

Neue Diagnosekriterien für die Alzheimer-Krankheit – Bedeutung für die Praxis

Ein zunehmend differenziertes Verständnis demenzieller Erkrankungen sowie die Etablierung von Möglichkeiten, Marker pathophysiologischer Prozesse zu bestimmen, haben zu einer Weiterentwicklung und Differenzierung diagnostischer Kriterien geführt. Diese Entwicklung soll aufgezeigt und die Bedeutung der aktuell vorgeschlagenen Kriterien für die Alzheimer-Krankheit soll herausgearbeitet werden.



Michael M. Ehrensperger

**Michael M. Ehrensperger*, Stefan Bläsi*,
Martina Hafner*, Marc Sollberger*,
Andreas U. Monsch***

Das National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke (NINCDS) und die Alzheimer's Disease and Related Disorders Association (ADRDA) hatten 1983 eine Expertengruppe eingesetzt, um die klinische Diagnose der Alzheimer-Krankheit zu beschreiben und entsprechende Kriterien zu entwickeln. 1984 wurden diese Kriterien publiziert (1). Sie dienen einerseits den klinisch Tätigen als Grundlage ihrer Arbeit bei der Diagnostik und Therapie älterer Menschen mit kognitiven Störungen, wurden andererseits aber auch in der Forschung angewendet. Explizit wiesen die Autoren damals darauf hin, dass die Diagnose einer Alzheimer-Demenz nicht durch Laboruntersuchungen gestellt werden kann. Diese seien primär dazu geeignet, andere mögliche Ursachen einer Demenz zu erfassen, die auszuschließen sind, bevor die Diagnose einer Alzheimer-Krankheit mit ausreichender Sicherheit gestellt werden kann.

Wiederholt kamen klinisch-pathologische Studien (für eine Übersicht siehe: Davis et al., 1999) zu dem Ergebnis, dass mit diesen Kriterien eine hohe Sensitivität und Spezifität zu erreichen ist (2). Für mehr als ein Vierteljahrhundert stellten diese Kriterien somit den internationalen Standard dar.

In den derzeit noch aktuellen Klassifikationen psychischer Störungen, dem Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM IV) der American Psychiatric Association sowie der International Classification of Diseases (ICD-10) der Weltgesundheitsorganisation (WHO) fanden die NINCDS-ADRDA-Kriterien Eingang (3, 4). Sie sind in *Kasten 1* dargestellt.

Da am lebenden Organismus eine Untersuchung neuropathologischer Prozesse nur sehr eingeschränkt

* Universitätsspital Basel, Akutgeriatrie, Memory Clinic

Kasten 1:

**Demenzkriterien des DSM IV,
1994/2004**



Die kognitiven Defizite verursachen bedeutsame Veränderungen im sozialen/beruflichen Alltag und stellen eine Verminderung gegenüber früher dar.

Kasten 2:

**Kriterien des Mild Cognitive Impairment
nach Winblad et al., 2004**

Mild Cognitive Impairment

1. Nicht normal, nicht dement
2. **Verschlechterung der Kognition**
 - a. Patient u/o Angehörige berichten über Verschlechterung der Hirnleistung plus Beeinträchtigung in objektiven Tests and/oder
 - b. Klare Verschlechterung in objektiven kognitiven Tests
3. Erhaltene Körperpflege / minimale Beeinträchtigung komplexer Aktivitäten

möglich ist, werden verschiedene Grade der diagnostischen Sicherheit («mögliche» versus «wahrscheinliche» Alzheimer-Krankheit) angenommen. Erst die histopathologische Bestätigung kann zur Beurteilung der «definitiven» Alzheimer-Krankheit führen.

Kasten 3:

Glossar des «new lexicon» nach Dubois et al., 2007

Mild Cognitive Impairment

Variabel definiert, umfasst der Begriff subjektive oder objektiv erfasste Gedächtnis- oder andere kognitive Symptome (oder beides), wobei die Aktivitäten des täglichen Lebens dadurch nicht beeinträchtigt sind; Betroffene erfüllen nicht die gegenwärtig akzeptierten Kriterien einer Demenz oder der Alzheimer-Krankheit.

Amnestic Mild Cognitive Impairment

Ein Subtyp des Mild Cognitive Impairment, bei welchem subjektive Gedächtnisstörungen und objektive Gedächtnisdefizite vorliegen; andere kognitive Domänen und die Aktivitäten des täglichen Lebens sind nicht betroffen; die Betroffenen erfüllen nicht die gegenwärtig akzeptierten Kriterien einer Demenz oder der Alzheimer-Krankheit.

Präklinische Alzheimer-Krankheit

Die lange asymptomatische Phase zwischen den ersten Hirnläsionen und dem ersten Auftreten von Symptomen, welche «normale» Personen betrifft, die später die Kriterien einer Alzheimer-Krankheit erfüllen.

Prodromale Alzheimer-Krankheit

Die symptomatische Prä-Demenz-Phase der Alzheimer-Krankheit, welche in der MCI-Kategorie enthalten ist; diese Phase ist durch Symptome charakterisiert, welche nicht schwer genug sind, um die diagnostischen Kriterien der Alzheimer-Krankheit zu erfüllen.

Alzheimer-Demenz

Die Phase der Alzheimer-Krankheit, in welcher die Symptome so ausgeprägt sind, dass sie die Kriterien einer Demenz und der Alzheimer-Krankheit erfüllen.

Kasten 4:

Neue Forschungskriterien für die Alzheimer-Krankheit nach Dubois et al., 2007

Neue Forschungskriterien für AD

Beeinträchtigung des episodischen Gedächtnisses
(Speicherdefizit, mindestens 6 Monate)

plus eines oder mehrere der folgenden Kriterien erfüllt



In der Folge war zu beobachten, dass mit dem Begriff der Alzheimer-Krankheit zum einen das spezifische Muster neuropathologischer Veränderungen bezeichnet wurde, zum anderen die klinische Entität, was zusätzlich zu Verwirrung führte, als Studien eine «Alzheimer-Pathologie» ohne die begleitenden klinischen Merkmale der Alzheimer-Krankheit fanden. So verweisen etwa Jack et al. (2011) auf Ergebnisse, die zeigen, dass eine Alzheimer Pathologie – vor allem mit diffusen

Amyloid-Plaques – vorliegen könne, ohne dass es klinische Symptome gibt (5). Zudem kann sich die Alzheimer-Pathophysiologie in klinisch sehr atypischen Formen präsentieren, zum Beispiel mit Störungen der Sprache oder der visuell-räumlichen Leistungen.

In dem Vierteljahrhundert seit der Formulierung der NINCDS-ADRDA-Kriterien entwickelte und differenzierte sich das Verständnis der Alzheimer-Krankheit erheblich weiter.

Jack et al. (2011) stellen dar, wie Mitte der Achtzigerjahre das Wissen bezüglich Nicht-Alzheimer-Demenzen eher rudimentär war, sodass nur sehr vage festgelegt war, wie Unterscheidungen zwischen der Alzheimer-Demenz und den wesentlichen alternativen Ursachen getroffen werden sollen. Damals existierte das Konzept der Lewy-Körperchen-Demenz noch nicht, und es war nicht vorstellbar, dass es eine Form der frontotemporalen Demenz gibt, welche nicht der Pick'schen Krankheit entsprechen sollte (6). Weiter wurden neuropsychiatrische Symptome nicht mit der Alzheimer-Krankheit in Verbindung gebracht, und das gleichzeitige Vorliegen von zerebrovaskulären Symptomen, einer Lewy-Körperchen-Krankheit und der Alzheimer-Pathologie wurde kaum in Betracht gezogen.

Das Konzept des Mild Cognitive Impairment

Besonders mit dem Namen Ron Petersen verbunden ist die Entwicklung des Konzeptes Mild Cognitive Impairment (MCI) (Kasten 2) (7, 8).

Wenngleich es sich als sehr hilfreich erwies, eine Definition für den kognitiven Zustand vor Erreichen des Demenzstadiums zur Verfügung zu haben, stellt sich bis heute die Herausforderung einer sehr geringen Spezifität. Zwar durchläuft jede Person vor Erreichen der Demenz eine Phase des MCI, doch ist bei einem relevanten Anteil betroffener Personen dieses MCI über die Zeit stabil oder bildet sich gar wieder zurück. Häufig finden sich Hinweise darauf, dass trotz dieser möglicherweise sehr unterschiedlichen Entwicklungen der kognitiven Leistungsfähigkeit der Begriff MCI fälschlicherweise mit dem Vorstadium der Alzheimer-Demenz gleichgesetzt wird.

Unter Einbezug der neueren wissenschaftlichen Erkenntnisse wurde 2007 von der International Working Group for New Research Criteria for the Diagnosis of Alzheimer's Disease ein «neues Lexikon» vorgeschlagen (Kasten 3) (9).

Diese Forschungskriterien fokussieren klinisch auf frühen und bedeutsamen episodischen Gedächtnisstörungen, verlangen jedoch auch, dass ein oder mehrere auffällige Biomarker (strukturelle Bildgebung [MRI], funktionelle Bildgebung [PET], Liquoranalyse – Amyloid beta oder Tau-Proteine) für die Diagnose einer Alzheimer-Krankheit vorliegen (Kasten 4).

Es wird in der weiterführenden Arbeit (Dubois et al., 2010) argumentiert, dass die reliable Identifikation der Alzheimer-Biomarker eine wesentliche Änderung in der Konzeptualisierung und Diagnose der Alzheimer-Krankheit bedeute, da nun sowohl die klinische als auch die in-vivo-biologische Manifestation in die Diagnose integriert werden können (10).

Weiter wird dann auch zwischen «typical AD» und «atypical AD» unterschieden, sodass den weniger häufigen

und den auch weniger gut charakterisierten klinischen Phänotypen wie zum Beispiel der logopenischen Aphasie Rechnung getragen werden kann. Der Begriff «mixed AD» bezieht sich auf Individuen, welche die Kriterien einer typischen Alzheimer-Krankheit erfüllen und bei welchen zusätzlich der klare klinische und bildgebende/biologische Nachweis für eine weitere Erkrankung wie eine zerebrovaskuläre Erkrankung oder eine Lewy-Körperchen-Krankheit vorliegt.

Der Begriff des präklinischen Stadiums der Alzheimer-Krankheit, welcher sowohl den «asymptomatic at-risk state for AD» als auch die «presymptomatic AD» umfasst, bezieht sich in dieser Nomenklatur auf die lange asymptomatische Phase zwischen den frühesten pathogenetischen Ereignissen und dem ersten Auftreten spezifischer kognitiver Veränderungen. Gerade Personen, welche in diesem Stadium identifiziert werden können, stellen nach Ansicht der Arbeitsgruppe ideale Kandidaten für klinische Studien zu krankheitsmodifizierenden Substanzen dar.

Neue Konsensusbemühungen

Neben diesem stärker europäischen Ansatz der Neudefinition wurde durch das amerikanische National Institute on Aging (NIA) und die US Alzheimer’s Association auf dem Hintergrund der neueren Forschungsergebnisse eine Revision der diagnostischen und Forschungskriterien des Alzheimer-Krankheit-Kontinuums gefördert. Die Ergebnisse dieser Konsensusbemühungen wurden 2011 in vier Arbeiten publiziert (5, 11–13). Sie stellen die aktuellsten Versionen der diagnostischen Leitlinien für die Alzheimer-Krankheit dar.

Die neuen Leitlinien

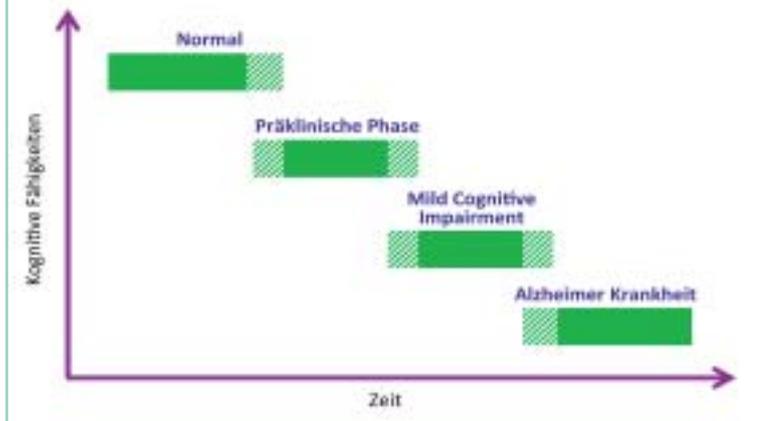
Diese Leitlinien sollen hier nun kurz vorgestellt und in ihrer Bedeutung vor allem für die klinische Praxis diskutiert werden.

Die Arbeiten zu den Diagnosekriterien für MCI aufgrund einer Alzheimer-Krankheit (Albert et al., 2011) und der Alzheimer-Demenz (McKhann et al., 2011) beabsichtigen, durch die klinischen Kriterien die Diagnostik im klinischen Setting zu leiten (12, 13). Die in einer weiteren Arbeit (Sperling et al., 2011) vorgestellten Kriterien für die Definition des präklinischen Stadiums der Alzheimer-Krankheit zielen derzeit ausschliesslich auf die Verwendung im Forschungsbereich und haben somit gegenwärtig klinisch noch keine Bedeutung (11).

MCI aufgrund der Alzheimer-Krankheit

Mittels dieser diagnostischen Kategorie, einer Untergruppe der vielen möglichen Ursachen für kognitive Beeinträchtigungen, sollen jene symptomatischen, nicht dementen Personen identifiziert werden, deren primäre zugrunde liegende Pathophysiologie die Alzheimer-Krankheit ist. Dieses Syndrom kann *nicht* durch Laboruntersuchungen festgestellt werden, sondern benötigt das klinische Urteil. Bei einer Person, welche diese Kriterien erfüllt, können zusätzlich zu den pathophysiologischen Prozessen der Alzheimer-Krankheit noch weitere Ätiologien bestehen. Wie bei Dubois et al. (2007) gehen die Autoren davon aus, dass es möglich ist, Individuen zu identifizieren, bei welchen die pathophysiologischen Prozesse der Alzheimer-Krankheit die primäre Ursache der zunehmenden kognitiven Defizite sind.

Kasten 5:
Hypothetische Stadien der Alzheimer-Krankheit



Die klinischen MCI-Kriterien sind in *Tabelle 1* dargestellt. Bezüglich der Erfassung der kognitiven Leistungen mittels einer differenzierten neuropsychologischen Untersuchung, welche die relevanten kognitiven Domänen abbildet, wird darauf verwiesen, dass auch untypische klinische Präsentationen der Alzheimer-Krankheit vorliegen können. Dies können zum Beispiel die posteriore kortikale Atrophie als die visuelle Variante der Alzheimer-Krankheit oder die logopenische Aphasie als sprachliche Variante der Alzheimer-Krankheit sein. Auch diese kognitiven Profile sind – sofern die Demenzkriterien nicht erfüllt sind – konsistent mit einem MCI aufgrund einer Alzheimer-Krankheit.

Ergänzend werden *MCI-Forschungskriterien* formuliert, welche Biomarker einbeziehen. Biomarker als Hinweis für die Ablagerung von A β sind das A β_{1-42} im Liquor sowie die Darstellung der Amyloidablagerungen in der Positronen-Emissions-Tomografie (PET). Auf neuronale Schädigung weisen im Liquor das Tau sowie das phosphorylierte Tau hin. Im Magnet-Resonanz-Imaging

Tabelle 1:
Klinische Kriterien des MCI aufgrund der Alzheimer-Krankheit

1. MCI-Kriterien des klinischen und kognitiven Syndroms:
 - a. Sorge/Klage über kognitive Veränderungen durch Patient, Angehörige oder Kliniker
 - b. Objektiver Nachweis einer Verschlechterung in einem oder mehreren kognitiven Bereichen (z.B. Gedächtnis, exekutive Funktionen, Sprache, Aufmerksamkeit, visuell-räumliche Leistungen), wobei typischerweise das episodische Gedächtnis betroffen ist (falls wiederholte Messungen vorliegen, sollte eine Verschlechterung über die Zeit ersichtlich sein)
 - c. Erhalt der Unabhängigkeit in funktionellen Aktivitäten
 - d. Nicht dement.
2. MCI-Ätiologie konsistent mit Pathophysiologie der Alzheimer-Krankheit:
 - a. Ausschluss vaskulärer, traumatischer, medizinischer Ursachen der kognitiven Veränderungen, wo möglich (z.B. Parkinsonismus; ausgeprägte zerebrovaskuläre Erkrankung; dominierende Auffälligkeiten des Verhaltens oder der Sprache im frühen Verlauf als Zeichen einer fronto-temporalen Lobärdegeneration; sehr schneller kognitiver Abbau wie bei Prionenerkrankungen, Neoplasie, Stoffwechselerkrankungen)
 - b. Nachweis der nachlassenden kognitiven Leistungen über die Zeit, wo dies möglich ist
 - c. Prüfung, ob die Krankengeschichte konsistent ist mit dem Vorliegen genetischer Faktoren, wo dies relevant ist.

Tabelle 2:

Allgemeine Demenzkriterien

Kognitive oder Verhaltens- (neuropsychiatrische) Symptome, welche:

1. mit der Arbeitsfähigkeit oder üblichen Aktivitäten interferieren
2. ein Nachlassen von Fähigkeiten von früherem Funktionsniveau darstellen und
3. nicht durch ein Delir oder eine psychiatrische Erkrankung erklärt sind.
4. Die Beeinträchtigung kognitiver Fähigkeiten wird festgestellt und diagnostiziert durch eine Kombination aus:
 - a. anamnestischen Angaben von Patient und Angehörigen und
 - b. einer objektiven kognitiven Untersuchung.
5. Die kognitive oder verhaltensbezogene Beeinträchtigung umfasst zumindest zwei der folgenden Bereiche:
 - a. Den Erwerb oder das Erinnern neuer Informationen
 - b. Die Urteils- und Problemlösefähigkeit sowie die Fähigkeit, komplexe Handlungen zu planen
 - c. Die visuo-konstruktiven Leistungen
 - d. Die Sprachfunktionen
 - e. Veränderungen in Persönlichkeit und Verhalten.

Tabelle 3:

Kriterien einer wahrscheinlichen Alzheimer-Demenz

Patient erfüllt die in *Tabelle 2* beschriebenen Demenzkriterien, weist zudem folgende Charakteristika auf:

- A. Schleichender Beginn der Symptome über Monate und Jahre, nicht plötzlich über Stunden oder Tage
- B. Eindeutige Verschlechterung der Kognition durch Beobachtung oder Erfahrungsbericht
- C. Die ersten und prominentesten kognitiven Defizite werden in der Anamnese und in der Untersuchung in den folgenden Kategorien deutlich:
 - a. Amnestische Präsentation: Dies ist die üblichste syndromale Präsentation der Alzheimer-Demenz. Die Defizite sollten Beeinträchtigungen beim Lernen und Abrufen von kürzlich neu erlernten Informationen umfassen. Es sollte zusätzlich der Nachweis von kognitiven Beeinträchtigungen in zumindest einer weiteren kognitiven Domäne (siehe *Tabelle 2*) bestehen.
 - b. Nicht amnestische Präsentationen:
 - Sprachliche Präsentation: Die hervorstechendsten Defizite betreffen die Wortfindung, aber Defizite in anderen kognitiven Domänen sollten ebenfalls vorliegen.
 - Visuo-spatiale Präsentation: Markante Beeinträchtigung in der räumlichen Verarbeitung, die Objektagnosie, beeinträchtigte Gesichtserkennung, Simultanagnosie und Alexie einschließt. Auch hier sollten kognitive Defizite anderer kognitiver Domänen vorliegen.
 - Exekutive Dysfunktion: Die prominentesten Defizite sind beeinträchtigtes Denken, Urteilsvermögen und Problemlösefähigkeiten. Zudem bestehen kognitive Defizite anderer kognitiver Domänen.
- D. Die Diagnose einer wahrscheinlichen Alzheimer-Demenz sollte nicht gestellt werden, wenn es Hinweise gibt auf (a) eine substanziale begleitende zerebrovaskuläre Erkrankung oder (b) Hauptsymptome einer Demenz mit Lewy-Körperchen ausser dem Demenzsyndrom selbst oder (c) prominente Hinweise auf die Verhaltensvariante der fronto-temporalen Demenz oder (d) prominente Hinweise auf Merkmale einer semantischen Demenz oder einer primären nicht flüssigen Aphasie oder (e) Hinweise auf eine andere aktive neurologische Erkrankung oder nicht neurologische Komorbidität oder Medikation, welche substanzialen Effekt auf die Kognition haben können.

(MRI) sind das Volumen des Hippocampus sowie die mediotemporale Atrophie hinweisend. Zudem führen die Autoren die Rate der Hirnatrophie, die funktionelle FDG-PET-Bildgebung sowie die SPECT-Perfusionsbildgebung bei den Biomarkern auf. Als assoziierte biochemische Veränderungen werden Marker synaptischer

Schädigung und Neurodegeneration (wie z.B. Zelltod), Zytokine als Hinweis auf entzündliche Prozesse sowie Merkmale oxidativen Stresses (Isoprostane) aufgeführt. Einschränkend wird dargestellt, dass derzeit das Wissen darüber noch limitiert ist, wie die relative Wichtigkeit einzelner Marker beurteilt werden soll, vor allem, wenn mehrere zur Verfügung stehen und/oder deren Ergebnisse widersprüchlich sind.

Die Autoren schlagen einen Ansatz vor, der Wahrscheinlichkeiten einbezieht und somit versucht, das Ausmass der Sicherheit anzugeben, welches mit der Diagnose eines MCI aufgrund einer Alzheimer-Krankheit verknüpft ist. So liege eine hohe Wahrscheinlichkeit vor, wenn ein positiver A β -Biomarker sowie ein auf neuronale Schädigung hinweisender Biomarker vorliegen. Im Gegensatz dazu ist ein MCI-Syndrom wenig wahrscheinlich Ausdruck einer zugrunde liegenden Alzheimer-Krankheit, wenn beide, Biomarker für A β und neuronale Schädigung, negativ sind.

Alzheimer-Demenz

Die allgemeinen Demenzkriterien sind in *Tabelle 2* dargestellt.

Die Unterscheidung zwischen Demenz und MCI beruht weiterhin auf der Frage, ob es eine signifikante Interferenz der Symptome mit der Fähigkeit zu arbeiten oder bei der Bewältigung üblicher Aktivitäten des täglichen Lebens gibt. Dies ist ein klinisches Urteil auf der Grundlage der individuellen Umstände des jeweiligen Patienten sowie der Beschreibung der täglichen Angelegenheiten des Patienten, welche von diesem und von informierten Angehörigen erhoben werden. In einem nächsten Schritt wurden die Kriterien einer Alzheimer-Demenz definiert. Es werden als Terminologie vorgeschlagen:

- a). die wahrscheinliche Alzheimer-Demenz
- b). die mögliche Alzheimer-Demenz und
- c). die wahrscheinliche oder mögliche Alzheimer-Demenz mit Evidenz für den pathophysiologischen Prozess der Alzheimer-Krankheit.

Während die beiden ersten für die Verwendung im klinischen Setting entwickelt wurden, ist die dritte Kategorie für Forschungsfragen vorgesehen und soll hier nicht dargestellt werden.

Tabelle 3 fasst die Kriterien der wahrscheinlichen Alzheimer-Demenz zusammen.

Unter den im Folgenden geschilderten Umständen wird die Diagnose einer möglichen Alzheimer-Demenz gestellt:

- Bei atypischem Verlauf: Wenn die Kriterien in Bezug auf die Art der kognitiven Defizite erfüllt sind, deren Beginn jedoch plötzlich erfolgte oder wenn es nur ungenügende Hinweise auf einen schleichenden Abbau der kognitiven Leistungen gibt.
- Bei ätiologisch gemischter Präsentation: Hier sind alle Kriterien für die Demenz aufgrund einer Alzheimer-Krankheit erfüllt, doch es sind begleitend nachgewiesen (a) eine zerebrovaskuläre Erkrankung oder (b) Merkmale einer Demenz mit Lewy-Körperchen oder (c) Hinweise auf einer andere aktive neurologische Erkrankung oder nicht neurologische Komorbidität oder Medikation, welche substanzialen Effekt auf die Kognition haben kann.

Überlegungen zum Einbezug von Biomarkern in die Kriterien für die Alzheimer-Demenz

Die Expertengruppe diskutiert in ihren Arbeiten die folgenden Aspekte: Eine Alzheimer-Demenz ist Teil eines Kontinuums klinischer und biologischer Phänomene. Weiterhin handelt es sich um eine fundamental klinische Diagnose. Will man diese durch Biomarker unterstützen, müssen zuerst die klinischen Kriterien der Demenz erfüllt sein.

Biomarker bedürfen – wie auch neuropsychologische Testergebnisse zu kognitiven Leistungen – der quantitativen Interpretation im Vergleich mit Normen.

Biomarker der Bildgebung können sowohl quantitativ als auch qualitativ interpretiert werden. In einigen Fällen sind Biomarker-Ergebnisse klar normal oder abnormal, sodass eine quantitative Interpretation eindeutig positive oder eindeutig negative Nachweise des zugrunde liegenden pathophysiologischen Prozesses liefert. Allerdings wird es nicht eindeutige Fälle geben, da Biomarker kontinuierliche Masse sind; es braucht Schwellenwerte, welche auf kontinuierliche biologische Phänomene anzuwenden sind. Derzeit fehlen akzeptierte Standards für die quantitative Analyse bildgebender Verfahren, auch wenn bereits sehr ausgefeilte objektive Analysemethoden vorliegen. Der klinische Standard in der bildgebenden Diagnostik ist derzeit qualitativer Natur. Daher muss sich die Quantifizierung von Biomarkern der Bildgebung auf lokale laborspezifische Standards verlassen.

Dasselbe gilt für Marker im Liquor, obwohl dort die Standardisierungsbemühungen bereits fortgeschrittener sind als bei der Bildgebung. Dennoch muss auch hier die praktische Nutzung der Biomarker derzeit noch den Best-practice-Richtlinien im laborspezifischen Kontext folgen.

Jack et al. (2010) beschrieben eine Sequenz von Ereignissen, bei welcher zuerst A β -bezogene pathophysiologische Prozesse auftreten und Biomarker für neuronale Schädigung später im Verlauf auffällig sind (14). Während dies eine grössere hierarchische Bedeutung für A β -bezogene Prozesse implizieren könnte, konnte die Reliabilität einer solchen Rangfolge für die Anwendung auf die Alzheimer-Demenz bisher nicht nachgewiesen werden.

Aufgrund der Anzahl vorliegender Biomarker ist es unvermeidbar, dass unterschiedlichste Kombinationen von Testergebnissen resultieren können. Derzeit sind die Daten nicht ausreichend, um ein Schema zu empfehlen, welches eine bedeutungsmässige Gewichtung der unterschiedlichen Biomarker-Kombinationen leisten kann. Um Biomarker priorisieren und deren Wert und Validität sowohl in der Praxis als auch im Forschungskontext bestimmen zu können, sind weitere Forschungsbemühungen erforderlich.

Beurteilung und Ausblick

Auch mit der Publikation der neuen Kriterien für die verschiedenen Stadien der Alzheimer-Krankheit kommt den klinischen Diagnosekriterien weiterhin eine herausragende Bedeutung zu, was von den Autoren explizit betont wird. Herauszustellen ist die sehr viel differenziertere und weiter gefasste Einbeziehung von kognitiven Symptomen, welche die bis anhin starke Fokussierung auf das Vorliegen einer episodischen Ge-

dächtnisstörung vermeidet. Damit wird dem Fortschritt im Verständnis von Varianten oder untypischen Präsentationen der Alzheimer-Krankheit angemessener Rechnung getragen.

Wenngleich in den vorgestellten neuen Kriterien spezifische Biomarker aufgeführt sind, welche als Ausdruck des zugrunde liegenden pathophysiologischen Prozesses gewertet werden, sind wir derzeit noch weit davon entfernt, durch Einbezug dieser Marker wesentlich bessere diagnostische Sicherheit zu haben. Neben Fragen der Genauigkeit der Messung, der definierten Grenzwerte sowie der Wertigkeit der einzelnen Marker im Gesamtbild der biologischen Messgrössen bleibt auch zu klären, wie gut eine Vorhersage über welchen Zeitraum hinweg mit Biomarkern möglich ist. Nicht zuletzt sind die Fragen der Verfügbarkeit und der Kosten ausschlaggebend, wenn über den flächendeckenden Einsatz von Biomarkern im klinischen Setting nachgedacht wird. Da das Mögliche nicht das Machbare ist, bedarf es weiterhin der kritischen und sorgfältigen Analyse, welche Biomarker ein angemessenes Kosten-Nutzen-Verhältnis aufweisen.

Korrespondenzadresse:

*Dr. phil. Michael M. Ehrensperger
Universitätsspital Basel
Akutgeriatrie, Memory Clinic
Schanzenstrasse 55
4031 Basel
Tel. 061-265 37 31
Fax 061-265 37 88
E-Mail: ehrenspergerm@uhbs.ch*

Literatur:

- McKhann, G.M., Drachmann, D., et al. (1984). 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*, 34(7): 939-44.
- Davis, D.G., Schmitt, F.A., et al. (1999). Alzheimer neuropathologic alterations in aged cognitively normal subjects. *Journal of Neuropathology and Experimental Neurology*, 58: 376-88.
- American Psychiatric Association. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders (IV)-TR*. Washington, DC: 1994/2004.
- World Health Organisation. *International statistical classification of diseases and related health problems. 10th rev. Genf: 2007*.
- Jack, C.R., Albert, M.S., et al. (2011). Introduction to the recommendations from the National Institute on Aging and the Alzheimer's Association workgroup on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimer's and Dementia*, 7(3): 257-62.
- McKeith, I.G., Dickson, D.W., et al. (2005). Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies: third report of the DLB Consortium. *Neurology*, 65: 1863-72.
- Petersen R.C., Smith, G., et al. (1999). Mild cognitive impairment: clinical characterization and outcome. *Archives of Neurology*, 56: 303-8.
- Winblad, B., Palmer, K., et al. (2004). Mild cognitive impairment – beyond controversies, towards a consensus: report of the International Working Group on Mild Cognitive Impairment. *Journal of Internal Medicine*, 256: 240-6.
- Dubois, B., Feldmann, H.H., et al. (2007). Research criteria for the diagnosis of Alzheimer's disease: revising the NINCDS-ADRDA criteria. *Lancet Neurology*, 6: 734-46.
- Dubois, B., Feldmann, H.H., et al. (2010). Revising the definition of Alzheimer's disease: a new lexicon. *Lancet Neurology*, 9: 1118-27.
- Sperling, R.A., Aisen, P.S., et al. (2011). 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. *Alzheimer's and Dementia*, 7(3): 280-92.
- Albert, M.S., DeKosky, S.T., et al. (2011). 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. *Alzheimer's and Dementia*, 7(3): 270-9.
- McKhann, G.M., Knopman, D.S., et al. (2011). 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. *Alzheimer's and Dementia*, 7(3): 263-9.
- Jack, C.R., Knopman, D.S., et al. (2010). Hypothetical model of dynamic biomarkers of the Alzheimer's pathological cascade. *Lancet Neurology*, 9: 119-28.