

Therapie neurodegenerativer Demenzen

Was gibt es Neues?

- Eine dauerhafte verzögernde Wirkung auf die Konversion von einem „ mild cognitive impairment “ (MCI) zur Demenz konnte bislang für keinen der 3 Acetylcholinesterase-Hemmer demonstriert werden (↓).
- Acetylcholinesterase-Hemmer sind auch bei schwerer Demenz wirksam (↑), aber gegenwärtig in Europa dafür nicht zugelassen.
- Es gibt Hinweise darauf, dass die Supplementierung mit Folsäure eine prophylaktische Bedeutung gegen kognitiven Abbau haben könnte (↑).
- Darüber hinaus ist eine Vitaminsubstitution ohne Nachweis von Vitaminmangelzuständen nicht effektiv zur Prophylaxe und Therapie der Demenzen (↓). Im Gegensatz zur Vitamingabe kann generell eine vitaminreiche, ausgewogene Nahrung als Prophylaxe empfohlen werden (C).
- Eine Neuroleptikatherapie sollte zurückhaltend indiziert werden und, wenn unumgänglich, so kurz und niedrigdosiert wie möglich sein (C).
- Vor Behandlungsbeginn von demenzassoziierten Verhaltensstörungen mit Neuroleptika sollten mit Patienten und Angehörigen die potenziellen vaskulären Nebenwirkungen besprochen werden (A).

Die wichtigsten Empfehlungen auf einen Blick

Prophylaxe

- Körperliche Aktivität bei Personen ohne kognitive Einschränkungen kann das Risiko des Auftretens eines demenziellen Syndroms signifikant senken (↑) und ist deshalb zu empfehlen (B).
- Im Gegensatz zu Vitaminergänzungspräparaten, deren Wirkung (mit Ausnahme der Supplementierung von Folsäure) bei Personen ohne Mangelzustände nicht belegt wurde (↓), kann eine vitaminreiche und ausgewogene Ernährung als Prophylaxe empfohlen werden (C).
- Die Konversion von einer MCI zu einer Demenz kann nach gegenwärtigem Stand des Wissens mit keinem der Acetylcholinesterase-Hemmer verhindert werden (↓).
- Hypertonus, Hypercholesterinämie und Übergewicht sind Risikofaktoren für die Alzheimer Krankheit (AD) und die vaskuläre Demenz, die – auch aufgrund gesamtgesundheitlicher Überlegungen – konsequent behandelt werden sollen (C). Da sie wahrscheinlich bereits im mittleren Lebensabschnitt zur Pathophysiologie der demenziellen Erkrankungen beitragen, sollten sie zu jedem Zeitpunkt bestmöglich eingestellt werden (C).
- Es gibt Hinweise dafür, dass sich eine diätetische oder medikamentöse Einstellung des Diabetes mellitus günstig auf die Demenzentwicklung auswirkt (C).
- Übermäßiger Alkoholkonsum ist mit einem erhöhten Demenzrisiko verbunden (↑) und sollte vermieden werden (C). Ein protektiver Effekt auch von kleineren Mengen Alkohol wurde bislang nicht bewiesen.

Pharmakotherapie nichtkognitiver Störungen bei demenziellen Krankheiten nach Zielsymptomen

- Alle Antipsychotika sollten nur eingesetzt werden, wenn die Symptome beträchtlich sind (A).
- Vor der Gabe eines Psychopharmakons muss geprüft werden, ob nicht interkurrente Erkrankungen, Medikamentennebenwirkungen oder andere Ursachen für die psychopathologischen Auffälligkeiten verantwortlich sind (C).
- Abgesehen von Akutsituationen sollen zunächst nichtmedikamentöse, psychosoziale Behandlungsmaßnahmen geprüft werden (C).
- Medikamente mit zentral-anticholinergem Wirkung wie die trizyklischen Antidepressiva, Antihistaminika, Phenothiazine, Levomepromazin, anticholinerge Parkinson-Therapeutika, Spasmolytika, Bronchodilatoren und Benzodiazepine sollen bei AD, Mischdemenz,

Lewy-Körper-Demenz und leichten kognitiven Störung (mild cognitive impairment, MCI) nach Möglichkeit nicht gegeben/abgesetzt werden (C).

- Es gibt Hinweise, aber bislang keinen eindeutigen Beweis, dass nichtkognitive Störungen im Rahmen einer AD, einer Mischdemenz, einer Lewy-Körper-Demenz und einer Demenz bei Morbus Parkinson durch Acetylcholinesterase-Hemmer reduziert werden können (\leftrightarrow). Aufgrund des möglichen Potenzials könnten bei fehlender Akuität der Symptomatik zunächst die Effekte der Acetylcholinesterase-Hemmer abgewartet werden (C).
- Vor Behandlungsbeginn mit Neuroleptika sollten mit dem Patient und dessen Angehörigen die vaskulären Risiken besprochen werden (A).
- Neuroleptika und andere Psychopharmaka dürfen nicht auf Dauer verordnet werden. Die Notwendigkeit ihres fortgesetzten Einsatzes muss regelmäßig überprüft werden (C).
- Unter den Neuroleptika sind Risperidon und Haloperidol zugelassen. Von den weiteren Neuroleptika kommen Melperon, Pipamperon und Quetiapin infrage (C).
- Psychotische Symptome können eine Reduktion einer eventuell bestehenden Parkinson-Medikation notwendig werden lassen (C).
- Bei Lewy-Körper-Demenz und anderen Demenzen mit Parkinson-Syndrom sind bei der Verabreichung von Neuroleptika neben den vaskulären Risiken auch die verstärkte neuroleptische Sensitivität mit z. T. irreversiblen Nebenwirkungen zu berücksichtigen (A). Quetiapin ist in diesem Zusammenhang eine Möglichkeit (C).
- Clozapin ist für produktiv psychotische Symptome bei Parkinson-Krankheit ohne Demenz zugelassen. Zu beachten sind neben den regelmäßigen Blutbildkontrollen die anticholinergen Eigenschaften bei höherer Dosierung, die insbesondere bei der Lewy-Körper-Demenz sehr problematisch sein können (A).
- Wirksame und verträgliche Dosierungen von Psychopharmaka sind bei Demenzpatienten in der Regel niedriger als bei gesunden Erwachsenen (\uparrow).
- Benzodiazepine und Opioidanaloga sollten bei Demenzpatienten nach Möglichkeit vermieden werden (C).
- Als Antidepressiva sind bei Demenzen selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer, kombinierte Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer, MAO-Inhibitoren u. a., nicht aber anticholinerge tri- und tetrazyklische Antidepressiva einsetzbar (C).

Nichtmedikamentöse Therapien

- Die Wirksamkeit kognitiver Trainingsversuche ist bei Demenzen nicht belegt. Soweit Effekte beschrieben sind, können sie auf allgemeine psychosoziale Aktivierung zurückgeführt werden. Leistungsdruck ist kontraproduktiv (C).
- Allgemeine geistige, psychosoziale und körperliche Aktivierung und menschliche Zuwendung, z. B. auch in Form von Musik-, Tanz, und Kunsttherapie, Aromatherapie, oder multisensorische Stimulation insbesondere im Rahmen der Physiotherapie, Ergotherapie oder Logopädie können zur Verbesserung von Verhaltensauffälligkeiten und Befinden beitragen (C).
- Für eine Empfehlung für emotionsorientierte Verfahren wie Reminiszenztherapie oder Validation sind die bisherigen Untersuchungen wissenschaftlich unzureichend (\leftrightarrow).

Adjuvante Maßnahmen und Betreuung von Begleitpersonen

- Einen hohen Stellenwert hat die Prävention bzw. Behandlung von interkurrenten entzündlichen und metabolischen Begleiterkrankungen ($\uparrow\uparrow$).
- Bei mittelschwerer Demenz ist eine Fahrtüchtigkeit nicht mehr gegeben (\uparrow), worüber aufgeklärt werden muss. Bei leichter Demenz sollte vom Autofahren abgeraten bzw. eine medizinisch-psychologische Untersuchung durchgeführt werden (C).
- Patienten sollten bei wahrscheinlicher Diagnose und erhaltener Geschäftsfähigkeit frühzeitig über die Möglichkeiten von Vorsorgeverfügungen und Bevollmächtigungen informiert werden (C).
- Der positive Effekt der Angehörigenberatung und -betreuung auf Agitiertheit, Aggressivität und Gereiztheit bei Demenzpatienten ist belegt (\uparrow). Deshalb sollten Angehörige und Pflegepersonen ü

ber Möglichkeiten der Angehörigenunterstützung informiert werden (C).

Medikamentöse antidementive Therapien

- Acetylcholinesterase-Hemmstoffe sind bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer AD wirksam und zugelassen (↑↑).
- Für jede der heute zugelassenen Substanzen ist eine Wirksamkeit hinsichtlich kognitiver Leistungen, Verhaltensauffälligkeiten, klinischem Globalurteil sowie Verminderung der Belastung pflegender Angehöriger belegt (↑↑).
- Es besteht keine eindeutige Evidenz für Überlegenheit eines Acetylcholinesterase-Hemmers gegenüber anderen (↑).
- Für Rivastigmin wurde ein dosisabhängiger Effekt beschrieben (↑).
- Nebenwirkungen sind u. a. abhängig von der Geschwindigkeit der Aufdosierung und pharmakokinetischen Besonderheiten der Einzelsubstanzen (↑).
- Für fortgeschrittene Stadien der Erkrankung wurde zwar in klinischen Studien ein Nutzen einer Cholinesterase-Hemmung (Donepezil) nachgewiesen (↑), allerdings besteht hierfür in Europa keine Zulassung.
- Der Glutamat-Modulator Memantin ist im mittleren und schweren Stadium der AD wirksam (↑↑) und hierfür zugelassen.
- Eine Therapieevaluation der Antidementiva ist beim individuellen Patienten auch durch standardisierte kognitive oder nichtkognitive Skalen nur begrenzt oder nicht möglich und kann ggf. nur aus anamnestischen oder fremdanamnestischen Angaben abgeleitet werden (↔).
- Ein Wechsel des Präparats kann bei unbefriedigender Wirkung im Einzelfall erfolgreich sein (C).
- Evidenz zu der Frage, wann Acetylcholinesterase-Hemmstoffe abgesetzt werden sollen, gibt es nicht. Pragmatischerweise ist in Absprache mit Patient und Betreuer ein Absetzversuch empfehlenswert, wenn aus klinischer Warte Zweifel an einem günstigen Verhältnis zwischen Nutzen und Nebenwirkungen auftreten (C).
- Für den Wert einer Kombination von Acetylcholinesterase-Hemmern mit antiglutamaterger Therapie spricht eine prospektive Studie. Für eine diesbezügliche allgemeine Empfehlung muss der Ausgang weiterer laufender Studien abgewartet werden (C).

Sonstige medikamentöse Therapien bei AD

- Für „ Nootropika“ wie Piracetam, Nicergolin, Hydergin oder Nimodipin gibt es in der Therapie der AD bislang keine ausreichende Evidenz (↔).
- Der Effekt von Vitamin E ist weiterhin unklar (↔), weshalb angesichts des potenziell erhöhten kardiovaskulären Risikos bei Dosierungen > 400 I. E. hierfür keine Empfehlung gegeben werden kann (B).
- Vitamin E schützt auch nicht vor der Konversion einer MCI zur AD (↓).
- Die Anwendung von Selegilin ist nicht effektiv (↓).
- Studien zur Behandlung mit Ginkgo-Präparaten zeigen widersprüchliche Ergebnisse bei unterschiedlich bewerteter Studienqualität (↔), so dass eine generelle Empfehlung nicht gegeben werden kann (C).
- Antiinflammatorische Substanzen (NSAID, Steroide), Statine oder die Substitution mit Östrogenen können zum jetzigen Zeitpunkt weder zur Prophylaxe bei Gesunden noch bei Patienten, die bereits an der AD erkrankt sind, empfohlen werden (C). Weitere Studien sind nötig.

Antidementive Therapien der frontotemporalen Demenz und der Lewy-Körper-Demenz

- Eine Rationale für den Einsatz von Antidementiva bei der frontotemporalen Demenz gibt es nicht (C).
- Demnach sind bei der frontotemporalen Demenz nur symptomatische Therapien in Form von Neuroleptika (Impulsdämpfung) und evtl. Antidepressiva (Antriebssteigerung) verfügbar (C).
- Bei der Lewy-Körper-Demenz sind Acetylcholinesterase-Hemmstoffe effektiv (↑), obwohl hierfür (im Gegensatz zur Demenz bei Parkinson-Krankheit) noch keine Zulassung vorliegt.

Anwendungsbereich

Hier adressierte neurodegenerative Demenzen sind die AD, die frontotemporalen Demenzen und die Demenz vom Lewy-Körper-Typ. Aussagen zur Behandlung der Demenz bei Morbus Parkinson und vaskulären Demenzen finden sich in gesonderten Leitlinien.

Die Leitlinie stellt eine Fortentwicklung der Leitlinie der DGN 2005 dar und berücksichtigt die Leitlinie der DGPPN. Adressaten sind vor allem Ärzte und Psychologen.

Definition des therapeutischen Problems

Demenzen sind altersabhängige Erkrankungen: Während in den westlichen Industrienationen nur wenige Menschen vor dem 65. Lebensjahr an einer Demenz erkranken, erhöht sich die Prävalenz auf 2% bei den 65– 69-Jährigen, auf 10– 17% bei den 80– 84-Jährigen und auf über 30% bei den 90-Jährigen (Hofman et al. 1991, Ott et al. 1995, Ritchie u. Kildea 1995, Lobo et al. 2000, Riedel-Heller et al. 2001). Etwa zwei Drittel der Demenzen entfallen auf die AD, gefolgt von vaskulären Demenzen, die 15– 20% der Fälle ausmachen, und einer Restgruppe zahlreicher sonstiger Ursachen mit jeweils geringerem Einzelvorkommen (Canadian Study of Health and Aging Working Group 1994).

Bickel (2000) schätzt die Zahl der dementen Personen in Deutschland auf 1,0– 1,2 Millionen und rechnet mit jährlich 200000 Neuerkrankungen (AD: 120000 Neuerkrankungen). Blieben die altersspezifischen Prävalenzzahlen und die bisherige Bevölkerungsentwicklung in den nächsten Jahren unverändert, würde die Krankenzahl noch vor 2050 die Marke von 2 Millionen überschreiten (Bickel 2001). Somit zählen Demenzen zu den häufigsten Erkrankungen des Alters. Neben dem damit verbundenen erheblichen individuellen Leid stellen sie auch eine zunehmend in der Öffentlichkeit wahrgenommene gesundheitsökonomische Problematik dar. Die direkten Gesamtkosten werden in Deutschland auf mindestens 6,5 Milliarden Euro pro Jahr geschätzt (Stat. Bundesamt 2002), wobei die Kosten für Pflege anteilmäßig eine überragende Rolle spielen (Bickel 2001).

Zurzeit gibt es noch keine kausalen Therapien. Die gegenwärtig verfügbaren antidementiven Strategien wirken symptomatisch und sind von moderater Effektivität, dennoch stellen sie einen wichtigen Schritt in die richtige Richtung in der Demenzbehandlung dar. Zukünftige kausale Strategien zur Behandlung der AD richten sich wahrscheinlich hauptsächlich gegen die Synthese und Aggregation von Amyloid-Peptid und deren ungünstigen zellulären Folgen. Da bei den neurodegenerativen Demenzen von einer präklinischen Vorlaufzeit der pathophysiologischen Ereignisse von Jahrzehnten ausgegangen werden muss, werden in Zukunft vor allem Interventionen zum Zeitpunkt der Erstmanifestation oder noch früher von Bedeutung sein. Voraussetzung hierfür sind Verbesserungen der diagnostischen Möglichkeiten.

Allgemeine Aspekte der Demenzbehandlung

Prophylaktische Maßnahmen bei gesunden und bei Personen mit MCI

- Eine Reihe von epidemiologischen Studien legen nahe, dass eine hohe Schulbildung mit einem reduzierten Demenzrisiko einhergeht (Teri et al. 2003, Caarmano-Isorna et al. 2006). Dieser Befund kann jedoch auch durch ein mit höherer Ausbildung assoziiertes Gesundheitsverhalten (Ernährung, Nikotin- und Alkoholkonsum etc.) oder eine höhere kognitive Reservekapazität erklärt werden.
- Es gibt zahlreiche retrospektive, prospektive (Wang et al. 2002, Larson et al. 2006, Wang et al. 2006) und randomisierte (Teri et al. 2003) Studien und Metaanalysen (Heyn et al. 2004), die bei körperlich Aktiven auf ein reduziertes Demenzrisiko hinweisen. Die notwendige Intensität und Dauer sind jedoch unklar (Lautenschlager u. Almeida 2006).
- Es ist selbstverständlich, aber dennoch alltagsrelevant, zu berücksichtigen, dass in jedem Lebensalter Maßnahmen zur Vermeidung von Schädel-Hirn-Traumata (Sicherheitsgurte,

- Fahrradhelme etc.) das Demenzrisiko reduzieren.
- In epidemiologischen Studien finden sich Hinweise dafür, dass der Verzehr von Fisch und vitaminreichen Lebensmitteln risikoreduzierend sein könnte. Belastbare Daten liegen jedoch nicht vor. Die Bedeutung einer Omega-3-Fettsäuren-reichen Diät bedarf weiterer Evaluation. Für Vitaminergänzungspräparate liegen mit Ausnahme einer Supplementierung mit Folsäure keine positiven Studiendaten vor. Bezüglich der Folsäuregabe zeigte eine plazebokontrollierte Studie an 50– 70-jährigen, dass die Supplementierung von 800 µg Folsäure/Tag nach 3 Jahren zu besseren Kognitions- und Gedächtniswerten führte (Durga et al. 2007). Im Gegensatz zu einer Vitaminsupplementierung kann aber eine vitaminreiche Nahrung (z. B. im Sinne der mediterranen Diät) empfohlen werden (Scarmeas et al. 2006).
 - Da bei klinisch diagnostizierbarer AD der Synapsen- und vermutlich auch Neuronenverlust bereits weit fortgeschritten ist, sollte aus theoretischen Überlegungen so früh wie möglich, z. B. im Stadium der MCI, therapiert werden. Allerdings wurden bislang für dieses Stadium weder symptomatisch noch kausal wirksame Medikamente identifiziert. Insbesondere konnte für keinen der 3 Acetylcholinesterase-Hemmer eine verzögernde Wirkung auf die Konversion von einer MCI zur Demenz gezeigt werden (z. B. Feldman et al. 2007). Auch verhinderte im Vergleich mit Plazebo eine Therapie mit Vitamin E, kombiniert mit Donepezil über 3 Jahre, mit Rivastigmin über 4 Jahre oder mit Galantamin über 2 Jahre die Konversion von MCI zu AD nicht (Petersen et al. 2005).
 - Die möglichst frühzeitige Einstellung kardiovaskulärer Risikofaktoren wie Hypertonie, Hyperlipidämie und Übergewicht reduziert das Demenzrisiko (sowohl für die vaskulären Demenzformen als auch für die AD) (Bergmann u. Sano 2006). Es gibt Hinweise dafür, dass eine diätetische oder medikamentöse Einstellung des Diabetes sich günstig auf die Demenzentwicklung auswirkt (Kivipelto et al. 2005). Die vaskulären Risikofaktoren sollten bereits im mittleren Lebensabschnitt konsequent behandelt werden, da sie wahrscheinlich bereits dann ihre schädliche Wirkung entfalten (Luchsinger et al. 2005). Rauchen sollte angesichts der häufigen zerebrovaskulären Komorbidität und der weiteren gesundheitsschädlichen Folgen vermieden werden (Almeida et al. 2002).
 - Eine Hyperhomocysteinämie wird als Risikofaktor insbesondere für die Entwicklung einer AD diskutiert (Seshadri et al. 2002). Ob die Reduktion der Homocysteinkonzentrationen durch eine Therapie mit Folsäure, Vitamin B₆ und B₁₂ auch zu einer Verminderung des Demenzrisikos führt, wird in prospektiven Therapiestudien untersucht.
 - Übermäßiger Alkoholkonsum ist mit einem höheren Demenzrisiko verbunden. Ein protektiver Effekt eines moderaten Alkoholkonsums wurde bislang in keiner randomisierten Studie gezeigt, sondern nur in epidemiologischen Studien nahegelegt, in denen aber auch andere potenziell günstige Faktoren (z. B. mediterrane Diät) eine Rolle gespielt haben könnten. Unabhängig von den widersprüchlichen Daten zu seiner Wirkung sollte der Alkoholkonsum angesichts der Gefahr des Missbrauchs und der Abhängigkeit nicht als Prophylaxe empfohlen werden.
 - Eine depressive Episode ist mit einem erhöhten Risiko für AD verbunden (Owmy et al. 2006).
 - Genetische Risikofaktoren (z. B. ApoE4-Allel) spielen für Therapieentscheidungen gegenwärtig keine Rolle.

Pharmakotherapie nichtkognitiver Störungen der Demenz nach Zielsymptomen

Allgemeine Hinweise

- Vor der Gabe eines Psychopharmakons bei nichtkognitiven psychiatrischen Symptomen und Verhaltensstörungen sollte nach anderen potenziellen Ursachen gesucht werden wie z. B. Schmerzen, interkurrente Erkrankungen (z. B. Blutdruck-, Blutzuckerentgleisung, Infekte, Delir), ungeeignete Medikamente (z. B. Benzodiazepine, anticholinerge Wirkstoffe, kumulierte sedierende Wirkstoffe) oder psychosoziale Faktoren.
- Vor oder parallel zum Verabreichen von Psychopharmaka sollen nichtmedikamentöse, psychosoziale Behandlungsmaßnahmen geprüft werden. Zum Beispiel kann nächtliche Unruhe

Angst und Desorientiertheit widerspiegeln. Maßnahmen, die den Nachtschlaf und die Orientierung verbessern, können die Notwendigkeit zur Gabe sedierender Psychopharmaka reduzieren (Aktivität, Verzicht auf Mittagsschlaf, Nachtlicht).

- Bei fehlender Akuität der Symptome könnte bei psychotischen Symptomen der AD zunächst der Effekt eines Acetylcholinesterase-Hemmers geprüft werden.
- Die Therapie muss auf die Grunderkrankung abgestimmt sein. Wirkungen und Nebenwirkungen sind bei unterschiedlichen Demenzformen verschieden.
- Psychopharmaka dürfen nicht auf Dauer verabreicht werden. Indikation, Auswahl und Dosierung müssen regelmäßig überprüft werden.
- Ein Dosisreduktions- oder Absetzversuch ist nach Stabilisierung einer Akutsituation oder bei Voranschreiten der Demenzerkrankung sinnvoll.
- Ungeeignete oder überdosierte Psychopharmaka können Verwirrheitszustände, Stürze, Verschlechterung von Kognition und Allgemeinzustand hervorrufen.
- Wirksame und verträgliche Dosierungen von Psychopharmaka sind bei Demenzpatienten in der Regel niedriger als bei Gesunden. Halbwertszeit und Kumulationsrisiko sind erhöht.
- Eine verschreibungsgemäße Einnahme ist in der Regel nur möglich, wenn jede Einzeldosis von Angehörigen oder Pflegediensten überwacht wird.
- Zentrale anticholinerge Nebenwirkungen bestehen bei zahlreichen Medikamentengruppen und stellen daher eine relative Kontraindikation dar: trizyklische Antidepressiva, viele hoch- und niederpotente Neuroleptika einschließlich Clozapin, Sedativa, Anti-Tremor-Mittel, Antihistaminika, Medikamente zur Reduktion des Harndrangs (außer Trospiumchlorid), internistische Präparate (Spasmolytika, Cimetidin, Ranitidin, Digoxin, Nifedipin, Furosemid, Theophyllin, Ipratropiumbromid, Morphin und andere). Diese Medikamente sollen bei AD, Mischdemenz, Lewy-Körper-Demenz und MCI nicht oder nur nach sorgfältiger Abwägung gegeben werden.
- Benzodiazepine sollten bei Demenzpatienten vermieden werden. Diese Substanzen können u. a. ein Delir, eine Verschlechterung der Kognition und erhöhte Sturzgefahr hervorrufen und sollten nie langfristig oder als Hypnotikum gegeben werden.
- Neuroleptika sollten nur in Situationen eingesetzt werden, zu denen es keine Alternativen gibt. Neuroleptika sollten zurückhaltend und zeitlich begrenzt zum Einsatz kommen; die Indikation sollte kontinuierlich überprüft werden. Abgesehen von Notsituationen sollte hinsichtlich potenzieller vaskulärer Nebenwirkungen der Neuroleptika vor Therapiebeginn aufgeklärt werden, auf die prospektive Studien hinweisen (Ballard u. Waite 2006).
- Opioidanalgetika können allein oder in Kombination mit anderen sedierenden Medikamenten Verwirrheitszustände begünstigen.

Wahnsymptomatik, Erregung und Aggressivität

Infrage kommen in erster Linie hochpotente und niedripotente Neuroleptika. Zugelassen sind in diesem Zusammenhang Haloperidol (in Deutschland) und Risperidon (in Deutschland, Schweiz und Österreich). Beide sind nicht oder kaum anticholinerg wirksam, können jedoch ein hypokinetisch-rigides Syndrom mit Sturzgefahr bewirken (Haloperidol > Risperidon). Von den weiteren Neuroleptika kommen Melperon, Pipamperon, Quetiapin und eventuell Amisulprid infrage, die eine geringe anticholinerge Wirkung (insbesondere Melperon) haben, jedoch eine orthostatische Hypotonie mit Sturzgefahr (Pipamperon, Quetiapin) begünstigen und sedierend (Pipamperon, Quetiapin) wirken können. Melperon kann auch bei Epilepsie gegeben werden. Viele trizyklische Neuroleptika und verwandte Stoffe wirken anticholinerg und sollten nicht gegeben werden.

Bei Lewy-Körper-Demenz und anderen Demenzen mit Parkinson-Syndrom sollten Neuroleptika vermieden werden, da bei typischen, aber auch atypischen Neuroleptika eine verstärkte neuroleptische Sensitivität beobachtet wird (McKeith u. Cummings 2005). Quetiapin stellt bei dieser Indikation eine therapeutische Möglichkeit dar, worauf kleine Doppelblind- und offene Studien hinweisen. Clozapin ist für diese Symptome bei der Parkinson-Krankheit ohne Demenz zugelassen und bei produktiven Symptomen bei einer Lewy-Körper-Demenz möglicherweise einsetzbar. Clozapin bedarf der regelmäßigen Blutbildkontrolle und ist insbesondere in höherer Dosierung auch

anticholinerg wirksam, was seinen Einsatz insbesondere bei Lewy-Körper-Demenz beschränkt.

Angstsymptomatik

Benzodiazepine sollten vermieden werden (siehe allgemeine Hinweise). Unter Berücksichtigung o. g. Einschränkungen und bei schwacher Evidenzlage können, abhängig vom Einzelfall, (atypische) Neuroleptika in geringer Dosierung sowie Antidepressiva mit sedierender und schlafanstoßender Wirkung (Mirtazapin, Trazodon) bei Agitation und psychotischen Phänomenen zum Einsatz kommen. In Einzelfällen können Carbamazepin oder Clomethiazol erfolgreich sein.

Depression

Grundsätzlich geeignet sind selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer und kombinierte Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer sowie reversible MAO-Inhibitoren. SSRI können bei Behandlungsbeginn zu vermehrter Unruhe und eventuell Ängstlichkeit führen. Bei SSRI kann es zu einer kritischen Hyponatriämie kommen, vor allem in Kombination mit Diuretika, weshalb auch noch nach Monaten Laborkontrollen notwendig sind. Mirtazapin und SSRI können eine Restless-legs-Symptomatik verstärken. Bei Überdosierung von SSRI kann ein serotonerges Syndrom mit Fieber, Muskelzuckungen und Krampfanfällen auftreten. Der eher schwach wirksame reversible MAO-Inhibitor Moclobemid hat keine anticholinergen Nebenwirkungen und ist meist gut verträglich. Auch für die Wirkung von rein noradrenergen Substanzen gibt es Hinweise. Ungeeignet sind anticholinerge tri- und tetrazyklische Antidepressiva.

Schlafstörung

Schlafstörungen sind bei Patienten mit Demenz häufig. Neben der Insomnie kommt ein gestörter Schlafzyklus (frühes zu Bett gehen mit frühmorgentlichem Erwachen) vor. Primär sind alle Mittel zur Verbesserung der Schlafhygiene (Koffeinkonsum, Lichtexposition, körperliche Aktivität etc.) einer medikamentösen Therapie vorzuziehen. Letztere hilft oft nur bei Insomnie, nicht aber bei Schlafzyklusstörungen. Unter bestimmten Umständen, nicht aber als Dauermedikation, sind moderne Hypnotika (z. B. Zopiclon, Zolpidem) geeignet sowie auch sedierende Antidepressiva wie Mirtazapin oder Trazodon und eventuell sedierende Neuroleptika wie Melperon.

Nichtmedikamentöse Therapien bei Demenzen

Mäßiggradige positive Effekte auf die kognitiven Leistungen durch kognitives Training alleine oder in Kombination mit einem Antidementivum wurden im beschränkten Maße bei Patienten mit leichter Demenz gezeigt. Zumeist wurden jedoch nur aktuell im Training gelernte Inhalte besser wiedergegeben. Durch unrealistisch hohe Erwartungen von Angehörigen können überforderte Demenzkranke aber auch in erheblichem Maße zu Verzweigungsreaktionen gebracht werden. Leistungsdruck ist kontraproduktiv. „Trainingsversuche“ sollten bei Demenzerkrankungen deshalb eher unter dem Aspekt der allgemeinen psychosozialen Aktivierung als unter dem Aspekt des Lernerfolges betrachtet werden.

Für Empfehlung hinsichtlich emotionsorientierter Verfahren wie Reminiszenztherapie oder Validation sind die bisherigen Untersuchungen unzureichend (siehe auch NICE Leitlinie Demenz, 2006, <http://www.nice.org.uk/CG042>).

Allgemeine geistige, psychosoziale und körperliche Aktivierung und menschliche Zuwendung, z. B. in Form von Ergo-, Musik-, Tanz-, und Kunst-, Aroma-Therapie, oder multisensorische Stimulation („Snoezelen“) sind auch bei schwerer Dementen einsetzbar und können zur Verbesserung von Verhaltensauffälligkeiten und Befinden beitragen. Diese können über Physiotherapie, Ergotherapie oder Logopädie ärztlich verordnet werden.

Adjuvante Maßnahmen und Betreuung der Begleitperson

In der Behandlung demenzieller Krankheiten ist die Prävention bzw. die Behandlung von interkurrenten Begleiterkrankungen von großer Bedeutung. Hierzu gehören insbesondere entzü

ndliche (z. B. Pneumonie, Zystitis, Dekubitusulzera), metabolische (z. B. Dehydratation, Hypoglykämie) oder zerebrovaskuläre Erkrankungen (Esiri et al. 1999).

Die Behandlung von Demenzerkrankungen beinhaltet immer auch eine Anleitung und Beratung von pflegenden Angehörigen hinsichtlich therapeutischer und sozialer Möglichkeiten für die erkrankten Familienmitglieder. Gleichzeitig schließt dies aber auch die Betreuung der Pflegenden selbst ein. Zur Bedeutung der Angehörigenberatung und -betreuung liegen randomisierte Studien vor, die einen positiven Effekt auf Agitiertheit, Aggressivität und Gereiztheit bei Demenzpatienten belegen. Ebenso weisen diese Studien auf eine reduzierte Angehörigenbelastung und eine verzögerte Pflegeheimweisung hin (Mittelman et al. 2006). Maßnahmen wie Schulungsprogramme, Angehörigengruppen, die Inanspruchnahme entlastender Dienste wie Tagespflege oder Betreuungsgruppen, Wohnraumanpassung und technische Hilfen können einen Beitrag zur Verzögerung der Heimeinweisung leisten. Die Angehörigenberatung ist ein essenzieller Therapiebaustein. Betroffene, Angehörige, Pflegepersonen sollten über Möglichkeiten der Unterstützung, wie z. B. durch die Deutsche Alzheimer Gesellschaft e. V. Selbsthilfe Demenz (Tel.: 01803/171017; www.deutsche-alzheimer.de) bzw. deren örtliche Vertretungen informiert werden.

Das Führen von Fahrzeugen ist abhängig von der Aufmerksamkeitskapazität sowie von visuell-räumlichen und exekutiven Funktionen. Bei leichter Demenz sollte die Fahrtauglichkeit mittels einer medizinisch-psychologischen Untersuchung überprüft werden. Spätestens ab der mittelschweren Demenz ist eine Fahrtüchtigkeit nicht mehr gegeben, es darf nicht mehr gefahren werden (Breen et al. 2007). Eine entsprechende Aufklärung von Patienten und Angehörigen muss dokumentiert werden. Patienten sollten bei erhaltener Geschäftsfähigkeit über die Möglichkeiten von Vorsorgeverfügungen und Bevollmächtigungen informiert werden. In fortgeschrittenen Stadien der Erkrankung ist meist eine gesetzliche Betreuung erforderlich, wenn nicht im Vorfeld Vollmachten erteilt wurden.

Demenz vom Alzheimer-Typ

Acetylcholinesterase-Hemmstoffe

Wirkprinzip:

Seit vielen Jahrzehnten ist das cholinerge Defizit bei der AD bekannt. Hemmstoffe der Cholinesterase sollen an den Synapsen und im Interzellulärraum das lokale cholinerge Defizit verringern.

Wirksamkeit und Zulassung:

Cholinesterase-Hemmstoffe sind bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer AD zugelassen (Doody et al. 2001). Obwohl die Effekte insgesamt moderat sind, liegt für jede der heute zur Verfügung stehenden Substanzen eine ausreichende Evidenz vor (Birks et al. 2000, Birks et al. 2003, Loy u. Schneider 2004). Die Wirksamkeit bezieht sich auf kognitive Leistungen, Verhaltensauffälligkeiten, klinisches Globalurteil sowie die Belastung pflegender Angehöriger. Es wird diskutiert, dass eine sonst in diesen Stadien der AD häufig erforderliche adjuvante Medikation mit Neuroleptika, Antidepressiva und Anxiolytika eingespart werden könnte (Doody et al. 2001).

Eine verzögernde Wirkung auf die Konversion von einer MCI zur Demenz konnte für keinen der 3 Acetylcholinesterase-Hemmer demonstriert werden (Petersen et al. 2005, Feldman et al. 2007). Für fortgeschrittene Stadien der Erkrankung wurde zwar in klinischen Studien ein Nutzen einer cholinergen Substitution nachgewiesen (Feldman et al. 2001, Winblad et al. 2006), allerdings besteht hierfür in Europa wegen kontrovers eingeschätzter klinischer Relevanz noch keine Zulassung.

Nebenwirkungen:

Die Nebenwirkungen sind u. a. abhängig von der Geschwindigkeit der Aufdosierung und können bei

sehr langsamem Aufdosieren in aller Regel für sämtliche Substanzen gut kontrolliert werden. Die häufigsten Nebenwirkungen für alle Substanzen sind Übelkeit, Erbrechen und Durchfall, teils auch Benommenheit, Kopfschmerz, Gewichtsverlust und Muskelkrämpfe. Die Nebenwirkungen sind in der Regel transient und sollten nicht vorschnell zu einem Absetzen der Medikamente führen.

Vergleich der Acetylcholinesterase-Inhibitoren

Kontrollierte Head-to-head-Studien an großen Patientenzahlen liegen nicht vor. Hinsichtlich Veränderungen in kognitiven Skalen, insbesondere ADAScog, zeigt keine der Substanzen gegenüber einer anderen eine eindeutig überlegene Wirkung (Scarpini et al. 2001).

Die Auswahl richtet sich auch nach den möglichen Nebenwirkungen und den pharmakodynamischen/pharmakokinetischen Eigenschaften der Medikamente. Im Einzelfall können die Möglichkeit zur Einmalgabe (Donepezil, Galantamin), die Zubereitung als Lösung (Galantamin, Rivastigmin), Pflaster (Rivastigmin) oder die Kosten von Bedeutung sein.

Antiglutamaterge Therapie

Der Glutamat-Modulator Memantin ist zur Behandlung der AD zugelassen. Zur Wirkung von Memantin bei anderen degenerativen Demenzen liegen keine ausreichenden Daten vor.

Wirkprinzip:

Die Mehrzahl der exzitatorischen Neurone der Hirnrinde ist glutamaterg. Glutamat und Glycin führen mittels des NMDA-Rezeptors zur Öffnung von Kalziumkanälen. Bei Erkrankung von Nervenzellen kann es zu einem erhöhten Kalziumeinstrom und zur Schädigung von Nervenzellen kommen (Exzitotoxizität). Memantin bindet an den NMDA-Kanal nicht in Ruhe, sondern erst nach Aktivierung und ermöglicht so, dass kleine, physiologische Mengen Glutamat zwar noch die normale Aktion induzieren können, aber hohe Konzentrationen nicht mehr zu einer als ungünstig aufgefassten Überaktivierung führen. Memantin ist lang wirksam, wird renal ausgeschieden und beeinflusst das Cytochrom-P-450-System nicht.

Wirksamkeit und Zulassung:

Memantin ist für die AD im mittleren und schweren Stadium zugelassen. Grundlage waren zwei Studien, in denen sich signifikante Effekte auf der „ Severe Impairment Battery“ -Skala des geistigen Leistungsvermögens, der ADCS-Skala der Alltagsbewältigung sowie der CIBIC-plus-Skala des ärztlichen Gesamteindrucks fanden (Winblad u. Poritis 1999, Reisberg et al. 2003). Memantin scheint zudem eine geringe positive Wirkung auf Störungen des Erlebens und Verhaltens auszuüben (National Institute for Health and Clinical Excellence). Die Wirksamkeit im mittleren bis schweren Stadium wurde in späteren Studien bestätigt. In einer amerikanischen Studie zeigte Memantin im leichten bis mittleren Stadium der AD positive Ergebnisse (Peskind et al. 2006), während sich diese jedoch nicht in einer weiteren, europäischen Studie reproduzieren ließen, weshalb eine Zulassung für das leichte Stadium nicht erteilt wurde. Auch für eine Anwendung bei Patienten mit MCI vom amnestischen Typ existiert zurzeit keine Grundlage. Die Wirksamkeit von Memantin bei Lewy-Körper-Demenz (Ridha et al. 2005) ist noch unklar, es gibt erste Hinweise für eine eher ungünstige Wirkung bei dieser Erkrankung.

Direkte Vergleichsstudien von Memantin und Acetylcholinesterase-Hemmern liegen nicht vor. Zur Langzeitwirkung und eventuellen Progressionsverzögerung gibt es ebenfalls keine Daten.

Nebenwirkungen:

Memantin ist insgesamt gut verträglich. Eher seltene Nebenwirkungen sind Verwirrtheit, Schwindel, Kopfschmerzen und Obstipation. Bei Niereninsuffizienz muss die Dosis reduziert werden. Regelmäßige Laborkontrollen sind nicht notwendig.

Therapieevaluation, Umsetzen, Absetzen und Kombinationsbehandlung

Prädiktive Kriterien für das Ansprechen des einzelnen Patienten auf die unterschiedlichen Antidementativa sind bislang nicht bekannt. Es gibt allerdings Hinweise dafür, dass bei anamnestischen Angaben, die auf ein Therapieversagen hinweisen, ein Wechsel des Präparats erfolgreich sein kann (Emre 2002, Gauthier et al, 2003).

Evidenz zu der Frage, wann Acetylcholinesterase-Hemmstoffe abgesetzt werden sollen, gibt es ebenfalls nicht. Therapieunterbrechungen sollten nach Möglichkeit vermieden werden. Eine Therapieevaluation der Antidementiva ist im Einzelfall mit den kognitiven oder nichtkognitiven Skalen nur begrenzt oder nicht möglich. Gründe hierfür sind u. a. die geringe Reliabilität der gängigen Testverfahren oder die ungenügende Vorhersagbarkeit der individuellen Verläufe. Zudem ist die Zunahme der Demenzsymptomatik Bestandteil der Erkrankung auch unter Therapie, so dass eine Besserung oder Stabilität der Zielparameter nur vorübergehend erwartet werden kann. Studien zur Wertigkeit des Überschreitens von bestimmten Korridoren von Testergebnissen als Anhaltspunkt für Therapieentscheidungen fehlen. Pragmatischerweise ist – nach Abstimmung mit Betroffenen und Angehörigen – ein Absetzversuch empfehlenswert, wenn aus klinischer Warte deutliche Zweifel an einem günstigen Verhältnis aus Nutzen zu Nebenwirkungen auftreten; z. B. erhebliche Nebenwirkungen, sehr rasche Verschlechterung von Kognition, ADL, Gesamteindruck in Verlaufsuntersuchungen oder unerwünschte Vigilanzsteigerung (z. B. mit Antriebssteigerung mit erheblicher Unruhe).

Eine Zulassung für die Kombination von Acetylcholinesterase-Hemmern mit Memantin besteht in Deutschland zurzeit nicht, ist aber auch nicht erforderlich. In einer Studie fand sich eine Add-on-Wirksamkeit von Memantin bei Donepezil-vorbehandelten Patienten (Tariot et al. 2004). Die Verträglichkeit war gut; in einzelnen Fällen trat Verwirrtheit auf. Eine andere Studie zur Add-on-Therapie erbrachte keine signifikanten Effekte (leichtes bis mittleres Stadium, Vorbehandlung mit unterschiedlichen Acetylcholinesterase-Hemmern). Weitere Studien zur Kombinationen dieser Substanzen werden derzeit durchgeführt (Riepe et al. 2006), weshalb gegenwärtig eine generelle Empfehlung noch nicht ausgesprochen werden kann.

Antioxidanzien und Substanzen mit unklarem oder breitem Wirkmechanismus

Antioxidanzien

Trotz einer positiven randomisierten, plazebokontrollierten Studie mit 2000 U Vitamin E pro Tag (Sano et al. 1997) ist die Gabe von Vitamin E keine etablierte Behandlung der AD. Die Studie ist umstritten, da die Untersuchungsgruppen sich zu Beginn der Studie hinsichtlich ihres Schweregrades unterschieden und bei den mit Vitamin E behandelten Patienten vermehrt Stürze auftraten. In Metaanalysen haben sich zudem die zunächst berichteten positiven Effekte nicht bestätigt (Tabet et al. 2000). Da in Metaanalysen bei Patienten, die chronisch wegen unterschiedlichen Erkrankungen mit über 400 IU Vitamin E pro Tag behandelt wurden, die Mortalität erhöht war (Miller et al. 2005), kann eine Empfehlung für die Einnahme von Vitamin E nicht gegeben werden. Therapiestudien mit anderen Antioxidanzien (z. B. Idebenon, Liponsäure, Selegilin) waren bislang negativ.

Substanzen mit unklarem oder breitem Wirkmechanismus

Zur Wirksamkeit von Piracetam, Nicergolin, Hydergin oder Nimodipin liegen für Kollektive dementer Patienten ohne differenzialdiagnostische Zuordnung zwar positive Ergebnisse vor, eine Übertragung auf spezifische Erkrankungen wie die AD ist jedoch nicht möglich. Evidenz und/oder Studienqualität zum Wirknachweis dieser Substanzen sind unzureichend, weshalb sie – bis zum Vorliegen kontrollierter Studien mit modernem Design – angesichts der vorliegenden Evidenz für andere Medikamente nicht empfohlen werden.

Studien zur Behandlung mit Ginkgo-Präparaten zeigen im Vergleich zu den cholinergen und

antiglutamatergen Standardtherapeutika widersprüchliche Ergebnisse (Le Bars et al. 1997, Birks et al. 2002) bei unterschiedlich bewerteter Studienqualität, so dass eine generelle Empfehlung nicht gegeben werden kann.

Experimentelle „kausale“ Therapieansätze

Prospektive Therapiestudien mit antiinflammatorischen Substanzen (Prednison, Ibuprofen, Diclofenac, Indometacin, Hydroxychloroquin und Rofecoxib) und Substitution mit Östrogenen haben – im Gegensatz zu vielversprechenden epidemiologischen Studien – bislang noch keine positiven Effekte gezeigt. Sie können gegenwärtig weder zur Prävention noch zur Behandlung der neurodegenerativer Demenzen empfohlen werden.

An experimentellen Therapien der AD werden gegenwärtig Inhibitoren der β - und γ -Sekretaseaktivität, Plaque-auflösende Moleküle („beta-sheet breaker“), die Immunisierung gegen Amyloid-Peptid (51–54) oder auch die Behandlung mit Statinen (Jick et al. 2000, Fassbender et al. 2001) erforscht.

Frontotemporale Demenz (FTD) mit Sonderformen (semantische Demenzen, primär progressive Aphasie)

Es gibt keine in klinischen Studien belegte oder zugelassene medikamentöse Therapie zur Beeinflussung der Demenzsymptomatik und deren Verlauf. Störungen des Erlebens und Verhaltens werden symptomorientiert mit nichtmedikamentösen Maßnahmen und mit Neuroleptika behandelt (Kessler et al. 2006, Freedman 2007). Für motorische Unruhe und zwanghafte Verhaltensweisen wurden, zunächst auf der Grundlage von Fallberichten, Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI) empfohlen. Inzwischen liegen kleinere plazebokontrollierte Studien zur Behandlung von Verhaltensstörungen bei FTD vor. Das atypische Antidepressivum Trazodon zeigte in einer nichtkontrollierten Studie bei FTD-Patienten eine Reduktion von Reizbarkeit, Agitiertheit, depressiver Symptomatik und vermehrtem Appetit (Lebert et al. 2004). Als längerfristig einsetzbare „mood stabilizer“ sind im Einzelfall auch Valproat, Carbamazepin oder Lamotrigin zu erwägen.

Paroxetin und andere SSRI erbrachten hingegen uneinheitliche, zum Teil negative Resultate. Der α_2 -Adrenorezeptor-Antagonist Idazoxan erbrachte keine positiven Effekte. Methylphenidat hatte einen marginal positiven Effekt nur auf risikoreiche Verhaltensweisen (Rahman et al. 2006). Für die Behandlung von Apathie und Antriebsstörung bei FTD existieren keine Ansätze. Für Acetylcholinesterase-Hemmer gibt es weder eine ausreichende pathophysiologische Begründung noch Wirksamkeitsbelege. Eine kleine Studie mit Donepezil fand bei 4 von 12 Patienten sogar eine reversible Verschlechterung (Mendez et al. 2007). Für Memantin und konventionelle Nootropika liegen noch keine Daten vor. Allerdings besteht in bis zu 10% der Fälle die Gefahr des Vorliegens einer fehldiagnostizierten AD, so dass in einzelnen Zweifelsfällen ein Behandlungsversuch mit einem Antidementivum gerechtfertigt sein kann.

Durch Mitbeteiligung des Striatums kann bei FTD ein begleitendes hypokinetisch-rigides Syndrom auftreten. In dieser Situation dürfen keine klassischen oder hochpotenten Neuroleptika gegeben werden, auch atypische Neuroleptika sollten nur mit Vorsicht angewendet werden.

Bei Inkontinenz ist ein Kontinenztraining angezeigt, zusätzlich kommt ein Versuch mit Trosipiumchlorid oder (außer bei AD und Lewy-Körper-Demenz) mit einem peripher anticholinerg wirksamen Medikament infrage. Die Beratung der Patienten und Angehörigen muss auf die Besonderheiten der FTD und des jeweils vorliegenden Subtyps der Erkrankung ausgerichtet werden. Die Deutsche Alzheimer Gesellschaft bietet Informationen für Angehörige von Patienten mit FTD.

Demenz vom Lewy-Körper-Typ

Die cholinergen Defizite sind bei der Demenz vom Lewy-Körper-Typ ausgeprägt und es gibt positive, kontrollierte Studien zu Acetylcholinesterase-Hemmstoffen (McKeith et al. 2000, Edwards et al. 2004).

Der Einsatz eines Acetylcholinesterase-Hemmers kann auch einen positiven Einfluss auf Störungen des Erlebens (z. B. optische Halluzinationen) und Verhaltens ausüben. McKeith et al. (2000) prüften die Effektivität von Rivastigmin bei der leichten bis mittelschweren Demenz vom Lewy-Körper-Typ in einer doppelblinden, randomisierten und plazebokontrollierten Studie und konnten einen moderaten, aber signifikanten Effekt zeigen. Für die Wirkung anderer Cholinesterase-Hemmer (Donepezil, Galantamin) liegen Studien mit kleinerer Fallzahl vor, die ähnliche Effekte aufzeigten. Allerdings tritt u. U. eine Zunahme der extrapyramidalmotorischen Symptomatik auf, speziell des Ruhetremors (Rozzini et al. 2004). Die Mehrzahl der Patienten toleriert den Einsatz von Acetylcholinesterase-Hemmern ohne nennenswerte Verschlechterung der Parkinson-Symptomatik. Trotz ihrer Wirksamkeit bei der leichten bis mittelschweren Lewy-Körper-Demenz hinsichtlich kognitiver und nichtkognitiver Symptome sind Acetylcholinesterase-Hemmer im Gegensatz zur Parkinson-Demenz-Behandlung bei der Lewy-Körper-Demenz noch nicht zugelassen. Auch bei der Lewy-Körper-Demenz liegen Kriterien für ein individuelles Ansprechen auf die Therapie nicht vor.

Eine besondere Herausforderung stellen die produktiv-psychotischen Symptome bei dieser Erkrankung dar. Psychotische Symptome können eine Reduktion der Parkinson-Medikation notwendig werden lassen (siehe dazu die Leitlinie Parkinson-Syndrome). Bei Lewy-Körper-Demenz und anderen Demenzen mit Parkinson-Syndrom ist die erhöhte neuroleptische Sensitivität zu beachten (Byrne et al. 1992, McKeith et al. 1995). Allerdings ist die Behandlung mit atypischen Neuroleptika oft nicht zu umgehen und bietet im Vergleich mit typischen Neuroleptika auch ein vertretbares Risiko. Bei Fehlen von Studiendaten bevorzugen manche Autoren Quetiapin, das im Gegensatz zu Clozapin weder die potenzielle Nebenwirkung der Agranulozytose hat noch anticholinerg wirkt.

Expertengruppe

Prof. Dr. Günter Deuschl, Neurologie, Universität Kiel
Prof. Dr. Richard Dodel, Neurologie, Universität Marburg
Prof. Dr. Hans Förstl, Psychiatrie, TU München, Klinikum rechts der Isar
Prof. Dr. Lutz Froelich, Psychiatrie, Universität Mannheim
Prof. Dr. Michael Heneka, Neurologie, Universität Münster
Prof. Dr. Michael Hüll, Psychiatrie, Universität Freiburg
Prof. Dr. Wolfgang Maier, Psychiatrie, Universität Bonn
Prof. Dr. Heinz Reichmann, Neurologie, Universität Dresden
Prof. Dr. Matthias Riepe, Psychiatrie, Charité Berlin
Prof. Dr. Klaus Schmidtke, Geriatrie, Universität Freiburg
Prof. Dr. Jörg Schulz, Zentrum Molekular, Universität Göttingen
Prof. Dr. Claus-Werner Wallesch, Neurologie, Universität Magdeburg
Prof. Dr. Jens Wildfang, Psychiatrie, Universität Essen

Für die Schweiz:

Dr. Urs Mosimann, Institute for Ageing and Health, Wolfson Research Centre, Newcastle General Hospital
Dr. Thomas Nyffeler, Abteilung für Neuropsychologische Rehabilitation, Neurologische Universitätsklinik Inselspital Bern

Für Österreich:

Prof. Dr. Reinhold Schmidt, Allgemeine Neurologie, Universität Graz

Federführend: Prof. Dr. Klaus Fassbender, Klinik für Neurologie, Universitätsklinikum des Saarlandes, Kirrberger Straße, Gebäude 90, 66421 Homburg/Saar

E-Mail: Klaus.Fassbender@uniklinikum-saarland.de

Die Konsensusfindung erfolgte mithilfe eines modifizierten Delphi-Verfahrens.

Literatur

- Almeida OP, Hulse GK, Lawrence D, Flicker L. Smoking as a risk factor for Alzheimer's disease: contrasting evidence from a systematic review of case-control and cohort studies. *Addiction* 2002; 97:15– 28.
- Ballard C, Waite J. *Cochrane Database Syst Rev* 2006:CD 003476.
- Bergmann C, Sano M. Cardiac risk factors and potential treatments in Alzheimer's disease. *Neurol Res* 2006;28:595– 604.
- Bickel H. Demenzsyndrom und Alzheimer Krankheit: Eine Schätzung des Krankenbestandes und der jährlichen Neuerkrankungen in Deutschland. *Gesundheitswesen* 2000;62:211– 218.
- Bickel H. Demenzen im höheren Lebensalter: Schätzungen ihres Vorkommens und der Versorgungskosten. *Z Gerontol Geriatr* 2001;34:108– 115.
- Birks J, Grimley EV, Van Dongen M. Ginkgo biloba for cognitive impairment and dementia. *Cochrane Database Syst Rev* 2002(4): CD 003120.
- Birks J, Grimley Evans J, Iakovidou V, Tsolaki M. Rivastigmine for Alzheimer's disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2000;(4): CD 001191.
- Birks JS, Harvey R. Donepezil for dementia due to Alzheimer's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2003(3):CD 001190.
- Breen DA, Breen DP, Moore JW, Breen PA, O'Neill D. Driving and dementia. *Br Med J* 2007;334:1365– 1369.
- Byrne EJ, Burns A, Waite J. Neuroleptic sensitivity in dementia with cortical Lewy bodies. *Br Med J* 1992;305:1158– 1159.
- Caamano-Isorna F, Corral M, Montes-Martinez A, Takkouche B. Education and dementia: a meta-analytic study. *Neuroepidemiology* 2006;26:226– 232.
- Canadian Study of Health and Aging: Study methods and prevalence of dementia. *CMAJ* 1994;150:899– 913.
- Doody RS, Dunn JK, Clark CM, Farlow M, Foster NL, Liao T, et al. Chronic donepezil treatment is associated with slowed cognitive decline in Alzheimer's disease. *Dementia Geriatr Cogn Disord* 2001;12:295– 300.
- Durga J, van Boxtel MP, Schouten EG, Kok FJ, Jolles J, Katan MB, et al. Effect of 3-year folic acid supplementation on cognitive function in older adults in the FACIT trial: a randomised, double blind, controlled trial. *Lancet* 2007;369:208– 216.
- Edwards KR, Hershey L, Wray L, Bednarczyk EM, Lichter D, Farlow M, et al. Efficacy and safety of galantamine in patients with dementia with Lewy bodies: a 12-week interim analysis. *Dementia Geriatr Cogn Disord* 2004;17(Suppl 1):40– 48.
- Emre M. Switching cholinesterase inhibitors in patients with Alzheimer's disease. *Int J Clin Pract Suppl* 2002;127:64– 72.
- Esiri MM, Nagy Z, Smith MZ, Barnetson L, Smith AD. Cerebrovascular disease and threshold for dementia in the early stages of Alzheimer's disease. *Lancet* 1999;354:919– 920.
- Fassbender K, Simons M, Bergmann C, Stroick M, Lutjohann D, Keller P, et al. Simvastatin strongly reduces levels of Alzheimer's disease beta-amyloid peptides Abeta 42 and Abeta 40 in vitro and in vivo. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001;98:5856– 5861.
- Feldman H, Gauthier S, Hecker J, Vellas B, Subbiah P, Whalen E; Donepezil MSAD Study Investigators Group. A 24-week, randomized, double-blind study of donepezil in moderate to severe Alzheimer's disease. *Neurology* 2001;57:613– 620.
- Feldman HH, Ferris S, Winblad B, Sfikas N, Mancione L, He Y, et al. Effect of rivastigmine on delay to diagnosis of Alzheimer's disease from mild cognitive impairment: the InDDEX study. *Lancet Neurology* 2007;6:501– 512.
- Freedman M. Frontotemporal dementia: recommendations for therapeutic studies, designs, and approaches. *Can J Neurol Sci* 2007;34(Suppl 1):S 118-S 124.
- Gauthier S, Emre M, Farlow MR, Bullock R, Grossberg GT, Potkin SG. Strategies for continued successful treatment of Alzheimer's disease: switching cholinesterase inhibitors. *Curr Med Res Opin* 2003;19:707– 714.
- Gilman S, Koller M, Black RS, Jenkins L, Griffith SG, Fox NC, et al. Clinical effects of Abeta immunization (AN1792) in patients with AD in an interrupted trial. *Neurology* 2005; 10;64:1553– 1562.
- Heyn P, Abreu BC, Ottenbacher KJ. The effects of exercise training on elderly persons with cognitive impairment and dementia: a meta-analysis. *Arch Phys Med Rehab* 2004;85:1694– 1704.
- Hock C, Konietzko U, Streffer JR, Tracy J, Signorell A, Muller-Tillmanns B, et al. Antibodies against beta-amyloid slow cognitive decline in Alzheimer's disease. *Neuron* 2003;38:547– 554.
- Hofman A, Rocca WA, Brayne C, Breteler MM, Clarke M, Cooper B, et al. The prevalence of dementia in Europe: a

- collaborative study of 1980– 1990 findings. Eurodem Prevalence Research Group. *Int J Epidemiol* 1991;20:736– 748.
- Jick H, Zornberg GL, Jick SS, Seshadri S, Drachman DA. Statins and the risk of dementia. *Lancet* 2000;356:1627– 1631.
- Kessler H, Supprian T, Falkai P. Pharmakologische Behandlungsansätze bei der frontotemporalen Demenz. *Fortschr Neurol Psychiatr* 2007;75:714– 719.
- Kivipelto M, Ngandu T, Fratiglioni L, Viitanen M, Kåreholt I, Winblad B, et al. Obesity and vascular risk factors at midlife and the risk of dementia and Alzheimer's disease. *Arch Neurol*. 2005;62: 1556– 1560.
- Larson EB, Wang L, Bowen JD, McCormick WC, Teri L, Crane P, et al. Exercise is associated with reduced risk for incident dementia among persons 65 years of age and older. *Ann Int Med* 2006;144:73– 81.
- Lautenschlager NT, Almeida OP. Physical activity and cognition in old age. *Curr Opin Psych* 2006;19:190– 193.
- Le Bars PL, Katz MM, Berman N, Itil TM, Freedman AM, Schatzberg AF. A placebo-controlled, double-blind, randomized trial of an extract of Ginkgo biloba for dementia. North American EGB Study Group. *JAMA* 1997;278:1327– 1332.
- Lebert F, Stekke W, Hasenbroekx C, Pasquier F. Frontotemporal dementia: a randomised, controlled trial with trazodone. *Dementia Geriatr Cog Disord* 2004;17:355– 359.
- Lobo A, Launer LJ, Fratiglioni L, Andersen K, Di Carlo A, Breteler MM, et al. Prevalence of dementia and major subtypes in Europe: A collaborative study of population-based cohorts. Neurologic Diseases in the Elderly Research Group. *Neurology*. 2000;54(11 Suppl 5):S 4-S 9.
- Loy C, Schneider L. Galantamine for Alzheimer's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2004(4):CD 001747.
- Luchsinger JA, Reitz C, Honig LS, Tang MX, Shea S, Mayeux R. Aggregation of vascular risk factors and risk of incident Alzheimer's disease. *Neurology* 2005;65:545– 551.
- Masliah E, Hansen L, Adame A, Crews L, Bard F, Lee C, et al. Abeta vaccination effects on plaque pathology in the absence of encephalitis in Alzheimer disease. *Neurology* 2005;64:129– 131.
- McKeith I, Cummings J. Behavioral changes and psychological symptoms in dementia disorders. *Lancet Neurology* 2005;4:735 – 742.
- McKeith I, Del Ser T, Spano P, Emre M, Wesnes K, Anand R, et al. Efficacy of rivastigmine in dementia with Lewy bodies: a randomised, double-blind, placebo-controlled international study. *Lancet* 2000;356:2031– 2036.
- McKeith IG, Ballard CG, Harrison RW. Neuroleptic sensitivity to risperidone in Lewy body dementia. *Lancet* 1995;346:699.
- Mendez MF, Shapira JS, McMurtry A, Licht E. Preliminary findings: behavioral worsening on donepezil in patients with frontotemporal dementia. *Am J Geriatr Psychiatr* 2007;15:84– 87.
- Miller ER, 3rd, Pastor-Barriuso R, Dalal D, Riemersma RA, Appel LJ, Guallar E. Meta-analysis: high-dosage vitamin E supplementation may increase all-cause mortality. *Ann Int Med* 2005;142:37– 46.
- Mittelman MS, Haley WE, Clay OJ, Roth DL. Improving caregiver well-being delays nursing home placement of patients with Alzheimer disease. *Neurology* 2006;67:1592– 1599.
- National Institute for Health and Clinical Excellence, National Clinical Practice Guideline Number 42: Dementia, Table 35 (<http://www.nice.org.uk>).
- Nicoll JA, Wilkinson D, Holmes C, Steart P, Markham H, Weller RO. Neuropathology of human Alzheimer disease after immunization with amyloid-beta peptide: a case report. *Nature medicine* 2003; 9:448– 452.
- Ott A, Breteler MM, van Harskamp F, Claus JJ, van der Cammen TJ, Grobbee DE, et al. Prevalence of Alzheimer's disease and vascular dementia: association with education. The Rotterdam study. *Br Med J* 1995;310:970– 973.
- Ownby RL, Crocco E, Acevedo A, John V, Loewenstein D. Depression and risk for Alzheimer disease: systematic review, meta-analysis, and metaregression analysis. *Arch Gen Psychiatry* 2006;63: 530– 538.
- Peskind ER, Potkin SG, Pomara N, Ott BR, Graham SM, Olin JT, et al. Memantine treatment in mild to moderate Alzheimer disease: a 24-week randomized, controlled trial. *Am J Geriatr Psychiatry* 2006;14:704– 715.
- Petersen RC, Thomas RG, Grundman M, Bennett D, Doody R, Ferris S, et al. Vitamin E and donepezil for the treatment of mild cognitive impairment. *New Engl J Med* 2005;352:2379– 2388.
- Rahman S, Robbins TW, Hodges JR, Mehta MA, Nestor PJ, Clark L, et al. Methylphenidate ('Ritalin') can ameliorate abnormal risk-taking behavior in the frontal variant of frontotemporal dementia. *Neuropsychopharmacol* 2006;31:651– 658.
- Reisberg B, Doody R, Stoffler A, Schmitt F, Ferris S, Mobius HJ. Memantine in moderate-to-severe Alzheimer's disease. *N Engl J Med* 2003;348:1333– 1341.
- Ridha BH, Josephs KA, Rossor MN. Delusions and hallucinations in dementia with Lewy bodies: worsening with memantine. *Neurology* 2005;65:481– 482.
- Riedel-Heller SG, Busse A, Aurich C, Matschinger H, Angermeyer MC. Incidence of dementia according to DSM-III-R and ICD-10: results of the Leipzig Longitudinal Study of the Aged (LEILA75 +), Part 2. *Br J Psychiatry* 2001;179:255– 260.
- Riepe MW, Adler G, Ibach B, Weinkauff B, Gunay I, Tracik F. Adding memantine to rivastigmine therapy in patients with mild-to-moderate Alzheimer's disease: Results of a 12-week, open-label pilot study. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry*

2006; 8:258– 263.

Ritchie K, Kildea D. Is senile dementia „ age-related“ or „ ageing-related“ ? evidence fom meta-analysis of dementia prevalence in the oldest old. *Lancet* 1995;346:931– 934.

Rozzini L, Ghianda D, Trabucchi M, Padovani A. Severe worsening of parkinsonism in Lewy body dementia due to donepezil. *Neurology* 2004;63:1543– 1544.

Sano M, Ernesto C, Thomas RG, Klauber MR, Schafer K, Grundman M, et al. A controlled trial of selegiline, alpha-tocopherol, or both as treatment for Alzheimer's disease. The Alzheimer's Disease Cooperative Study. *New Engl J Med* 1997;336:1216– 1222.

Scarmeas N Stern Y, Tang MX, Mayeux R, Luchsinger JA. Mediterranean diet and risk for Alzheimer's disease. *Ann Neurol* 2006;59: 912– 921.

Scarpini E, Scheltens P, Feldman H. Treatment of Alzheimer's disease: current status and new perspectives. *Lancet Neurology* 2003; 2:539– 547.

Seshadri S, Beiser A, Selhub J, Jacques PF, Rosenberg IH, D'Agostino RB, et al. Plasma homocysteine as a risk factor for dementia and alzheimer's disease. *N Engl J Med* 2002;346:476– 483.

Tabet N, Birks J, Grimley Evans J. Vitamin E for Alzheimer's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2000(4):CD 002854.

Tariot PN, Farlow MR, Grossberg GT, Graham SM, McDonald S, Gergel I. Memantine treatment in patients with moderate to severe Alzheimer disease already receiving donepezil: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004;291:317– 324.

Teri L, Gibbons LE, McCurry SM, Logsdon RG, Buchner DM, Barlow WE, et al. Exercise plus behavioral management in patients with Alzheimer disease: a randomized controlled trial. *JAMA* 2003;290: 2015– 2022.

Wang L, Larson EB, Bowen JD, van Belle G. Performance-based physical function and future dementia in older people. *Arch Intern Med* 2006;166:1115– 1120.

Wang L, van Belle G, Kukull WB, Larson EB. Predictors of functional change: a longitudinal study of nondemented people aged 65 and older. *J Am Geriatr Soc* 2002;50:1525– 1534.

Winblad B, Poritis N. Memantine in severe dementia: results of the 9 M-Best Study (Benefit and efficacy in severely demented patients during treatment with memantine). *Int J Ger Psychiat* 1999;14:135– 146.

Winblad B, et al. Donepezil in patients with severe Alzheimer's disease: double-blind, parallel-group, placebo-controlled study. *Lancet* 2006;367:1057– 1065.