

Kognition bei Down-Syndrom: Entwicklung über die Lebensspanne und neuropsychologische Diagnostik im Erwachsenenalter

Sandra V. Loosli¹, Luisa Schmidt¹, Georg Nübling¹, Elisabeth Wlasich¹, Catharina Prix^{1,2},
Adrian Danek¹, Johannes Levin^{1,2,3}

¹ Neurologische Klinik und Poliklinik, Klinikum der Universität München, Ludwig-
Maximilians-Universität München

² Deutsches Zentrum für Neurodegenerative Erkrankungen (DZNE), Standort München

³ Munich Cluster for Systems Neurology (SyNergy), Munich, Germany

Korrespondenzadresse:

Dr. phil. Sandra Loosli (sandra.loosli@med.uni-muenchen.de) & Prof. Dr. Johannes Levin
(jlevin@med.uni-muenchen.de)

Neurologische Klinik und Poliklinik, Ludwig-Maximilians-Universität München,
Marchioninstr. 15, 81377 München

Zusammenfassung

Das Down-Syndrom ist die häufigste genetische Ursache einer Intelligenzminderung. Da Menschen mit einem Down-Syndrom ein erhöhtes Risiko aufweisen, an einer Alzheimer-Demenz zu erkranken, ist eine umfassende Untersuchung der kognitiven Funktionen indiziert, sowohl im jungen Erwachsenenalter (zur Erhebung des kognitiven Ausgangsniveaus), als auch im Verlauf zur Demenzdiagnostik. Das weite Spektrum an kognitiver Leistungsfähigkeit bei Menschen mit einem Down-Syndrom stellt eine diagnostische Herausforderung dar. Wir möchten daher einen Überblick geben (1) über die kognitive Entwicklung über die Lebensspanne, (2) über verschiedene mögliche Ursachen kognitiver Veränderungen bei erwachsenen Menschen mit einem Down-Syndrom und (3) über neuropsychologische Diagnostik und entsprechende Verfahren für den Erwachsenenbereich. Schließlich geben wir, auf der Grundlage unserer Erfahrungen, (4) allgemeine Empfehlungen zur Untersuchung und Befundinterpretation bei Menschen mit Intelligenzminderung.

Schlüsselwörter: Neuropsychologie, Down-Syndrom, Intelligenzminderung, Demenz, Entwicklung, Testverfahren

Acknowledgements:

Diese Arbeit wurde durch die Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG) im Rahmen der Exzellenzstrategie innerhalb des Munich Cluster for Systems Neurology (EXC 2145 SyNergy – ID 390857198) und die Verum Stiftung gefördert.

Abstract

Down's syndrome is the most frequent genetic cause for intellectual disability. As the risk for Alzheimer's disease is increased in Down's syndrome, comprehensive cognitive examination is essential, both in young adults (for baseline evaluation), as well as later for diagnosing dementia. So far, there are only few recommendations for neuropsychological assessment in Down's syndrome. Here, we review (1) the development of cognition across the life-span, (2) various causes of cognitive change in adults with Down's syndrome, and (3) procedures available for their evaluation. Further, (4) we provide recommendations regarding the assessment and interpretation of diagnostic findings in adults with intellectual disabilities. We conclude with recommendations for cognitive assessment in intellectual disability in general.

Keywords: Neuropsychology, Down's syndrome, Intellectual Disability, Dementia, Development, Test

Einleitung

Das Down-Syndrom (DS) wird durch eine Triplikation der sogenannten Down definierenden Sequenzen auf Chromosom 21 verursacht [1] und ist die häufigste genetische Ursache für eine Intelligenzminderung [2]. Der Intelligenzquotient (IQ) von Menschen mit einem DS liegt gemäß Kriterien der ICD-10 oft im Bereich der leichten bis mittelgradigen Intelligenzminderung [3,4], also im Bereich von 35-69 IQ-Punkten. Dies entspricht einem Intelligenzalter von sechs bis zwölf Jahren [5].

Bei Menschen mit einem DS bestehen verschiedene neuroanatomische Auffälligkeiten [6]. Oft zeigt sich im Vergleich zu Menschen ohne DS ein deutlich geringeres Hirnvolumen, mit überproportionaler Volumenreduktion von Frontal- und Temporallappen [1,7]. Diese Entwicklung beginnt bereits pränatal beim 4-5 Monate alten Fötus [8]. Solche Volumenminderungen können dazu führen, dass bereits weitere minimale pathologische Veränderungen zusätzliche Beeinträchtigungen im Alltag oder in kognitiven Funktionen bewirken (sog. Hypothese der kognitiven Reservekapazität [9,10]). Dies ist insbesondere auch für Menschen mit DS relevant.

Bisherige Studien haben gezeigt, dass Menschen mit DS oft ein spezifisches kognitives Profil aufweisen. Ihr Sprachverständnis ist meist besser als die Sprachproduktion [4,11]. Weiter zeigen sich im Vergleich zu Menschen ohne DS mehr Schwierigkeiten in Gedächtnisaufgaben, wobei die Leistungen in der visuellen Lern- und Merkfähigkeit oft besser sind als jene in der verbalen Modalität [12]. Bezüglich Exekutivfunktionen, d.h., höheren, komplexen kognitiven Funktionen, zeigen sich Defizite in einigen Teilbereichen (z.B. Inhibition, Flexibilität und Planen), nicht aber in der Wortflüssigkeit [13]. Mädchen und Frauen zeigen im Vergleich zu Jungen und Männern bessere kognitive Leistungen [11,14].

Die Lebenserwartung von Menschen mit DS ist in den letzten Jahrzehnten deutlich gestiegen, u.a. durch eine verbesserte medizinische Versorgung [15]. Dadurch rücken Themen wie die kognitive Entwicklung bis ins höhere Lebensalter sowie mit dem Alter assoziierte Erkrankungen wie Demenzen in den Vordergrund. Die Relevanz des Themas steigt somit auch für Ärzte und Psychologen im neurologischen und psychiatrischen Bereich. Dieser Artikel soll einen Überblick über das Thema Kognition bei DS geben, beginnend mit einem Überblick zur kognitiven Entwicklung über die Lebensspanne, zu Ursachen von kognitiven Störungen im Erwachsenenalter und schließlich zur

neuropsychologischen Diagnostik im Erwachsenenalter, mit zusätzlichen Hinweisen zur Demenzdiagnostik. Der Artikel basiert auf Literatur zu den entsprechenden Themen sowie auf unserer eigenen Erfahrung in der Diagnostik von Erwachsenen mit DS.

Kognitive Entwicklung über die Lebensspanne

Entwicklung im Kindes- und Jugendalter

Bei Personen mit typischer Entwicklung verändern sich die kognitiven Leistungen oft in Form einer „umgekehrten U-Kurve“ [16]. Das bedeutet, dass einige der Funktionen, welche sich im Kindes- und Jugendalter erst spät entwickeln, im höheren Erwachsenenalter auch als erstes wieder abnehmen [17,18]. Allerdings gibt es bis jetzt wenige Erkenntnisse, ob bei DS die kognitive Leistung im gleichen Alter wie bei typisch entwickelten Kindern das Maximum erreicht, die beste Leistung erst später erreicht wird (Entwicklungsverzögerung), die kognitive Leistungsfähigkeit im Erwachsenenalter bereits früher abnimmt, oder gegebenenfalls länger auf einem Plateau bleibt [19]. Bereits ab der frühkindlichen Entwicklung zeigen sich jedoch Unterschiede zwischen Kindern mit und ohne DS [11,20]. Die kognitiven Leistungen von Kindern mit einem DS werden im Laufe des Kindes- und Jugendalters zwar anhaltend besser (Rohwerte in den Tests steigen), aber der Abstand zu gleichaltrigen, typisch entwickelten Kindern wird immer größer (Normwerte wie Prozentränge oder altersspezifische IQ-Werte nehmen ab) [4,11,19,20], siehe Abb. 1.

Bis jetzt gibt es kaum Studien, welche Kinder mit einem DS im Quer- oder Längsschnitt über verschiedene Altersstufen vergleichen, also tatsächliche Altersunterschiede und Entwicklungsveränderungen bei einem DS untersuchen. Im Rahmen der *Heidelberger Down-Syndrom-Studie* wurden Entwicklungsverläufe von Kindern mit DS zwischen ein und vier Jahren im Längsschnitt dargestellt [11]. Anhand eines Fragebogens sollten Eltern über vier Jahre hinweg das adaptive Verhalten ihrer Kinder einschätzen. Bezüglich Sprachverständnis und Feinmotorik waren die Entwicklungsfortschritte am stärksten, im Bereich der expressiven Sprache am geringsten. Im *Berliner Längsschnittprojekt* zu Kindern mit einem DS wird eine generell langsamere frühkindliche Entwicklung im Vergleich zu Kindern mit typischer Entwicklung beschrieben [20]. Die Aufnahmekapazität sei

reduziert und die Informationsaufnahme und –verarbeitung langsamer, was möglicherweise auch die Sprachentwicklung beeinflusse. Kinder mit einem DS seien eher übervorsichtig und bewegten sich vor allem im Bereich, den sie sicher beherrschten, was aber auch die Weiterentwicklung erschwere [20]. In einem Überblicksartikel für den Zeitraum von 1990 – 2010 werden insgesamt nur 13 longitudinale Studien beschrieben, welche spätestens im 18. Lebensjahr begannen und mindestens zwei Testzeitpunkte beinhalteten [19]. In 7 Studien zeigte sich, dass der IQ bzw. der Entwicklungsquotient im Laufe der Entwicklung abnahm. Studien, die einzelne kognitive Funktionen untersuchten, zeigten geringere Fortschritte in den phonologischen Fähigkeiten und im Kurzzeitgedächtnis im Vergleich zum Sprachverständnis und zum Wörter erkennen [19]. In einer Querschnittstudie fanden sich zwischen dem 6. und 10. Lebensjahr signifikante Altersunterschiede in den Bereichen Wortschatz, Wissen, soziales Verständnis und Exekutivfunktionen [21].

Entwicklung im jungen Erwachsenenalter

Im jungen Erwachsenenalter zeigen sich bei Menschen mit DS im Vergleich zu Kontrollpersonen die deutlichsten Unterschiede im sprachlichen Bereich (Benennen, Sprachverständnis), aber auch im verbalen und visuellen Kurzzeit- und Arbeitsgedächtnis, in der Wortflüssigkeit, im visuell-episodischen Gedächtnis, sowie im Planen [14].

Auch zur kognitiven Entwicklung bei DS im Erwachsenenalter gibt es nur wenige Studien. In einer Querschnittstudie mit 67 Kindern und Erwachsenen zwischen 11 und 66 Jahren korrelierte die Leistung in verschiedenen neuropsychologischen Tests negativ mit dem Alter, d.h. die Leistung wurde mit zunehmendem Alter schlechter. Die erwachsenen Probanden wurden in drei Altersgruppen eingeteilt (18-29 Jahre; 30-39 Jahre; ≥ 40 Jahre), wobei die jüngste Altersgruppe in den meisten Aufgaben die beste Leistung zeigte. In mehreren exekutiven Teilbereichen lag das Leistungsmaximum jedoch zwischen 30 und 39 Jahren [3]. In einer weiteren Querschnittstudie bei Erwachsenen mit DS zwischen 16 und 60 Jahren zeigte sich eine negative Korrelation zwischen Alter und fast allen neuropsychologischen Ergebnissen, die Leistung nahm mit zunehmendem Alter ab [22].

Kritische Zusammenfassung bisheriger Entwicklungsstudien im Kindes- und jungen Erwachsenenalter bei Down-Syndrom

Bis jetzt vergleichen erst sehr wenige Studien Menschen mit DS mit gleichaltrigen Kontrollgruppen („age-matched samples“) [12]. Ein Grund dafür könnte sein, dass es nur wenige Testaufgaben gibt, welche eine sehr große Bandbreite an kognitiven Fähigkeiten abdecken, also für Menschen mit einem DS nicht zu schwierig, und für jene mit durchschnittlicher kognitiver Leistungsfähigkeit nicht zu einfach sind [12]. Ein kritischer Aspekt vieler Studien ist zudem, dass bei kognitiven Fragestellungen oft nur Personen untersucht werden, welche leicht vereinfachte, aber standardisierte Tests bearbeiten können. Tatsächlich ist aber die Varianz bezüglich der kognitiven Leistungsfähigkeit bei DS viel größer [11,19,20]. Aufgrund der hohen Variabilität und der oft geringen Stichprobengrößen lassen sich derartige Ergebnisse oft nur unter Vorbehalt auf die Gesamtpopulation der Menschen mit DS verallgemeinern.

Zu Entwicklungsveränderungen bei DS gibt es ebenfalls nur wenige Studien. Früher genossen Menschen mit einem DS eine schlechtere Schulbildung und Förderung als heute. Dadurch sind die schlechteren kognitiven Leistungen älterer Personen möglicherweise nicht nur durch das Alter oder krankheitsbedingte Faktoren, sondern auch umweltbedingt verursacht. Leistungsveränderungen im Hinblick auf das höhere Lebensalter werden daher in Querschnittstudien womöglich überschätzt, d.h. ältere Menschen werden im Vergleich zu jüngeren als zu schlecht eingeschätzt, während sie in Längsschnittstudien eher überschätzt und altersbedingte Veränderungen unterschätzt werden, da oft nur Personen mit besonders guten kognitiven Leistungen oder besonders guter Compliance in Studien verbleiben [23].

Insgesamt ist bis jetzt noch wenig über die kognitive Entwicklung von Menschen mit DS über die Lebensspanne bekannt, und bisherige Studien weisen teilweise methodische Mängel auf. Bisherige Erkenntnisse deuten darauf hin, dass es bei DS im Kindesalter zu einer Entwicklungsverzögerung mit spezifischen Stärken und Schwächen kommt, wobei die Leistung mit zunehmendem Alter immer stärker von gleichaltrigen Kindern mit typischer Entwicklung abweicht, was sich in einer Intelligenzminderung zeigt.

Entwicklung im mittleren und höheren Erwachsenenalter und Übergang zur dementiellen Entwicklung

Menschen mit einem DS weisen im Vergleich zur Normalpopulation aufgrund der sehr häufig im Rahmen der Trisomie vorhandenen Triplikation des Amyloid-Vorläufer-Protein-Gens (amyloid-precursor-protein, APP), das auf Chromosom 21 codiert ist, ein stark erhöhtes Risiko auf, an einer Alzheimer-Demenz zu erkranken [10,24]. Es sind bisher lediglich einzelne Fälle von Menschen mit DS beschrieben, bei denen neuropathologisch *keine* Alzheimer-Pathologie nachgewiesen wurde und bei denen in der Folge gezeigt wurde, dass sie keine dritte APP-Kopie hatten [25, 26]. Das mittlere Alter, in welchem bei Menschen mit einem DS eine Alzheimer-Demenz diagnostiziert wird, liegt bei 55 Jahren [27]. Bei den über 60-jährigen zeigen sich bei 50-80% der Personen klinische Zeichen einer Demenz [28]. In einer über 20 Jahre dauernden longitudinalen Studie bei Frauen mit einem DS zeigte sich, dass von diesen 97% eine Demenz entwickelten [27]. Die dementielle Entwicklung stellt bei Menschen mit einem DS ab einem gewissen Alter daher eigentlich die „typische“ Entwicklung dar.

Es existieren daher auch sehr wenige Entwicklungsstudien, welche in diesem Altersabschnitt Personen mit einem DS mit jenen ohne DS vergleichen. In einer Querschnittstudie zwischen 16 und 60 Jahren zeigte sich eine Abnahme der kognitiven Leistungen mit zunehmendem Lebensalter. Verbales Lernen und Reaktionszeiten erwiesen sich am sensitivsten und zeigten bereits ab dem 40. Lebensjahr eine Verschlechterung, während die Leistung in anderen Aufgaben erst zwischen dem 46. und 50. Lebensjahr signifikant abnahm [22]. In einer weiteren Querschnittstudie zeigte sich, dass Erwachsene mit einem DS zwischen 40 und 70 Jahren im Vergleich zu jenen zwischen 20 und 40 Jahren bezüglich des logisch-schlussfolgernden Denkens eine schlechtere Leistung aufwiesen [29]. Eine Längsschnittstudie zeigte zwischen 21 und 50 Jahren einen leichten IQ-Verlust, unveränderte sprachliche Leistungen, und einen Verlust in den Gedächtnisleistungen ab 40 Jahren. Weiter zeigte sich ab dem 40. Lebensjahr ein deutlicher Verlust an Fähigkeiten zur Selbstversorgung [30]. Insgesamt zeigt sich daher im Vergleich zu gleichaltrigen, typisch entwickelten Menschen eine frühere Verschlechterung der kognitiven Funktionen.

In der Normalpopulation wird bei der Alzheimer-Erkrankung unter den subjektiven Symptomen zuerst oft eine zunehmende Vergesslichkeit genannt. Auch testpsychologisch lassen sich häufig zuerst Beeinträchtigungen in der verbalen Lern- und Merkfähigkeit nachweisen [31]. Bei Menschen mit einem DS werden von den Angehörigen als erstes aber oft nicht Gedächtnisdefizite,

sondern eher Verhaltensveränderungen beobachtet [10]. Als erste testpsychologisch messbare Veränderungen werden sowohl Gedächtnis- als auch exekutive Defizite diskutiert. Erwachsene mit einem DS verschlechtern sich teilweise bereits einige Jahre vor einer Demenzdiagnose bezüglich selektiver Aufmerksamkeit und episodischem Gedächtnis [32,33]. In der bisher größten Studie zur Kognition von Erwachsenen mit einem DS, in welcher über 300 Personen untersucht wurden, waren Aufmerksamkeits- und Gedächtnistests am sensitivsten im Hinblick auf den Übergang vom präklinischen ins Prodromalstadium einer Alzheimer-Erkrankung [22]. D.h., es zeigten sich Unterschiede in den Bereichen Aufmerksamkeit und Gedächtnis zwischen „gesunden“ Patienten (präklinisch) und solchen mit subjektiven kognitiven Veränderungen, jedoch ohne Alltagseinschränkungen und ohne Demenzdiagnose (Prodromalstadium). In einer systematischen Übersicht zu frühen Anzeichen einer Demenz bei DS wurden 15 Längsschnittstudien (mit insgesamt über 800 Erwachsenen) analysiert [10]. Von diesen gaben neun Defizite in den Exekutivfunktionen sowie Verhaltensveränderungen als erste Anzeichen einer Alzheimer-Demenz an. Nur zwei Studien gaben Gedächtnisbeeinträchtigungen als erste Defizite an [10].

Ursachen für kognitive Veränderungen im Erwachsenenalter

Neben normalen altersbedingten leichten Veränderungen der Kognition ist bei DS eine dementielle Entwicklung die häufigste Ursache für eine kognitive Verschlechterung im mittleren und höheren Erwachsenenalter. Am häufigsten ist wie oben beschrieben die Alzheimer-Erkrankung, daneben können aber auch andere Demenzformen sowie weitere neurologische Erkrankungen kognitive Defizite verursachen, eine aktuelle Übersicht zu häufigen neurologischen Erkrankungen bei DS findet sich bei [34]. Häufige Ursachen von kognitiven Veränderungen können unter anderem eine Schilddrüsenfunktionsstörung [1,4], eine Hashimoto-Enzephalitis [35], eine Schlafapnoe, oder Seh- und Hörprobleme sein [4,6]. Aus diesen Gründen ist es bei der Differentialdiagnose von kognitiven Veränderungen bei Menschen mit einem DS im mittleren und höheren Lebensalter sehr wichtig, eine organische Ausschlussdiagnostik zu veranlassen (siehe Tab. 1). Weiter sind epileptische Anfälle bei DS mit beginnender Demenz häufig [28] und mit einem schlechten Verlauf assoziiert [1].

Auch psychiatrische Erkrankungen können zu veränderten kognitiven Leistungen führen. Das Erkennen einer depressiven Episode ist wichtig, denn diese kann u.a. zu Gedächtnis-, Konzentrations- und exekutiven Defiziten und somit auch zu Verhaltensveränderungen führen [36]. Erwachsene mit DS zeigen im Vergleich zu anderen Personen mit Intelligenzminderung häufiger psychotische Störungen oder Depressionen mit psychotischen Symptomen, jedoch seltener bipolare Störungen oder Störungen der Impulskontrolle [37]. Angststörungen sind relativ häufig [38] und können ebenfalls zu Verhaltensveränderungen führen. Zwangsstörungen scheinen nicht häufiger als in der Normalbevölkerung, allerdings sind diese bei Menschen mit Intelligenzminderung schwierig zu erfassen, und daher möglicherweise unterschätzt [38]. Die Prävalenz von posttraumatischen Belastungsstörungen (PTBS) ist bei Personen mit Intelligenzminderung stark erhöht [39]. Bei Menschen mit Intelligenzminderung, auch bei DS, kommen Autismusspektrumstörungen (ASS) oder autistische Symptome häufiger vor als in der Normalbevölkerung [6,40].

Einige Patienten mit einem DS zeigen relativ akut, meistens im Anschluss an eine tiefgreifende Lebensänderung (Ende der Schulzeit, Umzug) oder durch ein traumatisches Erlebnis (z.B. Tod von Angehörigen) Verhaltensänderungen, eine Verschlechterung der Sprache und Kognition, eine starke Verlangsamung in allen Tätigkeiten, einen starken Verlust von Alltagsfähigkeiten, starke depressive Symptome und allgemein einen Verlust bereits erlernter Fähigkeiten [41,42,43]. Diese Symptomkonstellation wird von verschiedenen Autoren als „akutes Regressionssyndrom“ [42], „Katatonie bei Down-Syndrom“ [41], „autismusähnliches Symptombild“ [38] oder bei Kindern als „Down Syndrome Disintegrative Disorder“ bzw. „autistische Regression“ [43] bezeichnet. Diese regressive Entwicklung geht über Anpassungsstörungen [42] oder auch über regressive Veränderungen im Rahmen einer ASS [43] hinaus. Sie ist unabhängig vom kognitiven Niveau und tritt auch bei Personen auf, bei welchen nie zuvor eine ASS diagnostiziert wurde [42]. Die Veränderungen sind schwer behandelbar und oft persistierend.

Nicht vergessen werden sollte außerdem, dass Menschen mit DS aufgrund verschiedener Vorerkrankungen oft eine Multimedikation haben. Daher können auch unerwünschte Wirkungen von Medikamenten zu Veränderungen in der Kognition führen.

Neuropsychologische Diagnostik bei Erwachsenen mit einem Down-Syndrom

Im Folgenden wird beschrieben, wie die kognitive Leistungsfähigkeit bei erwachsenen Menschen mit DS im klinischen Alltag erhoben werden kann.

Jüngere Erwachsene

Bereits im jungen Erwachsenenalter wird von uns im Rahmen der Untersuchung in der Neurologischen Klinik der LMU München eine kognitive „Baseline“-Erhebung empfohlen, d.h. eine Untersuchung des kognitiven Ausgangsniveaus. So können Ausgangswerte vor einer möglichen späteren Veränderung erhoben werden, z.B. im Rahmen einer dementiellen Entwicklung [12,27,44]. Eine neuropsychologische Untersuchung bei jungen Erwachsenen mit Intelligenzminderung kann außerdem beim Übertritt von der Schule in den Beruf indiziert sein (Eignung für bestimmte Tätigkeiten), bei kognitiven Veränderungen im Rahmen von psychiatrischen Erkrankungen oder auch im forensischen Bereich (z.B. Frage nach Urteilsfähigkeit). Bis jetzt existieren allerdings im deutschsprachigen Raum nur wenige Testverfahren, welche speziell für Menschen mit Intelligenzminderung entwickelt wurden [44]. So werden z.B. in der S2k Praxisleitlinie Intelligenzminderung [39] keine Empfehlungen zur Verwendung neuropsychologischer Verfahren gemacht.

Ein Überblick über Testverfahren, welche für Menschen mit DS empfohlen werden, ist in Tab. 2 zu finden. Globale Verfahren, welche zur Intelligenzdiagnostik entwickelt wurden, sind z.B. der Snijders-Oomen Non-verbaler Intelligenztest SON-R 6-40 [45] oder die Wechsler Adult Intelligence Scales (WAIS-IV, [46]). Diese können bei Menschen mit leichter Intelligenzminderung verwendet werden, führen aber bei stärkeren kognitiven Beeinträchtigungen zu Bodeneffekten, da die Schwierigkeit der einzelnen Items oft schon zu Beginn einer Aufgabe relativ schnell ansteigt. Zudem konnte die Faktorenstruktur des WAIS-IV, welche bei Menschen mit typischer Entwicklung gefunden wurde, bei Menschen mit Intelligenzminderung nicht repliziert werden [47]. Dennoch sollten zur Einschätzung der Intelligenz wenn möglich immer globale Batterien verwendet werden, welche verschiedene Funktionsbereiche abdecken. Verfahren wie die Coloured Progressive Matrices (CPM) [48] messen nur Teilaspekte der Intelligenz (sog. „fluide Intelligenz“) und können bei Menschen mit Intelligenzminderung zu einem verzerrten Ergebnis führen [39]. Ein globales Testverfahren für den

deutschen Sprachraum, welches für Menschen mit geistiger Behinderung entwickelt wurde, ist die Werdenfelser Testbatterie (WTB). Gemäß Manual trifft sie differenzierte Aussagen über kognitive Fähigkeiten [49], wurde aber primär als Förderinstrument entwickelt. Sie besteht aus zwanzig verschiedenen Untertests, welche einzeln normiert sind (vgl. Tab. 2).

Ein Überblick über einige Testverfahren zu spezifischen kognitiven Funktionen ist ebenfalls in Tab. 2 zu finden. Der modifizierte „Cued Recall Test“ erfasst die verbale Lern- und Merkfähigkeit. In diesem Verfahren sollen Bilder benannt und anhand bestimmter Hinweisreize gelernt und erinnert werden [32]. In Studien werden oft experimentelle Aufgaben oder Verfahren aus dem Kinderbereich verwendet. Im „Hund/Katze-Stroop“ sollen beispielsweise Bilder benannt werden [50]. Teilweise werden in Studien auch komplexere Verfahren wie der Turm von London, Einfachreaktionszeiten, oder Aufgaben aus der Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery (CANTAB) verwendet [22]. Schwerer betroffene Patienten haben jedoch bei derartigen Verfahren oft bereits Schwierigkeiten mit dem Instruktionsverständnis.

Bei Patienten mit schwereren kognitiven Beeinträchtigungen sollten eher klinisch-orientierende Aufgaben verwendet werden. Mögliche Aufgaben sind Fragen zur Orientierung, Gegenstände zählen und benennen, oder einfache Schreib- und Leseaufgaben wie den eigenen Namen, die Adresse oder einen Satz nach Diktat zu schreiben oder einzelne Wörter, Sätze, oder Anweisungen zu lesen.

Zur Erfassung psychiatrischer Symptome und der adaptiven Fähigkeiten, d.h. dem Umgang mit Alltagsanforderungen, existieren hauptsächlich Verfahren zur Fremdeinschätzung, eine Übersicht findet sich bei [51]. Der sozio-emotionale Entwicklungsstand sollte bei der differentialdiagnostischen Einstufung von Verhaltensveränderungen ebenfalls mitberücksichtigt werden. Zur Erhebung kritischer Lebensereignisse kann der Stress-Index eingesetzt werden [52]. In letzter Zeit wurden Verfahren entwickelt, welche autistische Symptome bei Menschen mit einer Intelligenzminderung erfassen, z.B. die MUSAD – musikadaptierte Skala zur Autismusdiagnostik [40], der Diagnostische Beobachtungsbogen für Autismus-Spektrum-Störungen – Revidiert (DiBAS-R) [53], die Autismus-Checkliste (ACL) ([54]) oder die Skala zur Erfassung von Autismusspektrumstörungen bei Minderbegabten (SEAS-M, [55]).

Zusätzlich zur Testdiagnostik ist eine ausführliche Anamneseerhebung mit einer Bezugsperson nötig. Wichtige Themen sind u.a. aktuelle kognitive oder emotionale Symptome inkl. Zeitpunkt des Beginns und Dauer, Veränderungen im kognitiven, sozialen und emotionalen Bereich, kritische Lebensereignisse, Entwicklungsgeschichte inkl. Schwangerschafts- und Geburtsanamnese sowie Meilensteine der frühkindlichen Entwicklung, Ausbildungs- und Berufsanamnese, Selbständigkeit im Alltag, sowie Komorbiditäten und Noxen, siehe [39]. Die Qualität fremdanamnestischer Angaben hängt davon ab, wie lange und wie gut der/die Befragte mit dem Patienten bekannt ist, und es kann auch zu Fehlinterpretationen kommen. Daher sollten ggf. zwei Personen befragt werden, z.B. ein Familienangehöriger sowie ein Betreuer aus dem Arbeitsumfeld / vom Wohnheim.

Neuropsychologische Diagnostik bei Demenzverdacht

Im mittleren und höheren Erwachsenenalter rückt bei Menschen mit einem DS die Demenzdiagnostik in den Vordergrund, bei differentialdiagnostischer Abgrenzung von psychiatrischen Störungen. Neben Menschen mit einem DS weisen auch andere Personen mit einer Intelligenzminderung ein erhöhtes Demenzrisiko auf [56], daher gelten die folgenden Empfehlungen auch in Bezug auf andere Patienten mit einer Intelligenzminderung.

Um eine Demenz zu diagnostizieren, müssen einerseits aktuelle kognitive Defizite, andererseits aber auch Verschlechterungen im Vergleich zu einem früheren Zeitpunkt festgestellt werden [57]. Aktuelle Defizite werden üblicherweise mit testdiagnostischen Verfahren und einem Vergleich mit Normwerten festgestellt. Zusätzlich wird eine Verlaufskontrolle 6-12 Monate später empfohlen, um festzustellen, ob eine Progredienz besteht. Aufgrund der fehlenden Normen für Menschen mit Intelligenzminderung und dem oft unklaren kognitiven Ausgangsniveau ist bei diesen eine Diagnosestellung nur über eine Verlaufsuntersuchung möglich [44]. Zusätzlich ist es schwierig, altersbedingte, nicht als pathologisch zu wertende kognitive Veränderungen von einer Verschlechterung durch eine neurodegenerative Erkrankung abzugrenzen [4].

Als kurzes Screeningverfahren kann die „Checkliste zur Erfassung von Demenziellen Entwicklungen bei Menschen mit Intelligenzminderung (CEDIM)“ verwendet werden [58,59]. Sie

umfasst die Einschätzung von Veränderungen innerhalb des letzten Jahres durch eine Bezugsperson (z.B. Angehöriger oder Betreuer in einer Werkstätte oder einem Wohnheim) und kann auch durch Personen ohne Ausbildung im Gesundheitsbereich durchgeführt werden.

Zur diagnostischen Einschätzung sind jedoch ausführlichere Verfahren nötig. Im deutschsprachigen Raum gibt es nur wenige globale Verfahren, welche kognitive Funktionen bei älteren Personen mit Intelligenzminderung erfassen. Davon befinden sich einige noch in der Entwicklungs- bzw. Validierungsphase oder sind nicht autorisiert. Eine Übersicht über verschiedene, in der Literatur erwähnte deutschsprachige Verfahren findet sich in Tab. 3. Die CAMDEX-DS (The Cambridge Examination for Mental Disorders of Older People with Down's Syndrome and Others with Intellectual Disabilities) [60] ist ein Diagnoseverfahren, welches speziell zur Diagnostik von Demenzen bei Menschen mit DS entwickelt wurde. Es ist aktuell in einer deutschsprachigen, übersetzten und kulturell adaptierten Version verfügbar [61], die Publikation der deutschsprachigen Validierungsstudie ist in Vorbereitung [62]. Es umfasst ein längeres Interview mit einer Bezugsperson, Fragen an den Patienten selbst, sowie eine 30-40-minütige neuropsychologische Untersuchung (Cambridge Cognitive Examination for Older Adults with Down's Syndrome, CAMCOG-DS). Die CAMDEX-DS wird häufig in internationalen Forschungsprojekten verwendet und die neuropsychologischen Testaufgaben sind vor allem für Personen mit leichter und mittelgradiger Intelligenzminderung geeignet. Aktuell wird die CAMDEX-DS umfassend revidiert. Weitere auf Deutsch übersetzte globale Verfahren zur Erfassung der Kognition bei Demenzverdacht sind die Severe Impairment Battery (SIB) [63], der Demenztest für Menschen mit Intelligenzminderung (DTIM, [64]) und die Testbatterie zur Demenzdiagnostik für Menschen mit Intelligenzminderung von Burt und Aylward [52], deren Übersetzung jedoch nicht publiziert wurde. Die Aufgaben in diesen Testbatterien sind einfacher als jene in der CAMDEX-DS und auch für Menschen mit deutlicheren kognitiven Beeinträchtigungen geeignet.

Testverfahren, welche zur genaueren Untersuchung einzelner kognitiver Bereiche verwendet werden können, werden in Tab. 2 und 3 beschrieben. Kritische Cut-off-Werte hinsichtlich einer dementiellen Entwicklung bei DS existieren für den Cued Recall Test [32] und für einen Durchstreichtest zur Erfassung der selektiven Aufmerksamkeit [33]. Frühe Symptome einer Alzheimer-Demenz bei DS können variabel sein, daher wird empfohlen, ein breites Spektrum an Verfahren

anzuwenden [10], um auch diskrete Defizite feststellen zu können. Ist eine standardisierte Untersuchung aufgrund einer bereits fortgeschrittenen Demenz oder schwerer sprachlicher oder kognitiver Defizite nicht möglich, kann ggf. eine klinisch-orientierende Untersuchung durchgeführt werden.

Neben der testdiagnostischen Untersuchung ist ein ausführliches Gespräch mit einer nahen Bezugsperson zu möglichen kognitiven und Verhaltensveränderungen, Veränderungen in den Lebensumständen, Stimmung, Vorerkrankungen und einer genauen schulischen und beruflichen Anamnese wichtig (siehe oben). Bei Patienten mit schwerer oder schwerster Intelligenzminderung oder bereits stark fortgeschrittener Demenz ist eine Diagnosestellung oft nur fremdanamnestisch möglich. Standardisierte Verfahren, welche dafür entwickelt wurden, sind der Dementia Screening Questionnaire for Individuals with Intellectual Disabilities (DSQIID, [65]) oder der National Task Group Early Detection Screen for Dementia (NTG-EDSD, [66]). Auch die CAMDEX-DS [61] enthält ein ausführliches Interview zur Erhebung einer Fremdanamnese mit Angehörigen.

Empfehlungen für Diagnostik und Interpretation

Konkretes Vorgehen in der Diagnostik

Unsere bisherigen Erfahrungen aus der Ambulanz für Menschen mit einem Down-Syndrom legen bei Verdacht auf eine Demenz ein mehrstufiges Verfahren nahe: 1) Screening, z.B. mit dem DSQIID [65], ob aktuell im Vergleich zu einem früheren Zeitpunkt Veränderungen in der Kognition und in den Alltagsfunktionen aufgetreten sind. 2) Bei Hinweisen auf Veränderungen Durchführung einer umfassenderen Fremdanamnese, z.B. mit dem Interview in der CAMDEX-DS [61]. 3) Gleichzeitig sollte eine umfassende neuropsychologische Untersuchung aller Funktionen stattfinden. Wir empfehlen die CAMCOG-DS, da sie international am häufigsten eingesetzt wird und mit diesem Verfahren bezüglich Demenz bei DS die meisten Erfahrungen bestehen [61]. Bei einer leichten bis moderaten Intelligenzminderung können zusätzlich differenziertere Tests zur Einschätzung der einzelnen kognitiven Funktionsbereiche verwendet werden. Bei anderen Fragestellungen wie z.B. der Notwendigkeit einer Betreuung, der Urteilsfähigkeit oder der allgemeinen kognitiven Leistungsfähigkeit bei jüngeren Patienten sollten wenn möglich ausführlichere, normierte Verfahren wie die WTB [49], der SON-R 6-40 [45], oder die WAIS-IV [46] verwendet werden. 4) Da bei

neuropsychologischen Verfahren zur Demenzdiagnostik oft Cut-off-Werte oder Normen fehlen, ist zur Stellung einer Demenzdiagnose eine sehr gute Fremdanamnese mit klaren Beschreibungen von Veränderungen in Kognition oder Alltagsfunktionen oder eine Verhaltensbeobachtung durch geschultes Personal im Wohnumfeld oder im stationären Setting nötig, oder die Verschlechterung muss in einer Verlaufskontrolle nach frühestens 6-12 Monaten objektiviert werden. 5) Eine zentrale Bedeutung hat eine organische Ausschlussdiagnostik, um potentiell behandelbare Erkrankungen zu erkennen. Bei unklaren Fällen kann eine Untersuchung spezifischer Biomarker der Alzheimer-Demenz im Liquor oder mittels PET erwogen werden (siehe Tab. 1), wobei berücksichtigt werden muss, dass sich pathologische Ablagerungen von Amyloid- β auch bei DS regelhaft vor Auftreten klinischer Symptome einer Demenz nachweisen lassen. Auch psychiatrische Differenzialdiagnosen sollten ausgeschlossen werden.

Untersuchungssituation

Die Diagnosestellung bei Menschen mit Intelligenzminderung wird dadurch erschwert, dass diese ein Symptom oft nicht selbst wahrnehmen (mangelnde Selbstwahrnehmung, Einsicht, oder Reflexionsfähigkeit) oder es nur schlecht mitteilen bzw. beschreiben können [40]. Die Durchführung der Diagnostik kann durch sprachliche Schwierigkeiten deutlich eingeschränkt sein. Anweisungen werden falsch oder gar nicht verstanden, oder die Patienten können sich aufgrund von Defiziten der Artikulation oder der expressiven Sprache schlecht ausdrücken (wenn z.B. nur Ein- oder Zweiwortsätze gesprochen werden) und werden vom Untersucher falsch verstanden [67].

Vor der testpsychologischen Untersuchung empfiehlt sich eine kurze „Aufwärmphase“. Es sollte mit nonverbalen Aufgaben mit großer Lösungswahrscheinlichkeit begonnen werden. Es hat sich zudem gezeigt, dass Personen mit einem DS oft nicht mitteilen, wenn sie eine Aufgabe nicht verstehen [68], was dazu führen kann, dass in der Folge die Ergebnisse falsch interpretiert werden. Daher sollten insbesondere komplexe Aufgaben durch vorangehende Übungsaufgaben eingeleitet werden. Sinnvoll sind relativ einfache, kurze, möglichst sprachfreie und konkrete Aufgaben. Verbale Aufgaben sollten, wenn möglich, durch Bilder unterstützt werden [4]. Viele Personen mit DS zeigen in der Testung oft nicht ihre optimale Leistung, sondern es besteht ein Unterschied zwischen Kompetenz und Performanz [4]. Bei Kindern mit einem DS sieht man oft „Ausweichstrategien“, um für sie womöglich zu schwierige

Aufgaben nicht lösen zu müssen [20]. Daher ist eine sorgfältige Beobachtung während der Untersuchung wichtig, um den Einfluss von Stimmung oder Motivation einzubeziehen.

Interpretation

In der Literatur werden drei Fehlerquellen bei der Interpretation von Testergebnissen von Menschen mit Intelligenzminderung beschrieben [40]: 1) „*Diagnostic Overshadowing*“ bedeutet, dass eine bestimmte Symptomatik nur der Intelligenzminderung zugeschrieben und eine genauere differenzialdiagnostische Einordnung unterlassen wird. So können z.B. Gedächtnisdefizite fälschlicherweise nur auf die Intelligenzminderung zurückgeführt und nicht als Anzeichen einer beginnenden dementiellen Entwicklung interpretiert werden [69]. 2) „*Underreporting*“ bedeutet, dass Personen mit Intelligenzminderung aufgrund ihrer eingeschränkten Introspektionsfähigkeit und sprachlichen Defizite verschiedene Symptome weniger gut wahrnehmen und seltener mitteilen [39,70]. So können sie z.B. emotionale Symptome einer Depression wie Freudlosigkeit weniger gut mitteilen, so dass diese eher übersehen werden. 3) „*Baseline Exaggeration*“ bedeutet, dass sich bereits vorhandene Symptome (z.B. impulsives Verhalten oder Vergesslichkeit) mit der Zeit verstärken, diese feinen Veränderungen aber differentialdiagnostisch nicht weiter eingeordnet werden, da diese bereits vor der Veränderung in einem geringen Ausmaß bestanden [39,70].

Aufgrund der aktuell für die meisten Testverfahren fehlenden Normen ist für die Interpretation der testpsychologischen Befunde letztlich die klinische Erfahrung des Untersuchers unter Berücksichtigung der Verhaltensbeobachtung und Fremdanamnese entscheidend. Da das Ausgangsniveau oft nicht bekannt ist und bei Patienten mit einem DS sehr unterschiedlich sein kann [29], ist die Interpretation der Befunde häufig schwierig.

Bei der Beurteilung der Ergebnisse sollten weitere Besonderheiten von Menschen mit einem DS einbezogen werden, z.B. wie oben beschrieben (prämorbid) sprachliche Schwierigkeiten, Seh- oder Hörprobleme [3] oder ein plötzlicher Abbruch einer Aufgabe, wenn diese zu schwierig erscheint. Auch psychiatrische Erkrankungen sowie die aktuelle Medikation – insbesondere Psychopharmaka – sollten erfragt werden, da diese die kognitive Leistungsfähigkeit beeinflussen können [64]. Es hat sich auch gezeigt, dass eine Testwiederholung nach sechs Monaten zu deutlichen Verbesserungen aufgrund von

Lerneffekten oder durch eine Gewöhnung an die Untersuchungssituation führen kann [64]. Daher ist auch in der Verlaufsuntersuchung eine erneute Fremdanamnese bezüglich der kognitiven Leistungs- und Alltagsfähigkeit entscheidend, um eine Progredienz nicht zu übersehen.

Schlussfolgerungen und Fazit für die Praxis

Bisher ist noch relativ wenig zur kognitiven Entwicklung von Menschen mit einem DS über die Lebensspanne bekannt. Detaillierteres Wissen über Entwicklungsverläufe könnte jedoch helfen, genauere Diagnosen zu stellen, kognitive Stärken und Schwächen besser zu beschreiben und so in der Praxis eine adäquatere Behandlung und Förderung zu empfehlen. Für eine gute Diagnostik kognitiver Veränderungen bei Menschen mit Intelligenzminderung ist die interdisziplinäre Zusammenarbeit zwischen Neurologie, Psychiatrie und Neuropsychologie empfehlenswert [3]. In Zukunft sollte insbesondere die Versorgungssituation für erwachsene Menschen mit einem Down-Syndrom verbessert werden, z.B. mit spezialisierten Ambulanzen.

Acknowledgements

Diese Arbeit wurde durch die Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG) im Rahmen der Exzellenzstrategie innerhalb des Munich Cluster for Systems Neurology (EXC 2145 SyNergy – ID 390857198) und die Verum Stiftung gefördert.

Referenzen

- [1] Lott IT, Dierssen M. Cognitive deficits and associated neurological complications in individuals with Down's syndrome. *Lancet Neurol* 2010; 9: 623–633.
- [2] Mégarbané A, Ravel A, Mircher C et al. The 50th anniversary of the discovery of trisomy 21: The past, present, and future of research and treatment of Down syndrome. *Genet Med* 2009; 11: 611–616.
- [3] Ghezzi A, Salvioli S, Solimando MC et al. Age-related changes of adaptive and neuropsychological features in persons with down syndrome. *PLoS ONE* 2014; 9: 1–21. doi.org/10.1371/journal.pone.0113111
- [4] Grieco J, Pulsifer M, Seligsohn K et al. Down syndrome: Cognitive and behavioral functioning across the lifespan. *Am J Med Genet C: Seminars in Medical Genetics* 2015; 169: 135–149.
- [5] Dilling H, Mombour W, Schmidt, MH. Internationale Klassifikation psychischer Störungen. ICD-10 Kapitel V (F) 5. durchgesehene und ergänzte Aufl. Bern: Huber; 2005.
- [6] Lott IT. Neurological phenotypes for Down syndrome across the life span. *Prog Brain Res* 2012; 197: 101–121.
- [7] Hamner T, Udhmani MD, Osipowicz KZ et al. Pediatric brain development in Down syndrome: A field in its infancy. *J Int Neuropsych Soc* 2018; 24: 1–11.
- [8] Guihard-Costa AM, Khung S, Delbecq K. et al. Biometry of face and brain in fetuses with trisomy 21. *Pediatr Res* 2006; 59: 33–38.
- [9] Holland AJ, Hon J, Huppert FA et al. Incidence and course of dementia in people with Down's syndrome: Findings from a population-based study. *J Intell Disabil Res* 2000; 44: 138–146.
- [10] Lautarescu BA, Holland AJ, Zaman, SH. The early presentation of dementia in people with Down syndrome: a systematic review of longitudinal studies. *Neuropsychol Rev* 2017; 27: 31–45.
- [11] Sarimski K. Entwicklungsprofil, Verhaltensmerkmale und Familienerleben bei Kindern mit

Down-Syndrom – Erste Ergebnisse der Heidelberger Down-Syndrom-Studie. *Empirische Sonderpädagogik* 2015; 7: 5–23.

- [12] Godfrey M, Lee NR. Memory profiles in Down syndrome across development: A review of memory abilities through the lifespan. *J Neurodev Disord* 2018; 10: 1–31.
- [13] Lanfranchi S, Jerman O, Dal Pont E et al. Executive function in adolescents with Down Syndrome. *J Intell Disabil Res* 2010; 54: 308–319.
- [14] de Sola S, de la Torre R, Sánchez-Benavides G. et al. A new cognitive evaluation battery for Down syndrome and its relevance for clinical trials. *Front Psychol* 2015; 6. doi.org/10.3389/fpsyg.2015.00708
- [15] Bittles AH, Bower C, Hussain R et al. The four ages of Down Syndrome. *Eur J Public Health* 2006; 17: 221-225.
- [16] Craik FIM, Bialystok E. Cognition through the lifespan: Mechanisms of change. *Trends Cogn Sci* 2006; 10: 131–138.
- [17] Hedden T, Gabrieli, JDE. Insights into the ageing mind: A view from cognitive neuroscience. *Nat Rev Neurosci* 2004; 5: 87–97.
- [18] Park DC, Lautenschlager G, Hedden T et al. Models of visuospatial and verbal memory across the adult life span. *Psychol Aging* 2002; 17: 299–320.
- [19] Patterson T, Rapsey CM, Glue P. Systematic review of cognitive development across childhood in Down syndrome: Implications for treatment interventions. *J Intell Disabil Res* 2013; 57: 306–318.
- [20] Rauh H. Entwicklungsrehabilitation von Kindern mit Down-Syndrom. In: Ahrbeck B, von Kardorff, E, Hrsg. *Die fragile Dynamik der Psyche als Risiko und Chance in der Rehabilitation: Festschrift für Helfried Teichmann zum siebzigsten Geburtstag*. Aachen: Schriften aus dem Institut für Rehabilitationswissenschaften der Humboldt-Universität zu Berlin, 1997: 1-17.

- [21] Tsao R, Kindelberger C Variability of cognitive development in children with Down syndrome: Relevance of good reasons for using the cluster procedure. *Res Dev Disabil* 2009.
- [22] Startin CM, Hamburg S, Hithersay R et al. Cognitive markers of preclinical and prodromal Alzheimer's disease in Down syndrome. *Alzheimers Dement* 2019; 15: 245-257.
- [23] Faltermaier T, Mayring P, Saup W, & Strehmel P. *Entwicklungspsychologie des Erwachsenenalters*. 3. Aufl. Stuttgart: Kohlhammer; 2014.
- [24] Wiseman FK, Al-Janabi T, Hardy J. et al. A genetic cause of Alzheimer disease: mechanistic insights from Down syndrome. *Nat Rev Neurosci* 2015; 16: 564–574.
- [25] Prasher VP, Farrer MJ, Kessling AM, et al. Molecular mapping of Alzheimer-type dementia in Down's syndrome. *Ann Neurol* 1998;43:380-3.
- [26] Doran E, Keator D, Head E, et al. Down Syndrome, partial trisomy 21, and absence of Alzheimer's Disease: The role of APP. *J Alzheimers Dis* 2017;56:459-70.
- [27] McCarron M, McCallion P, Reilly E et al. A prospective 20-year longitudinal follow-up of dementia in persons with Down syndrome. *J Intell Disabil Res* 2017; 61: 843–852.
- [28] Hithersay R, Hamburg S, Knight B et al. Cognitive decline and dementia in Down syndrome. *Curr Opin Psychiatr* 2017; 30: 102–107.
- [29] Tsao R, Kindelberger C, Fréminville B et al. Variability of the aging process in dementia-free adults with down syndrome. *AJIDD-Am J Intellect* 2015; 120: 3–15.
- [30] Carr J, Collins S. 50 years with Down syndrome: A longitudinal study. *J Appl Res Intellect* 2018; 31: 743–750.
- [31] Collie A, Maruff P. The neuropsychology of preclinical Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *Neurosci Biobehav R* 2000; 24: 365–374.
- [32] Devenny DA, Zimmerli EJ, Kittler P et al. Cued recall in early-stage dementia in adults with Down's syndrome. *J Intell Disabil Res* 2002; 46: 472–483.

- [33] Krinsky-McHale SJ, Devenny DA, Kittler P et al. Selective attention deficits associated with mild cognitive impairment and early stage Alzheimer's disease in adults with Down syndrome. *Am J Ment Retard* 2008; 113: 369–386.
- [34] Santoro JD, Pagarkar D, Duong TC et al. Neurologic complications of Down syndrome: a systematic review. *J Neurol*. 2020: in press.
- [35] Brodtmann A. Hashimoto Encephalopathy and Down Syndrome. *Arch Neurol* 2009; 66: 663-666.
- [36] Lee RSC, Hermens DF, Porter MA et al. A meta-analysis of cognitive deficits in first-episode Major Depressive Disorder. *J Affect Disorders* 2012; 140: 113–124.
- [37] Dykens EM, Shah B, Davis B et al. Psychiatric disorders in adolescents and young adults with Down syndrome and other intellectual disabilities. *J Neurodev Disord* 2015; 7: 1–8.
- [38] Ersoy SA, Güler HA, Çetin FH. Psychopathology in Down Syndrome. *Advances in Research in Down Syndrome* 2018; In Tech: 17–30.
- [39] Häbler F, Bienstein P, Buscher M et al. *S2k Praxisleitlinie Intelligenzminderung 2014*. AWMF online. Retrieved from https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/028-042l_S2k_Intelligenzminderung_2014-12_verlaengert_01.pdf
- [40] Bergmann T. Musikbasierte Autismusdiagnostik (MUSAD). *Musiktherapeutische Umschau* 2012; 33: 126–140.
- [41] Ghaziuddin N, Nassiri A, Miles JH. Catatonia in down syndrome; a treatable cause of regression. *Neuropsych Dis Treat* 2015; 11: 941–949.
- [42] Mircher C, Cieuta-Walti C, Marey I et al. (2017). Acute regression in young people with down syndrome. *Brain Sciences* 2017; 7: 1–9.
- [43] Worley G, Crissman BG, Cadogan E et al. Down syndrome disintegrative disorder: New-onset autistic regression, dementia, and insomnia in older children and adolescents with down syndrome. *J Child Neurol* 2015; 30: 1147–1152.

- [44] Kruse B, Heinrich M, Diefenbacher A et al. Demenz bei Down-Syndrom : Ein häufiger psychiatrischer Vorstellungsgrund. *Fortschr Neurol Psyc* 2018; 86: 402–409.
- [45] Tellegen PJ, Larosn JA, Petermann F. *SON 6-40. Non-verbaler Intelligenztest*. Göttingen: Hogrefe; 2012.
- [46] Petermann F. *WAIS-IV. Wechsler Adult Intelligence Scale - Fourth Edition. Deutschsprachige Adaptation der WAIS-IV von D. Wechsler*. 2. Aufl. Frankfurt: Pearson Assessment & Information; 2014.
- [47] Jones JJS, van Schaik P, Witts P. A factor analysis of the Wechsler Adult Intelligence Scale 3rd Edition (WAIS-III) in a low IQ sample. *Brit J Clin Psychol* 2006; 45: 145–152.
- [48] Raven J. *Coloured Progressive Matrices (CPM)*. Deutsche Bearbeitung von S. Bulheller & HO Häcker. Frankfurt am Main: Pearson Assessment; 2002.
- [49] Peterander F, Strasser E, Städler T, Kahabka T. *Werdenfelser Testbatterie zur Messung kognitiv-intellektueller Fähigkeiten bei Menschen mit Behinderungen*. Göttingen: Hogrefe; 2009.
- [50] Ball SL, Holland AJ, Watson PC, et al. Theoretical exploration of the neural bases of behavioural disinhibition, apathy and executive dysfunction in preclinical Alzheimer's disease in people with Down's syndrome: Potential involvement of multiple frontal-subcortical neuronal circuits. *J Intell Disabil Res* 2010; 54: 320–336.
- [51] Uhlmann C, Widmann B, Baier H. Erfassung kognitiver Defizite bei Patienten mit Intelligenzminderung und Epilepsie. *Aktuel Neurol* 2011; 38: 12–18.
- [52] Burt DB, Aylward EH. Test battery for the diagnosis of dementia in individuals with intellectual disability. *J Intell Disabil Res* 2000; 44: 175–180.
- [53] Sappok T, Diefenbacher A, Bergmann T et al. *DiBAS-R. Der Diagnostische Beobachtungsbogen für Autismus-Spektrum-Störung – Revidiert*. Bern: Huber; 2015.
- [54] Sappok T, Heinrich M, Diefenbacher A. *Psychometrische Eigenschaften der Autismus-Checkliste*

- (ACL) für erwachsene Menschen mit einer Intelligenzminderung. *Psychiatrische Praxis* 2014; 41: 37-44
- [55] Kraijer DW, Melchers P. SEAS-M. Skala zur Erfassung von Autismusspektrumsstörungen bei Minderbegabten. Frankfurt: Swets; 2003.
- [56] Strydom A, Chan T, King M et al. Incidence of dementia in older adults with intellectual disabilities. *Res Dev Disabil* 2013; 34: 1881-1885.
- [57] Hanney ML, Tyrer SP, Moore TB. Overview of the neuropsychological assessment of dementia in intellectual disability. Prasher VP, Hrsg. *Neuropsychological Assessments of Dementia in Down Syndrome and Intellectual Disabilities*. London: Springer; 2009: 1-18.
- [58] Schanze C. Klinische Symptomatik demenzieller Erkrankungen bei Menschen mit Intelligenzminderung. Sonderheft der Zeitschrift *Medizin für Menschen mit geistiger oder mehrfacher Behinderung* 2012; 8: 13-24.
- [59] Whitwham S, McBrien J, Broom W. Should we refer for a dementia assessment? A checklist to help know when to be concerned about dementia in adults with down syndrome and other intellectual disabilities. *Brit J Learn Disabil* 2010; 39: 17–21.
- [60] Ball S, Holland T, Huppert FA. CAMDEX-DS: The Cambridge Examination for Mental Disorders of Older People with Down's syndrome and Others with Intellectual Disabilities. Cambridge: Cambridge University Press; 2006.
- [61] Nübling G, Loosli SV, Wlasich E et al. Interkulturelle Adaptation der CAMDEX-DS in deutscher Sprache. Ein Diagnoseverfahren zur Erfassung dementieller Entwicklungen bei Menschen mit einem Down-Syndrom. *Z Gerontol Geriatr* 2020; 53: 546-551.
- [62] Loosli S, Neumann LC, Wlasich E et al. Deutschsprachige Validierung der CAMDEX-DS – Ein Instrument zur Demenzdiagnostik bei Menschen mit einem Down-Syndrom. *Z Neuropsychol* 2020; 31: 177-178.
- [63] Spiegel R, Feldmann C, Beutler M et al. Erfahrungen mit einer deutschsprachigen Version der

- SIB. Zeitschrift für Gerontopsychologie & -Psychiatrie 2001; 14: 75–86.
- [64] Kuske B, Müller SV. Demenzfrüherkennung bei Menschen mit Intelligenzminderung – eine Pilotstudie zur Anwendbarkeit des Demenztests für Menschen mit Intelligenzminderung (DTIM). *Z Neuropsychol* 2017; 28: 219–229.
- [65] Deb S, Hare M, Prior L et al. Dementia Screening Questionnaire for Individuals with Intellectual Disabilities. *Brit J Psychiat* 2007; 190: 440–444.
- [66] Zeilinger EL, Gärtner C, Janicki MP et al. Practical applications of the NTG-EDSD for screening adults with intellectual disability for dementia: A German-language version feasibility study. *J Intellect Dev Dis* 2016; 41: 42–49.
- [67] Kuske B, Wolff C, Gövert U, Müller SV. Besonderheiten der Demenzdiagnostik bei Menschen mit einer geistigen Behinderung. In: Müller SV, Gärtner C, Hrsg. *Lebensqualität im Alter. Perspektiven für Menschen mit geistiger Behinderung und psychischen Erkrankungen*. Wiesbaden: Springer; 2016: 141-151.
- [68] Abbeduto L, Murphy MM, Kover ST. Signaling noncomprehension of language: A comparison of fragile X syndrome and Down syndrome. *Am J Ment Retard* 2008; 113: 214–230.
- [69] Reiss S, Levitan GW, Szyszko J. Emotional disturbance and mental retardation: Diagnostic overshadowing. *Am J Ment Def* 1982; 86: 567–574.
- [70] Sovner R, Hurley AD. Do the mentally retarded suffer from affective illness? *Arch Gen Psychiat* 1983; 40: 61–67.
- [71] Deuschl G, Maier W. S3-Leitlinie Demenzen. Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN), Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde (DGPPN) 2016. Online: www.dgn.org/leitlinien (abgerufen am 27.04.2020).
- [72] Benejam B, Videla L, Vilaplana E et al. Diagnosis of prodromal and Alzheimer’s disease dementia in adults with Down syndrome using neuropsychological tests. *Alzheimer’s Dement* 2020; 12: e12047

- [73] Aschenbrenner S, Tucha O, Lange, W. RWT Regensburger Wortflüssigkeitstest. Göttingen: Hogrefe; 2000.
- [74] Orme, JE. Hypothetically true norms for the progressive matrices test. *Human Development* 1966; 9: 222-230.
- [75] Aebi C. Validierung der neuropsychologischen Testbatterie CERAD-NP: Eine Multi-Center Studie [Dissertation]. Basel, Schweiz: Universität Basel, 2003.
- [76] Müller SV, Kuske B. DTIM. Demenztest für Menschen mit Intelligenzminderung. Göttingen: Hogrefe; 2020.
- [77] Witts P, Elders S. The “Severe Impairment Battery”: Assessing cognitive ability in older adults with Down syndrome. *Br J Clin Psychology*. 1998; 37: 213-216.
- [78] Esralew L, Janicki MP, DiSipio M et al. National Task Group Early Detection Screen for Dementia; 2013.
- [79] Barnes J, Dickerson B, Frost C, Jiskoot LC, Wolk D, van der Flier WM. Alzheimer's disease first symptoms are age dependent: evidence from the NACC dataset. *Alzheimers Dement* 2015; 11: 1349-1357.
- [80] Mueller C, Soysal P, Rongve A et al. Survival time and differences between dementia with Lewy bodies and Alzheimer's disease following diagnosis: A meta-analysis of longitudinal studies. *Ageing Res Rev* 2019; 50: 72-80.

Tabellen- und Abbildungsverzeichnis

- 1) *Abbildung 1.* Typische und atypische Entwicklungsverläufe

Legende: Hypothetische Entwicklungsverläufe über die Lebensspanne. Das mittlere Alter für die Demenzdiagnose liegt bei DS bei ungefähr 55 Jahren [24], bei der Normalpopulation bei ungefähr 75 Jahren [79,80]. IM = Intelligenzminderung.

- 2) *Tabelle 1.* Organische Ausschlussdiagnostik bei kognitiven Veränderungen und Demenzverdacht
- 3) *Tabelle 2.* Neuropsychologische Verfahren bei Intelligenzminderung – allgemeine Fragestellungen
- 4) *Tabelle 3.* Neuropsychologische Verfahren bei Intelligenzminderung und Demenzverdacht

Abb. 1

Typische und Atypische Entwicklungsverläufe

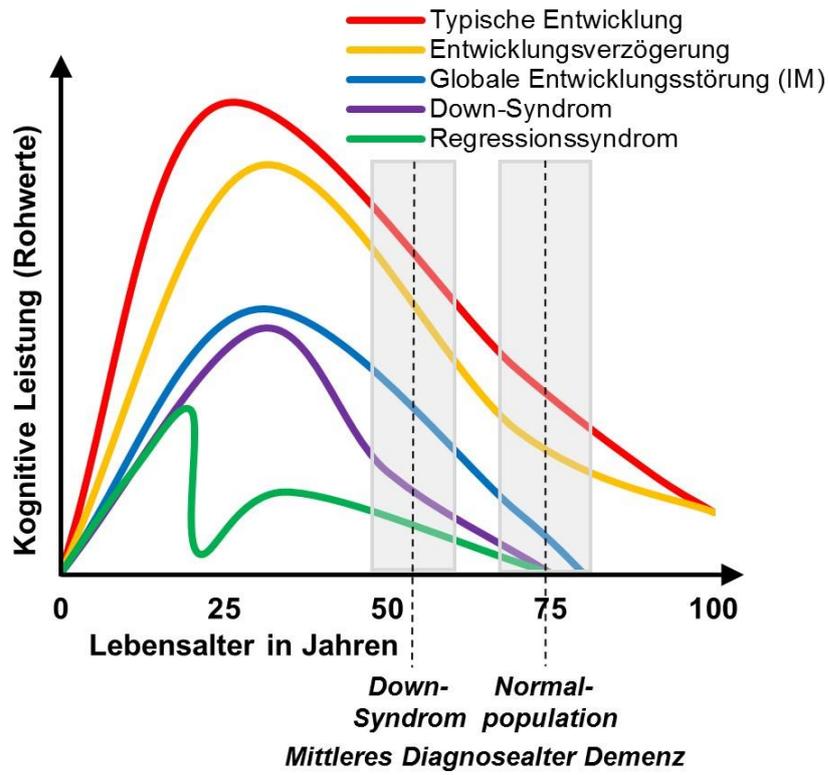


Tabelle 1. Organische Ausschlussdiagnostik bei kognitiven Veränderungen und Demenzverdacht

Methode	Untersuchung / Parameter	Ausschluss von
Neurologische und internistische Untersuchung	Körperliche Untersuchung von Hirnnerven, Reflexen, Gangbild, Sensibilität, Motorik, Koordination, vegetativen Funktionen sowie internistische Untersuchung	Kognitive Einschränkung im Rahmen anderer neurologischer Erkrankungen
Laborparameter	<p><u>Basisprogramm:</u> Blutbild, Elektrolyte (Na, K, Ca), Nüchtern-Blutzucker, TSH, Blutsenkung oder CRP, GOT, Gamma-GT, Kreatinin, Harnstoff.</p> <p><u>Für spezielle Fragestellungen:</u> Metabolisch-toxisch: Differenzial-Blutbild, Drogenscreening, Urinuntersuchungen, Phosphat, Kupfer, Coeruloplasmin Endkrinologisch: HbA1c, fT3, fT4, Schilddrüsen-Autoantikörper, Kortisol, Parathormon, Vitamin B6, Vitamin B12/Holo-Transcobalamin, Homocystein. Infektiologisch: Borrelien-Serologie, Lues-Serologie, HIV-Serologie. Chromosomenanalyse</p> <p>Genetische Diagnostik</p>	<p>Reversible Ursachen einer kognitiven Störung: Z.B.: Endokrinopathien (u.a. Hyperthyreose); Vitaminmangelkrankheiten; Metabolische Enzephalopathien; chronische Lebererkrankungen; chronische Nierenerkrankungen; Intoxikationen; Medikamente; Alkoholabhängigkeit; Elektrolytstörungen; Hämatologisch bedingte Störungen; Chronische Infektionskrankheiten (u.a. bakteriell: M. Whipple, Neurosyphilis, Neuroborreliose, viral: Zytomegalie, HIV-Enzephalitis, progressive multifokale Leukoencephalitis); Leukodystrophien</p> <p>Falls nicht vorliegend</p> <p>Apolipoprotein E Status; darüber hinaus nur bei speziellen Fragestellungen (richtungsweisende Familienanamnese)</p>
Liquordiagnostik	Zellzahl, Gesamtprotein, Laktatkonzentration, Glukose, Albuminquotient, intrathekale IgG-Produktion und oligoklonale Banden, Tau-Protein, phosphoryliertes Tau-Protein, Amyloid- β	Erstdiagnostik einer Demenz zum Ausschluss einer entzündlichen Gehirnerkrankung, Nachweis von Biomarkern von Neurodegeneration
Bildgebung	<p>cMRT (oder wenn nicht möglich cCT)</p> <p>FDG-PET</p> <p>Amyloid-PET</p>	<p>Nachweis von Atrophie-Mustern Ausschluss sekundärer Ursachen (Tumor, subdurales Hämatom, Normaldruckhydrozephalus, vaskuläre Läsionen)</p> <p>Hypometabolismus-Muster (DD z.B. Alzheimer-Demenz, Fronto-temporale Demenz, vaskuläre Demenz).</p> <p>Nachweis von Amyloid-Einlagerungen im Gehirn zur Differentialdiagnose Alzheimer-Krankheit vs. Nicht-Alzheimer-Krankheit</p>
EEG	EEG	Epilepsie-typische Potentiale
Doppler- und Duplexuntersuchungen	Doppler- und Duplexuntersuchungen	Bei Verdacht auf vaskuläre Komponente; deutlichem vaskulärem Risikoprofil

Anmerkung: Die Empfehlungen richten sich nach den S3-Leitlinien "Demenzen" der DGN und DGPPN [71]

Tabelle 2. Neuropsychologische Verfahren bei Intelligenzminderung – allgemeine Fragestellungen

	Name	Erfasster Bereich	Zielgruppe / Normierung / Validierung	Entwickelt von / berichtet in
Globale Verfahren	WTB - Werdenfelser Testbatterie zur Messung kognitiv-intellektueller Fähigkeiten bei Menschen mit Behinderungen	Verschiedene Untertests u.a. Orientierung, Auditive und visuelle Merkfähigkeit, Episodisches Gedächtnis, Zahlenkenntnis, Mengenerfassung, Rechenaufgaben, Sprache, Aufgabenverständnis, Lesen/Verstehen, Optische Differenzierung, Feinmotorische Fertigkeiten	Lern- oder geistige Behinderung, ab 16 Jahren. Zur Einschätzung für Förderdiagnostik, u.a. für Einsatz in Werkstätten. Validierung und Normen für alle Untertests von Menschen, welche in Werkstätten in Deutschland arbeiten. Akzeptable bis hohe Reliabilität, hohe konvergente Validität. Kein Gesamtwert, keine spezifischen Normen für Personen mit DS	[49]
Spezifische Funktionen	Orientierung	Orientierung zu verschiedenen Qualitäten, z.B. aus CAMDEX-DS	Keine Normen	[60,61]
	Durchstreichtest	Selektive Aufmerksamkeit / Arbeitsgeschwindigkeit	DS über 30 Jahre, Cut-off-Werte für DS mit Angaben zu Sensitivität und Spezifität aus amerikanischer Studie als Hinweis für Demenz, keine deutsche Normierung oder Validierung	[33]
	Zahlennachsprechen vorwärts (Wechsler Adult Intelligence Scale, WAIS-IV)	Auditives Kurzzeitgedächtnis	Übersetzung, Validierung und deutsche Normen von 16-90 Jahren, gute Validität und hohe Reliabilität bei Personen mit typischer Entwicklung keine Normen für DS	[46]
	CRT - Cued Recall Test	Verbales Gedächtnis; Lernen von Wörtern anhand von Bildern, freier Abruf mit und ohne Hinweisreize	<i>Englisch (USA)</i> : DS, 40-60-jährige Personen <i>Spanisch</i> : DS, ab 18 Jahren. Cut-offs und Normen als Hinweis für Demenz, Angaben zu Sensitivität und Spezifität <i>Deutsch</i> : Übersetzt, aber nicht validiert oder normiert, erhältlich bei den Autoren dieses Artikels	[32,72]
	Stroop-Test mit Bildern (z.B. Katze-Hund-Stroop)	Inhibition	Entwickelt für Kinder, für Erwachsene mit IM geeignet. Keine Normen, bisher keine Validierung.	[50]

RWT - Regensburger Wortflüssigkeitstest	Semantische Wortflüssigkeit (z.B. Vornamen, Tiere, Lebensmittel)	Validierung und Normierung von 8 bis 15 Jahren und von 18 bis >65 Jahren, gute Validität und hohe Reliabilität bei Personen mit typischer Entwicklung, keine Normen für DS	[73]
CPM - Coloured Progressive Matrices	Visuell-schlussfolgerndes Denken; Fluide Intelligenz	Vorschul- und Schulalter. Anwendbar für Erwachsene mit IM. Normen für Erwachsene mit IM sehr veraltet. Neue Version für 4-69 Jahre (Raven's 2) seit 2019. Hohe konvergente Validität bei Erwachsenen mit IM.	[48,74]
BNT - Kurzform des Boston Naming Test der CERAD-Batterie (Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease)	Benennen	Verschiedene Übersetzungen und Validierungen. Deutschsprachige Normen gesunder Kontrollpersonen von 49-92 Jahren; Keine Validierung für IM	[75]

Abkürzungen: IM = Intelligenzminderung; DS = Down-Syndrom

Tabelle 3. Neuropsychologische Verfahren bei Intelligenzminderung und Demenzverdacht

	Name	Erfasster Bereich	Zielgruppe / Normierung	Entwickelt von / berichtet in
Screening	CEDIM - Checkliste zur Durchführung einer Demenzdiagnostik bei Menschen mit Intelligenzminderung	Erfassung negativer Veränderungen in den letzten 12 Monaten (Gedächtnis, Stimmung, Verhalten, Sprache, Orientierung usw.); Einschätzung der Veränderungen auf einer Skala von 0-3	Menschen mit IM, Cut-off Score für DS. Keine Informationen zur Validierung erhältlich.	[58,59]
Globale Verfahren	CAMDEX-DS - The Cambridge Examination for Mental Disorders of Older People with Down's Syndrome and Others with Intellectual Disabilities	Interview mit Angehörigen und Patient; Neuropsychologische Untersuchung (CAMCOG-DS) mit Gesamtwert und Subskalen (Orientierung, Sprache, Gedächtnis, Aufmerksamkeit, Praxie, Abstraktes Denken, Visuelle Wahrnehmung)	Erwachsene mit DS; Übersetzt und adaptiert auf Deutsch, Deutsche Validierung in Vorb., Interview zeigt hohe Spezifität und niedrige Sensitivität, CAMCOG-DS zeigt mehrheitlich gute bis exzellente Ergebnisse hinsichtlich Validität, Reliabilität, Trennschärfe und Schwierigkeitsindizes. CAMCOG-DS durchführbar bei leichter und mittelgradiger IM; Bisher nur spanische Normen und Cut-offs [72].; Diagnosealgorithmus um Demenz nach ICD-10 und DSM-IV festzustellen.	[60,61]
	DTIM - Demenztest für Menschen mit Intelligenzminderung	Fremdeinschätzung zu Verhaltensauffälligkeiten, Alltagsaktivitäten und Demenzsymptomen (dt. Übersetzung DSQIID); Neuropsychologische Untersuchung zu Orientierung, Sprache, Gedächtnis, Aufmerksamkeit, Planen und Handeln, Abstrakt-logischem Denken, Wahrnehmung und Konstruktion.	Erwachsene mit DS, Pilotstudie zur Anwendbarkeit, aber keine eigentliche Validierung, Vergleichswerte zu Menschen mit IM zwischen 41 und 96 Jahren, Vergleich zu individuellem Referenzwert, um Veränderungen zu erfassen. Bei 85-100% der Personen mit leichter und mittelgradiger IM durchführbar, sowie bei 50% mit schwerer oder schwerster IM.	[64,76]
	Testbatterie zur Demenzdiagnostik für Menschen mit Intelligenzminderung nach Burt und Aylward, modifiziert nach Ackermann	Fremdbeurteilungsskalen und neuropsychologische Testung zu den Bereichen Autobiographisches Gedächtnis, Orientierung, Aufforderungen befolgen, Benennen von Gegenständen, Behaltensleistung der Gegenstände; Stress-Index	Soll normales Altern von Demenz differenzieren. Für leichte oder mittelgradige IM, übersetzt, nicht normiert, keine psychometrischen Kennwerte. Keine autorisierte Übersetzung.	[44,52]

	SIB - Severe Impairment Battery	Gesamtwert und Subskalen (Soziale Interaktion, Gedächtnis, Orientierung, Sprache, Aufmerksamkeit, Praxie, Visuo-räumliche Fähigkeiten, Konstruktive Fähigkeiten, Orientierung zum Namen)	Schwer beeinträchtigte Patienten, welche keine standardisierten Verfahren bearbeiten können. Übersetzt, validiert, keine Normen. Cut-off von 63 für sehr schwer beeinträchtigte Patienten (entspricht MMSE < 4). Hohe Retest-Reliabilität und konvergente Validität in Menschen mit DS [77]	[63, 77]
Fremdeinschätzung	DSQIID - Dementia Screening Questionnaire for Individuals with Intellectual Disabilities	Fremdbeurteilung zu Auffälligkeiten in Verhalten und Alltag, z.B. Gedächtnisverlust, Verwirrtheit, Verlust von Fähigkeiten, Sozialer Rückzug, Verhaltensänderungen, Schlafstörungen, Sprachschwierigkeiten, Psychologische Symptome, Physische Symptome. Erfasst früheres höchstes Leistungsniveau und Veränderungen	Auf Englisch validiert mit großer DS-Stichprobe; Maximum 53 Punkte; Cut-off bei 20 Punkten. Inhalts- und Kriteriumsvalidität gegeben, sehr hohe Reliabilität. Auf Deutsch nicht validiert oder normiert	[64,65]
	NTG-EDSD - National Task Group Early Detection Screen for Dementia	Fremdbeurteilung zur Früherkennung von Demenz; Insgesamt 8 Subskalen, z.B. Kurzzeitgedächtnis, Langzeitgedächtnis, Orientierung. Adaptation von DSQIID	Ab 40 Jahren, keine Normen, nur zum Screening geeignet. In vielen Sprachen verfügbar: www.aadmd.org/ntg/screening	[66,78]