



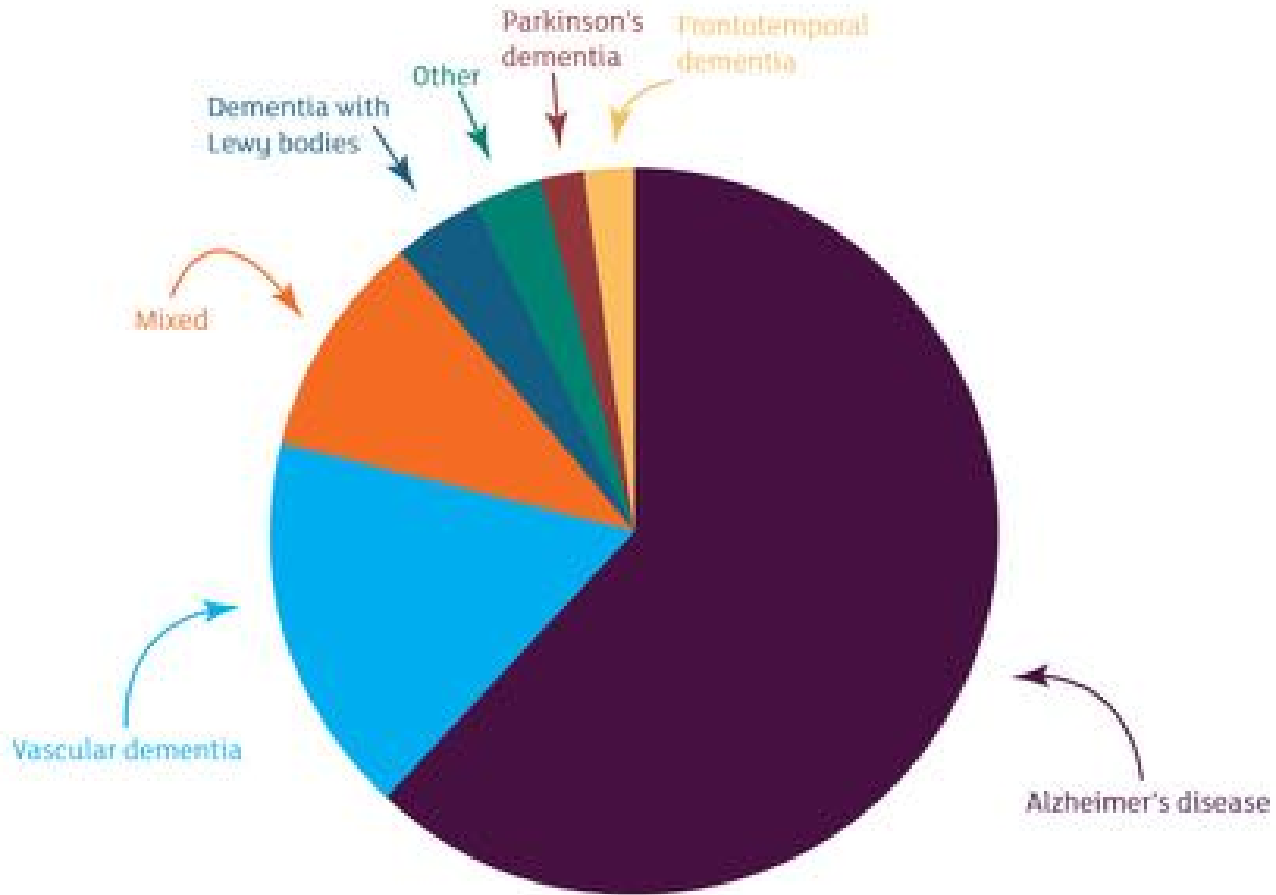
UNIKLINIK
KÖLN

Demenz in prodromalen Stadien: Wie sicher und wie aufwendig ist die Diagnostik?

Frank Jessen

Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Uniklinik Köln
Deutsches Zentrum für neurodegenerative Erkrankungen
(DZNE)

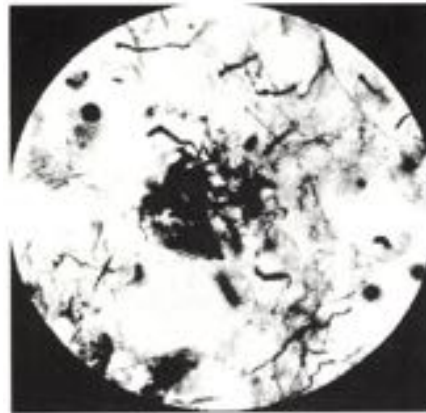
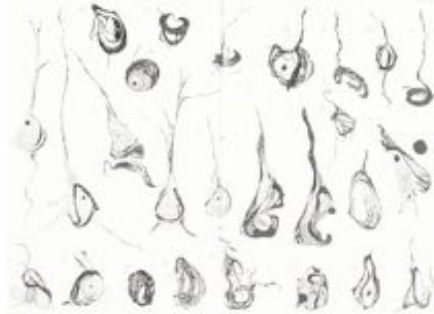
Causes of dementia



Die Alzheimer-Krankheit



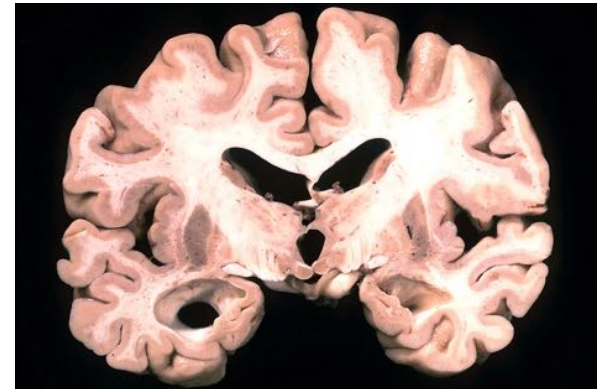
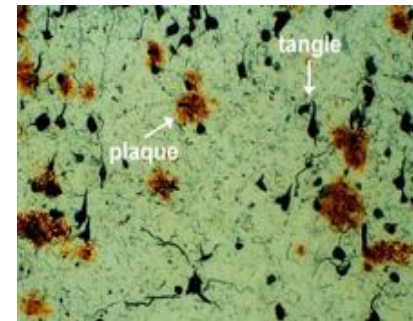
Auguste Deter
1850-1906



Alois Alzheimer
1864-1915

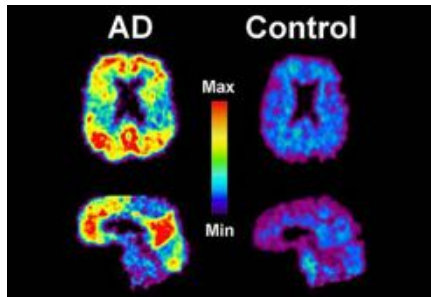
Alzheimer A. Über eine eigenartige Erkrankung der Hirnrinde.
Allgemeine Zeitschrift für Psychiatrie und Psychisch-Gerichtliche Medizin
1907;64:146-8.

Pathologie der Alzheimer Krankheit

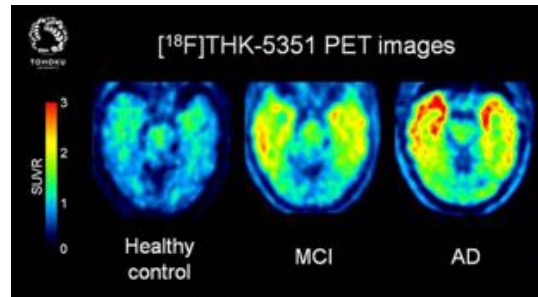


<http://www.advancedpsy.com>,
www.archiv.ethlife.ethz.ch

Biomarker für die Alzheimer Krankheit



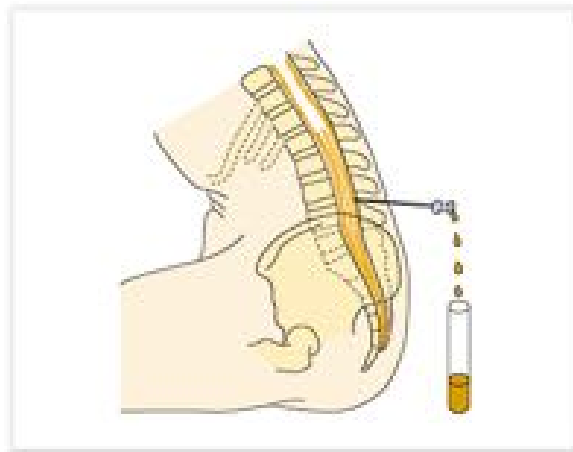
Amyloid-PET



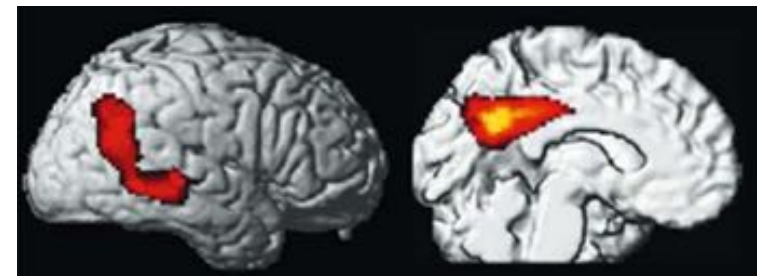
Tau -PET



MRT



A β 1-42 im Liquor ↓
Tau / pTau im Liquor ↑



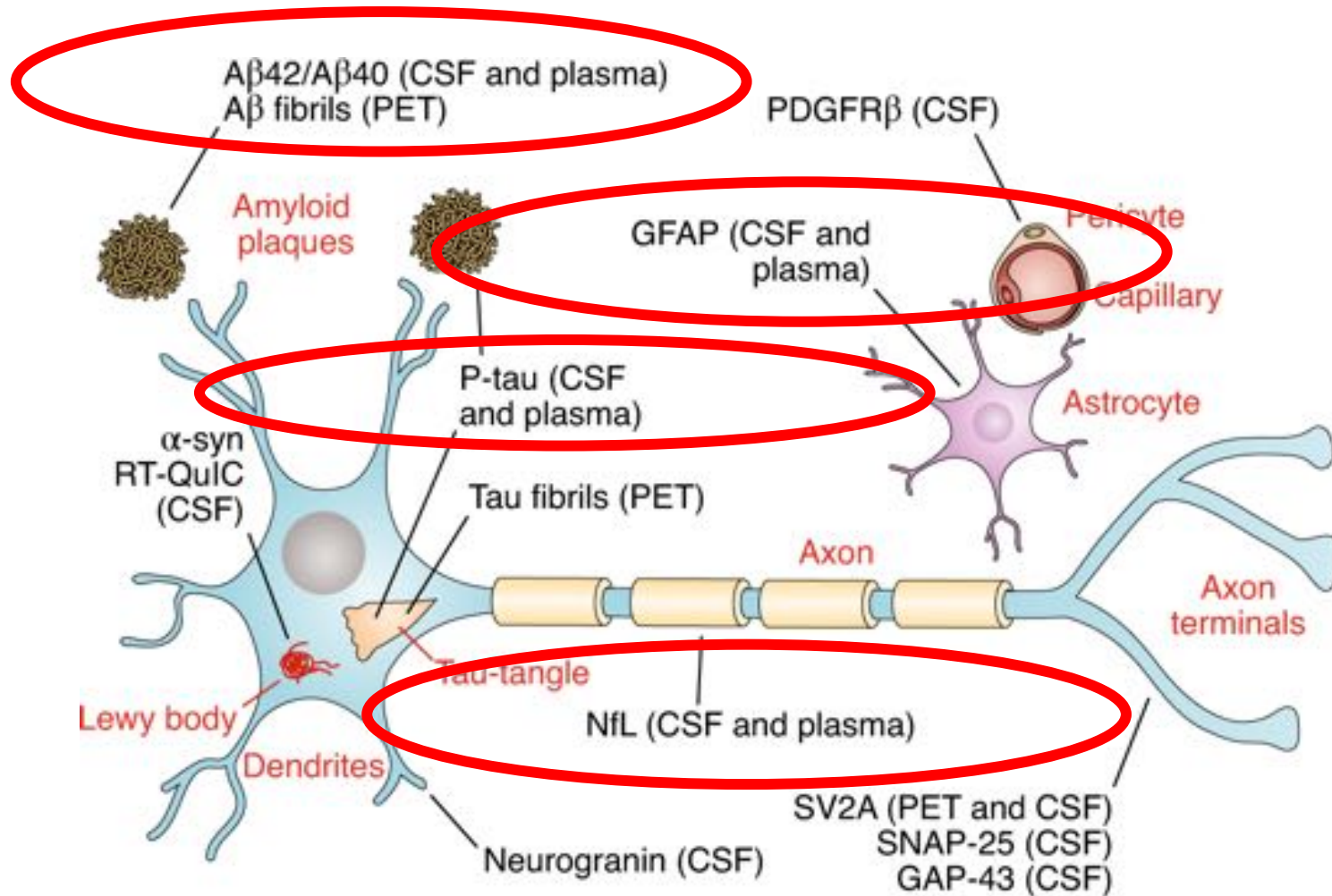
Glukose-PET (FDG)

Klunk et al., 2004
Maruyama et al. 2013
Mosoni et al. 2007

Einteilung der Biomarker (ATN)

Amyloid-Marker	Tau-Marker	Marker neuronaler Schädigung
Liquor A β 42	Liquor pTau	Liquor Tau
Liquor A β 42/A β 40	Tau-PET	Hippokampus Atrophie
Amyloid-PET		Hypometabolismus im FDG-PET

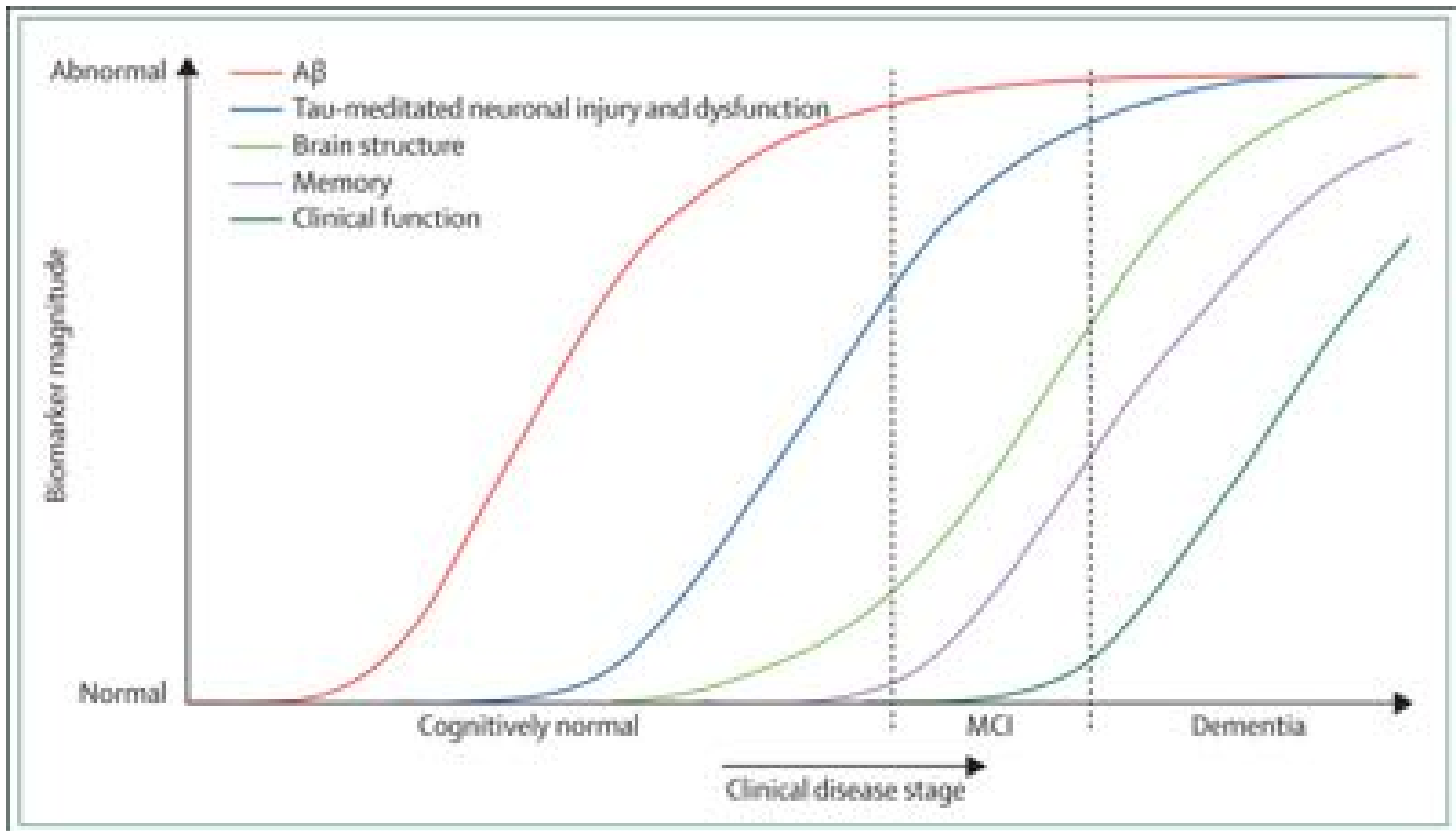
Biomarker für die Alzheimer Krankheit



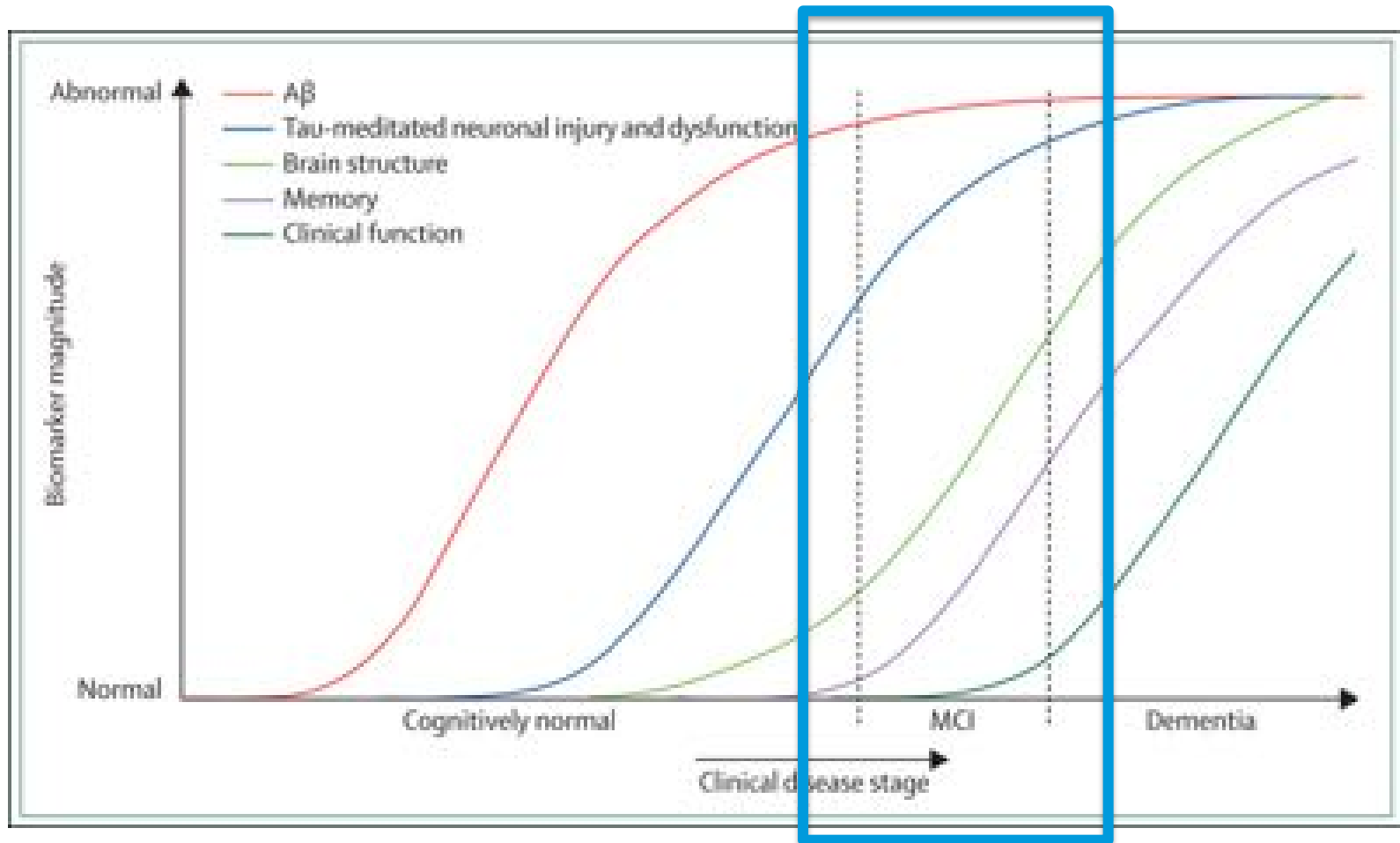
Zukünftige Ergänzung des ATN-Systems um Plasmabiomarker und Liquor-NFL

Amyloid-Marker	Tau-Marker	Marker neuronaler Schädigung
Liquor A β 42	Liquor pTau (181)	Liquor Tau, NFL
Liquor A β 42/A β 40	Tau-PET	Hippokampus Atrophie
Amyloid-PET		Hypometabolismus im FDG-PET
Plasma Aβ42/Aβ40	Plasma pTau (181, 217, 231)	Plasma NFL

Chronologie der Biomarker-Veränderungen und der klinischen Symptome bei der Alzheimer Krankheit



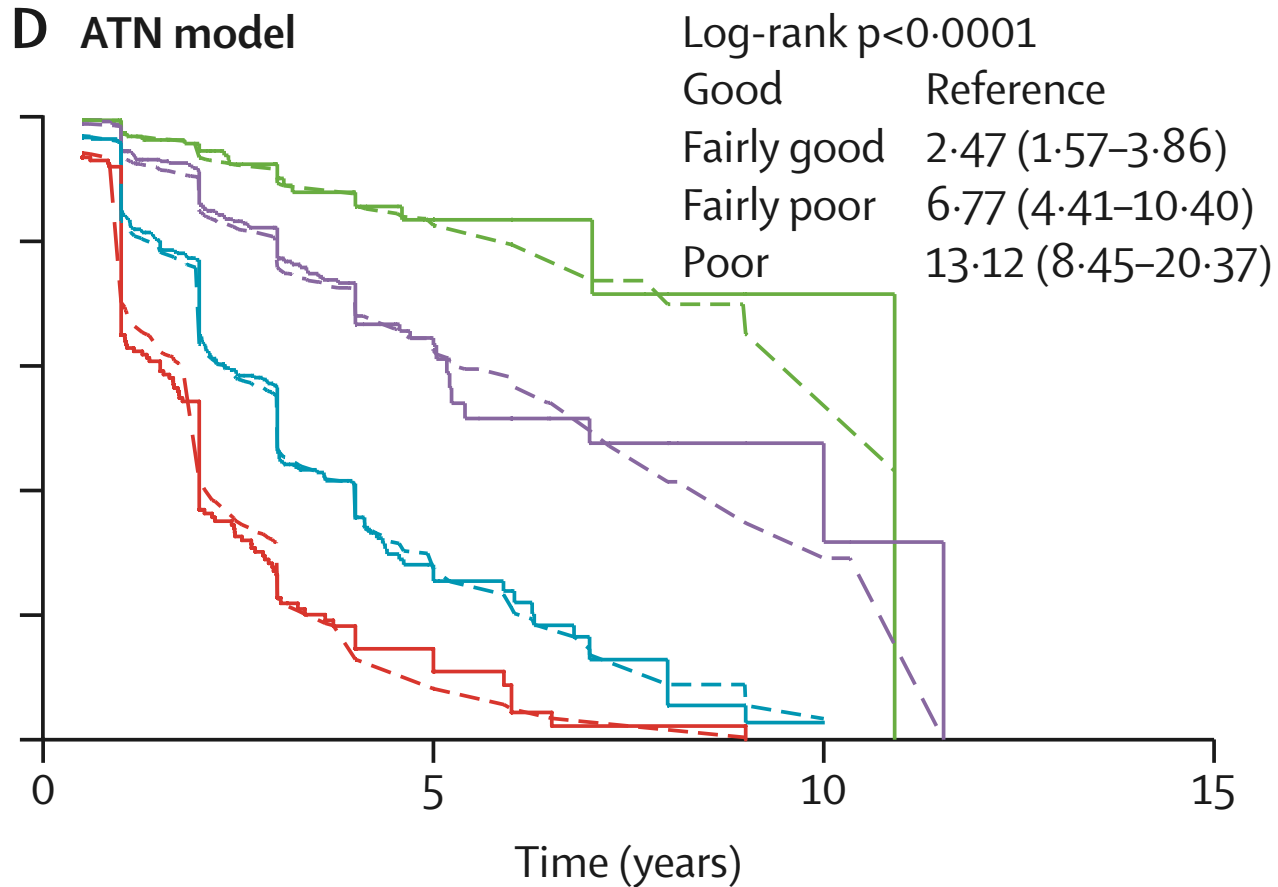
Chronologie der Biomarker-Veränderungen und der klinischen Symptome bei der Alzheimer Krankheit



Leichte kognitive Störung (mild cognitive impairment, MCI)

- Von der betroffenen Person oder einem Beobachter berichtete kognitive Leistungsverschlechterung im Vergleich zu einem vorherigen Zustand.
- Kognitives Leistungsdefizit objektiv nachweisbar.
- Aktivitäten des täglichen Lebens selbstständig möglich, leichte funktionelle Auswirkungen auf die komplexeren Aktivitäten des täglichen Lebens können vorkommen.

Vorhersage der Demenz bei MCI durch Alzheimer-Biomarker



International Working Group (IWG): Kriterien der Alzheimer Krankheit

Panel 1: Glossary of terms

Alzheimer's dementia

Refers to the phase of Alzheimer's disease in which cognitive symptoms are sufficiently severe to interfere with social functioning and instrumental activities of daily living.

Alzheimer's disease

A clinical-biological entity defined by a specific clinical phenotype associated with in-vivo evidence of Alzheimer's pathology.

Alzheimer's pathology

Can be assessed and defined in vivo by biomarkers of amyloid β pathology (low CSF A β 42 or increased CSF A β 40–A β 42 ratio; increased tracer retention in amyloid PET) and biomarkers of tau pathology (increased phosphorylated tau in CSF; increased tracer retention in tau PET).

Asymptomatic at risk

Cognitively unimpaired individuals who have in-vivo evidence of Alzheimer's disease pathology. Some individuals can remain stable over a long period of time, whereas others will progress.

Kernpunkte:

- *Die Alzheimer Krankheit kann auch vor einer Demenz diagnostiziert werden bei typischen Symptomen (z.B. Gedächtnisstörung von hippocampalen Typ) und dem Biomarkernachweis von Amyloid- und Taupathologie (klinisch-pathologische Definition)*
- *Asymptomatische Personen sind „at-risk“*

ICD-11

Kapitel 8: Krankheiten des Nervensystems

8A20: Alzheimer Krankheit

Kapitel 6: Psychische Störungen

6D80: Demenz durch Alzheimer-Krankheit (klinische Definition)

6D71: Leichte neurokognitive Störung (klinische Definition)

Für beide ist die Zusatzkodierung 8A20 (Alzheimer Krankheit) möglich

Mini-Mental-Status-Test

Der MMST ist nicht sensitiv genug, um eine leichte kognitive Störung sicher zu erkennen.

MINI MENTAL STATE EXAMINATION

Name: _____
Patient ID: _____ Date of evaluation: _____

Orientation	score	max		
1. What is the				
year	___	1		
season	___	1		
date	___	1		
day	___	1		
month	___	1		
2. Where are we				
state	___	1		
country	___	1		
town	___	1		
hospital	___	1		
floor	___	1		

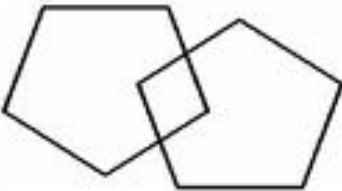
Registration
3. Name 3 objects (key, table, coin). 1 second to say each. Then ask the patient all 3 after you have said them. Give 1 point for each correct answer. Then repeat them until he learns all 3.
score max
 ___ 3

Attention and calculation
4. Serial 7's. Ask the patient: "What is 100-7. Upon reply 'X'. Ask: "What is X-7. 1 point for each correct. Stop after 5 answers. Alternatively spell 'world' backwards.
score max
 ___ 5

Recall
5. Ask for the 3 objects repeated above. 1 point for each correct.
score max
 ___ 3

Total score: _____ of max 30.

Language	score	max
6. Show the patient a watch. Ask what it is. Repeat for pencil		
	___	2
7. Repeat the following: "No ifs, ands or buts"		
	___	1
8. Follow a 3-stage command: "Take a paper in your right hand, fold it in half, and put it on the floor"		
	___	3
9. Read and obey the following		
CLOSE YOUR EYES		
	___	1
10. Write a sentence:		
	___	1
11. Copy this drawing		
	___	1



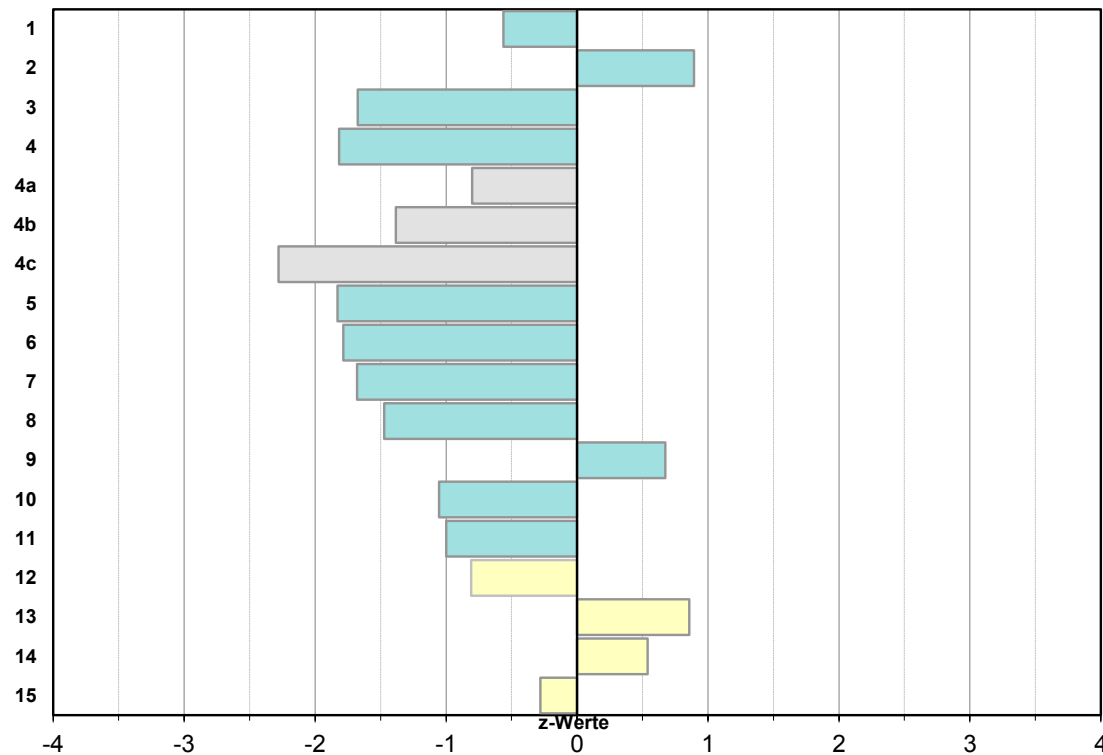
Kognitiver Kurztest: MOCA

Ein MOCA Wert von <26 Punkten weist auf eine kognitive Störung hin

NAME : _____
 Ausbildung : _____
 Geschlecht : _____
 Geburtsdatum : _____
 DATUM : _____

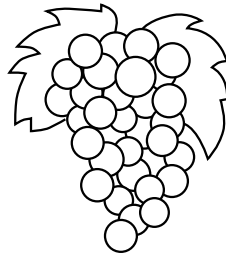
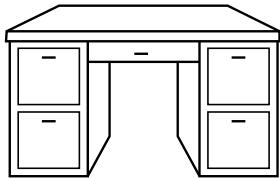
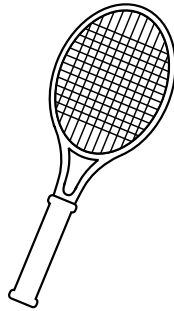
VISUOSPATIAL / EXEKUTIV							PUNKTE
		Würfel nachzeichnen				Eine Uhr zeichnen (Zehn nach elf) (3 Punkte)	<input type="text"/> /5
BENENNEN							
						<input type="text"/> /3	
GEDÄCHTNIS							
Wörter vorlesen, wiederholen lassen. 2 Durchgänge. Nach 5 Minuten überprüfen (u.a.)		GESICHT	SAMT	KIRCHE	TULPE	ROT	Keine Punkte
		1. Versuch					
		2. Versuch					
AUFMERSAMKEIT							
Zahlenliste vorlesen (1 Zahl / Sek.)		In der vorgegebenen Reihenfolge wiederholen [] 2 1 8 5 4 Rückwärts wiederholen [] 7 4 2					<input type="text"/> /2
Buchstabenliste vorlesen (1 Buchst./Sek.), Patient soll bei jedem Buchstaben „A“ mit der Hand klöpfen. Keine Punkte bei 2 oder mehr Fehlern		[] P B A C M N A A J K L B A F A K D E A A A J A M O F A A B					<input type="text"/> /1
Fortlaufendes Abzählen von 7, mit 100 anfangen [] 99		[] 86	[] 79	[] 72	[] 65	<input type="text"/> /3	
SPRACHE							
Wiederholen: „Ich weiß lediglich, das Haus heute an der Reihe ist zu helfen.“ „Die Katze versteckte sich immer unter der Couch, wenn die Hunde im Zimmer waren.“							<input type="text"/> /2
Möglichst viele Wörter in einer Minute benennen, die mit dem Buchstaben F beginnen		<input type="text"/> (N ≥ 11 Wörter)					<input type="text"/> /1
ABSTRAKTION							
Gemeinsamkeit von z.B. Banane und Apfelsine = Frucht		<input type="text"/> Eisenbahn - Fahrrad		<input type="text"/> Uhr - Linsen			<input type="text"/> /2
ERINNERUNG							
Worte erinnern (siehe Hinweis)		GESICHT	SAMT	KIRCHE	TULPE	ROT	Punkte nur bei richtigen Hinweis CHNE Hinweis
Hinweis zu Kategorie: Mehrfachnennung							
Optional							
ORIENTIERUNG							
<input type="text"/> Datum		[] Monat	[] Jahr	[] Wochentag	[] Ort	[] Stadt	<input type="text"/> /6
© 2 Neuroline HD, Version 1, Nov. 2004 Deutsche Übersetzung: MPH Barthow, MG Dager		Normal < 26 / 30			TOTAL <input type="text"/> /30 = 1 Punkt wenn < 12 Jahre Ausbildung		
www.mocatest.org		Untersucher: _____					

Neuropsychologisches Profil (CERAD)



Variablen	Wert	Max.	z-Wert
1 Semantische Flüssigkeit (Tiere)	19	-	-0,6
2 Boston Naming Test	15	15	0,9
3 Mini-Mental Status	27	30	-1,7
4 Wortliste Lernen Total	14	30	-1,8
4a Wortliste Lernen Durchgang 1	4	10	-0,8
4b Wortliste Lernen Durchgang 2	5	10	-1,4
4c Wortliste Lernen Durchgang 3	5	10	-2,3
5 Wortliste Abrufen	3	10	-1,8
6 Wortliste - Intrusionen	3	-	-1,8
7 Savings Wortliste (%)	60%	-	-1,7
8 Diskriminabilität (%)	90%	100%	-1,5
9 Figuren Abzeichnen	11	11	0,7
10 Figuren Abrufen	8	11	-1,1
11 Savings Figuren (%)	73%	-	-1,0
12 Phonematische Flüssigkeit (S-Wörter)	9	-	-0,8
13 Trail Making Test, Part A	34	180	0,9
14 Trail Making Test, Part B	86	300	0,5
15 Trail Making Test, B/A	2,5	-	-0,3

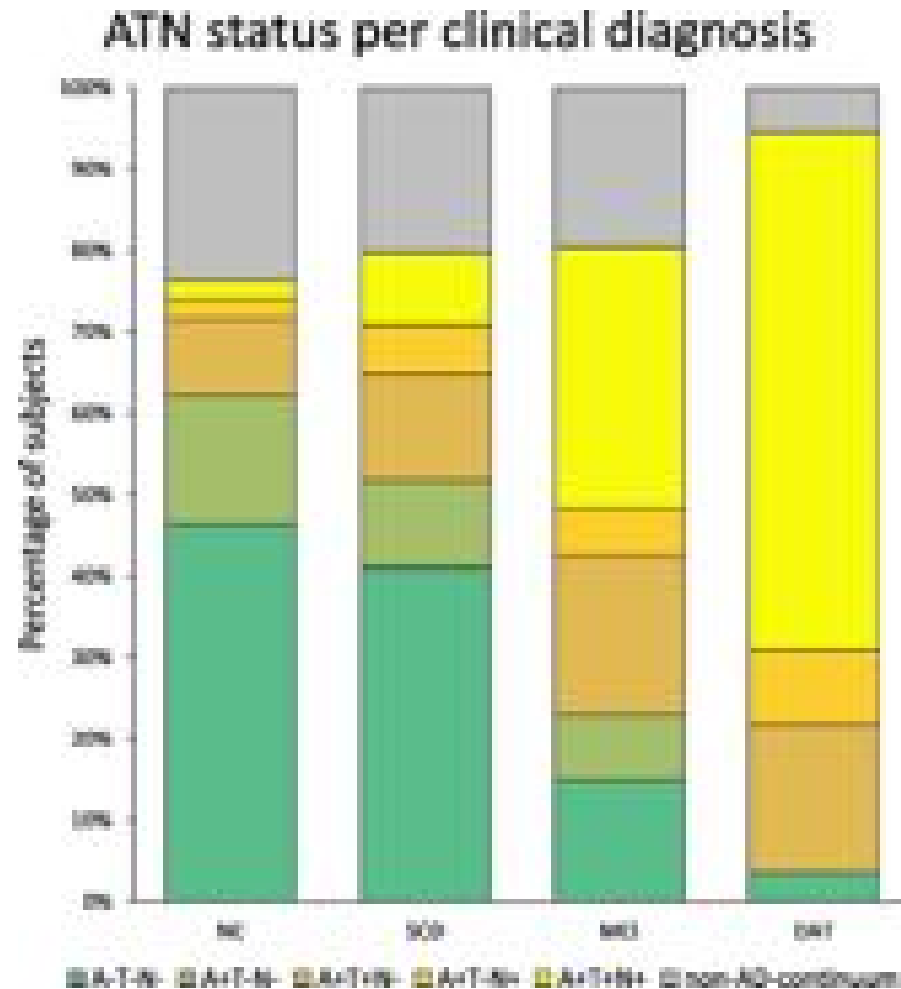
Free and Cued Selective Reminding Test (FCSRT)



***Freier Abruf von gelernten
Bilder und Abruf von Bildern
mit Erinnerung der
Bildkategorie (cue)***

- Ein Defizit im freien Abruf und im Abruf mit cue weist auf eine hippokampale Einspeicherungsstörung hin.

ATN Classification in DELCODE



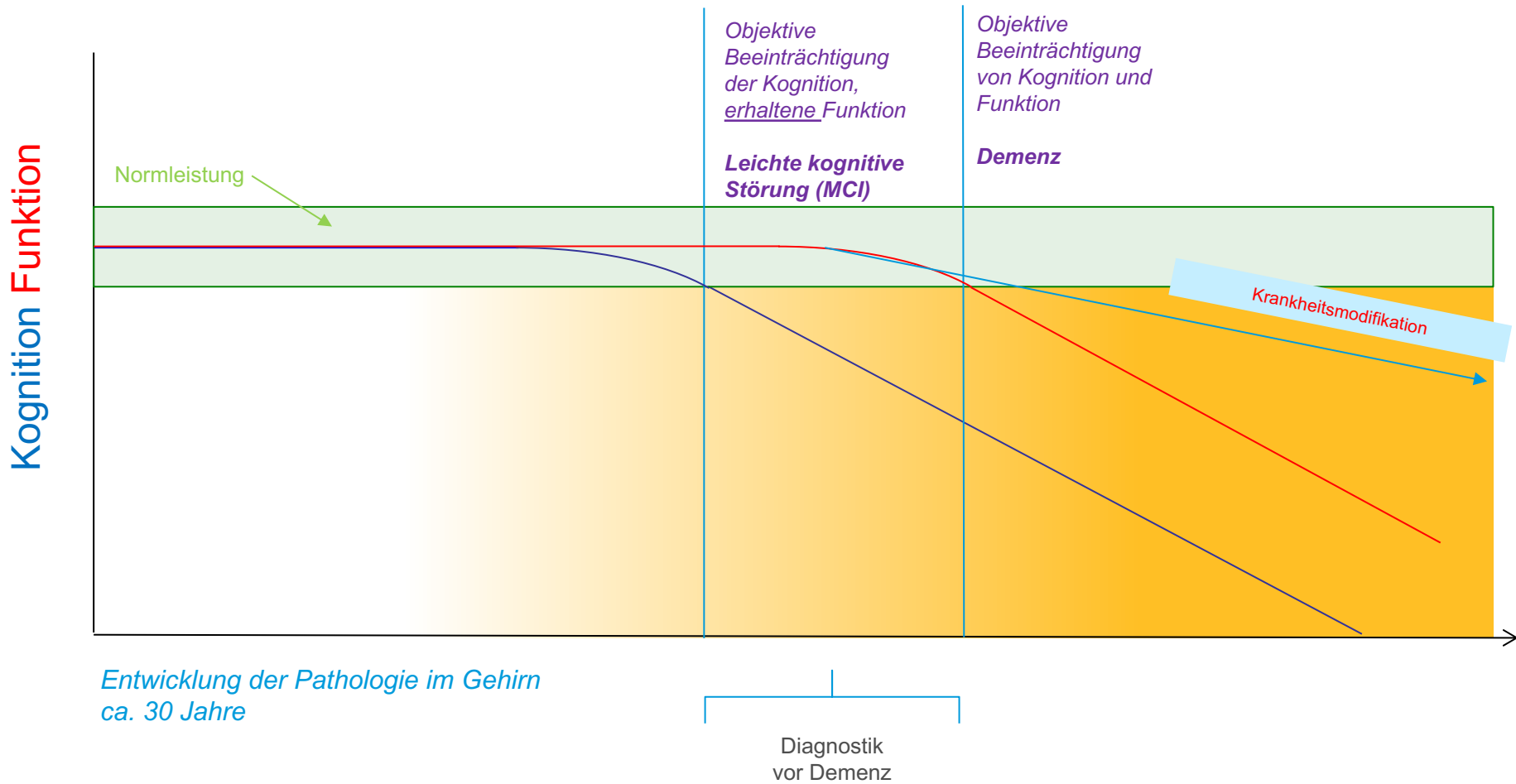
In der MCI Gruppe:

A+ T+: ca. 50%

A-: ca. 35%

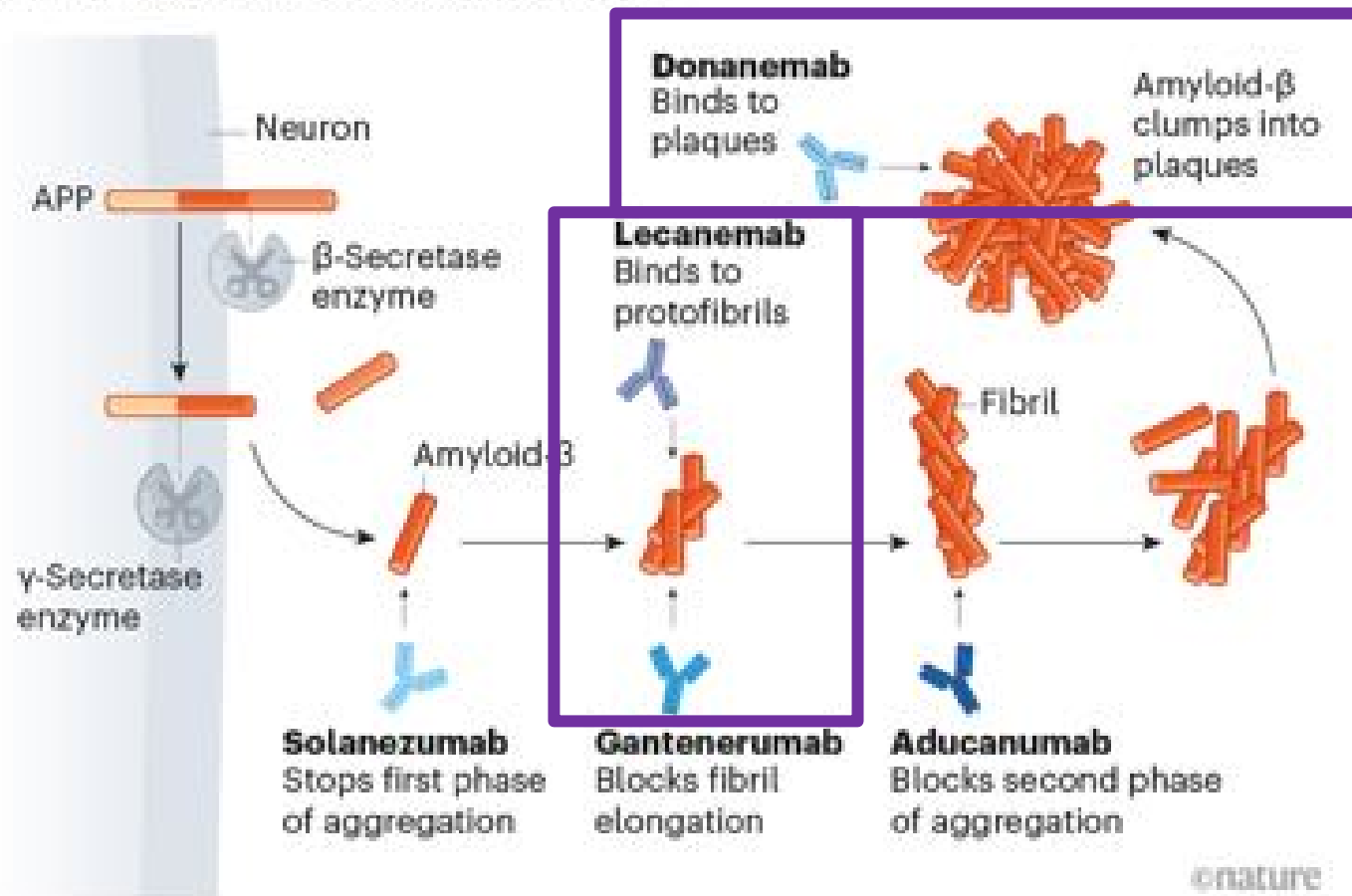
A+T-: ca. 15%

Verlauf der Alzheimer-Krankheit



ANTIBODIES AGAINST AMYLOID

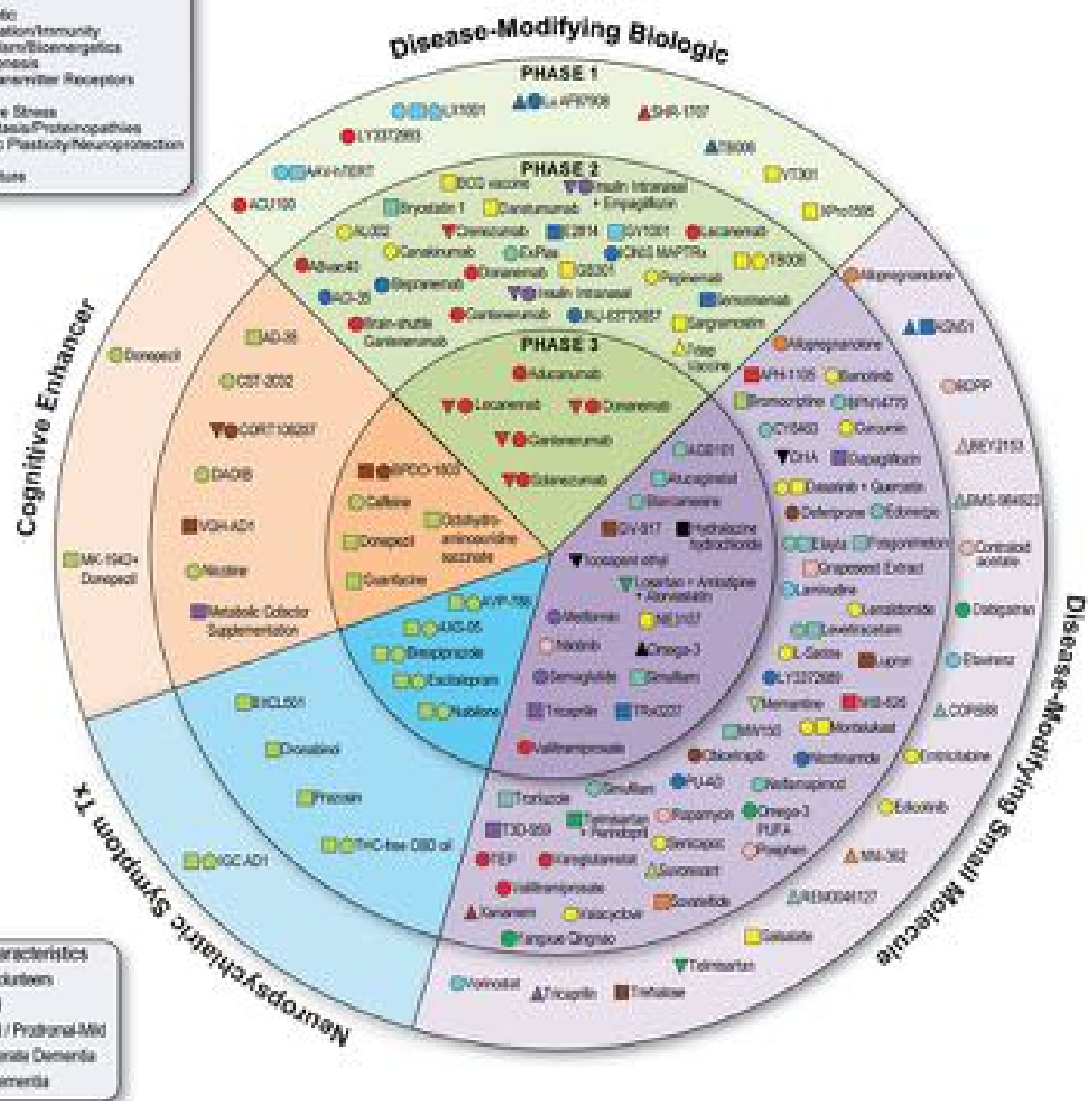
Several clinical trials are testing whether drugs called monoclonal antibodies can stem the symptoms of Alzheimer's by preventing the toxic clumping of amyloid- β proteins. This process starts when enzymes cleave the amyloid precursor protein (APP). Amyloid- β proteins elongate into fibrils and then nucleate into plaques. All of the drugs bind to amyloid- β , but their primary targets in the process are different.



2022 Alzheimer's Drug Development Pipeline

Mechanism of Action

- Amyloid
- Epigenetic
- Inflammation/Immunity
- Metabolism/Bioenergetics
- Neurogenesis
- Neurotransmitter Receptors
- Other
- Oxidative Stress
- Proteostasis/Proteinopathies
- Synaptic Plasticity/Neuroprotection
- Tau
- Vasculature



Subject Characteristics

- ▲ Healthy Volunteers
- ▼ Preclinical
- Prodromal / Prodromal-Mild
- Mid-Moderate Dementia
- Severe Dementia

Zusammenfassung

- Die Alzheimer Krankheit kann bereits im Stadium der leichten Demenz diagnostiziert werden, wenn ein Nachweis für Amyloid- und Taupathologie vorliegt.
- Die leichte kognitive Störung sollte zumindest mit dem MOCA, besser mit einer ausführlichen Testung nachgewiesen werden.
- Die fehlende oder allenfalls sehr leichte Alltagsbeeinträchtigung bei einer leichten kognitiven Störung wird klinisch anhand von Anamnese und Fremdanamnese bewertet.
- Die meisten MCI Patienten weisen ein eindeutig negatives oder eindeutig positives Alzheimer Biomarkerprofil auf (A+T+ oder A-T-).
- Die Diagnose der Alzheimer Krankheit im Stadium der leichten kognitiven Störung (prodromales Stadium) ist notwendig, um die Behandlung mit zukünftigen krankheitsmodifizierenden Therapien zum richtigen Zeitpunkt einzuleiten.



Vielen Dank !