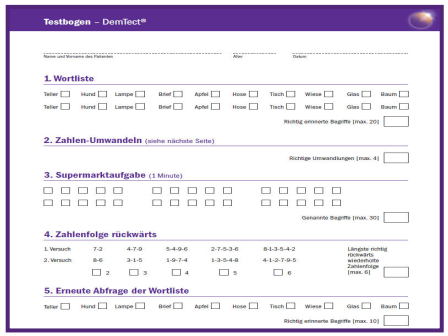
Sensitivität:
Abgrenzung „Normales Altern“ vs. „krank“

Uhrentest



=

DemTect



>

MMST

d.h. normale Ergebnisse in Uhrentest und DemTec bedeuten eher normales Alter als normale Werte im MMSE eine solche Aussage nahe legen!

Demenzdiagnosen abhängig vom Test

Table 2 Association of dementia (DSM-IV) and cognitive impairment (CDT, MMSE, PANDA) by gender, age, and education (N = 873)

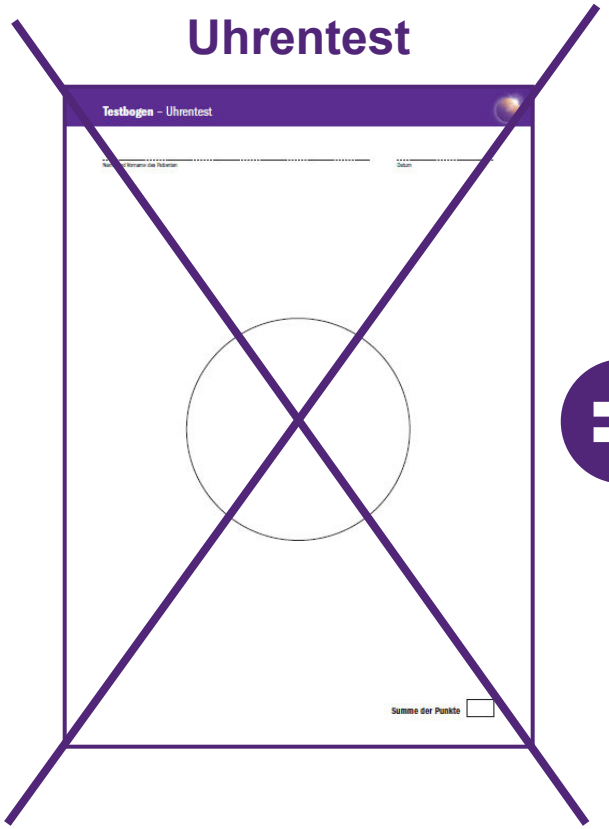
	DSM-IV criteria for dementia			CDT ≥ 3			MMSE ≤ 24			PANDA ≤ 14		
	N	%	OR[1] (CI 95 %)	N	%	OR[1] (CI 95 %)	N	%	OR[1] (CI 95 %)[1]	N	%	OR[1] (CI 95 %)
Gender												
Male	157	29.0	*reference group*	189	36.4	*reference group*	92	18.0	*reference group*	81	46.3	*reference group*
Female	93	28.1	0.9 (0.6–1.2)	159	50.6	1.7* (1.3–2.3)	53	16.7	0.8 (0.6–1.2)	45	39.5	0.7 (0.4–1.1)
Age group, years												
≤ 65	33	14.8	*reference group*	53	24.4	*reference group*	19	8.8	*reference group*	21	32.8	*reference group*
66–70	62	28.4	2.3* (1.4–3.7)	86	40.4	2.1* (1.4–3.2)	33	15.6	1.9* (1.1–3.5)	30	39.5	1.3 (0.7–2.7)
71–75	52	28.7	2.3* (1.4–3.8)	76	45.0	2.5* (1.6–3.9)	33	19.6	2.5* (1.4–4.7)	30	49.2	2.0 (1–4.1)
76 ≥	103	41.0	4.0* (2.6–6.3)	133	56.8	4.1* (2.7–6.1)	60	26.0	3.7* (2.1–6.4)	45	51.1	2.1* (1.1–4.2)
Education, years												
≤ 8	142	36.0	*reference group*	199	53.5	*reference group*	82	22.4	*reference group*	67	51.2	*reference group*
9–10	42	21.0	0.6* (0.4–0.8)	73	37.2	0.6* (0.4–0.9)	22	11.5	0.5* (0.3–0.9)	22	37.9	0.6 (0.3–1.2)
11 ≥	60	22.9	0.6* (0.4–0.9)	71	28.2	0.4* (0.3–0.6)	36	14.2	0.7 (0.4–1.1)	34	35.8	0.6 (0.3–1)

[1] *OR* Odds ratio from logistic regression, adjusted for age; *CDT* Clock Drawing Test; *MMSE* Mini-Mental State Exam; *PANDA* Parkinson Neuropsychometric Dementia Assessment

J Neurol (2008) 255:255–264

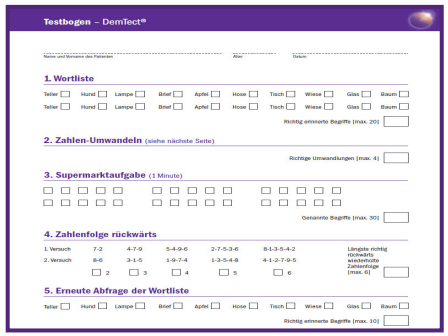
Validität = Gültigkeit und Genauigkeit
Abhängigkeit vom Schweregrad

Uhrentest



=

DemTect



=

MMST

Keine Erfassung der Gedächtnisleistung,
also im Prinzip unspezifisch für frühe AD.
Und je einfacher ein Test ist, um so höher wird
seine Sensitivität für eine Demenz sein.

Table 3

Screening Test Performance Statistics Adjusted for Possible Selection Bias from Non-Diagnosed Patients

	Sample	CDT		MMSE		MCIS	
Strategy	N	Sn	Sp	Sn	Sp	Sn	Sp
CDx	121	59%	39%	71%	36%	94%	97%
1	195	49%	68%	59%	66%	79%	99%
2	195	59%	70%	71%	69%	94%	99%
All	–	49–59%	39–70%	59–71%	36–69%	79–94%	97–99%
Strategy	N	PPV	NPV	PPV	NPV	PPV	NPV
CDx	121	16%	83%	17%	87%	86%	99%
1	195	23%	88%	25%	89%	94%	96%
2	195	27%	90%	30%	93%	95%	99%
All	–	16–27%	83–90%	17–30%	87–93%	86–95%	96–99%
	Sample	95% Confidence Interval of Overall ROC Curve Accuracy					
Strategy	N	CDT		MMSE		MCIS	
CDx	121	43%	64%	51%	72%	91%	100%
1	195	56%	73%	61%	77%	92%	99%
2	195	61%	78%	68%	83%	92%	100%
All	–	43–61%	64–78%	51–68%	72–83%	91–92%	99–100%

CDT = Clock Drawing Test; MMSE = Mini-Mental Status Exam; MCIS = MCI Screen; Sn = sensitivity; Sp = specificity; PPV = positive predictive value; NPV = negative predictive value. CDx = *Confirmed diagnosis* sample (N = 121: 51 *confirmed impaired* + 70 *confirmed normal*).

Strategy 1: bias adjustment used a maximum published MCI prevalence of 0.20 to estimate maximum false negatives among FAST stage 1 patients. This adjustment assigned 10 *unconfirmed normals* a diagnosis of *impaired*.

Strategy 2: bias adjustment assuming no false negatives among the *unconfirmed normals*.

Trenkle et al., 2007, JAD

Zusammenfassung

- Die Zahl der an Demenz erkrankten Personen unterschiedlichster Ätiologie wird zunehmen
- Dies wird eine bedeutsame Herausforderung für die Sozialversicherungen werden
- Für die Feststellung der Demenz sieht die neue S3 Leitlinie Demenz verbindlich ein Screening vor, betont aber gleichzeitig, dass für die Früh- und Differenzialdiagnose ein solches Screening nicht hinreichend ist.
- Der Uhrentest ist kein valides Screeningverfahren für die Demenz
- Insgesamt ist die Feststellung der Demenz um so sicherer je einfacher der Test und je fortgeschrittener die Demenz ist