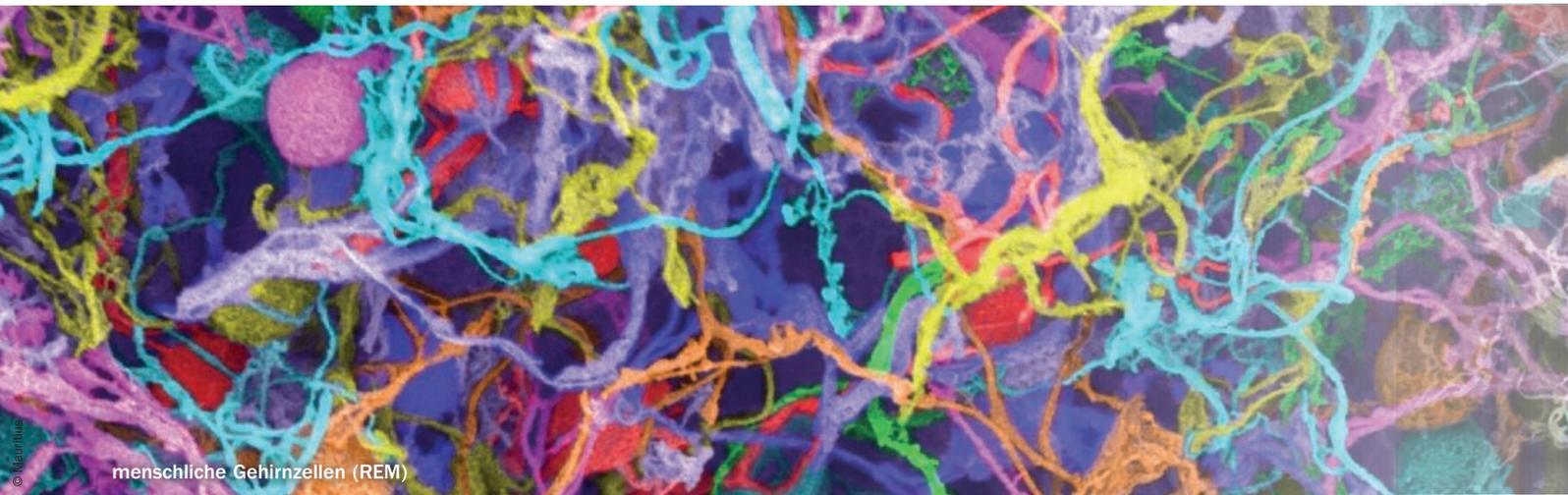


Dementielle Erkranku



Demenz, Depression und Delir stellen die „drei D“ der Alterspsychiatrie dar, die häufigsten psychischen Erkrankungen des älteren Menschen. In Europa ist bis zum Jahr 2040 mit einer Verdoppelung der Zahl von an Demenz erkrankten Menschen zu rechnen. Bis zum Jahr 2050 ist in Österreich mit einem Anstieg auf etwa 260.000 zu rechnen. **Von E. A. Deisenhammer und M. Defrancesco***

Aufgrund des demographischen Wandels nehmen Demenz-Erkrankungen in der Prävalenz stetig zu. Dabei handelt es sich um chronisch verlaufende und meist mit irreversiblen neurodegenerativen Veränderungen einhergehende Erkrankungen des Gehirns. Sie stellen zusammen mit der Depression und dem Delir – die „drei D der Alterspsychiatrie“ die häufigsten psychischen Erkrankungen des älteren Menschen dar. Klinisches Leitsymptom ist eine deutliche Beeinträchtigung des semantischen Gedächtnisses, welche von Beeinträchtigungen in mindestens einer weiteren kognitiven Domäne wie zum Beispiel der Sprache begleitet wird. Es kommt zu Einschränkungen der Alltagsaktivitäten; weiters treten emotionale

und Verhaltenssymptome auf. In vielem spiegelt der Verlust von zuerst komplexeren, später elementaren Funktionen das Erlernen dieser Fähigkeiten im Säuglings- und Kindesalter wider. Der Verlauf der Demenz-Erkrankungen ist typischerweise chronisch-progredient und nicht reversibel.

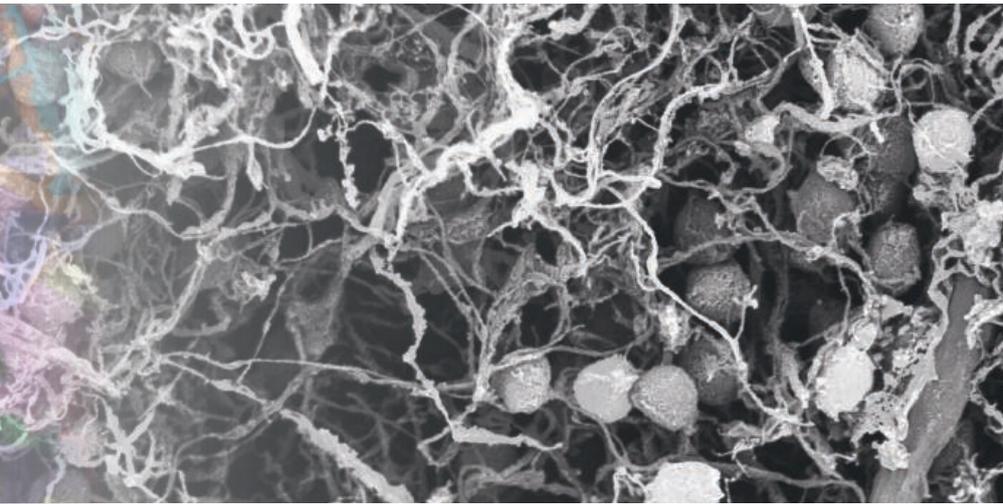
Demographie und Epidemiologie

Bedingt durch das stetig steigende Alter der Bevölkerung ist in den nächsten Jahrzehnten ein deutlicher Anstieg von Alters-assoziierten Erkrankungen wie der Demenz zu erwarten. In Europa ist bis zum Jahr 2040 mit einer Verdoppelung der Zahl von an Demenz erkrankten Men-

schen zu rechnen. Während 2001 etwa 7,7 Millionen Menschen in Europa betroffen waren, werden es bis 2040 bis zu 15 Millionen Menschen sein. Laut Hochrechnungen litten in Österreich im Jahr 2000 im Mittel 90.500 Personen unter einer dementiellen Erkrankung. Bis zum Jahr 2050 ist mit einem Anstieg dieser Zahl auf etwa 262.200 zu rechnen.

Die Demenz vom Alzheimer-Typ zeigt den deutlichsten Alterszusammenhang aller Demenzformen. Während bei unter 65-Jährigen von den etwa 0,2 Prozent an einer Demenz Erkrankten etwa 50 Prozent an einer Demenz vom Alzheimer-Typ leiden, steigt der Prozentsatz aller Demenzerkrankten im Alter von 90 Jahren auf etwa zehn Prozent mit einem Anteil

ngen



von nahezu 70 Prozent Demenz vom Alzheimer-Typ. Die Zahl der an einer Demenz vom Alzheimer-Typ Erkrankten wird daher voraussichtlich von 59.500 im Jahr 2000 auf 182.600 im Jahr 2050 ansteigen. Ebenso dramatisch sind die Prognosen bezüglich der zweithäufigsten Demenzform, der vaskulären Demenz. Zur Jahrtausendwende litten etwa 15.700 Personen in Österreich an einer vaskulären Demenz; 2050 werden es Hochrechnungen zufolge etwa 44.400 sein. Laut derzeitigen Prognosen wird sich auch die Versorgungssituation dieser schnell wachsenden Population von Menschen mit Demenz in den nächsten 30 Jahren dramatisch ändern. Während derzeit in Österreich etwa 60 Erwerbsfähige (15- bis 65-Jährige) auf einen Patienten mit Demenz kommen, wird sich diese Zahl bis 2050 voraussichtlich auf lediglich 17 Erwerbsfähige pro Patient reduzieren.

Das zwischenzeitlich entscheidend veränderte Konzept der Entwicklung der Demenz vom Alzheimer-Typ sollte auch in epidemiologische Überlegungen einfließen. Nach mittlerweile in Studien vielfach bestätigter Ansicht muss zwi-

schen einem etwa zehn bis 15 Jahre dauernden präsymptomatischen Stadium der Alzheimer-Erkrankung und einem schließlich klinisch fassbaren dementiellen Stadium (Demenz vom Alzheimer-Typ) unterschieden werden.

In bisherige epidemiologische Hochrechnungen zur Prävalenz und Inzidenz der Demenz vom Alzheimer-Typ werden Menschen in einem möglichen präklinischen Stadium nicht mit einbezogen. Die frühzeitige Diagnose einer präklinischen Demenz vom Alzheimer-Typ und eine damit verbundene konsequente Behandlung von bekannten Risikofaktoren sowie die Anwendung von sogenannten „disease modifying therapies“ bereits in diesem Stadium könnte die Zahl der in ein Demenzstadium übertretenden Patienten allerdings entscheidend verringern.

Formen der Demenzerkrankungen

Das ICD-10 unterscheidet im Kapitel FO (organisch bedingte psychische Störungen) folgende Demenzformen:

- Die Demenz bei Alzheimer-Krankheit

(F00) mit frühem beziehungsweise spätem Beginn (vor beziehungsweise nach dem 65. Lebensjahr) sowie die atypische und die gemischte (vaskuläre plus Alzheimer-Demenz) Form.

- Die vaskuläre Demenz (F01) mit den Unterformen „mit akutem Beginn“ nach einer Reihe von Schlaganfällen oder als Folge einer Blutung, „Multiinfarkt-Demenz (vorwiegend kortikal)“, „subkortikale“ und „kortikal-subkortikal gemischte“ vaskuläre Demenz.
- Die Demenz bei andernorts klassifizierten Krankheiten (F02), darunter jene bei M. Pick, bei Creutzfeldt-Jakob, bei M. Huntington, bei M. Parkinson, bei HIV-Infektion sowie seltenere Formen bei anderen metabolischen, infektiösen, endokrinologischen und immunologischen Erkrankungen.
- Die klinisch durchaus bedeutsamen Demenzerkrankungen infolge chronischen Konsums von psychotropen Substanzen wie Alkohol oder Benzodiazepine finden sich, etwas versteckt, im Kapitel „Störungen durch psychotrope Substanzen“ (F1).

Die mit zwei Drittel der Fälle häufigste Demenzform ist jene vom Alzheimer-Typ. Die definitive Diagnose kann eigentlich erst nach dem Tod gestellt werden anhand der typischen neuropathologischen Veränderungen (extrazelluläre Amyloid- β -42-Ablagerungen, die sogenannten „senile plaques“ und intrazelluläre neurofibrilläre „tangles“, die durch die Hyperphosphorylierung des Tau-Proteins entstehen). Allerdings lässt sich heute durch die Synergie von Klinik, neuropsychologischen Testergebnissen und Bildgebung auch ohne den Nachweis der post mortem-Veränderungen in einem hohen Prozentsatz eine korrekte Diagnose stellen.

Die vaskuläre Demenz trägt etwa 15 Prozent zur Gesamtzahl der Erkrank- ►►

Überblick über die häufigsten neurodegenerativen Demenzformen*

Neuropathologische Veränderung	Demenzform	Vorherrschende klinische Symptomatik
Amyloidose	Alzheimer-Demenz (DAT) (Amyloid- β -42 + Tau-Pathologie)	Demenz, mnestiche Defizite
	Creutzfeldt-Jakob-Erkrankung	Demenz, Bewegungsstörungen, Verhaltensänderungen
	Gerstmann-Straussler-Scheinker-Erkrankung	Demenz und Ataxie, Sprachstörungen, Spastik
Tauopathien	Progressive Supranucleäre Paralyse	Parkinsonismus, Sehstörungen
	Cortico-basale Degeneration	Demenz, Parkinsonismus, Augenbewegungsstö- rungen, Verhaltensänderungen
	Morbus Pick	Veränderung der Persönlichkeit mit frontaler Ent- hemmung, kognitive Störungen
Synucleinopathien	Parkinson-Demenz (PD)	Parkinsonismus, sekundär Demenz
	Lewy-Körperchen-Demenz	Auftreten von Demenz und Parkinsonismus inner- halb eines Jahres, Halluzinationen
	Multiple Systematrophie	Kognitive Defizite, Parkinsonismus, Ataxie
TDP-43 Proteinopathien**	Fronto-temporale lobäre Degeneration	Demenz mit fokal kortikalen Symptomen
	• Verhaltensvariante	Verhaltensauffälligkeiten
	• Nicht-flüssige primäre progressive Aphasie	Sprachstörungen, Störung der Exekutivfunktionen
	• Semantische Variante	Sprachstörungen (Wortfindung)

** Transactive response DNA binding protein of 43 kDa

*) übersetzt durch die Autoren und adaptiert nach Dickson et al. 2009

Tab. 1

► kungen bei, während die übrigen Ursachen jeweils weniger als fünf Prozent ausmachen.

Einen anderen - und den klinischen Abklärungsschritten logischer folgenden - diagnostischen Zugang wählt das von der American Psychiatric Association herausgegebene Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM)-5. Hier wird - bei Vorliegen der entsprechenden klinischen Symptomatik und eines sich zunehmend verschlechternden Verlaufs - primär die Diagnose einer „neurokognitiven Störung“ gestellt. Eine leichte Form entspricht dabei in etwa dem „Mild Cognitive Impairment“ (MCI), eine schwere Form der Demenz. Erst sekundär wird versucht, dem dementiellen Bild eine der möglichen Ursachen (Alzheimer-Krankheit, fronto-temporale lobäre Degeneration, Lewy-Körper, vaskuläre Veränderungen, Schädel-Hirn-Trauma, psychotrope Substanzen/Medikamente, Prionen, etc.) zuzuordnen.

In Tabelle 1 wird ein Überblick über die häufigsten Varianten neurodegenerativer dementieller Erkrankungen gegeben auf Basis der dominanten neuropathologischen Veränderungen sowie dem vorherrschenden klinischen Bild.

Symptomatik und Diagnostik

Die Diagnose einer primär neurodegenerativ bedingten dementiellen Erkrankung wie Demenz vom Alzheimer-Typ, Parkinson-Demenz oder gemischt vaskuläre Demenz sollte beim Vorliegen einer akuten somatischen und/oder psychischen Erkrankung nur mit großer Vorsicht gestellt werden. Besonders muss sichergestellt sein, dass die Diagnosekriterien einer dementiellen Erkrankung bereits zeitlich vor der akuten somatischen und/oder psychischen Erkrankung erfüllt waren und nicht in kausalem Zusammenhang mit der Akuterkrankung stehen. Als wichtigste Differentialdiagnosen einer dementiellen Erkrankung

sind kognitive Defizite im Rahmen einer schweren Depression, einem Delir oder passageren primären hirnorganischen Erkrankungen wie zerebrale Ischämien oder Infektionen zu nennen. Speziell bei geriatrischen Patienten sollte immer auch eine akute medikamentös-toxische oder metabolische Ursache von kognitiven Störungen ausgeschlossen werden (zum Beispiel Hyponatriämie bei SSRI-Einnahme, metabolische Entgleisungen bei Fehleinnahme von Antidiabetika, Schilddrüsen-Hormonen oder Antiarrhythmika).

Die allgemeinen Demenzkriterien des National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke - Alzheimer's Disease and Related Disorders Association (NINCDS-ADRDA) sind in Tabelle 2 ersichtlich. Im Gegensatz zu den allgemeinen Demenzkriterien des ICD-10 fehlt in den NINCDS-ADRDA-Kriterien das Zeitkriterium (Vorhandensein der Symptomatik seit mindestens sechs Monaten).

Allgemeine Demenzkriterien*

Die Diagnose einer Demenz kann gestellt werden, wenn kognitive oder verhaltensbezogene (neuropsychiatrische) Symptome vorliegen, welche:

1. alltägliche Arbeits- oder Freizeitaktivitäten beeinträchtigen.
2. eine Verschlechterung im Vergleich zum vorherigen Funktionsniveau darstellen.
3. nicht durch ein Delir oder eine andere schwere psychische Erkrankung erklärbar sind.
4. in Erhebung und Diagnostik basieren auf einer Kombination aus
 - a. Eigen- und Fremdanamnese
 - b. Objektiver kognitiver Testung (ausführliche neuropsychologische Untersuchung, wenn MMSE und klinische Diagnostik nicht ausreichend).
5. eine Beeinträchtigung in mindestens zwei der folgenden kognitiven Domänen und psychischen Funktionen darstellen:
 - a. Neugedächtnis (Störung im Enkodieren und Abrufen von Inhalten und Ereignissen, Verlegen von Dingen, örtliche Orientierungsstörung)
 - b. Planung und Durchführung komplexer Alltagsfunktionen
 - c. Räumlich-visuelle Funktionen (Gesichtserkennung, Objekte finden, korrektes Ankleiden)
 - d. Sprache, Schrift und Lesefähigkeit
 - e. Verhalten, Stimmung oder Persönlichkeitsmerkmalen

Tab. 2

*) übersetzt durch die Autoren und adaptiert nach McKhann et al. 2011

der Forschung hinterher. Insbesondere wird im ICD-10 weder das nun bekannte lange präklinische Stadium der Demenz vom Alzheimer-Typ angeführt noch sind Diagnosekriterien beschrieben, welche das MCI als Übergangsstadium zwischen präklinischer Alzheimer-Erkrankung und dem dementiellen Stadium abbilden. Im Folgenden sollen daher die nach McKhann et al. 2011 veröffentlichten Kriterien der Demenz vom Alzheimer-Typ präsentiert werden, welche auch rezente diagnostische Verfahren sowie Biomarker mit einbeziehen. Weiters werden die Diagnosekriterien in solche für eine wahrscheinliche („probable“) und solche für eine mögliche („possible“) Demenz vom Alzheimer-Typ getrennt angeführt und Ausschlusskriterien angegeben. In Tabelle 3 sind die Kriterien für eine wahrscheinliche Demenz vom Alzheimer-Typ nach McKhann et al. 2011 angeführt.

Kriterien für eine wahrscheinliche Demenz vom Alzheimer-Typ*

1. Allgemeine Demenzkriterien (siehe Tab. 2) erfüllt UND folgende Merkmale vorhanden
2. Schleichender Beginn über Monate bis Jahre
3. Eindeutig erhebliche kognitive Verschlechterung
4. Die Initialsymptomatik zeigt die markantesten Symptome in einem der folgenden Bereiche:
 - a. amnestische Variante (häufigste Form): Defizit im Enkodieren und Abrufen von gelerntem Material in Verbindung mit einem Defizit in einer anderen der unten aufgelisteten kognitiven Domänen
 - b. nicht-amnestische Varianten: betreffen einen der folgenden Bereiche:
 - Sprache (z.B. Wortfindungsstörungen)
 - visuell-räumliche Wahrnehmung (z.B. Objektagnosie, Alexie)
 - exekutive Funktionen (z.B. Problemlösen, Entscheidungsfindung)

Tab. 3

*) übersetzt durch die Autoren und adaptiert nach McKhann et al. 2011

Empfehlungen zur Verwendung von Biomarkern zur Diagnose

Nach den Empfehlungen der NINCDS-ADRDA können Biomarker einerseits in die Diagnostik der Demenz vom Alzheimer-Typ, andererseits aber auch für mögliche künftige diagnostische oder therapeutische Anwendungen genutzt werden. Grundsätzlich versteht man unter dem Begriff „Biomarker bei Demenz vom Alzheimer-Typ“ physiologische, biochemische oder neuroanatomische krankheitsspezifische Veränderungen. Für die Verwendung in der klinischen Routine-Diagnostik werden derzeit die fünf am besten untersuchten Biomarker empfohlen:

1) Amyloid-Marker

- a. β -Amyloid-Ablagerungen detektiert durch Amyloid-PET imaging
- b. Erniedrigtes Amyloid- β -42 im Liquor

2) Marker für neuronale Schädigung und Degeneration

- a. erhöhtes Tau und Phospho-Tau im Liquor
- b. Nachweis eines erniedrigten Glukose-Metabolismus parieto-temporal im Fluorodeoxyglukose (FDG)-PET

» Demenz vom Alzheimer-Typ

Die Alzheimer-Demenz ist die häufigste chronische neurodegenerative Erkrankung des Alters und geht mit einem progredienten Verlust von kognitiven Funktionen einher. Derzeit kann der Verlauf einer Demenz vom Alzheimer-Typ durch eine medikamentöse Therapie geringfügig verlangsamt werden, eine

Heilung ist jedoch nicht möglich. Der therapeutische Erfolg wird wesentlich von einem möglichst frühen Beginn der Therapie beeinflusst.

In den letzten 30 Jahren haben sich die Diagnosekriterien von dementiellen Erkrankungen und insbesondere den Kriterien der Demenz vom Alzheimer-Typ wesentlich verändert. Die Klassifikation im ICD-10 hinkt der Entwicklung des Stands

Mild Cognitive Impairment: Diagnosekriterien

Allgemeine MCI-Kriterien (übersetzt von den Autoren nach Albert et al. 2011)	Unterstützende Kriterien hinweisend auf präklinische Demenz vom Alzheimer-Typ
Sorge aufgrund einer wahrgenommenen Veränderung der Kognition (Eigen- und/oder Fremdwahrnehmung)	Defizite im episodischen Gedächtnis (Enkodieren, kurzfristiger und verzögerter Abruf, Wiedererkennen)
Objektives (gemessen an Alter und Bildungsnormen) Defizit in einer oder mehreren kognitiven Domänen*	Positive Familienanamnese für dementielle Erkrankungen
Erhalt der Unabhängigkeit in Alltagsfunktionen – komplexe Funktionen sind jedoch durch zum Beispiel erhöhte Fehlerate, Verlangsamung oder Ineffizienz der Tätigkeiten gestört	Vorliegen von Risikofaktoren für eine Demenz vom Alzheimer-Typ (Diabetes mellitus Typ 2, St. p. TIA, Stroke, arterielle Hypertonie, Rauchen, Adipositas, KHK etc.)
Fehlen der Symptome einer Demenz	Positive Biomarker (β -Amyloid-PET, mesio-temporale Atrophie)

* Gedächtnis, Exekutivfunktionen, Aufmerksamkeit, Sprache, visuo-konstruktive Fähigkeit

Tab. 4

Neuropsychiatrisches Inventar

- | | |
|-------------------------|------------------------------------------------|
| • Wahnvorstellungen | • Apathie/Gleichgültigkeit |
| • Halluzinationen | • Enthemmung |
| • Erregung/Aggression | • Reizbarkeit/Labilität |
| • Depression/Dysphorie | • Abweichendes motorisches Verhalten |
| • Angst | • Verhalten in der Nacht |
| • Hochstimmung/Euphorie | • Störungen des Appetits und des Essverhaltens |

Tab. 5

c. Nachweis einer parietalen und insbesondere mesio-temporalen Atrophie mittels strukturellem MRT

Bei der Bewertung von Biomarkern geht man davon aus, dass Amyloid-Marker bereits in frühen präklinischen Stadien der Demenz vom Alzheimer-Typ positiv werden, während Marker für neuronale Schädigung und Neurodegeneration erst später und meist in engem zeitlichem Zusammenhang mit der Manifestation von klinischen Symptomen auftreten.

Für die klinische Praxis gilt derzeit, dass erst beim Vorliegen von klinischen Kriterien einer wahrscheinlichen oder möglichen Demenz vom Alzheimer-

Typ Biomarker zur weiteren Diagnose-sicherung beziehungsweise diagnostischen Zuordnung von Symptomen herangezogen werden sollen. Diesbezüglich ist die Durchführung einer strukturellen Bildgebung aufgrund der geringen Belastung des Patienten, der etablierten und validierten neuroradiologischen Beurteilbarkeit (zum Beispiel mittels visuellen Ratingskalen) sowie der sehr guten Sensitivität und Spezifität in der Differentialdiagnostik beispielsweise vaskulärer oder tumoröser Hirnveränderungen als erste Wahl anzusehen. Neben der typischen Variante der Demenz vom Alzheimer-Typ mit vorherrschenden amnestischen Defiziten wurden auch atypische Varianten wie die dysexekutive Variante, die sprach-

dominante Variante, die Verhaltensvariante und die posteriore kortikale Atrophie beschrieben.

Mild Cognitive Impairment (MCI)

Unter dem Begriff „Mild Cognitive Impairment“ (MCI) versteht man - unter Berücksichtigung von Alters- und Bildungsnormen - die messbare Beeinträchtigung von kognitiven Funktionen, welche jedoch vom Schweregrad her noch nicht den Kriterien einer Demenz entspricht und zu keinen wesentlichen Beeinträchtigungen in den Alltagsfunktionen führt. Bereits in frühen Langzeitstudien konnte gezeigt werden, dass Patienten mit Mild Cognitive Impairment ein deutlich höheres Risiko haben, an einer Demenz vom Alzheimer-Typ zu erkranken als die Normalbevölkerung (Konversionsrate für MCI-Patienten: zehn bis 15 Prozent pro Jahr ab dem 65. Lebensjahr; für die Normalbevölkerung: ein bis fünf Prozent pro Jahr ab dem 65. Lebensjahr).

Bei der Alzheimer-Erkrankung geht man davon aus, dass die Betroffenen vor dem Auftreten des Demenz-Stadiums mit entsprechenden schwerwiegenden klinischen Symptomen eine sogenannte „präklinische Phase“ durchleben. In dieser Krankheitsphase kommt es zur Vermehrung der bereits vorhandenen neuropathologischen Veränderungen (kortikale Atrophie, Tau-Pathologie, Verminderung von Amyloid- β -42 im Liquor, extrazelluläre Amyloid-Ablagerung in senilen Plaques, Anstieg von Tau im Liquor), welche bereits mit ersten, für die Betroffenen und ihre Umgebung subjektiv wahrnehmbaren, neuropsychologisch aber nicht objektivierbaren klinischen Symptomen assoziiert sein können. Diese Symptome werden nach den 2011 veröffentlichten diagnostischen Guidelines des National Institute on Aging-Alzheimer's Association als „MCI due to Alzheimer's disease“ bezeichnet.

Für die weitere Prognose und den Verlauf ist besonders diese präklinische ►►

► Phase der Alzheimer-Erkrankung entscheidend. Nach zahlreichen klinischen Studien kann im Rahmen einer konsequenten Sekundärprävention der Übergang vom präklinischen in das dementielle Stadium maßgeblich prolongiert werden. Die Beurteilung der beginnenden Beeinträchtigungen in den Alltagsfunktionen stellt die größte Herausforderung im diagnostischen Prozess beim Mild Cognitive Impairment dar. Wichtig ist hierbei die genaue Erhebung des individuellen Ausgangsniveaus bei jedem Betroffenen. Dieses wird wesentlich vom Bildungsstand, der sozialen Integration und Stellung, dem Ausmaß körperlicher und geistiger Aktivitäten sowie auch somatischen Komorbiditäten beeinflusst. Nicht nur die Komplexität der beeinträchtigten Alltagsfunktionen, sondern überhaupt die Verschlechterung jeglicher vormals unbeeinträchtigter Alltagsfunktion kann das Diagnosekriterium für ein Mild Cognitive Impairment erfüllen (Diagnosekriterien für Mild Cognitive Impairment siehe Tab. 4).

Medikamentöse Therapie-Optionen

In Österreich sind mehrere Substanzen für die Behandlung der Demenz vom Alzheimer-Typ zugelassen. Alle diese Therapieoptionen gelten als „symptomatisch“; sie führen zwar zu einer klinischen Besserung im Sinn einer Verlangsamung des kognitiven Abbaus sowie einer Verbesserung der mit der Demenz assoziierten Veränderungen im Verhalten, beeinflussen jedoch den zugrundeliegenden, neurodegenerativen Prozess nicht. Dass der - durchaus nachvollziehbare - Wunsch nach einer deutlichen Besserung der Gedächtnisfunktionen oder gar Remission von diesen Substanzen enttäuschend ist, ist wohl eine der Ursachen für die Einstellung, Demenzerkrankungen ließen sich auch heute noch nicht effektiv behandeln. Die an sich tatsächlich moderaten Effekte hinsichtlich der Verlangsamung des kognitiven Abbaus während der begrenzten (meist unter einem Jahr) Zeiträume, die

in Studien untersucht wurden, summieren sich über die Jahre. Ein möglichst frühzeitiger Therapiebeginn bedeutet also auch insgesamt eine Optimierung der Therapieeffekte.

Die Acetylcholinesterase (AChE)-Hemmer Donepezil (Aricept®, Generika), Galantamin (Reminyl®, Generika) und Rivastigmin (Exelon®, Generika) führen über eine Hemmung des Abbau-Enzyms zu einer Steigerung der zerebralen Konzentration von Acetylcholin, einem für kognitive Funktionen wichtigen Neurotransmitter. Sie sind für die leicht- bis mittelgradige Demenz vom Alzheimer-Typ (MMSE-Wert ≥ 10) zugelassen. Alle AChE-Hemmer stehen auch in alternativen Darreichungsformen für Patienten mit Schluckstörungen etwa in Form von Schmelztabletten zur Verfügung, Rivastigmin auch als 24 Stunden-Transdermalpflaster. An Nebenwirkungen werden für die AChE-Hemmer vor allem gastrointestinale Symptome wie Übelkeit und Diarrhoe berichtet, auch Schwindel und Schlaflosigkeit können auftreten, sind aber bei Einhalten des langsamen Aufdosierungsschemas (je nach Substanz über ein bis zwei Monate) meist gut beherrschbar. Die wenigen existierenden

head-to-head-Vergleichsstudien lassen auf eine gleichwertige Wirksamkeit der drei Substanzen schließen.

Bei Memantin (Ebixa®, Axura®, Generika) handelt es sich um einen antiglutamatergen NMDA-Rezeptor-Antagonist, der für die moderate bis schwere Demenz vom Alzheimer-Typ zugelassen ist. Die Kosten-Rückerstattung durch die Kassen erfolgt ab einem initialen MMSE-Wert von ≤ 14 . Memantin wird im Allgemeinen gut vertragen. Nebenwirkungen wie Schwindel, Verstopfung oder Schläfrigkeit können auftreten; bei Krampfanfällen in der Anamnese ist Vorsicht angebracht. Ebenso wie AChE-Hemmer muss auch Memantin über mehrere Wochen eingeschlichen werden.

Für eine Erstattung der Antidementiva-Kosten durch die Krankenkassen sind eine Diagnose durch einen Facharzt für Psychiatrie oder Neurologie sowie sechsmonatliche Kontrollen erforderlich. In einigen rezenten Kombinationstherapien von AChE-Hemmern mit Memantin im Vergleich zur Monotherapie hat sich die Kombination als besser wirksam gezeigt; wird derzeit aber kontrollärztlich noch nicht bewilligt. ►►

Nicht-pharmakologische Therapieoptionen in verschiedenen Stadien der Alzheimer-Erkrankung

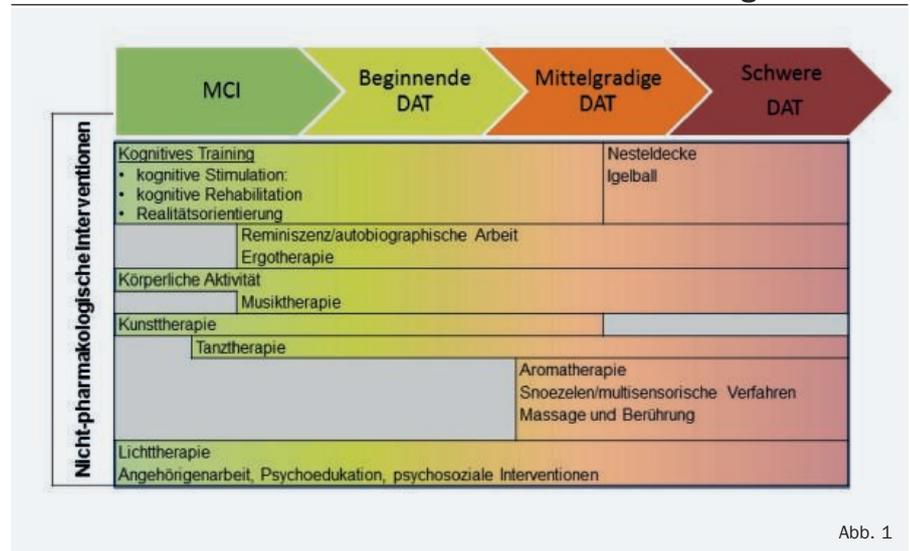


Abb. 1

Präventive Maßnahmen

Primärprävention		Tertiärprävention
	Sekundärprävention	
„Modifiable risk factors“*	Aktive präventive Strategien**	Antidementiva, nicht-pharmakologische Therapien
1. Diabetes mellitus 2. Hypertonie im mittleren Lebensalter (35. bis 64. Lebensjahr) 3. Adipositas (BMI>30) im mittleren Lebensalter 4. Körperliche Inaktivität 5. Major Depression 6. Rauchen 7. Niedriger Bildungsstand	<ul style="list-style-type: none"> • Kognitives Training, mental stimulierende Aktivitäten • Soziales Netzwerk und soziale Aktivitäten • Ernährung (mediterrane Diät, Vitamine B6, B12, D, Folsäure, Omega-3-Fettsäuren,...) • Moderater Alkoholkonsum*** • Mehrsprachigkeit 	

* nach US National Institutes of Health Independent State-of-the-Science report 2010

** zusammengefasst und übersetzt nach Norton et al. 2014, Demenzbericht 2014

*** widersprüchliche Datenlage

Tab. 6

► Extrakt-Präparate aus Blättern des Ginkgo biloba-Baums (Cerebogan®, Tebofortan®, Generika) werden bereits länger in der Demenzbehandlung eingesetzt. Die wissenschaftliche Evidenz für eine Wirksamkeit ist weniger klar wie für andere Antidementiva. Allerdings werden diese Präparate, deren Nebenwirkungsrate (abgesehen von einer leicht erhöhten Blutungsneigung) kaum über Placebo-Niveau hinausgeht, oft als add-on-Medikation eingesetzt. Die S3-Leitlinie „Demenzen“ der Deutschen Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde (DGPPN) stellt Ginkgo das Prädikat „Eine Behandlung kann erwogen werden“ aus.

Die meisten Studien zur medikamentösen Therapie des Mild Cognitive Impairment waren erfolglos. Für dieses Krankheitsbild können zur Zeit nur nicht-pharmakologische Maßnahmen wie die Kontrolle vaskulärer Risikofaktoren, mentale und körperliche Aktivität oder mediterrane Ernährung empfohlen werden.

Neue Ansätze – „disease modification“

Alle derzeit zugelassenen Antidementiva haben einen symptomatischen Wirkansatz. Intensive Forschungsbemühungen mit einer Vielzahl von neuen, aber auch aus anderen Indikationen bekannten Substanzen wie Lithium, Glitazone und Antiphlogistika haben bisher noch zu keinem wirklichen Durchbruch in der medikamentösen Behandlung der Demenz vom Alzheimer-Typ geführt.

Beim Ansatz der „disease modifying“-Therapien geht es um eine Beeinflussung des prozesshaften Voranschreitens des neurodegenerativen Abbaus. Im Mittelpunkt steht dabei vor allem das Amyloid-β-42, dessen Produktion beziehungsweise Aggregation vermindert oder dessen Abbau verstärkt werden soll. Dabei stehen unter anderem passive und aktive immunologische Strategien (sogenannte „Alzheimer-Impfung“) nach früheren Rückschlägen wegen aseptischer Meningo-Encephaliden nun erneut im Focus der Forschung.

Extrakt bei vaskulärer Demenz eingesetzt werden kann. Im Vordergrund stehen hier aber allgemeine vasoprotektive Maßnahmen wie Rauchkarenz und Kontrolle des Blutdrucks und der Cholesterin- und Zuckerwerte.

Therapie nicht Alzheimer-bedingter Demenz

Obwohl sich sowohl AChE-Hemmer wie Memantin in klinischen Studien bei der vaskulären Demenz als wirksam erwiesen haben, sind diese in dieser Indikation in Österreich nicht zugelassen. Die Zulassung für Ginkgo biloba umfasst alle dementiellen Syndrome, sodass das

Für die verschiedenen Formen der fronto-temporalen lobären Degeneration werden Antidementiva nicht empfohlen, medikamentöse Therapie-maßnahmen beschränken sich auf die symptomatische Behandlung depressiver Syndrome sowie Verhaltensstörungen.

Für die leicht- bis mittelgradige Demenz bei M. Parkinson, die sich nur im zeitlichen Abstand zwischen dem Auftreten von motorischen und kognitiven Symptomen von der Lewy-Körperchen-Demenz (bei der Parkinson-Demenz mindestens ein Jahr, bei der Lewy-Körperchen-Demenz innerhalb eines Jahres) unterscheidet, besteht eine Zulassung für Rivastigmin.

Bei den sekundären Demenzen, etwa infolge von Alkohol- oder Benzodiazepin-Abhängigkeit, Schädel-Hirn-Traumata, Tumoren oder des HI-Virus, steht die kausale somatische Therapie im Vordergrund.

Nicht-medikamentöse Therapie

Neben den wenigen medikamentösen Therapieoptionen der Demenz vom Alzheimer-Typ und den noch bescheideneren Möglichkeiten bei anderen dementiellen Erkrankungen sind eine Vielzahl von nicht-medikamentösen Therapieverfahren von Demenz-spezifischen Symptomen wie auch begleitenden Verhaltensauffälligkeiten bekannt. Im Gegensatz zu den medikamentösen Therapiestrategien liegen jedoch für nicht-medikamentöse Interventionen vielfach nur wenige und unzureichende klinische Studien vor, welche diese Verfahren meist nur auf eine niedere Evidenzebene in Leitlinien und Konsensus-Papieren heben.

In der klinischen Praxis zeigen nicht-medikamentöse Interventionen in den meisten Fällen einen schnellen und deutlichen klinischen Nutzen sowie Benefit für die Lebensqualität der Patienten und des pflegenden Umfelds. In Abb. 1 sind nicht-medikamentöse Therapiestrategien für die Anwendung in verschiedenen Krankheitsstadien angeführt. Die Auswahl der Therapieverfahren sollte sich stets nach den Bedürfnissen des Patienten richten und somit auch zu jedem früheren oder späteren Krankheitsstadium eingesetzt werden können.

Verhaltenssymptome, Depressivität

Oft steht für Angehörige weniger die kognitive Kernsymptomatik, also die Beeinträchtigungen von Gedächtnis, Konzentration und exekutiven Funktionen, im Vordergrund der Belastung, sondern die psychischen und Verhaltenssymptome („behavioral and psychological symptoms of dementia = BPSD“). Diese treten bei etwa 90 Prozent aller Demenzkranken auf. Das Standard-Erhebungsinstrument dafür ist das „Neuropsychiatrische Inventar“ (NPI; siehe Tab. 5), mit dem Zahl und Schweregrad der Symptome erfasst werden.

Bei der Behandlung von BPSD haben sich AChE-Hemmer - mit Einschränkungen auch Memantin - als wirksam erwiesen. Die Indikation für den Einsatz von Antipsychotika bei Demenz-Patienten muss eng gestellt werden, da unter dieser Medikation das Risiko von cerebrovaskulären Ereignissen und damit assoziierter Mortalität erhöht ist. Das einzige zur Kurzzeitbehandlung (bis zu sechs Wochen) von „anhaltender Aggression bei Patienten mit Alzheimer-Demenz“ zugelassene Antipsychotikum ist Risperidon.

Die Zusammenhänge zwischen Demenzerkrankungen und Depressionen sind vielfältig und wechselseitig. Zum einen stellen depressive Episoden sowohl einen lange vorbestehenden Risikofaktor wie auch ein Prodromalsyndrom für die Demenz vom Alzheimer-Typ dar. Zum anderen gibt es eine Reihe von gemeinsamen pathogenetischen Faktoren, vor allem bei der Depression mit spätem Beginn (vaskuläre Veränderungen, Immunkaktivierung). Und schließlich kann die Wahrnehmung der kognitiven Einbußen in frühen Demenzstadien bei den Betroffenen zu einer reaktiv-depressiven Symptomatik, manchmal sogar zu suizidalen Krisen führen. Die Wirkkraten von Antidepressiva sind bei Demenzerkrankungen niedriger. Als Alternativen kommen Psychotherapie, biologisches Licht und Bewegungstherapie in Frage.

Prävention

In Anbetracht der rapide steigenden Prävalenz sowie der nun bekannten lange vorbestehenden präklinischen Veränderungen im Rahmen der Alzheimer-Erkrankung wächst auch das Interesse an der Erforschung von präventiven Maßnahmen. Uneinigkeit besteht noch darin, wo die Grenze zwischen Primär-, Sekundär- und Tertiärprävention im Verlauf der Demenz vom Alzheimer-Typ zu ziehen ist. Definitionsgemäß kann der Beginn der Sekundärprävention erst beim Auftreten von leichten kognitiven Symptomen festgelegt werden. Alternati-

ve Definitionen sehen jedoch bereits das Auftreten von neuronalen Veränderungen (zum Beispiel β -Amyloid-Positivität) als Beginn der Erkrankung und somit auch von sekundären Präventivmaßnahmen.

In der klinischen Praxis besteht eine weitreichende Überlappung von empfohlenen primären und sekundären präventiven Maßnahmen unabhängig davon, welche Definition für den Beginn der Alzheimer-Erkrankung gewählt wird. Wichtig ist jedoch die Differenzierung von präventiven Maßnahmen im Rahmen von aktiven protektiven Strategien (zum Beispiel kognitives Training, mediterrane Diät, Nahrungsergänzungsmittel wie Omega-3-Fettsäuren) und Maßnahmen zur Senkung von bekannten sogenannten „modifiable risk factors“ wie Diabetes, arterielle Hypertonie oder Adipositas. Laut Analysen von populationsbasierten Daten geht man davon aus, dass eine Reduktion jedes einzelnen dieser (in Tabelle 6 angeführten) sieben „modifiable risk factors“ um zehn bis 20 Prozent die Prävalenz der Demenz vom Alzheimer-Typ weltweit um bis zu 15 Prozent pro Dekade senken könnte. ◀◀

Literatur bei den Verfassern

***) Ao. Univ. Prof. Dr. Eberhard A. Deisenhammer, Dr. Michaela Defrancesco;**
Universitätsklinik für Psychiatrie 1/
Medizinische Universität Innsbruck,
Anichstraße 35, 6020 Innsbruck;
Tel.: 0512/504-23669; E-Mail:
eberhard.deisenhammer@i-med.ac.at

Lecture Board

Univ. Prof. Dr. Peter Dal-Bianco,
AKH Wien/Ambulanz für
Gedächtnisstörungen
A.o. Univ. Prof. Dr. Josef Marksteiner,
Landeskrankenhaus Hall in Tirol/
Psychiatrie und Psychotherapie A

Ärztlicher Fortbildungsanbieter

Department für Psychiatrie,
Psychotherapie und Psychosomatik/
Medizinische Universität Innsbruck

