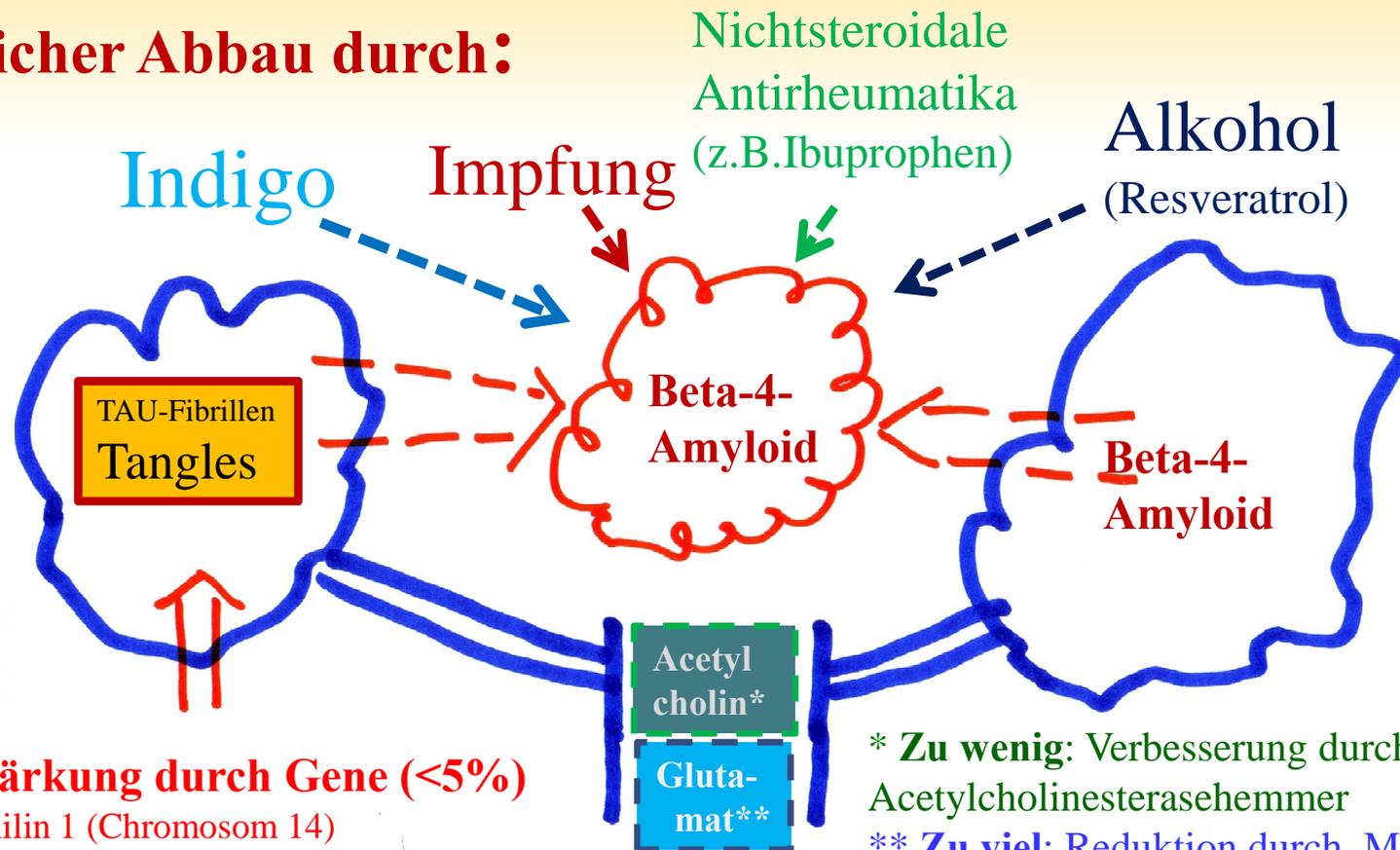


Frühdiagnose von Alzheimer – Kann man wirklich zwischen gesundem und krankem Altern unterscheiden?

Univ.-Prof. Dr. W. D. Oswald
Forschungsgruppe Prävention & Demenz
Universität Erlangen-Nürnberg
SimA[®]-Tag 2013
Kassel, 05.10.2013

Alzheimer -Pathogenese

Möglicher Abbau durch:



Verstärkung durch Gene (<5%)

- Präsenilin 1 (Chromosom 14)
- Präsenilin 2 (Chromosom 1)
- Trisomie 21 (Chromosom 21)
- ApoE4

* **Zu wenig:** Verbesserung durch Acetylcholinesterasehemmer

** **Zu viel:** Reduktion durch Memantin

...oder: alles nur eine Frage der Glukoseversorgung!?

Problem- lösung



© Oswald
2001/805

Gliederung

1. Alles ist kontinuierlich
2. Pathologische Veränderungen und Kompensationsmöglichkeiten
3. Alters-Variation versus Intra-Kohortenvariation
4. Status versus Veränderung
5. Die intraindividuelle Plastizität
6. Die Überlappung der Verteilungen
7. Testkriterien am Beispiel des MMST
8. Sensitivität versus Spezifität
9. Die Erfindung neuer Krankheiten
10. Finale

1.

Alles ist kontinuierlich

Zwischen

gesund und krank

ein Kontinuum

© Oswald
1994/339

Altern:

Modifiziert nach Max Bürger

Unter Altern versteht man
jede irreversible Veränderung der
lebenden Substanz
als Funktion von Zeit und Umwelt.

Nach: Pickenhain & Ries (Eds.). Das Alter (1988), S. 44

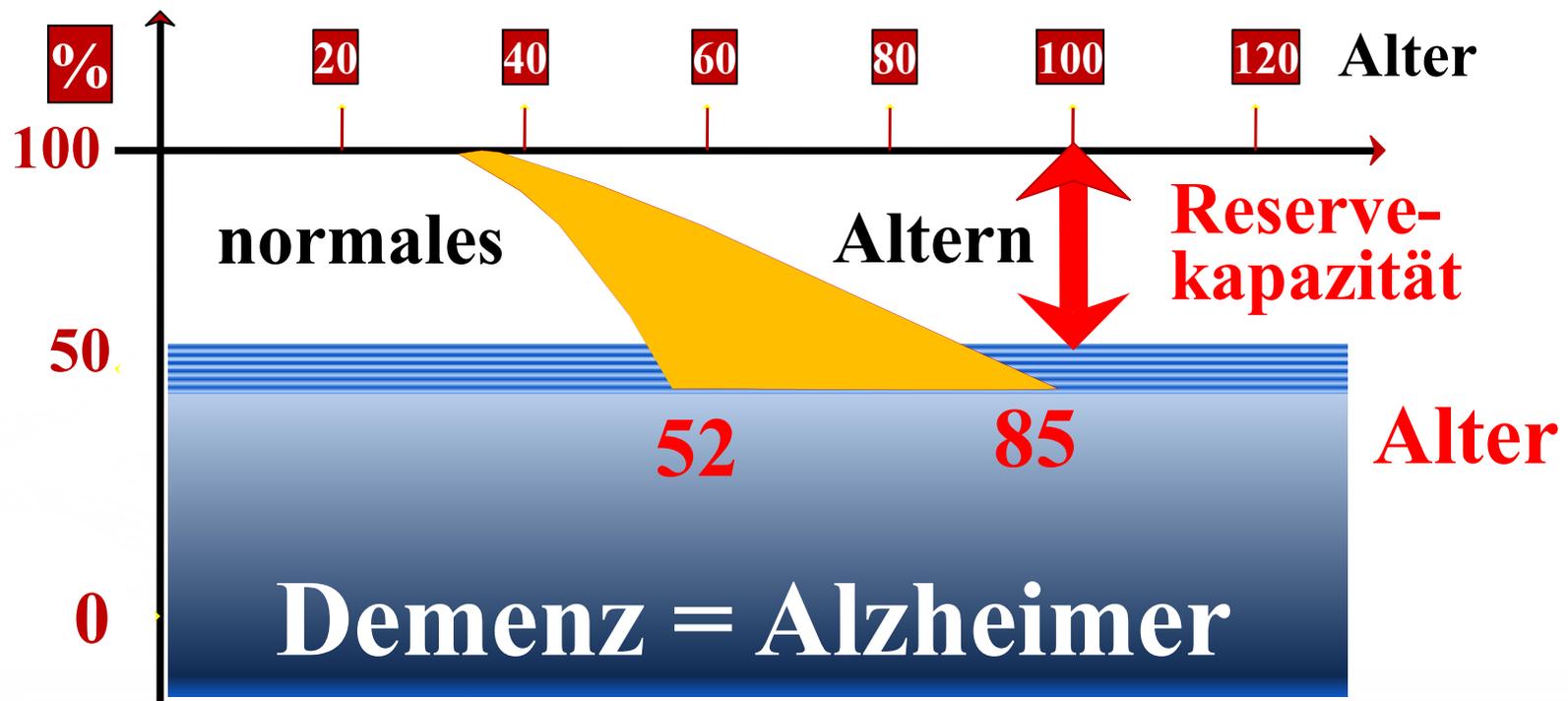
© Oswald
1998/609

2.

Pathologische Veränderungen und Kompensationsmöglichkeiten



Hirnleistung bei „normalem“ Altern und Alzheimer



Modifiziert nach Meier-Ruge (1988)

© Oswald
2012/029e

„Alles ist im Fluss“

- Die „Gehirnalterung“ beginnt schon mit 30
- Sie verläuft beim einen schneller, beim anderen langsamer
- Das Gehirn hat fast ein Leben lang bis zu ca. 50% Reserven
- Erst wenn alle Reserven verbraucht sind, wird man zum Demenz-Patienten

© Oswald
2003/912

Wann spricht man von einer Demenz?

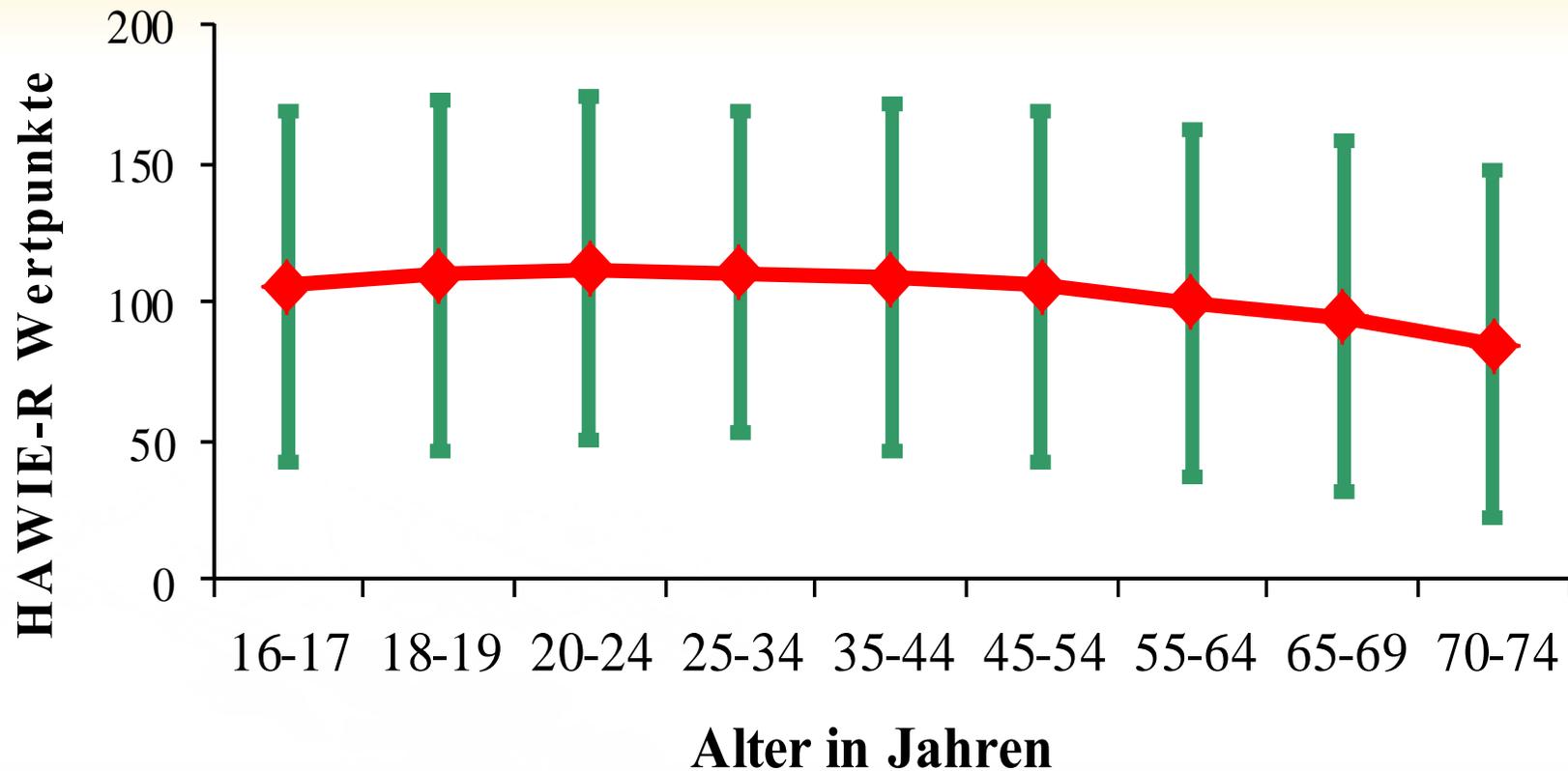
- Wenn kognitive Störungen, z.B. Vergesslichkeit, zu **deutlichen Störungen im Alltag** führen und
- diese seit mindestens **6 Monaten** bestehen und
- andere organische Ursachen ausgeschlossen wurden.
- Eine Demenzdiagnose ist eine „klinische Diagnose“, keine „ursächliche“ Diagnose.
- Diese wird heute bestimmt mithilfe des **DSM-IV** oder der **ICD-10**.

© Oswald
2003/913

3.

Alters-Variation versus Intra-Kohortenvariation

Modell der durchschnittlichen Altersabhängigkeit und Streubreite innerhalb von Altersgruppen



nach Tewes, 1991, S.86-103

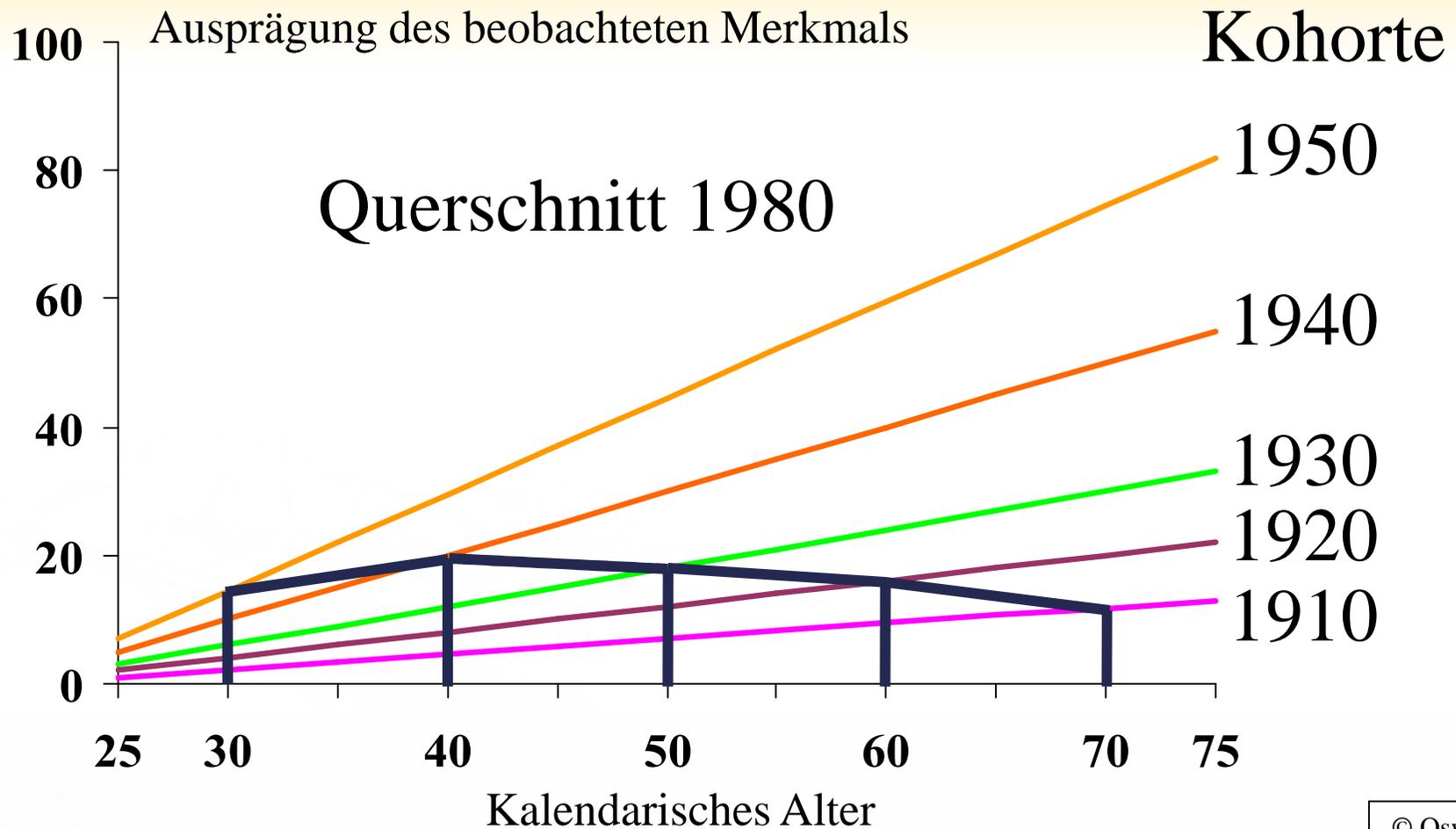
© Oswald
1994/025a

Forschungsmethoden

- **Querschnittsuntersuchung**
 - zum Zeitpunkt x 50-, 60-, 70-Jährige
(verschiedene Alterskohorten)
- **Längsschnittsuntersuchung**
 - (eine Alterskohorte) 60-Jährige werden z.B. 10 Jahre lang beobachtet
- **Sequenzmodelle (Kombination beider Methoden)**
 - mindestens zwei Alterskohorten werden z.B. 10 Jahre lang beobachtet
 - nach 10 Jahren kommen zwei neue Kohorten hinzu, die wiederum 10 Jahre beobachtet werden

© Oswald
1998/616

Die Konfundierung von Alters- und Generationseffekten (fiktives Beispiel)



(Annahme linearer Veränderungen und gleichmäßiger Generationseffekte)

© Oswald
1994/026

4.

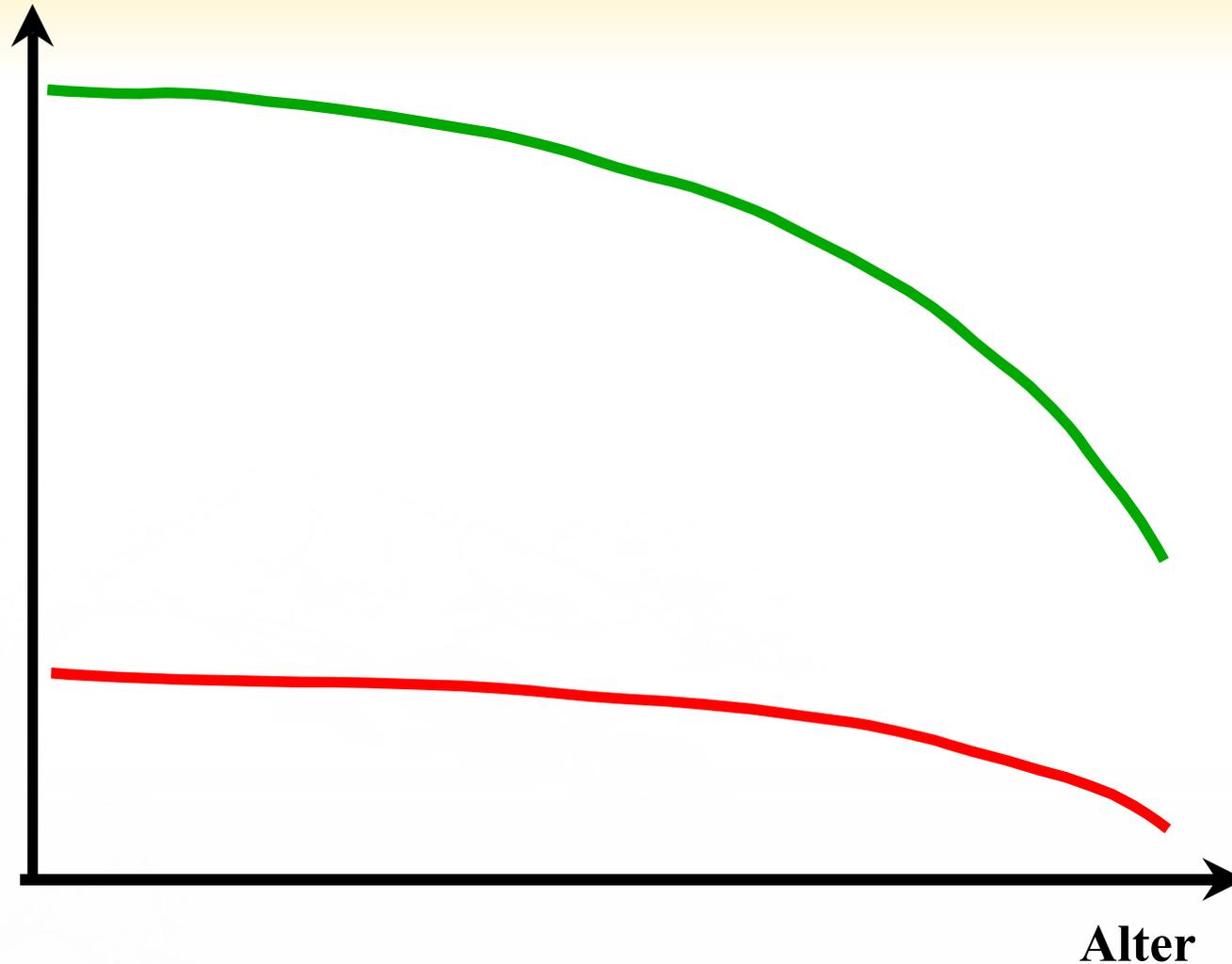
Status versus Veränderung



Floor- und Ceiling-Effekte beim Altersabbau

Leistungsniveau

© Oswald
1991/031



**Starker Abbau
bei hohem
Ausgangsniveau**

**Geringer Abbau
bei niedrigem
Ausgangsniveau**

NOOTROP®

PRAXIS-SERVICE
Diagnosehilfe zur Erkennung
beginnender Hirnleistungsstörungen
(Hirnorganische Psychosyndrome)

NSL

Nürnberger-Selbsteinschätzungs-Liste

NOOTROP®



zerebral kompetent

UCB Chemie
Nootropika-
Referat

© Oswald
2001/832

INITIALEN (NAME)	NUMMER	DATUM	NSL	
	ERGEBNIS		NÜRNBERGER- SELBSTEINSCHÄTZUNGS-LISTE	
<p>ANWEISUNG:</p> <p>Sie finden hier eine Reihe von Feststellungen. Bitte entscheiden Sie sich, ob die einzelnen Feststellungen für Sie zutreffen ("trifft zu"), teilweise zutreffen ("trifft teilweise zu"), kaum zutreffen ("trifft kaum zu"), oder nicht zutreffen ("trifft nicht zu") und kreuzen Sie dann das entsprechende Kästchen an. Bitte lassen Sie keine Frage aus. Entscheiden Sie sich bei jeder Frage für eine Antwort !</p>				
1. Mir geht in letzter Zeit die Arbeit langsamer von der Hand.	trifft zu	trifft teilweise zu	trifft kaum zu	trifft nicht zu
2. Ich habe den Kontakt zu Bekannten, Freunden und Verwandten in letzter Zeit eingeschränkt.	trifft zu	trifft teilweise zu	trifft kaum zu	trifft nicht zu
3. Ich mache in letzter Zeit weniger Pläne als sonst.	trifft zu	trifft teilweise zu	trifft kaum zu	trifft nicht zu
4. Ich schiebe unerledigte Arbeiten in letzter Zeit länger vor mir her.	trifft zu	trifft teilweise zu	trifft kaum zu	trifft nicht zu
5. Ich verwechsle in letzter Zeit öfters Namen, Telefonnummern oder das Datum.	trifft zu	trifft teilweise zu	trifft kaum zu	trifft nicht zu
6. Es fällt mir in letzter Zeit schwerer, mich mit Problemen auseinanderzusetzen.	trifft zu	trifft teilweise zu	trifft kaum zu	trifft nicht zu
7. Mir gehen in letzter Zeit mehr und mehr Dinge daneben.	trifft zu	trifft teilweise zu	trifft kaum zu	trifft nicht zu
8. Großer Trubel und Aufregungen ermüden mich in letzter Zeit mehr als sonst.	trifft zu	trifft teilweise zu	trifft kaum zu	trifft nicht zu
9. Die Planung einer Reise oder einer Unternehmung macht mir in letzter Zeit zunehmend Schwierigkeiten.	trifft zu	trifft teilweise zu	trifft kaum zu	trifft nicht zu
→ Bitte wenden !				

© Oswald
2001/833

10. Es fällt mir in letzter Zeit schwerer, mich im Straßenverkehr zurechtzufinden.	trifft zu	trifft teilweise zu	trifft kaum zu	trifft nicht zu
11. Freunde, Bekannte oder Verwandte besuchen mich in letzter Zeit seltener.	trifft zu	trifft teilweise zu	trifft kaum zu	trifft nicht zu
12. Ich brauche in letzter Zeit mehr Ruhepausen.	trifft zu	trifft teilweise zu	trifft kaum zu	trifft nicht zu
13. Es fällt mir in letzter Zeit schwerer, mich auf eine Aufgabe zu konzentrieren.	trifft zu	trifft teilweise zu	trifft kaum zu	trifft nicht zu
14. Ich brauche in letzter Zeit etwas mehr Hilfe von anderen als sonst.	trifft zu	trifft teilweise zu	trifft kaum zu	trifft nicht zu
15. Ich vergesse in letzter Zeit öfters Geburtstage von nahen Verwandten oder Bekannten.	trifft zu	trifft teilweise zu	trifft kaum zu	trifft nicht zu
16. Ich bin in letzter Zeit weniger unternehmungslustig.	trifft zu	trifft teilweise zu	trifft kaum zu	trifft nicht zu
17. In letzter Zeit fällt es mir schwerer, den Gedankengängen anderer Menschen zu folgen.	trifft zu	trifft teilweise zu	trifft kaum zu	trifft nicht zu
18. Mein Herz macht mir in letzter Zeit zu schaffen.	trifft zu	trifft teilweise zu	trifft kaum zu	trifft nicht zu
19. Ich vergesse in letzter Zeit öfters Namen und Zahlen.	trifft zu	trifft teilweise zu	trifft kaum zu	trifft nicht zu
20. Ich verliere in letzter Zeit an vielen Dingen mehr und mehr das Interesse.	trifft zu	trifft teilweise zu	trifft kaum zu	trifft nicht zu

© 1989 Nürnberger-Alters-Inventar NAI
W.D. Oswald & U.M. Fleischmann, Universität Erlangen-Nürnberg
Fegensburger Straße 160, D-8500 Nürnberg 30
Benutzung und Vervielfältigung nur mit ausdrücklicher Genehmigung

NSL: Wolf D. Oswald
unter Mitarbeit von:
C. Bayer-Feldmann, P. Barth,
R. Rupprecht, C. Adler

NSL

© Oswald
2001/834

Nürnberger-Selbsteinschätzungs-Liste NSL

Beispiel-Items:

1. Mir geht **in letzter Zeit** die Arbeit langsamer von der Hand.
5. Ich verwechsle **in letzter Zeit** öfters Namen, Telefonnummern oder das Datum.
3. Ich mache **in letzter Zeit** weniger Pläne als sonst.

Die NSL misst drei Faktoren:

- Vitalität/Leistungsfähigkeit (z.B. Item 1).
- Gedächtnis (z.B. Item 5)
- Sozialkontakte (z.B. Item 3)

© Oswald
1998/619

Nürnberger-Selbsteinschätzungs-Liste

- Die NSL diskriminiert signifikant zwischen
Gesunden und Patienten
mit Vitalitäts- und Hirnleistungsstörungen.
- Der Fragebogen ist in wenigen
Minuten zu beantworten.
- Die Diskriminationsfähigkeit der
NSL entspricht der von zeitauf-
wendigeren psychometrischen Tests.

© Oswald
1991/185

Die Nürnberger-Selbstbeurteilungs-Liste NSL zur Frühdiagnose von Demenz

Kennwerte der Altersgruppe 55 - 95 Jahre:

- **Testwiederholungs-Reliabilität: $r = 0.89 / 0.86$**
(zwischen 4 und 12 Wochen)
- **Cut-off-point: 55 (60)* Punkte**
- **Sensitivität (richtige Demenzdiagnose): 0.62**
- **Effizienz (Gesamttrefferquote): 0.64**

* Bei Berücksichtigung eines Grenzbereiches von 0.5 C-Werten

© Oswald
1991/191

5.

Die intraindividuelle Plastizität

Alten Menschen bleiben ihre Geistesgaben erhalten, wenn ihnen nur ihr Eifer und ihr Fleiß erhalten bleibt, und das gilt nicht nur bei berühmten und geehrten Persönlichkeiten, sondern auch im ruhigen, privaten Leben.

Cicero: Cato der Ältere über das Alter

© Oswald
1998/635

manent ingenia senibus, modo
permaneant studium et
industria, neque ea solum in
claris et honoratis viris, sed in
vita etiam privata et quieta

Cicero: Cato maior de senectute

© Oswald
1998/636

Zahlen-Verbindungs-Test ZVT-G aus dem Nürnberger-Alters-Inventar NAI

3. ÜBUNGSBLATT:

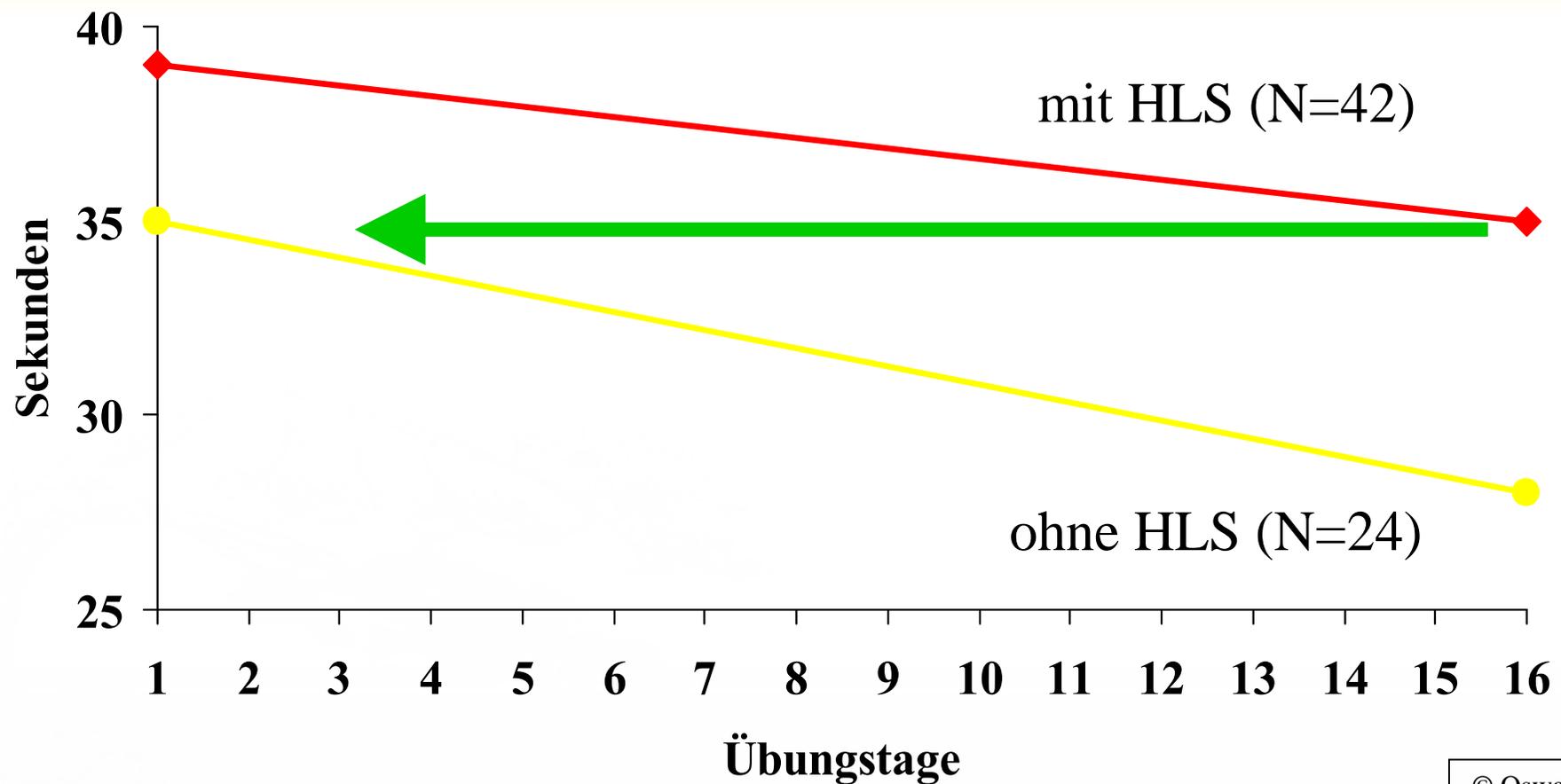
Aufgabe: Verbinden Sie die Zahlen in fortlaufender Folge:
1 – 2 – 3 – 4 – 5 – 6 usw. . . .

ANFANG

1	2	4	5	6
19	20	3	7	9
18	16	13	10	8
17	14	15	12	11

© Oswald
1992/008

Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit bei täglicher Übung



HLS: Hirnleistungsstörungen

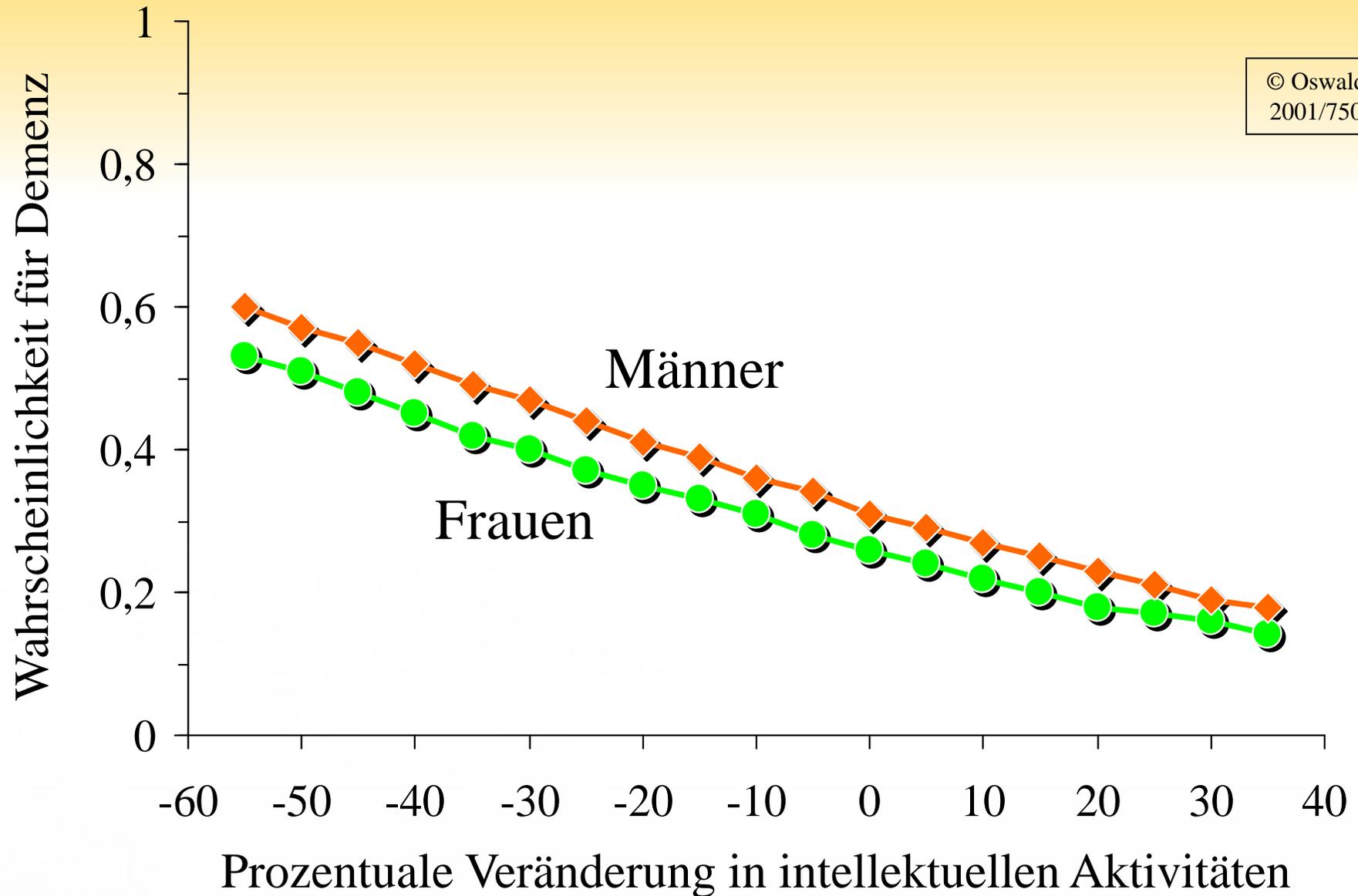
© Oswald
1994/098a

Synapsengebrauch und Plastizität

„Experimentelle Arbeiten der letzten Jahre konnten zeigen, dass die Voraussagen Hebbs richtig waren, dass der Gebrauch einer Synapse über ihre strukturelle Integrität entscheidet“... und „...dass psychosoziale Faktoren von entscheidender Bedeutung für die neuronale und synaptische Plastizität sind. Dass degenerative Veränderungen kortikaler Neurone weniger mit dem kalendarischen Alter als vielmehr mit dem Ausmaß von kognitiven und motorischen Funktionsleistungen korreliert sind, die ante mortem erbracht wurden ...“ .

© Oswald
1998/561

Demenzrisiko und intellektuelle Aktivitäten



6.

Die Überlappung der Verteilungen

Zahlen-Symbol-Test ZS-G aus dem Nürnberger-Alters-Inventar NAI

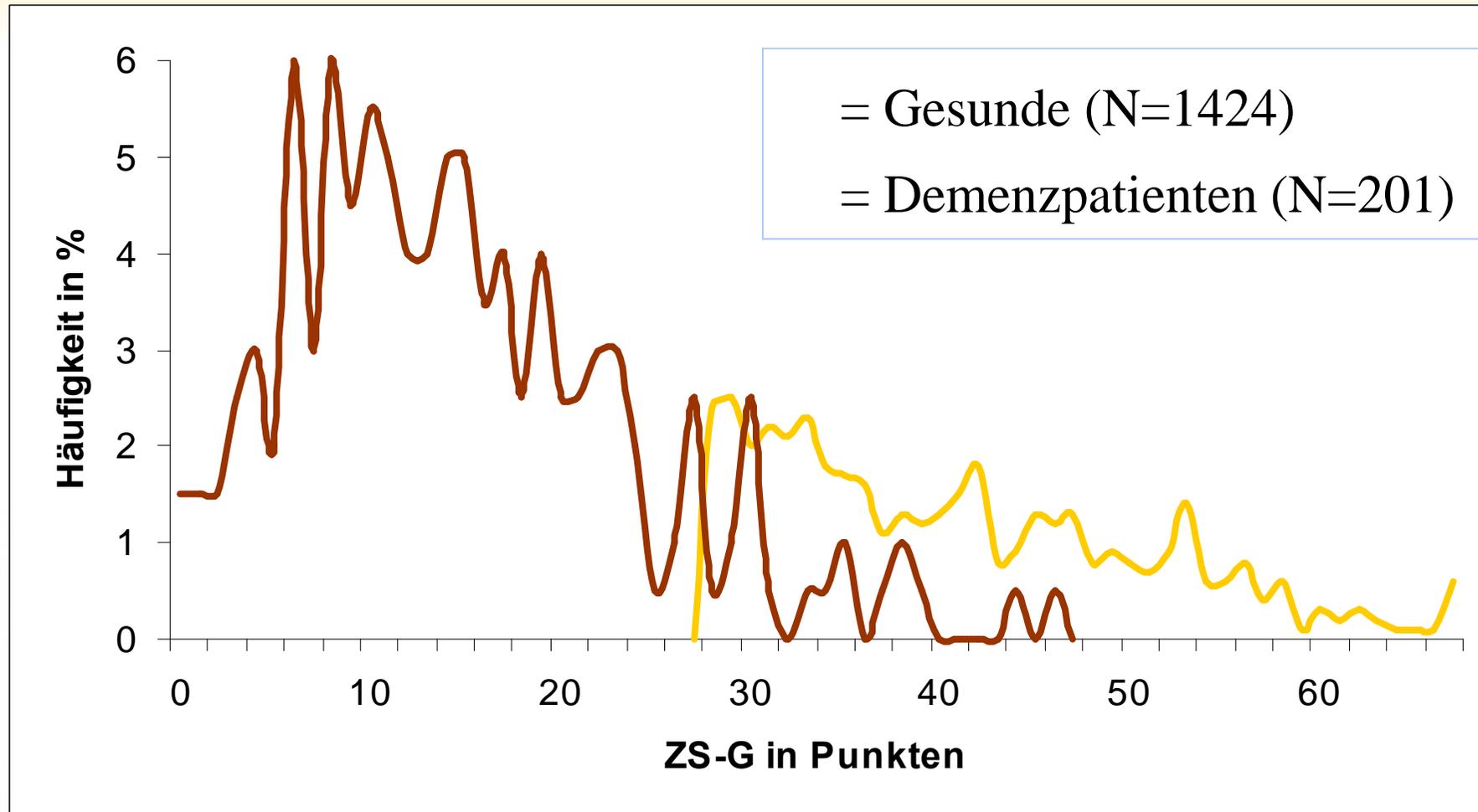
1	2	3	4	5	6	7	8	9
+	□	=	□	L	N	T	X	V

Beispiel:																				
2	3	1	3	4	5	4	1	2	7	9	5	6	8	3	8	6	5	2	4	3

9	8	3	7	2	6	4	1	9	4	7	6	5	2	8	1	3	7	9	8	6

© Oswald
1992/010

Verteilung des ZS-G bei Gesunden und bei Demenzpatienten



7.

Testkriterien am Beispiel des MMST

Retest-Reliabilitäten des MMST in der SimA-Stichprobe (N = 179)

- r_{tt} (1 Jahr: 1993-1994) = .34
- r_{tt} (2 Jahre: 1993-1995) = .27
- r_{tt} (3 Jahre: 1993-1996) = .31

Schwankungen im MMST-Ergebnis in der SimA-Stichprobe (N = 179)

	verschlechtert in %	keine Ver- änderung in %	verbessert in %
1993 – 1994	44.7	22.3	33.0
1994 - 1995	43.6	24.0	32.4
1995 - 1996	47.5	16.7	35.8

8.

Sensitivität versus Spezifität

Wer kennt sich da noch aus?

© Oswald
2001/804

Sensitivität und Spezifität: Definitionen

- **Sensitivität:** Wahrscheinlichkeit, tatsächlich erkrankte Testpersonen korrekt zu erkennen (*richtig positiv*)
- **Spezifität:** Wahrscheinlichkeit, tatsächlich gesunde Testpersonen korrekt zu erkennen (*richtig negativ*)
- **1-Spezifität:** Wahrscheinlichkeit, tatsächlich gesunde Testpersonen als krank zu diagnostizieren (*falsch positiv*)

Der Zahlen-Verbindungs-Test ZVT-G zur Frühdiagnose von SDAT/MID

Kennwerte der Altersgruppe 55 - 69 Jahre:

- **Testwiederholungs-Reliabilität: $r = 0.95 / 0.90$**
(zwischen 4 und 12 Wochen)
- **Bei einer angenommenen Spezifität von 0.80**
(d.h. einem β -Fehler von 20%):
- **Cut-off-point: 32 (36)* Sekunden,**
- **Sensitivität (richtige Diagnose SDAT/MID): 0.92**
- **Effizienz (Gesamttrefferquote): 0.91**

* Bei Berücksichtigung eines Grenzbereiches von 0.5 C-Werten

© Oswald
1991/187

Zahlen-Symbol-Test G und Demenz

Sensitivität
und
Spezifität

ZS-G >	55-69 Jahre		70-79 Jahre		80-95 Jahre		ZS-G >
	Sens.	Spez.	Sens.	Spez.	Sens.	Spez.	
22					.67	.45	22
23					.78	.43	23
24	.63	.89	.69	.76	.78	.39	24
25	.75	.88	.75	.75	.78	.37	25
26	.75	.86	.75	.72	.78	.36	26
27	.75	.86	.75	.69	.78	.35	27
28	.88	.85	.81	.66	.78	.33	28
29	.88	.82	.81	.61	.78	.29	29
30	.88	.82	.81	.56	.89	.28	30
31	.88	.78	.94	.52	.89	.22	31
32	.88	.76			.89	.20	32
33	.88	.71			.89	.18	33
34	.88	.69			.89	.14	34
35	.88	.66			.89	.10	35
36	.88	.64			.95	.09	36
37	.88	.62					37
38	1.0	.61					38

Sensitivität und Spezifität: Beispiel

- In der Gruppe der 55-69 Jährigen beträgt bei einem ZS-G Wert von 28 Punkten
 - die **Sensitivität 0.88** und
 - die **Spezifität 0.85**
- d.h. für die Gruppe der 55-69-Jährigen liegt die Wahrscheinlichkeit,
 - dass ein Demenzpatient ≤ 28 Punkte erreicht, bei 88% (**richtig positiv = Sensitivität**)
 - dass ein Gesunder ≤ 28 Punkte erreicht, bei 15% (**falsch positiv = 1-Spezifität**)

9.

Die Erfindung neuer Krankheiten

AAMI und verwandte Konstrukte (1)

AAMI	age-associated memory impairment	Crook et al, 1986
ACMI	age-consistent memory impairment	Blackford & La Rue, 1989
LLF	late-life forgetfulness	Blackford & La Rue, 1989
AACD	aging-associated cognitive decline	Levy, 1994
MCI / LKB	mild cognitive impairment leichte kognitive Beeinträchtigung	Petersen et al, 1997 Zaudig, 1995

AAMI und verwandte Konstrukte (2)

AAMI	Alter > 50 Jahre, subjektive Gedächtniseinbußen im Alltag, Testleistung sek. Gedächtnis < 1 Stdv von jungen Erwachsenen, IQ > 95
ACMI	Testleistungen bis zu 1 Stdv unter der Altersnorm bei 75% aller Tests
LLF	Testleistungen zwischen 1 Stdv und 2 Stdv unter der Altersnorm bei 50% aller Tests
AACD	Einbußen bei Gedächtnis u. Lernen, Aufmerksamkeit u. Konzentration, Denken, Sprache, räumlicher Vorstellung, Testleistung min 1 Stdv unter der Altersnorm in einem der 5 o.a. Bereiche, Dauer min. 6 Monate
MCI / LKB	ICD-10 F06.7, Subjektive Gedächtniseinbußen, keine Demenz Gedächtnisleitungen < 1.5 Stdv unter Altersnorm

Es gibt **nicht**

© Oswald
1994/332

das

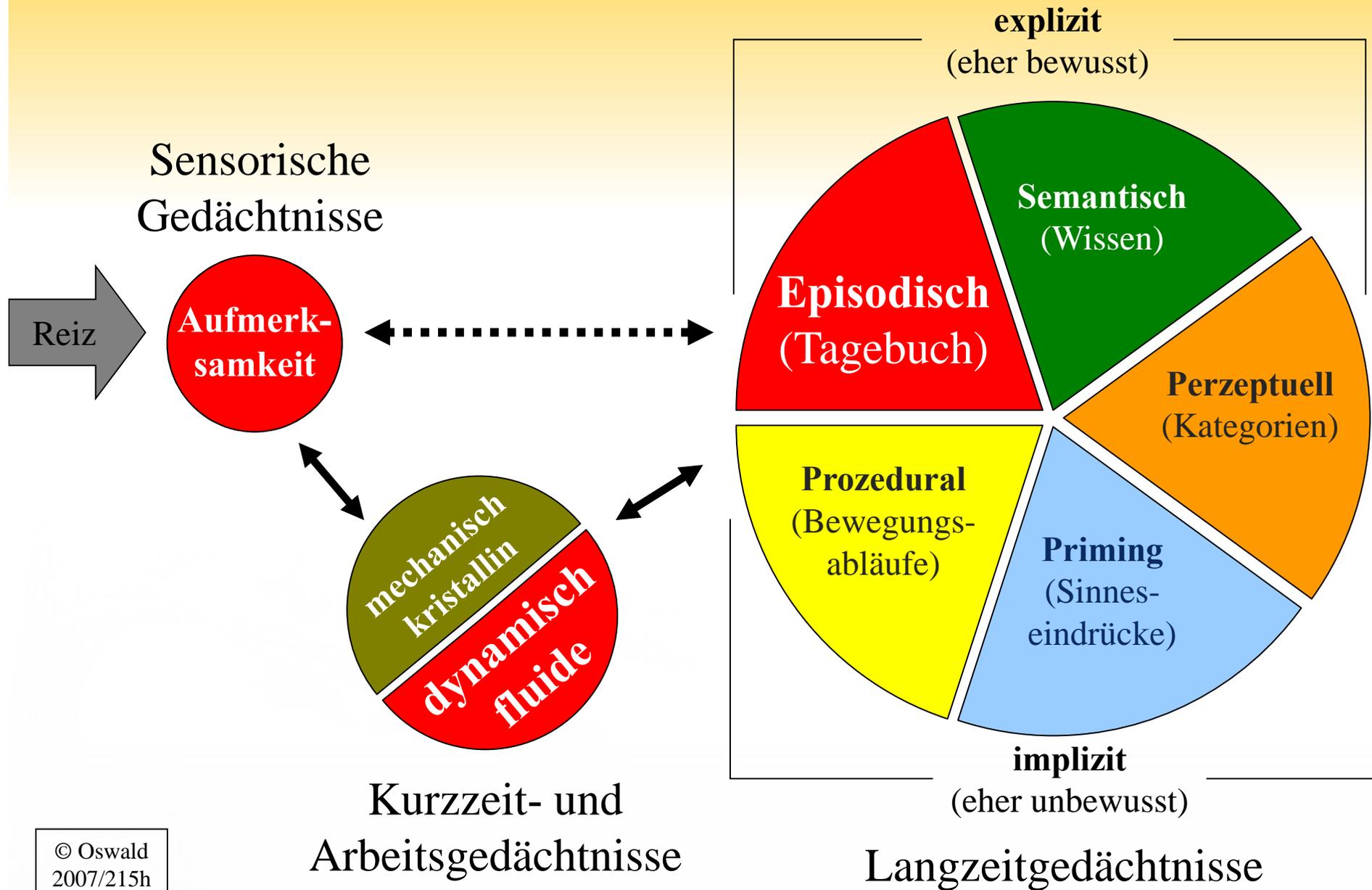
Gedächtnis,

es gibt

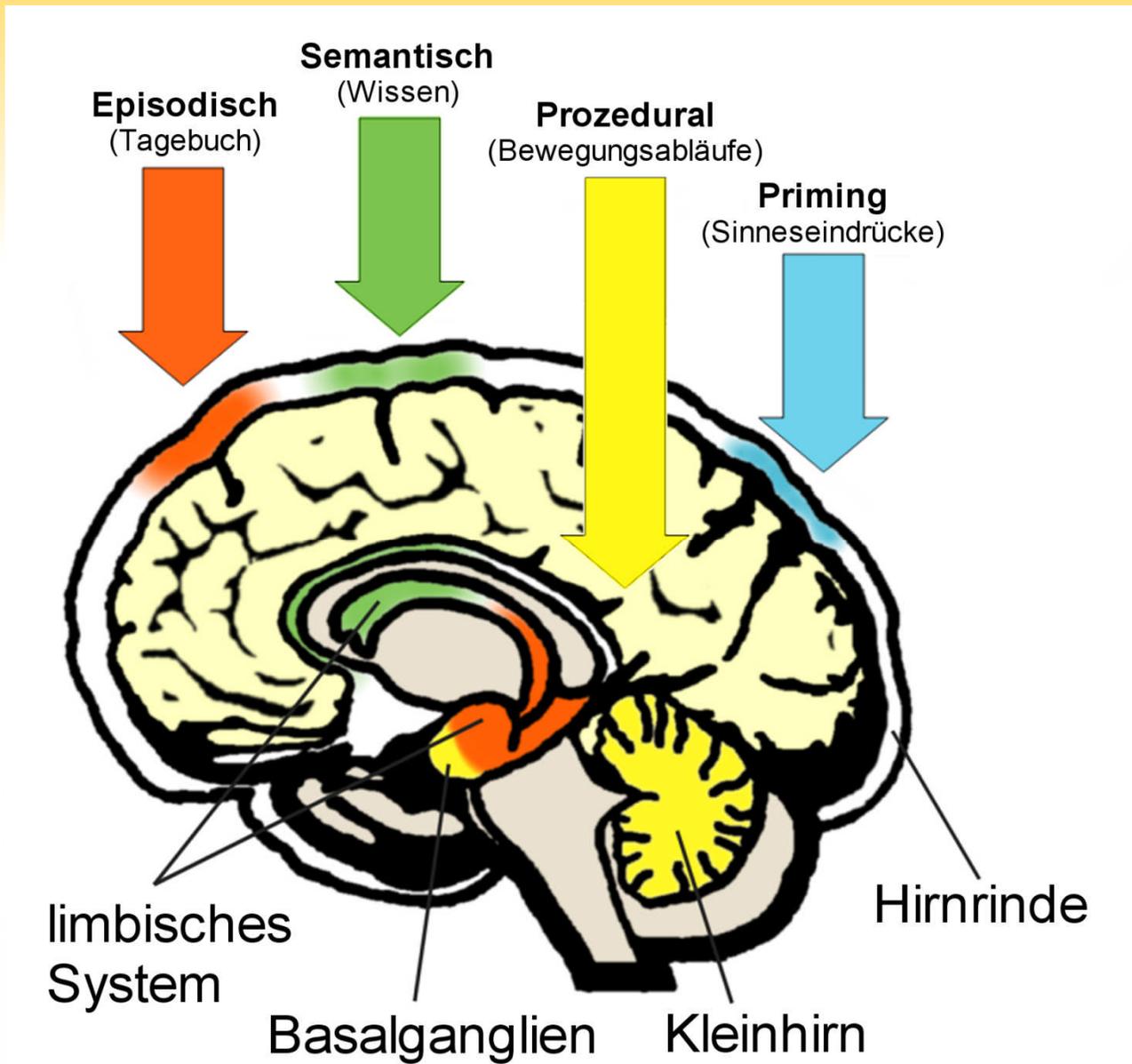
unterschiedliche

Gedächtnisfunktionen.

Grunddimensionen des Gedächtnisses

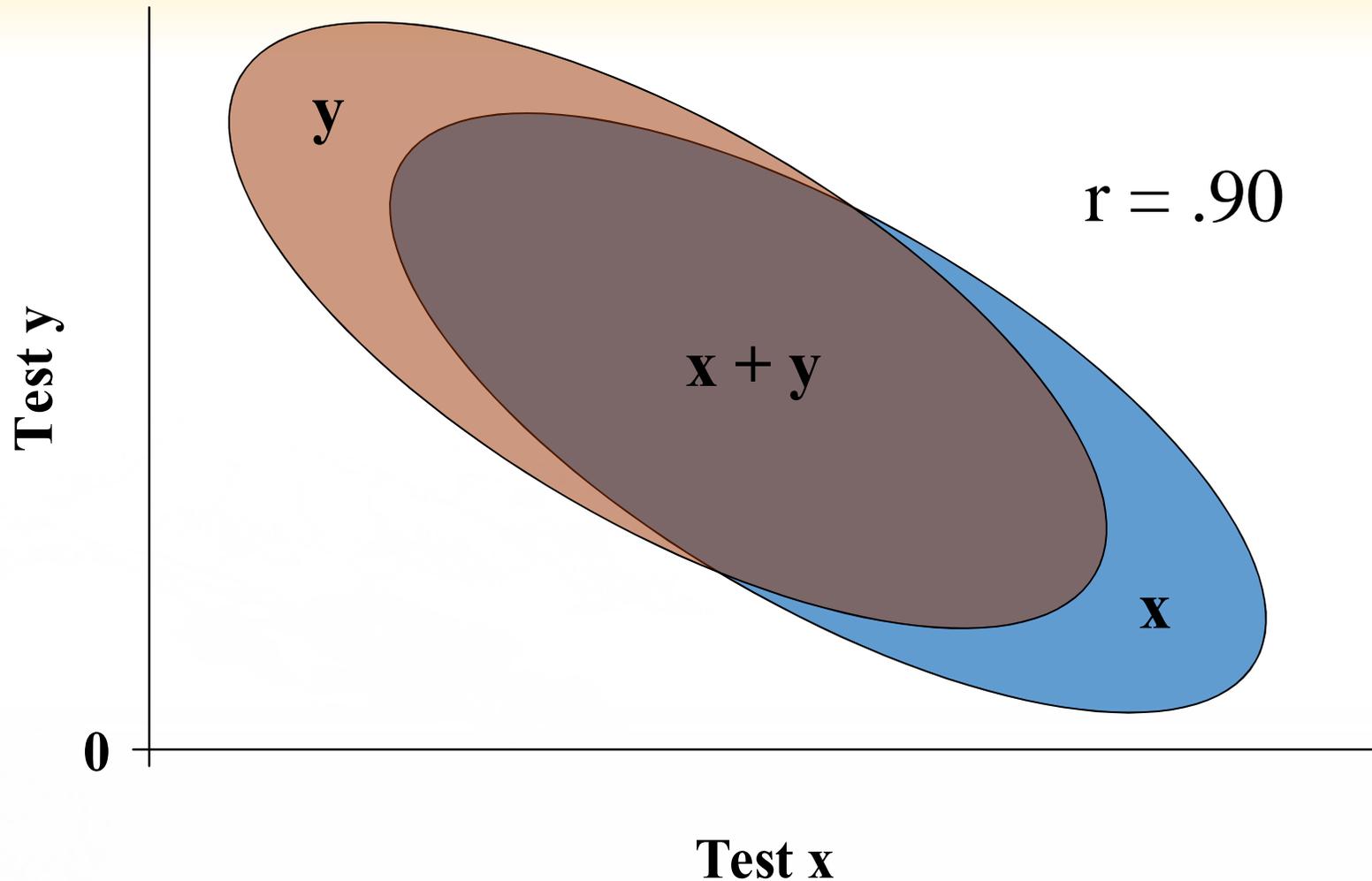


© Oswald
2007/215h



© Oswald
2004/452a

Überlappung zweier Merkmale: Schematische Darstellung

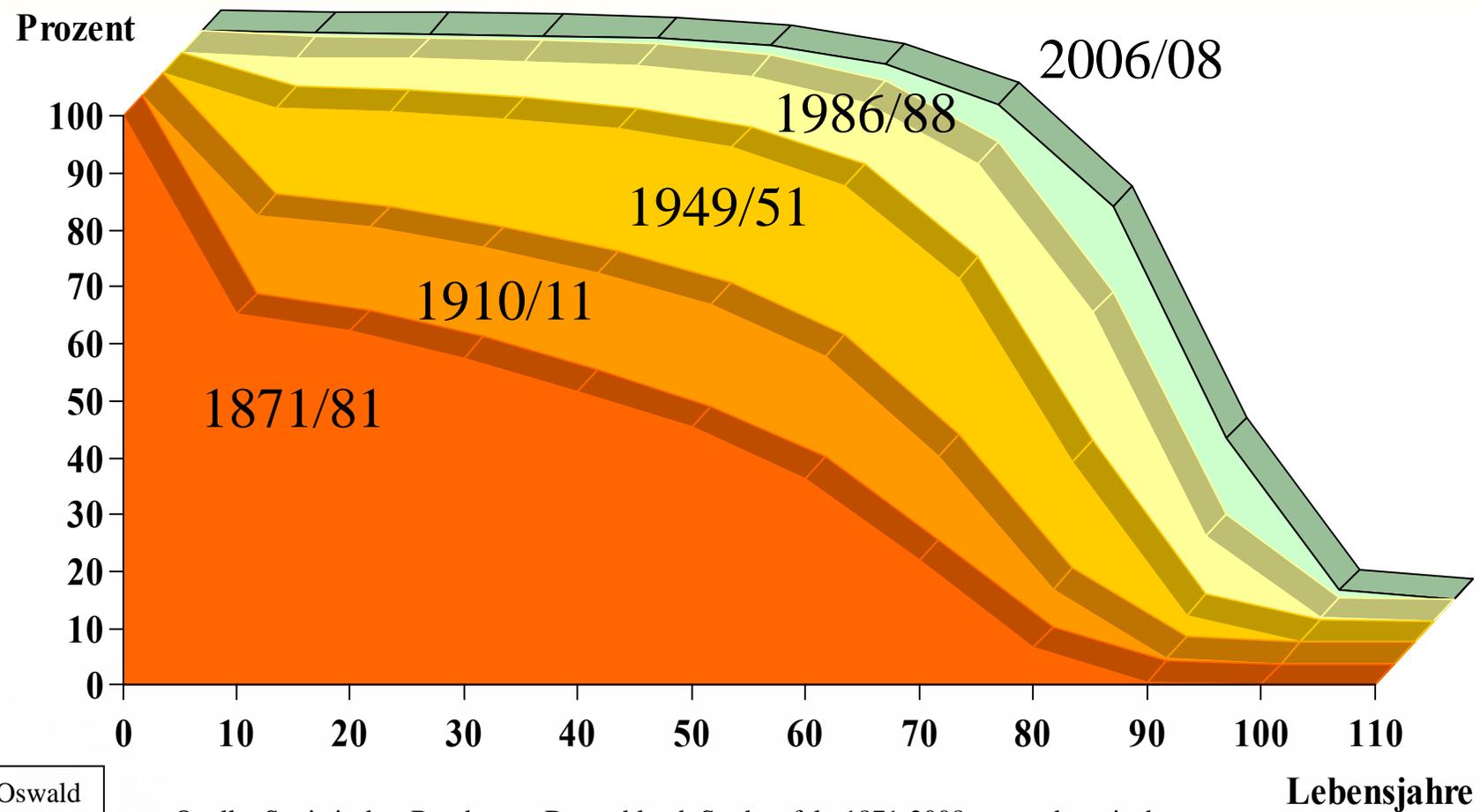


10.

Finale



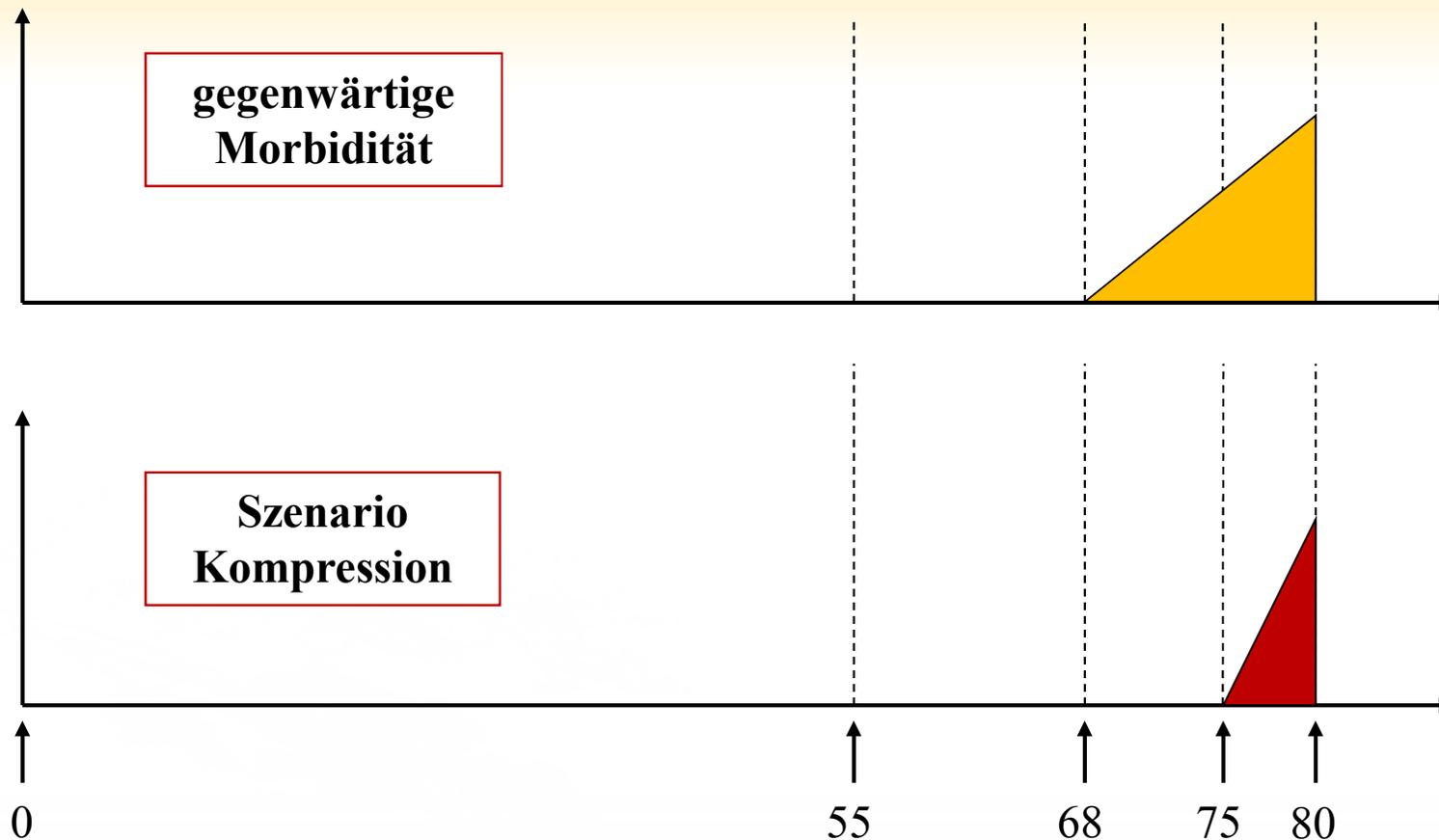
Überlebenskurve (Frauen)



© Oswald
91-10/003

Quelle: Statistisches Bundesamt Deutschland. Sterbetafeln 1871-2008; www.destatis.de

Kompression der Morbidität im Alter



In Anlehnung an: Fries (1983) in: Schwartz & Walter (1999). Public Health Forum, 7/25, S. 3

© Oswald
2001/790b

Zusammenhang zwischen verminderten Aktivitäten im mittleren Lebensalter und einer späteren dementiellen Erkrankung

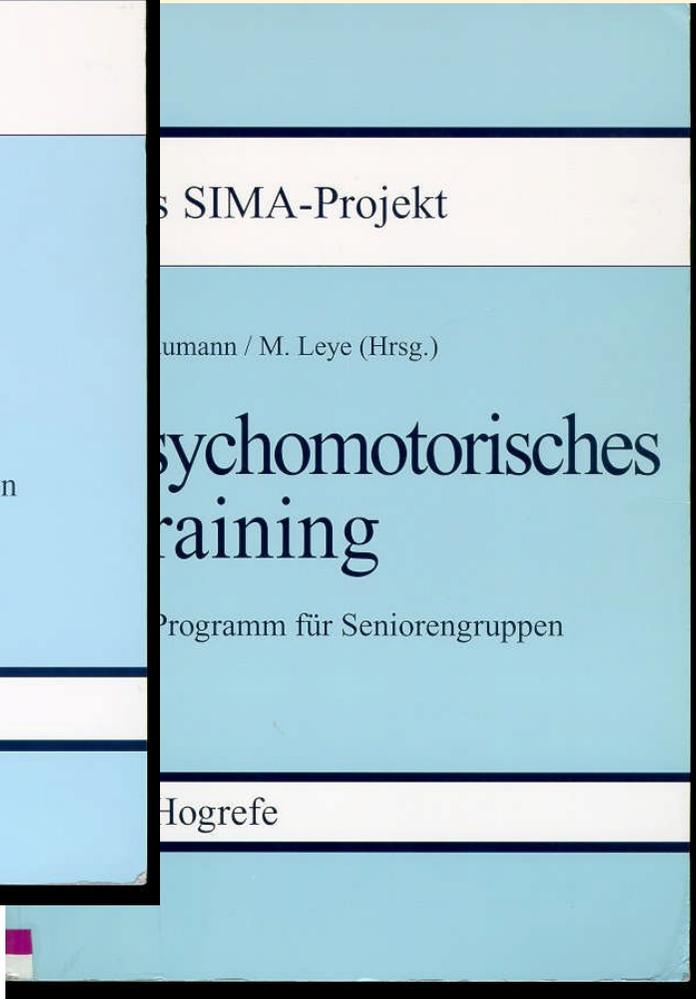
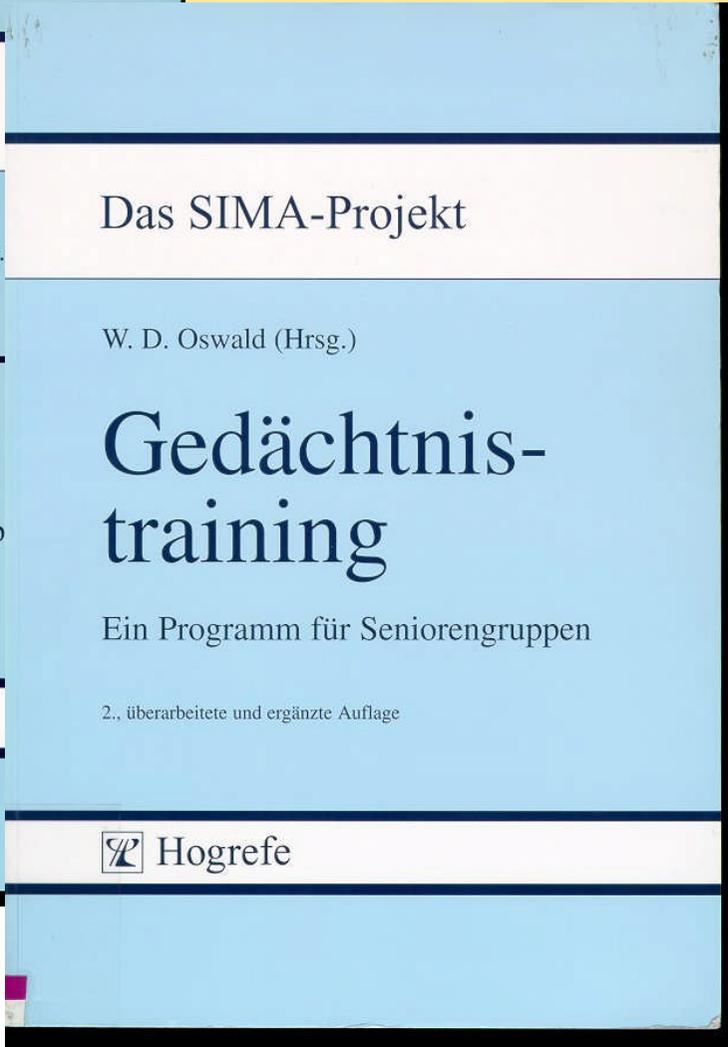
Bei der Interpretation dieser Ergebnisse bleibt jedoch unklar, ob früheste Anzeichen einer Demenz bereits zu verminderter Aktivität führen oder ob sich aber Aktivitäten protektiv gegenüber einer späteren dementiellen Erkrankung auswirken.

© Oswald
2001/751

Friedland et al. (2001). Patients with Alzheimer's disease have reduced activities. *PNAS*, 98 (6), 3440–3445

Das neue Buch





Danke!