

1. Einleitung

1.1 Untersuchungsgegenstand

Gegenstand dieser Untersuchung ist die Abgrenzung des gesunden kognitiven Alterns von der präklinischen Demenz. Die Demenz ist ein Krankheitsbild, das die Patienten und Angehörigen in ihrer Lebensweise zunehmend beeinträchtigt und letztendlich zum Tode der Erkrankten führt oder dazu beiträgt. Demenzen treten vor allem im höheren Lebensalter auf. Die Prävalenzraten steigen mit zunehmendem Alter auf über 40% an (Hy & Keller, 2000; Wernicke & Reischies, 1994).

1.2 Problem und allgemeine Fragestellung

Ältere Menschen haben meist große Angst davor, dement zu werden. Die Angst vor der Alzheimer Demenz (Alzheimer, 1907), als häufigste und in der Bevölkerung bekannteste Demenzform, ist oft größer als die Angst vor anderen, vor allem körperlichen Krankheiten. Ältere Menschen wissen, daß eine Demenz mit zunehmenden Gedächtnisverlusten einhergeht und oft zur Pflegebedürftigkeit führt. Die Angst beginnt meist mit den ersten Gedächtnisproblemen, die fast jeder ältere Mensch zu irgendeinem Zeitpunkt wahrnimmt. Viele möchten wissen, ob sie an einer Demenz leiden oder nicht, um sich entweder sicher zu sein, daß sie gesund sind, oder um etwas gegen die Erkrankung unternehmen zu können. Aus diesen Gründen möchten sich viele ältere Menschen so früh wie möglich einer Demenzdiagnostik unterziehen. Auch die behandelnden Ärzte haben ein mit der Verfügbarkeit wirksamer Medikamente stark zunehmendes Interesse an einer frühen Diagnosestellung bei Demenzerkrankungen. Nicht zuletzt ist die Verfügbarkeit von Methoden zur Früherkennung von Demenzen für die Forschung relevant, da sie eine Voraussetzung zur Entwicklung neuer Pharmakotherapien darstellt.

Jedoch ist die frühzeitige Diagnosestellung bei Demenzerkrankungen noch immer ein Problem (Reischies & Wertenaue, 2002). Die neuropsychologischen Tests und Untersuchungsverfahren, die zur Zeit zum Screening für Demenzen Verwendung finden, wie zum Beispiel der Mini Mental Status Test (MMST; Folstein, Folstein & McHugh, 1975), machen eine sichere Identifizierung der dementen Patienten erst in einem fortgeschrittenen Stadium der Erkrankung möglich. Das Hauptproblem stellt die große Varianz der

Testleistungen in der Bevölkerung dar (Reischies & Lindenberger, 1996; Rubin et al., 1998). Da große interindividuelle Unterschiede in der Testleistung bestehen, gestaltet sich eine Unterscheidung der Gesunden von den Kranken in den frühen Stadien der Erkrankung anhand von Schwellenwerten (Cut-offs) schwierig. Zwei Beispiele sollen dies verdeutlichen:

1. Beispiel: Eine Person erreicht in den kognitiven Tests Ergebnisse, die in dem Grenzbereich zwischen gesund und pathologisch liegen. Wir können bei dieser Person nicht sicher feststellen, ob es sich um eine durch eine Demenzerkrankung gegenüber früher verminderte Testleistung handelt, oder ob die Leistungen des Untersuchten noch nie besser waren (auch eine Fremdanamnese kann in solch einem Fall nicht immer Klarheit schaffen, da Veränderungen in diesem Krankheitsstadium von den Bezugspersonen oft nicht bemerkt werden). Im ersten Fall würde eine Demenzerkrankung vorliegen, die sich noch in einem frühen Stadium befindet, im zweiten Fall wäre der Betreffende geistig gesund bzw. seit Geburt leicht kognitiv beeinträchtigt. Wenn die kognitiven Leistungen in dem Grenzbereich zwischen gesund und krank liegen, kann man also momentan nur den Verdacht äußern, daß es sich hierbei um eine Demenzerkrankung handelt.

2. Beispiel: Eine Person liegt in kognitiven Tests deutlich über dem Cut-off. Sie wird somit nicht weiter untersucht. Es könnte jedoch der Fall sein, daß diese Person ein hohes prämorbid Intelligenzniveau besaß und somit über längere Zeit einen kognitiven Abbau, der im Rahmen einer dementiellen Erkrankung stattfindet, ausgleichen kann. Das Problem ist hier, daß durch die Anwendung von Cut-off-Werten bei kognitiven Tests ein Teil der dementen Personen über dem Cut-off liegt, also fälschlicherweise als gesund eingestuft wird (Helmchen & Reischies, 1998).

Verschiedene Autoren haben versucht, ein Übergangsstadium zur Demenz querschnittlich zu definieren. Diese Konzepte wie zum Beispiel "Mild Cognitive Impairment" (Petersen et al., 2001), "Cognitively Impaired, Not Demented" (Ebly et al., 1995), und andere (für eine Übersicht s. Kurz et al., 2003), beruhen auf der Anwendung von Cut-offs zu einem bestimmten Meßzeitpunkt. Die untersuchten Personen können zwar aufgrund der Cut-offs jeweils einer Gruppe zugeordnet werden, die ein erhöhtes Demenzrisiko aufweist, jedoch ist die jährliche Konversion zur Demenz für die verschiedenen Klassifizierungssysteme mit 10 - 23 % für eine Prädiktion im Einzelfall nicht ausreichend (Kurz et al., 2003). Wie die Cut-off-Werte von Demenz-Screening-Tests (wie z.B. des MMST) nicht sensitiv genug für eine

frühzeitige Diagnose sind, so sind die Cut-offs dieser Kategorien nicht spezifisch genug, um Demenzen in einem präklinischen Stadium sicher präzisieren zu können.

Eine Lösung des Problems der Frühdiagnose könnte darin liegen, in kürzeren Abständen Verlaufsuntersuchungen des episodischen Gedächtnisses bei Personen mit Verdacht auf Demenz durchzuführen (Definition des episodischen Gedächtnisses, s. S. 10). Für diese Annahme sprechen folgende Befunde:

1. Beeinträchtigungen im episodischen Gedächtnis gehören zu den Hauptmerkmalen von Demenzerkrankungen. Verschiedene Untersuchungen belegen, daß im Verlauf einer Demenzerkrankung schon in einem Prodromalstadium, bevor die Erkrankung diagnostiziert werden kann, das episodische Gedächtnis betroffen ist (Fox et al., 1998; Herlitz et al., 1997; Tierney et al., 1996; Jacobs et al., 1995; Masur, Sliwinski, Lipton, Blau & Crystal, 1994).

2. Daten aus der internationalen Literatur (Rubin et al., 1998; Morris et al., 1993; Berg et al., 1984) zeigen, daß bei Dementen im Verlauf eine deutlich höhere Geschwindigkeit der Verminderung von kognitiven Leistungen (und v.a. des episodischen Gedächtnisses) festzustellen ist, als bei gesunden alten Menschen. Schon in dem Prodromalstadium der klinisch faßbaren Demenz ist eine erhöhte Geschwindigkeit der Verschlechterung episodischer Gedächtnis-Leistungen festzustellen (Hall, Lipton, Sliwinski & Stewart, 2000). Dies belegen auch eigene Berechnungen anhand der Daten der Berliner Altersstudie, die zeigen, daß bereits im Zeitraum von vier Jahren vor der Demenzdiagnose ein Leistungsverlust im episodischen Gedächtnis bei den inzident dementen Studienteilnehmern stattfindet, der dem Leistungsverlust der von Beginn an dementen entspricht. Die nicht dementen Teilnehmer, die über den gesamten Studienzeitraum kognitiv gesund bleiben, weisen keinerlei Leistungsverlust über den Vierjahreszeitraum auf (Berechnungen im Anhang, S. 29).

Aufgrund dieser Befunde liegt es nahe, den Verlauf kognitiver Leistungen, und vor allem den Verlauf der Leistungen des episodischen Gedächtnisses, für die Identifizierung von Personen, die sich in einem frühen (präklinischen) Stadium einer Demenzerkrankung befinden, heranzuziehen. In der vorliegenden Arbeit wird der Verlauf von Leistungen des episodischen Gedächtnisses in Halbjahresabständen untersucht. Es kommt ein hochreliabler Test des episodischen Gedächtnisses zur Anwendung, der FCSRT-3pi (siehe Abschnitt

Methoden, S. 29), der außerdem sehr zeitökonomisch einsetzbar ist. Es soll überprüft werden, ob die Demenzentwicklung mit dem FCSRT-3pi in einem Zeitraum von 2 Jahren vor der Diagnosestellung festgestellt werden kann. Gelingt dies, dann wäre es möglich, zukünftige Patienten schon in der präklinischen Phase der Erkrankung zu identifizieren. Außerdem soll überprüft werden, ob, und vor allem in welchen zeitlichen Abständen, mit diesem Test Wiederholungsuntersuchungen sinnvoll sind, um zu einer sichereren Diagnose zu gelangen. Wenn Abstände zwischen den Untersuchungen von jeweils einem halben Jahr möglich sein sollten, dann wäre der Test für die klinische Praxis und die zukünftige Forschung sehr gut geeignet.

1.3 Relevanz der Frühdiagnose von Demenzerkrankungen

Bei einer gesicherten Diagnose könnte man mit der Therapie der Demenz schon in einem frühen Stadium der Erkrankung beginnen. Die gegenwärtig verfügbare medikamentöse Therapie mit Acetylcholinesterasehemmern scheint das Fortschreiten der Erkrankung um mindestens sechs Monate zu verzögern (Mayeux & Sano, 1999). Könnte man mit dieser Therapie früher beginnen, als es zur Zeit aufgrund der unsicheren Diagnosestellung möglich ist, so hätten die Patienten sechs Monate gewonnen, in denen sie noch selbständig leben könnten. Sie würden von der Therapie bedeutend mehr profitieren als dies in einem späteren Stadium der Erkrankung der Fall wäre, da ihre Lebensqualität zu dieser Zeit noch relativ hoch wäre. Momentan kommt diese Hilfe erst sehr spät, und die Patienten gewinnen ein halbes Jahr, in dem sie schon in vielen Bereichen des täglichen Lebens von anderen Menschen abhängig sind und große krankheitsbedingte Einschränkungen zu erleiden haben. Des Weiteren ist zu erwarten, daß in den nächsten Jahren neue Möglichkeiten der Therapie von Demenzerkrankungen verfügbar sein werden, durch die die Erkrankung erstmals gebessert werden kann, wie zum Beispiel durch die Immunisierung gegen Amyloid- β -42 (Schenk et al., 1999) oder durch die Modulation von Sekretasen des Amyloid Precursor Proteins (Dewachter & van Leuven, 2002). Diese Aussichten machen die Verbesserung der Frühdiagnose zu einem vorrangigen Forschungsziel.

Wie oben geschildert wurde, können die zur Zeit verfügbaren Medikamente pathologische Veränderungen nicht rückgängig machen. Sie unterstützen zum Teil die Funktionen der Nervenzellen durch Erhöhung der Transmitterkonzentration an den Synapsen (z.B. Acetylcholinesterasehemmer) oder schützen die Zellen vor schädigenden Noxen (z.B.

Antioxidantien), ihre Anwendung setzt jedoch immer voraus, daß noch funktionstüchtiges Hirngewebe vorhanden ist. Bei protektiven Medikamenten ist anzunehmen, daß die Medikamente bei frühzeitigem Behandlungsbeginn ein deutlich besseres Ergebnis erbringen als bei spätem Beginn. Schließlich können diese Medikamente nur schützen, was vorhanden ist, und somit ist ein möglichst früher Behandlungsbeginn anzustreben.

Eine frühe Diagnosestellung hat auch einen volkswirtschaftlichen Nutzen, der dadurch entsteht, daß die Patienten durch eine frühzeitige medikamentöse Behandlung einige Monate länger selbständig leben können und weniger auf fremde Hilfe angewiesen sind. Somit könnten Kosten, die sonst durch die intensive Pflege der Patienten entstanden, verringert werden – und dies sogar, wenn die Therapiekosten von den Einsparungen abgezogen werden (Wimo, Ljunggren & Winblad, 1997). Für die medikamentöse Behandlung leichter kognitiver Störungen ist bislang noch keine Kostenanalyse durchgeführt worden, jedoch weisen neuere Daten auf Kostenneutralität oder eventuell einen leichten Kostenvorteil für die Behandlung hin (Wimo & Winblad, 2003). Diese Berechnungen basieren auf den momentan verfügbaren Medikamenten, vor allem Acetylcholinesterasehemmern. Mit der Entwicklung von präventiven Behandlungsmethoden, insbesondere Impfungen (Hock et al., 2003), werden sich die Kosten-Nutzen-Analysen voraussichtlich weiter in Richtung Nutzen verschieben. In diesem Zusammenhang spielt auch die Tatsache eine Rolle, daß nahe Angehörige trotz der Erkrankung des Patienten arbeiten gehen können. In der mittelfristigen Zukunft wird ein weiterer Faktor eine Rolle spielen: die "Ressource" der Pflegekräfte. Aufgrund der demographischen Entwicklung wird es immer weniger potentielle Pflegekräfte für immer mehr alte pflegebedürftige Menschen geben. Aus dieser Sicht ist es sehr wünschenswert, bei jedem einzelnen Betroffenen die Zeit der Pflegebedürftigkeit zu minimieren.

Darüber hinaus können durch eine frühe Diagnose der Patient und sein Umfeld frühzeitig auf die Erkrankung vorbereitet werden, was beiden Seiten viele Frustrationen, die aus Unwissenheit um den Zustand des Patienten entstehen, ersparen kann. Die Information des Patienten und auch der Angehörigen und pflegenden Personen ist ein wichtiger Pfeiler in der Behandlung von Demenzpatienten (Alzheimer Europe – Vereinigung der Alzheimergesellschaften, 1999). Aufgrund einer frühzeitigen Information können wichtige Entscheidungen noch mit dem Patienten gemeinsam getroffen werden, z.B. in finanziellen Angelegenheiten. Die Wohnverhältnisse können dermaßen gestaltet werden, daß eine

Demenzpflege leichter durchführbar ist, und der Patient kann sich an das neu gestaltete Umfeld gewöhnen, was ihm in einem späteren Stadium der Krankheit deutlich schwerer fallen würde.

Große Relevanz hat das Thema „Frühdiagnose der Demenz“ im Bezug auf die zukünftige Forschung. Gerade im Bereich der Demenzerkrankungen ist eine frühere Diagnosestellung wichtig, um Medikamente entwickeln und erproben zu können, die die Krankheit aufhalten oder bessern können (Heuser, 2003). Bisher stehen zum Beispiel für die Erforschung von neuen Medikamenten gegen Demenzen nur Patienten mit schon bis zum manifesten Demenzsyndrom fortgeschrittenen Demenzerkrankungen zur Verfügung, da man die Krankheit in einem früheren Stadium nicht sicher diagnostizieren kann (ICD 10: WHO, 1992; DSM-IV: APA, 1994). Gerade in diesem Forschungsbereich ist man jedoch auf Patienten mit beginnenden Demenzerkrankungen angewiesen, will man doch Medikamente entwickeln, die in einem frühen Stadium der Erkrankung helfen. Außerdem wird mit unserer Untersuchung ein Studiendesign erprobt, in dem Gedächtnisfunktionen, als wichtiges Merkmal dementieller Erkrankungen, in Halbjahresabständen erfasst werden. Sollte dies gelingen, stünde für die zukünftige Forschung in diesem Bereich ein praktikables Studiendesign zur Verfügung. Bisherige Verlaufsuntersuchungen haben sich vor allem auf Einjahresverläufe oder längere Abstände zwischen den Untersuchungen konzentriert. Jedoch wären kürzere Abstände zwischen den Wiederholungsuntersuchungen für die Klinik geeigneter, wenn dadurch Leistungsveränderung sicher erfasst werden könnte.

Ein Nebenaspekt im Bereich der Forschung ist die Einwilligung in zukünftige Forschungsvorhaben, die antizipierte Einwilligung oder "Advance Consent" (Helmchen & Lauter, 1995; Sachs, 1994). Patienten, die an schweren Demenzerkrankungen leiden, dürfen aufgrund der dann in der Regel fehlenden Einwilligungsfähigkeit nicht für nicht therapeutische Forschungszwecke untersucht werden (Helmchen & Lauter, 1995). Folglich ist auch die Forschung mit schwer dementen Patienten nur sehr eingeschränkt möglich. Die frühzeitige Diagnosestellung wäre hier ein großer Fortschritt: Die Patienten könnten in einem frühen Stadium einer Demenz, in dem noch volle Einwilligungsfähigkeit besteht, in zukünftige Forschungsvorhaben einwilligen. Sie könnten zu einer Zeit über die für einen späteren Zeitpunkt geplante Untersuchung aufgeklärt werden, zu der sie die Tragweite der Studie noch überblicken und sich ein eigenes Urteil bilden können.