

6. Basler Demenzforum 2017

## Diagnostik, Therapie und praktischer Umgang mit Demenzerkrankungen

Das Basler Demenzforum zog Mitte November 2017 wieder über 200 Interessierte an. Die wissenschaftliche Übersicht zu Neuigkeiten aus Diagnostik und Therapie sowie Ergebnisse einer Umfrage unter Hausärzten zum Umgang mit dem Thema «Demenz» war auch Grundlage angeregter Diskussionen in den Pausen. Die Workshops mit dem «Hirntheater» boten dann die Möglichkeit zur praktischen Auseinandersetzung mit Inhalten wie «Vorsorgeauftrag» oder «Patientenverfügung» im Rahmen einer Demenzerkrankung.

### Neue diagnostische Aspekte bei Demenzerkrankungen

Prof. Dr. phil. Andreas Monsch, Basel, führte zu Beginn seines Vortrags einen neuen konzeptionellen Aspekt der Hirnleistungsstörungen ein. Der Begriff der «subjektiven Abnahme der Kognition» (SCD; Subjective Cognitive Decline) ist zwischen «kognitiv gesund» und einer leichten kognitiven Störung (Mild Cognitive Impairment; MCI) angesiedelt. Als zwingend zu erfüllende Kriterien gelten eine subjektive persistierende Abnahme der kognitiven Leistungsfähigkeit und normale Resultate in standardisierten kognitiven Tests. Weitere Kriterien (SCD-plus) wie Biomarker, Genetik oder die Bestätigung durch Angehörige können dieses Stadium als präklinische Alzheimerdemenz (AD) bestätigen. In einem Modell der Alzheimer Erkrankung spielen die Biomarker eine wichtige Rolle. Dahinter steht die Idee, die Erkrankung zu definieren, zu diagnostizieren und schliesslich auch zu behandeln, bevor klinische Symptome auftreten. In der Hausarztpraxis steht das Case Finding mit dem BrainCheck (1), der in fast 90% der Fälle Hirnleistungsstörungen aufdeckt, an erster Stelle. Bei positivem BrainCheck ist der MoCA-Test (Montreal Cognitive Assessment; [www.mocatest.org](http://www.mocatest.org)) das Tool, das für die Diagnose am besten geeignet ist. Im Rahmen einer Normierungsstudie an der Memory Clinic in Basel mit 283 kognitiv Gesunden konnten nach Berücksichtigung von Alter, Ausbildung und Geschlecht sensitive Schwellenwerte für «kognitiv beeinträchtigt» identifiziert werden. Entsprechende Tabellen werden bald auf [www.mocatest.ch](http://www.mocatest.ch) zur Verfügung stehen.

### Das BrainCoach-Programm

Kognitive Inaktivität ist ein wichtiger Risikofaktor, früher an einer Hirnleistungsstörung zu erkranken. Hier setzt das BrainCoach-Programm ([www.braincoach-programm.ch](http://www.braincoach-programm.ch)) (2, 3) an. Mithilfe der Technik des «Motivational Interviewing» des BrainCoach-Programms ([www.braincoach-programm.ch](http://www.braincoach-programm.ch)) können Hausärzte «kognitiv gelangweilte» Personen dazu anregen, ihre kognitive Reserve auf-, respektive auszubauen und sie mit dem «kognitiven Buffet»

inspirieren, eine ihnen Freude bereitende Aktivität zu finden. Entscheidend ist, dass die neue Aktivität aus Sicht des Patienten intrinsisch und nicht «nur von aussen» motiviert ist, so der Referent.

### Update Therapie

Nach vielversprechenden Daten der Phase-II-Studie mit dem oralen 5-HT<sub>6</sub>-Rezeptorblocker (Axovant) hatte Prof. Dr. med. Reto W. Kressig, Basel geplant, die erfolgreichen Phase-III-Daten bei Alzheimer Demenz präsentieren zu können. Leider



Prof. Dr. R.W. Kressig und Prof. Dr. A. Monsch

wurde auch diese Studie, nach zwei anderen mit ähnlichen Wirkstoffmolekülen, wegen fehlender Wirkung abgebrochen. Daher bleibt es für die symptomatische Therapie beim bereits bekannten Schema, mit dem

inzwischen auch in der Schweiz immer mehr Erfahrungen gesammelt werden konnten. «Schöpfen Sie diese medikamentösen Möglichkeiten aus, es lohnt sich!», betonte der Referent.

Schwerpunkte der aktuellen therapeutischen Forschung sind das Auffinden einer präklinischen Alzheimer Erkrankung, um therapeutische Optionen schon zu diesem Zeitpunkt ausschöpfen zu können. Der grösste Anteil der krankheitsmodifizierenden Therapeutika richtet sich auf Amyloid als Zielstruktur, es werden jedoch auch Tau-Protein-assoziierte Wirkstoffe und einige weitere untersucht (4).

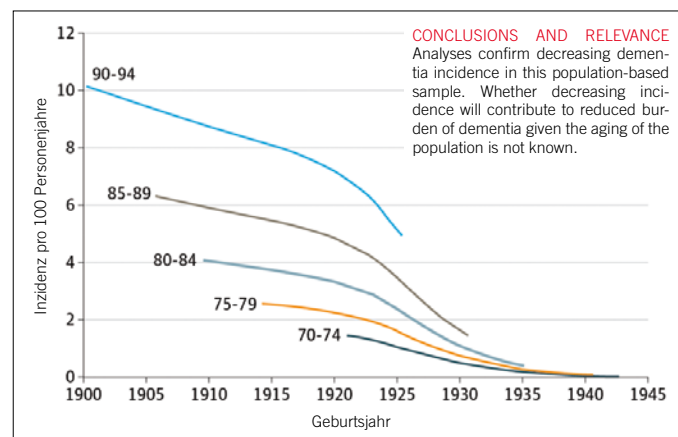


Abb. 1: Die Einstein Aging Study zeigt die abnehmende Inzidenz der Demenz über verschiedene Altersgruppen; nach (9).

## Nicht-medikamentöse Behandlungsmöglichkeiten

Die nicht-medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten erhalten aufgrund der wenigen medikamentösen Therapien eine noch grössere Bedeutung. Ganz oben auf der Liste stehen körperliche Aktivität und Musiktherapie. Mit bildgebenden Techniken konnte gezeigt werden, dass Tanzen und Sport bei älteren Menschen die Plastizität des Hippocampus induzieren, jedoch nur das Tanzen in der Lage ist, die Gleichgewichtsfähigkeiten zu fördern (5).

Die FINGER-Studie (6) hat gezeigt, dass verschiedene Interventionen vs. regelmässige Gesundheitsberatung bei Hochrisikopatienten die kognitive Funktion messbar verbessern oder erhalten können. Gerade die effiziente Behandlung der vaskulären Risikofaktoren gilt als Erklärung dafür, dass die Prävalenz der Demenz seit den späten 80er Jahren stabil und die Sterblichkeit bei Demenzpatienten im Abnehmen begriffen ist (7). Die Abnahme der Inzidenz fällt bei Männern deutlicher aus als bei den Frauen (8). Eine abnehmende Inzidenz der Demenz über verschiedene Altersgruppen wurde eindrücklich auch in einer Longitudinalstudie aus den USA gezeigt (Abb. 1) (9).

## Schweizer Hausärztebefragung zu Demenzerkrankungen

Im Rahmen der nationalen Demenzstrategie, unterstützt durch das BAG und das Alzheimerforum, wurde unter den Schweizer



PD Dr. K. Bally und  
Dr. S. Giezendanner

Hausärzten des Berufsverbandes MFE Haus- und Kinderärzte eine Befragung durchgeführt, die aufzeigen konnte, dass ein repräsentatives Kollektiv der Hausärzte Hirnleistungsstörungen rechtzeitig erkennen und therapieren. Beteiligt haben sich 21% der angefragten Ärzte, die ein repräsentatives Kollektiv der Schweizer

Hausärzte abdecken. **PD Dr. med. Klaus Bally** und **Dr. Stéphanie Giezendanner**, Basel, stellten die Ergebnisse dieser Studie am Basler Demenzforum erstmals vor. Die Daten werden in Kürze publiziert werden.

## Neuroimaging: Einblicke in den Verlauf demenzieller Erkrankungen

Viele neurodegenerative Erkrankungen sind durch Akkumulation bestimmter pathologischer Proteine im Zentralnervensystem und Gehirn gekennzeichnet, dies ist auch bei AD der Fall. Mittels Neuroimaging ist man heute in der Lage, Aggregationen von Tau-Protein oder Amyloid  $\beta$  aufzuzeigen. Hier finden sich bei einer AD zwei typische pathologische Kennzeichen: extrazelluläre Akkumulation von Amyloid  $\beta$  in Form von Plaques, die sich schon Jahrzehnte vor dem ersten Auftreten einer Symptomatik nachweisen lassen und intrazelluläre Akkumulation von pathologischem Tau in Neurofibrillen, was mit der Neurodegeneration korreliert (10). Als nuklearmedizinischer Biomarker wird die Fluorodeoxyglucose-PET (Positronen-Emissions-Tomographie) eingesetzt, diese lässt Rückschlüsse auf die synaptische Integrität zu. Im PET lassen sich auch Amyloid  $\beta$  und zunehmend auch das Tau-Protein mittels geeigneter Tracer nachweisen. Als nicht-nuklearmedizinischer Biomarker hat sich das volumetrische MRI etabliert, mit welchem der Volumenverlust aufgrund einer Neurodegeneration nachgewiesen werden kann (4). Diese Biomarker können eingesetzt werden, um das individuelle Demenzrisiko von Personen abzuschätzen, bevor sich klinische Symptome zeigen, ausserdem wird es von Faktoren wie Apolipoprotein E4 (APOE4), Alter, Genetik, Komorbiditäten und

kognitiver Reserve beeinflusst. Ein hypothetisches Modell sieht die Einteilung des Verlaufs in 4 Risikostadien vor: 1. Gesund; 2. präklinisches Stadium (kognitiv unauffällig, pathologische Biomarker); 3. Prodrom: kognitiv eingeschränkt, aber alltagsfähig (MCI; Biomarker-positiv) und 4. klinisches Vollbild der AD (11). Diese diagnostischen Methoden finden auch im klinischen Alltag schon vermehrt Anwendung, so der Referent **PD Dr. med. Paul G. Unschuld**, Zürich.



PD Dr.  
P. Unschuld

Neben der Diagnostik werden Biomarker eingesetzt, um die Wirkung neuer Therapeutika, z. B. den Abbau von Amyloid  $\beta$  Plaques durch Antikörpertherapien zu erfassen (12). Es wurde beobachtet, dass die Kolokalisation von Amyloid  $\beta$  mit Eisen, das mittels quantitativem Suszeptibilitäts-Mapping (QSM) MRI abgebildet wird, mit dem Vorliegen eines MCI-Syndroms assoziiert war (13). Möglicherweise gibt es einen Zusammenhang zwischen vermehrten Eisenablagerungen im Gehirn und dem Fortschreiten der Erkrankung (14).

Ein Blick in die Zukunft offenbart weitere Techniken, mit welchen sich relevante Prozesse abbilden lassen: Gewisse Metabolitenunterschiede zwischen grauer und weisser Substanz, die mit einem niedrigen episodischen Gedächtnis in Zusammenhang gebracht werden, können mit der Kernspin-basierten Technik MRSI (Magnetic Resonance Spectroscopy Imaging) aufgezeigt werden (15). Die Möglichkeit der Korrektur von physiologischen Feldstörungen (z. B. durch Atmung) in Echtzeit macht es heute möglich, besonders früh von AD betroffene Subfelder des Hippocampus mit besonders hoher Sensitivität und Auflösung zu untersuchen (16). Nicht zuletzt, darauf wiesen alle Referenten hin, dürfen auch ethische Aspekte der Alzheimer Erkrankung nicht vernachlässigt werden. Welche Auswirkungen hat eine frühe Diagnose aufgrund von Biomarkern im präklinischen Stadium einer AD auf die Patienten, ihr individuelles Wohlbefinden und die Reaktion des sozialen Umfelds (z. B. Diskriminierung)? (17). Dies gilt besonders auch für Studien mit diagnostischen Forschungsprotokollen, bei welchen den rekrutierten Patienten noch keine wirksamen Therapien angeboten werden können.

## Das «Hirntheater»: ganz praktische Aspekte demenzieller Erkrankungen

Das «Hirntheater», unter der Leitung von **Franziska Maria von Arb**, bot Gelegenheit zur praktischen Auseinandersetzung mit Fragen, zu «Vorsorgeauftrag» oder «Patientenverfügung». In prägnant wiedergegebenen Szenen verschiedener Stadien einer Demenzerkrankung, hervorragend gespielt von Verena Bosshard, Urs Häusermann und Sandra Moser, wurden medizinische, rechtliche und ethische Fragen angesprochen. Die Teilnehmer des Demenzforums waren aufgefordert, sich in die Szenen hineinzuversetzen und diese gegebenenfalls auf der Bühne so zu modifizieren, dass für Patienten, Angehörige, Pflegende und auch die Ärzte befriedigende Lösungen gefunden werden konnten. Davon ausgehend, dass Lernen mit Spass erfolgreicher ist, war der Erkenntnisgewinn auch beim «Hirntheater» sicher gross.



F.M. von Arb,  
M.Sc.

▼ Dr. Ines Böhm

Quelle: 6. Basler Demenzforum am 16.11.2017 in Basel

**Literatur:**

1. Ehrensperger MM et al. BrainCheck – a very brief tool to detect incipient cognitive decline: optimized case-finding combining patient- and informant-based data. *Alzheimers Res Ther* 2014;6:69.
2. Mistridis P et al. Use it or lose it! Cognitive activity as a protective factor for cognitive decline associated with Alzheimer's disease. *Swiss Med Wkly* 2017;147:w14407.
3. Thomann A et al. Hirnleistungsstörungen. BrainCheck und BrainCoach in der Hausarztpraxis. *HausarztPraxis* 2017;2:8-12
4. Cummings et al. Alzheimer's disease drug development pipeline: 2017. *Alzheimer Dementia* 2017;3:367-84
5. Rehfeld K et al. Dancing or Fitness Sport? The Effects of Two Training Programs on Hippocampal Plasticity and Balance Abilities in Healthy Seniors. *Front. Hum. Neurosci* 2017;11:305
6. Ngandu T et al. A 2 year multidomain intervention of diet, exercise, cognitive training, and vascular risk monitoring versus control to prevent cognitive decline in at-risk elderly people (FINGER): a randomised controlled trial *Lancet* 2015;385: 2255–63
7. Qui c et al. *Neurology* 2013;80:1888-94; Matthews FE et al. *Nat Commun* 2016;7:11398
8. Matthews FE et al. A two decade dementia incidence comparison from the Cognitive Function and Ageing Studies I and II. *Nat Commun* 2016;7:11398
9. Derby CA et al. Trends in Dementia Incidence in a Birth Cohort Analysis of the Einstein Aging Study. *JAMA Neurol* 2017;74:1345-1351
10. Villemagne et al. u imaging: early progress and future directions. *Lancet Neurol* 2015;14:114-24
11. Dubois B. Preclinical Alzheimer's disease Definition natural history and diagnostic criteria. *Alzheimers Dement* 2016;12:292-323
12. Sevigny J et al. The antibody aducanumab reduces A $\beta$  plaques in Alzheimer's disease. *Nature* 2016;537:50–56
13. van Bergen JMG et al. Colocalization of cerebral iron with Amyloid beta in Mild Cognitive Impairment. *Sci Rep* 2016;6:35514
14. Ayton S et al. Cerebral quantitative susceptibility mapping predicts amyloid- $\beta$ -related cognitive decline. *Brain*. 2017;140:2112-2119
15. Karlawich J. Addressing the ethical, policy, and social challenges of preclinical Alzheimer disease. *Neurology* 2011;77:1487-93