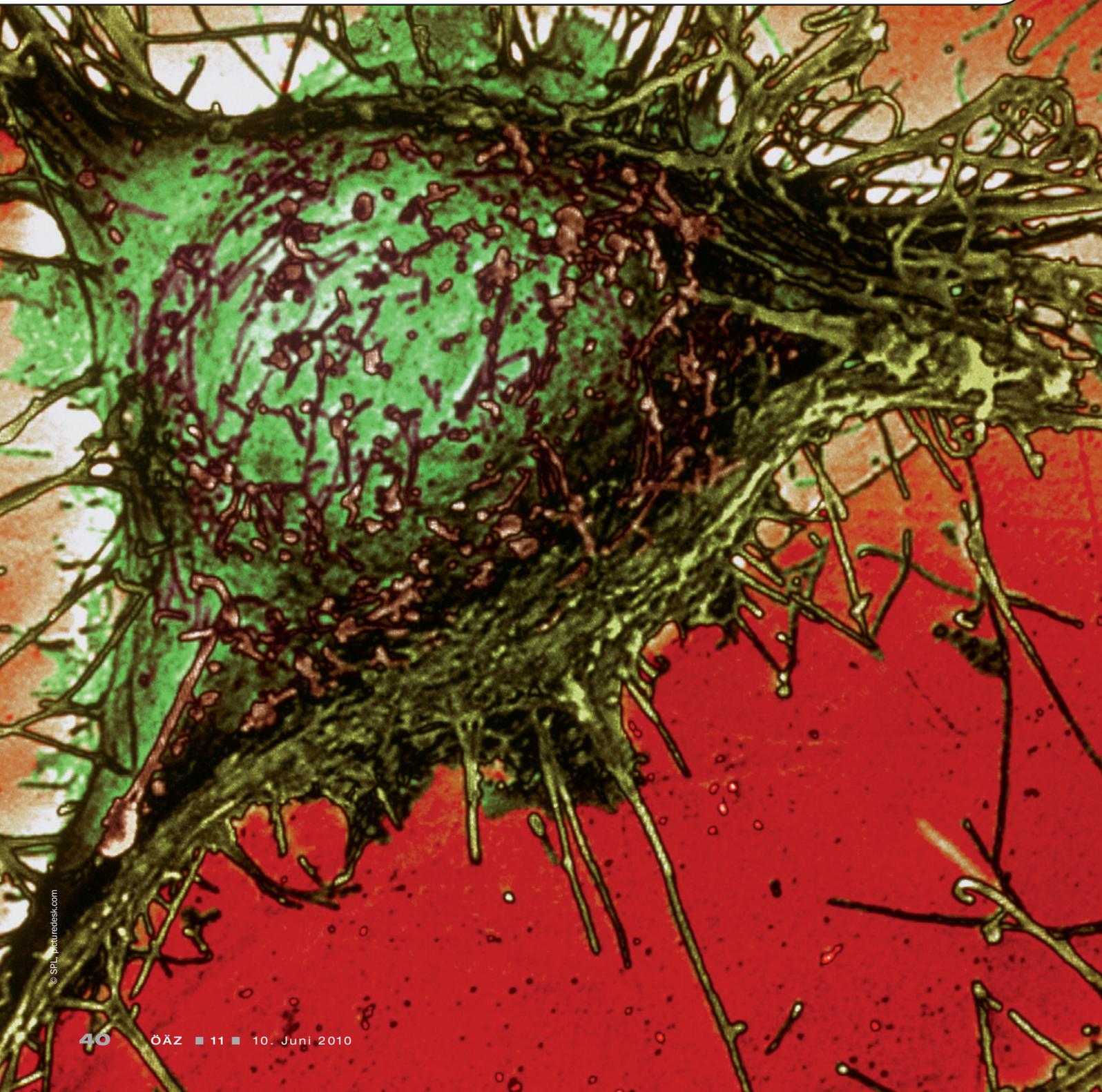


M. Alzheimer



In Österreich leiden heute etwa 100.000 Menschen an Demenz; in 40 Jahren werden es mehr als 250.000 sein. Die Versorgungskosten dafür betragen jährlich mehr als eine Milliarde Euro, wobei drei Viertel für nicht medizinische Betreuung anfallen, 25 Prozent für medizinische Kosten. Die häufigste Demenzform - neben vaskulären Demenzen und der Lewy-Body-Demenz - stellt die Alzheimer-Demenz dar. **Von Peter Dal-Bianco***

Die Alzheimer-Krankheit ist die häufigste Demenzform (60 bis 80 Prozent), gefolgt von der vaskulären Demenz (15 bis 20 Prozent) und der Lewy-Körperchen Demenz (sieben bis 15 Prozent); andere Demenzformen sind selten (zehn Prozent). Mischformen sind häufig (wie zum Beispiel Alzheimer Demenz und vaskuläre Demenz). Bei etwa zehn Prozent der Patienten wird die kognitive Beeinträchtigung durch eine reversible Erkrankung ausgelöst („reversibles Demenzsyndrom“).

Bei Vorliegen einer beginnenden Hirnleistungsstörung („mild cognitive impairment“ [MCI], „leichte kognitive Störung“ Tab. 2) soll eine abklärende Diagnostik erfolgen.

Die Differentialdiagnose der Demenzerkrankungen basiert auf klinischen Befunden und den Ergebnissen der Zusatzuntersuchungen. Sie sollte möglichst früh erfolgen, da ein rechtzeitiger Therapiebeginn die Prognose verbessern kann. Mögliche Ursachen des Leitsymptoms „Vergesslichkeit“ sind in Tab. 1 zusammengefasst. Tab. 3 zeigt die bekannten Risikofaktoren für Alzheimer-Demenz.

Alzheimerdemenz

Neuropathologie

Die Diagnose „Alzheimer-Demenz“ kann post mortem mittels neurohistologischer Untersuchung gesichert werden. Die morphologischen Kriterien sind Zytoskelettveränderungen mit der Bildung von tau-Protein-Triplets und der Nachweis von Beta-Amyloid-Ablagerung (primitive, diffuse und klassische senile Plaques) und der Amyloid-Angiopathie. Wegen des Verlusts von Neuronen infolge Fortschreiten der neuronalen Zytoskelettschädigung ►►

Mögliche Ursachen des Leitsymptoms „Vergesslichkeit“

Primär degenerative Demenzen

• Weitere neurologische Erkrankungen

- Intrakranieller Tumor
- Zerebrovaskuläre Erkrankung/Schlaganfall
- Subdurales Hämatom
- Hydrozephalus
- Entzündliche Erkrankungen des Zentralnervensystems
- Epilepsie
- Schädelhirntrauma

• Psychiatrische Erkrankungen

- Depression
- Schizophrenie
- Neurotische Störung
- Anpassungsstörung
- Drogen- oder Medikamenten-Abhängigkeit

• Internistische Erkrankungen

- Metabolische Erkrankungen
- Endokrine Erkrankungen
- Schilddrüsen-Funktionsstörung
- Vitaminmangel
- Mangelernährung
- Exsikkose
- schwerwiegende Organerkrankungen

• Medikamentös bedingte Funktionsstörungen

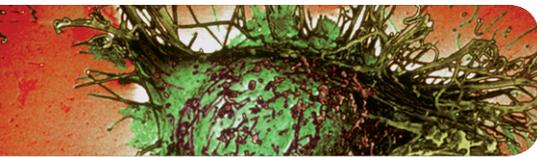
Tab. 1

Klinische Kriterien der MCI*

- Subjektiv empfundene Gedächtnisprobleme, von einer Kontaktperson bestätigt
- Neuropsychologische Testleistungen durchschnittlich 1,5 Standardabweichungen schwächer als entsprechende Altersmittelwerte
- Normale Aktivität im täglichen Leben, Beeinträchtigung nur bei komplexen Alltagsaufgaben
- Normale allgemeine kognitive Leistung (MMSE > 26)
- Keine Demenz

* MCI = „mild cognitive impairment“; leichte kognitive Störung

Tab. 2



▶▶ entwickelt sich eine Hirnatrophie. Durch die Ausbreitung der Veränderungen vom Allo- zum Isokortex kommt es zur Unterbrechung von spezifischen Neuronensystemen mit dem klinischen Korrelat der Demenz-Symptomatik. Der Zusammenhang zwischen Beta-Amyloid-Ablagerung und tau-Pathologie, Synapsen- und Zellverlust ist bisher ungeklärt.

Neurochemie

Von den vier Neuronensystemen des Kortex - Acetylcholin, Serotonin, Noradrenalin und Dopamin - ist in Gehirnen von Patienten mit Alzheimer-Demenz das cholinerge System früh und am stärksten betroffen. Sie weisen einen um 30 bis 75 Prozent verminderten Acetylcholin-Gehalt auf. Die wichtige Rolle des Neurotransmitters Acetylcholin im Zusammenhang mit Hirnleistung, vor allem der Lern- und Gedächtnisprozesse,

ist gesichert. Die Rate der Acetylcholin-synthese korreliert mit dem Niveau der kognitiven Fähigkeiten. Basierend auf dieser cholinergen Hypothese wurden Substitutionstherapien entwickelt, mit dem Ziel, die beeinträchtigte cholinerge Neurotransmission zu verbessern. Von den drei möglichen Therapieansätzen (präsynaptisch, synaptisch und post-synaptisch) hat sich die Hemmung der Acetylcholinesterase als klinisch wirksam erwiesen. Durch die Blockierung der Acetylcholinesterase und damit des Acetylcholin-Abbaus im synaptischen Spalt bleibt das noch verbleibende Acetylcholin länger an postsynaptischen Rezeptoren wirksam.

Neben dem cholinergen System ist auch das serotoninerge System betroffen; das adrenerge und dopaminerge System jedoch sind nur gering beeinträchtigt.

Diagnostische Kriterien der Alzheimer-Demenz

- Schleichend progredienter Krankheitsverlauf
- Gedächtnis-Beeinträchtigung (zu Beginn episodisch)
- Eines oder mehrere der folgenden Defizite: Aphasie, Apraxie, Agnosie (Prosopagnosie)
- Funktionseinbußen im privaten, sozialen und beruflichen Bereich (im Vergleich zu früher)
- Klare Bewusstseinslage
- Die Symptome bestehen länger als sechs Monate
- Im Spätstadium häufig Verhaltensstörungen
- Hachinski-Score: < 4

Tab. 4

Risikofaktoren für die Alzheimer-Demenz

- Lebensalter
- Genetik (familiäre Formen, < 10%)
- Apolipoprotein E (ε 4 gilt als Treiber für familiäre und sporadische Formen)
- Geschlecht: Frauen : Männern = 2 : 1
- Arterielle Hypertonie
- Diabetes mellitus
- Tabakrauchen
- Schädelhirntrauma, Narkosen
- Herzerkrankungen
- Hyperinsulinämie, Hyperlipidämie, Hyperhomocysteinämie sind potentielle Risikofaktoren

Tab. 3

Klinische Symptomatik

Gedächtnis- und Denkstörungen bewusstseinsklarer Patienten sind die ersten Merkmale der Alzheimer-Demenz. Sie führen im Verlauf zu Beeinträchtigungen im Alltag. Tab. 4 zeigt die klinischen Charakteristika.

Kognitive Defizite

Störungen der Merkfähigkeit, des Gedächtnisses und der Orientierung treten zu Beginn auf. Im Verlauf vergessen die Betroffenen Namen, Termine, Begebenheiten und sind zeitlich und örtlich mangelhaft orientiert. Anfangs können weit zurückliegende Ereignisse noch erinnert werden. Wegen der Neugedächtnisstörung leben die Patienten biographisch rückorientiert. Lange bleibt

das kognitive Defizit infolge erhaltener „Fassade“ verborgen. Aus diesem Grund sind Aufklärungsarbeit, Selbstbeurteilungstests und Enttabuisierung der „Vergesslichkeit“ für die Früherkennung und differentialdiagnostische Abklärung wichtig.

Gedächtnisstörung

Klinisch steht die Beeinträchtigung des episodischen Neugedächtnisses im Vordergrund. Situationen, die sich im Verlauf der letzten Stunden, Tage oder Wochen ereignet haben, werden entweder gar nicht oder in verworrener Reihenfolge oder nur bruchstückhaft erinnert. Konfabulationen sind häufig. Die Funktionsstörung des semantischen Gedächtnisses äußert sich in Wortfindungsstörungen, die nicht ausschließlich das Namensgedächtnis betreffen.



Clopidogrel Genericon
Filmtabletten 75 mg
30 Stück
GEN01
01/04/2010
11:24:57
ab sofort

30 Stück IND green box* • 90 Stück no box

Genericon Pharma
Hafnerstraße 211
8054 Graz

Clopidogrel Genericon

**schafft
Vertrauen**



Clopidogrel



Genericon

- mit Bioäquivalenzgalenik
- mit Preiskompetenz

über 49€**

10 cm
links

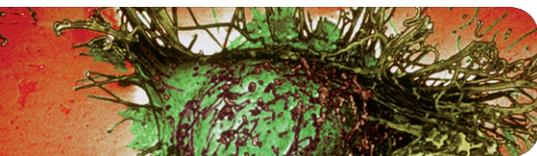
10 cm
rechts



Clopidogrel Genericon - immer günstig

* seit 1.4.2010 kassenfrei mit IND-Regelung zur Hemmung der Thrombozytenaggregation, wenn ASS nicht ausreichend oder kontraindiziert ist
** Clopidogrel Genericon 30 Stk. bzw. 90 Stk. vs. Clopidogrel Erstanbieter 28 Stk. bzw. 84 Stk. umgerechnet auf 30 Stk. bzw. 90 Stk., Basis KKP 06/2010

Telefon: 0316/90 03
E-Mail: genericon@genericon.at
Homepage: www.genericon.at



» Sprachstörung

Im Verlauf verarmt der Sprachinhalt, Die Sätze werde kürzer und die Grammatik fehlerhaft. Die Art der Sprachstörung entspricht am ehesten einer transkortikalen sensorischen Aphasie. Während die motorische Sprachfähigkeit (das heißt spontane

Sprachäußerungen ganzer Sätze mit korrekter Betonung und Grammatik) und die Fähigkeit des Nachsprechens bis in fortgeschrittene Demenzstadien erhalten bleiben, ist vor allem das Sprachsinverständnis und die Wortwahl reduziert.

Ehepartner“, „Sie haben meine Sparbücher gestohlen“ etc. (Differentialdiagnose Alkoholassoziierte Demenz). Sie äußern sich oft durch Verhaltensstörungen wie Agitiertheit und Aggression. Diese Symptome erklären sich nur zum Teil aus der degenerativen Grundkrankheit. Auslösend und verstärkend können prämorbid Persönlichkeitsfaktoren, somatische Ursachen (zum Beispiel Exsikkose, Medikamenteneffekte), aber auch das Verhalten der oft überforderten Betreuer, wirken.

Depressionen

Ängstlich-depressive (reaktive) Symptome sind im Frühstadium häufig. Die Persönlichkeit der Patienten mit Alzheimer-Demenz bleibt meistens bis zum Stadium einer mittelgradigen oder sogar schweren Demenz weitgehend erhalten. Die Symptome der (reaktiven) Depression werden mit zunehmendem Demenz-Schweregrad schwächer. Schwer demente Patienten wirken durch den Verlust des Urteilsvermögens und fehlender Krankheitseinsicht häufig gut gelaunt.

Delirante Verwirrtheit

Im Verlauf der Erkrankung kann es zu deliranten Verwirrheitszuständen und paranoiden Durchgangssyndromen kommen. Auslöser akut auftretender Verhaltensstörungen sind vor allem interkurrente Infekte, Traumen, Narkosen, Einnahme von Psychopharmaka (zum Beispiel Neuroleptika, Tranquillizer, Nootropika) oder Anticholinergika (Behandlung eines Parkinsonsyndroms).

Fokal neurologische Symptome, Anfälle

Fokale sensomotorische Symptome oder andere neurologische Ausfälle treten bei Patienten mit Alzheimer-Demenz -

Apraxie

Apraktische Störungen können zum Beispiel beim Kochen offensichtlich werden, später beim Ankleiden und der Körperhygiene. Neben der ideomotorischen Apraxie, die zeitgleich mit Sprachstörungen auftreten kann und das Alltagsleben wenig beeinträchtigt, entwickelt sich eine ideatorische Apraxie. Der Handlungsablauf ist im Hinblick auf die Reihenfolge und/oder das Auslassen wichtiger Teilhandlungen gestört. Damit werden selbstversorgende Tätigkeiten eingeschränkt wie etwa das Binden von Schnürriemen oder Reinigen der Schuhe u.a.m.. Apraktische Störungen fallen den Angehörigen auf und führen zum Arzt.

Beeinträchtigungen beim Lesen Schreiben und Kopfrechnen depressiv-krankheitseinsichtige Patienten.

Später erlernte kognitive Fähigkeiten gehen meist zuerst verloren (Retrogenese). Der örtlichen und zeitlichen Desorientierung folgt im Spätstadium die Störung der situativen und persönlichen Orientierung.

Psychopathologische Symptome

Psychomotorische Unruhe und psychotische Symptome wie Halluzinationen und Wahnbildungen sind im fortgeschrittenen Stadium der Alzheimer-Demenz zu etwa 50 Prozent vorhanden: „Es ist ein Fremder in der Wohnung“, „Dieser Mensch ist ein Betrüger und nicht mein

Obligatorische diagnostische Maßnahmen bei Patienten mit beginnender Demenz

• Anamnese

- Eigenanamnese
- Außenanamnese
- Familienanamnese
- Sozialanamnese

• Neurologischer Status

• Psychiatrischer Status

• Internistischer Status

• Neuropsychologie

- kognitive Tests
- Depressionsskalen
- Erfassung von Psychosen u. Verhaltensstörungen

• Laborparameter

- komplettes Blutbild
- Elektrolyte (Natrium, Kalium, Chlorid, Kalzium, Phosphat)
- Nierenfunktionswerte
- Leberfunktionswerte
- Blutzucker
- Schilddrüsenfunktionswerte (TSH, T4)
- Vitamin B12, Folsäure

• CCT, besser kraniale MRT

- koronare Schichten (Hippocampus-Atrophie?)
- Atrophie-Muster (Kortex)

Tab. 5

wenn überhaupt - spät auf. Allerdings entwickelt sich im Spätverlauf nicht selten ein Parkinsonsyndrom. Weiters können im fortgeschrittenen Stadium Myoklonien und/oder sporadisch epileptische Anfälle auftreten.

Krankheitsverlauf

Der „stadienhafte“ Verlauf erfolgt in Umkehr zur normalen Entwicklung des Menschen. Der individuelle Verlauf ist stark variabel. Infolge qualifizierter Betreuung, Pflege und medizinischer Intervention leben Patienten mit Alzheimer-Demenz heute um etliche Jahre länger als früher.

Diagnostik

Die obligaten diagnostischen Maßnahmen, die bei Patienten mit beginnender Demenzsymptomatik durchgeführt werden, sind in Tab. 5, optionale Maßnahmen zur Demenzdifferentialdiagnose in Tab. 6 angeführt.

Neuropsychologische Untersuchung

Ziel der psychometrischen Untersuchung ist die Abgrenzung normaler von pathologischen Alterungsprozessen und die Quantifizierung des geistigen Abbaus. Die Beschreibung erfolgt im Hinblick auf kognitive Leistungsfähigkeit, Kompetenz und Befindlichkeit. Auch die verbliebenen Fähigkeiten betreffend Selbstständigkeit und Selbstverantwortung werden beurteilt. Besonders wichtig ist die differentialdiagnostische Abgrenzung zum depressiven Syndrom („Pseudodemenz“), das nicht selten mit

kognitiver Leistungsminderung einhergeht (zum Beispiel Geriatric-Depression-Scale oder Hamilton-Depressions-Skala). Mittels psychometrischer Verfahren werden Verlaufsprogredienz und die Effizienz von therapeutischen Maßnahmen beurteilt. Als Screening-Test und orientierende Hilfe in der Verlaufsbeobachtung wird als Minimalerfordernis die Mini Mental State Examination (MMSE) empfohlen.

Weitere Screening-Verfahren (zum Beispiel Uhrentest, Brief-Assessment-Interview) ermöglichen die Abgrenzung dementieller Erkrankungen von altersbedingten Beschwerden und eine grobe Quantifizierung des kognitiven Abbaus. Die Diagnostik kann mittels Fremdbeurteilungs- und Rating-Skalen ergänzt werden, um das Demenzstadium bezüglich Alltagsaktivitäten zu beurteilen.

Technische Zusatzuntersuchungen

Elektroenzephalographie

Die häufigsten EEG-Veränderungen der Alzheimer-Demenz sind eine Verlangsamung des dominanten Alpha-Rhythmus sowie eine Zunahme langsamer Theta- und Delta-Wellen. In frühen Stadien scheint das EEG meist unauffällig.

CCT-, kraniale MRT-Untersuchung

Patienten mit progredienter Demenzsymptomatik müssen zumindest im Rahmen der Abklärung eine kraniale CCT- und/oder MRT-Untersuchung haben, um strukturelle Läsionen als Ursache der klinischen Symptomatik auszuschließen/nachzuweisen (vaskuläre Prozesse, Raumforderungen, Liquorzirkulations- oder -resorptionsstörungen, chronische entzündliche Prozesse). Außerdem ist bei Berücksichtigung des individuellen „Atro-

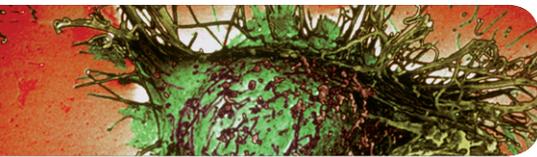
phie-Musters“ eine (begrenzte) Typisierung degenerativer zerebraler Erkrankungen möglich.

Patienten haben im fortgeschrittenen Stadium erweiterte innere und äußere Liquorräume, die ausgeprägter als bei altersgleichen Gesunden sind. Der unauffällige CCT- oder MRT-Befund schließt eine Alzheimer-Demenz aber nicht aus. Der Befund „Atrophie“ (über die Norm erweiterte Ventrikel und/oder verbreiterte Sulci über der Konvexität) muss keineswegs mit einer klinisch fassbaren Hirnleistungsbeeinträchtigung einhergehen. ►►

Optionale diagnostische Maßnahmen bei Patienten mit beginnender Demenz

- EEG
- SPECT/PET
- Dopamin-Transporter SPECT
- Genetik
 - Apolipoprotein E
 - Autosomal-dominant vererbte Mutationen
 - CADASIL
 - Huntington
- Liquor-Analyse
 - Tau-Protein, Phospho-tau-Protein
 - Amyloid β 42 Peptid
 - 14-3-3 Protein
- Serologie
 - Lues
 - HIV
 - Parathormon
 - Antineuronale Antikörper
 - SchilddrüsenAk (TAK/MAK)

Tab. 6



► Mittels MRT kann im Krankheitsverlauf eine zunehmende Hippokampus-Atrophie nachgewiesen werden.

SPECT- und PET-Untersuchungen

Funktionelle Imagingverfahren - in erster Linie SPECT oder PET - können vor allem in Frühstadien differentialdiagnostisch hilfreich sein. Die Dopamintransporter-SPECT (DAT-Scan) kann differentialdiagnostische Informationen bezüglich Demenz mit Lewy Körpern liefern.

Biologische Marker

Die Diagnose Alzheimer-Demenz ist derzeit eine Ausschlussdiagnose. Apparative und laborchemische Zusatzuntersuchungen liefern vor allem im Frühstadium häufig unspezifische Befunde. Es sind allerdings einige „Alzheimer-Demenz-Marker“ bekannt, deren Vorhandensein die Wahrscheinlichkeit des Vorliegens einer Alzheimer-Demenz erhöht, sodass sich in Zusammenschau mit dem klinischen Bild, die diagnostische Treffsicherheit erhöht.

Biochemische Marker im Liquor

Im Liquor kommen den biochemischen Markern hyperphosphoryliertes tau-Protein und Beta-Amyloid-Peptid diagnostische Bedeutung zu. Die kombinierte Auswertung von Tau, Phospho-Tau-Protein und Beta-Amyloid 42-Peptid im Liquor ermöglicht die Abgrenzung des M. Alzheimer von anderen Erkrankungen mit hoher Sensitivität und Spezifität. Bereits im präklinischen Stadium einer Alzheimer-Demenz ist eine erhöhte tau-Konzentration im Liquor nachweisbar.

Das Beta-Amyloid-Peptid ist der molekulare Baustein der extrazellulären Amyloidablagerungen im Gehirn (senile oder Alzheimer-Plaques). Im Liquor der

Patienten mit Alzheimer-Demenz ist eine Abnahme der Beta-Amyloid-Konzentration messbar, da ein großer Anteil des Gesamt-Beta-Amyloid-Peptids in den Alzheimer-Plaques gebunden wird.

Die Kombination erhöhter tau-Protein-Konzentration und geringer Beta-Amyloid-Peptid-Konzentration im Liquor gilt als Marker für die Alzheimer-Demenz (Sensitivität 81 Prozent, Spezifität 91 Prozent).

Familiäre Formen

Etwa fünf Prozent der Patienten mit Alzheimer-Demenz haben die autosomal-dominante vererbte Form und zeigen bereits in jüngeren Jahren (zwischen dem 40. und 60. Lebensjahr) klinische Symptome der Alzheimer-Demenz.

Apolipoprotein E-Konstellationen.

Das Apolipoprotein E (Apo E)-Gen liegt im Chromosom 19 und kommt beim Menschen in drei verschiedenen Allelvarianten vor: $\epsilon 2$, $\epsilon 3$ und $\epsilon 4$. Das $\epsilon 4$ -Allel ist bei Gesunden relativ selten (Prävalenz etwa zwölf Prozent), findet sich jedoch bei Patienten mit einer Alzheimer-Demenz und spätem Krankheitsbeginn - sowohl bei familiären als auch bei sporadischen Formen - signifikant häufiger (Prävalenz etwa 38 Prozent). Das $\epsilon 4$ -Allel des Apo E-Gens ist daher ein genetischer Risikofaktor und „Treiber“ der Alzheimer-Demenz.

Ein genetisches „ApoE-Screening“ wird abgelehnt, da aus dem Testergebnis keine sichere individuelle Voraussage getroffen werden, und sich soziale/psychologische Belastungen ergeben können. Bei Demenzpatienten kann die Bestimmung des ApoE-Genotyps allerdings zur diagnostischen Sicherheit beitragen, vor allem bei frühem Krankheitsbeginn und positiver Familienanamnese.

Differentialdiagnosen

Leichte kognitive Störung (mild cognitive impairment, MCI)

Viele ältere Patienten klagen über Beeinträchtigung ihrer Gedächtnisleistungen. Das können unspezifische „Gedächtnisprobleme“ oder Gedächtnisstörungen eines MCI's als Vorbote einer beginnenden Alzheimer-Demenz sein. Zur Differentialdiagnose ist die ambulante Untersuchung indiziert; auch um interne oder sekundäre neurologische und psychiatrische Ursachen zu erkennen.

Eine leichte kognitive Störung (MCI) liegt vor, wenn der Patient subjektiv eine kognitive Leistungsbeeinträchtigung wahrnimmt, die im neuropsychologischen Test auch objektivierbar ist (Lern- und Gedächtnisstörungen), die Kriterien einer Demenz aber (noch) nicht erfüllt sind (siehe Tab. 2). Etwa 15 Prozent der Patienten mit einer leichten kognitiven Störung entwickeln innerhalb eines Jahres tatsächlich eine Alzheimer-Demenz. Diese Patienten durchlaufen unterschiedlich lange „Prädemenz“-Phasen.

Depression

Etwa 25 Prozent der Patienten, die zur Abklärung ihrer Gedächtnisprobleme zugewiesen werden, leiden an einer primär psychischen Erkrankung, meist einer Depression („depressive Pseudodemenz“). Die „Gedächtnisschwäche“ ist Folge der Aufmerksamkeits- und Konzentrationsstörungen. Üblicherweise wird über drei Monate eine antidepressive Behandlung durchgeführt, anschließend erfolgt eine Kontrolle der Hirnleistungstests. Die antidepressive Therapie bessert nicht nur die depressive Symptomatik, sondern auch die kognitiven Leistungen. ►►



Vom Wunsch zur WAHRHEIT. „ ... der wahre β -Blocker“*

Höchste β_1 -Selektivität^{1,2}, überlegene Frequenzsenkung³ und Zulassung für Hypertonie⁴, Herzinsuffizienz⁴ und Angina pectoris⁴.



Concor[®]

Bisoprolol

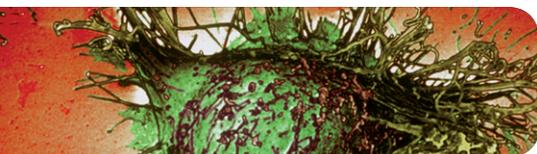
Concor[®] COR

Bisoprolol

Concor[®] PLUS

Bisoprolol+HCTZ

*) Prim. Univ.-Prof. Dr. Bernd Eber



►► Delirante Verwirrtheit

Das Delir entwickelt sich rasch (meistens innerhalb von Stunden), während die Alzheimer-Demenz-Symptomatik über Monate oder Jahre langsam progredient zunimmt. Die Bewusstseinslage dieser Patienten ist im Gegensatz zu jener delirant-verwirrter Patienten unauffällig. In der Differentialdiagnostik bewährt sich vor allem die Prüfung der Aufmerksamkeit, indem der Patient aufgefordert wird, Ziffern oder Buchstaben nachzusprechen. Patienten mit einer durchschnittlichen Ausgangs-Intelligenz und geringgradig ausgeprägter Demenz sind meistens imstande, sechs Ziffern oder Buchstaben in korrekter Reihenfolge nachzusprechen, während das Patienten im prädeliranten Zustand oft nicht können. Zur Differentialdiagnose von Bewusstseinsstörungen ist das EEG einsetzbar. Auch Patienten mit einer Alzheimer-Demenz können delirante Durchgangssyndrome entwickeln, vor allem bei entsprechender somatischer Komorbidität und/oder bei Einnahme von Neuroleptika, Anticholinergika oder Parkinson-Medikamenten.

Diagnostische Aspekte der deliranten Verwirrtheit

- Akute Manifestation, rasche Entwicklung der Symptomatik
- Fluktuierender Tagesverlauf
- Kognitive Defizite mit Bewusstseinsstörungen
- Aufmerksamkeits- und Wahrnehmungsstörungen
- Psychomotorische Unruhe
- Störungen des Schlaf-/Wach-Rhythmus

Tab. 7

Vaskuläre Demenzen

Zerebrovaskuläre Erkrankungen beziehungsweise ischämisch bedingte Schädigungen des Gehirns sind für etwa zehn bis 25 Prozent der Demenzen im höheren Lebensalter verantwortlich. Unter „vaskulärer Demenz“ versteht man ein klinisch diagnostiziertes dementielles Syndrom mit Hinweis auf zwei oder mehr ischämische Infarkte (Anamnese, neurologische Untersuchung, Bildgebung) oder Auftreten eines einzelnen Infarkts mit einer eindeutigen zeitlichen Beziehung zum Auftreten des dementiellen Syndroms und Hinweis auf mindestens einen Infarkt außerhalb des Kleinhirns, nachgewiesen mittels CCT oder T1-gewichteter MRT (siehe Tab. 8).

Demenz mit Lewy-Körperchen

Die Lewy-Körperchen Demenz (Lewy-body-disease, DLB) ist mit sieben bis 20 Prozent die dritthäufigste Demenz-Form.

Die Erkrankung manifestiert sich zwischen dem 40. und dem 80. Lebensjahr mit einem Häufigkeitsgipfel im siebenten Lebensjahrzehnt; die Krankheitsdauer beträgt durchschnittlich sechs bis sieben Jahre. Leitsymptom der Erkrankung ist eine allmählich progrediente Demenz, bei der kognitive Leistungseinbußen, Gedächtnisstörungen, Störungen der Aufmerksamkeit wie auch im Visuo-Spatialbereich sowie eine Beeinträchtigung frontal-subkortikaler Fähigkeiten im Vordergrund stehen. Als besonders charakteristisch gelten eine auffallend fluktuierende kognitive Leistung mit starken Schwankungen der Aufmerksamkeit und Vigilanz, rezidivierend auftretende, sehr konkrete visuelle Halluzinationen (zum Beispiel Menschen, Gegenstände) und eine begleitend auftretende extrapyramidale Symptomatik mit Rigor, Tremor und Akinese. Weitere Symptome sind Synkopen beziehungsweise kurz

dauernde Bewusstseinsstörungen, die Entwicklung eines systemisierten Wahns, die Manifestation anderer Arten von Halluzinationen und eine Unverträglichkeit bestimmter Neuroleptika.

Frontotemporale Lobärdegeneration (Pick-Komplex)

Der Begriff „frontale Demenzen“ umfasst eine Reihe primär neurodegenerativer Erkrankungen, deren gemeinsames Leitsymptom eine langsam progrediente dementielle Symptomatik darstellt. Neuroradiologisch und neuropathologisch findet man bei den verschiedenen Syndromen topographisch unterschiedlich verteilte Hirnatrophien.

Frontotemporale Demenz

Kernsymptome der zerebralen Atrophie sind eine Vergrößerung und eine Beeinträchtigung der Steuerung des sozialen Verhaltens (taktloses, enthemmtes, ev. kriminelles Verhalten) und eine emotionelle Verflachung bei fehlender Krankheitseinsicht. Manifestationsalter 40. bis 60. Lebensjahr; Prognose ist infaust. Eine kausale Therapie steht nicht zur Verfügung. Die Krankheitsdauer beträgt rund zehn Jahre.

Primär progrediente Aphasie

Als Kernsymptome gelten eine unflüssige Spontansprache mit Agrammatismus, phonematischen Paraphasien sowie Wortfindungs- und Benennungsstörungen.

Semantische Demenz

Kernsymptome sind eine Sprachstörung oder/und eine Störung des Erkennens. Es finden sich eine flüssige, dabei aber inhaltsleere Spontansprache, eine Benennungsstörung, ein Verlust des Wortsinnverständnisses, semantische Paraphasien, eine Störung des Erkennens ehemals vertrauter Gesichter und/oder

Diagnostische Kriterien der vaskulären Demenz

- Schrittweise progredientes dementielles Syndrom mit sozialer und beruflicher Beeinträchtigung
- Ischämische(r) Infarkt(e) (Anamnese, Status, CCT, kraniale MRT)
- TIA, neurologische Herdzeichen
- Vaskuläre Risikofaktoren
- Hachinski-Score: > 4

Tab. 8

eine visuelle oder taktile Objektagnosie. Das Zuordnen von Bildern und das Abzeichnen funktionieren ungestört ebenso wie das Nachsprechen einzelner Wörter, das Vorlesen und das Schreiben von Wörtern, die nicht von Rechtschreib-Regeln abweichen.

Sekundäre Demenzformen

Fast jede organische Gehirnerkrankung kann Durchgangssyndrome, akute exogene Reaktionstypen und schließlich Demenz zur Folge haben. Metabolische Enzephalopathien oder Erkrankungen endokriner Organe, durch Medikamente oder Suchtmittel induzierte Gehirnfunktionsstörungen sind zu berücksichtigen. So findet man zum Beispiel bei Patienten mit Alkohol-assoziierten Demenzen eine Beeinträchtigung der Gedächtnisleistungen und mindestens eines der Symptome Aphasie, Apraxie, Agnosie oder Exekutivfunktions-Störungen. Beispielsweise verursacht das alkoholinduzierte Wernicke-Korsakow-Syndrom eine dementielle Symptomatik hervor und ist durch Thiaminmangel (Vitamin B1) bedingt. Der schwere Gedächtnisverlust treibt die Patienten zu bizzaren Konfabulationen.

Risikofaktoren und Prävention

Vererbung

Erbliche Formen der Alzheimer Krankheit

Weniger als zwei Prozent der Alzheimer-Demenz wird autosomal dominant vererbt. Genveränderungen am Chromosom 1, 4 und 21 sind bekannt. Patienten mit Mutation in einem der genannten Chromosomen haben meist schon vor dem 60. Lebensjahr Gedächtnisstörungen.

Risiko der Alzheimer-Demenz bei Verwandten

Genetische Faktoren sind für das gehäufte Auftreten von Alzheimer in Familien verantwortlich. So finden sich bei etwa 30 Prozent der Alzheimer-Patienten weitere Betroffene in der nächsten Verwandtschaft. Verwandte ersten Grades (Eltern, Geschwister, Kinder) haben eine Wahrscheinlichkeit von etwa 20%, irgendwann im Leben an Alzheimer-Demenz zu erkranken. Verwandte zweiten Grades (Großeltern, Tanten, Onkel, Nichten, Neffen etc.) haben ein bis zweifach erhöhtes Alzheimerisiko im Vergleich zur Normalbevölkerung. Sind mehrere Verwandte erkrankt und/oder vor dem 60. Lebensjahr, steigt das Risiko für eine Alzheimer-Demenz.

Risiko für Alzheimer-Demenz bei ApoE ε4

Für die spät ausbrechende Alzheimer-Demenz wurde bisher nur ein Gen beschrieben, welches in einer bestimmten Ausprägung die Erkrankungswahrscheinlichkeit erhöht: das Gen für Apolipoprotein E am Chromosom 19, das physiologisch am Transport, der Ablagerung und dem Metabolismus von Cholesterin beteiligt ist. Das ApoE hat drei Allele: ε2, ε3 und

ε4. Pathologisch bestätigte Patienten mit Alzheimer-Demenz tragen zu 65 Prozent zumindest ein ε4 Allel und zwölf bis 15 Prozent sind ε4 homozygot. Auf welche Weise ApoE4 zur Pathogenese von M. Alzheimer beiträgt, wird zurzeit intensiv beforscht. Im Gegensatz zu den Genen der frühen Formen determiniert das Vorhandensein eines ApoE-ε4 Allels nicht die Erkrankung, sondern fungiert insbesondere in homozygot ε4 Individuen als Treiber für eine Alzheimer-Demenz (Gendosis-effekt). ApoE-ε4 ist weder ausreichend noch notwendig für die Entstehung der Alzheimer-Demenz.

Genetische Bluttests

Nach eingehender Aufklärung und schriftlichem Einverständnis kann zur Absicherung der klinischen Alzheimerdiagnose im Blut des Betroffenen festgestellt werden, ob er Träger einer Mutation ist. Die Untersuchung der Mutationen kann ►►

Diagnostische Kriterien der Lewy-Körperchen-Demenz

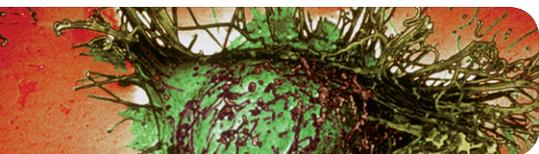
Kernsymptome

- Progredientes kognitives Defizit
- Schwankungen der Kognitionsleistung
- Visuelle Halluzinationen (detailliert, konkret)
- Parkinsonsymptomatik (selten Tremor)

Stützsymptome

- REM-Schlafstörung (RBD)
- Schwere Neuroleptika-Sensitivität
- Visuell-Räumliches Defizit ab Demenzfrühstadium
- DAT-SCAN: geringe Dopamintransporter-Aufnahme

Tab. 9



► vor allem dann überlegt werden, wenn eine familiäre Häufung von Alzheimer vorliegt. Ohne evidenter Alzheimer-Präventionsmöglichkeit sind Gentests allerdings mit ethischen Problemen belastet.

Die APO-E Genotypisierung kann die klinische Alzheimerdiagnose unterstützen. Sie sollte daher nur bei Patienten durchgeführt werden, die die klinischen Kriterien einer Alzheimer-Demenz erfüllen. Um falsch positive Alzheimer-„Labordiagnosen“ an Gesunden zu vermeiden, wurde von internationalen Gremien abgeraten, APO-E Typisierungen zum Zweck einer Wahrscheinlichkeitsvorhersage durchzuführen.

Vaskuläre Risikofaktoren sind auch Risikofaktoren für eine Alzheimer-Demenz. Die stärkste Evidenz besteht für arterielle Hypertonie, Tabakkonsum, Diabetes mellitus und Hypercholesterinämie. Eine Modifikation der Risikofaktoren führt wahrscheinlich zu einer Reduktion der Inzidenz der Alzheimer-Demenz; jedoch fehlt bis dato der wissenschaftliche Beweis. Unerkannte/unbehandelte Hypertonie führt zu subcortikaler Leukoencephalopathie (Binswanger-Krankheit) mit folgender neurologischer Symptomatik: schleichende, chronisch progrediente Symptomatik mit kognitiver Beeinträchtigung, Frontalhirnzeichen wie Antriebsverlust und Verlangsamung, Gangstörungen, Blaseninkontinenz und Zeichen der Pseudobulbärparalyse.

Präventionsmaßnahmen

Patienten mit milder kognitiver Beeinträchtigung (MCI) können derzeit keine Medikamente zur Verhinderung der Konversion zur Alzheimer-Demenz empfohlen werden. Eine ApoE-Genoty-

pisierung zur Definition einer Respondergruppe ist auch bei Patienten mit MCI nicht sinnvoll.

Auch bei erhöhtem genetischen Risiko können Cholinesterasehemmer, Hormonersatztherapie (DHEA), Vitamingaben (E, C, B1, B6, B12), alpha-Liponsäure, nicht-steroidale Antirheumatika und Statine aufgrund mangelnden Wirknachweises nicht empfohlen werden.

Allen Personen, vor allem solchen mit hohem genetischen Risiko für eine Alzheimer-Demenz und Personen mit zunehmender Gedächtnisstörung, ist eine Modifikation des Lebensstils in Form körperlicher Aktivität (moderat, dreimal pro Woche), geistige Aktivität ohne Leistungsdruck, soziale Interaktionen und Ernährungsumstellung mit reichlich Blattgemüse, Obst und Fisch nahelegen. Die Evidenz für eine Schutzfunktion mäßigen Weinkonsums ist nicht ausreichend, um (in Anbetracht der Suchtgefahr) dafür eine allgemeine Empfehlung auszusprechen.

Medikamentöse Therapie

Cholinesterasehemmer (Donepezil, Galantamin und Rivastigmin) sind Mittel der ersten Wahl zur Behandlung von leichter und mittelschwerer Alzheimer-Demenz (MMSE 10-26). Therapieunterbrechungen sollen vermieden werden. Der Wechsel von Cholinesterasehemmern im Falle Unverträglichkeit/Verdacht auf mangelnde Wirksamkeit wird empfohlen. Es besteht keine Evidenz für die Überlegenheit eines Cholinesterasehemmers gegenüber einem anderen. Ein Absetzen der Cholinesterasehemmer bei MMSE < 10 Punkten ist aufgrund der rezenten Studienergebnisse abzulehnen.

Glutamatrezeptorantagonist (Memantin) wird bei Patienten mit mittelschwerer Alzheimer-Demenz (MMSE-Richtwert 11-19) empfohlen. Falls Verdacht auf mangelnde Wirksamkeit/Unverträglichkeit von Cholinesterasehemmern besteht, kann ein Wechsel auf Memantin erfolgen. Bei Patienten mit schwerer Alzheimer-Demenz (MMSE <10) ist eine Kombinationstherapie von Memantin und Cholinesterasehemmern anzustreben. Zur Behandlung der schweren Demenz sind Memantin und Donepezil Mittel erster Wahl.

Nootropika nehmen für sich in Anspruch, den Metabolismus im Gehirn in günstiger Weise zu beeinflussen (Verbesserung der zerebralen Perfusion, Verbesserung der Sauerstoff- und Glukose-Utilisation durch Beeinflussung der Transmittertätigkeit und des Energiestoffwechsels, Begünstigung neuronaler Regenerationsvorgänge). Dazu gehören Cerebrolysin und Gingko biloba: Diese können bei leichter und mittelschwerer Demenz bei Unverträglichkeit/Verdacht auf Unwirksamkeit von Cholinesterasehemmern und Memantin empfohlen werden.

Die Anwendung von Hydergin, Nicergolin, Piracetam und Pyrinolol kann derzeit für Alzheimer-Demenz nicht empfohlen werden. Es liegen nicht evidenzbasierende positive Studienergebnisse vor. Die Qualität der klinischen Studien erfüllen nicht die EMEA-Standards.

Ärztliche Behandlungsrichtlinie

Nach drei Therapiemonaten sollte mit Patient und Angehörigen eine Evaluation der kognitiven und nicht-kognitiven Funktionen erfolgen. Gegebenenfalls können auch objektive Testverfahren eingesetzt werden, die aber den klinischen Eindruck nicht ersetzen können. Falls nach drei

Monaten keine wesentliche Wirksamkeit beobachtet wurde, sollte eine alternative Substanz verabreicht werden.

Medikamentöse Therapie nicht-kognitiver Funktionsstörungen

Die Behandlung nicht-kognitiver Symptome durch Psychopharmaka ist nur dann indiziert, wenn andere Maßnahmen nicht zum Ziel geführt haben. Patienten mit Alzheimer-Demenz im Spätstadium zeigen häufig Verhaltensauffälligkeiten, Depressionen, Angstzustände, Schlafstörungen, Agitiertheit, psychotische Symptome wie etwa Halluzinationen oder paranoid gefärbten Wahn und akute Verwirrheitszustände. Solche Auswirkungen der Grundkrankheit müssen behandelt werden, da Selbst- und Gemeingefährdung auftreten kann. Wenn möglich, sollten die Symptome mit Zuwendung, Beruhigung und Ablenkung ohne Medikation „behandelt“ werden. Bei agitierten und psychotischen Patienten können auch stimulierende Programme (Musiktherapie, Maltherapie, Kunsttherapie), verhaltenstherapeutische Zugänge und ein empathisches Eingehen auf die Erlebniswelt des Patienten (zum Beispiel Validationstechnik) nützlich sein.

Wenn diese Bemühungen allerdings nicht erfolgreich sind, müssen Medikamente eingesetzt werden. In Anbetracht der im höheren Alter oft veränderten Pharmakokinetik und Pharmakodynamik sollte mit niedrigen Dosen „einschleichend“ begonnen werden und die Dosis nur langsam erhöht werden. Allfällige Interaktionen zwischen Medikamenten sind ebenso zu beachten wie eine Multimorbidität des Patienten. Bei dementen Patienten ist die Inzidenz von anticholinergen Nebenwirkungen, Orthostase-Reaktionen, einer unerwünschten Sedierung und extrapyramidal-motorischen



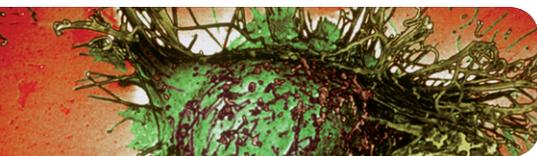
Genetisch hergestellte M. Alzheimer-Zellen

Nebenwirkungen erhöht. Cholinesterasehemmer sind in der Behandlung von Verhaltensauffälligkeiten und psychotischen Symptomen wirksam und werden in dieser Indikation empfohlen, häufig ist eine Kombination mit Antipsychotika erforderlich. Auch Memantin ist in der Behandlung von Verhaltensauffälligkeiten, insbesondere von Aggressionen beziehungsweise Agitiertheit, wirksam und wird in dieser Indikation empfohlen.

Psychotische Episoden: Zunächst wird die Gabe von Cholinesterasehemmern oder Memantin empfohlen. Bei ungenügender Wirkung ist der Einsatz von Antipsychotika zu erwägen, wenn die Symptome ausgeprägt sind, nicht-medikamentöse Maßnahmen erfolglos sind und andere Ursachen (physische Erkrankungen, Interaktionen mit der Begleitmedikation) ausgeschlossen wurden. Psychotische Symptome (Halluzinationen,

Wahn) bessern sich durch die Gabe von Antipsychotika bei jeder Demenz-Art. Bei dementen Patienten sollen Antipsychotika zunächst niedrig dosiert werden, die Dosis nur langsam erhöht werden und muss anfangs wöchentlich, später monatlich überprüft werden. Bei Demenzpatienten mit psychotischen Symptomen/Verhaltensauffälligkeiten ist Risperidon Mittel der ersten Wahl. Haloperidol (Mittel der zweiten Wahl) kann nur in Einzelfällen verabreicht werden. Der Einsatz von Olanzapin, Aripiprazol, Quetiapin, Ziprasidon und Clozapin ist unter Berücksichtigung der spezifischen Nebenwirkungen und der Sicherheitskautele im Einzelfall als „off-label“-Verschreibung zu erwägen.

Antipsychotika mit einer relativ geringeren Blockade des Dopaminrezeptors (Quetiapin, Clozapin) sind bei Lewy-Körper-Demenz und Parkinson-Demenz einsetzbar. Für alle Antipsychotika be- ►►



► steht in dieser Indikation eine erhöhte Neuroleptika-Sensitivität.

Bei dementen Patienten mit Depressionen sind SSRIs oder der reversible MAO-A-Hemmer Moclobemid zu empfehlen. Auch Mirtazapin kann eingesetzt werden. Trazodon in niedriger Dosis bessert den Schlaf dementer Patienten.

Bei Angst und Agitiertheit können Benzodiazepine (Oxazepam, Lorazepam, Alprazolam) gegeben werden, wobei auf Nebenwirkungen (paradoxe Reaktion mit Verwirrtheit) geachtet werden muss. Benzodiazepine sollen in den Indikationen Halluzination oder Wahn nicht verabreicht werden. Agitierten Demenzpatienten können zur Stabilisierung Valproinsäure oder Carbamazepin verschrieben werden.

Nicht-medikamentöse Therapie zur kognitiven Rehabilitation

Vor allem bei Patienten im frühen oder mittleren Krankheitsstadium sollte versucht werden, die Gedächtnis- und Alltagsfunktionen mit nicht-medikamentösen Maßnahmen zu verbessern beziehungsweise möglichst lange zu erhalten. Dazu zählen etwa milieutherapeutische Maßnahmen, Biographiearbeit, Musiktherapie, Kunsttherapie und tierunterstützte Therapie. Begrenzte Effekte sind auch bei schwerer Demenz zu beobachten. Interventionen, bei denen Angehörige Informationen über die Krankheit und die Versorgungsangebote erhalten und lernen, mit dem Patienten besser zu kommunizieren, können dazu beitragen, den Zeitpunkt der Aufnahme in ein Pflegeheim beträchtlich hinauszuschieben. Bestimmte Interventionspro-

gramme für Angehörige können Stress-Reaktionen von Angehörigen verringern und sich auf die Befindlichkeit der Patienten günstig auswirken. Bei leichter und mittelschwerer Demenz können spezifische psychotherapeutische Verfahren bei der Krankheitsbewältigung unterstützend eingesetzt werden.

Therapieforschung

Die Forschungen konzentrieren sich derzeit hauptsächlich auf krankheitsmodifizierende Therapiewege. Besonders wird auf das Eiweiß Beta-Amyloid fokussiert. Dessen Ablagerung im Gehirn von Patienten mit Alzheimer-Demenz soll zu Einschränkungen der Hirnfunktionen beitragen. Daher zielen diese Therapiewege darauf ab, Beta-Amyloid nicht entstehen zu lassen und/oder abzubauen.

Es sind zwei Enzyme bekannt, die an der Entstehung des Beta-Amyloids mitwirken: Beta(β)- und Gamma(γ)-Sekretase. Eines der großen Probleme stellt dabei die Schwierigkeit dar, Medikamente herzustellen, die ausschließlich auf diese Enzyme wirken ohne dadurch andere Stoffwechselforgänge im Körper zu stören.

Ein direkter Weg, die bereits vorhandenen Amyloidablagerungen abzubauen, ist der Einsatz von Antikörpern gegen Beta-Amyloid. Diese Antikörper werden intravenös verabreicht und zeigten im Tierexperiment Wirksamkeit. Sie bauen Beta-Amyloid ab und führen zu einer Verbesserung der geistigen Leistung dieser Tiere. Solche Therapiestudien sind am Menschen in klinischer Erprobung. Der Ansatz entspricht einer passiven Immunisierung, das heißt der

Körper wird nicht selbst zur Bildung von Antikörpern angeregt. Es werden monoklonale Antikörper i.v. verabreicht.

Die aktive Impfung, bei der Bestandteile des Beta-Amyloid verabreicht werden, wird ebenfalls in klinischen Studien durchgeführt. Im Gegensatz zur passiven Impfung wird dabei das menschliche Immunsystem angeregt, selbst Antikörper gegen Beta-Amyloid zu bilden. Ein Teil der geimpften Patienten mit Alzheimer-Demenz wies weniger Amyloid-Ablagerungen im Gehirn auf. Die Alzheimer-Impfung gilt derzeit als viel versprechend. ◀◀

*) **Univ. Prof. Dr. Peter Dal-Bianco**,
Universitätsklinik für Neurologie/AKH Wien,
Währinger Gürtel 18-20, 1090 Wien;
Tel.: 01/40 400/3124;
E-Mail: peter.dal-bianco@meduniwien.ac.at

Herausgeber:
Österreichische Gesellschaft für Neurologie

Lecture Board:
Univ. Prof. Dr. Reinhold Schmidt,
Universitätsklinik für Neurologie/
Medizinische Universität Graz
Univ. Prof. Dr. Thomas Benke,
Universitätsklinik für Neurologie/
Medizinische Universität Innsbruck
Univ. Prof. Dr. Josef Marksteiner,
Landeskrankenhaus Rankweil/Psychiatrie 1

