



DFP Literaturstudium  
Alzheimer: Diagnostik und Therapie im Wandel  
(ID: 820302)

labors.at  
fortbildungs-  
akademie

# Alzheimer: Diagnostik und Therapie im Wandel

Autor:innen:

**Dr.<sup>in</sup> Katharina Millesi**

Fachärztin für Neurologie, Wien

**Univ.-Prof. Dr. Georg Endler, MSc, MBA**

Gruppenpraxis labors.at, Wien

Lecture Board:

**Dr. Georg Engstler, Dr. Bernhard Mühl**

Beide: Gruppenpraxis labors.at, Wien

Diagnostik und Therapie der Alzheimer-Demenz erleben derzeit einen Wandel: Erstmals lässt sich die Beta-Amyloid 42/40-Ratio im Blut nachweisen und mit Donanemab und Lecanemab befinden sich neue monoklonale Immunglobulin-G1-Antikörper im europäischen Zulassungsverfahren. Nach einer langen Durststrecke eröffnen diese Entwicklungen eine neue Perspektive, auch wenn noch nicht alle Erstattungsfragen geklärt sind.

labors.at Fortbildungsakademie, Kürschnergasse 6 B, 1210 Wien

e-Mail [DFP@labors.at](mailto:DFP@labors.at), Telefon (01) 260 53-606 oder Fax (01) 260 53-5606

**Teil 1: Aktuelle Methoden der Alzheimer-Diagnostik, bekannte und neue Therapieansätze**  
**Dr. Katharina Millesi, Fachärztin für Neurologie, Wien**

**1. Demenzerkrankungen**

*1.1. Definition*

Als Demenz gilt der dauerhafte Verlust der alterstypischen Selbstständigkeit, verursacht durch eine erworbene geistige Leistungsstörung. Sie wird ausgelöst durch Erkrankungen und Läsionen im Gehirn, die Neurone zerstören oder schädigen. Es handelt sich also um

ein Defektsyndrom nach ein- oder mehrfacher Hirnschädigung oder ist das Resultat progredienter, prozesshafter (Demenz-)Erkrankungen.

Aktuell leben rund 130.000 Personen in Österreich mit einer demenziellen Erkrankung. Bis zum Jahr 2050 rechnen Expert:innen mit einer Zunahme der Prävalenz auf etwa 260.000.

Die Demenz lässt sich in drei phänotypische Grundformen einteilen. Morbus Alzheimer fällt in die Kategorie der Kortikalen Demenz:

	<b>Kortikale Demenz</b>	<b>Subkortikale Demenz</b>	<b>Frontale Demenz</b>
Besonders gestört	Werkzeugleistungen (Gedächtnis, Rechnen, Sprache, Benennen, manuelle Praxis, visuell-räumliche Verarbeitung)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Zentral-exekutive Leistungen (anstrengendes/aktives Gehen, psychomotorische Geschwindigkeit)</li> <li>Antrieb, Ausdauer</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Planendes, urteilendes Denken</li> <li>Anstrengendes, aktives Denken</li> <li>Antrieb, Sprachantrieb, Persönlichkeit, Verhalten</li> </ul>
Eher erhalten	<ul style="list-style-type: none"> <li>Persönlichkeit, Antrieb, Wachheit</li> <li>Tempo im Denken, Handeln und Sprechen</li> </ul>	Werkzeugleistungen (Orientierung, Sprache, Wiedererkennen von Gedächtnisinhalten, Uhrenlesen)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Sprachliche und visuell-räumliche Leistungen</li> <li>Wiedererkennen von Gedächtnisinhalten</li> </ul>
Ursächliche Erkrankungen	<ul style="list-style-type: none"> <li>Morbus Alzheimer</li> <li>Lewy-Körperchen-Krankheit</li> <li>Insulte</li> </ul>	<u>Unter anderem</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>Sehr ausgeprägte subkortikale arteriosklerotische Enzephalopathie</li> <li>Normaldruckhydrozephalus</li> <li>Sehr ausgeprägte MS</li> </ul>	<u>Unter anderem:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>Frontotemporale Demenz</li> <li>Bilaterale frontale Traumen, Blutungen, Tumore etc.</li> </ul>

*1.2. Risikofaktoren der Demenz*

Über alle Demenzformen hinweg sind 40 Prozent der Risikofaktoren modifizierbar. Das heißt, wir und unsere Patient:innen haben großen Einfluss auf unsere spätere kognitive Leistungsfähigkeit. (Abb. 1) Ein geringer Bildungsstatus erhöht das Risiko für eine spätere Demenz um sieben Prozent. Im mittleren Lebensalter wird Schwerhörigkeit zu einem wichtigen Thema. Die medizinische Praxis zeigt fast täglich, dass Patient:innen sich weigern, ein Hörgerät zu verwenden – doch eine

verminderte Hörleistung erhöht das Demenzrisiko um acht Prozent. Weitere Risikofaktoren im mittleren Alter sind traumatische Hirnverletzungen (+3 %), Bluthochdruck (+2 %), erhöhter Alkoholkonsum (+1 %) und Adipositas (+1 %).

Im späteren Lebensalter belasten weitere Risikofaktoren das Demenzkonto: Rauchen (+5 %), Depression (+4 %), soziale Isolation (+4 %), körperliche Inaktivität (+2 %), Luftverschmutzung (+2 %) und Diabetes (+1 %).

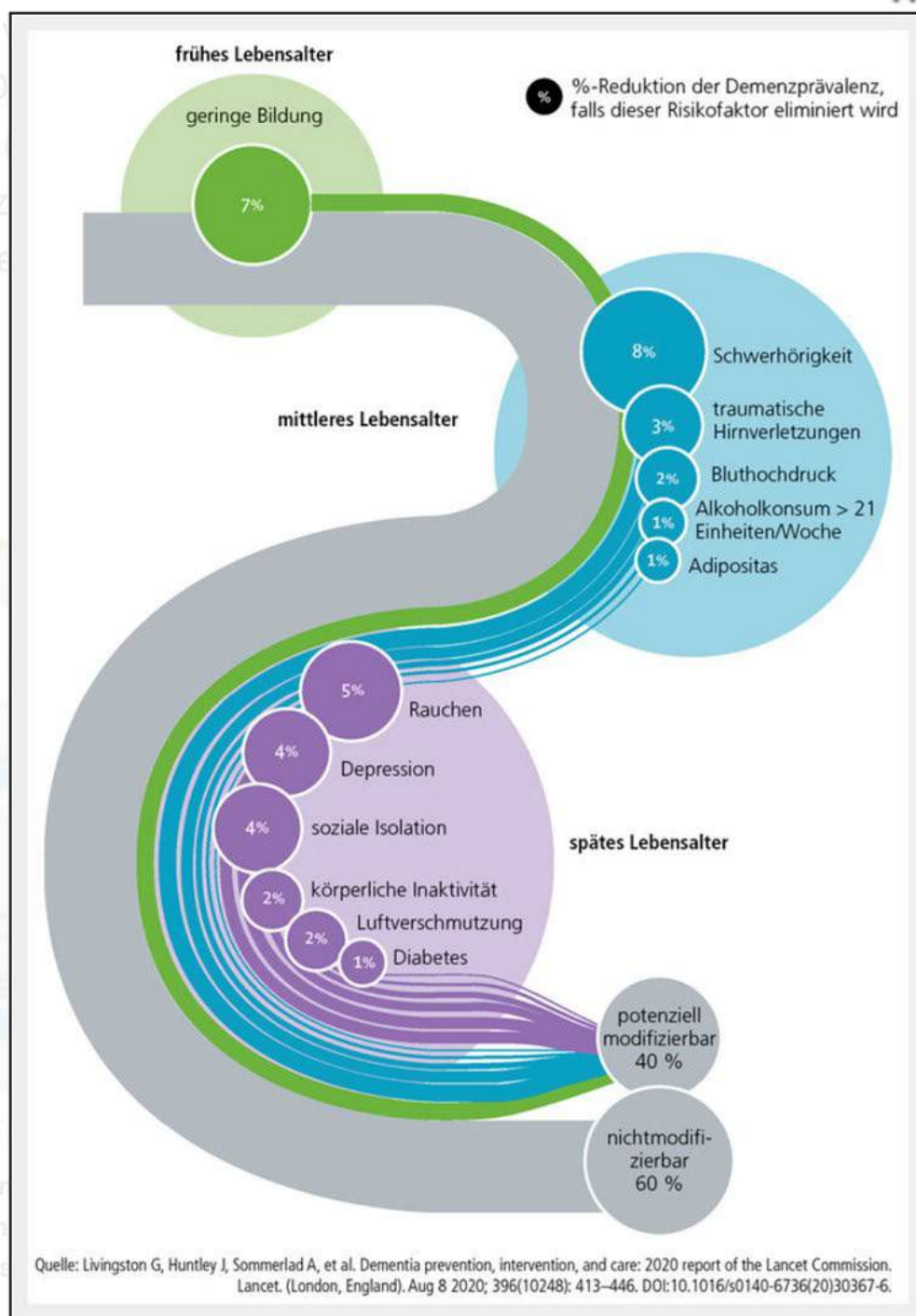


Abb. 1: 45 Prozent der Risikofaktoren für Alzheimer sind modifizierbar.

### 1.3. Von Mild Cognitive Impairment zur schweren Demenz

Betrachtet man die Entwicklung der kognitiven Funktion von gesunden Personen im normalen Alterungsprozess und jene von Demenzpatient:innen, so befinden sich beide Gruppen relativ lange auf einer gemeinsamen Ebene. (Abb. 2) Nach zehn bis 20 Jahren jedoch findet

eine Trennung statt: Einige Personen mit demenzieller Erkrankung rutschen ab in ein Stadium des Mild Cognitive Impairment (milde kognitive Beeinträchtigung). Es handelt sich um einen Vorläufer der Demenz. Die Patient:innen haben zwar eine beginnende kognitive Leistungsbeeinträchtigung, die sich auch in Tests objektivieren lässt, sie können aber ein selbstständiges Leben führen. Ein großer Teil dieser Gruppe kommt nach durchschnittlich

sieben Jahren in das Stadium der manifesten Demenz, eingeteilt in eine milde, moderate und schwere Form. Manche Patient:innen stabilisieren sich allerdings im Mild Cognitive Impairment. Bei manchen ist der Prozess sogar

reversibel, sodass sie sich wieder in Richtung normalen Alterungsprozess bewegen. Das ist allerdings eher die Ausnahme.

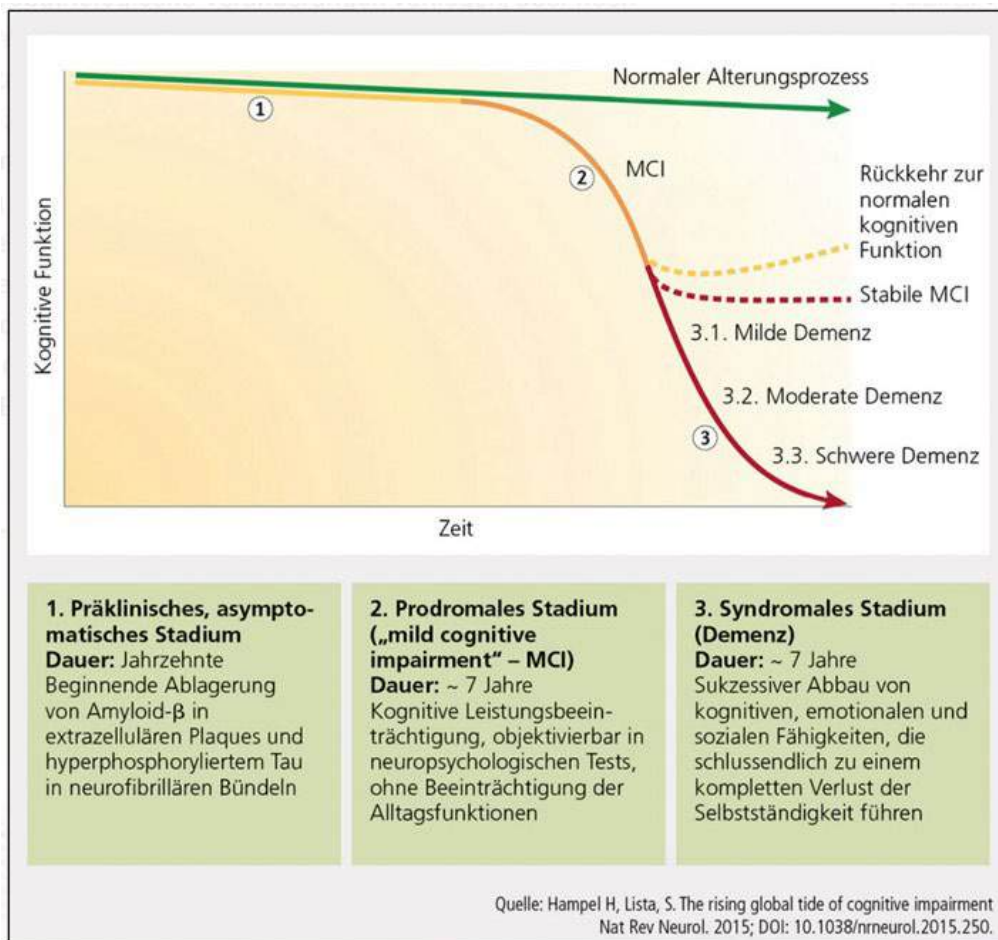


Abb. 2: Die drei Stadien der Demenz, Quelle: Neurologisch, Biomarker der Alzheimer-Demenz, Ausgabe 01/2023.

## 2. Morbus Alzheimer - Grundlagen

Morbus Alzheimer ist definiert als eine Neurodegeneration und kognitive Störung mit Nachweis von Beta-Amyloid<sub>1-42</sub> und Tau-Protein im Gehirn und im Liquor in pathologischem Ausmaß.<sup>1</sup>

Die Prävalenz nimmt mit dem Alter kontinuierlich zu. Bei den Über-65-Jährigen ist Morbus Alzheimer die häufigste Demenzform. Frauen erkranken häufiger als Männer.<sup>2</sup>

Als Risikofaktoren gelten

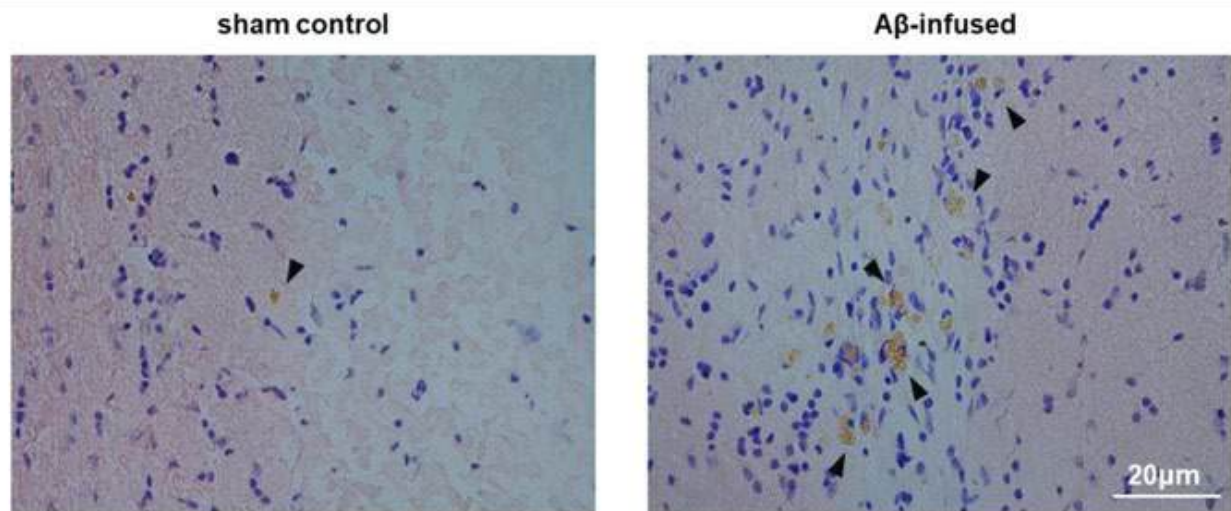
- familiäre Belastung, vor allem mütterlicherseits
- Vorliegen eines ApoE4-Allels
- weitere Gen-Polymorphismen
- frühe Ovariectomie
- Stoffwechselerkrankungen: Hypercholesterinämie im mittleren Alter, Diabetes (Ursache ungeklärt)
- Morbus Down
- und die Einnahme von Anticholinergika

<sup>1</sup> Jack CR et al, NIA-AA Research Framework: Toward a biological definition of Alzheimer's disease, AlzheimersDement. 2018 April ; 14(4): 535–562. doi:10.1016/j.jalz.2018.02.018.

<sup>2</sup> Neurologie Compact, , Andreas Hufschmidt, Sebastian Rauer, Franz Xaver Glocker, 9. Auflage, Thiemeverlag



Zu ersten pathologischen Ablagerungen von Beta-Amyloid und Tau-Protein kommt es bereits ein bis zwei Jahrzehnte vor der klinischen Manifestation.<sup>3</sup> (Abb. 3)



**Figure 1.** Representative images of hippocampus sections stained with Congo red in sham control and  $A\beta_{(1-42)}$ -infused rat model. Extracellular  $A\beta$  deposits were visualized in brownish color and indicated by arrows; the nuclei were counterstained with cresyl violet (purple). Pictures were taken at the magnification of  $\times 20$ . Scale bar: 20  $\mu\text{m}$ .

Abb. 3: Links vereinzelte braune Beta-Amyloid-Plaques eines Kontrollpatienten. Rechts vermehrte Plaques im Rattenmodell.  
Quelle: Jansen WJ et al; Biomarkers for neurodegenerative diseases, JAMA 2015 313(1):1924-38.

### 2.1. Allgemeine Diagnostik

In jedem Fall ist individuell auf den oder die jeweilige Patient:in einzugehen und es gibt keine strikte Vorgabe zum diagnostischen Pfad. Dennoch hier ein Vorschlag zum möglichen Vorgehen (Abb. 4):

In der Regel ist die Gesundenuntersuchung ein gut etabliertes Vorsorgeinstrument, und gerade für den behandelnden Hausarzt eine Gelegenheit Risikofaktoren für Demenz anzusprechen. So lassen sich diese bereits relativ früh erkennen und minimieren.

Früher oder später tauchen bei manchen Patient:innen erste Symptome auf; meist lässt die Gedächtnisfähigkeit nach. Hier beginnt die Demenz-Diagnostik. Ein erster Schritt ist der

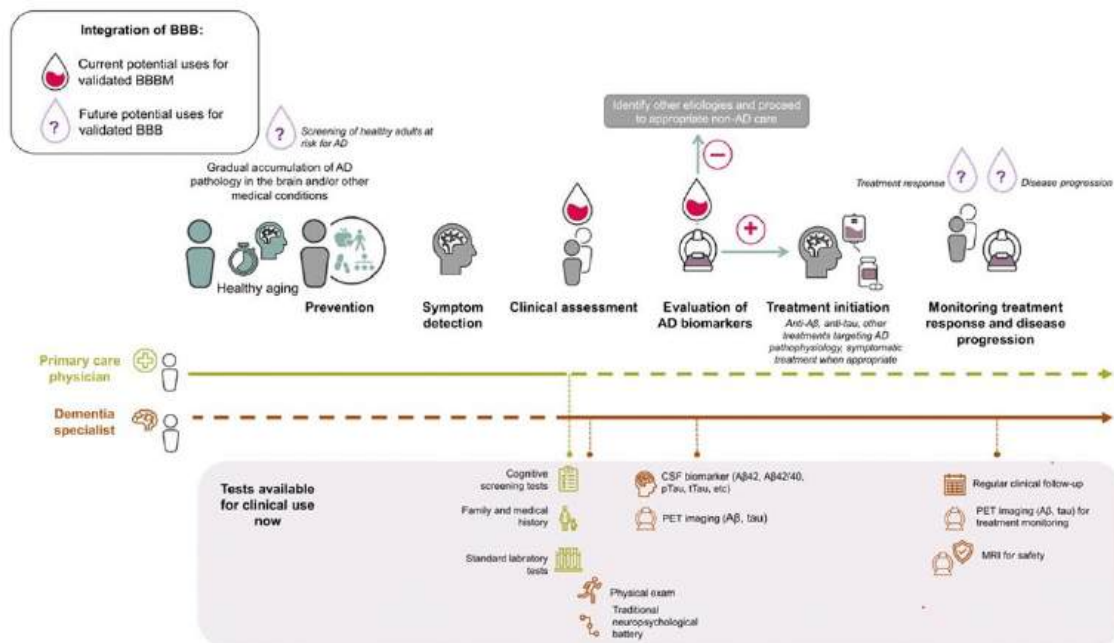
Mini-Mental-Status-Test (MMST, englisch MMSE: Mini-Mental-State Examination, s. Punkt 3.1.). Er ist einfach verfügbar, valide und dauert nicht allzu lange. Zusätzlich sollte auch Zeit in eine Familienanamnese investiert werden. Obligat ist das Standardlabor, um festzustellen, ob andere Ursachen vorliegen, die dieselben oder ähnliche Symptome hervorrufen wie eine Demenz.

Ein nächster möglicher Schritt ist die Bestimmung des Beta-Amyloids, wofür seit kurzem auch ein Bluttest zur Verfügung steht (s. Teil 2). Dies erfolgt entweder noch in der allgemeinmedizinischen Praxis oder bereits beim Facharzt oder der Fachärztin für Neurologie und/oder Psychiatrie. Ist der Befund positiv, braucht es jedenfalls die Zuweisung zur Spezialist:in, Unter anderem verlangen die Kassen

<sup>3</sup> Jack CR et al, NIA-AA Research Framework: Toward a biological definition of Alzheimer's disease, *Alzheimer's Dement.* 2018 April; 14(4): 535–562. doi:10.1016/j.jalz.2018.02.018.

zur Kostenübernahme die erstmalige Verschreibung von Antidementiva wie Acetylcholinesterasehemmern durch Kolleg:innen der einschlägigen Fachrichtungen. Nach der Diagnose und der medikamentösen Einstellung sollten regelmäßige (halbjährliche) fachärztliche Kontrollen folgen. Bei diesen Terminen

sind im Idealfall Angehörige dabei, die bestätigen können, dass die Medikamente auch eingenommen werden oder erwähnen, dass weitere Hilfe zuhause notwendig ist. Je nach Klinik kann auch die Zuweisung an ein Spezialzentrum sinnvoll sein.



**Figure 1. An overarching illustration of integration of BBBMs into patient journey**  
Depicted in the figure is the patient journey (also referred to as clinical care pathway) that starts with a visit to a primary care physician (light green line) and to a dementia specialist (brown line). At present, a validated BBBM can be used as an aid during the diagnostic workup, in conjunction with clinical assessment, as a pathology confirmation tool for the initiation of treatment with existing and approved therapeutics (red drop). As more evidence accrues, BBBMs may be used for screening healthy adults at risk for AD (as determined based on age, family history, comorbidities, etc.), as well as for the monitoring of treatment response and disease progression (purple drop). A $\beta$ , amyloid beta; AD, Alzheimer's disease; BBBM, blood-based biomarker; CSF, cerebrospinal fluid; MRI, magnetic resonance imaging; PET, positron emission tomography; pTau, phosphorylated tau; tTau, total tau.

Abb. 4: Mögliches Vorgehen im Fall eines Alzheimer-Verdachts. Quelle: Hampel et al, Neuron, 2023, Blood-based biomarkers for Alzheimer's disease: Current state and future use in a transformed global healthcare landscape, doi: 10.1016/j.neuron.2023.05.017

## 2.2. Die Rolle von ApoE

Das Auftreten von Morbus Alzheimer hängt von komplexen Wechselwirkungen zwischen Genen und Umwelt ab – dennoch gibt es einen speziellen genetischen Faktor, der die Entstehung der Krankheit begünstigt, nämlich ApoE. Das ApoE-Gen befindet sich auf dem Chromosom 19 und kodiert das gleichnamige Protein

ApoE (Apolipoprotein E). Es wird stark im Gehirn exprimiert, spielt eine zentrale Rolle im Fettstoffwechsel und hat Einfluss auf Bildung und Abbau von Beta-Amyloid.<sup>4</sup> Die häufigsten Isoformen sind ApoE2, ApoE3 und ApoE4,<sup>5</sup> wobei letzteres als stärkster genetischer Risikofaktor für Alzheimer-Demenz gilt.<sup>6</sup> Das Lebenszeitrisiko liegt für den Genotyp ApoE 3/3 bei ca. zehn bis 15 Prozent, bei ApoE 4/4 sind es

<sup>4</sup> Neurologisch, Die Rolle von APOE in der Alzheimer Demenz, Ausgabe 01/2023

<sup>5</sup> Jansen WJ et al; Biomarkers for neurodegenerative diseases, JAMA 2015 313(1):1924-38

<sup>6</sup> Doecke JD et al, Elecsys CSF biomarker immunoassays demonstrate concordance with amyloidPET imaging, Alzheimers Res Ther. 2020

rund 30 bis 40 Prozent. Im Alter von 85 Jahren erhöht sich die Wahrscheinlichkeit auf etwa 18 bzw. 48 Prozent.<sup>7</sup>

### 3. Klinische Tests

#### 3.1. Mini-Mental-Status-Test (MMST)

Der MMST wurde bereits 1975 etabliert und 2001 modifiziert. Er ist in der Praxis effizient integrierbar, da er nur maximal zehn Minuten dauert und zur Unterscheidung zwischen Gesunden und deutlich beeinträchtigten älteren Personen gut geeignet ist. (Abb. 5)

Einschränkungen bestehen jedoch bei der Früherkennung von milden Fällen einer demenziellen Entwicklung. Schwierig wird es auch bei Patient:innen, die schlecht Deutsch sprechen bzw. verstehen oder andere kognitive und sprachliche Einschränkungen aufweisen, wie zum Beispiel Status nach Schlaganfall oder Aphasie. Eine weitere Limitation ist der Lerneffekt, der entstehen kann, wenn der Test in kurzer Zeit zu oft wiederholt wird.

Der MMST prüft Orientierung, Merkfähigkeit, Aufmerksamkeit und Rechenfähigkeit sowie Erinnerungsfähigkeit und Sprache. Patient:innen können zwischen 0 und 30 Punkte erreichen. Je höher die Punktzahl ist, desto eher handelt es sich um einen Normalbefund.

#### MMST-Auswertung

- **30-28 Punkte:** Normalbefund, dzt. kein Hinweis auf Demenz
- **27-23 Punkte:** Hinweis auf leichte kognitive Beeinträchtigung
- **22-18 Punkte:** Hinweis auf leichtgradige Demenz
- **17-10 Punkte:** Hinweis auf mittelschwere Demenz
- **< 10 Punkte:** Hinweis auf schwere Demenz

Reicht die Zeit in der Praxis für den ganzen Test nicht aus, sollten zumindest folgende Items überprüft werden: Merk- und Rechenfähigkeit. Ein möglicher Ablauf ist zunächst 3 Wörter wie z. B. „Schlüssel, Ball und Zitrone“ den Patient:innen zu sagen und wiederholen zu lassen und nach der Rechenaufgabe „100 weniger 7“ für insgesamt fünf Mal die drei zuvor genannten Wörter zu wiederholen.

Auch die zeitliche Orientierung lässt oft schon zu Beginn einer demenziellen Erkrankung nach. All dies ist in weniger als zehn Minuten machbar und gibt einen Hinweis, ob eine Zuweisung Richtung Neurologie/Psychiatrie sinnvoll ist. Im klinischen Alltag ist der MMST für die Neurolog:innen ein wichtiges Tool. Anhand daraus resultierender Ergebnisse wird beurteilt, ob und welches Antidementivum als Kassenleistung verschrieben werden darf.

<sup>7</sup> Neurologisch, Die Rolle von APOE in der Alzheimer Demenz, Ausgabe 01/2023

Mini-Mental-Status Test  
(modifiziert nach Folstein, Folstein & Mc Hugh)



Name: \_\_\_\_\_ Geburtsdatum: \_\_\_\_\_ Geschlecht: w m  
 Testdatum: \_\_\_\_\_ Schulbildung: \_\_\_\_\_ Beruf: \_\_\_\_\_

**1. Orientierung:** jeweils 1 Punkt für die richtige Antwort Score: \_\_\_\_\_

1. Datum:
2. Wochentag
3. Monat
4. Jahr
5. Jahreszeit
6. Bundesland
7. Land
8. Stadt
9. Klinik/Ordination/Pensionistenheim
10. Stockwerk

**2. Merkfähigkeit:** Testleiter nenne nebenstehende Begriffe und fordert Testperson anschließend zur Reproduktion auf; es wird 1 Punkt für die richtige Antwort vergeben. Bitte Testperson erinnern, sich die Worte zu merken

11. Schlüssel
12. Ball
13. Zitrone

**3. Aufmerksamkeit und Rechenfähigkeit:** In 7-er-Schritten, beginnend bei 100, rückwärts zählen; Abbruch bei 5 Antworten; 1 Punkt für richtige Antwort. Bei falscher Antwort richtiges Ergebnis nennen. Von korrektem Ergebnis erfolgt die nächste Subtraktion

*Alternativ bei Alkalkulie „Radio“ rückwärts buchstabieren: o-f-d-e-r*

14. 93
15. 86
16. 79
17. 72
18. 65

**4. Erinnerungsfähigkeit:** Die Testperson nach den bei 2. Genannten Wörtern fragen; 1 Punkt für richtige Nennung

19. Schlüssel
20. Ball
21. Zitrone

**5. Sprache:** 1 Punkt für jede korrekte Antwort/Handlung

22. Armbanduhr benennen
23. Bleistift/Stift benennen
24. Nachsprechen des Satzes: „Sie leiht ihm kein Geld mehr“  
*Kommandos befolgen:*
25. „Nehmen Sie das Blatt Papier in die rechte Hand“
26. „Falten Sie es in der Mitte“
27. „Legen Sie es auf den Tisch“
28. Anweisung auf der Rückseite dieses Blattes vorlesen und befolgen:
29. Schreiben eines vollständigen Satzes (Rückseite)
30. Nachzeichnen (Rückseite)

Gesamtsumme: \_\_\_\_\_

Auswertung:	30-28 Punkte:	normal Befund, dzt. kein Hinweis auf Demenz
	27-23 Punkte:	Hinweis auf ein mild cognitive Impairment
	22-18 Punkte:	Hinweis auf eine leichte Demenz
	17-10 Punkte:	Hinweis auf mittelschwere Demenz
	< 10 Punkte:	Hinweis auf schwere Demenz

Abb. 5: Der Mini-Mental-Status-Test ist der erste Schritt in der Demenz-Diagnostik.



Zusätzlich zum MMST gibt es die Möglichkeit, einen MoCa-Test zu machen (Montreal-Cognitive-Assessment-Test), dieser Test ist im klinischen Alltag etwas aufwändiger, jedoch ist der Test bei nur leicht eingeschränkten Fähigkeiten bzw. einer leichten Demenz etwas genauer als der MMST.

### 3.2. Uhrentest

Manchmal bleibt Zeit, um zusätzlich zum Mini-Mental-Status-Test noch den Uhrentest durchzuführen. Er dauert zwei bis fünf Minuten, ist sehr einfach und hilft beim Nachweis subtiler Veränderungen in der globalen Leistungsfähigkeit. Die Anweisung ist einfach:

„Bitte zeichnen Sie das Ziffernblatt einer Uhr mit allen Zahlen und stellen Sie die Zeiger auf 11:10 Uhr ein.“ 11:10 Uhr ist ein Klassiker – Man kann jedoch jede beliebige Uhrzeit abfragen. Es braucht auch kein Formular, ein weißes Blatt Papier reicht vollkommen aus.

Abb. 6 zeigt ganz oben ein unauffälliges Testergebnis. Die Patient:innen zeichnen die richtige Uhrzeit ein. Bei einer demenziellen Erkrankung wird der Test schon in einem relativ frühen Stadium sehr eindrücklich nicht bestanden.

Score	Beschreibung	Beispiele
1	<b>„perfekt“</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Ziffern 1 - 12 richtig eingezeichnet</li> <li>Zwei Zeiger, die die richtige Uhrzeit (11:10 Uhr) anzeigen</li> </ul>	
2	<b>leichte visuell-räumliche Fehler</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Abstände zwischen Ziffern nicht gleichmäßig</li> <li>Ziffern außerhalb des Kreises</li> <li>Blatt wird gedreht, so daß Ziffern auf dem Kopf stehen</li> <li>Pat. verwendet Linien („Speichen“) zur Orientierung</li> </ul>	
3	<b>Fehlerhafte Uhrzeit bei erhaltener visuell-räumlicher Darstellung der Uhr</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>nur ein Zeiger</li> <li>„10 nach 11“ (o. ä.) als Text hingeschrieben</li> <li>keine Uhrzeit eingezeichnet</li> </ul>	
4	<b>Mittelgradige visuell-räumliche Desorganisation, so daß ein korrektes Einzeichnen der Uhrzeit unmöglich wird</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>unregelmäßige Zwischenräume</li> <li>Ziffern vergessen</li> <li>Perserveration: wiederholt den Kreis, Ziffern jenseits der 12</li> <li>Rechts-Links-Umkehr (Ziffern gegen den Uhrzeigersinn)</li> <li>Dysgraphie - keine lesbare Darstellung der Ziffern</li> </ul>	
5	<b>Schwergradige visuell-räumliche Desorganisation</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>wie unter (4) beschrieben, aber stärker ausgeprägt</li> </ul>	
6	<b>keinerlei Darstellung einer Uhr (cave: Ausschluß Depression / Delir !)</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>kein wie auch immer gearteter Versuch, eine Uhr zu zeichnen</li> <li>keine entfernte Ähnlichkeit mit einer Uhr</li> <li>Pat. schreibt Wort oder Name</li> </ul>	

Abb. 6: Der Uhrentest ist in zwei bis fünf Minuten absolviert und hilft beim Nachweis subtiler Veränderungen in der globalen Leistungsfähigkeit. Quelle: Demenztests in der Praxis - Ein Wegweiser, 2. Auflage, Urban & Fischer

### 3.3. Clinical Dementia Rating (CDR)

Dieser Test ist vor allem im Zusammenhang mit klinischen Studien relevant. Im Praxis-Alltag ist dieser Test aufgrund der Testdauer meist zu aufwändig, da er eine Stunde dauert und sowohl Patient:innen als auch Angehörige benötigt werden. Nichtsdestotrotz gehört er zu den bekanntesten und am häufigsten verwendeten Instrumenten zur Schweregrad-Einschätzung bei der Demenz.

Sechs Kategorien werden abgefragt:

- Gedächtnis
- Orientierungsvermögen
- Urteilsvermögen und Problemlösung
- Leben in der Gemeinschaft
- Haushalt und Hobbys
- Körperpflege

Nur die ersten drei Items werden von den Patient:innen selbst beantwortet. Die Angehörigen nehmen zu allen sechs Kategorien Stellung.

Bei der Auswertung unterscheidet sich der CDR vom MMST, denn je weniger Punkte die Patient:innen haben, umso normaler ist der Befund. Hier basiert die Bewertung auf zwei Score-Kategorien: Es gibt den Global CDR-Score, der zwischen null und drei Punkten liegt, wobei null Punkte als unauffällig gilt und bei drei Punkten eine schwere Demenz angenommen wird. Zusätzlich gibt es den CDR-SB Total Score (SB steht für Sum of Boxes), der zwischen null und 18 Punkten liegt. Hier stehen 18 Punkte für eine schwere Demenz. (Abb. 7 und 8)

Klinische Einschätzung des Schweregrades einer Demenz (CDR)		0	0.5	1	2	3
		Beeinträchtigung				
		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; Defekt beeinträchtigt Alltagsaktivitäten	Schwerer Gedächtnisverlust; nur sehr gut Geleertes 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 der geographischen Orientierung haben	Große Schwierigkeiten mit Zeitzusammenhängen; normalerweise keine zeitliche Orientierung, oft auch keine räumliche	Ist nur zur eigenen Person orientiert	
Urteilsvermögen und Problemlösung	Löst alltägliche Probleme und bewältigt geschäftliche und 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; soziale 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, beim 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 gesund genug, um ihn/sie zu Festlichkeiten außerhalb von zu Hause mitzunehmen	Erscheint nach außen zu krank, um ihn/sie zu Festlichkeiten außerhalb von zu Hause mitzunehmen	
Haushalt und Hobbys	Das Leben zu Hause, Hobbys und intellektuelle Interessen sind gut erhalten	Das Leben zu Hause, Hobbys und intellektuelle Interessen sind ein wenig beeinträchtigt	Leichte aber eindeutige Beeinträchtigung der Leistungsfähigkeit zu Hause; schwierigere Aufgaben werden nicht mehr ausgeführt; kompliziertere Hobbys und Interessen werden 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, bei der Körperpflege, bei der Aufbewahrung persönlicher Gegenstände	Benötigt viel Hilfe bei der Körperpflege; häufig inkontinent		

Bewerten Sie nur die Verschlechterung im Vergleich zum früheren Zustand, die auf kognitive Beeinträchtigung zurückzuführen ist, nicht die Beeinträchtigung aus anderen Gründen.

Abb. 7: Das *Clinical Dementia Rating (CDR)* gibt Aufschluss über den Schweregrad der Demenz. Quelle: Demenztests in der Praxis – Ein Wegweiser, 2. Auflage, Urban & Fischer

CDR-SB Total Score	Disease Severity	Global CDR score
0	Normal	0 (normal)
0.5–4.0 0.5–2.5 3.0–4.0	Questionable cognitive impairment to very mild dementia Questionable impairment Very mild dementia	0.5 (very mild)
4.5–9.0	Suggests mild dementia	1 (mild)
9.5–15.5	Suggests moderate dementia	2 (moderate)
16.0–18.0	Suggests severe dementia	3 (severe)

Abb. 8: Links die Punkte des CDR-SB Global Score (Maximum 18 Punkte), rechts die Bewertung des Global CDR-Score (Maximum drei Punkte). Clinical Dementia Rating - Sum of Boxes (CDR-SB) A clinical endpoint to measure cognitive changes in the early stages of Alzheimer's disease., Esai

#### 4. Biomarker

In der Alzheimer-Diagnostik dienen Biomarker dazu, pathologische Veränderungen im Gehirn zu erkennen, die mit der Erkrankung in Verbindung stehen. Sie lassen sich oft schon nachweisen, bevor klinische Symptome auftreten.

Es gibt drei wesentliche Kategorien von Biomarkern für Alzheimer (Abb. 9):

**Amyloid-Ablagerung (A):** Die Ablagerung von Beta-Amyloid-Proteinen im Gehirn ist eines der wichtigsten pathologischen Merkmale der Alzheimer-Krankheit. Sie werden durch bildgebende Verfahren wie Amyloid-PET dargestellt oder durch Messungen im Liquor. Relevant ist hier insbesondere das Verhältnis von A $\beta$ 42 zu A $\beta$ 40. Mit neuen Ansätzen lässt sich die A $\beta$ 42/40-Ratio auch im Blut nachweisen. Dazu mehr im zweiten Teil dieses Artikels.

**Tau-Ablagerung (T):** Tau-Proteine, insbesondere phosphoryliertes Tau (pTau), sind ein

weiteres zentrales Merkmal von Alzheimer. Sie sind Indikatoren für die Neurodegeneration. Diese Ablagerungen werden ebenfalls mittels Liquoruntersuchungen (pTau 181) erfasst. Als potenzielle Biomarker gelten pTau217, das sowohl im Liquor als auch im Plasma nachgewiesen werden kann, pTau181 aus dem Plasma sowie Tau-PET, das vor allem in klinischen Studien Bedeutung hat, in der Praxis jedoch noch keine breite Anwendung findet.

**Neurodegeneration (N):** Sie zeigt den fortschreitenden Verlust von Nervenzellen im Gehirn an. Ein Beispiel dafür ist die Messung von Total-Tau im Liquor oder strukturelle Veränderungen im Gehirn, die mittels [ $^{18}$ F]FDG PET und cMRT nachgewiesen werden können.

Neben diesen drei Biomarkern werden natürlich auch kognitive Symptome (C) als klinischer Indikator für die Alzheimer-Krankheit herangezogen.



		Verfügbare Biomarker	Potenzielle Biomarker
A	Aβ-Ablagerung	Amyloid-PET Liquor: Aβ42, Aβ40, Aβ42/40 Ratio Plasma: Aβ42, Aβ40, Aβ42/40-Ratio	
T	Tau Ablagerung	Liquor: pTau 181	Liquor/Plasma: pTau 217 Tau-PET Plasma: pTau181
(N)	Neurodegeneration	Liquor: totalTau [ <sup>18</sup> F]FDG PET cMRT	
(C)	Kognitive Symptome		

Abb. 9: Verfügbare und potenzielle Biomarker für die Detektion der Alzheimer-Demenz.

Abb. 10 zeigt, welche Rolle die einzelnen Biomarker in spezifischen Alzheimer-Stadien spielen. Während des normalen Alterungsprozesses sind sämtliche Biomarker negativ. Im präklinischen Stadium, zehn bis 20 Jahre vor Manifestation der ersten Symptome, findet sich meist eine erste Amyloid-Ablagerung. Möglicherweise treten leichte Hinweise auf eine Demenz auf, doch der Alltag wird gut bewältigt und das Clinical Dementia Rating (CDR) liegt bei null.

Im Prodromalstadium (Mild Cognitive Impairment) ist neben dem Beta-Amyloid das Tau meist ebenfalls positiv. Erste Einschränkungen im Alltag werden sichtbar. Das CDR liegt bei 0,5 Punkten. Bei der manifesten Alzheimer-Erkrankung sind alle drei Biomarker A, T und N positiv, das CDR liegt zwischen eins (milde Demenz) und drei (schwere Demenz).

Stadium	Klinischer Befund	CDR	Biomarker
<b>Normales kognitives Altern</b>	asymptomatisch innerhalb physiologischer Grenzen	0	biomarkernegativ
<b>Präklinisches Stadium</b> (ggf. Subjective Cognitive Decline, SCD)	asymptomatisch bis gering symptomatisch, selbständiges Leben möglich	0	biomarkerpositiv, meist A + T - N -
<b>Prodromalstadium</b> Mild cognitive Impairment (MCI = LKS)	symptomatisch, selbständiges Leben noch möglich	0,5	biomarkerpositiv, meist A + T + N -
<b>Manifeste AE</b>	symptomatisch, selbständiges Leben nicht mehr möglich	1 = milde, 2 = moderate, 3 = schwere Demenz	biomarkerpositiv A + T + N +

AE: Alzheimer-Erkrankung; SCD: Subjective cognitive Decline; MCI: Mild cognitive Impairment; LKS = leichte kognitive Störung (DSM-5); CDR: Clinical Dementia Rating, Standard-Fremdbeurteilungsverfahren für Demenzschweregrad auf einer Skala von 0 bis 3; ATN-Klassifikation der Biomarker: A = Amyloid, T = Tau, N = Neurodegeneration

Abb. 10: Biomarker-Status gemäß Alzheimer-Stadien. Quelle: Neurologisch, Neuropsychologie am Alzheimer Kontinuum, Ausgabe 01/2023



#### 4.1. Liquor / CSF

Im Liquor lassen sich folgende Parameter darstellen: A $\beta$ 42, A $\beta$ 40, die A $\beta$ 42/40-Ratio, Gesamt-Tau und pTau. A $\beta$ 42 ist in einem positiven Befund im Sinne einer Alzheimer-Demenz reduziert. Die Ursache hierfür liegt in der Einlagerung von A $\beta$ 42 in lösliche A $\beta$ -Oligomere und die neuritischen Plaques. Im Fall einer Alzheimer-Erkrankung ist auch die A $\beta$ 42/40-Ratio reduziert. pTau 181 und das Gesamt-Tau steigen dagegen an. Erstes aufgrund der Ausbildung von Neurofibrillen durch hyperphosphoryliertes Tau (pTau) und deren Freisetzung durch neuronale Schädigung, zweites ist generell ein unspezifischer Indikator einer neuronalen Schädigung. Ist also nur das Gesamt-Tau positiv, deutet dies

nicht eindeutig auf eine Alzheimer-Demenz hin.

Eine Liquorpunktion ist immer dann angezeigt, wenn sich ein:e Patient:in nicht eindeutig präsentiert. Zeigen sich in der Anamnese, in der klinischen und anderen Untersuchungen Hinweise auf ein entzündliches Geschehen, empfehle ich die Liquor-Punktion eindeutig.

Sowohl Sensitivität als auch Spezifität und Genauigkeit der Tests sind teilweise weit entfernt von hundert Prozent. Daher ist es nötig, den Fall immer im Zusammenhang mit der Klinik zu bewerten. Die bloßen Parameter des Liquor-Befundes reichen für eine Diagnose keinesfalls aus. (Abb. 11)

	A $\beta$ 42 <sup>1,2</sup>	pTau181 <sup>1</sup>	Gesamt Tau <sup>1</sup>
Sensitivität	84 - 96,4%	67,9%	69,6%
Spezifität	72 - 76,9%	73,1%	92,3%
Genauigkeit	72 - 87%	70,4%	80,6%

Abb. 11: Die Parameter des Liquor-Befundes allein reichen für eine Alzheimer-Diagnose nicht aus.<sup>8,9</sup>

Quelle: 1 Shaw LM, Vanderstichele H, Knapik-Czajka M, Clark CM, Aisen PS, Petersen RC, et al. Cerebrospinal fluid biomarker signature in Alzheimer's disease neuroimaging initiative subjects. *Ann Neurol*. 2009;65(4):403-13. 10.1002/ana.21610.  
2 Roher AE, Maarouf CL, Sue LI, Hu Y, Wilson J, Beach TG. Proteomics-derived cerebrospinal fluid markers of autopsy-confirmed Alzheimer's disease. *Biomarkers*. 2009;14(7):493-501. 10.3109/13547500903108423.

## 5. Bildgebende Verfahren

### 5.1. MRT / CCT

In der Alzheimer-Diagnostik ist dem cMRT immer der Vorzug gegenüber einem CT zu geben. Einerseits, um die Strahlenbelastung zu reduzieren, andererseits ist das MRT genauer, insbesondere in Bezug auf vaskuläre Läsionen. Die Sensitivität liegt bei 95 Prozent (95 % KI: 87-98 %), die Spezifität bei 26 Prozent (95 % KI: 12-50 %).<sup>10</sup>

Vor allem zum Ausschluss anderer Demenzursachen sollte zumindest bei Diagnosestellung

ein MR veranlasst werden. Es gibt verschiedene Ursachen, die ganz unabhängig von einer Alzheimer-Demenz zu kognitiven Einbußen führen können. Ein Hydrocephalus beispielsweise hat meist eine klassische klinische Trias aus Gangstörung, demenziellem Syndrom und Harninkontinenz. Diese Erkrankung ist mit einer Shunt-Operation gut therapierbar und die Patient:innen verlieren danach nicht weitere kognitive Fähigkeiten. Um dies zu erkennen, ist die Bildgebung obligat.

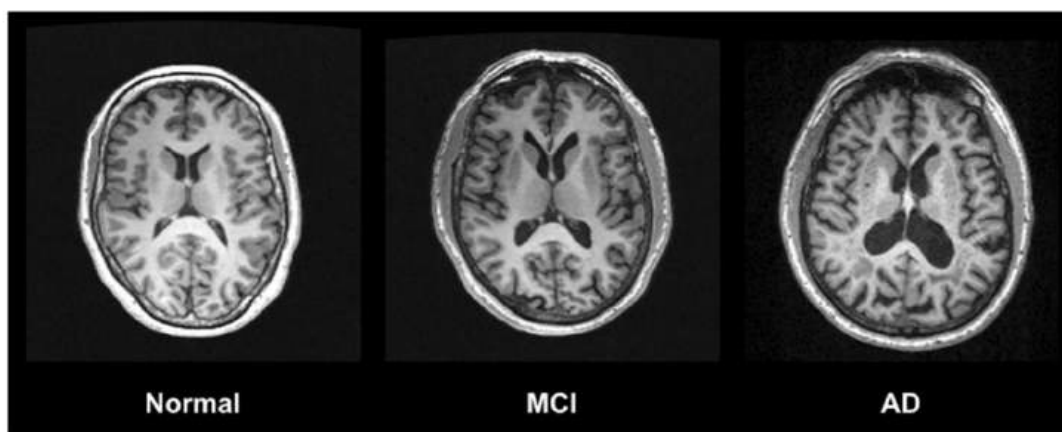
Auch die Ätiologie der Demenz lässt sich mit einem MRT sehr gut darstellen. Zahlreiche weiße, subkortikale Flecken beispielsweise deuten auf eine vaskuläre Komponente hin.

<sup>8</sup> Shaw LM, Vanderstichele H, Knapik-Czajka M, Clark CM, Aisen PS, Petersen RC, et al. Cerebrospinal fluid biomarker signature in Alzheimer's disease neuroimaging initiative subjects. *Ann Neurol*. 2009;65(4):403-13. 10.1002/ana.21610.

<sup>9</sup> Roher AE, Maarouf CL, Sue LI, Hu Y, Wilson J, Beach TG. Proteomics-derived cerebrospinal fluid markers of autopsy-confirmed Alzheimer's disease. *Biomarkers*. 2009;14(7):493-501. 10.3109/13547500903108423.

<sup>10</sup> S3-Leitlinie Demenzen – AWMF-Rg. Nr. 038-013

Abb. 12 zeigt den Vergleich zwischen Normalbefund, Mild Cognitive Impairment und Alzheimer-Demenz, bei der die Atrophie deutlich erkennbar ist.



**Fig. 1** T1-weighted MRI imaging using an MPRAGE (Magnetisation Prepared Rapid Gradient Echo) sequence shows decreased GM volume in an AD patient compared to a healthy control and intermediate GM decline in a patient with MCI

Abb. 12: Das MRT zeigt links das Gehirn ohne Befund, mittig Mild Cognitive Impairment und rechts deutliche Atrophie bei Alzheimer-Demenz.

Quelle: Chandra et al, Magnetic resonance imaging in Alzheimer's disease and Mild Cognitive Impairment, J Neurol., 2019, 10.1007/s00415-018-9016-3

### 5.2. [<sup>18</sup>F]FDG PET

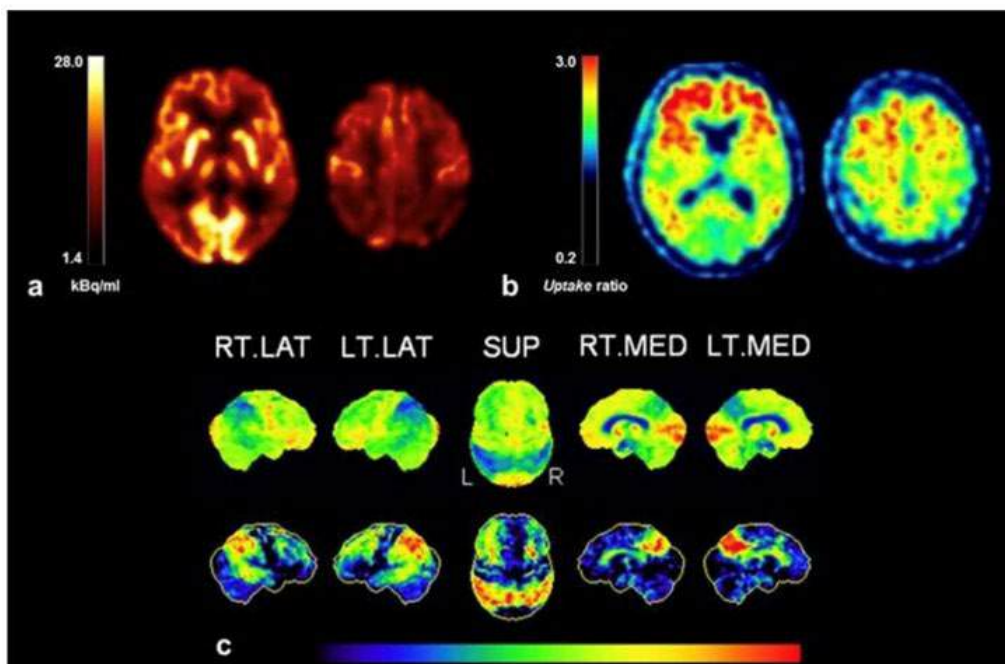
Bei diesem Verfahren wird die Aufnahme von Glukose in die Nervenzelle gemessen. Ein Hypo-Metabolismus zeigt im Allgemeinen eine neuronale Schädigung an. Diese PET als Biomarker der Neurodegeneration erlaubt mit und ohne zusätzlichem Amyloid-Beta-Nachweis (PET oder Liquor) eine Abschätzung der

Wahrscheinlichkeit einer zugrundeliegenden Alzheimer-Pathologie.<sup>11</sup> Die Sensitivität liegt bei 90 % (95 % KI: 84–94 %), die Spezifität bei 89 % (95 % KI: 81–94 %). Im positiven Befund zeigt sich typischerweise ein Hypo-Metabolismus beidseits temporoparietal und medioparietal.<sup>12</sup> (Abb. 13)

<sup>11</sup> Albert MS et al, 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 Dement* 2011; 7(3):270-279

<sup>12</sup> S3-Leitlinie Demenzen – AWMF-Rg. Nr. 038-013



**Abb. 2.162 Morbus Alzheimer**

57-jährige Patientin mit seit 3 Jahren progredienter demenzieller Entwicklung mit prominenter Gedächtnis- und Orientierungsstörung. In der [<sup>18</sup>F]FDG-PET (a) ausgeprägter Hypometabolismus temporoparietal, im posterioren Gyrus cinguli/Praecuneus und auch frontal im Sinne einer bereits fortgeschrittenen Erkrankung. In der [<sup>11</sup>C]PIB-PET (b) Nachweis einer deutlichen Amyloid-Beta-Bindung in typischer Verteilung (betont frontal, im post. Gyr. cinguli/Precuneus, temporoparietal und Striatum [Ncl. caudatus]; relative Aussparung des sensomotorischen und visuellen Kortex). Teilabbildung c zeigt die Oberflächenprojektion der [<sup>18</sup>F]FDG-Speicherung (obere Bildreihe) und das Ergebnis einer voxelweisen statistischen Analyse im Vergleich mit einem Normalkollektiv (ZScore farbkodiert von 0 [schwarz] bis -7 [rot]; untere Bildreihe).

Abb. 13: Links oben der [<sup>18</sup>F]FDG PET, rechts oben [<sup>11</sup>C]PIB PET.

Quelle: Neurologie Compact, Andreas Hufschmidt, Sebastian Rauer, Franz Xaver Glocker, 9. Auflage, Thiemeverlag

Eine [<sup>18</sup>F]FDG-PET-Untersuchung ist immer dann angezeigt, wenn die Ursache einer Demenz oder leichten kognitiven Störung nach Ausschluss reversibler Ursachen und nach klinischer und neuropsychologischer Untersuchung und ggf. Liquor-Biomarkern unklar und durch die Differenzialdiagnostik ein Effekt auf das klinische Management zu erwarten ist. Die Praxis zeigt allerdings, dass der Zugang zu einer PET schwierig ist. Es gibt lange Wartezeiten und die Untersuchung ist teuer. Daher wird sie eher limitiert angeboten. Von allen PET ist die [<sup>18</sup>F]FDG PET jenes, das am ehesten erhältlich ist.

### 5.3. [<sup>18</sup>F]Amyloid-PET

Mit Hilfe der Amyloid-PET lässt sich eine Amyloid-Pathologie bereits 20 bis 30 Jahre vor der manifesten Alzheimer-Demenz darstellen.<sup>13</sup> Die Methode kann in klinisch unklaren Fällen eines Demenz-Syndroms zur Differenzialdiagnose bzw. ätiologischen Zuordnung erfolgen.<sup>14</sup> Allerdings steigt der Anteil der kognitiv gesunden Kontrollen mit positiver Amyloid-PET von ca. zehn Prozent im Alter von unter 50 Jahren auf über 30 Prozent mit über 80 Jahren.<sup>15</sup>

<sup>13</sup> Neurologie Compact, Andreas Hufschmidt, Sebastian Rauer, Franz Xaver Glocker, 9. Auflage, Thiemeverlag

<sup>14</sup> S3-Leitlinie Demenzen – AWMF-Rg. Nr. 038-013

<sup>15</sup> Neurologie Compact, Andreas Hufschmidt, Sebastian Rauer, Franz Xaver Glocker, 9. Auflage, Thiemeverlag

Die Sensitivität liegt bei 96 % (95 % KI: 80-100 %), die Spezifität bei 86 % (95 % KI: 76-95 %) zur Unterscheidung von Alzheimer-Pathologien von anderen Pathologien.<sup>16</sup> Die Amyloid-

PET ist also keine Screeningmethode, eignet sich aber, um Demenzformen voneinander zu unterscheiden. (Abb. 14)

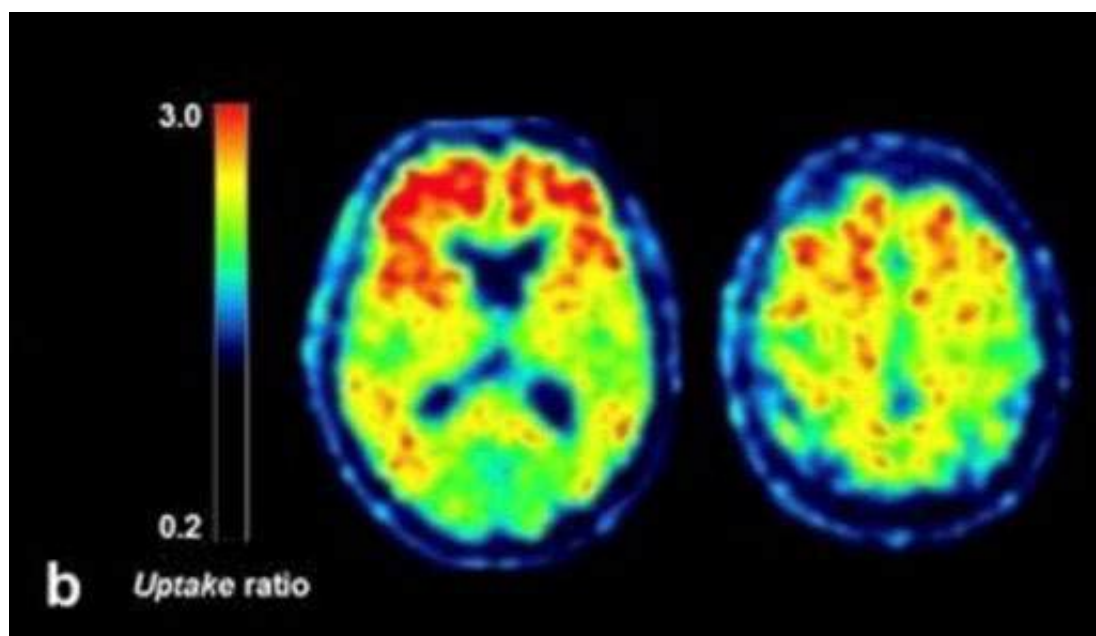


Abb. 14: Die Amyloid-PET eignet sich, um Demenzformen voneinander zu unterscheiden.

#### 5.4. Tau-PET und HMPAO SPECT

Die Tau-PET weist eine deutliche Überlappung und Korrelation mit der [<sup>18</sup>F]FDG-PET auf und wird fast ausschließlich in Studien verwendet. Sie stellt die regionalen Tau-Ablagerungen als neuropathologisches Merkmal dar und zeigt gegebenenfalls die Marker der neuronalen Schädigung.<sup>17</sup>

Steht keine PET zur Verfügung, gibt es die Möglichkeit, auf HMPAO SPECT zurückzugreifen (Hirnpfusionszintigraphie). Dieses Verfahren misst die zerebrale Perfusion, die bei neurodegenerativen Erkrankungen ein vergleichbares Muster zeigt wie in der FDG-PET. Die Sensitivität beträgt 80 % (95 % KI: 71-87 %), die Spezifität liegt bei 85 % (95 % KI: 79-90 %).<sup>18</sup>

## 6. Pharmakologische Therapie

### 6.1. Acetylcholinesterasehemmer

Die drei derzeit verfügbaren Acetylcholinesterasehemmer sind Donepezil, Galantamin und Rivastigmin. (Abb. 15) Arzneimittel aus dieser Substanzklasse dürfen im Kassenbereich nur über dem MMST-Wert von zehn eingesetzt werden. Liegt der Wert darunter, ist eine Verschreibung nicht mehr gestattet.

Die Arzneimittel wirken auf Kognition, Alltagskompetenz, Gesamteindruck und psychiatrische Begleitsymptome. Mögliche und meist häufige Nebenwirkungen sind Übelkeit, Gewichtsverlust, Agitiertheit, Schlafstörung, Harndrang, Diarrhoe, verminderte Herzaktion und Schwitzen.

Als Kontraindikationen gelten die Bradykardie, das Sick-Sinus-Syndrom, der AV-Block, Asthma, aktive Magen-Darm-Ulcera und eine obstruktive Miktionsstörung.

<sup>16</sup> Lesman-Segev OH, La Joie R, Iaccarino L, Lobach I, Rosen HJ, Seo SW, et al. Diagnostic Accuracy of Amyloid versus (18) F-Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography in Autopsy-Confirmed Dementia. *Ann Neurol.* 2021;89(2):389-401. 10.1002/ana.25968

<sup>17</sup> Neurologie Compact, , Andreas Hufschmidt, Sebastian Rauer, Franz Xaver Glocker, 9. Auflage, Thiemeverlag

<sup>18</sup> S3-Leitlinie Demenzen – AWMF-Rg. Nr. 038-013



Wirkstoff	Initialdosis (pro Tag)	Steigerung	Minimal wirksame Dosis (pro Tag)	Maximaldosis (pro Tag)	Anmerkung	Nebenwirkungen, Wechselwirkungen, Kontraindikation, Kontrolluntersuchungen
Donepezil	5 mg	nach 4 Wochen um 5 mg	5 mg	10 mg	auch als Schmelztablette erhältlich	s. Fachinformation
Galantamin	8 mg	nach je 4 Wochen um 8 mg	16 mg	24 mg	auch als Tropfen (2 × tgl.) erhältlich	s. Fachinformation
Rivastigmin	2 × 1,5 mg	nach je 2 Wochen um 2×1,5 mg	2 × 3 mg oder 9,5 mg transcutan	2 × 6 mg oder 13,3 mg transcutan	auch als Pflaster (4,6 mg/d, nach 4 Wochen 9,5 mg/d) oder Tropfen (2 × tgl.) erhältlich  nach 6 Monaten Therapie mit 9,5 mg/d (Pflaster) und Verschlechterung Aufdosierung auf 13,3 mg/d	s. Fachinformation

Abb. 15: Die derzeit zugelassenen Acetylcholinesterasehemmer und ihre Dosierungen. Quelle: S3-Leitlinie Demenzen – AWMF-Rg. Nr. 038-013

## 6.2. Memantin

Für die mittelschwere bis schwere Demenz (ab MMST 19) ist der Wirkstoff Memantin zugelassen. Die Anfangsdosis beträgt 5 mg und wird um 5 mg pro Woche gesteigert. Die Hersteller haben Starterpacks entwickelt, bei denen die

Dosis kontinuierlich auf die erforderlichen 20 mg erhöht wird. Es wirkt mäßig auf Kognition, Alltagsbewältigung und den Gesamteindruck. Die wichtigste Nebenwirkung ist Agitiertheit. (Abb. 16)

Wirkstoff	Initialdosis (pro Tag)	Steigerung	Minimal wirksame Dosis (pro Tag)	Maximaldosis (pro Tag)	Anmerkung	Nebenwirkungen, Wechselwirkungen, Kontraindikation, Kontrolluntersuchungen
Memantin	5 mg	5 mg pro Woche	20 mg	20 mg  Dosisanpassung bei Niereninsuffizienz erforderlich (s. Fachinformation)	auch als Lösung erhältlich	s. Fachinformation

Abb. 16: Memantin und seine Dosierung. Quelle: S3-Leitlinie Demenzen – AWMF-Rg. Nr. 038-013

### 6.3. Cerebogan® (Trockenextrakt aus Ginkgo-biloba-Blättern)

Cerebogan ist zwar kein alzheimerspezifisches Medikament, allerdings kann es sinnvoll sein, es bei Mischformen, vaskulärer Demenz oder Mild Cognitive Impairment zu verschreiben. Die Dosierung liegt bei bis zu 240 mg Tagesdosis, verteilt auf drei Tabletten täglich.

### 6.4. Antikörpertherapie – Aducanumab (Aduhelm©) – nicht (mehr) verfügbar

Aducanumab war der erste monoklonale Antikörper gegen aggregiertes Beta-Amyloid, der bei der US-amerikanischen Arzneimittelbehörde FDA eingereicht und zur Behandlung der Alzheimer-Demenz zugelassen wurde. Dies erfolgte 2021 in einem beschleunigten Verfahren mit der Auflage, eine Studie durchzuführen, die die klinische Wirksamkeit definitiv nachweisen sollte. Die europäische Arzneimittelbehörde EMA hat sich im November 2021 gegen eine Zulassung ausgesprochen. 2024 erklärte die produzierende Firma Biogen, sie stelle die Entwicklung und Produktion ein, um sich auf andere Alzheimer-Medikamente, wie *Leqembi*© zu konzentrieren (s. Punkt 6.5). Diese Entscheidung sei Teil einer strategischen Neuausrichtung und stehe nicht im Zusammenhang mit Sicherheits- oder Wirksamkeitsbedenken.<sup>19</sup>

Vor der Zulassung wurden mit EMERGE und ENGAGE zwei Phase-III-Studien durchgeführt. EMERGE zeigte signifikante Verbesserungen in allen vier primären und sekundären klinischen Endpunkten. Im Gegensatz dazu kam es bei den primären und sekundären Endpunkten bei ENGAGE zu keinem signifikanten Ergebnis.<sup>20</sup>

<sup>19</sup> <https://www.alzheimer-forschung.de/forschung/aktuell/aducanumab/#:~:text=Was%20zeichnet%20Aducanumab%20als%20Wirkstoff,Alzheimer%20in%20Verbindung%20gebracht%20wird.> (3.10.2024)

<sup>20</sup> S. Budd Haeberlein, P.S. Aisen, F. Barkhof, et al. Two Randomized Phase 3 Studies of Aducanumab in

### 6.5. Antikörpertherapie – Lecanemab (Leqembi©) – in Europa nicht zugelassen

*Lecanemab* ist ein humanisierter monoklonaler Immunglobulin-Gamma-1-(IgG1)Antikörper, der gegen aggregierte lösliche Amyloid-Beta-Protofibrillen wirkt, die neurotoxischer sind als Monofibrillen oder nicht lösliche Fibrillen. Die Applikation erfolgt alle zwei Wochen intravenös.

Das Arzneimittel wurde in den USA am 6. Jänner 2023 von der FDA zugelassen. Auch in China, Hongkong, Israel, Japan und Südkorea ist es derzeit auf dem Markt. Die EMA sprach sich am 26. Juli 2024 gegen die Zulassung aus.

Grund für die Freigabe in den USA und den anderen Ländern war eine multizentrische doppelblinde Phase-III-Studie, die über einen Zeitraum von 18 Monaten lief.<sup>21</sup> Eingeschlossen waren Personen im Alter von 50 bis 90 Jahren mit früher Alzheimer-Demenz (leichte kognitive Beeinträchtigung), inklusive Nachweis von Amyloid- $\beta_{1-42}$  durch PET oder Liquor-Untersuchung.

Die Zuteilung erfolgte nach Zufallsprinzip im Verhältnis 1:1. Eine Gruppe erhielt Lecanemab i.v. (10 mg/kg KG alle zwei Wochen), die andere Gruppe bekam ein Placebo-Präparat. Der primäre Studienendpunkt war die Veränderung der Punktzahl auf dem Clinical Dementia Rating-Sum of Boxes Score (CDR-SB), Bereich 0-18 (höhere Punktezahlen zeigen stärkere Beeinträchtigung an). Als sekundäre Endpunkte wurden die Veränderung der Amyloidbelastung in der PET und weitere neuropsychologische Tests (u.a. MMST) und Biomarker-Untersuchungen gewählt.

Early Alzheimer's Disease. J Prev Alz Dis 2022;2(9):197-210; <http://dx.doi.org/10.14283/jpad.2022.30>

<sup>21</sup> Van Dyck et al; Lecanemab in Early Alzheimer's Disease N Engl J Med 2023;388:9-21. DOI: 10.1056/NEJMoa2212948

Die Studie brachte in allen Endpunkten signifikant positive Ergebnisse. Die Forscher:innen berichteten über die Zunahme des CDR-SB Scores um 1,21 Punkte in der Lecanemab-Gruppe und um 1,66 Punkte in der Placebogruppe (Differenz, -0,45; 95 % Konfidenzintervall, -0,67 bis -0,23;  $p < 0,001$ ). Das entspricht einer Reduktion um 27 Prozent in der

Lecanemab-Gruppe versus Placebogruppe. (Abb. 17) Inwiefern sich eine Verbesserung von 0,45 Punkten bei diesem Score in einem klinisch relevanten Nutzen für die Patient:innen widerspiegelt, kann man derzeit noch nicht gut abschätzen.

#### A CDR-SB Score

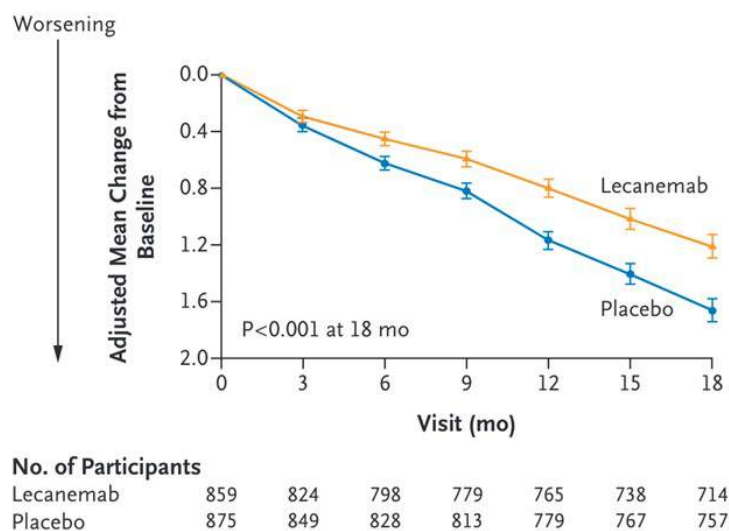
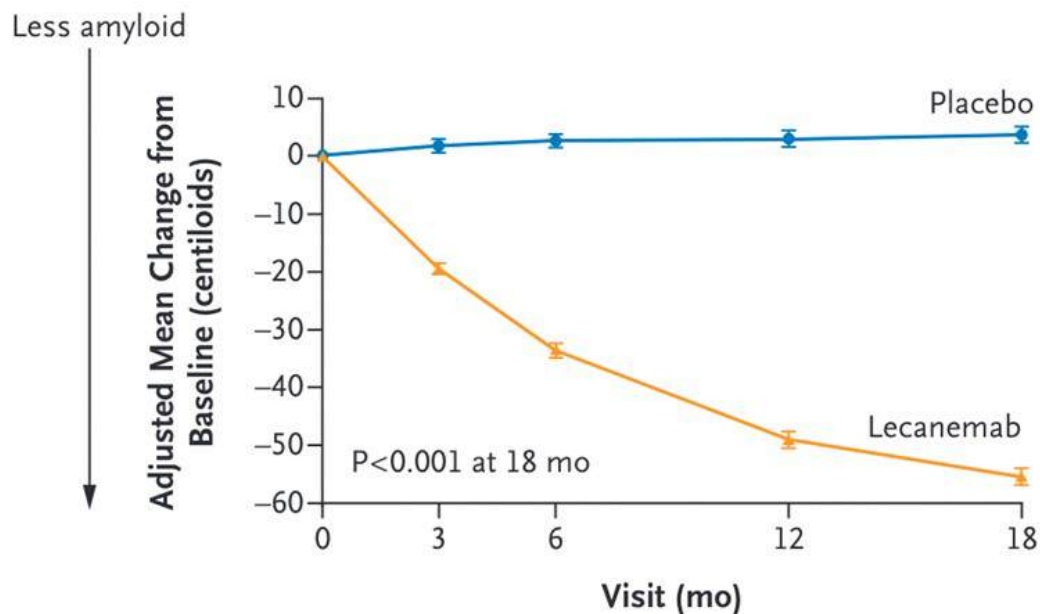


Abb. 17: Lecanemab reduzierte das Fortschreiten der kognitiven Einbußen. Quelle: Van Dyck et al; Lecanemab in Early Alzheimer's Disease N Engl J Med 2023;388:9-21. DOI: 10.1056/NEJMoa2212948

Auch die Amyloidbelastung in der PET hatte deutlich abgenommen, und zwar um 59,1 Centiloide (Konfidenzintervall 95 %, -62,6 bis -55,6,  $p < 0,001$ ). (Abb. 18) Centiloide sind eine Maßeinheit für die Amyloidbelastung im Gehirn von Alzheimer-Patient:innen auf einer Skala von 0 bis 100, wobei ein Wert unter 30

als normaler (gesunder) Wert angesehen wird. Natürlich muss angemerkt werden, dass die Studie nur 18 Monate lief und es weitere Daten braucht, um die Langzeitwirkung zu untersuchen.

## B Amyloid Burden on PET



### No. of Participants

	0	3	6	12	18
Lecanemab	354	296	275	276	210
Placebo	344	303	286	259	205

Abb. 18: Die Amyloidbelastung im PET sank unter Lecanemab um knapp 60 Centiloide. Quelle: Van Dyck et al; Lecanemab in Early Alzheimer's Disease N Engl J Med 2023;388:9-21. DOI: 10.1056/NEJMoa2212948

Eine typische Nebenwirkung von Antikörper-Therapien sind die sogenannten Amyloid-Related Imaging Abnormalities (ARIA), mit Hirn-schwellungen (ARIA-E) sowie Blutungen (A-RIA-H). ARIA war neben infusionsbedingten Reaktionen auch eine der häufigsten Nebenwirkungen: Insgesamt entwickelten 12,6 Prozent der Personen in der Verumgruppe ARIA-E, 17,3 Prozent ARIA-H. In 92 Prozent der Fälle

trat ARIA innerhalb der ersten sechs Monate auf und hat sich in 80 Prozent der Fälle innerhalb von vier Monaten wieder zurückgebildet. 2,8 Prozent der ARIA-E-Fälle waren symptomatisch, bei ARIA-H waren es 0,7 Prozent. Es gab auch Todesfälle, die jedoch auf beide Gruppen gleich verteilt waren. Keiner davon war mit ARIA assoziiert. (Abb. 19)

Event		Lecanemab	Placebo
ARIA-E	Insgesamt	12,6%	1,7%
Amyloid-related imaging abnormalities mit Ödem	Symptomatisch	2,8%	0
ARIA-H	Insgesamt	17,3%	0,3%
Amyloid-related imaging abnormalities mit zerebralen Mikroblutungen, zerebralen Makroblutungen oder superfizieller Siderose	Symptomatisch	0,7%	0,2 %

Abb. 19: ARIA-Häufigkeiten unter Lecanemab.



Was lässt sich aus dieser Studie mitnehmen? Der positive Effekt auf die Erkrankung ist vermutlich als moderat einzustufen. Unter Lecanemab-Behandlung lässt sich die Krankheitsprogression im CDR-SB um 5,3 Monate gegenüber Placebo verzögern. Dies erscheint gering – dennoch handelt es sich um die seit Jahren ersten positiven Daten einer krankheitsmodifizierenden Therapie bei Morbus Alzheimer.

Lecanemab ist der erste monoklonale Antikörper, der in einer Phase-III-Studie eine signifikante Verringerung der Amyloidbelastung im Gehirn und eine signifikant langsamere Verschlechterung der kognitiven Fähigkeiten nachweisen konnte. Das ist jedenfalls ein Durchbruch. Nach einer positiven Beurteilung durch die Europäische Arzneimittelbehörde wird dieser Antikörper voraussichtlich ab Jänner in Europa zugelassen werden.

#### 6.6. Antikörpertherapie – Donanemab (Kisunla®) – in Europa im Zulassungsverfahren

Am 2. Juli 2024 wurde in den USA der monoklonale Immunglobulin-G1-Antikörper Donanemab zugelassen. Die EMA-Zulassung wurde 2023 beantragt. Donanemab ist gegen ein N-terminales Pyroglutamat-Epitop gerichtet, das in reifen Amyloid-Plaques vorkommt.<sup>22</sup> Der Unterschied zu Lecanemab und Aducanumab ist, dass Donanemab nicht dauerhaft eingesetzt wird. Auch die Applikation ist seltener, nämlich nur alle vier Wochen intravenös.

Aktuell laufen zu Donanemab drei Folgestudien, TRAILBLAZER-ALZ 3, 5 und 6. Im Rahmen von TRAILBLAZER-ALZ 3 werden Patient:innen untersucht, die bisher noch keine Alzheimer-Symptome haben. TRAILBLAZER-ALZ 5 soll Effizienz und Sicherheit von Donanemab evaluieren und in TRAILBLAZER-ALZ 6 werden Nebenwirkungen untersucht, insbesondere Hirnschwellungen und Hirnblutungen.

Die für die Zulassung relevante Studie war TRAILBLAZER-ALZ 2, eine multizentrische doppelblinde Phase-III-Studie über 18 Monate. In die Studie eingeschlossen wurden Personen im Alter von 50 bis 90 Jahren mit früher Alzheimer-Krankheit (leichte kognitive Beeinträchtigung, MMST 20-28) und Nachweis von Amyloid- $\beta_{1-42}$  sowie eine Tau-Pathologie, beides in der PET. Vor der Randomisierung wurden die Proband:innen anhand der Tau-PET-Basiswerte in Gruppen eingeteilt: eine Gruppe mit niedriger/mittlerer Tau-Belastung (68,1 % der Teilnehmer:innen), eine mit hoher Tau-Belastung (31,8 %). Die Zuteilung erfolgte nach Zufallsprinzip im Verhältnis 1:1 zu Donanemab-Behandlung versus Placebo.

Die Patient:innen der Verumgruppe erhielten 700 mg Donanemab für die ersten drei Dosen, danach 1.400 mg vs. Placebo alle vier Wochen für insgesamt 72 Wochen. Es erfolgte eine verblindete Umstellung auf Placebo, wenn die Amyloid-Plaques-Konzentration (gemessen nach 24 und 52 Wochen) bei einem einzelnen Amyloid-PET-Scan weniger als elf Centiloide oder bei zwei aufeinander folgenden Amyloid-PET-Scans weniger als 25, aber mehr oder gleich elf Centiloide betrug.

Primärer Studienendpunkt waren die Veränderungen im Integrated Alzheimer Disease Rating Scale (iADRS - Je weniger Punkte, desto größer die Beeinträchtigung). Sekundäre Endpunkte waren unter anderem Veränderungen im CDR-SB.

Der primäre Endpunkt war in der Therapiegruppe signifikant positiv im Vergleich zu Placebo:

Der iADRS-Score sank um 6,02 Punkte in der Population mit niedrigem/mittlerem Tau und um 9,27 Punkte in der Placebogruppe (Differenz, 3,25; 95 % Konfidenzintervall, 1,88 - 4,62;  $p < 0,001$ ). Das entspricht einer Verlangsamung der Erkrankungsprogression um 35,1 Prozent in der Donanemab-Gruppe versus Placebogruppe.

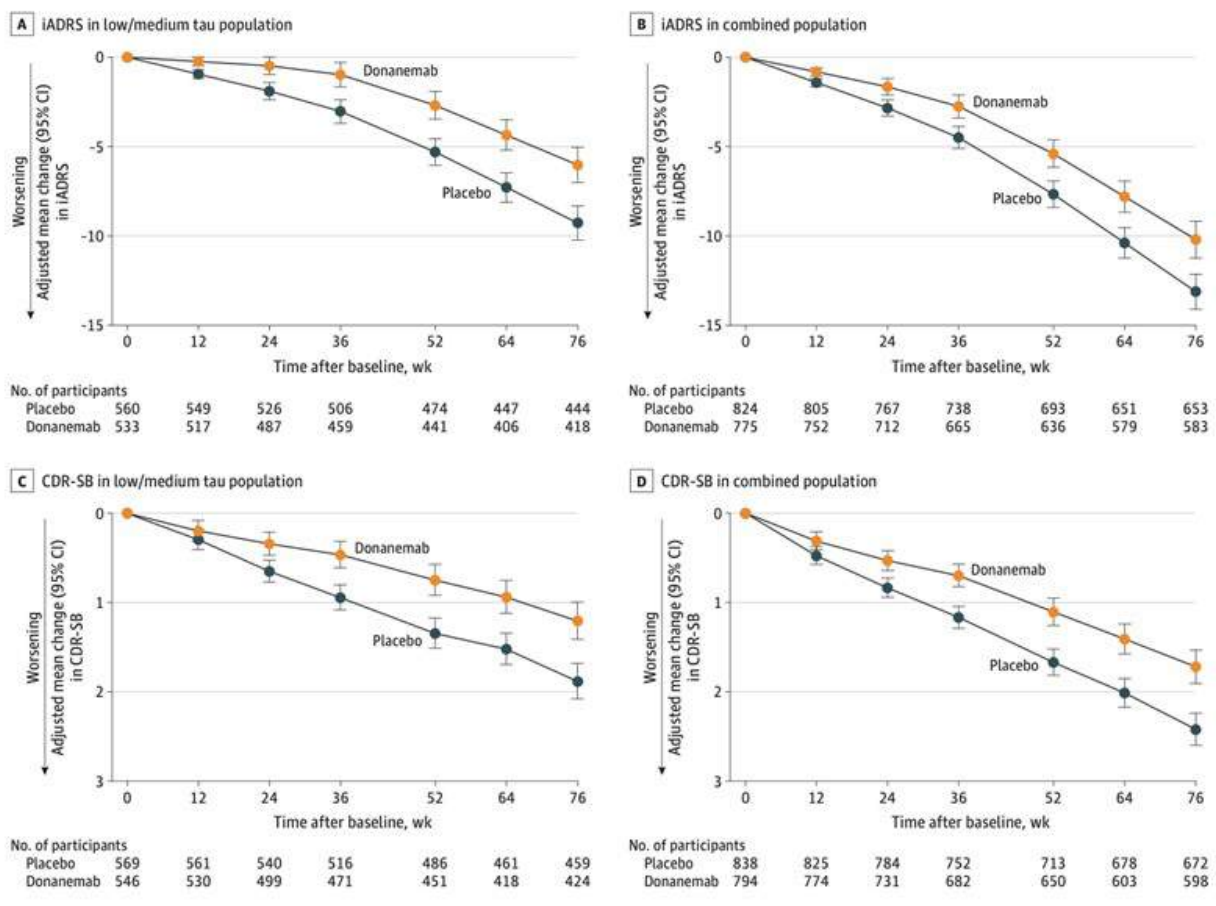
Zudem sank der iADRS-Score um 10,19 Punkte in der Gesamtpopulation (Population mit niedrigem/mittlerem Tau plus Population

<sup>22</sup> J. Sims et al.. *JAMA*. 2023;330(6):512-527. doi:10.1001/jama.2023.13239

mit hohem Tau) und um 13,11 Punkte in der Placebogruppe (Differenz, 2,92; 95 % Konfidenzintervall, -1,51 - 4,33;  $p < 0,001$ ). Dies

entspricht einer Verlangsamung der Erkrankungsprogression um 22,3 Prozent in der Gesamtpopulation versus Placebogruppe. (Abb. 20)

**Figure 2. Integrated Alzheimer Disease Rating Scale (iADRS) and Sum of Boxes of the Clinical Dementia Rating Scale (CDR-SB) From Baseline to 76 Weeks**



A, 35.1% slowing (95% CI, 19.90%-50.23%) of clinical progression. B, 22.3% slowing (95% CI, 11.38%-33.15%) of clinical progression. C, 36.0% slowing (95% CI, 20.76%-51.15%) of clinical progression. D, 28.9% slowing (95% CI, 18.41%-39.44%) of clinical progression. iADRS data were analyzed using the natural cubic spline model with 2 degrees of freedom (NCS2) and CDR-SB data were analyzed with mixed models for repeated measures (MMRM). For MMRM analyses, 95% CIs for least-squares mean changes were calculated with the

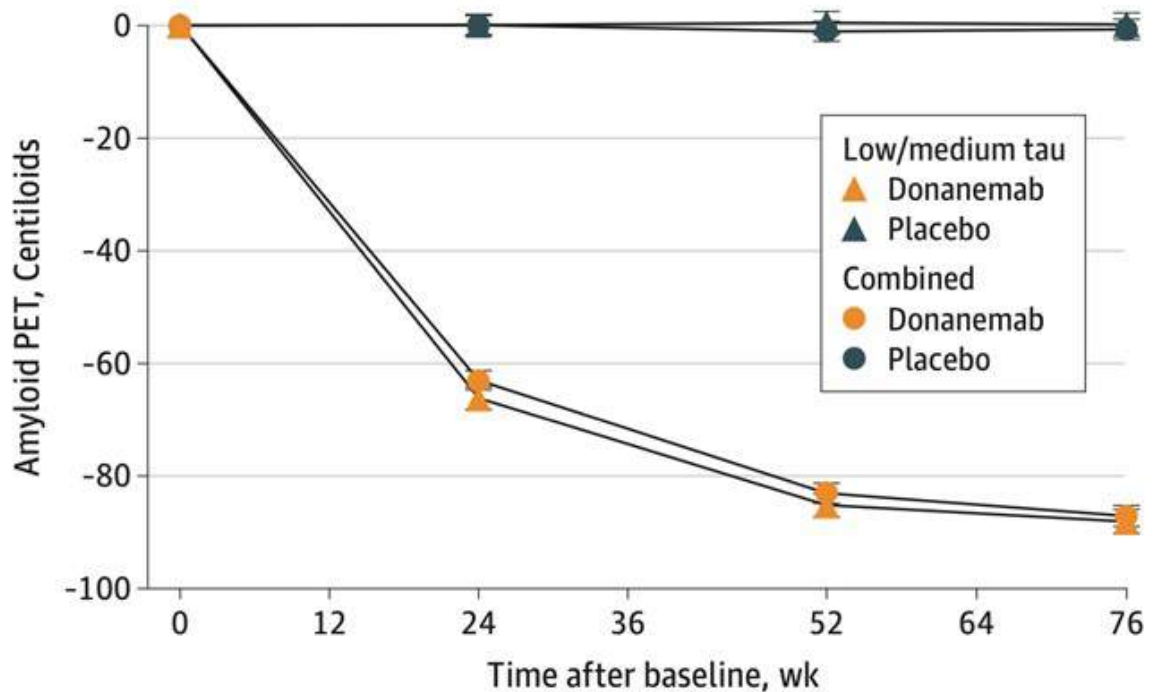
normal approximation method. For the Alzheimer Disease Cooperative Study—Instrumental Activities of Daily Living, 13-item cognitive subscale of the Alzheimer Disease Assessment Scale, and CDR-SB clinical assessments analyzed with NCS2, see eFigure 1 (low/medium tau population) and eFigure 2 (combined population) in Supplement 3 and Table 2. For all clinical assessments analyzed with MMRM, see eFigure 3 (low/medium tau population) and 4 (combined population) in Supplement 3 and Table 2.  $P < .001$  for all 76 week time points.

Abb. 20: Verbesserte iADRS und CDR-SB unter Donanemab.

Ebenfalls zeigte sich eine signifikante Reduktion des Amyloid-Nachweises in der PET um 87,0 Centiloide (Konfidenzintervall 95 %, -88,9 bis - 8

5,17,  $p < 0,001$ ) in der kombinierten Population. (Abb. 21)

**A** Adjusted mean change (95% CI) in amyloid PET



No. of participants		0	24	52	76
Low/medium tau					
Donanemab	525	521	463	433	
Placebo	556	552	498	470	
Combined					
Donanemab	765	760	670	614	
Placebo	812	805	729	690	

Abb. 21: Reduktion des Amyloid-Nachweises in PET um 87,0 Centiloide unter Donanemab.

Die Werte ARIA betreffend waren allerdings deutlich höher als im Vergleich zu Lecanemab. ARIA-E entwickelten insgesamt 24 Prozent der Proband:innen in der Verumgruppe, davon waren 6,1 Prozent symptomatisch. ARIA-H trat

bei 31,4 Prozent der Patient:innen auf, 26,8 Prozent erlitten eine Mikroblutung, 0,4 Prozent hatten eine intrazerebrale Blutung über 1 cm. (Abb. 22)

Event		Donanemab	Placebo
ARIA-E Amyloid-related imaging abnormalities mit Ödem	Insgesamt	24 %	2,1 %
	Symptomatisch	6,1 %	0,1 %
ARIA-H Amyloid-related imaging abnormalities mit zerebralen Mikroblutungen, zerebralen Makroblutungen oder superfizieller Siderose	Insgesamt	31,4 %	13,6%
	Mikroblutung	26,8%	12,5 %
	Intrazerebrale Blutung > 1 cm	0,4%	0,2%

Abb. 22: ARIA-E und ARIA-H unter Donanemab.

Zusammenfassend lässt sich zu Donanemab sagen:

- Der Wirkstoff sorgt für eine signifikante Verlangsamung der klinischen Symptomatik. Er verzögert das Fortschreiten der Krankheit in der Gruppe mit niedrigem/mittlerem Tau um 4,36 Monate auf dem iADRS und um 7,53 Monate auf dem CDR-SB Score.
- Wie bei Lecanemab: Eine Phase-III-Studie zeigte eine signifikante Verringerung der Amyloidbelastung im Gehirn und eine signifikant verlangsamte Verschlechterung der kognitiven Leistung.
- Erkrankte konnten nach Entfernung der Amyloid-Ablagerungen die Behandlung vorzeitig beenden, was eine kürzere Therapiedauer und vergleichsweise geringe Kosten ermöglicht.
- Das Auftreten von ARIA ist bei Donanemab jedoch wahrscheinlicher als bei Lecanemab.
- Neben den klinischen Kriterien und der A $\beta$ -Biomarker-Positivität dürfte wohl auch die Einstufung von Tau entscheidend für die Identifizierung von Patient:innen sein, die am meisten profitieren würden.<sup>23</sup>

Abb. 23 zeigt abschließend einen Vergleich zwischen Lecanemab und Donanemab:

<sup>23</sup> Sims et al, JAMA, Donanemab in Early Symptomatic Alzheimer Disease: The TRAILBLAZER-ALZ 2 Randomized Clinical Trial, 10.1001/jama.2023.13239



## Details zu den Studien zu Lecanemab und Donanemab

	Lecanemab	Donanemab
MCI due to AD, mild AD	MMSE>22	MMSE>20
Biomarkernachweis	Amyloid PET oder CSF	Amyloid und Tau PET
Dauer	18 mo = 72 wo	76 wo
Alter (Jahre)	50-90	60-85
Infusionsfrequenz	alle 2 Wo	alle 4 Wo
CDR SB	27.1%	36% (28.9%)*
IADRS	-	35.1% (22.3%)*
CDR- SB (Gewinn in Mo) im Zeitraum von 18 Monaten	5.3	7.5
Infusionsassoziierte Reaktionen	26.4 %	8.7%
ARIA - E	12.6%	24%
ARIA - H (gesamt)	17.3%	19.7%

\* In Klammer Zahlen für Patient\*innen mit niedrigem, mittlerem und hohem Tau im PET

Abb. 23: Quelle: Neue Therapien in der Behandlung der Alzheimer Erkrankung: erwartete Implikationen für die Patient\*innenselektion und entsprechende Strukturüberlegungen. Stand Oktober 2023, Elisabeth Stögmann, Walter Struhal, Michaela Defrancesco, Gerhard Ransmayr, Josef Marksteiner, Peter Dal-Bianco, Christian Bancher, Thomas Benke, Reinhold Schmidt für den Vorstand der Österreichischen Alzheimer Gesellschaft

### 7. Zusammenfassung Diagnostik und Arzneimittel

- Verfügbare Tests zur Diagnostik:
  - Klinische Tests: z. B. Mini-Mental-Status-Test (MMST/MMSE)
  - Biomarker: Plasma und Liquor: Aβ42, Aβ40, Aβ42/40-Ratio, Liquor: pTau 181
  - Bildgebung: Amyloid-PET, Tau-PET, cMRT
- Aktuelle pharmakologisch zugelassene Therapien: Acetylcholinesterasehemmer, Memantin
- In den USA zugelassene Antikörpertherapien: Lecanemab und Donanemab
- Von EMA eingeschränkt zugelassen (milde Demenz oder Mild Cognitive Impairment bei Patient:innen, die nicht homozygote Träger des APO-e4 allels sind): Lecanemab
- Im EMA-Zulassungsverfahren mit Stand Oktober 2024: Donanemab

### 8. Tipps zur Prävention von Demenz

Die Österreichische Alzheimergesellschaft empfiehlt allen Personen folgende nichtmedikamentöse demenzpräventive Maßnahmen:

- Körperliche Aktivität (3x/Woche je eine Stunde z. B. Tanzen, insbesondere Paartanz, Nordic Walking etc.), sofern keine Kontraindikationen bestehen
- Denkakтивitäten durch Brettspiele, Musizieren, Lesen oder Kreuzworträtsel lösen können das Demenzrisiko mindern
- Je höher der Ausbildungsstand, desto geringer ist das Demenzrisiko
- Auch soziale Interaktionen (emotionale Aktivität) wirken der Demenzentwicklung entgegen
- „Gesunde Diät“ mit reichlich Gemüse (vor allem Blattgemüse), Obst und wöchentlichen Fischmahlzeiten können das Demenzrisiko ebenfalls senken

\*\*\*

## Teil 2: Bluttests zur Alzheimer-Diagnostik Univ.-Prof. Dr. Georg Endler, MSc, MBA, Gruppenpraxis labors.at, Wien

### Warum Biomarker?

Biomarker sind ein großartiges Werkzeug, um Patient:innen mit Alzheimer-Demenz von jenen mit anderen demenziellen Erkrankungen zu unterscheiden. Wichtig ist das im Hinblick auf aktuelle, aber auch künftige Therapien, denn es ist nicht auszuschließen, dass in Zukunft Methoden existieren, die den Fortschritt der Alzheimer-Demenz deutlich verlangsamen oder sogar stoppen.

Wie Abb. 24 zeigt, stellt die Biomarker-Testung die Weichen für den künftigen Pfad für Ärzt:innen und Patient:innen: Ist die Wahrscheinlichkeit auf Alzheimer-Demenz nach Biomarker-Testung hoch, folgen die klinische Diagnostik, das Verordnen antidementiver Therapien und/oder symptomatische Behandlungen. Eine mittlere Wahrscheinlichkeit legt Liquor- oder PET-Testung nahe. Besteht eine geringe Wahrscheinlichkeit, öffnet dies den Weg zur Suche nach anderen Ursachen der kognitiven Einbußen.

## Wozu braucht man Biomarker für Alzheimer Demenz?

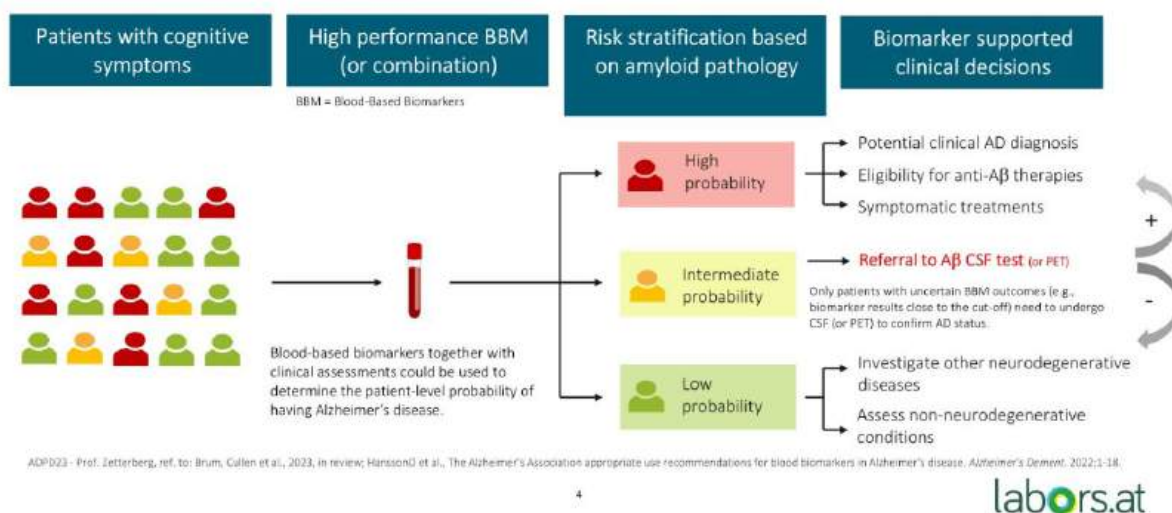


Abb. 24: Biomarker unterstützen beim Wählen des richtigen diagnostischen und therapeutischen Pfades.

### Neuer Bluttest zur Alzheimer-Diagnostik

Seit kurzem ist ein Bluttest zur Bestimmung der Aβ<sub>42</sub>/40-Ratio verfügbar (CE-IVD). Es handelt sich um den ersten in Europa zugelassenen Bluttest zur Alzheimer-Testung. Im Fall eines positiven Ergebnisses erfolgt die Zuweisung zum Facharzt oder zur Fachärztin.

Möglich wird die Messung im Blut durch die verminderte Clearance des (plaquebildenden) Amyloid-β<sub>42</sub>-Fragments: Sie führt zu niedrigeren Spiegeln im Liquor und so lässt sich ein kleiner Teil des Aβ<sub>42</sub>- und des (normalen) Aβ<sub>40</sub>-Proteins auch im Blut nachweisen. Die Aβ<sub>42</sub>/Aβ<sub>40</sub>-Ratio dient somit als Marker für die Plaquebildung. Die Konzentrationen sind

allerdings gering, und genau das war bisher die Herausforderung beim Etablieren eines validen Bluttests. Doch nun ist es möglich, die Beta-Amyloid 42/40-Ratio nicht nur im Liquor zu messen, sondern auch im Blut. Derzeit steht ein einzelner Test zur Verfügung, in den kommenden etwa drei Jahren werden vermutlich weitere hinzukommen und damit auch eine verbesserte Diagnostik bieten.

### Zuverlässiger Test

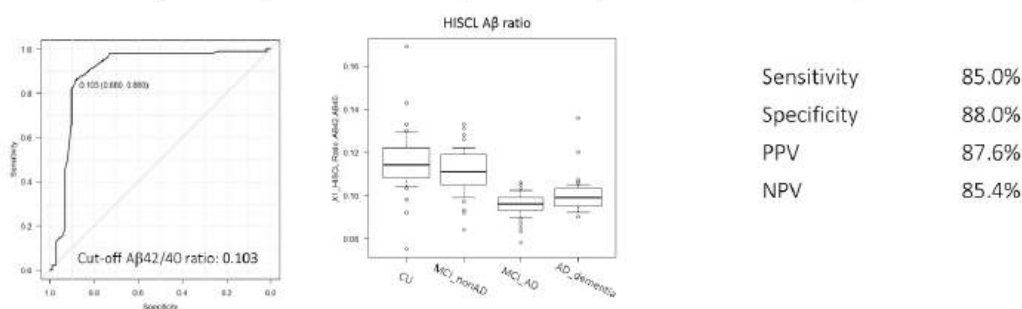
Der Bluttest ist recht zuverlässig. Eine Untersuchung von 200 Biobank-Proben des Hospital Sant Pau in Barcelona zeigte, dass es zu fast 90 Prozent möglich ist, Personen mit Alzheimer-Demenz von Patient:innen mit einer anderen

Demenzerkrankung oder Gesunden zu unterscheiden. Die AUROC (Area Under the Receiver Operating Characteristic Curve) beträgt 0.895 (95 % CI 0.844 – 0.947) und zeigt damit

eine sehr gute Trennschärfe des Tests zur Unterscheidung von A $\beta$ -positiven und -negativen Patient:innen. Die Sensitivität liegt bei 85 %, die Spezifität bei 88 %. (Abb. 25)

## Discrimination performance of A $\beta$ pos or neg (comparison vs. CSF)

- Clinical performance evaluation of HISCL plasma assays to measure A $\beta$  pathology by use of CSF A $\beta$  42/40 ratio as reference (n=200 samples → biobank samples from Hospital Sant Pau in Barcelona )



	AUROC
HISCL A $\beta$ ratio (A $\beta$ 42/A $\beta$ 40)	<b>0.895 (95% CI 0.844 – 0.947)</b>

- Similar to the previous HISCL performance discriminating Amyloid PET pos/neg (AUC: 0,87-0,94)

Abb. 25: Im Vergleich zur Liquor-Untersuchung zeigt der Bluttest eine ähnlich hohe diagnostische Genauigkeit, um Alzheimer und Nicht-Alzheimer zu differenzieren. Auch die AUROC sowie Sensitivitäts- und Spezifitätswerte sprechen für den Test.

Auch im Vergleich mit der Amyloid-PET schneidet der Bluttest gut ab.<sup>24</sup> Yamashita et al. untersuchten dazu drei Gruppen: Patient:innen mit eindeutig negativem Befund, solche, die möglicherweise eine Alzheimer-Demenz haben und Patient:innen mit eindeutig positivem Befund. Der Bluttest zeigte sowohl bei der

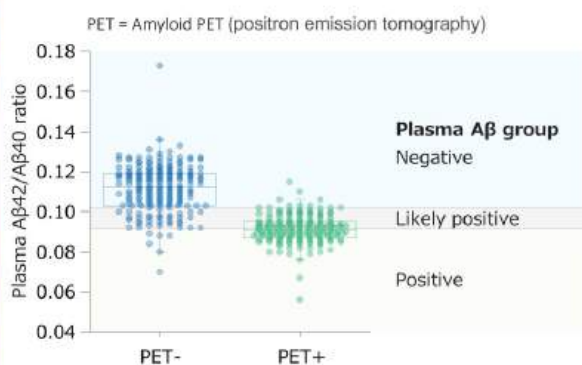
ersten als auch bei der dritten Gruppe eine überraschende Übereinstimmung mit PET, nämlich 95,8 Prozent versus 90,1 Prozent. (Abb. 26)

<sup>24</sup> Yamashita et al.: Three group classification of participants based on fully automated plasma  $\beta$ -amyloid

measurements to achieve high positive and negative predictive values, CTAD, 2022

## Improvement of clinical performance by three groups classification (comparison vs. PET scan)

Three group classification allowed our plasma A $\beta$  assay to achieve PPV and NPV  $\geq 90\%$  with majority of participants classified as positive or negative A $\beta$  groups.



Yamashita et al., "Three group classification of participants based on fully automated plasma  $\beta$ -amyloid measurements to achieve high positive and negative predictive values", CTAD, 2022

Plasma A $\beta$ group	Predictive value	Frequency
Negative (A $\beta$ 42/A $\beta$ 40 > 0.102)	95.8% (NPV)	44.5%
Likely positive (0.092 < A $\beta$ 42/A $\beta$ 40 $\leq$ 0.102)	68.4% (PPV)	25.6%
Positive (A $\beta$ 42/A $\beta$ 40 $\leq$ 0.092)	90.1% (PPV)	29.9%

Using single cut-off value (0.102), NPV and PPV were 94.0% and 79.6%, respectively. Amyloid PET status was determined by Centiloid method

9

labors.at

Abb. 26: In einer Untersuchung von drei Patient:innengruppen zeigte der Bluttest sowohl bei der ersten als auch bei der dritten Gruppe eine überraschende Übereinstimmung mit PET: 95,8 % versus 90,1 %

Es ist allerdings nicht möglich, mit dem Bluttest, den Schweregrad der Demenz festzustellen. Sowohl Patient:innen mit Mild Cognitive Impairment als auch Demenzpatient:innen haben in etwa dieselbe pathologische Ratio. Die Bestimmung der A $\beta$ 42/40-Ratio dürfte daher kein geeigneter Marker für den zukünftigen Verlauf der Demenz sein.

Zudem handelt es sich hier um Studiendaten, also um eindeutig charakterisierte Patient:innen, die sich von jenen in der Praxis unterscheiden, da deren Erkrankungen z. B. aufgrund von Mischformen nicht immer eindeutig definiert werden können. Hier liefert die A $\beta$ 42/40-Ratio zwar wertvolle Hinweise, trotzdem sollten andere Demenzursachen auch ausgeschlossen werden.

### Das Ergebnis in der Praxis

- Ein negatives Ergebnis schließt Beta-Amyloid-Plaques als Demenzursache zu etwa 95 Prozent aus.
- Bei einem Ergebnis im Graubereich ist eine Beta-Amyloid-Pathologie zu rund 65 Prozent möglich. Weitere Tests sind angezeigt.

- Ein positives Ergebnis weist mit 90-prozentiger Wahrscheinlichkeit eine Beta-Amyloid-Pathologie nach.

CAVE: Der Befund ist immer in der Zusammenschau von Blutbild und klinischen Symptomen zu beurteilen.

Bei symptomlosen Patient:innen hat der Test, ebenfalls wie die PET, vermutlich eine prognostische Bedeutung, denn präsymptomatische Personen haben bereits eine auffällige A $\beta$ 42/40-Ratio.<sup>25</sup>

Auswertung Beta-Amyloid 42/40-Ratio	
> 0,102	Negativ: Demenz vom Alzheimerstyp unwahrscheinlich
0,093-0,102	Graubereich: Demenz vom Alzheimerstyp möglich
<0,093	Positiv: Befund wie bei Demenz vom Alzheimerstyp

<sup>25</sup> Alzheimer's Dement. 2022;18:2669–2686



## Empfehlungen der US-amerikanischen Alzheimer-Vereinigung

Derzeit gibt es ein Statement der amerikanischen Kolleg:innen; an den österreichischen Empfehlungen wird derzeit noch gearbeitet.

- Laut Alzheimer Association sind Bluttests geeignet, um zwischen Alzheimer-Demenz und anderen Demenzformen zu unterscheiden.
- Es gilt die Empfehlung zur Anwendung von Bluttests als (Pre-)Screeningtool, um schon vor der kognitiven Einschränkung Beta-Amyloid-Pathologien zu detektieren.
- Die Diagnose sollte mittels PET oder Liquorpunktion bestätigt werden.<sup>26</sup>

## Präanalytik und Fehlerquellen

Die Präanalytik ist etwas herausfordernd, da die Probe nicht sehr stabil ist: Sie lässt sich bei Raumtemperatur nur etwa eine Stunde lagern, bei Kühlschranktemperatur erhöht sich die Lagerfähigkeit auf bis zu sechs Stunden. Ist das Blut zentrifugiert und im Labor eingefroren, sind die Proben bis zu zwei Wochen stabil. Bei der Auswertung kommt ein hochsensitives System in einer eigenen Temperaturzone zum Einsatz, das in der Lage ist, kleinste Ratio-Veränderungen im Femtomolbereich zu messen.

## Weitere Tests in der Pipeline

### Plasma phosphoryliertes Tau (pTau 181)

Derzeit gibt es dazu noch keinen zugelassenen Test. Aber: Die Konzentration von phosphoryliertem Tau im Blutplasma ist bei Alzheimer-Patient:innen 2,5- bis 6-fach höher als bei gesunden Personen, was diesen Test sehr nützlich für die Alzheimer-Diagnostik machen würde. Erste Studien deuten darauf hin, dass pTau mit der Schwere der Demenz korreliert.

### Plasma Neurofilamente

Plasma Neurofilamente sind hilfreich, um das Ausmaß der Nervenschädigung zu messen. Allerdings fehlt es an der Spezifität, was ihre

diagnostische Genauigkeit für Alzheimer einschränkt. Der Vorteil ist, dass der Test auf die Schwere der neuronalen Schädigung hinweist: Höhere Konzentrationen von Neurofilamenten bedeuten eine stärkere Nervenschädigung. Der Marker könnte also dabei helfen, den Fortschritt der Erkrankung zu überwachen.

Es bleibt abzuwarten, wie die neuen Tests den Umgang mit der Diagnose der Alzheimer-Demenz verändern. Möglicherweise öffnet sich die Tür zu breitflächigem Screening und Therapiekontrolle.

## Zusammenfassung und Bedeutung für die

### Praxis

- Demenz ist primär eine klinische Diagnose.
- Bluttests haben gezeigt, dass Sie relativ zuverlässig eine Demenz vom Alzheimer-Typ bestätigen können.
  - Sie korrelieren sehr gut mit anderen etablierten Testverfahren (Liquor, PET).
  - Die Tests sind mittlerweile routinetauglich und robust.
- Möglicherweise deuten positive Bluttests schon früher auf eine beginnende Plaque-Pathologie hin.
- Die Diagnosesicherung erfolgt (derzeit noch) mittels PET oder Liquordiagnostik.
- In den nächsten Jahren wird es möglicherweise kausale Therapien geben, bei denen Patient:innen von einer Frühdiagnostik profitieren können.
- Beim Verdacht auf eine demenzielle Erkrankung ist es immer auch sinnvoll, das Basislabor zu bemühen, um sicherzustellen, dass sich hinter der kognitiven Einschränkung keine internistische Erkrankung verbirgt. Sinnvoll sind: Blutbild, Elektrolyte (Na, K, Ca), ASAT, Gamma-GT, Kreatinin (eGFR), Harnstoff, CRP, TSH, Vitamin B12.
- Weiters empfehlenswert ist die Kontrolle von Retikulozyten, Ferritin, Blutzucker, Hba1c, Gesamteiweiß, BNP und bei Männern ev. Testosteron, um andere Grunderkrankungen auszuschließen.

<sup>26</sup> Hansson, O. et al. (2022). The Alzheimer's Association appropriate use recommendations for blood biomarkers in Alzheimer's disease. *Alzheimer's*

& *Dementia*, 18(11), 2068-2086.  
<https://doi.org/10.1002/alz.12756>



Die Fragen können Sie über das DFP Portal beantworten, die Punkte werden bei erfolgreicher Beantwortung für Sie direkt gebucht. Anmeldung im DFP Portal über diesen Link [DFP Portal](#) oder mit folgendem QR Code:

