

ESSENTIAL SLIDE KIT

DIAGNOSE UND THERAPIE DER DEMENZ



Autor: Dr. med. Luka Kulic, Zürich
Supervision: Prof. Dr. med. Urs P. Mosimann, Bern
Letzte Aktualisierung: 3. Januar 2013

Zur Verfügung gestellt durch:*
Novartis Pharma Schweiz AG

* Dieses Essential Slide Kit wurde von einem unabhängigen Team von Neurologen erstellt und dient ausschliesslich Informationszwecken.

evidentia
Das Evidenzportal für Diagnostik
und Therapie

Vorwort

Liebe Kolleginnen und Kollegen

Dementielle Erkrankungen nehmen altersabhängig zu, und sie stellen eine grosse Belastung für alle Betroffenen dar. Die aktuellen Therapien sind nach wie vor symptomatisch, doch stehen wir an der Schwelle zur Entwicklung von krankheitsmodifizierenden Therapien. Zudem wird die Frühdiagnostik mit Biomarkern verbessert. Im vorliegenden Slide Kit von Dr. med. Luka Kulic finden Sie einen Up-to-date-Überblick zum Thema Demenz und zu den aktuellen Therapien.

Das vorliegende Slide Kit soll Material für einen Weiterbildungsbeitrag sein und Kolleginnen und Kollegen ansprechen, die ihr Wissen im Bereich der Demenzdiagnostik und -therapie vertiefen möchten. Dies ist eine wichtige Zielsetzung der vorliegenden Dia-Serie, die die aktuelle wissenschaftliche und publizierte Evidenz berücksichtigt.

Ich hoffe, dass Sie die Slides auch für Ihren klinischen Alltag hilfreich finden.

Mit besten Grüßen

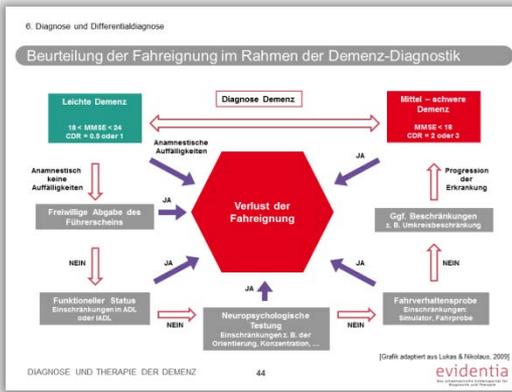
Prof. Dr. med. Urs P. Mosimann

Chefarzt, Extraordinarius für Alterspsychiatrie

Inhalt

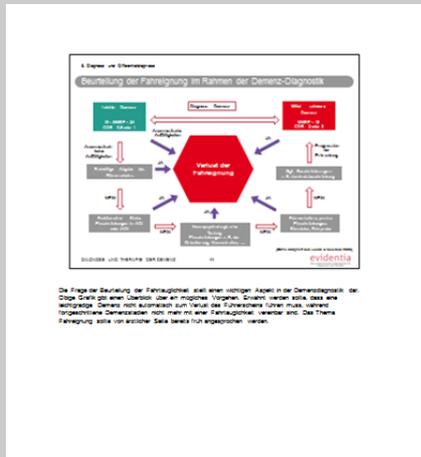
1. Definition	Seite <u>06</u>
2. Epidemiologie	<u>10</u>
3. Klassifikation	<u>16</u>
4. Pathophysiologie	<u>22</u>
5. Klinik: Anamnese und Befunde, Zusatzuntersuchungen	<u>33</u>
6. Diagnose und Differentialdiagnose	<u>38</u>
7. Therapie	<u>61</u>
8. Prognose	<u>71</u>
9. Ausblick	<u>75</u>
10. Referenzen	<u>79</u>

Ansichtsoptionen des Slide Kits



Folien

Bildschirmansicht: Klicken Sie im Menü **‚Ansicht‘** auf **‚Normalansicht‘**.



Folien und Notizenseiten mit Hintergrundinformationen

Bildschirmansicht: Klicken Sie im Menü **‚Ansicht‘** auf **‚Notizenseite‘**.

Inhalt

1. Definition	Seite 06
2. Epidemiologie	10
3. Klassifikation	16
4. Pathophysiologie	22
5. Klinik: Anamnese und Befunde, Zusatzuntersuchungen	33
6. Diagnose und Differentialdiagnose	38
7. Therapie	61
8. Prognose	71
9. Ausblick	75
10. Referenzen	79

Definition des Demenzbegriffs

Demenz – Definition nach ICD-10

Demenz ist ein Syndrom als Folge einer meist **chronischen oder fortschreitenden Krankheit des Gehirns** mit **Störung vieler höherer kortikaler Funktionen**, einschliesslich **Gedächtnis, Denken, Orientierung, Auffassung, Rechnen, Lernfähigkeit, Sprache, Sprechen** und **Urteilsvermögen** im Sinne der Fähigkeit zur Entscheidung. Das **Bewusstsein** ist **nicht getrübt**.

Für die Diagnose einer Demenz müssen die Symptome nach ICD über **mindestens 6 Monate** bestanden haben. Die Sinne (Sinnesorgane, Wahrnehmung) funktionieren im für die Person üblichen Rahmen. Gewöhnlich begleiten **Veränderungen der emotionalen Kontrolle, des Sozialverhaltens** oder **der Motivation** die kognitiven Beeinträchtigungen; gelegentlich treten diese Syndrome auch eher auf. Sie kommen bei der Alzheimer-Krankheit, Gefässerkrankungen des Gehirns und anderen Zustandsbildern vor, die primär oder sekundär das Gehirn und die Neuronen betreffen.

[WHO 1992]

Definition des Demenzbegriffs

Demenz – Kriterien nach ICD-10

Kriterium G1

G1.1. Abnahme des Gedächtnisses

G1.2. Abnahme anderer kognitiver Fähigkeiten (einschliesslich Urteils- und Denkvermögen)

G1.1. + G1.2. führen zu einer objektiven Beeinträchtigung der Alltagsfunktionen

Kriterium G2

keine Bewusstseinstrübung (z. B. im Rahmen eines Delirs)

Kriterium G3

Verminderung der Affektkontrolle, des Antriebs oder des Sozialverhaltens, wobei mindestens eines der folgenden Merkmale vorhanden sein muss: emotionale Labilität, Reizbarkeit, Apathie, gestörtes Sozialverhalten

Kriterium G4

G1 muss **mindestens 6 Monate** bestehen.

Definition des Demenzbegriffs

Demenz – Kriterien nach DSM-IV

Eine Demenz wird diagnostiziert, wenn **mehrere kognitive Defizite** vorliegen, die sich zeigen in:

- **Gedächtnisbeeinträchtigung** + **mindestens eine der folgenden Störungen**:
- **Aphasie**: Störung der Sprache
- **Apraxie**: beeinträchtigte Fähigkeit, motorische Aktivitäten auszuführen
- **Agnosie**: Unfähigkeit, Gegenstände zu identifizieren bzw. wieder zu erkennen
- **Störung der Exekutivfunktionen**, d.h. Planen, Organisieren, Einhalten einer Reihenfolge

Diese kognitiven Defizite:

- verursachen eine **signifikante Beeinträchtigung der sozialen und beruflichen Funktionen**.
- stellen eine **deutliche Verschlechterung gegenüber einem früheren Leistungsniveau** dar.
- treten **nicht** als Teil einer rasch einsetzenden **Bewusstseinstörung (=Delir)** auf.
- können **nicht** einem **anderen primären psychischen Leiden**, wie Depression oder Schizophrenie, zugeschrieben werden.

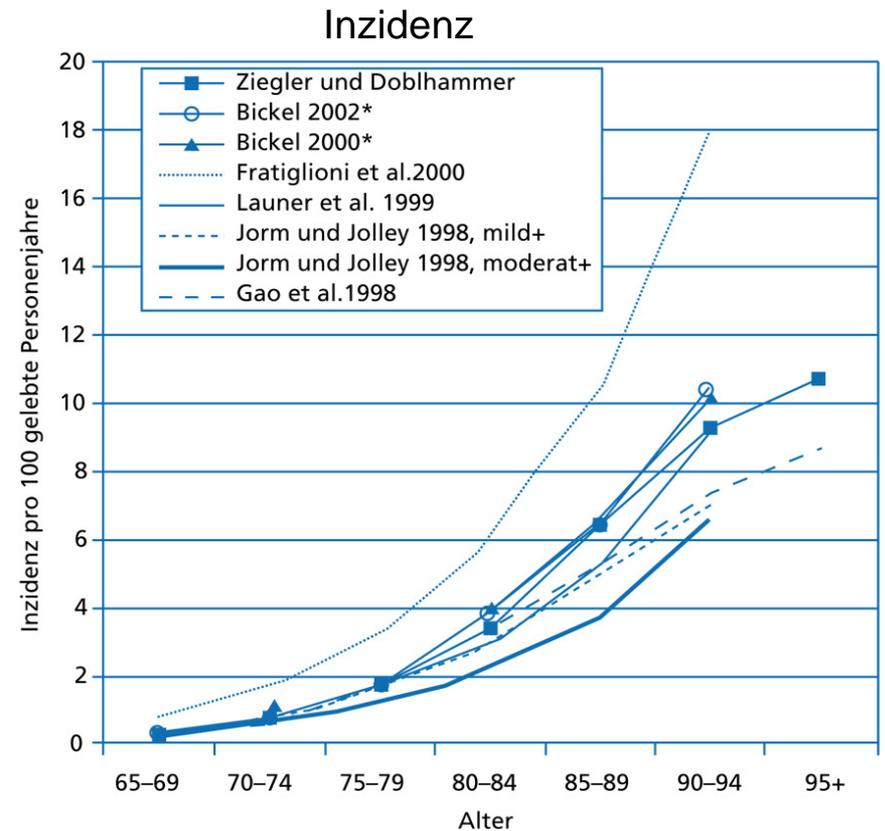
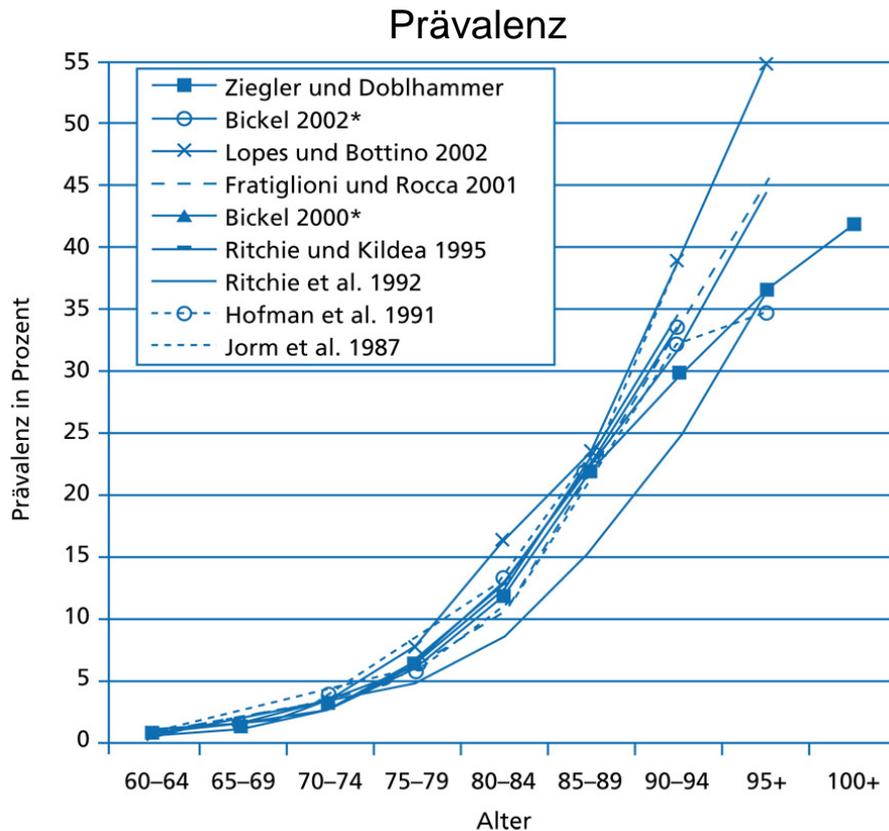
[American Psychiatric Association 1994]

Inhalt

1. Definition	Seite 06
2. Epidemiologie	10
3. Klassifikation	16
4. Pathophysiologie	22
5. Klinik: Anamnese und Befunde, Zusatzuntersuchungen	33
6. Diagnose und Differentialdiagnose	38
7. Therapie	61
8. Prognose	71
9. Ausblick	75
10. Referenzen	79

Prävalenz und Inzidenz der Demenz

Altersabhängige Prävalenz und Inzidenz der Demenz in verschiedenen publizierten Studien



[aus Ziegler und Doblhammer, 2009]

Situation der Demenzkranken in der Schweiz

- Schätzungsweise 102 000 Demenzkranke leben in der Schweiz (Jahr 2008)
- Jährlich erkranken in der Schweiz ca. 24 700 Menschen pro Jahr neu an einer Demenz
- Die direkten und indirekten Kosten für die Schweiz belaufen sich auf 6.3 Mrd. CHF/Jahr (2007)

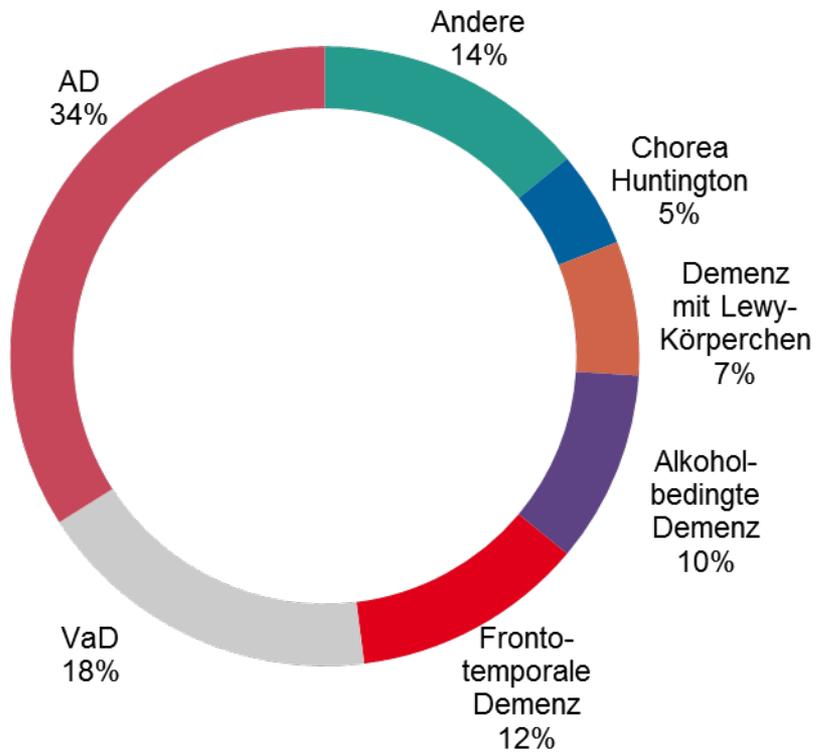
Alter	Bevölkerung nach Altersgruppen		Demenzkranken pro Altersgruppe*	
	Männer	Frauen	Männer	Frauen
30-64	1 894 368	1 886 672	1 269	1 264
65-69	167 196	183 848	3 678	2 022
70-74	132 895	160 025	6 113	6 241
75-79	103 633	143 472	5 182	9 613
80-84	69 333	116 649	8 389	15 748
85-89	36 115	73 604	6 681	16 782
90+	15 113	43 277	4 821	14 757
Total			36 133	66 427

* Basierend auf Schätzungen; Prävalenzraten pro Altersgruppe der Wohnbevölkerung (Jahr 2007)

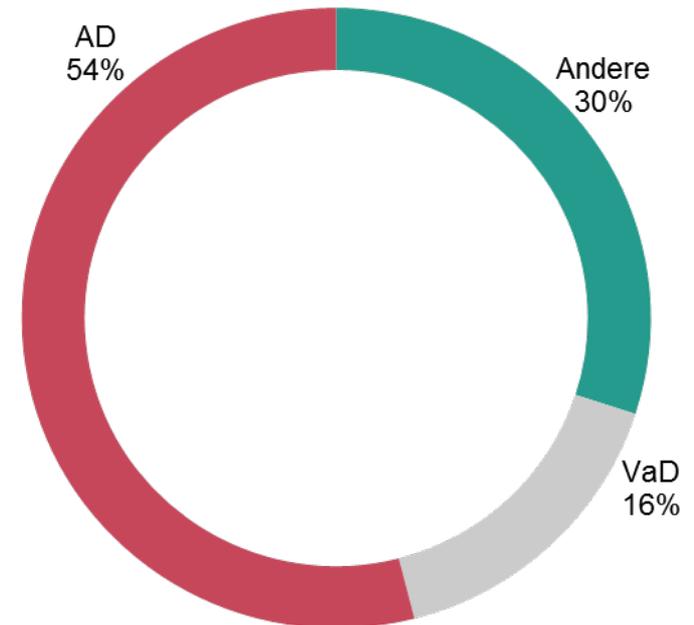
[Quelle: Homepage Schweizerische Alzheimervereinigung, Publikationsjahre 2009 und 2010]

Häufigkeitsverteilung von Demenzursachen

<65. Lebensjahr



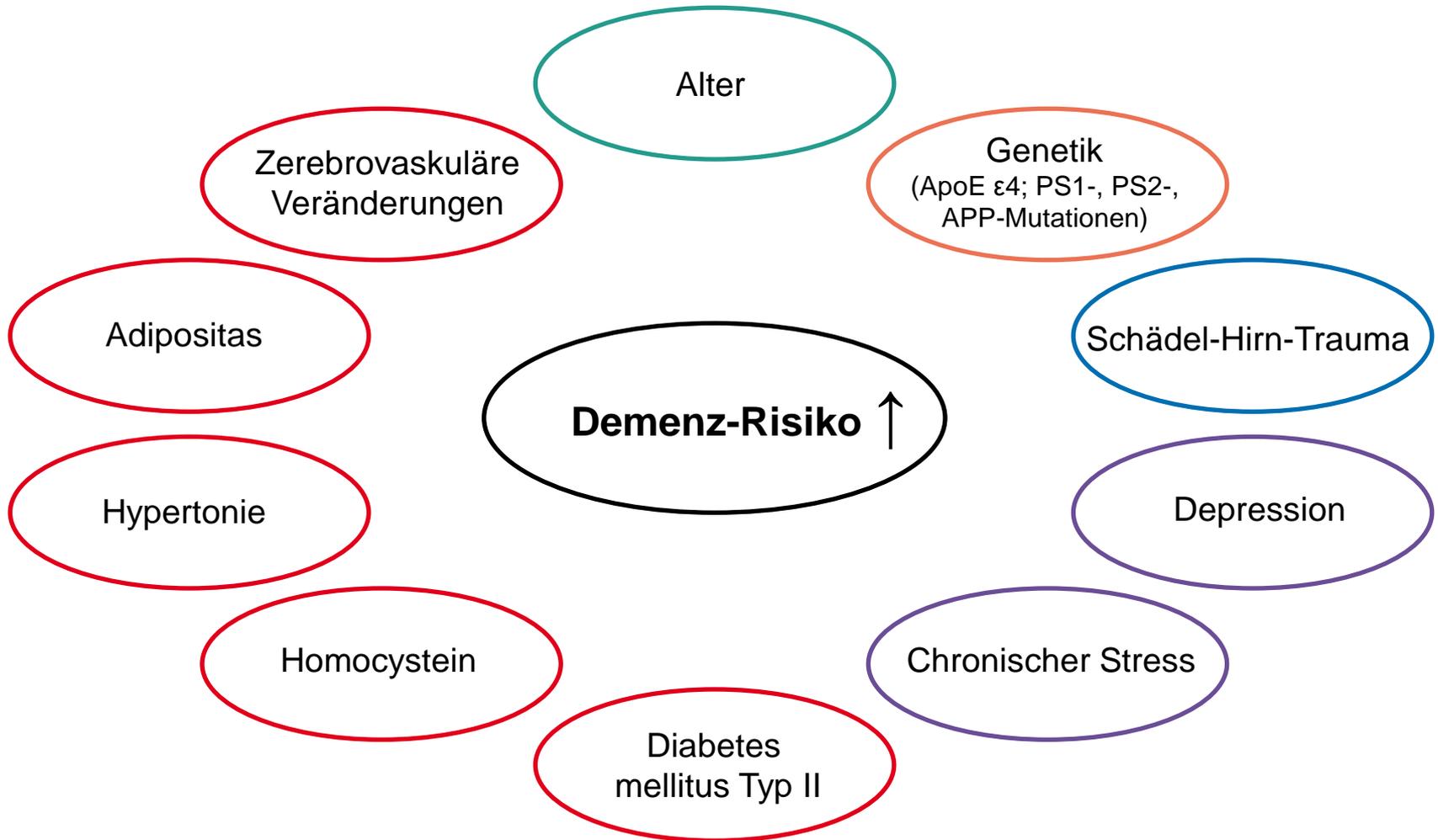
≥65. Lebensjahr



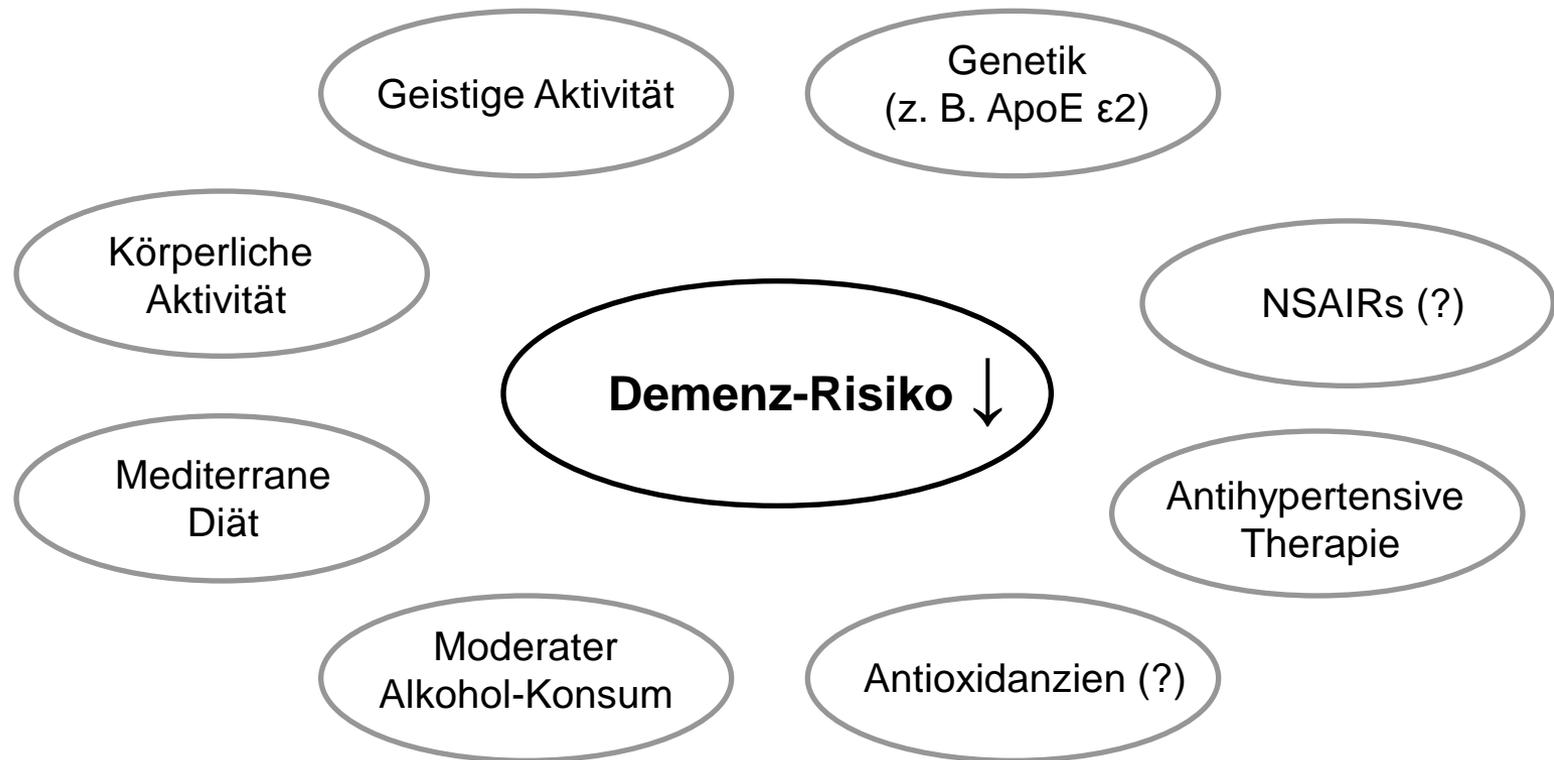
AD = Alzheimer-Demenz
VaD = vaskuläre Demenz

[aus van der Flier & Scheltens 2005]

Mögliche Risikofaktoren für eine Demenz



Mögliche protektive Faktoren

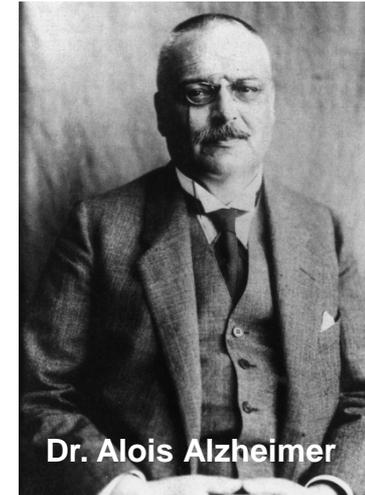


Inhalt

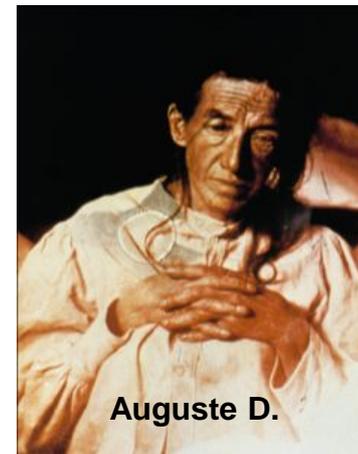
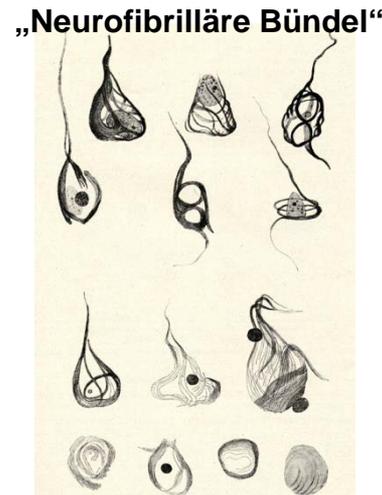
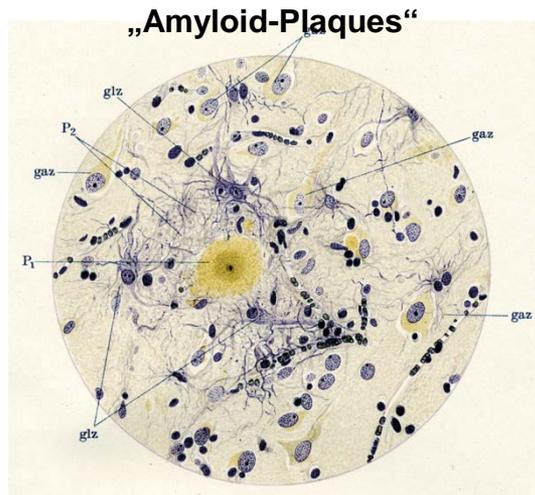
1. Definition	Seite 06
2. Epidemiologie	10
3. Klassifikation	16
4. Pathophysiologie	22
5. Klinik: Anamnese und Befunde, Zusatzuntersuchungen	33
6. Diagnose und Differentialdiagnose	38
7. Therapie	61
8. Prognose	71
9. Ausblick	75
10. Referenzen	79

Demenz bei Alzheimer-Krankheit (AD) – Historischer Hintergrund

- Erstbeschreibung der Krankheit durch den deutschen Neuropsychiater Dr. Alois Alzheimer (1864-1915) im Jahre 1906
- Die bei ihrer Einlieferung in die Frankfurter „Irrenanstalt“ erst 51 Jahre alte Auguste D. aus Frankfurt am Main ist der erste von Alzheimer beschriebene Fall der später nach ihm benannten Erkrankung.
- Original-Zeichnungen Alzheimers mit Darstellung der bis zum heutigen Tag anerkannten histopathologischen „Hallmarks“ der Erkrankung:



Dr. Alois Alzheimer



Auguste D.

[aus Dahm 2006]

Demenz bei Alzheimer-Krankheit – klinische Diagnosekriterien

Demenz bei Alzheimer-Krankheit – Kriterien nach ICD-10

Kriterium A	Diagnosekriterien für eine Demenz sind erfüllt (G1-G4)
Kriterium B	<p>Aufgrund der Anamnese, Klinik bzw. der Ergebnisse spezieller Untersuchungen Ausschluss:</p> <ul style="list-style-type: none"> • einer anderen Demenzursache (zerebrovaskuläre Erkrankung, Normaldruckhydrozephalus, andere neurodegenerative Erkrankung (z.B. Huntington-Krankheit), etc.) • einer Systemerkrankung (z.B. Schilddrüsenunterfunktion, Vitamin-B12-Mangel, etc.) • eines Alkohol- oder Substanzmittelmissbrauchs
Einteilung nach Beginn der Symptomatik	<ul style="list-style-type: none"> • Demenz bei Alzheimer-Krankheit mit frühem Beginn (F00.0, G30.0): Beginn <65 Jahre • Demenz bei Alzheimer-Krankheit mit spätem Beginn (F00.1, G30.1): Beginn ≥65 Jahre
Einteilung bei zusätzlicher vaskulärer Ursache	<ul style="list-style-type: none"> • Demenz bei Alzheimer-Krankheit, atypische oder gemischte Form (F00.2, G30.8) <p>Die gemischte Demenz subsummiert Patienten mit einer gemischten Alzheimer- und vaskulären Demenz.</p>

[WHO 1992]

Demenz bei Alzheimer-Krankheit – wissenschaftliche Diagnosekriterien

Wissenschaftliche Diagnosekriterien (Konsensus-Kriterien) nach NINCDS-ADRDA

(„National Institute of Neurological Disorders and Stroke“ & „Alzheimer’s Disease and Related Disorders Association“)

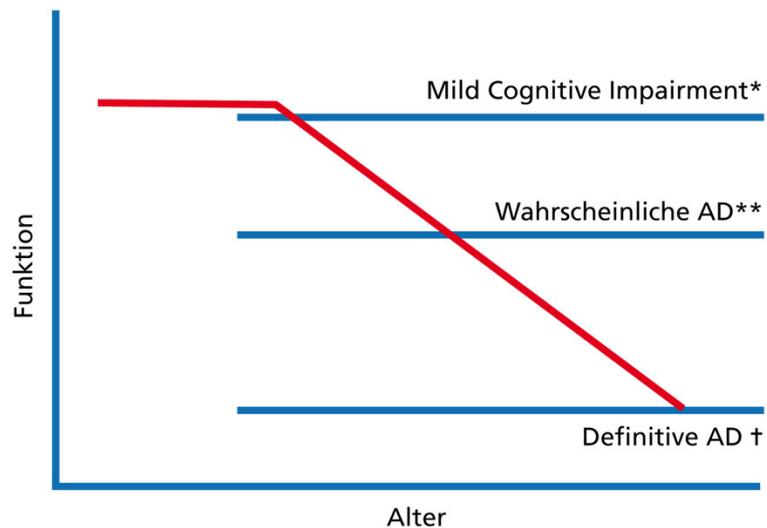
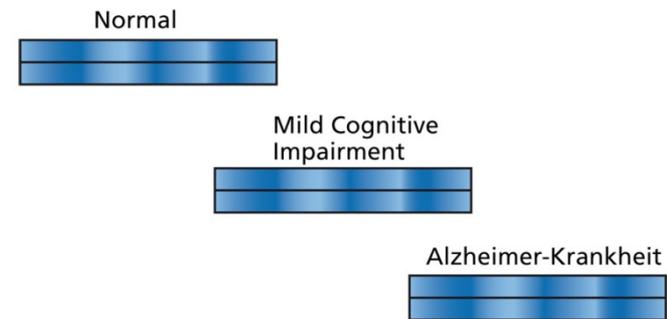
Wahrscheinliche AD (probable AD)	<ul style="list-style-type: none">• Nachweis einer Demenz (Klinik + Neuropsychologie)• Mindestens zwei kognitive Domänen betroffen• Progredienz der kognitiven Defizite (einschliesslich mnestischer Defizite)• Keine Bewusstseinsstörungen• Beginn zwischen 40. und 90. Lebensjahr, meist nach 65. Lebensjahr• Ausschluss einer anderen ursächlichen Hirn- oder Systemerkrankung
Mögliche AD (possible AD)	<ul style="list-style-type: none">• Bei Demenz mit untypischer Symptomatik bezüglich Beginn, Verlauf oder Ausfallsprofil, <i>falls</i> andere neurologische, psychiatrische oder internistische Demenz verursachende Erkrankungen ausgeschlossen werden können.• Bei Vorhandensein einer zweiten Demenz verursachenden System- oder Hirnerkrankung, <i>falls</i> diese nicht als wesentliche Ursache der Demenz angesehen wird.• Bei Vorhandensein eines einzelnen progredienten schwerwiegenden kognitiven Defizits ohne erkennbare Ursache (in Forschungsstudien)
Definitive AD	<ul style="list-style-type: none">• Histopathologisch gesicherte AD (Autopsie oder Biopsie)• Klinische Kriterien einer wahrscheinlichen (probable) AD sind erfüllt.
Ausschlusskriterien	<ul style="list-style-type: none">• Plötzlicher (apoplektischer) Beginn• Fokale neurologische Zeichen in frühen Krankheitsstadien• Epileptische Anfälle oder Gangstörungen zu Beginn / im frühen Stadium der Erkrankung

[McKhann et al., 1984]

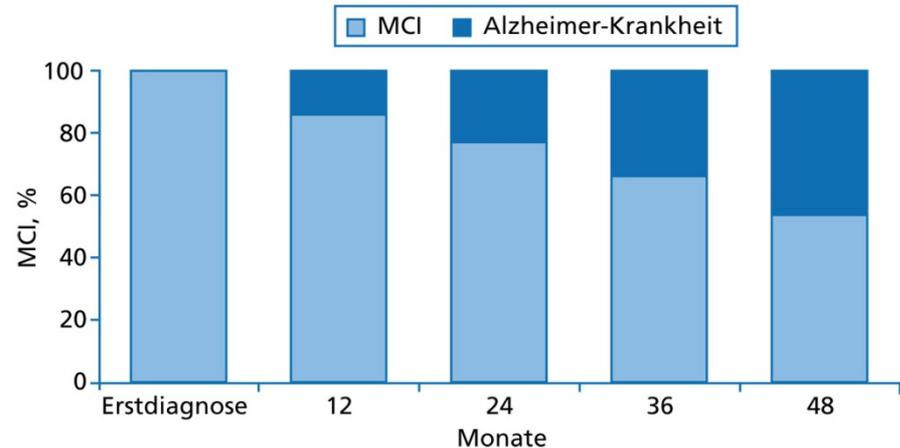
Prodromale Alzheimer-Krankheit/ Konstrukt des Mild Cognitive Impairment

MCI – ursprüngliche Diagnosekriterien nach Petersen (1999)

- Beeinträchtigte Gedächtnisleistungen
- Subjektive Klagen über diese Beeinträchtigungen
- Unbeeinträchtigte Alltagsaktivitäten und allgemeine kognitive Leistungen
- Keine Demenz

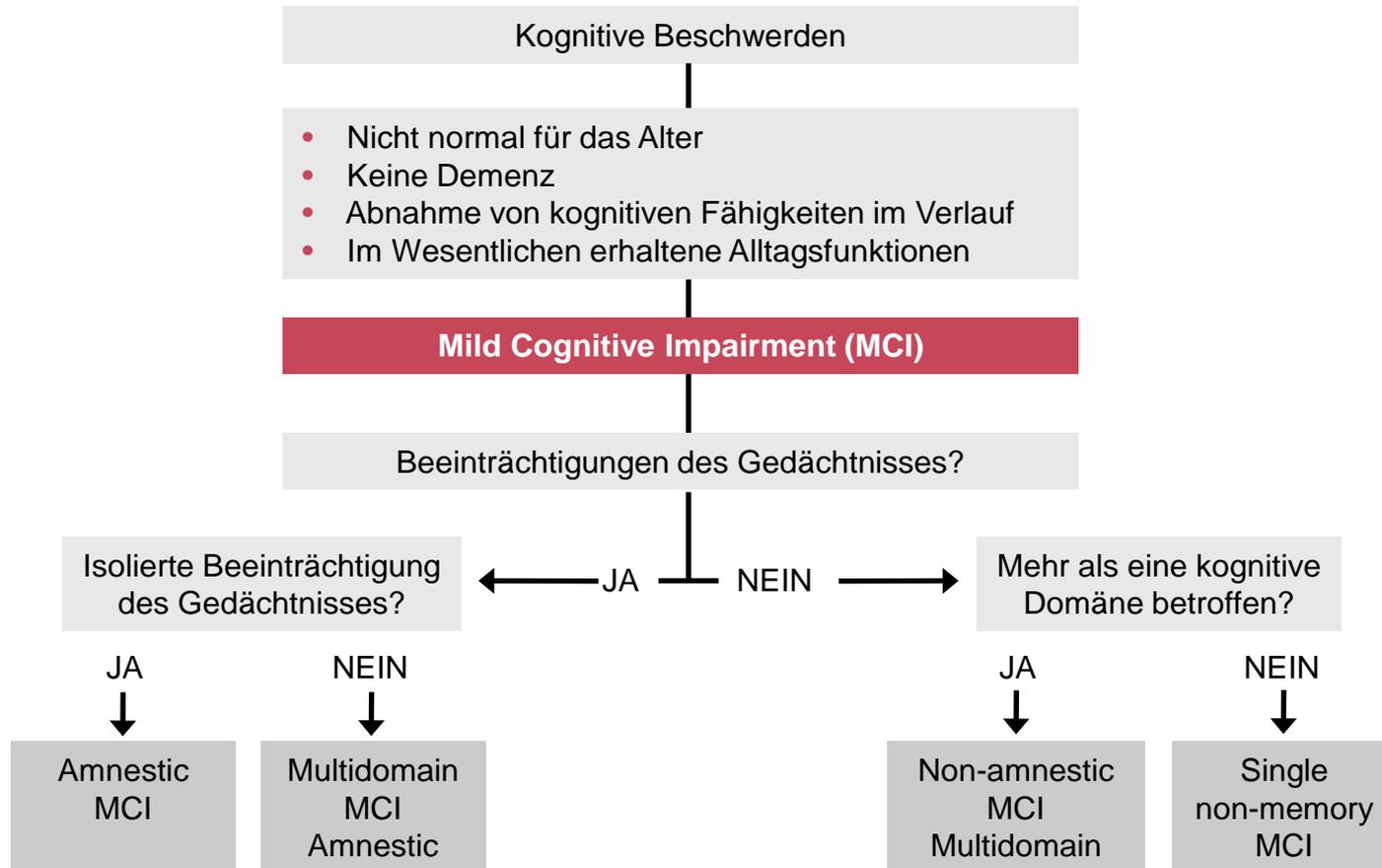


Jährliche Konversionsrate MCI → AD



[Grafiken aus Petersen et al., 1999 und 2004]

Mild Cognitive Impairment – Neue Konsensus-Kriterien und MCI-Subtypen

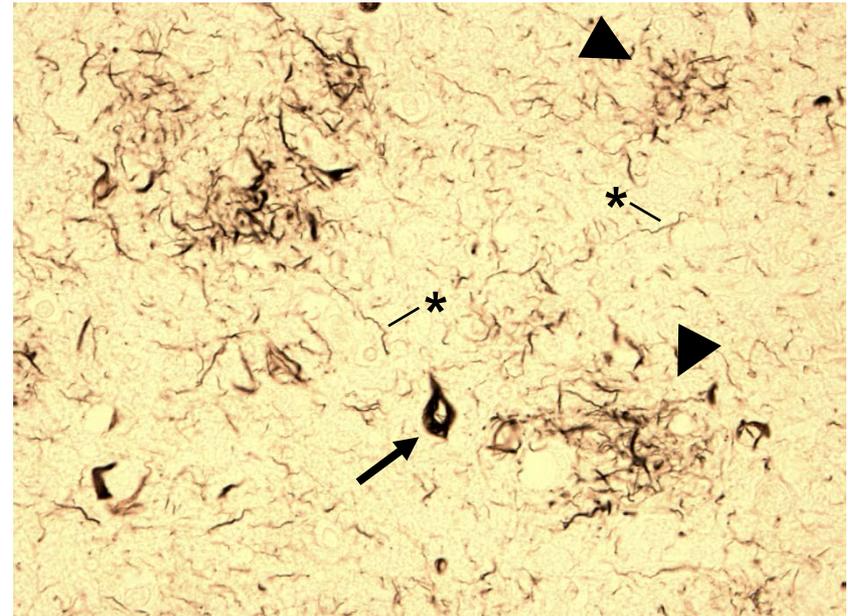
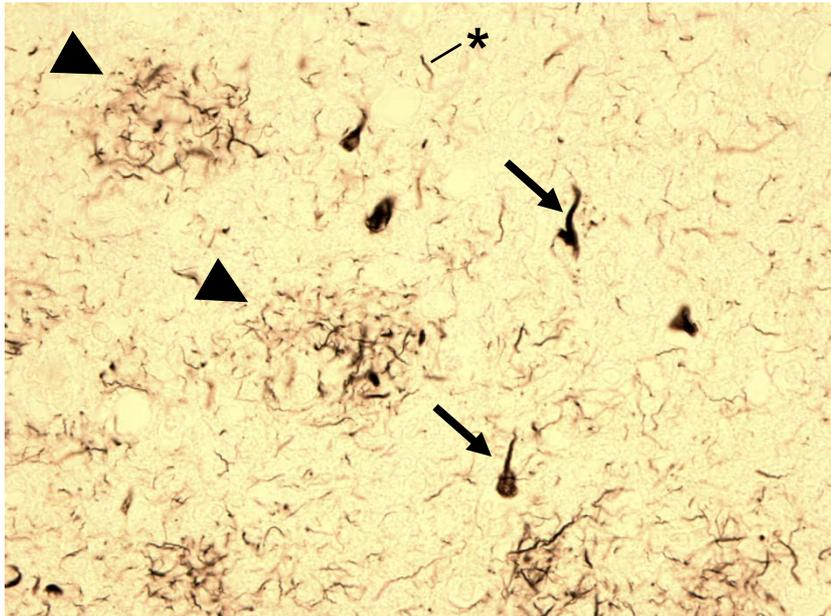


[nach Winblad et al., 2004]

Inhalt

1. Definition	Seite 06
2. Epidemiologie	10
3. Klassifikation	16
4. Pathophysiologie	22
5. Klinik: Anamnese und Befunde, Zusatzuntersuchungen	33
6. Diagnose und Differentialdiagnose	38
7. Therapie	61
8. Prognose	71
9. Ausblick	75
10. Referenzen	79

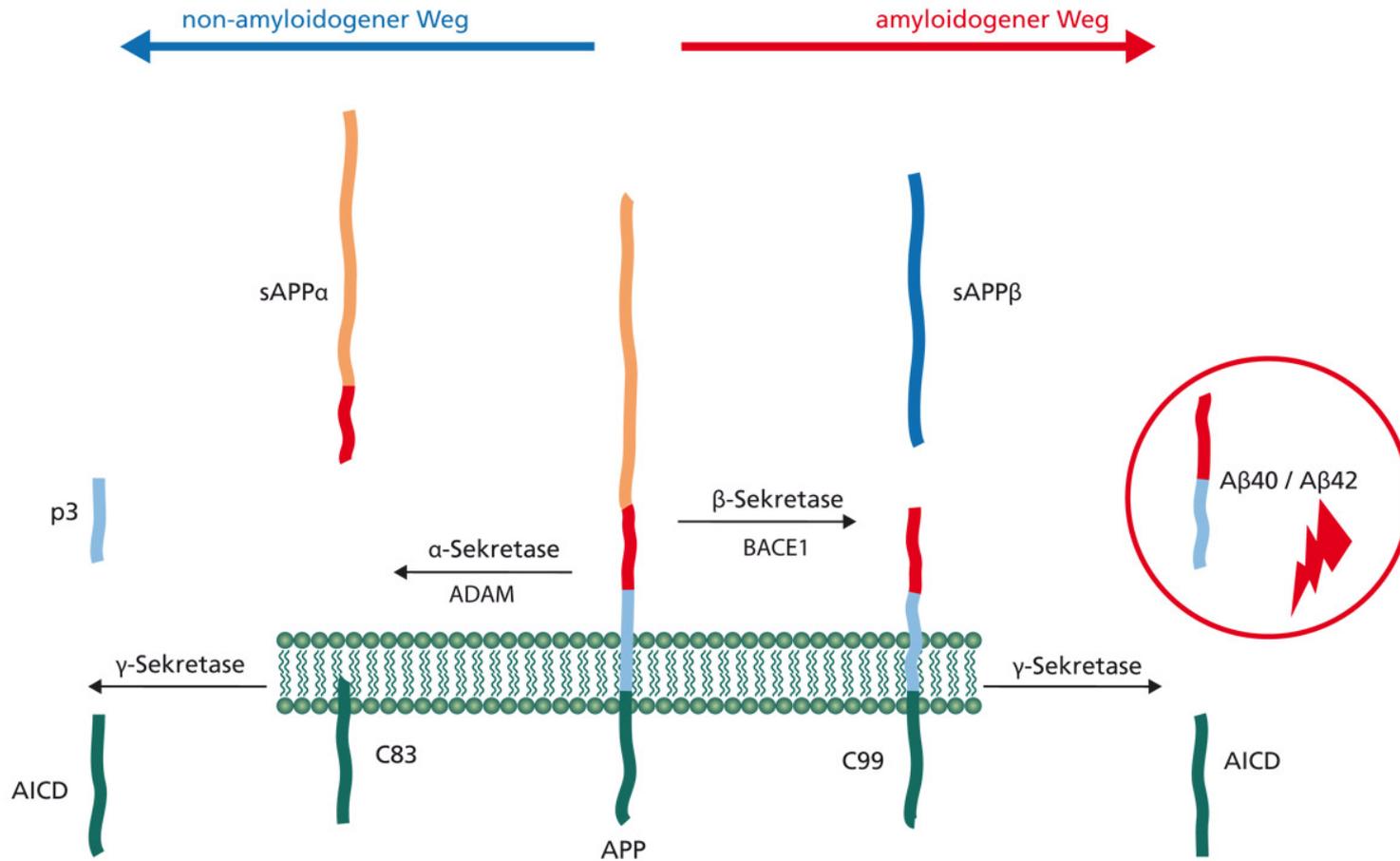
Neuropathologische «Hallmarks» – Plaques und Tangles



Gallyas-Silberfärbungen aus der Hippokampus-Region eines 79 Jahre alten AD-Patienten. Zu sehen sind:

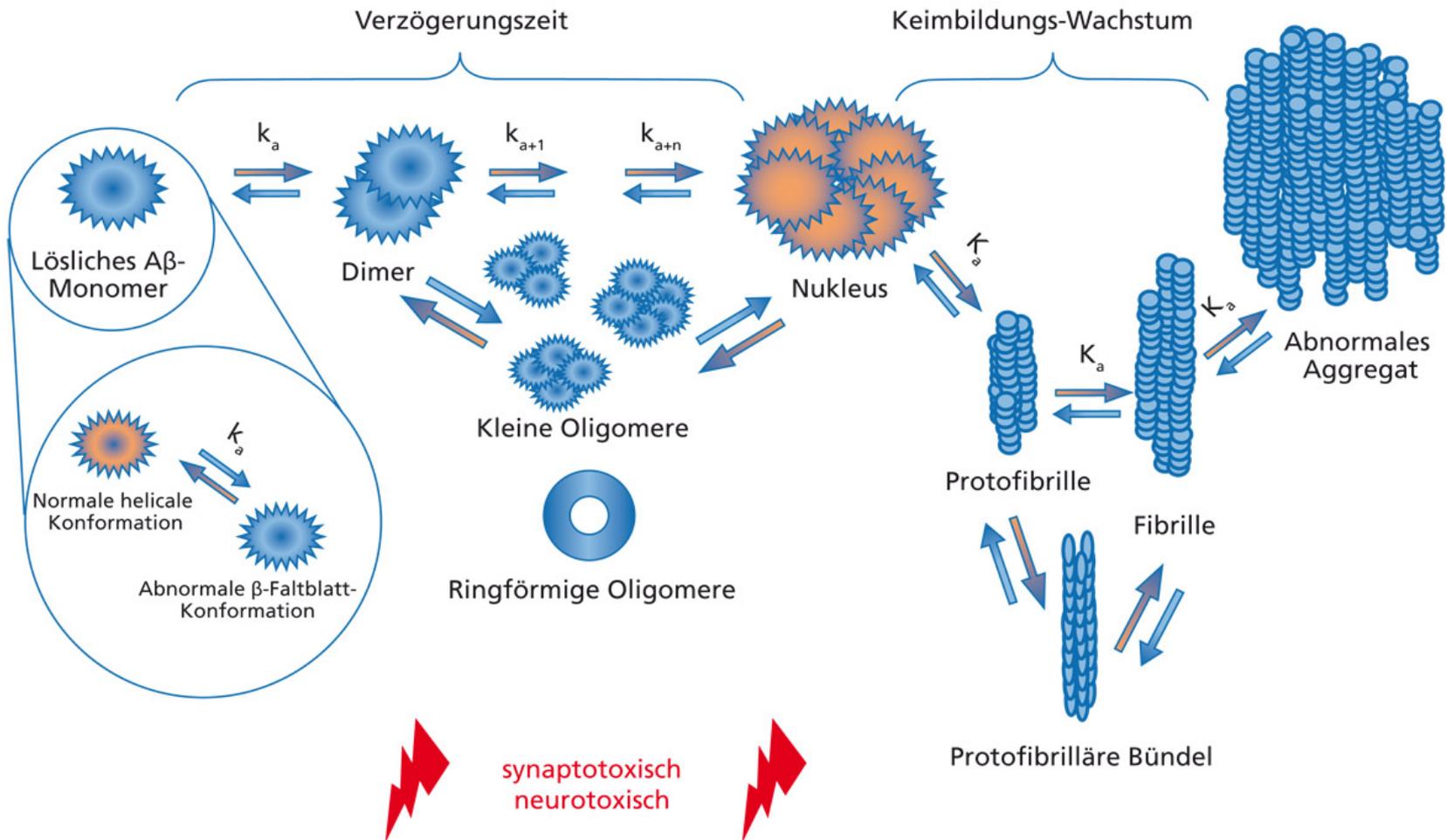
1. Neurofibrilläre Bündel (= **neurofibrillary tangles (NFT)**), bestehend aus dem hyperphosphoryliertem Protein Tau (*Pfeile*).
2. **Amyloid-Plaques** (hier sog. „neuritische Plaques“ umgeben von dystrophischen Neuriten), deren Hauptbestandteil das Amyloid- β -Peptid ($A\beta$) ist (*Pfeilspitzen*).
3. Zahlreiche sog. „**neuropil threads**“, die degenerierten Neuriten entsprechen und deren Hauptbestandteil ebenfalls das hyperphosphorylierte Protein Tau ist (*Sternchen*).

Entstehung von A β aus dem Vorläufermolekül APP – der «amyloidogene pathway»



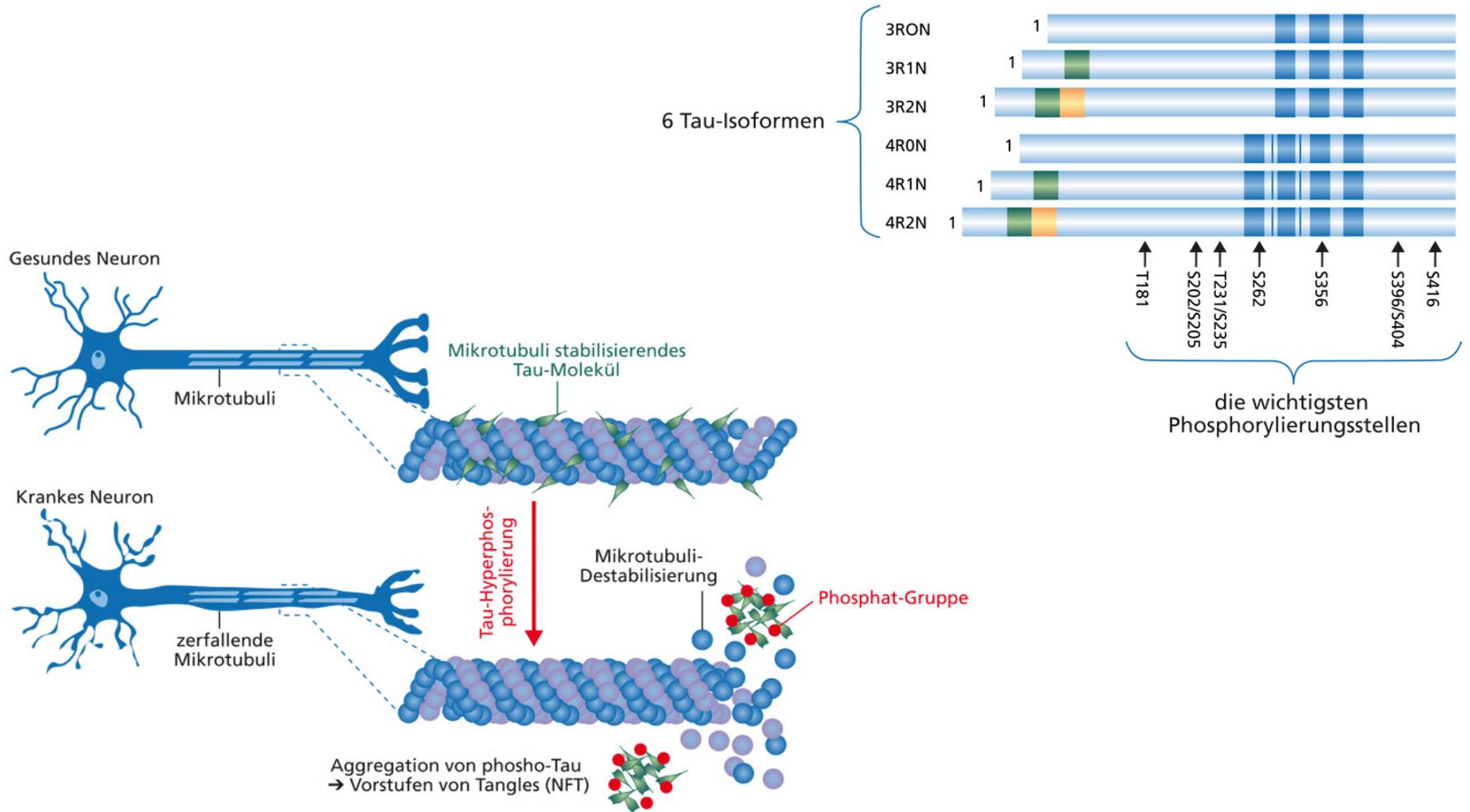
[Thathiah & De Strooper, 2011]

β -Oligomere – die toxischen Zwischenprodukte des $A\beta$ -Aggregationsprozesses



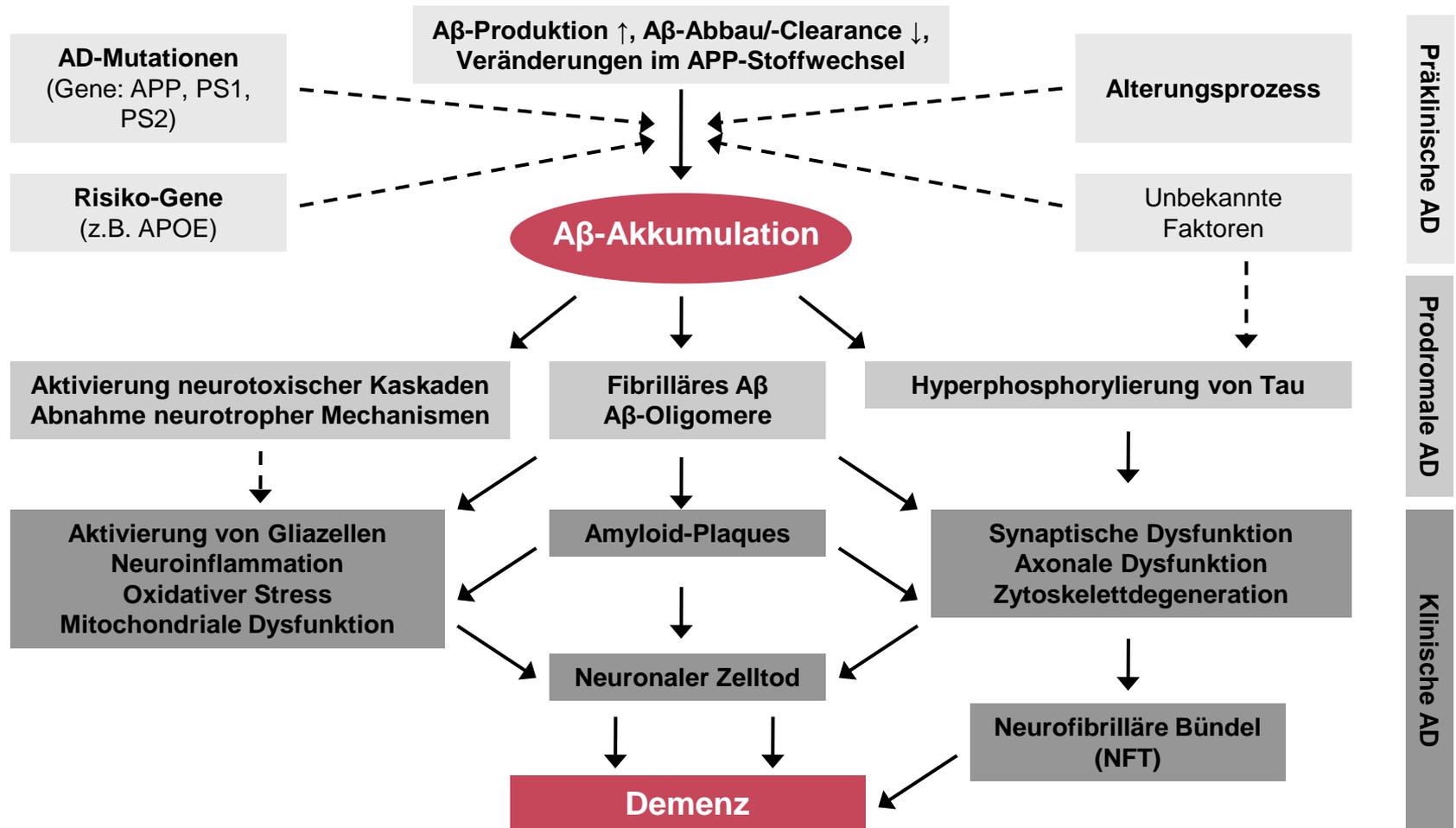
[aus FINDER & GLOCKSHUBER, 2007]

Tau – ein Mikrotubuli-assoziiertes Protein



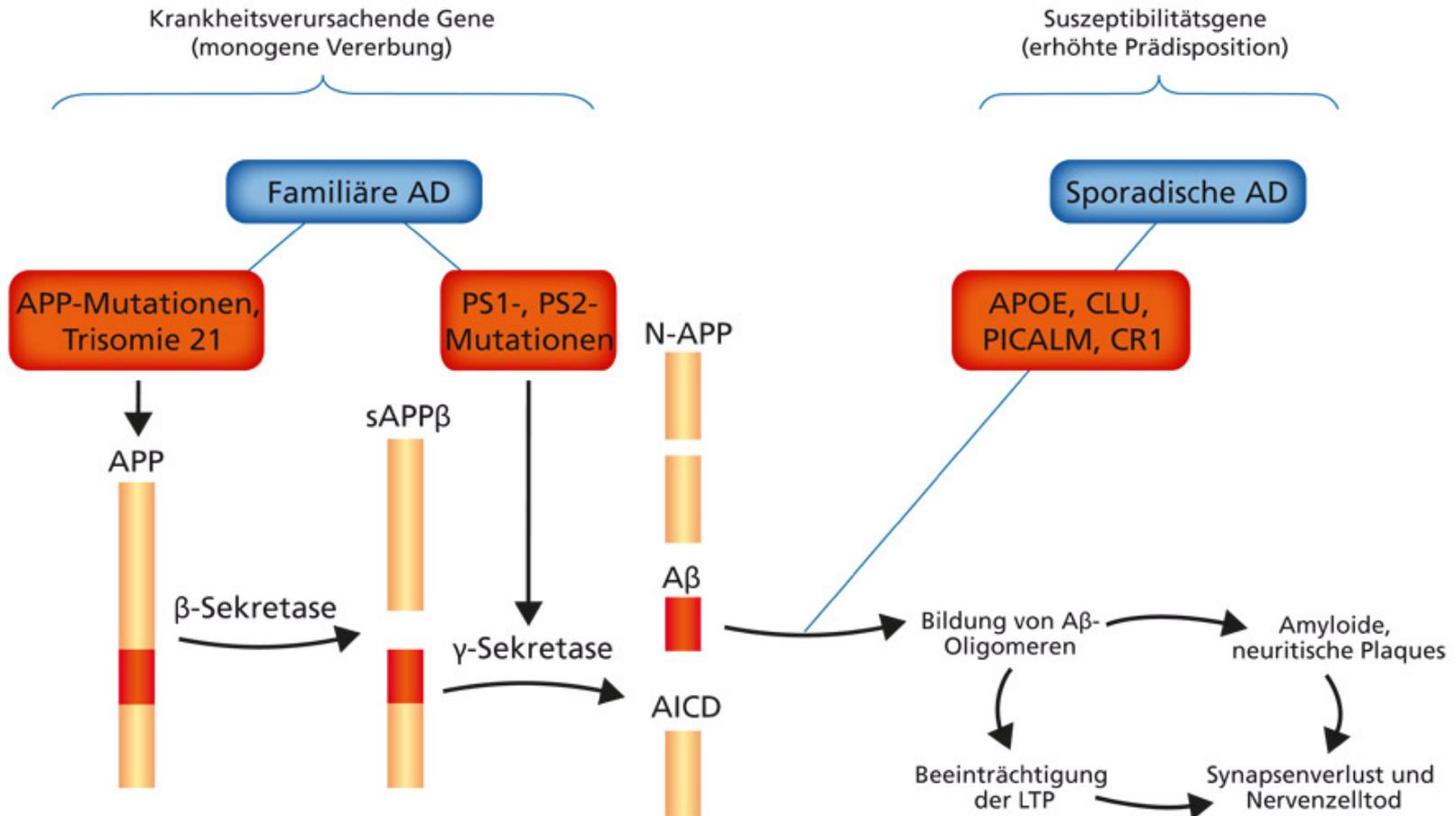
[aus Brunden et al., 2009]

Die Amyloid-Kaskaden-Hypothese – ein zentrales Dogma der Alzheimer-Forschung



[modifiziert nach Forlenza et al., 2010]

Die AD-Genetik liefert eine starke Evidenz zugunsten der Amyloid-Kaskaden-Hypothese



[Grafik aus van Es & van den Berg, 2009]

APP-, PS1- und PS2-Mutationen sind mit der familiären Form der AD (FAD) assoziiert

Mutiertes Gen	Chromosom	# Mutationen	# Familien	Effekt auf A β	Mechanismus / Beeinflussung von:
Presenilin 1 (PS1)	14	182 *	401 *	A β 42 \uparrow A β 42/40 \uparrow	γ - Sekretase-Cleavage von APP
Presenilin 2 (PS2)	1	13 *	22 *	A β 42 \uparrow A β 42/40 \uparrow	γ - Sekretase-Cleavage von APP
Amyloid Precursor Protein (APP)	21	32 *	89 *	A β 40, A β 42 \uparrow A β 42/40 \uparrow A β -Aggreg. \uparrow A β -Degrad. \downarrow	<ul style="list-style-type: none"> γ-/ β-Sekretase-Cleavage von APP Verfügbarkeit des Vorläufers (Gendosiseffekt z.B. bei APP-Duplikation, Tris. 21) Inhibition des Aβ-Abbaus/ der Aβ-Aggregation/ des α-Sekretase-Cleavage (bei sog. Intra-Aβ-Mutationen)

* [Quelle: Alzheimer Disease & Frontotemporal Dementia Mutation Database (Stand 8.4.2011)]

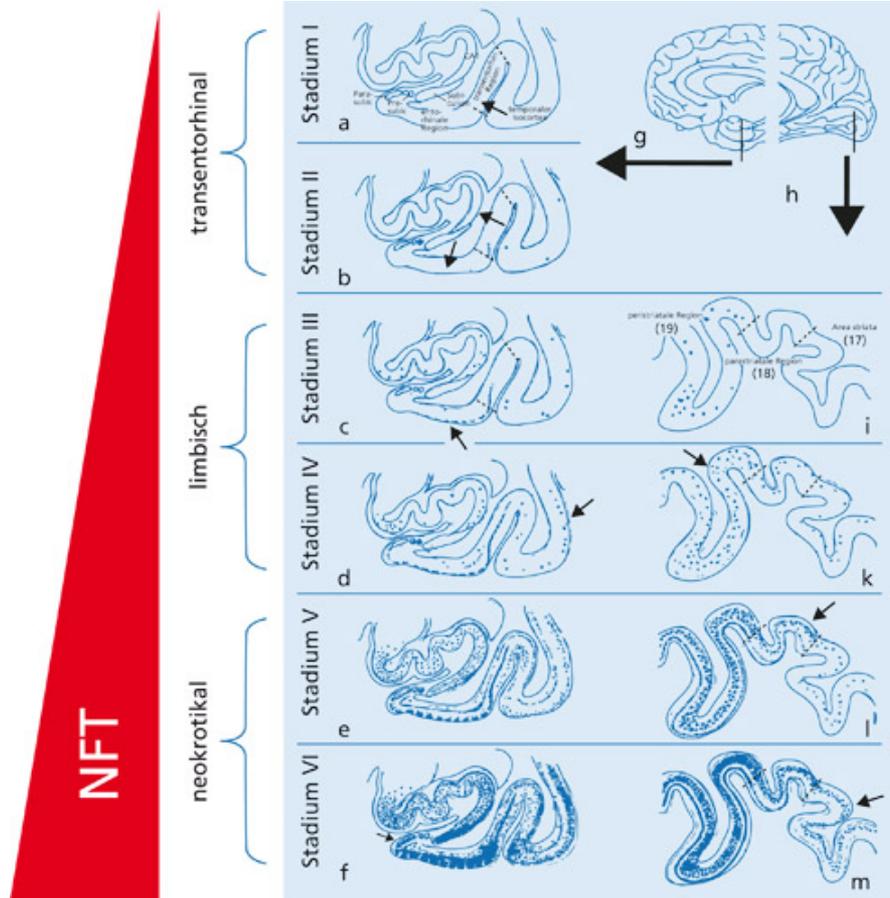
(Bisher verifizierte) Suszeptibilitätsgene bei der sporadischen AD

[Guerreiro et al., 2012; Jonsson et al., 2012; Naj et al., 2011; Hollingworth et al., 2011; Sleegers et al., 2010]

Gen	Chromosom	Kodiertes Protein / Wissenswertes...
APOE	19	<ul style="list-style-type: none"> • = Apolipoprotein E • Spielt möglicherweise eine Rolle bei der Aggregation bzw. Clearance von Aβ • 3 allelische Varianten: APOE ϵ2, ϵ3 & ϵ4 • ϵ3-Allel = häufigste Variante • ϵ4-Allel \rightarrow erhöhtes Risiko, an AD zu erkranken • Heterozygote Träger ϵ3/ϵ4 \rightarrow 3X höheres Risiko als ϵ3/ϵ3-Träger • Homozygote Träger ϵ4/ϵ4 \rightarrow bis zu 10X höheres Risiko • Reduziertes Risiko bei ϵ2-Trägern (homo- oder heterozygot)
CR1	1	<ul style="list-style-type: none"> • Komplement-Rezeptor Typ 1 • mögliche Rolle bei inflammatorischen Prozessen / Abbau von Aβ
CLU	8	<ul style="list-style-type: none"> • Clusterin (Chaperon-Molekül/ Rolle bei Aβ-Abbau?)
PICALM	11	<ul style="list-style-type: none"> • Rolle bei Clathrin-verm. Endozytose/ im APP-Metabolismus (?)
BIN1	2	<ul style="list-style-type: none"> • Adaptor-Protein/ mögliche Rolle bei Endozytosevorgängen
EPHA1	7	<ul style="list-style-type: none"> • Ephrin-Typ-A-Rezeptor1/ Rolle bei ZNS-Entwicklungsprozessen
MS4A	11	<ul style="list-style-type: none"> • Membranprotein/ Rolle bei Immunprozessen (?)
CD33	19	<ul style="list-style-type: none"> • Transmembranrezeptor/ Expression auf myeloiden Zellen
CD2AP	6	<ul style="list-style-type: none"> • Aktin-bindendes Protein
ABCA7	19	<ul style="list-style-type: none"> • ATP Binding Cassete (ABC) transporter
TREM2	6	<ul style="list-style-type: none"> • Rezeptor auf myeloiden Zellen • Postulierte antiinflammatorische Funktion

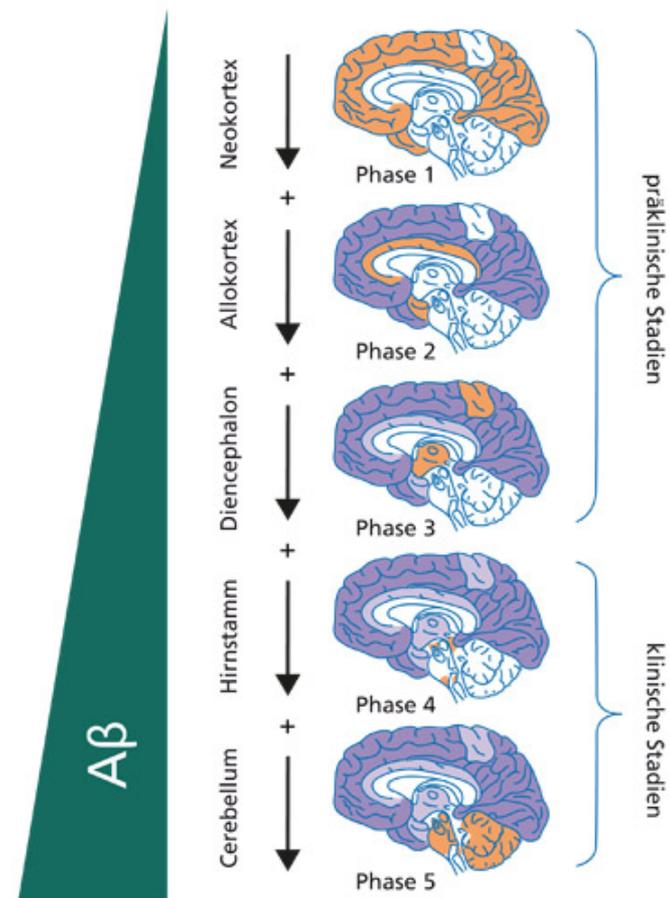
AD-Krankheitsstadien aus Sicht des Neuropathologen

Ausbreitung der Tau-Pathologie (sog. Braak-Stadien)



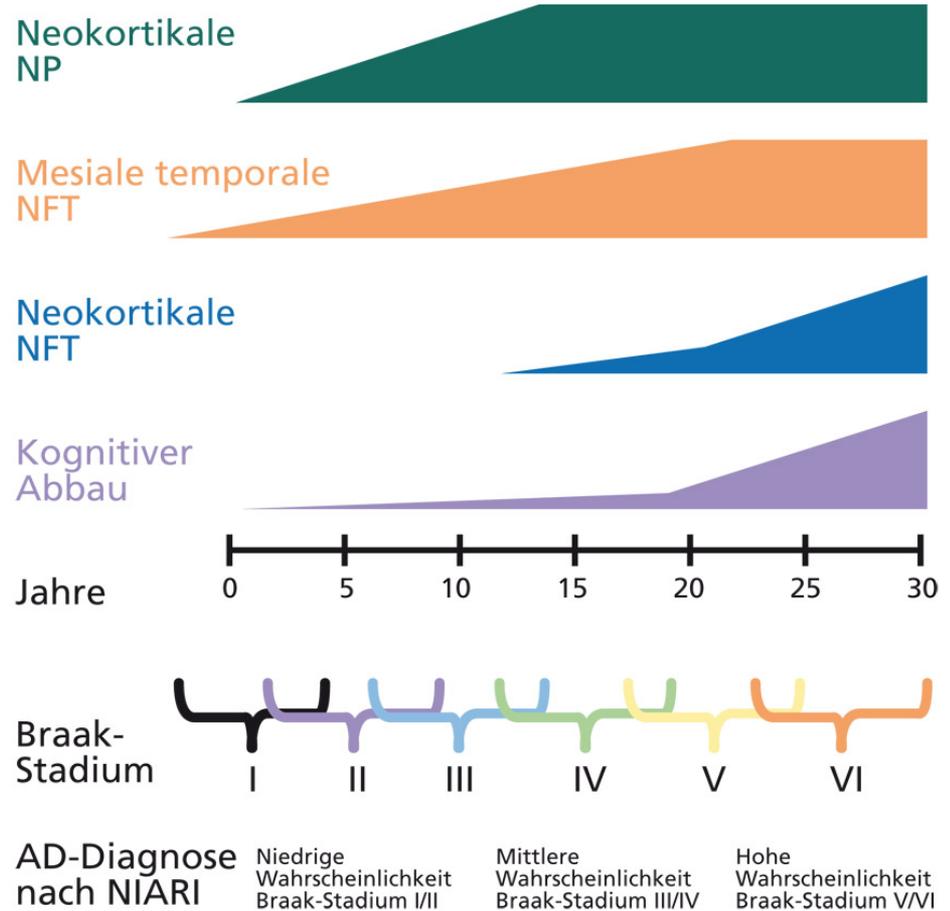
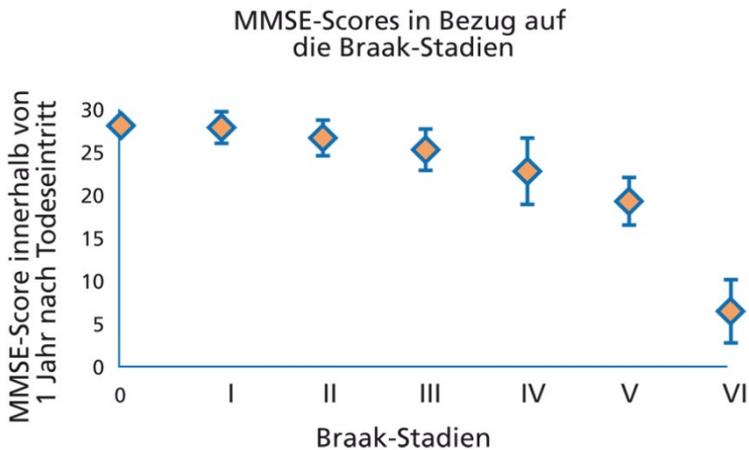
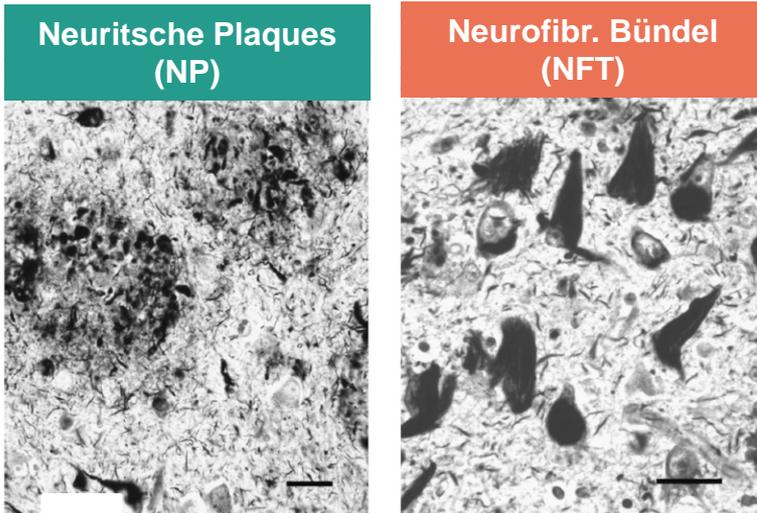
[Thal & Braak, 2005]

Ausbreitung der Amyloid-Pathologie



[Thal et al., 2004]

Zeitliche Sequenz der neuropathologischen Veränderungen & Korrelation mit der Klinik

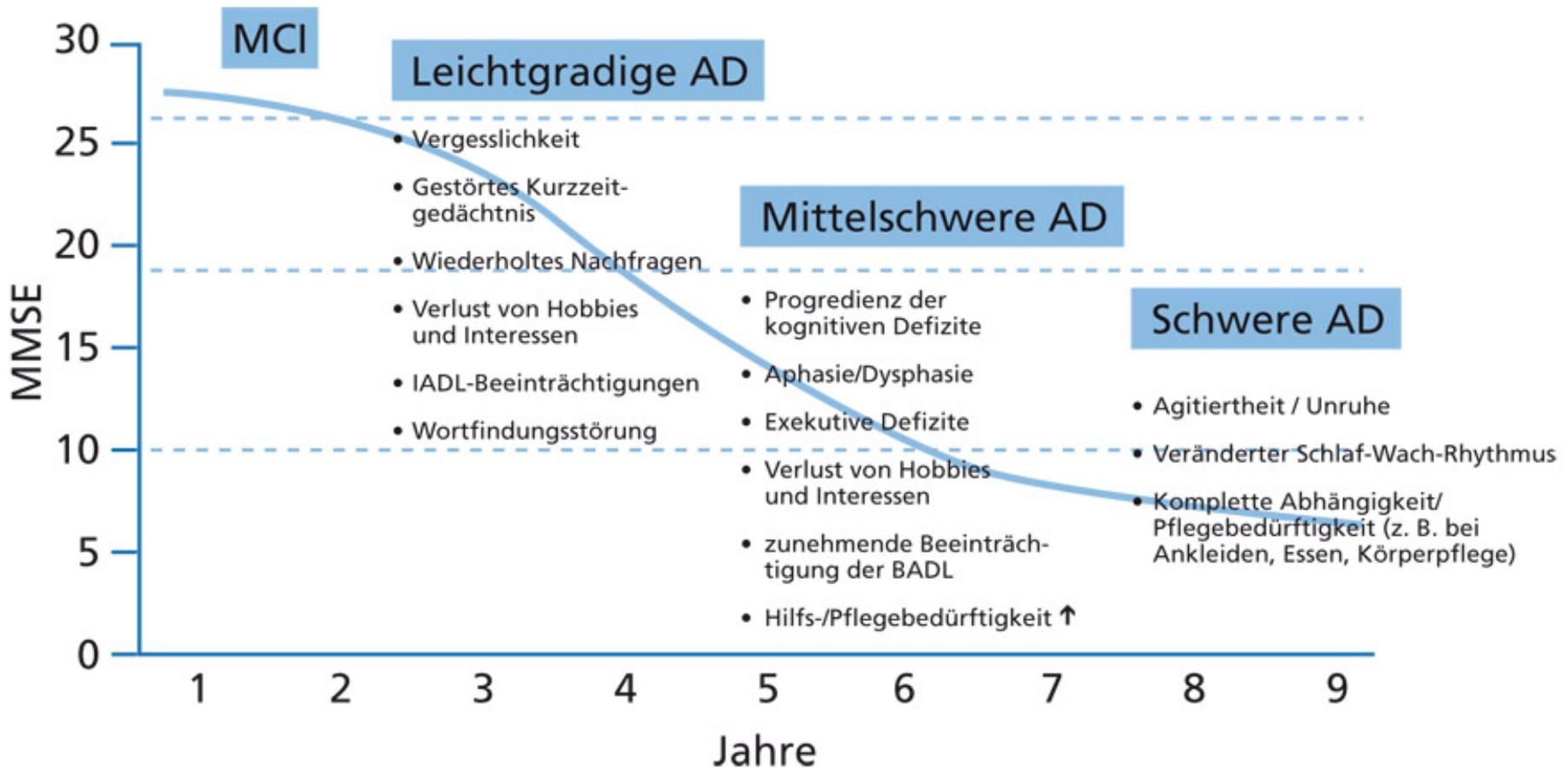


[Nelson et al., 2009]

Inhalt

1. Definition	Seite 06
2. Epidemiologie	10
3. Klassifikation	16
4. Pathophysiologie	22
5. Klinik: Anamnese und Befunde, Zusatzuntersuchungen	33
6. Diagnose und Differentialdiagnose	38
7. Therapie	61
8. Prognose	71
9. Ausblick	75
10. Referenzen	79

Der natürliche klinische Verlauf der AD in der Übersicht



[nach Feldman & Woodward, 2005]

Progredienz der neuropsychologischen Defizite nach Krankheitsstadium

Neuropathologie Stadium:	Transentorhinal Stadien I + II	Limbisch Stadien III + IV		Neokortikal Stadien V + VI	
Klinisches Stadium:	Präklinisch	Prodromal / MCI	Leichtgr. Demenz	Mittelgr. Demenz	Schwere Demenz
Lernen/ Gedächtnis	ungestört	Diskrete Speicherstörung	Speicherung/Abruf ↓, verzögerter Abruf + Rekognition ↓, Intrusionen	Hochgradige Vergesslichkeit; Arbeitsgedächtnis deutlich ↓, autobiografische Erinnerungen ↓, prozedurales Gedächtnis noch weitgehend intakt	Schwere + multiple kognitive Defizite, allmähliches Erlöschen der meisten höheren psych. Funktionen Sprache auf wenige Worte reduziert bzw. komplettes Verstummen, Echolalie, Logoklonie <i>(non-verbale Kommunikation jedoch weiterhin möglich!)</i>
Sprache	ungestört	Leichte Wortfindungsschwierigkeiten, Benennstörungen	Unpräziser Ausdruck, (semantische) Wortflüssigkeit ↓, verändertes Gesprächsverhalten	Paraphasien, Perseverationen, floskelhafte, inhaltsarme Sprache; Lesen und Schreiben oft nicht mehr möglich	
Exekutivfunktionen	ungestört	Ungestört, eventuell Flexibilität und Antrieb ↓	Planen und Handeln bei komplexeren Aufgaben ↓, Arbeitsleistung ↓	Induk./ded. Denken, Erkennen von Zusammenhängen, Planen erheblich ↓	

[aus Jahn, 2004]

Progredienz der neuropsychologischen Defizite nach Krankheitsstadium

Neuropathologie Stadium:	Transentorhinal Stadien I + II	Limbisch Stadien III + IV		Neokortikal Stadien V + VI	
Klinisches Stadium:	Präklinisch	Prodromal / MCI	Leichtgr. Demenz	Mittelgr. Demenz	Schwere Demenz
Raumverarbeitung	ungestört	ungestört	Visuokonstruktion diskret bis deutlich ↓	Störung von räumlicher Orientierung und visuell geleiteten Handlungen	Schwere + multiple kognitive Defizite, allmähliches Erlöschen der meisten höheren psych. Funktionen Sprache auf wenige Worte reduziert bzw. komplettes Verstummen, Echolalie, Logoklonie (non-verbale Kommunikation jedoch weiterhin möglich!)
Aufmerksamkeit	ungestört	Diskrete Störungen komplexer Leistungen (z. B. geteilte Aufmerksamkeit)	Tonische + phasische Alertness ↓, relativ rasche Ermüdbarkeit, Ablenkbarkeit	Deutliche Beeinträchtigung fast aller Aufmerksamkeitsfunktionen	
Gnosie	ungestört	ungestört	Gesichterwiedererkennen und Erkennen von Gegenständen ↓	Prosopagnosie, Balint-Syndrom	
Praxie	ungestört	ungestört	Ideomotorische Apraxie	Ideatorische Apraxie	

[aus Jahn, 2004]

Neuropsychiatrische und Verhaltenssymptome

Symptom	Leichtgradige AD *	Mittelschwere AD †	Schwere AD *
Apathie	47 %	67 %	92 %
Agitiertheit	47 %	45 %	85 %
Abweichendes motorisches Verhalten	12 %	53 %	84 %
Depression	12 %	52 %	62 %
Ängste	24 %	49 %	54 %
Gereiztheit	35 %	35 %	54 %
Wahnvorstellungen	12 %	37 %	31 %
Enthemmtes Verhalten	35 %	22 %	31 %
Halluzinationen	12 %	24 %	8 %
Euphorie	18 %	11 %	8 %

* [Daten aus Mega et al., 1996 und † Gauthier et al., 2002]

Inhalt

1. Definition	Seite 06
2. Epidemiologie	10
3. Klassifikation	16
4. Pathophysiologie	22
5. Klinik: Anamnese und Befunde, Zusatzuntersuchungen	33
6. Diagnose und Differentialdiagnose	38
7. Therapie	61
8. Prognose	71
9. Ausblick	75
10. Referenzen	79

Anamnese, klinische Untersuchung, orientierendes Demenz-Screening

Erhobene Befunde / Tests

Anamnese	<ul style="list-style-type: none"> • Genaue Eigen-, Fremd-, Familien- sowie Ausbildungs- und Sozialanamnese, zusätzlich ausführliche Systemanamnese (inkl. Vegetative Funktionen), Medikamentenanamnese • Fokus insbesondere auf: Beginn und Verlauf der Symptome, spezifische Problembereiche, Alltagsfunktionen
Klinische Untersuchung	<ul style="list-style-type: none"> • Neurostatus und psychopathologischer Befund, zusätzlich gründliche internistische Untersuchung mit speziellem Augenmerk auf kardiovaskuläre, metabolische oder endokrinologische Erkrankungen
Demenz-Screening	<ul style="list-style-type: none"> • Bei jedem V. a. Demenz kurze Quantifizierung der kognitiven Einbußen mittels einfacher schnell durchführbarer Screening-Tests wie Mini-Mental-Test (MMSE), DemTect (siehe Beispiel rechts) und/oder dem Uhrentest

Beispielformular

DemTect

Name: _____ Untersuchungsdatum: _____
 Vorname: _____ geb.: _____ Alter: _____
 Schulbildung: _____ Beruf (evtl. vor Rente): _____

1) Wortliste

1. Teller Hund Lampe Brief Apfel Hose Tisch Wiese Glas Baum

2. Teller Hund Lampe Brief Apfel Hose Tisch Wiese Glas Baum

Richtig erinnerte Begriffe (max. 20)

2) Zahlen-Umwandeln (siehe Rückseite)

Richtige Umwandlungen (max. 4)

3) Supermarktaufgabe (1 Min.)

Genannte Begriffe (max. 30)

4) Zahlenfolge rückwärts

1. Versuch	2. Versuch	
7-2	8-6	<input type="checkbox"/> 2
4-7-9	3-1-5	<input type="checkbox"/> 3
5-4-9-6	1-9-7-4	<input type="checkbox"/> 4
2-7-5-3-6	1-3-5-4-8	<input type="checkbox"/> 5
8-1-3-5-4-2	4-1-2-7-9-5	<input type="checkbox"/> 6

Längste richtig rückwärts wiederholte Zahlenfolge (max. 6)

5) Erneute Abfrage der Wortliste

Teller Hund Lampe Brief Apfel Hose Tisch Wiese Glas Baum

Richtig erinnerte Begriffe (max. 10)

Neuropsychologische Untersuchung – Übersicht über die getesteten kognitiven Domänen

Leistungsbereich	Verwendete Tests / Verfahren
Screening	<ul style="list-style-type: none"> • Mini-Mental-Test (MMSE) • Uhrentest
Sprache / Rechnen	<ul style="list-style-type: none"> • Beurteilung von Spontansprache, Nachsprechen und Sprachverständnis • Konfrontationsbenennen (Boston Naming Test (BNT), Teil der CERAD-Testbatterie, <i>siehe Beispiel rechts</i>) • Orientierende Prüfung des Lesens, Schreibens und Rechnens
Visuell-perzeptive Leistungen	<ul style="list-style-type: none"> • Erkennen von Farben, Gesichtern, Konturen und Scheinkonturen, sich überlappenden Figuren, Gestaltwahrnehmung • Ablesen von Uhrzeiten
Visuo-konstruktive Leistungen	<ul style="list-style-type: none"> • Zeichnen einer Uhr (<i>siehe oben</i>) • Abzeichnen verschiedener einfacher geometrischer Figuren einschliesslich dreidimensionaler Figuren (Figuren der CERAD-Testbatterie) • Abzeichnen komplexer geometrischer Figuren (z.B. Rey Osterrieth Complex Figure (ROCF), <i>siehe rechts</i>)
Praxie	<ul style="list-style-type: none"> • Orientierende Prüfung der ideomotorischen Praxie • Orientierende Prüfung der ideatorischen Praxie • Orientierende Prüfung der bukkofazialen Praxie • Orientierende Prüfung der bimanuellen Koordination

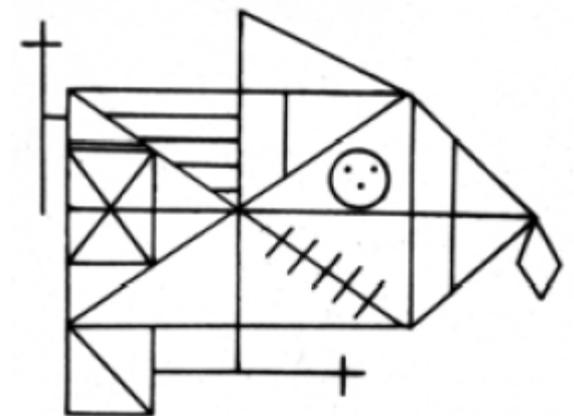
Boston Naming Test (Auszug):

Task: „Benennen Sie die folgenden Items!“



Rey Osterrieth Complex Figure

Task: „Zeichnen Sie die folgende Figur ab!“



Neuropsychologische Untersuchung – Übersicht über die getesteten kognitiven Domänen

Leistungsbereich	Verwendete Tests / Verfahren
Aufmerksamkeit	<ul style="list-style-type: none"> Verschiedene Untertests der TAP-Testbatterie (tonische und phasische Alertness, selektive und geteilte Aufmerksamkeit) d2-Test (selektive Aufmerksamkeit) Visuomotorische Verarbeitungsgeschwindigkeit (z.B. Trail Making Test A, Teil der CERAD-Testbatterie)
Gedächtnis	<ul style="list-style-type: none"> Merkspanne und Arbeitsgedächtnis: <ul style="list-style-type: none"> verbal (Digit Span vor- und rückwärts) non-verbal (Corsi-Block vor- und rückwärts) Lernen, freier Abruf und Wiedererkennen <ul style="list-style-type: none"> verbal (z.B. CERAD-Wortliste, VLMT) non-verbal (z.B. CERAD-Figuren, ROCF)
Semantik	<ul style="list-style-type: none"> Prüfung des semantischen Wissens
Exekutive Funktionen	<ul style="list-style-type: none"> Verbale und non-verbale Flüssigkeit (S-Wörter, 5-Punkte-Test) Interferenzkontrolle (z.B. Farbe-Wort-Interferenz-Test nach Stroop, <i>siehe Beispiel rechts</i>) Kognitive Umstellfähigkeit (z.B. Trail Making Test B, Teil der CERAD-Testbatterie, <i>siehe Beispiel rechts</i>) Konzeptfindung (z.B. Kramer-Test, Gemeinsamkeitenfinden)

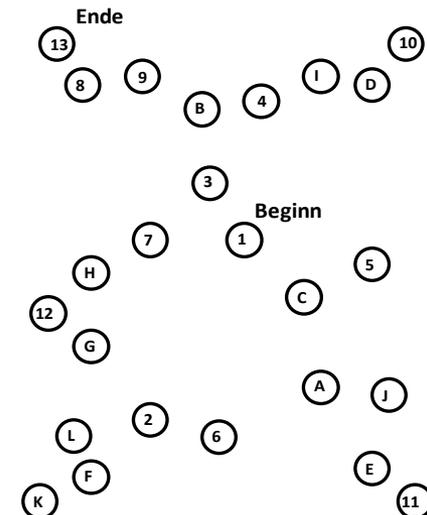
Stroop-Test Teil III (Beispiel)

Task: „Farbe des Wortes nennen, nicht Wort vorlesen!“

gelb blau rot grün grün
 blau gelb rot grün blau
 gelb rot blau grün gelb
 rot grün gelb rot grün

Trail Making Test B (Beispiel)

Task: „Verbinden Sie abwechselnd Zahl-Buchstabe-...“



Neuropsychologie gut geeignet zur Differenzierung verschiedener Demenzformen

Leistungsbereiche	Alzheimer-Krankheit (AD)	Frontotemp. Demenz (FTD)	Semantische Demenz (SD)	Progressive non-fluente Aphasie (PNFA)	Subkortikale vaskuläre Demenz (SVD)
Sprache: • Sprachverständnis • Benennen	↓ ↔ / ↓	↔ / ↓ ↔ / ↓	↓ ↓↓	↓ ↓ / ↓↓	↔ ↓
Visuell-perzeptive Leistungen:	↓	↔	↓↓	↓	↓
Visuokonstruktive Leistungen:	↔ / ↓	↔	↔		↓
Aufmerksamkeit: • basale Einfachreaktionen • visuomotorisches Tempo	↔ ↔ / ↓	↓ ↔ / ↓	↔ ↔	↔	↓
Episodisches Gedächtnis: • verbales Kurzzeitgedächtnis • verzögerter Abruf verbal • verzögerter Abruf non-verbal • Wiedererkennen verb.& non-verb.	↔ / ↓ ↓↓ ↓ / ↓↓ ↓↓	↔ / ↓ ↓ ↔ / ↓ ↓	↔ / ↓ ↓ / ↓↓ ↔ / ↓ ↓	↓↓ ↔	↓ ↓ ↓ ↔ / ↓
Semantisches Wissen:	↔ / ↓	↔ / ↓	↓↓	↔ / ↓	
Exekutive Funktionen: • verbale Flüssigkeit • kategoriale Flüssigkeit • Konzeptbildung non-verbal • Interferenzkontrolle	↓ ↓ / ↓↓ ↔ ↓	↓ ↓ (Pers.) ↓ / ↓↓	↓ ↓ / ↓↓ ↔ ↓	↓↓ ↓	↓ ↔ / ↓ (Pers.) ↓↓ (Pers.) ↓

[aus Wolf, 2009]

6. Diagnose und Differentialdiagnose

Clinical Dementia Rating Scale (CDR) – hilfreich zur Abschätzung des Demenzgrades

	Keine: 0	Fraglich: 0.5	Leicht: 1	Mässig: 2	Schwer: 3
Gedächtnis	Kein Gedächtnisverlust oder leichte, nicht ständig auftretende Vergesslichkeit	Beständige leichte Vergesslichkeit; teilweise Erinnerung an Ereignisse; «gutartige» Vergesslichkeit	Mässiger Gedächtnisverlust; auffälliger bei kurz zurückliegenden Ereignissen; beeinträchtigt Alltagsaktivitäten	Schwerer Gedächtnisverlust; nur sehr gut Gelerntes wird behalten; neue Informationen gehen schnell wieder verloren	Schwerer Gedächtnisverlust; es bleiben nur Fragmente
Orientierungsvermögen	Vollständig orientiert	Vollständig orientiert, nur leichte Schwierigkeiten mit Zeitzusammenhängen	Mässige Schwierigkeiten mit Zeitzusammenhängen; am Untersuchungsort räumlich orientiert; kann woanders Probleme mit geograph. Orientierung haben	Grosse Schwierigkeiten mit Zeitzusammenhängen; normalerweise keine zeitliche Orientierung, oft auch keine räumliche	Ist nur zur eigenen Person orientiert
Urteilsvermögen und Problemlösung	Löst alltagl. Probleme u. bewältigt geschäftl. u. finanzielle Angelegenheiten gut; Urteilsvermögen verglichen mit früherer Leistungsfähigkeit gut	Leicht beeinträchtigt beim Lösen von Problemen und beim Beurteilen von Ähnlichkeiten und Unterschieden	Mässige Schwierigkeiten bei der Bewältigung von Problemen und im Beurteilen von Ähnlichkeiten und Unterschieden; soz. Urteilsfähigkeit normalerweise erhalten	Stark beeinträchtigt bei der Bewältigung von Problemen und im Beurteilen von Ähnlichkeiten und Unterschieden; soziale Urteilsfähigkeit normalerweise beeinträchtigt	Unfähig, etwas zu beurteilen oder Probleme zu bewältigen
Leben in der Gemeinschaft	Normale Leistungsfähigkeit und Selbständigkeit bei der Arbeit, bei Einkaufen, in ehrenamtlichen Tätigkeiten und bei Aktivitäten mit anderen	Leichte Beeinträchtigung dieser Aktivitäten	Kann bei diesen Aktivitäten nicht selbständig etwas leisten; auch wenn er diese zum Teil noch ausübt; erscheint bei flüchtiger Betrachtung normal	Gibt nicht vor, ausserhalb von zu Hause selbständig leistungsfähig zu sein	Erscheint nach aussen zu krank, um ihn/sie zu Anlässen ausserhalb von zu Hause mitzunehmen
				Erscheint nach aussen gesund genug, um ihn/sie zu Anlässen ausserhalb von zu Hause mitzunehmen	
Haushalt und Hobbies	Das Leben zu Hause, Hobbies und intellektuelle Interessen sind gut erhalten	Das Leben zu Hause, Hobbies und intellektuelle Interessen sind leicht beeinträchtigt	Leichte aber eindeutige Beeinträchtigung d. Leistungsfähigkeit zu Hause; schwierigere Aufgaben werden nicht mehr ausgeführt; kompliziertere Hobbies aufgegeben	Nur einfache Aufgaben werden aufrechterhalten; stark eingeschränkte Interessen, schlecht aufrechterhalten	Keine nennenswerte Leistungsfähigkeit zu Hause
Körperpflege	Vollständig in der Lage, sich um sich selbst zu kümmern		Muss aufgefordert werden	Benötigt Hilfe beim Anziehen, Körperpflege u. bei Aufbewahrung persönlicher Gegenstände	Benötigt viel Hilfe bei der Körperpflege; häufig inkontinent

Skalen zur Beurteilung der Alltagsfunktionen – zwei Beispiele

Die Beurteilung der Alltagsaktivitäten des alltäglichen Lebens (ADL) stellt einen wichtigen Aspekt in der Demenzdiagnostik dar, da eine Demenz definitionsgemäss erst dann diagnostiziert werden kann, wenn Letztere massgeblich beeinträchtigt sind.

Unterschieden wird zwischen:

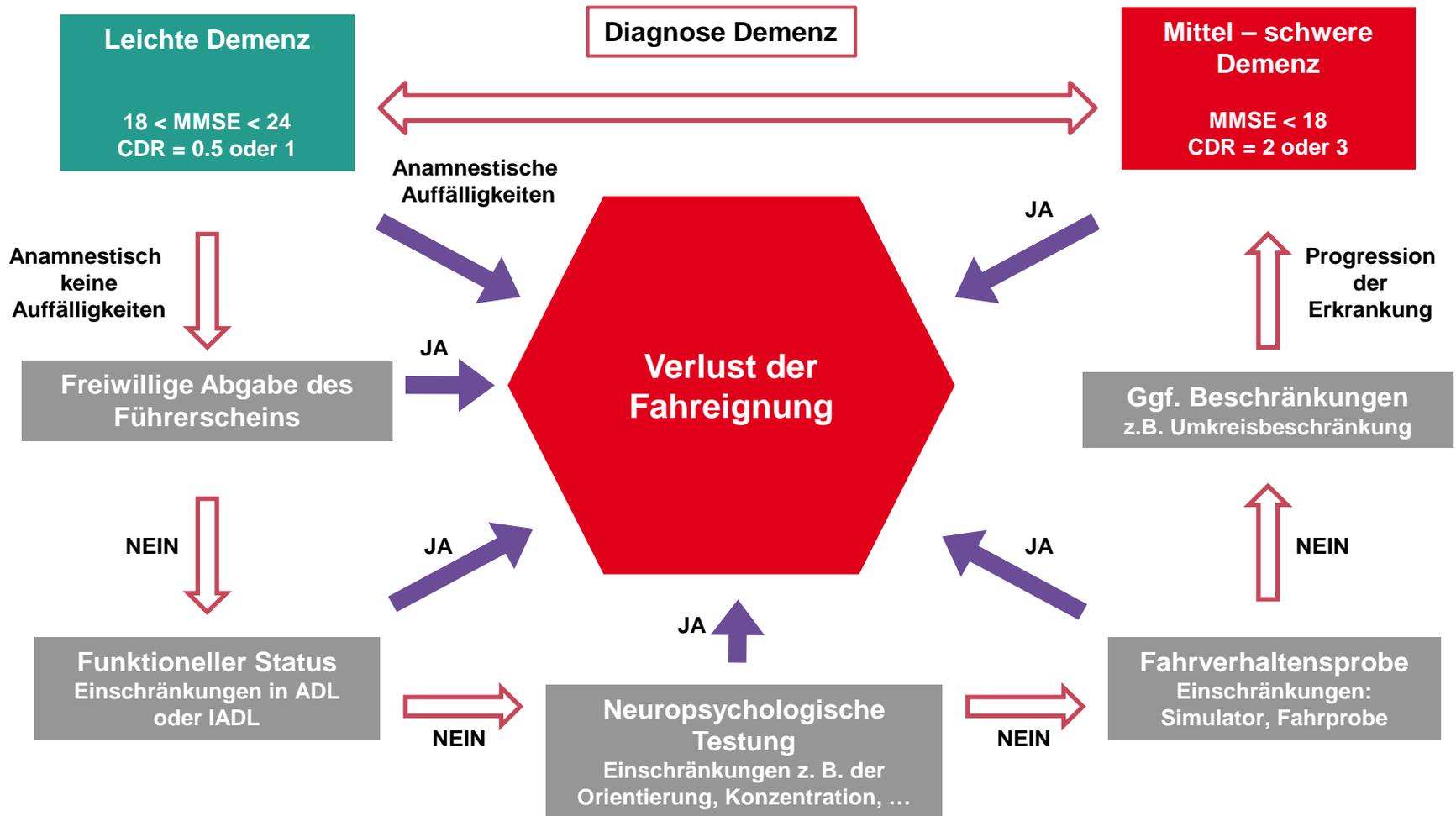
- instrumentellen ADL (=IADL; z.B. Einkaufen, Telefonieren)
- basalen ADL (=BADL; z.B. Körperpflege, Ankleiden)

Beispiele zur Beurteilung

- The Lawton Instrumental Activities of Daily Living Scale (IADL) [nach Lawton and Brody, 1969]
- Katz Index of Independence in Activities of Daily Living (BADL) [nach Katz et al, 1970]

Diese beiden Skalen finden Sie auf evidentia unter der Kategorie «Hilfsmittel» zum Download.

Beurteilung der Fahreignung im Rahmen der Demenz-Diagnostik



[Grafik adaptiert aus Lukas & Nikolaus, 2009]

Routine-Labordiagnostik

Untersuchungsmaterial	Analysierte Parameter
Blut (Basisdiagnostik)	Blutbild, Elektrolyte (Na, K, Ca), Nüchtern-Blutzucker, TSH, BSR oder CRP, GOT, γ -GT, Kreatinin, Harnstoff, Vitamin B12
Blut (Zusatzdiagnostik) <i>(bei klinisch unklaren Situationen oder spezifischen Verdachtsdiagnosen)</i>	Differentialblutbild, BGA, Phosphat, HbA1c, Homocystein, fT3, fT4, SD-Autoantikörper, Cortisol, Parathormon, Caeruloplasmin, Vitamin B6, Folsäure, Lues, Borrelien, HIV, Pb, Hg, Cu, Drogen-Screening, Urin-Teststreifen, ggf. ZNS-Autoantikörper und weitere Autoantikörper (Vaskulitis-Screening)
Liquor (Standarddiagnostik)	<ul style="list-style-type: none"> • Ausschluss einer entzündlichen Hirnerkrankung, falls hierfür Hinweise aus der Anamnese, der körperlichen Untersuchung oder der Zusatzdiagnostik vorliegen • Bestimmung von Zellzahl, Gesamtprotein, Glukose, Laktat, Albumin-Quotient, intrathekaler IgG-Produktion und oligoklonalen Banden (OKB) • Bei entsprechender klinischer Indikation zusätzliche Bestimmung der intrathekalen IgA- und IgM-Produktion
Liquor (Biomarker)	→ Bestimmung von Gesamt-Tau (total Tau), phospho-Tau (pTau und A β 42 in der klinischen Routine (noch) nicht generell empfohlen, jedoch <i>zunehmender Stellenwert insbesondere als prognostischer Faktor</i> bei leichtgradiger Symptomatik (z.B. MCI-Stadium; siehe auch Ausblick!)

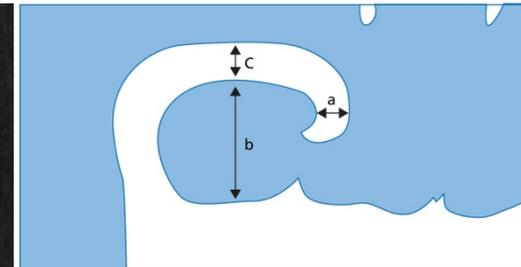
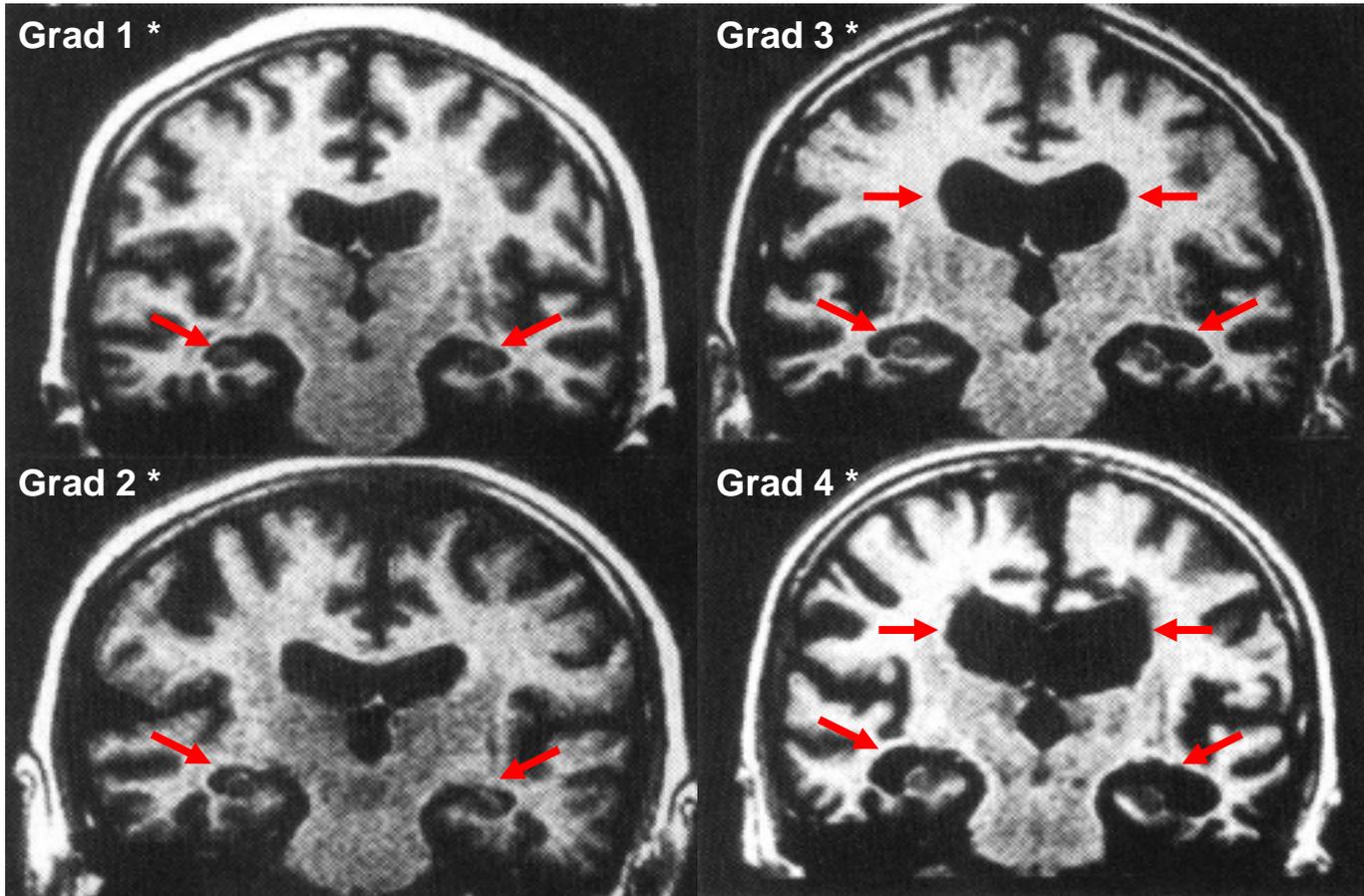
[gemäss S3-Leitlinien „Demenzen“, DGPPN 2009]

Bildgebende Diagnostik und apparative Zusatzdiagnostik

Methoden	Indikation(en)
Strukturelle zerebrale Bildgebung (MRI / CT)	<ul style="list-style-type: none"> • In jedem Fall indiziert zum Ausschluss einer sekundären Demenzursache (z.B. Tumor, Subduralhämatom) • Nach Möglichkeit MRI-Bildgebung CT vorziehen (falls praktikabel) • Nachweis ischämischer Veränderungen als Hinweis auf Vorliegen vaskulärer Demenzursache(n) • Nützlich bei der Differentialdiagnose primärer Demenzursachen (z.B. Verteilung / Ausmass atrophischer Veränderungen)
Nuklearmedizinische Verfahren (PET / SPECT)	<ul style="list-style-type: none"> • Regelmäßiger Einsatz nicht empfohlen • FDG-PET (Glukosemetabolismus) und HMPAO-SPECT (Perfusion) können bei unsicherer Differentialdiagnostik zur Klärung beitragen (AD ↔ FTD ↔ VaD) • Spezifische Verfahren können bei bestimmten Differentialdiagnosen zur Anwendung kommen (z.B. Fluoropropyl-CIT-SPECT bei v. a. Demenz mit Lewy-Körperchen (LBD))
Elektroenzephalographie (EEG)	<ul style="list-style-type: none"> • Zeigt bei AD typischerweise Allgemeinveränderungen mit diffuser Verlangsamung der Grundrhythmus • Geringer Wert bei der Differentialdiagnose von neurodegenerativen Demenzen • Kann bei diagnostisch unsicheren Fällen ggf. einen Beitrag zur Verbesserung der diagnostischen Einschätzung leisten • Indikation v.a. bei bestimmten Verdachtsdiagnosen (Anfallsleiden → epilepsietypische Veränderungen; Delir → Allgemeinveränderungen mit langsamen Theta-/Delta-Wellen, Creutzfeld-Jakob-Erkrankung → periodische bi-/triphasische Wellen)
Doppler- / Duplexsonografie der hirnversorgenden Gefässe:	<ul style="list-style-type: none"> • v.a. bei vaskulärer Demenz bzw. gemischten (vaskulär-degenerativen) Demenzformen zur Beurteilung von Stenosen hirnversorgender Gefässe relevant • Wichtige Rolle in der Sekundärprävention zerebraler Ischämien

[gemäß S3-Leitlinien „Demenzen“, DGPPN 2009]

MRI bei AD – progressive mediotemporal betonte kortikale Hirnatrophie

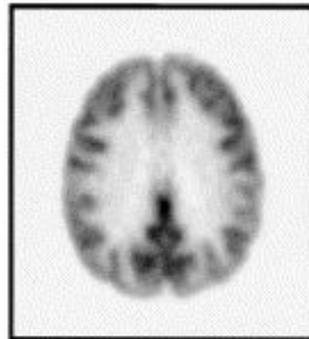


a = Weite des Temporalhorns
 b = Höhe Hippokampusformation
 c = Weite der Fissura choroidea

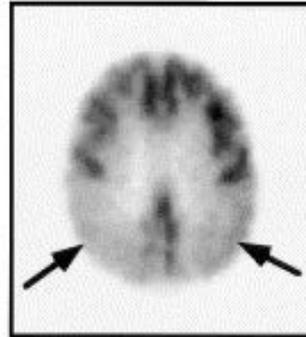
Grad	a	b	c
0	N	N	N
1	N	N	↑
2	↑	↓	↑↑
3	↑↑	↓↓	↑↑↑
4	↑↑↑	↓↓↓	↑↑↑

N = normal, ↑ = Zunahme, ↓ = Abnahme

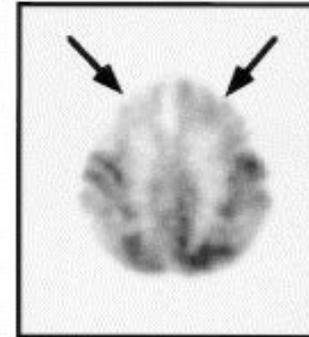
FDG-PET – ein insbesondere im Frühstadium der AD sensitives diagnostisches Verfahren



Normalbefund



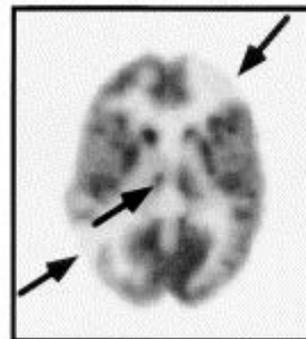
Alzheimer



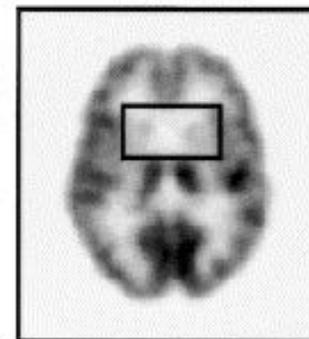
FTD*



Normalbefund



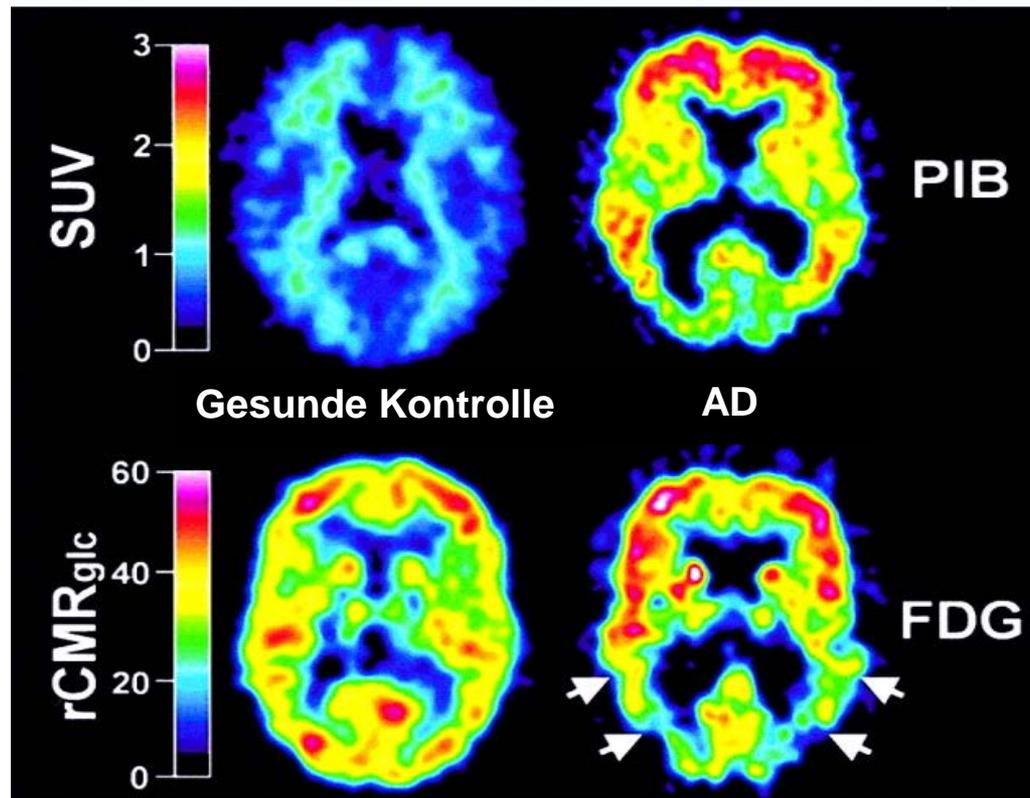
Vaskuläre Demenz



Huntington-Krankheit

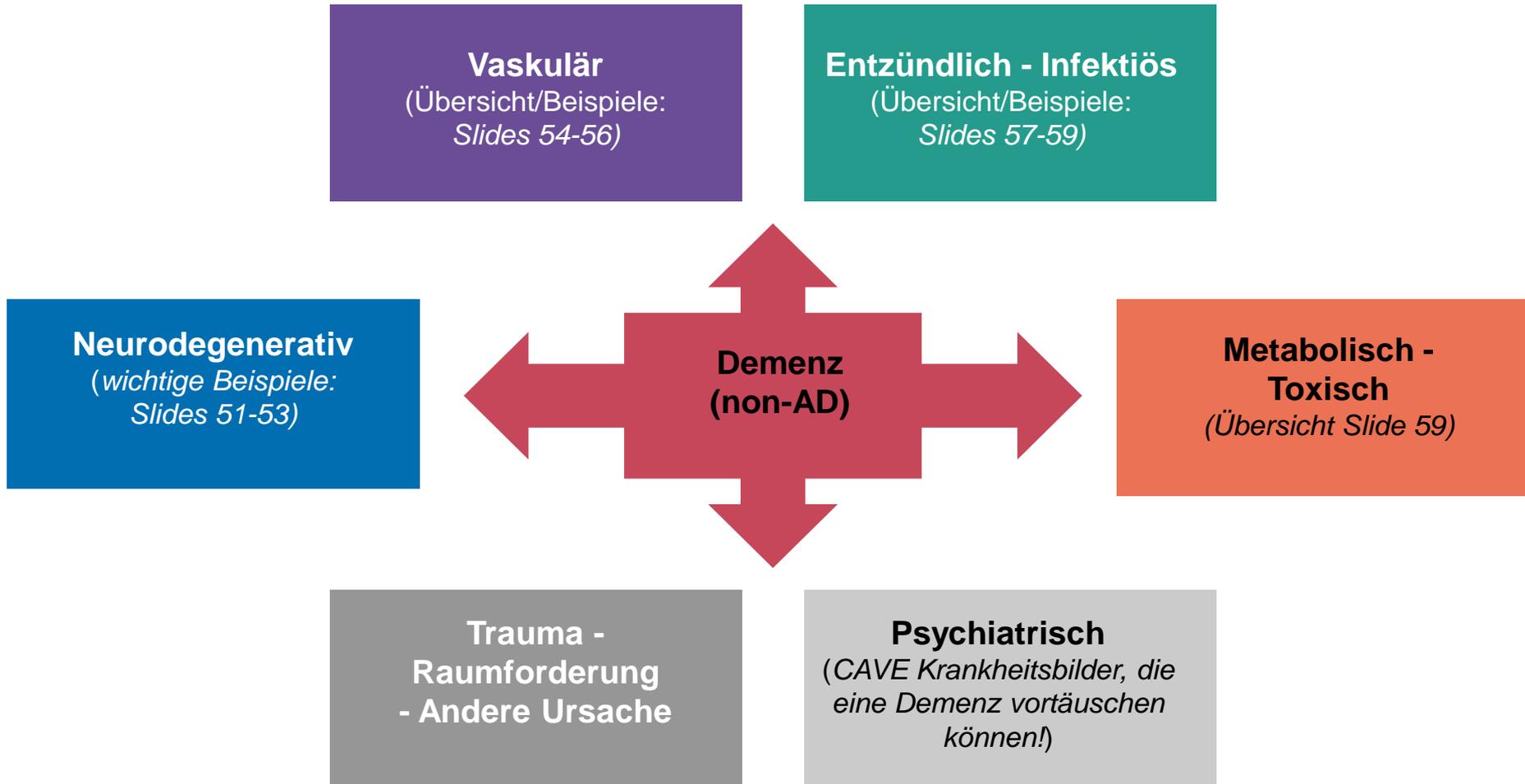
* Frontotemporale Demenz

«Molecular imaging» mittels Amyloid-PET – Zukunft der AD-Diagnostik



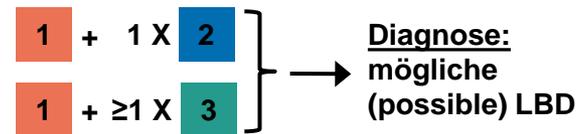
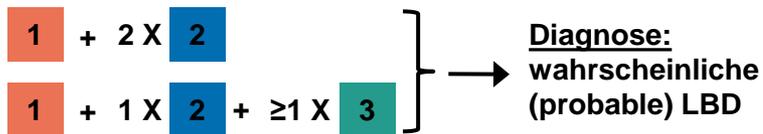
[aus Klunk et al., 2004]

Differentialdiagnosen der AD-Demenz – Übersicht



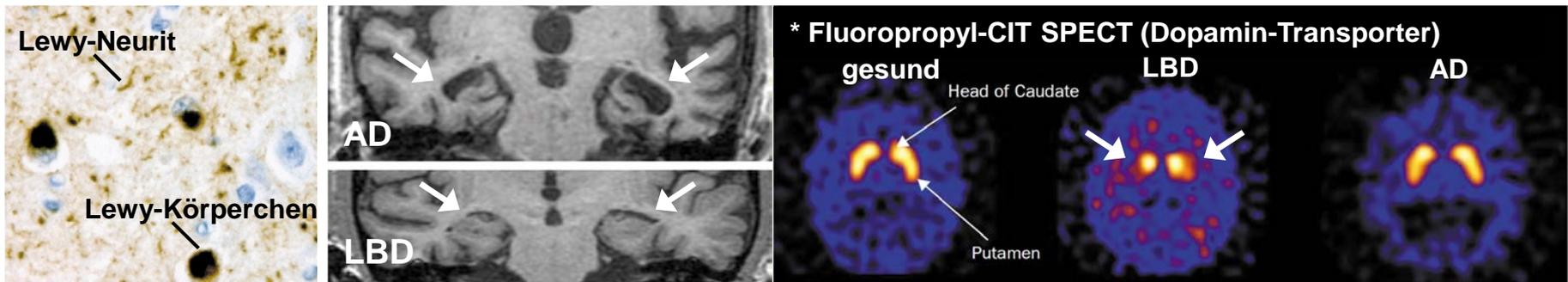
Demenz mit Lewy-Körperchen (DLB) – die zweithäufigste neurodegenerative Demenz

1. Zentrales Merkmal	<ul style="list-style-type: none"> • Demenz
2. Kernmerkmale	<ul style="list-style-type: none"> • Kognitive Fluktuationen (v. a. der Aufmerksamkeit) • Wiederkehrende (meist detailreiche) visuelle Halluzinationen • Motorische Parkinson-Symptome
3. Suggestive Merkmale	<ul style="list-style-type: none"> • REM-Schlaf-Verhaltensstörung • Schwere Neuroleptika-Sensitivität • Verminderte dopaminerge Aktivität in den Basalganglien (SPECT/PET) *



„1-year“-Regel:
 Beginn der Demenz vor/im 1. Jahr nach Beginn Parkinson-Symptomatik
 ↓
Diagnose = LBD
 falls späterer Beginn:
 ↓
Diagnose = PDD
 (Demenz b. Parkinson-Krankheit)

[nach McKeith et al., 2005]



[aus McKeith et al., 2004]

Frontotemporale lobäre Degeneration (FTLD) – drei klinische Subtypen

	Frontemporale Demenz (bvFTD)	Semantische Demenz (SD)	Primär progressive (nicht-flüssige) Aphasie (PNFA)
Kernmerkmale	<ul style="list-style-type: none"> • Schleichender Beginn • Langsame Progredienz • frühzeitiger Verfall des Sozialverhaltens • Affektverflachung • Anosognosie 	<ul style="list-style-type: none"> • Schleichender Beginn • Langsame Progredienz • Inhaltsarme flüssige Spontansprache • Wortsinnverständnisstörung (mit Benenn- und Sprachverständnisstörung) • Semantische Paraphasien und/oder assoziative Agnosie und/oder Prosopagnosie 	<ul style="list-style-type: none"> • Schleichender Beginn • Langsame Progredienz • Nicht-flüssige Spontansprache • Agrammatismus • Phonematische Paraphasien • Anomie
Supportive Merkmale	<ul style="list-style-type: none"> • Verhaltensauffälligkeiten (z.B. Perseveration, Stereotypien, Utilization Behaviour, Hyperoralität) • Sprache/Sprechen (z.B. Logorrhoe/Echolalie, Mutismus) • Somatische Symptome (z.B. Primitivreflexe, Parkinsonismus, Inkontinenz, labiler Blutdruck) 	<ul style="list-style-type: none"> • weitere Sprachsymptom (z.B. eigenartiger Wortgebrauch) • Verhaltensstörungen (z.B. Verlust von Empathie, Verlust bzw. Einengung von Interessen) • Somatische Symptome (z.B. Primitivreflexe, Parkinsonismus) • Erhaltene Rechenfähigkeit 	<ul style="list-style-type: none"> • Zus. Sprach-/Sprechsymptome (z.B. Stottern, Sprechapraxie, Alexie, Agraphie, spät Mutismus) • Verhaltensstörungen (spät Verhaltensänderung wie FTD) • Somatische Symptome (z. B. Primitivreflexe, Parkinson-Symptome)

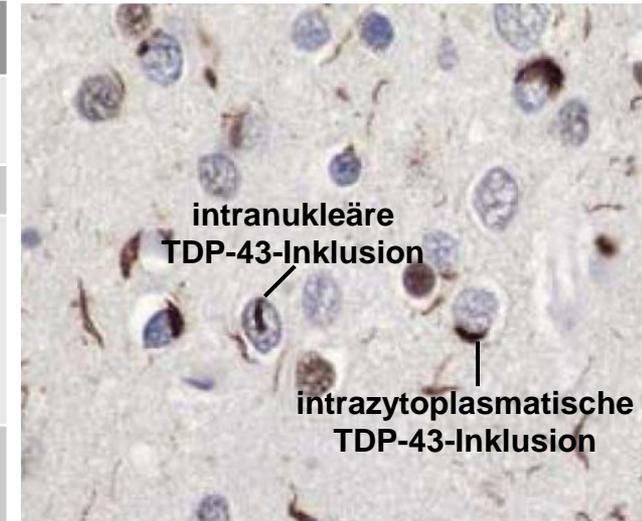
FTLD allgemein: Beginn <65 Jahre, positive Familienanamnese, ALS-Symptome

[nach Neary et al., 1998]

Neuropathologische FTLD-Subtypen & MRI-Beispiele

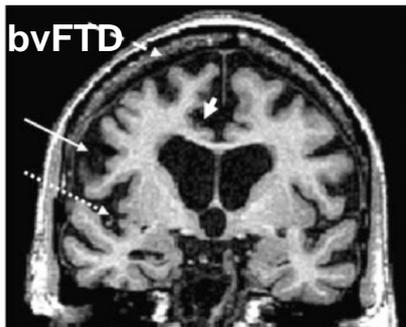
[aus Vitali et al., 2008]

FTLD-Tau	FTLD-TDP	FTLD-FUS	Andere
Pathologie → Tau-Aggregate	Pathologie → TDP-43-Inklusionen	Pathologie → FUS-Inklusionen	Andere Pathologie
Beispiel-Erkrankungen:			
<ul style="list-style-type: none"> Pick-Krankheit Kortikobasale Degeneration (CBD) Progressive supranukleäre Paralyse (PSP) 	<ul style="list-style-type: none"> Grossteil der FTLD Fälle mit Ubiquitin-positiven Inklusionen (FTLD-U) 	<ul style="list-style-type: none"> seltene FTLD-Formen mit FUS-Pathologie <i>ohne</i> TDP-Pathologie 	<ul style="list-style-type: none"> seltene FTLD-Formen <i>ohne</i> TDP- und <i>ohne</i> FUS-Pathologie
Assoziiertes Gen: MAPT (Tau)	Assoziierte Gene: GRN, C9ORF72, VCP, (TARDP)	Assoziiertes Gen: (FUS)	Assoziiertes Gen: CHMP2B

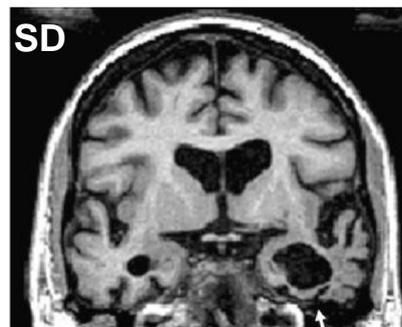


[modifiziert nach Mackenzie et al., 2009 und Sieben et al., 2012]

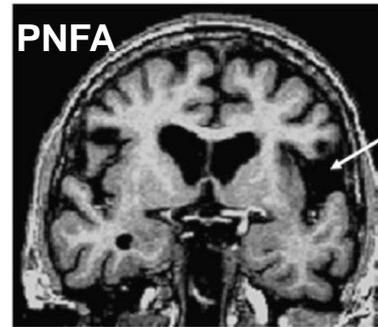
[aus Cairns, 2007]



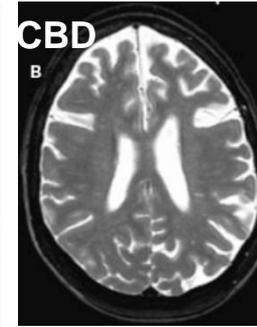
bvFTD
bilaterale rechts und frontal betonte kortikale Atrophie



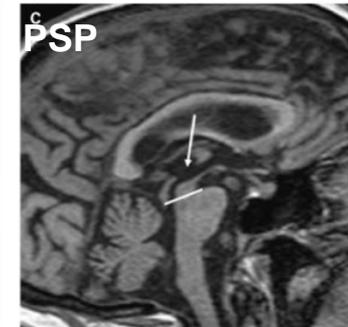
SD
deutlich links betonte temporale Atrophie



PNFA
deutliche links betonte perisylvische Atrophie



CBD
asymmetr. frontoparietale Atrophie (L>R)



PSP
mesenzephalische Atrophie („Kolibri-Zeichen“)

Vaskuläre Demenz (VaD)

Vaskuläre Demenz – Kriterien nach ICD-10

Kriterium G1	Diagnosekriterien für eine Demenz sind erfüllt (G1-G4)
Kriterium G2	Ungleiche Verteilung der Defizite höherer Funktionen (z.B. relativ gut erhaltenes Urteilsvermögen trotz deutlicher Gedächtnisbeeinträchtigungen)
Kriterium G3	Nachweis einer fokalen Hirnschädigung , die durch mindestens eines der folgenden Merkmale angezeigt wird: <ul style="list-style-type: none"> • einseitige spastische Hemiparese der Gliedmassen • einseitig gesteigerte Muskeleigenreflexe • positive Pyramidenbahnzeichen • Pseudobulbärparalyse
Kriterium G4	Eindeutiger Nachweis einer zerebrovaskulären Krankheit , die für die Demenz verantwortlich gemacht werden kann (→ aus der Anamnese, aufgrund von Untersuchungen oder besonderen Tests, Nachweis einer zerebralen Infarzierung)
Unterteilung der VaD nach ICD-10	<ul style="list-style-type: none"> • VaD mit akutem Beginn (→ plötzlicher Beginn innerhalb von ≤ 3 Monaten nach Serie von Schlaganfällen, seltener nach einer massiven Infarzierung) • Multiinfarkt-Demenz (allmählicher Beginn innerhalb von 3-6 Monaten nach mehreren kleineren Ischämien) • subkortikale VaD (subkortikale vaskuläre Läsionen ohne kortikale Beteiligung, anamn. arterielle Hypertonie) • gemischte (kortikale und subkortikale) VaD (schon Merkmale kortikaler als auch subkortikaler Läsionen)

[WHO 1992]

Vaskuläre Demenz (VaD)

Konsensus-Kriterien nach NINDS-AIREN

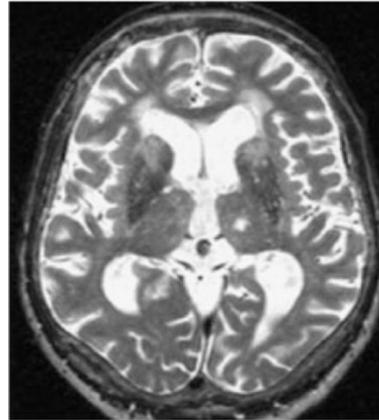
(„National Institute of Neurological Disorders and Stroke“ & „Assoc. Intern. pour la Recherche et l'Enseignement en Neurosciences“)

I. Diagnose Demenz	<ul style="list-style-type: none">• Kognitive Verschlechterung manifestiert durch → Gedächtnisstörung + Einschränkungen in mindestens 2 weiteren kognitiven Domänen (z.B. Orientierung, Aufmerksamkeit, Sprache)• Einschränkung der Alltagsaktivitäten erforderlich• Ausschluss von: Bewusstseinsstörung; Delir; Psychose; schwerer Aphasie; schwerem sensomotorischem Defizit, das Testung verunmöglicht; anderer Hirnerkrankung
II. Nachweis einer zerebro- vaskulären Erkrankung	<ul style="list-style-type: none">• Zentrale fokale-neurologische Zeichen mit/ohne Schlaganfallanamnese + radiologische Zeichen einer relevanten zerebrovaskulären Erkrankung (CT/MRI)• Relevante zerebrovaskuläre Läsionen:<ul style="list-style-type: none">• Grossgefässterritorien (ACA bds., PCA, parietotemporale Assoziationszentren, sup. frontale und parietale „watershed“-Gebiete)• Kleingefässerkrankungen (Basalganglien + frontale Marklagerläsionen, ausgedehnte periventrikuläre Marklagerläsionen, bds. Thalamusläsionen)• Ausmass (Grossgefässläsionen in dominanter Hemisphäre, bds. hemisphärische Grossgefässläsionen, Leukenzephalopathie ≥ 25 % des Marklagers)
III. Verknüpfung von I. und II.	<p>→ Mindestens eine der folgenden drei Bedingungen muss erfüllt sein:</p> <ul style="list-style-type: none">• Demenzbeginn innerhalb von 3 Monaten nach Schlaganfall• Abrupte Verschlechterung kognitiver Funktionen• <i>Fluktuierende oder stufenweise Progredienz</i> der kognitiven Defizite <p>→ Supportive Merkmale: frühe Gangstörungen, motorische Unsicherheiten / Stürze, Blasenstörungen (Urgeinkontinenz), Pseudobulbärparalyse, Persönlichkeitsstörungen, affektive Symptome, Affektinkontinenz, andere subkortikale Defizite</p>

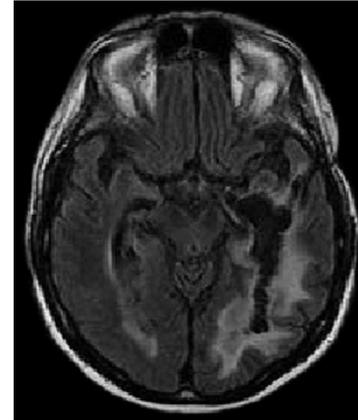
[Roman et al., 1993]

MRI-Beispiele bei verschiedenen Formen der VaD

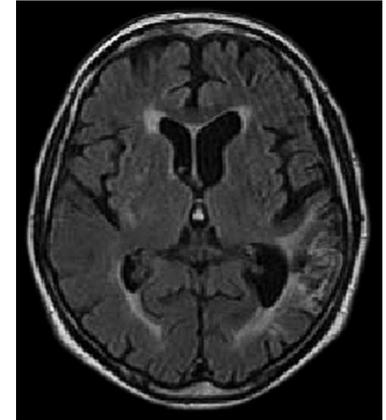
MRI-Beispiele von Patienten mit einem Demenzsyndrom infolge sog. „strategischer Infarkte“



Infarkt Thalamus li.

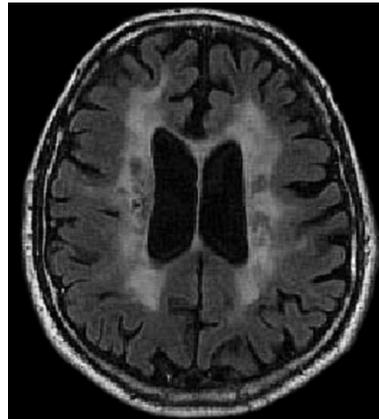


Infarkt mediotemporal li.

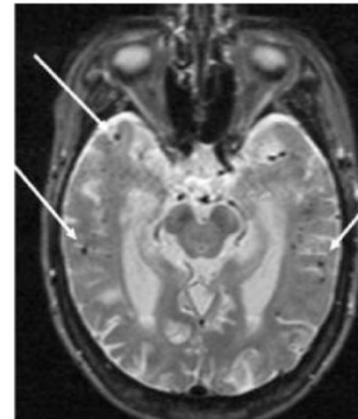


Infarkt parieto-temporal li.

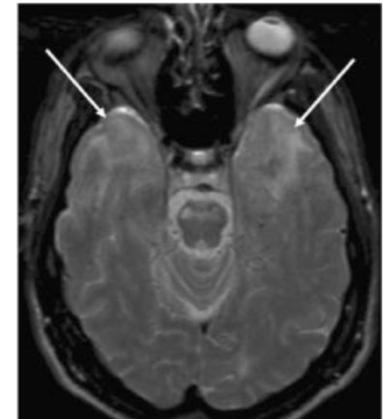
Weitere MRI-Beispiele von Patienten mit unterschiedl. Formen von vaskulärer Demenz (VaD)



subkortikale vaskuläre Leukenzephalopathie



Mikroblutungen bei Amyloidangiopathie



CADASIL mit typ. bitemporalen T2-Hyperintensitäten

[aus van Straaten et al., 2004 und Vitali et al., 2008]

Im Rahmen anderer Erkrankungen auftretende (symptomatische) Demenzen

Metabolisch - Toxisch

Endokrine Störungen (Diabetes mellitus (Hypo/Hyper-glykämie), Hypo-/ Hyperthyreose, Hypo-/Hyperpara-thyreoidismus, M. Cushing, M. Addison, pankreatische Enzephalopathie, Hypophysenerkrankungen)

Elektrolytstörungen (v.a. Hypo-/Hypernatriämie)

Nierenerkrankungen (urämische Enzephalopathie, Dialysedemenz, Demenz nach Nierentransplantation und Immunsuppression)

Lebererkrankungen (hepatische Enzephalopathie)

Kardiopulmonale Insuffizienz & Schlafapnoe-Syndrom (chron. Hypoxie/Hyperkapnie)

Hämatolog. Erkrankungen (Anämie, Hyperviskosität, Hyperkoagulibilität, Polyzythämie, Hyperlidämie, etc.)

Spezifische Erkrankungen (z.B. M. Wilson, Porphyrie)

Alkohol (Marchiafava-Bignami-, Korsakow-, Wernicke-Syndrom)

Malabsorptionssyndrome (Zöliakie, M. Crohn, etc.)

Vitaminmangel (B1, B2, B12, Folsäure, Niacin, (B6), (E))

Intoxikationen (Pb, Hg, Mn, As, Tl, CO, E605, organische Lösungsmittel)

Medikamente (u.a. Psychopharmaka/Antikonvulsiva; Anticholinergika; Zytostatika; andere)

Spätformen von Leukodystrophien (z.B. Zeroidlipofuszinose)

Im Rahmen anderer Erkrankungen auftretende (symptomatische) Demenzen

Entzündlich - Infektiös

Virusenzephalitiden	HIV, HSV, CMV, VZV, FSME, PML, SSPE, West-Nil-Virus, Rubella
Bakterielle Erkrankungen	Lues, Borreliose, Tbc, M. Whipple, Listeriose, Fleckfieber
Pilzkrankungen	Kryptokokkose, Candidiasis, Aspergillose
Parasitäre Erkrankungen	Malaria, Toxoplasmose, Zystizerkose, Echinokokkose
Prionerkrankungen	Creutzfeld-Jakob-Krankheit (CJD), new variant CJD
Autoimmunerkrankungen	Lupus, Antiphospholipid-AK, ZNS-Vaskulitis, MS, Hashimoto
Paraneopl. Erkrankungen	z.B. limbische Enzephalitis

Trauma – Raumforderung – Andere Ursachen

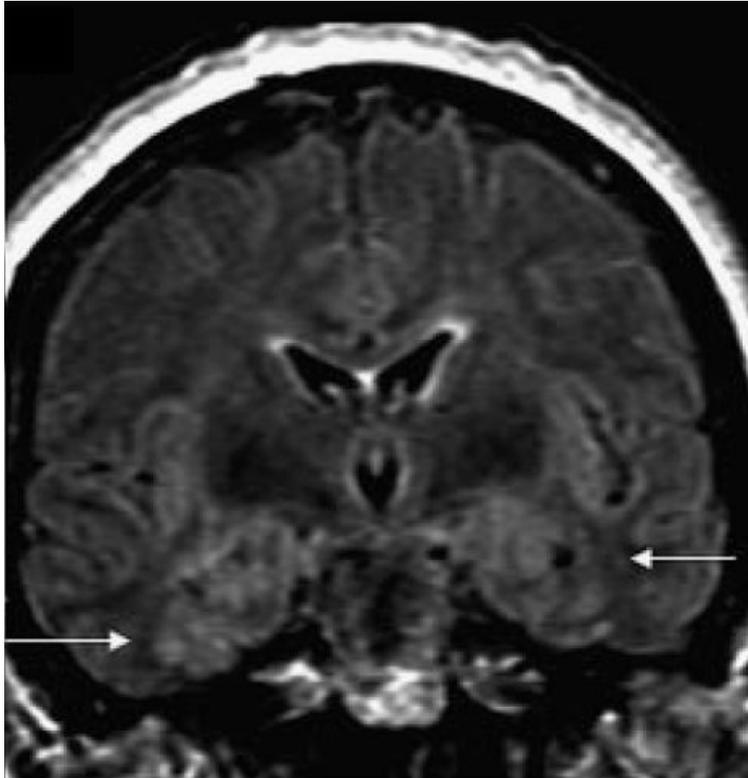
Normaldruckhydrozephalus	Trias Demenz-Gangstörung-Inkontinenz
Primäre Hirntumoren	z.B. Glioblastom, ZNS-Lymphom
Sekundäre Hirntumoren	z.B. Metastasiertes Melanom oder Bronchialkarzinom
Chronische Blutungen	→ chronisches Subduralhämatom (SDH)

Wichtige psychiatrische Differentialdiagnosen

Depression	sog. „Pseudodemenz“; CAVE Depression auch als mögliches Symptom der Demenzerkrankung (!)
Delir	Bewusstseinsstörung (!); vielfältige Ursachen (!)

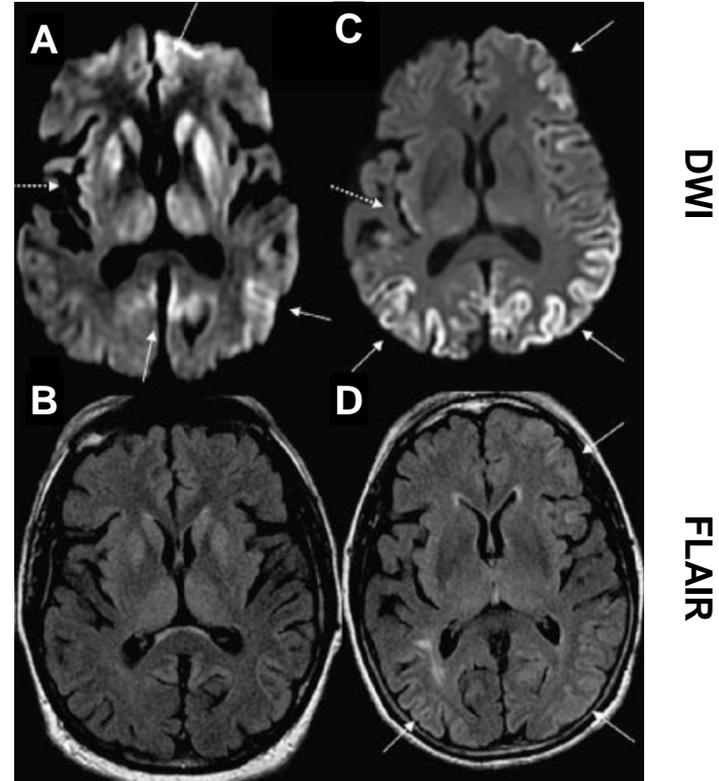
Limbische Enzephalitis und CJD – 2 Beispiele für rasch verlaufende Demenzen

Paraneoplastische limbische Enzephalitis



60jährige Patientin mit bilateralen FLAIR-Hyperintensitäten im Bereich der Insula sowie des medialen (Pfeile) und inferioren temporalen Kortex .

Creutzfeld-Jakob-Erkrankung (CJD):



A+B: 68jähriger Patient mit charakteristischen subkortikalen und kortikalen Signalanhebungen.

C+D: 76jährige CJD-Patientin mit vorwiegenden kortikalen Signalveränderungen.

[aus Vitali et al., 2008]

Inhalt

1. Definition	Seite 06
2. Epidemiologie	10
3. Klassifikation	16
4. Pathophysiologie	22
5. Klinik: Anamnese und Befunde, Zusatzuntersuchungen	33
6. Diagnose und Differentialdiagnose	38
7. Therapie	61
8. Prognose	71
9. Ausblick	75
10. Referenzen	79

Medikamentöse Therapie bei AD – Übersicht & Allgemeines

Symptomatische Therapie



Kernsymptome (Kognition, Alltagsfunktionen)

- Acetylcholinesterase-Inhibitoren
- NMDA-Rezeptor-Antagonisten



Neuropsychiatrische Symptome (z.B. Depression, Wahn, etc.)

- Acetylcholinesterase-Inhibitoren
- NMDA-Rezeptor-Antagonisten
- Antidepressiva
- Atypische Neuroleptika
- Mood-Stabilizer, etc.

Kausale Therapie



„disease modifying“ (aktuell experimentell bzw. in Studien getestet)

- A β -beeinflussende Verfahren
- Tau-beeinflussende Verfahren
- Antioxidanzien
- Neuroprotektive Verfahren
- Antiinflammatorische Verfahren, etc.

Demenz-Schweregradeinteilung der Zulassungsbehörden (EMA, FDA, IQWiG, NICE):

- Leichte AD-Demenz: MMSE-Score 20-26 Punkte
- Mittelschwere AD-Demenz: MMSE-Score 10-19 Punkte
- Schwere AD-Demenz: MMSE-Score <10 Punkte

[National Collaborating Centre for Mental Health, 2007]

Zugelassene Acetylcholinesterase-Inhibitoren

Präparat	Applikationsform	Einnahmeintervall	Startdosis	Max. Dosis	Min. wirksame Dosis
Donepezil (Aricept®)	<ul style="list-style-type: none"> Tbl. (5mg, 10mg) Schmelztbl. (5mg, 10mg) 	→ 1X täglich	5mg 0-0-1	10mg	5mg
Galantamin (Reminyl®)	<ul style="list-style-type: none"> Retardierte Hartkps. (8mg, 16mg, 24mg) Lösung (1ml = 4mg) 	→ 1X täglich → 2X täglich	8mg ret 1-0-0 4mg 1-0-1	24mg	16mg
Rivastigmin (Exelon®)	<ul style="list-style-type: none"> Hartkps. (1.5mg, 3mg, 4.5mg, 6mg) Lösung (1ml = 2mg) Transdermales Pflaster (4.6mg/24h, 9.5mg/24h) 	→ 2X täglich → 2X täglich → 1X täglich	1.5mg 1-0-1 z.B. 1 ml 1-0-1 4.6mg/24 h	12mg 9.5mg	6mg 6mg 9.5mg

Zugelassene Acetylcholinesterase-Inhibitoren

Grundsätzliches zur Therapie mit Acetylcholinesterase-Inhibitoren (Ache-I):

(in Anlehnung an die S3-Leitlinien „Demenzen“, DGPPN 2009)

- Positive Effekte auf Alltagsaktivitäten, Kognition und klinischen Gesamteindruck bei leichter bis mittelschwerer Demenz belegt
- Angestrebt werden sollte die höchste verträgliche Dosis. Auswahl des Präparats nach Neben- und Wechselwirkungsprofil des jeweiligen Präparats richten. Bei guter Verträglichkeit fortlaufende Einnahme möglich (bei leichter/mittelschwerer Demenz)
- Dosissteigerungen alle 4 Wochen. EKG baseline und nach jeder Dosissteigerung empfohlen.
- Absetzversuch oder Umstellung auf alternativen Ache-I erwägen, falls Nutzen-NW-Verhältnis ungünstig
- Aufgrund positiver Hinweise für eine Wirksamkeit von Donepezil und Galantamin bei schwerer AD → Einnahme bei bereits vorbehandelten Patienten oder auch Neubehandlung bei Patienten mit schwerer Demenz kann empfohlen werden (OFF-label)
- Häufigste Nebenwirkungen: Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe und Kopfschmerzen, v.a. bei rascher Aufdosierung (Richtlinien siehe Produktinformationen; → ev. langsamere Aufdosierung oder Einnahme mit dem Essen erwägen).
- Wichtigste Kontraindikationen: Sick-Sinus-Syndrom, höhergradige kardiale Reizleitungsstörungen, obstruktive Atemwegserkrankungen, Magenerkrankungen, Blasenentleerungsstörungen und epileptische Anfälle.

Memantine – ein nicht-kompetitiver NMDA-Rezeptor-Antagonist

Präparat	Applikationsform	Einnahmeintervall	Startdosis	Max. Dosis (zugelassen)	Min. Dosis *
Memantine-HCl (Axura®, Ebixa®)	• Tbl. (10mg, 20mg; für die Aufdosierung: 5mg, 15mg)	→ 1X täglich oder 2X täglich	5mg	20mg/24h (Kreatinin-clearance >60ml/min/1.73m ²)	20mg/24h * ab der Wirksamkeit belegt
	• Tropfen (1ml oder 20 Trpf. = 10mg)	→ 2X täglich		10mg/24h (Kreatinin-clearance 40-0ml/min/1.73m ²)	

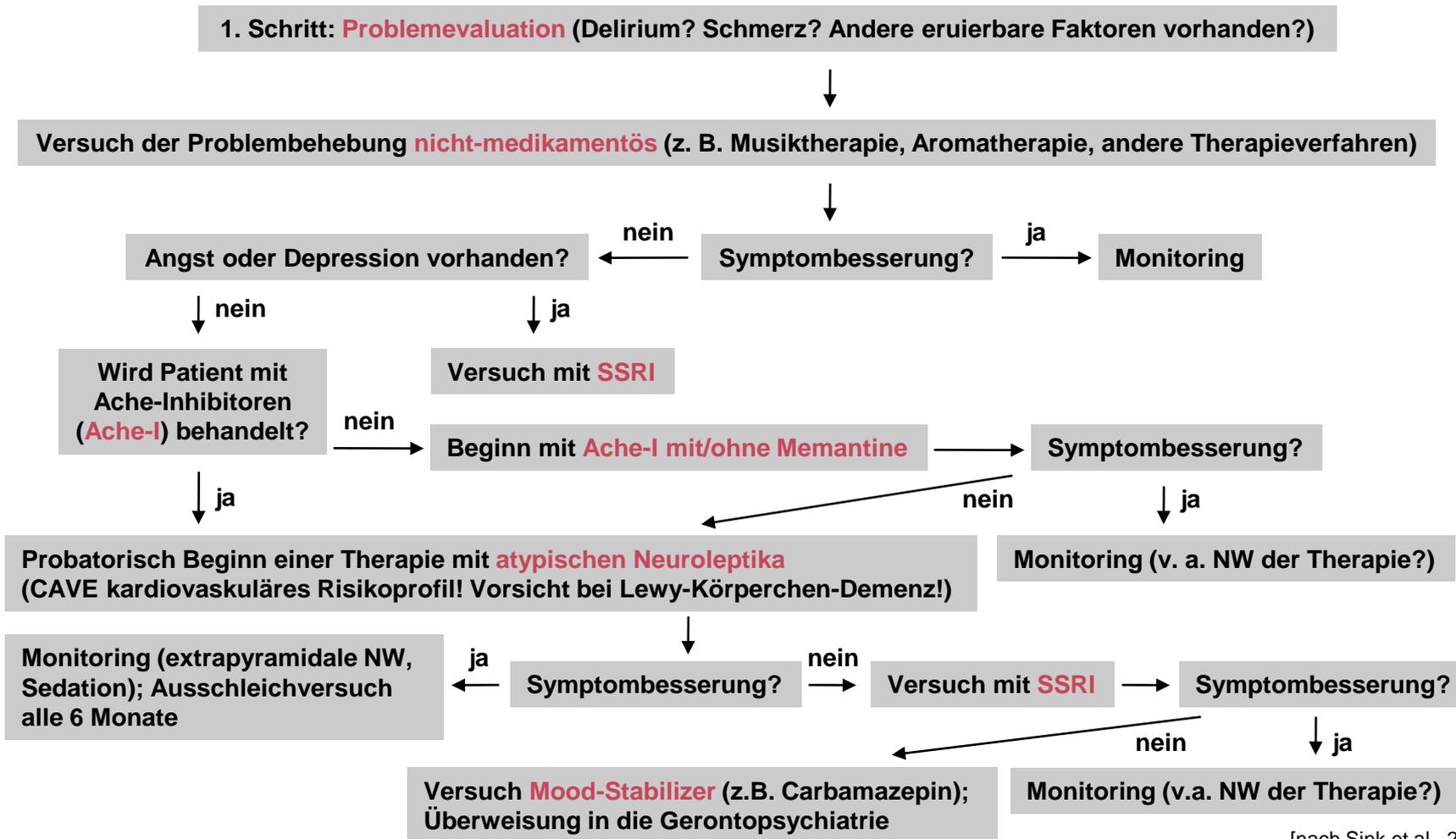
Memantine – ein nicht-kompetitiver NMDA-Rezeptor-Antagonist

Grundsätzliches zur Therapie mit dem NMDA-Rezeptor-Antagonisten Memantine:

(in Anlehnung an die S3-Leitlinien „Demenzen“, DGPPN 2009)

- Zugelassen bei mittelschwerer bis schwerer Demenz
- Positive Effekte auf Kognition, Aktivitäten des alltäglichen Lebens (ADL), psychische und Verhaltenssymptome sowie klinischen Gesamteindruck belegt (bei mittelschwerer bis schwerer Demenz)
- Bei leichtgradiger AD-Demenz Wirksamkeit auf ADL nicht belegt und nur geringe Effekte auf Kognition → daher bei leichtgradiger AD-Demenz Memantine nicht zu empfehlen
- Add-on-Therapie mit Memantine kann bei Patienten mit schwerer Demenz und gleichzeitiger Einnahme von Donepezil erwogen werden (CAVE: OFF-label)*
- Keine gesicherte Evidenz für Add-on-Therapie (Memantine + Ache-I) bei leichtgradiger und mittelschwerer Demenz gegeben
- Dosissteigerung in wöchentlichen Abständen (5mg → 10mg → 15mg → 20mg)
- Häufige Nebenwirkungen: Schwindel, Kopfschmerzen, Obstipation, erhöhter RR, Schläfrigkeit, die passager sein können.
- Wichtige Kontraindikationen: zerebrale Anfälle, Hypertonus, Myokardinfarkte und dekompensierte Herzinsuffizienz. Bei Halluzinationen wird Anwendung von Memantine nicht empfohlen (Halluzinationen = mögliche NW von Memantine!).

Mögliches therapeutisches Vorgehen bei neuropsychiatrischen Symptomen



[nach Sink et al., 2005]

Nicht-medikamentöse Therapien / Psychosoziale Interventionen

Therapeutisches Verfahren	Beschreibung
Kognitive Verfahren <ul style="list-style-type: none"> • kognitives Training • kognitive Stimulation • kognitive Rehabilitation • Realitätsorientierung * • Reminiszenz/ autobiografische Arbeit * 	→ insbesondere bei leichter bis mittelschwerer Demenz sinnvoll <ul style="list-style-type: none"> • Übungen kognitiver Funktionen • Anregung kognitiver Tätigkeit (Gedächtnistraining) • Kombination von kognitiver Stimulation und Training • Förderung der zeitl./örtl. Orientierung durch Hilfen/Hinweise • Aktivierung autobiografischer (v.a. positiver) Gedächtnisinhalte
Ergotherapie	<ul style="list-style-type: none"> • Individuell angepasste Massnahmen zur Förderung von Alltagsfunktionen (ADL) sowie der Handlungsfähigkeit
Körperliche Aktivität	<ul style="list-style-type: none"> • Förderung von Balance und Beweglichkeit, möglicherweise ADL
Künstlerische Therapieverfahren <ul style="list-style-type: none"> • Musiktherapie • Kunsttherapie • Tanztherapie 	<ul style="list-style-type: none"> • Effekte bei psychischen und Verhaltenssymptomen • Förderung non-verbaler Ausdrucksmöglichkeiten • Bei Einschränkungen der sprachlichen Kommunikation möglicherweise ressourcenstärkender Effekt
Sensorische Verfahren <ul style="list-style-type: none"> • Aromatherapie • Snoezelen/ multisensorische Verfahren • Massagen/ körperliche Berührung • Lichttherapie 	→ insbesondere bei mittelschwerer bis schwerer Demenz sinnvoll <ul style="list-style-type: none"> • Einsatz von Geruchsstoffen, z.B. bei agitiertem Verhalten • Multisensorische beruhigende Stimuli, Entspannungsverfahren • Einsatz zur Entspannung / als Kommunikationsmittel • Unsichere Effekte auf Schlaf-Wach-Rhythmus u. neuropsych. Symptome
Angehörigenbasierte Verfahren	Angehörigenttraining im Umgang mit Krankheit und assoziierten psych. Symptomen (Stressbewältigung, Verhaltensmanagement)

[in Anlehnung an die S3-Leitlinien „Demenzen“, DGPPN 2009]

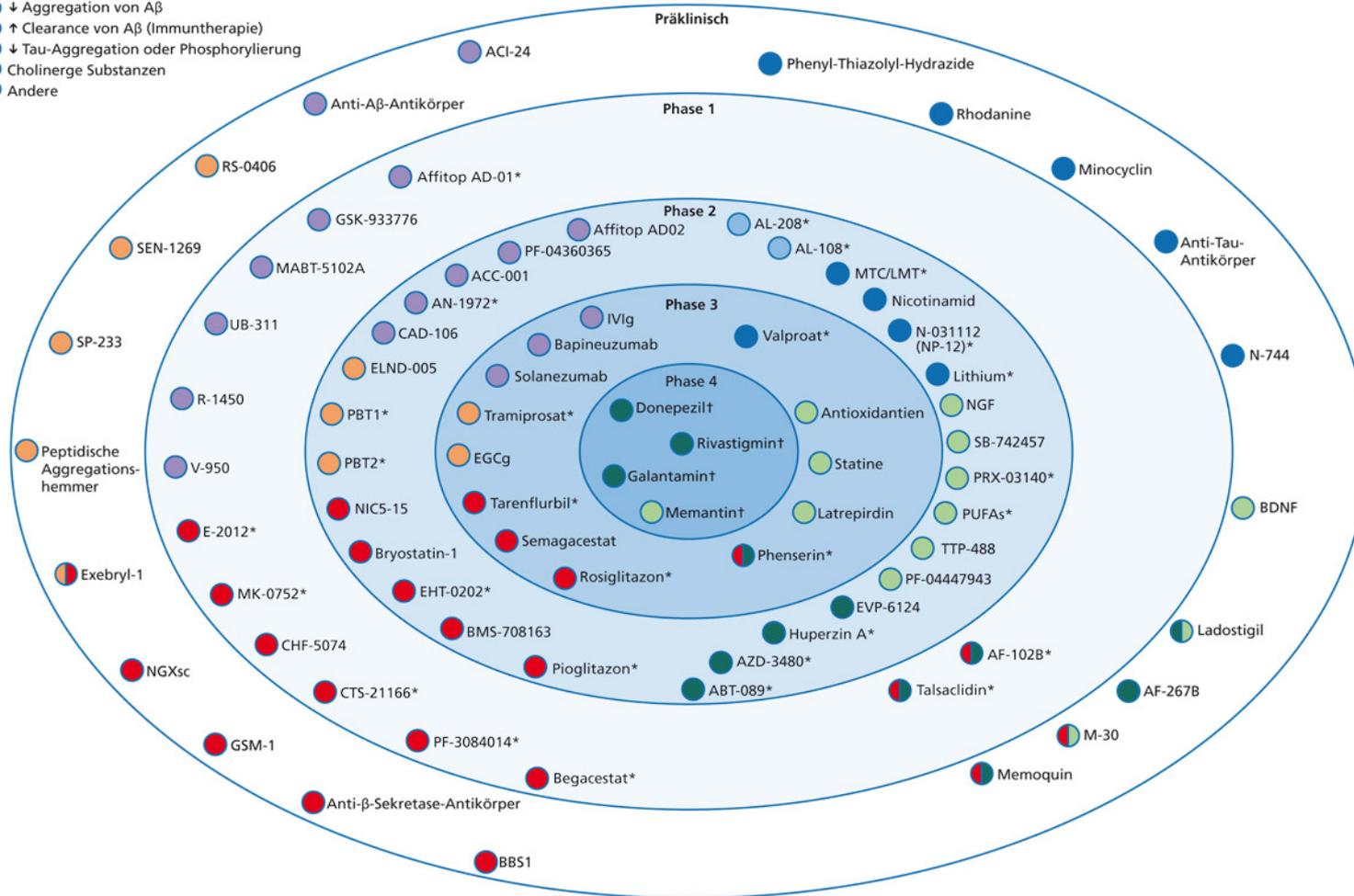
* in allen Krankheitsstadien sinnvoll

Zukunftsstrategien – Auswahl möglicher neuer Therapieansätze

Strategie	Beispiele
Modulation von Neurotransmittern (neben Ache-I und NMDA-Antagonisten)	<ul style="list-style-type: none"> • MAO-Hemmer • AMPA-Rezeptor-Modulatoren • Muskarinerge und nikotinerge Agonisten
Beeinflussung der Amyloid-Produktion	<ul style="list-style-type: none"> • β-Sekretase-Inhibitoren • γ-Sekretase-Inhibitoren & γ-Sekretase-Modulatoren (sog. GSM)
Beeinflussung der Amyloid-Aggregation	<ul style="list-style-type: none"> • Diverse Peptid-basierte aggregationshemmende Wirkstoffe • Nicht-Peptid-basierte aggregationshemmende Wirkstoffe
Beeinflussung der Amyloid-Clearance / Beeinflussung des Amyloid-Abbaus	<ul style="list-style-type: none"> • Aktive Immunisierung gegen Aβ • Passive Immunisierung: IVIG, Anti-Aβ-Antikörper (gerichtet gegen Aβ-C-Terminus, Aβ-N-Terminus, konformationsspezifisch (z. B. Oligomer-spezifische Antikörper), etc.)
Beeinflussung der Tau-Pathologie	<ul style="list-style-type: none"> • Tau-Aggregation beeinflussende Wirkstoffe • Tau-Phosphorylierung beeinflussende Wirkstoffe (z.B. Kinase- Inhibitoren) • Anti-Tau/Anti-pTau-Antikörper
Antiinflammatorische Strategien	Diverse nichtsteroidale Antiphlogistika (NSAID) / COX-Hemmer
Antioxidative Strategien	Vitamine C & E; MAO-B-Hemmer (Selegilin)
Lipidsenkende Strategien	HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren
Neurotrophe Verfahren / Neuroregenerative Verfahren	z.B. Nervenwachstumsfaktor (NGF)

Entwicklungsstand ausgewählter Therapieverfahren bei AD (2010)

- ↓ Produktion von Aβ
- ↓ Aggregation von Aβ
- ↑ Clearance von Aβ (Immuntherapie)
- ↓ Tau-Aggregation oder Phosphorylierung
- Cholinerge Substanzen
- Andere



[Grafik aus Mangialasche et al., 2010]

Inhalt

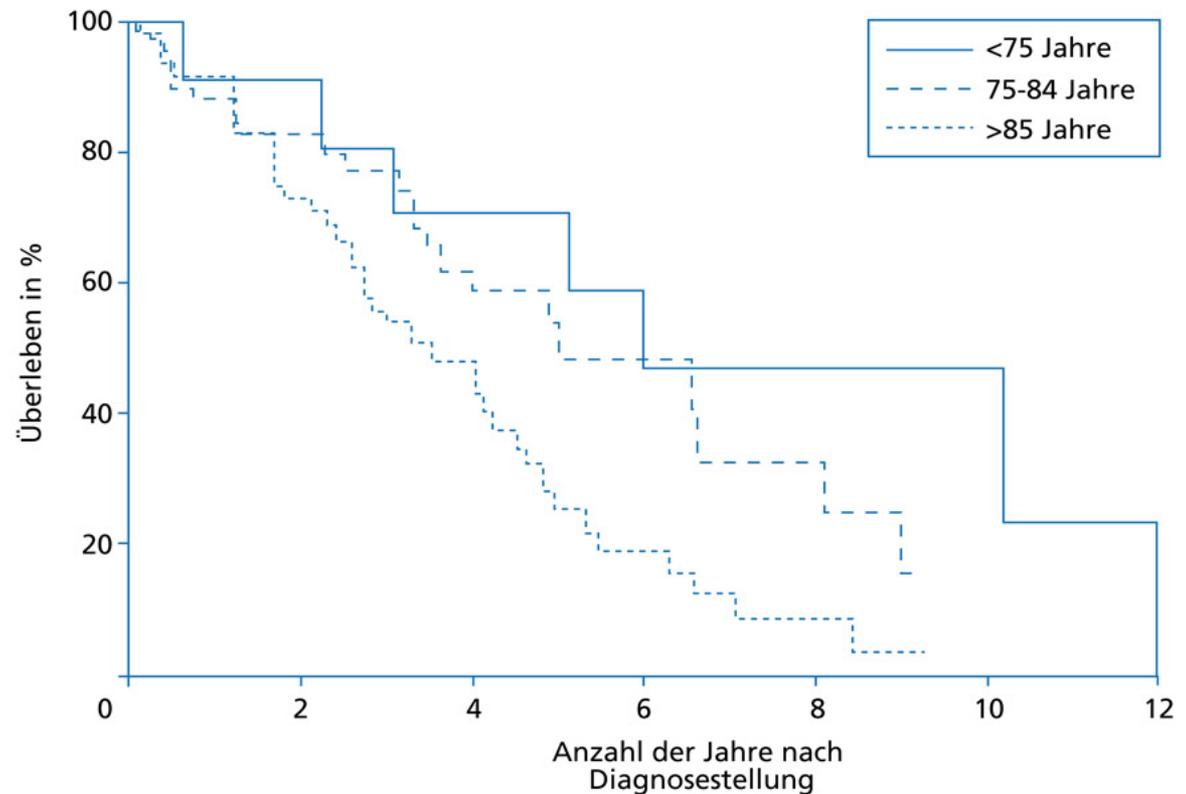
1. Definition	Seite 06
2. Epidemiologie	10
3. Klassifikation	16
4. Pathophysiologie	22
5. Klinik: Anamnese und Befunde, Zusatzuntersuchungen	33
6. Diagnose und Differentialdiagnose	38
7. Therapie	61
8. Prognose	71
9. Ausblick	75
10. Referenzen	79

Mediane Überlebenszeit bei AD in Abhängigkeit vom Alter

Altersabhängige mediane Überlebenszeit bei AD-Patienten versus Gesamtbevölkerung

Alter (Jahre)	Männer		Frauen	
	AD	ULT*	AD	ULT*
60	9.3	20.0	10.6	24.1
65	7.8	16.1	8.9	19.8
70	6.5	12.5	7.5	15.6
75	5.5	9.4	6.3	11.9
80	4.6	6.7	5.2	8.6
85	3.8	4.7	4.4	5.9
90	3.2	3.3	3.7	4.1
95	2.7	3.2	3.1	2.8

* ULT = Zahlen aus US life table 1998

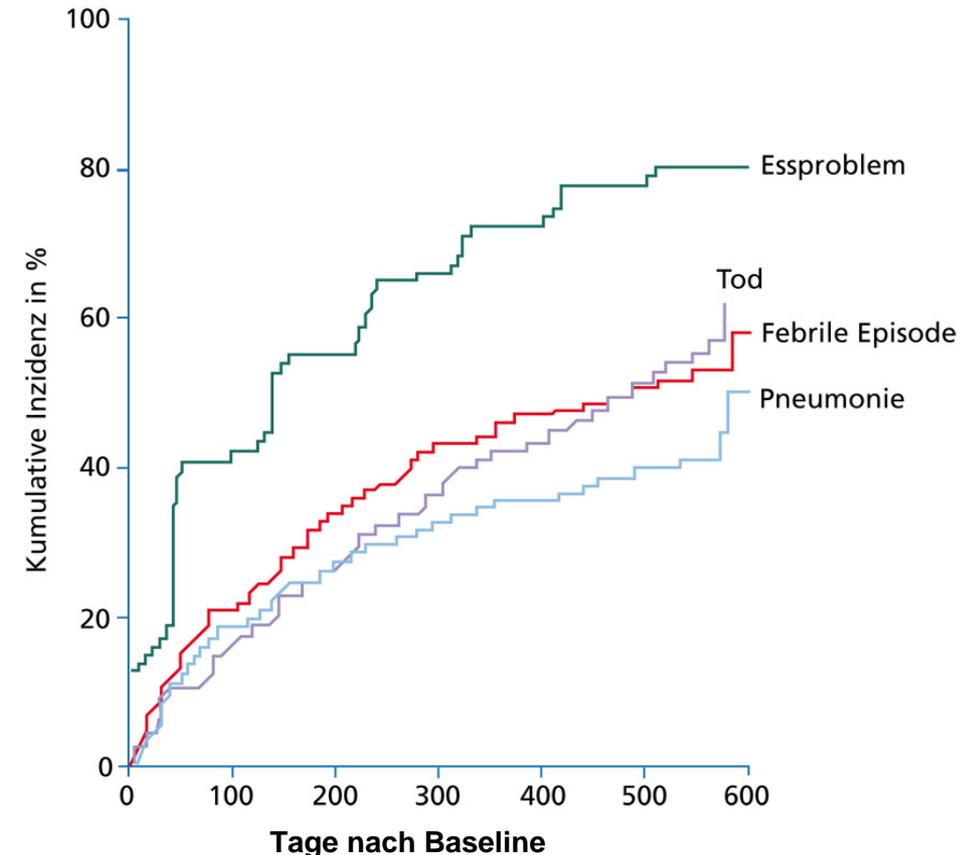


[aus Brookmeyer et al., 2002]

Häufige Todesursachen bei AD

Spezifische Todesursachen	AD (n=236)	Nicht dement (n=546)	p-Wert
Demenzspezifisch	12.3%	0.4%	<.001
Schlaganfall	9.3%	10.4%	.63
Sepsis	5.1%	5.0%	.93
Dehydratation	3.0%	0%	.001
Pneumonie	12.3%	6.4%	.006
Dekubitus	0.8%	0%	.09
Herzstillstand	16.5%	15.9%	.84
Todesursache nach Kategorien			
Andere Hirnerkrankung	5.5%	1.7%	.003
Respiratorisch	22.5%	16.9%	.06
Kardiovaskulär	47.5%	50.4%	.73
Gastrointestinal	4.7%	5.1%	.78
Urogenital	5.5%	6.8%	.51
Krebserkrankung	12.3%	26.2%	<.001
Unbekannt/„natürlich“	2.1%	1.8%	.79
Andere	10.2%	10.6%	.85

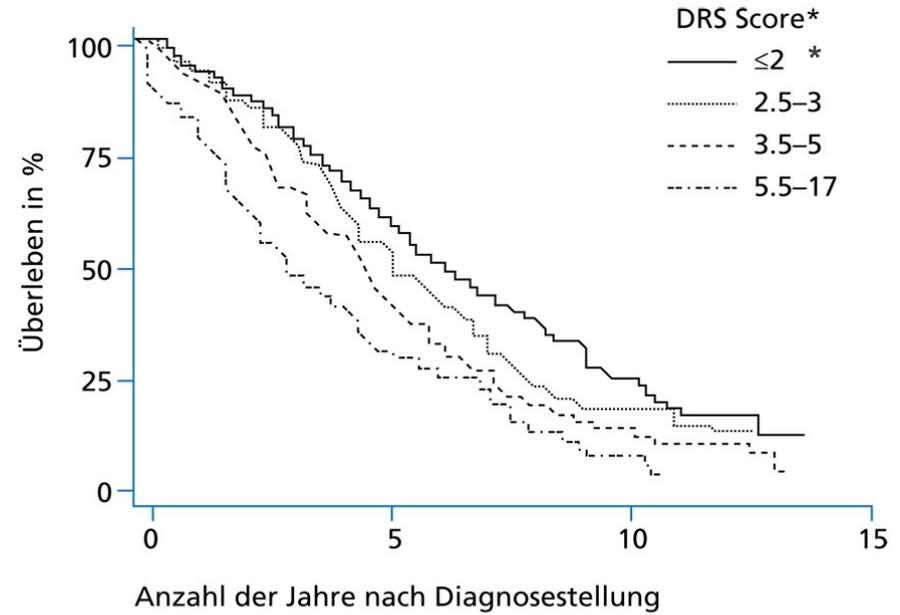
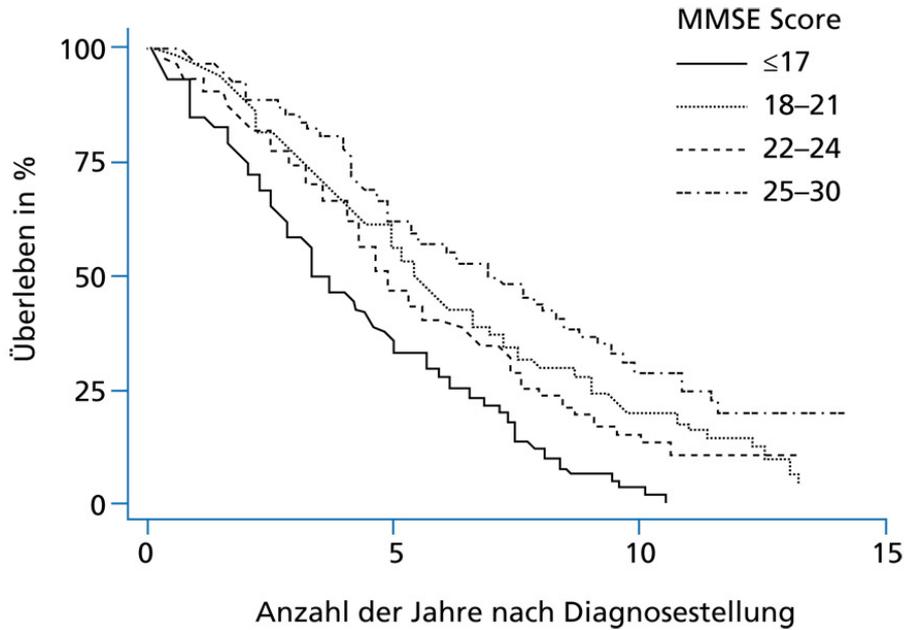
[Ganguli et al., 2005]



Kumulative Mortalität und Inzidenz von Pneumonien, febrilen Episoden und Essproblemen bei fortgeschrittener Demenz.

[Mitchell et al., 2009]

Das kognitive Ausgangsniveau hat massgeblichen Einfluss auf das Überleben



* DRS = Dementia Rating Scale → kognitive Beeinträchtigung korreliert mit steigendem DRS-Score

[Larson et al., 2004]

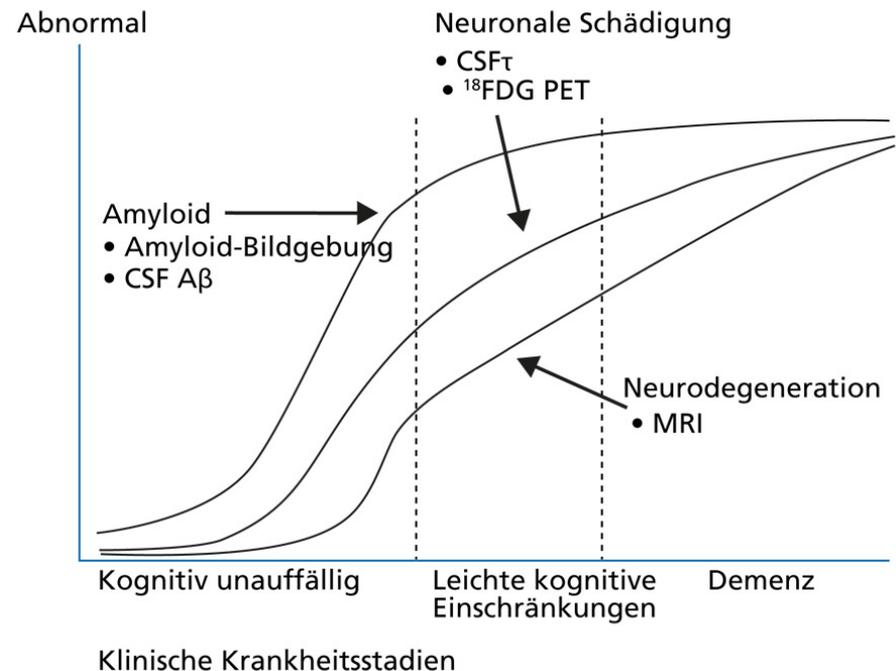
Inhalt

1. Definition	Seite 06
2. Epidemiologie	10
3. Klassifikation	16
4. Pathophysiologie	22
5. Klinik: Anamnese und Befunde, Zusatzuntersuchungen	33
6. Diagnose und Differentialdiagnose	38
7. Therapie	61
8. Prognose	71
9. Ausblick	75
10. Referenzen	79

Zukunft in der AD-Diagnostik – zunehmender Stellenwert von Biomarkern

Biomarker	Veränderung bei AD
Amyloid β2 (Liquor)	↓
Gesamt-Tau/p-Tau (Liquor)	↑
Amyloid-PET (PIB) Hirn	positiv (vgl. Slide 49)
FDG-PET Hirn	spez. Minderanreicherungen (vgl. Slide 48)
MRI Schädel	mediotemporale Atrophie (vgl. Slide 47)

Biomarker bei AD – postulierter Verlauf:



[aus Petersen et al., 2009]

Die Biomarker werden in Zukunft eine wichtige Rolle bei der Diagnosestellung spielen

Revidierte wissenschaftliche Diagnosekriterien nach Dubois

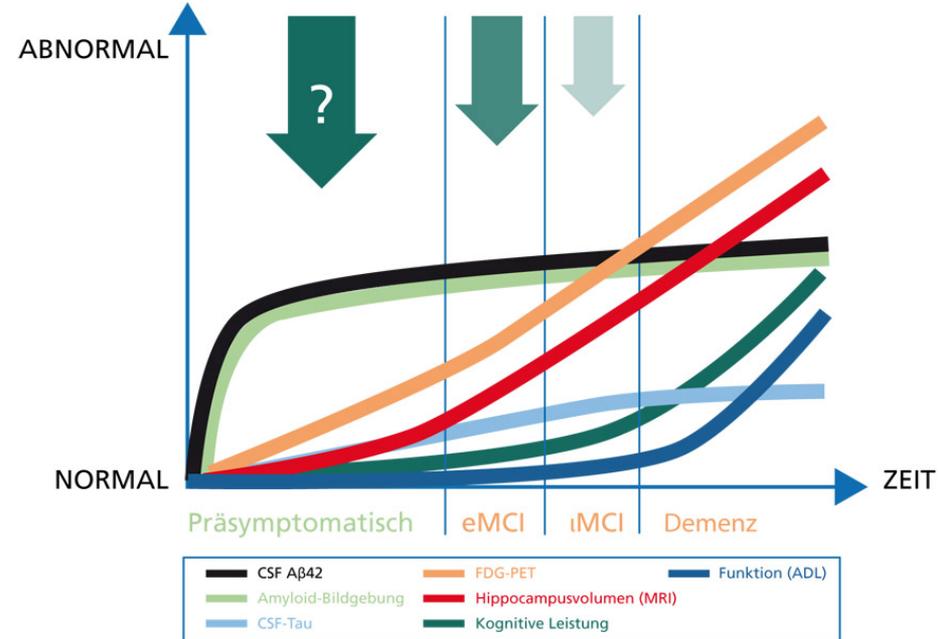
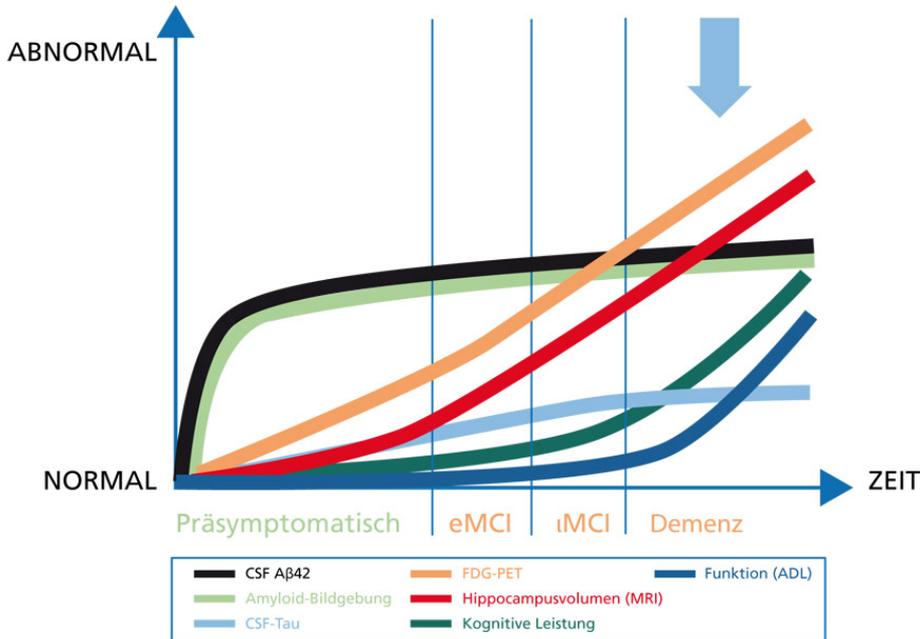
	Diagnose AD	Gedächtnisdefizite in spezifischen Tests	Positive Biomarker	Zusätzliche erforderliche Kriterien
Typische AD	Ja	Erforderlich	Erforderlich	Keine
Atypische AD	Ja	Nicht erforderlich	Erforderlich	Spezifische Klinik
Prodromale AD	Ja	Erforderlich	Erforderlich	Demenz liegt nicht vor
AD-Demenz	Ja	Erforderlich	Erforderlich	Demenz liegt vor
Mixed AD	Ja	Erforderlich	Erforderlich	Evidenz für weitere Demenzursachen
Präklinische AD • Asymptomatische „at risk for AD“ • Präsymptomatische AD	Nein Nein	Nicht vorhanden Nicht vorhanden	Erforderlich Nicht erforderlich	Keine AD-Symptome Keine AD-Symptome + monogene AD Mutation
Mild Cognitive Impairment (MCI)	Nein	Nicht erforderlich	Nicht erforderlich	Keine Symptome <i>oder</i> Keine AD-spezifischen Biomarker

[nach Dubois et al., 2010]

Zukunft der kausalen AD-Therapie – Beginn bereits im präsymptomatischen Stadium?

Aktueller Zeitpunkt des Therapiebeginns in den klinischen Studien

Wahrscheinlich sinnvoller Zeitpunkt des Beginns einer kausalen Therapie in künftigen Therapiestudien



[Grafiken aus Aisen et al., 2011]

Inhalt

1. Definition	Seite 06
2. Epidemiologie	10
3. Klassifikation	16
4. Pathophysiologie	22
5. Klinik: Anamnese und Befunde, Zusatzuntersuchungen	33
6. Diagnose und Differentialdiagnose	38
7. Therapie	61
8. Prognose	71
9. Ausblick	75
10. Referenzen	79

Referenzen/1

American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders (4th ed.). Washington, DC. 1994.

Aisen PS, Andrieu S, Sampaio C, Carrillo M, Khachaturian ZS, Dubois B, Feldman HH, Petersen RC, Siemers E, Doody RS, Hendrix SB, Grundman M, Schneider LS, Schindler RJ, Salmon E, Potter WZ, Thomas RG, Salmon D, Donohue M, Bednar MM, Touchon J, Vellas B. Report of the task force on designing clinical trials in early (predementia) AD. *Neurology*. 2011 Jan 18;76(3):280-6.

Albert MS, DeKosky ST, Dickson D, Dubois B, Feldman HH, Fox NC, Gamst A, Holtzman DM, Jagust WJ, Petersen RC, Snyder PJ, Carrillo MC, Thies B, Phelps CH. The diagnosis of mild cognitive impairment 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*. 2011 May;7(3):270-9.

Alzheimer's Disease & Frontotemporal Dementia Mutation Database: Homepage <http://www.molgen.ua.ac.be/admutations/>

Apostolova LG, Dutton RA, Dinov ID, Hayashi KM, Toga AW, Cummings JL, Thompson PM. Conversion of mild cognitive impairment to Alzheimer disease predicted by hippocampal atrophy maps. *Arch Neurol*. 2006 May;63(5):693-9.

Blennow K, Hampel H, Weiner M & Zetterberg H. Cerebrospinal fluid and plasma biomarkers in Alzheimer disease. *Nat Rev Neurol*. 2010 Mar;6(3):131-44.

Brookmeyer R, Corrada MM, Curriero FC, Kawas C. Survival following a diagnosis of Alzheimer's disease. *Arch Neurol*. 2002 Nov;59(11):1764-7.

Brunden KR, Trojanowski JQ, Lee VM. Advances in tau-focused drug discovery for Alzheimer's disease and related tauopathies. *Nat Rev Drug Discov*. 2009 Oct;8(10):783-93.

Cairns NJ, Bigio EH, Mackenzie IR, Neumann M, Lee VM, Hatanpaa KJ, White CL 3rd, Schneider JA, Grinberg LT, Halliday G, Duyckaerts C, Lowe JS, Holm IE, Tolnay M, Okamoto K, Yokoo H, Murayama S, Woulfe J, Munoz DG, Dickson DW, Ince PG, Trojanowski JQ, Mann DM; Consortium for Frontotemporal Lobar Degeneration. Neuropathologic diagnostic and nosologic criteria for frontotemporal lobar degeneration: consensus of the Consortium for Frontotemporal Lobar Degeneration. *Acta Neuropathol*. 2007 Jul;114(1):5-22.

Clarfield AM. The decreasing prevalence of reversible dementias: an updated meta-analysis. *Arch Intern Med*. 2003 Oct 13;163(18):2219-29.

Dahm R. Alzheimer's discovery. *Curr Biol*. 2006 Nov;16(21):R906-10.

Danek A, Diehl-Schmid J, Grimmer T, Laws SM, Neumann M, Perneczky R, Riemenschneider M, Kurz A, Förstl H. Frontotemporal Lobar Degeneration Part 1: Diagnosis and Treatment. *Fortschr Neurol Psychiatr* 2009; 77(3): 169-179

Referenzen/2

Dubois B, Feldman HH, Jacova C, Cummings JL, Dekosky ST, Barberger-Gateau P, Delacourte A, Frisoni G, Fox NC, Galasko D, Gauthier S, Hampel H, Jicha GA, Meguro K, O'Brien J, Pasquier F, Robert P, Rossor M, Salloway S, Sarazin M, de Souza LC, Stern Y, Visser PJ, Scheltens P. Revising the definition of Alzheimer's disease: a new lexikon. *Lancet Neurol*. 2010 Nov;9:1118-27.

Engler H, Forsberg A, Almkvist O, Blomquist G, Larsson E, Savitcheva I, Wall A, Ringheim A, Långström B, Nordberg A. Two-year follow-up of amyloid deposition in patients with Alzheimer's disease. *Brain*. 2006 Nov;129(Pt 11):2856-66.

Feldman HH, Woodward M. The staging and assessment of moderate to severe Alzheimer disease. *Neurology*. 2005 September 65(6) suppl 3 S10-S17.

Finder VH, Glockshuber R. Amyloid-beta aggregation. *Neurodegener Dis*. 2007;4(1):13-27.

Fodero-Tavoletti MT, Okamura N, Furumoto S, Mulligan RS, Connor AR, McLean CA, Cao D, Rigopoulos A, Cartwright GA, O'Keefe G, Gong S, Adlard PA, Barnham KJ, Rowe CC, Masters CL, Kudo Y, Cappai R, Yanai K, Villemagne VL. 18F-THK523: a novel in vivo tau imaging ligand for Alzheimer's disease. *Brain*. 2011 Apr;134(Pt 4):1089-100.

Forlenza OV, Diniz BS, Gattaz WF. Diagnosis and biomarkers of predementia in Alzheimer's disease. *BMC Med*. 2010 Dec 22;8:89.

Forsberg A, Engler H, Almkvist O, Blomquist G, Hagman G, Wall A, Ringheim A, Långström B, Nordberg A. PET imaging of amyloid deposition in patients with mild cognitive impairment. *Neurobiol Aging*. 2008 Oct;29(10):1456-65.

Frisoni GB, Lorenzi M, Caroli A, Kemppainen N, Nägren K, Rinne JO. In vivo mapping of amyloid toxicity in Alzheimer disease. *Neurology*. 2009 Apr 28;72(17):1504-11.

Ganguli M, Dodge HH, Shen C, Pandav RS, DeKosky ST. Alzheimer disease and mortality: a 15-year epidemiological study. *Arch Neurol*. 2005 May;62(5):779-84.

Gauthier S, Feldman H, Hecker J, Vellas B, Emir B, Subbiah P; Donepezil MSAD Study Investigators' Group. Functional, cognitive and behavioral effects of donepezil in patients with moderate Alzheimer's disease. *Curr Med Res Opin*. 2002;18(6):347-54.

Guerreiro R, Wojtas A, Bras J, Carrasquillo M, Rogava E, Majounie E, Cruchaga C, Sassi C, Kauwe JS, Younkin S, Hazrati L, Collinge J, Pocock J, Lashley T, Williams J, Lambert JC, Amouyel P, Goate A, Rademakers R, Morgan K, Powell J, St George-Hyslop P, Singleton A, Hardy J; the Alzheimer Genetic Analysis Group. TREM2 Variants in Alzheimer's Disease. *N Engl J Med*. 2012 Nov 14. Epub ahead of print. Hollingworth P, Harold D, Sims R, Gerrish A, Lambert JC, Carrasquillo MM, Abraham R, Hamshere ML, Pahwa JS, Moskvina V, Dowzell K, Jones N, Stretton A, Thomas C, Richards A, Ivanov D, Widdowson C,

Referenzen/3

Chapman J, Lovestone S, Powell J, Proitsi P, Lupton MK, Brayne C, Rubinsztein DC, Gill M, Lawlor B, Lynch A, Brown KS, Passmore PA, Craig D, McGuinness B, Todd S, Holmes C, Mann D, Smith AD, Beaumont H, Warden D, Wilcock G, Love S, Kehoe PG, Hooper NM, Vardy ER, Hardy J, Mead S, Fox NC, Rossor M, Collinge J, Maier W, Jessen F, R  ther E, Schürmann B, Heun R, K  lsch H, van den Bussche H, Heuser I, Kornhuber J, Wiltfang J, Dichgans M, Frölich L, Hampel H, Gallacher J, H  ll M, Rujescu D, Giegling I, Goate AM, Kauwe JS, Cruchaga C, Nowotny P, Morris JC, Mayo K, Sleegers K, Bettens K, Engelborghs S, De Deyn PP, Van Broeckhoven C, Livingston G, Bass NJ, Gurling H, McQuillin A, Gwilliam R, Deloukas P, Al-Chalabi A, Shaw CE, Tsolaki M, Singleton AB, Guerreiro R, Mühleisen TW, Nöthen MM, Moebus S, J  ckel KH, Klopp N, Wichmann HE, Pankratz VS, Sando SB, Aasly JO, Barcikowska M, Wszolek ZK, Dickson DW, Graff-Radford NR, Petersen RC; the Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative, van Duijn CM, Breteler MM, Ikram MA, Destefano AL, Fitzpatrick AL, Lopez O, Launer LJ, Seshadri S; CHARGE consortium, Berr C, Campion D, Epelbaum J, Dartigues JF, Tzourio C, Alperovitch A, Lathrop M; EAD11 consortium, Feulner TM, Friedrich P, Riehle C, Krawczak M, Schreiber S, Mayhaus M, Nicolhaus S, Wagenpfeil S, Steinberg S, Stefansson H, Stefansson K, Sn  dal J, Bj  rnsson S, Jonsson PV, Chouraki V, Genier-Boley B, Hiltunen M, Soininen H, Combarros O, Zelenika D, Delepine M, Bullido MJ, Pasquier F, Mateo I, Frank-Garcia A, Porcellini E, Hanon O,

Coto E, Alvarez V, Bosco P, Siciliano G, Mancuso M, Panza F, Solfrizzi V, Nacmias B, Sorbi S, Boss   P, Piccardi P, Arosio B, Annoni G, Seripa D, Pilotto A, Scarpini E, Galimberti D, Brice A, Hannequin D, Licastro F, Jones L, Holmans PA, Jonsson T, Riemenschneider M, Morgan K, Younkin SG, Owen MJ, O'Donovan M, Amouyel P, Williams J. Common variants at ABCA7, MS4A6A/MS4A4E, EPHA1, CD33 and CD2AP are associated with Alzheimer's disease. *Nat Genet.* 2011 Apr 3. [Epub ahead of print]

Holmes C, Boche D, Wilkinson D, Yadegarfar G, Hopkins V, Bayer A, Jones RW, Bullock R, Love S, Neal JW, Zotova E, Nicoll JA. Long-term effects of Abeta42 immunisation in Alzheimer's disease: follow-up of a randomised, placebo-controlled phase I trial. *Lancet.* 2008 Jul 19;372(9634):216-23.

Howard R, McShane R, Lindesay J, Ritchie C, Baldwin A, Barber R, Burns A, Denning T, Findlay D, Holmes C, Hughes A, Jacoby R, Jones R, Jones R, McKeith I, Macharouthu A, O'Brien J, Passmore P, Sheehan B, Juszcak E, Katona C, Hills R, Knapp M, Ballard C, Brown R, Banerjee S, Onions C, Griffin M, Adams J, Gray R, Johnson T, Bentham P, Phillips P. Donepezil and memantine for moderate-to-severe Alzheimer's disease. *N Engl J Med.* 2012 Mar 8;366(10):893-903.

Referenzen/4

Hughes CP, Berg L, Danziger WL, Coben LA, Martin RL. A new clinical scale for the staging of dementia. *Br J Psychiatry*. 1982 Jun;140:566-72.

Jahn T. Neuropsychologie der Demenz. In Lauterbacher S, Gauggel S, Hrsg. Neuropsychologie psychischer Störungen. Berlin: Springer. 2004. 301-338.

Jonsson T, Stefansson H, Ph D SS, Jonsdottir I, Jonsson PV, Snaedal J, Bjornsson S, Huttenlocher J, Levey AI, Lah JJ, Rujescu D, Hampel H, Giegling I, Andreassen OA, Engedal K, Ulstein I, Djurovic S, Ibrahim-Verbaas C, Hofman A, Ikram MA, van Duijn CM, Thorsteinsdottir U, Kong A, Stefansson K. Variant of TREM2 Associated with the Risk of Alzheimer's Disease. *N Engl J Med*. 2012 Nov 14. Epub ahead of print.

Katz S., Down, T.D., Cash, H.R. et al. Progress in the Development of the Index of ADL. *Gerontologist*. 1970 10:20-30.

Klunk WE, Engler H, Nordberg A, Wang Y, Blomqvist G, Holt DP, Bergström M, Savitcheva I, Huang GF, Estrada S, Ausén B, Debnath ML, Barletta J, Price JC, Sandell J, Lopresti BJ, Wall A, Koivisto P, Antoni G, Mathis CA, Långström B. Imaging brain amyloid in Alzheimer's disease with Pittsburgh Compound-B. *Ann Neurol*. 2004 Mar;55(3):306-19.

Koedam EL, Lehmann M, van der Flier WM, Scheltens P, Pijnenburg YA, Fox N, Barkhof F, Wattjes MP. Visual assessment of posterior atrophy development of a MRI rating scale. *Eur Radiol*. 2011 Dec;21(12):2618-25.

Larson EB, Shadlen MF, Wang L, McCormick WC, Bowen JD, Teri L, Kukull WA. Survival after initial diagnosis of Alzheimer disease. *Ann Intern Med*. 2004 Apr 6;140(7):501-9.

Lawton, M.P., & Brody, E.M. Assessment of older people: Self-maintaining and instrumental activities of daily living. *The Gerontologist*. 1969 9(3), 179-186.

Lukas A, Nikolaus T. Driving ability and dementia. *Z Gerontol Geriatr*. 2009 Jun;42(3):205-11.

Mackenzie IR, Neumann M, Bigio EH, Cairns NJ, Alafuzoff I, Kril J, Kovacs GG, Ghetti B, Halliday G, Holm IE, Ince PG, Kamphorst W, Revesz T, Rozemuller AJ, Kumar-Singh S, Akiyama H, Baborie A, Spina S, Dickson DW, Trojanowski JQ, Mann DM. Nomenclature and nosology for neuropathologic subtypes of frontotemporal lobar degeneration: an update. *Acta Neuropathol*. 2010 Jan;119(1):1-4.

Mangialasche F, Solomon A, Winblad B, Mecocci P, Kivipelto M. Alzheimer's disease: clinical trials and drug development. *Lancet Neurol*. 2010 Jul;9(7):702-16.

Mega MS, Cummings JL, Fiorello T, Gornbein J. The spectrum of behavioral changes in Alzheimer's disease. *Neurology*. 1996 Jan;46(1):130-5.

Referenzen/5

McKhann GM, Knopman DS, Chertkow H, Hyman BT, Jack CR Jr, Kawas CH, Klunk WE, Koroshetz WJ, Manly JJ, Mayeux R, Mohs RC, Morris JC, Rossor MN, Scheltens P, Carrillo MC, Thies B, Weintraub S, Phelps CH. 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*. 2011 May;7(3):263-9.

McKeith IG, Dickson DW, Lowe J, Emre M, O'Brien JT, Feldman H, Cummings J, Duda JE, Lippa C, Perry EK, Aarsland D, Arai H, Ballard CG, Boeve B, Burn DJ, Costa D, Del Ser T, Dubois B, Galasko D, Gauthier S, Goetz CG, Gomez-Tortosa E, Halliday G, Hansen LA, Hardy J, Iwatsubo T, Kalaria RN, Kaufer D, Kenny RA, Korczyn A, Kosaka K, Lee VM, Lees A, Litvan I, Londos E, Lopez OL, Minoshima S, Mizuno Y, Molina JA, Mukaetova-Ladinska EB, Pasquier F, Perry RH, Schulz JB, Trojanowski JQ, Yamada M; Consortium on DLB. Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies: third report of the DLB Consortium. *Neurology*. 2005 Dec 27;65(12):1863-72.

McKeith I, Mintzer J, Aarsland D, Burn D, Chiu H, Cohen-Mansfield J, Dickson D, Dubois B, Duda JE, Feldman H, Gauthier S, Halliday G, Lawlor B, Lippa C, Lopez OL, Carlos Machado J, O'Brien J, Playfer J, Reid W; International Psychogeriatric Association Expert Meeting on DLB. Dementia with Lewy bodies. *Lancet Neurol*. 2004 Jan;3(1):19-28.

McKhann G, Drachman D, Folstein M, Katzman R, Price D, Stadlan EM: Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease. *Neurology* 1984; 34:939-44.

Mitchell SL, Teno JM, Kiely DK, Shaffer ML, Jones RN, Prigerson HG, Volicer L, Givens JL, Hamel MB. The clinical course of advanced dementia. *N Engl J Med*. 2009 Oct 15;361(16):1529-38.

Morris JC, Heyman A, Mohs RC, Hughes JP, van Belle G, Fillenbaum G, Mellits ED, Clark C. The Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease (CERAD). Part I. Clinical and neuropsychological assessment of Alzheimer's disease. *Neurology*. 1989 Sep;39(9):1159-65.

Müller U, Winter P, Graeber MB. A presenilin 1 mutation in the first case of Alzheimer's disease. *Lancet Neurol*. 2012 Dec 13. Epub ahead of print.

Naj AC, Jun G, Beecham GW, Wang LS, Vardarajan BN, Buross J, Gallins PJ, Buxbaum JD, Jarvik GP, Crane PK, Larson EB, Bird TD, Boeve BF, Graff-Radford NR, De Jager PL, Evans D, Schneider JA, Carrasquillo MM, Ertekin-Taner N, Younkin SG, Cruchaga C, Kauwe JS, Nowotny P, Kramer P, Hardy J, Huentelman MJ, Myers AJ, Barmada MM, Demirci FY, Baldwin CT, Green RC, Rogava E, George-Hyslop PS,

Referenzen/6

Arnold SE, Barber R, Beach T, Bigio EH, Bowen JD, Boxer A, Burke JR, Cairns NJ, Carlson CS, Carney RM, Carroll SL, Chui HC, Clark DG, Corneveaux J, Cotman CW, Cummings JL, Decarli C, Dekosky ST, Diaz-Arrastia R, Dick M, Dickson DW, Ellis WG, Faber KM, Fallon KB, Farlow MR, Ferris S, Frosch MP, Galasko DR, Ganguli M, Gearing M, Geschwind DH, Ghetti B, Gilbert JR, Gilman S, Giordani B, Glass JD, Growdon JH, Hamilton RL, Harrell LE, Head E, Honig LS, Hulette CM, Hyman BT, Jicha GA, Jin LW, Johnson N, Karlawish J, Karydas A, Kaye JA, Kim R, Koo EH, Kowall NW, Lah JJ, Levey AI, Lieberman AP, Lopez OL, Mack WJ, Marson DC, Martiniuk F, Mash DC, Masliah E, McCormick WC, McCurry SM, McDavid AN, McKee AC, Mesulam M, Miller BL, Miller CA, Miller JW, Parisi JE, Perl DP, Peskind E, Petersen RC, Poon WW, Quinn JF, Rajbhandary RA, Raskind M, Reisberg B, Ringman JM, Roberson ED, Rosenberg RN, Sano M, Schneider LS, Seeley W, Shelanski ML, Slifer MA, Smith CD, Sonnen JA, Spina S, Stern RA, Tanzi RE, Trojanowski JQ, Troncoso JC, Van Deerlin VM, Vinters HV, Vonsattel JP, Weintraub S, Welsh-Bohmer KA, Williamson J, Woltjer RL, Cantwell LB, Dombroski BA, Beekly D, Lunetta KL, Martin ER, Kamboh MI, Saykin AJ, Reiman EM, Bennett DA, Morris JC, Montine TJ, Goate AM, Blacker D, Tsuang DW, Hakonarson H, Kukull WA, Foroud TM, Haines JL, Mayeux R, Pericak-Vance MA, Farrer LA, Schellenberg GD. Common variants at MS4A4/MS4A6E, CD2AP, CD33 and EPHA1 are associated with late-onset Alzheimer's disease. *Nat Genet.* 2011 Apr 3. [Epub ahead of print].

National Collaborating Centre for Mental Health (commissioned by the Social Care Institute for Excellence and the National Institute for Health and Clinical Experience): Dementia. A NICE-SCIE Guideline on supporting people with dementia and their carers in health and social care. National clinical practice guideline, number 42. London, The British Psychological Society and Gaskell 2007.

National Institute for Health and Clinical Excellence Dementia A NICE-SCIE Guideline on supporting people with dementia and their carers in health and social care. Vol National Clinical Practice Guideline. 2007 Number 42. Great Britain: Alden Press.

Neary D, Snowden JS, Gustafson L, Passant U, Stuss D, Black S, Freedman M, Kertesz A, Robert PH, Albert M, Boone K, Miller BL, Cummings J, Benson DF. Frontotemporal lobar degeneration: a consensus on clinical diagnostic criteria. *Neurology.* 1998 Dec;51(6):1546-54.

Nelson PT, Braak H, Markesbery WR. Neuropathology and cognitive impairment in Alzheimer's disease: a complex but coherent relationship. *J Neuropathol Exp Neurol.* 2009 Jan;68(1):1-14.

Referenzen/7

Ng S, Villemagne VL, Berlangieri S, Lee ST, Cherk M, Gong SJ, Ackermann U, Saunders T, Tochon-Danguy H, Jones G, Smith C, O'Keefe G, Masters CL, Rowe CC. Visual assessment versus quantitative assessment of 11C-PIB PET and 18F-FDG PET for detection of Alzheimer's disease. *J Nucl Med.* 2007 Apr;48(4):547-52.

Petersen RC, Smith GE, Waring SC, Ivnik RJ, Tangalos EG, Kokmen E. Mild cognitive impairment: clinical presentation and outcome. *Arch Neurol.* 1999 Mar;56:303-8.

Petersen RC. Mild cognitive impairment as a diagnostic entity. *J Intern Med.* 2004 Sep;256(3):183-94.

Petersen RC, Roberts RO, Knopman DS, Boeve BF, Geda YE, Ivnik RJ, Smith GE, Jack CR Jr. Mild cognitive impairment: ten years later. *Arch Neurol.* 2009 Dec;66(12):1447-55. Review.

Price JC, Klunk WE, Lopresti BJ, Lu X, Hoge JA, Ziolkowski SK, Holt DP, Meltzer CC, DeKosky ST, Mathis CA. Kinetic modeling of amyloid binding in humans using PET imaging and Pittsburgh Compound-B. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2005 Nov;25(11):1528-47.

Reitz C, Brayne C, Mayeux R; Medscape. Epidemiology of Alzheimer disease. *Nat Rev Neurol.* 2011 Mar;7(3):137-52.

Román GC, Tatemichi TK, Erkinjuntti T, Cummings JL, Masdeu JC, Garcia JH, Amaducci L, Orgogozo JM, Brun A, Hofman A, et al. Vascular dementia: diagnostic criteria for research studies. Report of the NINDS-AIREN International Workshop. *Neurology.* 1993 Feb;43(2):250-60.

Scheltens P, Launer LJ, Barkhof F, Weinstein HC, van Gool WA. Visual assessment of medial temporal lobe atrophy on magnetic resonance imaging: interobserver reliability. *J Neurol.* 1995 Sep;242(9):557-60.

Schweizerischen Alzheimervereinigung. Homepage <http://www.alz.ch/>. Dokumente http://www.alz.ch/d/pdf/schweiz_2008_d.pdf und http://www.alz.ch/d/pdf/demenzkosten_d.pdf

S3-Leitlinie „Demenzen“ (Langversion vom 23.11.2009) der Deutschen Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde (DGPPN) sowie der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN):

Homepage <http://www.dggpp.de/documents/s3-leitlinie-demenz-kf.pdf>

Sieben A, Van Langenhove T, Engelborghs S, Martin JJ, Boon P, Cras P, De Deyn PP, Santens P, Van Broeckhoven C, Cruts M. The genetics and neuropathology of frontotemporal lobar degeneration. *Acta Neuropathol.* 2012 Sep;124(3):353-72.

Sink KM, Holden KF, Yaffe K. Pharmacological treatment of neuropsychiatric symptoms of dementia: a review of the evidence. *JAMA.* 2005 Feb 2;293(5):596-608.

Silverman DH, Small GW, Phelps ME. Clinical Value of Neuroimaging in the Diagnosis of Dementia. Sensitivity and Specificity of Regional Cerebral Metabolic and Other Parameters for Early Identification of Alzheimer's Disease. *Clin Positron Imaging.* 1999 May;2(3):119-130.

Referenzen/8

- Silverman DH, Small GW, Chang CY, Lu CS, Kung De Aburto MA, Chen W, Czernin J, Rapoport SI, Pietrini P, Alexander GE, Schapiro MB, Jagust WJ, Hoffman JM, Welsh-Bohmer KA, Alavi A, Clark CM, Salmon E, de Leon MJ, Mielke R, Cummings JL, Kowell AP, Gambhir SS, Hoh CK, Phelps ME. Positron emission tomography in evaluation of dementia: Regional brain metabolism and long-term outcome. *JAMA*. 2001 Nov 7;286(17):2120-7.
- Sleegers K, Lambert JC, Bertram L, Cruts M, Amouyel P, Van Broeckhoven C. The pursuit of susceptibility genes for Alzheimer's disease: progress and prospects. *Trends Genet*. 2010 Feb;26(2):84-93.
- Sperling RA, Aisen PS, Beckett LA, Bennett DA, Craft S, Fagan AM, Iwatsubo T, Jack CR Jr, Kaye J, Montine TJ, Park DC, Reiman EM, Rowe CC, Siemers E, Stern Y, Yaffe K, Carrillo MC, Thies B, Morrison-Bogorad M, Wagster MV, Phelps CH. Toward defining the preclinical stages of Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*. 2011 May;7(3):280-92.
- Thal DR, Del Tredici K, Braak H. Neurodegeneration in normal brain aging and disease *Sci Aging Knowledge Environ*. 2004 Jun 9;2004(23):pe26.
- Thal DR, Braak H. Post-mortem diagnosis of Alzheimer's disease *Pathologie*. 2005 May;26(3):201-13.
- Thathiah A, De Strooper B. The role of G protein-coupled receptors in the pathology of Alzheimer's disease. *Nat Rev Neurosci*. 2011 Feb;12(2):73-87.
- Van der Flier WM, Scheltens P: Epidemiology and risk factors of dementia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2005 Dec;76 Suppl 5:v2-7.
- van Es MA, van den Berg LH. Alzheimer's disease beyond APOE. *Nat Genet*. 2009 Oct;41(10):1047-8.
- van Straaten EC, Scheltens P, Barkhof F. MRI and CT in the diagnosis of vascular dementia. *J Neurol Sci*. 2004 Nov 15;226(1-2):9-12.
- Vitali P, Migliaccio R, Agosta F, Rosen HJ, Geschwind MD. Neuroimaging in dementia. *Semin Neurol*. 2008 Sep;28(4):467-83.
- Winblad B, Palmer K, Kivipelto M, Jelic V, Fratiglioni L, Wahlund LO, Nordberg A, Bäckman L, Albert M, Almkvist O, Arai H, Basun H, Blennow K, de Leon M, DeCarli C, Erkinjuntti T, Giacobini E, Graff C, Hardy J, Jack C, Jorm A, Ritchie K, van Duijn C, Visser P, Petersen RC. Mild cognitive impairment – beyond controversies, towards a consensus: report of the International Working Group on Mild Cognitive Impairment. *J Intern Med*. 2004 Sep;256(3):240-6.
- Wolf SA. Neuropsychological differential diagnosis of degenerative dementias. *Fortschr Neurol Psychiatr*. 2009 Jul;77(7):376-88.
- World Health Organization. ICD-10, Chapter V (F), Mental and behavioural disorders. Clinical descriptions and diagnostic guidelines. Geneva: WHO; 1992.
- Ziegler U, Dobelhammer G: Prevalence and incidence of Dementia in Germany – a study based on data from the public sick funds in 2002. *Gesundheitswesen* 2009; 71:281-290.