



Demenzerkrankungen Medikamentöse Therapie

Konsensus-Statement – State of the art 2015

Editorial Board: Prim. Dr. Reinhard Bacher, Antonia Croy, Prim. Univ.-Prof. Dr. Peter Fasching, Prim. Dr. Gerhard Fruhwürth, Prim. Univ.-Prof. Dr. Heinz Grunze, Prim. Dr. Christian Jagsch, Prim. Dr. Helmut Jelem MSc, O.Univ.-Prof. DDr. Hans-Peter Kapfhammer, Prim. Univ.-Prof. Dr. Marcus Köller, Prim. Univ.-Prof. DDr. Michael Lehofer, Univ.-Prof. Dr. Nicole Praschak-Rieder, Chefarzt Prim. Dr. Georg Psota, Univ.-Prof. DDr. Gabriele-Maria Sachs, Prim. Dr. Kurt Stastka, Prim. Dr. Elmar Windhager, Prim. Dr. Andreas Winkler MSc, Assoc. Prof. Priv.-Doz. Dr. Dietmar Winkler, MR Dr. Albert Wuschitz, Dr. Katharina Zauner

Vorsitz: O.Univ.-Prof. Dr.h.c.mult. Dr.med. Siegfried Kasper
Priv.-Doz. Dr. Michael Rainer

Unter der Patronanz:



Österreichische
Gesellschaft für
Neuropsychophar-
makologie und Biolo-
gische Psychiatrie

Vorwort



O. Univ.-Prof. Dr. h. c. mult.
Dr. med. Siegfried Kasper
Universitätsklinik für Psychiatrie
und Psychotherapie, Wien



Priv.-Doz. Dr. Michael Rainer
SMZ Ost Donaupital, Karl-
Landsteiner-Institut für Ge-
dächtnisvorsuchung, Wien



Österreichische
Gesellschaft für
Neuropsychophar-
makologie und Biolo-
gische Psychiatrie

Demenzerkrankungen gehören zu den häufigsten psychiatrischen Erkrankungen im Alter und erreichen bei den 95- bis 99-Jährigen bereits 45%. Das Alter ist eindeutig der wichtigste Risikofaktor für das Auftreten dieser demenziellen Erkrankung, und der Pflegeaufwand steigt mit zunehmendem Schweregrad und der Notwendigkeit der stationären Pflege massiv an. Das Wissen um die Ursachen und die Behandlungsmöglichkeiten der demenziellen Erkrankungen hat sich in letzter Zeit, insbesondere seit Einführung moderner Antidementiva, deutlich erhöht. Die Aufklärung der Angehörigen über die Symptomatik und den Zeitverlauf der Erkrankung ist insofern wichtig, da dadurch falsche Erwartungen korrigiert werden können bzw. eine adäquate Einschätzung im Umgang mit der Symptomatik erreicht werden kann.

Das vorliegende Konsensus-Statement ist ein Update des erstmals 2006 herausgegebenen Konsensus und befasst sich mit verschiedenen Aspekten der Demenzerkrankungen einschließlich Diagnostik und Differenzialdiagnostik und legt den Schwerpunkt auf die medikamentöse Therapie. Es soll ein Fortbildungsangebot an Ärzte – Fachärzte für Psychiatrie und/oder Neurologie, Allgemeinmediziner, Internisten und anderer Fachbereiche –, aber auch eine Information für Angehörigengruppen und in der Gesundheitspolitik Tätige sein und ein besseres Verständnis sowie ein vertieftes Wissen um den Einsatz verschiedener Antidementiva, die Indikationsstellung der Medikamente und die Therapieplanung bei Demenz ermöglichen. Wie bei den vorangegangenen Konsensus-Statements der ÖGPB wurde das nun vorliegende Konsensus-Dokument mit österreichischen Experten im schriftlichen Austausch erarbeitet. Das hier vorgestellte Statement stellt die konsensuelle Meinung der Teilnehmer dieser Arbeitsgruppe dar. Diese Arbeit wurde auch durch die finanzielle Unterstützung der forschenden Industrie und in Zusammenarbeit mit der Österreichischen Gesellschaft für Alterspsychiatrie und Alterspsychotherapie (ÖGAPP) ermöglicht. Wir möchten ihnen an dieser Stelle recht herzlich danken.

Obwohl versucht wurde, in diesem Konsensus-Papier den aktuellen Stand der Wissenschaft und der täglichen Praxis wiederzugeben, ist es uns bewusst, dass bereits bei Schriftlegung der eine oder andere Aspekt überholt sein könnte, so dass geplant ist, in regelmäßigen Abständen wieder eine Neuauflage zu erarbeiten.

Wir hoffen sehr, dass Ihnen dieses Konsensus-Statement „Demenz“ für die Behandlung und das Verständnis demenzieller Erkrankungen nützlich ist, und wie immer würden wir uns über Rückmeldungen für die dritte Auflage freuen. In diesem Sinne zeichnen ...

O. Univ.-Prof. Dr. h. c. mult. Dr. med. Siegfried Kasper

Priv.-Doz. Dr. Michael Rainer

Zitierung der Arbeit wie folgt:

Kasper S, Rainer M, Bacher R, Croy A, Fasching P, Fruhwürth G, Grunze H, Jagsch C, Jelem H, Kapfhammer H-P, Köller M, Lehofer M, Praschak-Rieder N, Psota G, Sachs G-M, Stastka K, Windhager E, Winkler A, Winkler D, Wuschitz A, Zauner K, Demenzerkrankungen Medikamentöse Therapie. Konsensus-Statement – State of the art 2015. ClinCum neuropsych Sonderung November 2015



Liebe Leserin, lieber Leser! Aus Gründen der besseren Lesbarkeit verzichten wir auf das Binnen-I und auf die gesonderte weibliche und männliche Form.

Demenzerkrankungen

Medikamentöse Therapie

Inhalt

Vorwort	2
1. Einleitung	3
2. Diagnose und Differenzialdiagnose	3
3. Epidemiologie und Verlauf	6
4. Symptomatik	7
5. Ätiologie	8
6. Neurophysiologie und Schlaf	10
7. Therapie und Substanzklassen	11
7.1 Cholinesterasehemmer	11
7.2 Memantin	14
7.3 Ginkgo biloba	14
7.4 Nootropika	14
7.5 Antidepressiva	15
7.6 Antipsychotika/Neuroleptika	15
7.7 Benzodiazepine	16
7.8 Schlafmittel	16
8. Indikationsstellung und Therapievereinbarung	17
8.1 Akuttherapie	17
8.2 Langzeittherapie	17
8.3 Auswahl der Medikation	18
8.4 Therapieresistenz	18
8.5 Suizidrisiko	19
8.6 Spezielle Problemstellungen	19
9. Nicht medikamentöse Behandlungsmöglichkeiten	19
9.1 Psychotherapie und Soziotherapie	19
9.2 Nahrungsergänzungsmittel als Prävention der Alzheimer-Demenz	20
Mittelaufschlag	12

1. Einleitung

Das vorliegende Konsensus-Statement befasst sich mit Demenzerkrankungen im Allgemeinen und der Alzheimer-Demenz im Besonderen. Der Schwerpunkt liegt hierbei auf der medikamentösen Therapie. Es soll ein Fortbildungsangebot an Ärzten – Fachärzten für Psychiatrie und/oder Neurologie, Allgemeinmediziner, Internisten und andere –, aber auch für Angehörigengruppen und in der Gesundheitspolitik Tätige sein und ein besseres Verständnis sowie ein vertieftes Wissen um den Einsatz verschiedener Substanzklassen, die Indikationsstellung und die Therapieplanung bei Demenz ermöglichen. Nur so sind letztlich auch verbesserte therapeutische Ergebnisse zu erzielen.

Demenzen stellen eines der größten gesundheitsökonomischen Probleme dar. Waren im Jahr 2000 ca. 90.500 Patienten von einer Demenz betroffen, so werden es im Jahr 2050 ca. 260.000 Patienten österreichweit sein. Weltweit rechnet man mit 115 Millionen Demenzpatienten. Gesundheits- und Pflegekosten in Österreich betrugen 2007 1,7 Milliarden Euro und werden im Jahr 2050 4,6 Milliarden Euro nach Schätzungen der Wiener Gebietskrankenkasse betragen. Bei den über 75-Jährigen fallen ca. 20% aller Haupt- oder Nebendiagnosen auf internen Abteilungen auf Demenzerkrankungen. Die Prävalenzraten in Pflegeheimen betragen für Demenzen 39–87%. Da diese enorme Anzahl von Patienten zu 90% von Hausärzten behandelt wird, ist eine exakte Diagnosestellung und optimale Therapie essenziell notwendig. Jedoch werden Demenzerkrankungen bei 40–60% übersehen. Eine Frühdiagnose erscheint deshalb besonders wichtig und ermöglicht eine erfolgversprechende mehrdimensionale Therapie.

2. Diagnose und Differenzialdiagnose

Die gegenwärtige psychiatrische Klassifikation nach ICD-10 (siehe Tabelle 1) und DSM-5 betrachtet die Demenz vom Alzheimer-Typ (DAT) als erworbenes Symptommuster, welches sich aus Störungen der kognitiven Leistungsfähigkeit und nicht kognitiven Verhaltensänderungen zusammensetzen kann.

Tabelle 1

Demenz vom Alzheimer-Typ (DAT) ICD-10-Leitlinien (F00)

1. Vorhandensein eines Demenzsyndroms
2. Verlauf: Schleichender Beginn mit langsamer Verschlechterung. Die Demenz ist irreversibel.
3. Ausschluss Organizität (z.B. Hyperthyreose, Hyperkaliämie, Vitamin-B-Mangel, Hydrocephalus, subdurales Hämatom)
4. Fehlen eines plötzlichen apoplektischen Beginns oder neurologischer Herdzeichen (Hemiparese, Sensibilitätsverlust, Gesichtsfeldausfälle und Koordinationsstörungen in der Frühphase, können jedoch in der Spätphase vorhanden sein)

Neben der Demenz bei Alzheimer-Krankheit unterscheidet das ICD-10 noch die vaskuläre Demenz (F01), die Demenz bei andernorts klassifizierten Krankheiten, z.B. Demenz bei primärem Parkinson-Syndrom (F02), und die nicht näher bezeichnete Demenz (F03). Die kognitiven Störungen, allen voran die Abnahme der Gedächtnisleistung, aber auch Störungen im Bereich der Urteilsfähigkeit und des Denkvermögens wie auch eine verminderte Affektkontrolle und Störung des Antriebs oder Sozialverhaltens, müssen so ausgeprägt sein, dass sie zu einer Beeinträchtigung der täglichen Aktivitäten führen. Dieses Kriterium wird in der ICD-10 in Form einer dreistufigen Einteilung des Schweregrades differenziert berücksichtigt.

Als kognitive Testverfahren kommen neben dem MMSE (Mini-Mental-State-Examination) auch ADAS-cog (Alzheimer's Disease Assessment Scale – cognitive section) und SIB (Severe Impairment Battery) infrage. Weiterhin sinnvoll sind CGI (Clinical Global Impression), ADL (Activities of Daily Living), CIBIC-Plus (Clinician's Interview-Based Impression of Change Plus Caregiver Input) und NPI (Neuropsychiatrisches Inventar). Sowie auch CERAD+ siehe Kapitel 8.3.

Tabelle 2

Welche kognitiven Screeningtests werden weltweit verwendet?

Testverfahren	Verwendung (in Prozent)
Mini-Mental-State-Examination (MMSE)	100%
Uhrentest	72%
Delayed Recall (verzögerter Worterinnerungstest)	56%
Wortflüssigkeit	39%
Gleichheiten erkennen	27%
Trail Making Test	25%

Quelle: Shulman K et al., 2006

Neue DSM-5-Kriterien bezüglich Neurocognitive Disorder (NCD)
„Schwere NCD“ entspricht der im DSM-5 als Demenz bezeichneten Erkrankung

Diagnostische Kriterien

A Nachweis einer erheblichen Abnahme kognitiver Leistung, relativ zum vorherigen Leistungsniveau in einem oder mehreren kognitiven Bereichen (komplexe Aufmerksamkeit, exekutive Funktionen, Lernvermögen und Gedächtnis, Sprache, perzeptiv-motorische Kognition oder soziale Kognition auf Basis von: Besorgtheit des Patienten oder eines sachkundigen Informanten oder des Kliniklers, dass eine erhebliche Abnahme der kognitiven Leistungsfähigkeit stattgefunden hat).

Eine erhebliche Beeinträchtigung der kognitiven Leistungsfähigkeit, vorzugsweise durch eine standardisierte neuropsychologische Testung bzw. bei deren Fehlen durch eine sonstige quantifizierte klinische Bewertung dokumentiert.

- B** Die kognitiven Einschränkungen beeinträchtigen die Unabhängigkeit in der Verrichtung alltäglicher Aktivitäten (d.h., zumindest ist Hilfe bei komplexen instrumentellen Alltagsaktivitäten wie Bezahlen von Rechnungen oder Einnahme von Medikamenten notwendig).
- C** Die kognitiven Einschränkungen treten nicht ausschließlich im Zusammenhang mit einem Delir auf.
- D** Die kognitiven Einschränkungen können nicht besser durch eine andere psychische Störung erklärt werden (z.B. Major Depression, Schizophrenie).

Für den Arzt für Allgemeinmedizin sind neben der Erhebung der Eigenanamnese fremdanamnestic Angaben von besonderer Bedeutung. Während Betroffene ihre Defizite häufig verleugnen, nehmen Angehörige oft erste Veränderungen wahr.

Auch hier ist zu beachten, dass Verleugnungs- und Verdrängungsmechanismen der Angehörigen die tatsächliche Wahrnehmung derartiger Symptome über lange Zeit verhindern.

Dazu gehören kognitive Beeinträchtigungen (Störung des Kurzzeitgedächtnisses) ebenso wie Wesens- und Verhaltensänderungen, z.B. sozialer Rückzug (vor allem von anspruchsvolleren, komplexeren sozialen Tätigkeiten), Antriebsschwäche, Desinteresse und Angst. Diese Symptome nehmen mit zunehmendem Schweregrad der Demenzerkrankung zu.

Eine beginnende Alzheimer-Demenz könnte man an folgenden Symptomen erkennen, diese Veränderungen zeigten sich bei Patienten, die später eine DAT entwickelten.

Verhalten (NPI)

1. Reizbarkeit, Depressionen, Veränderungen des Verhaltens während der Nacht
2. Angst, Veränderung des Appetits, Unruhe und Apathie
3. Euphorie, motorische Unruhe, Halluzinationen, Wahn, Enthemmung

Depression (GDS, Geriatrische Depressionsskala)

In der GDS nur geringe Unterschiede: Verlust der Energie, Einstellen der Aktivitäten, Verlust an Interesse, lieber zu Hause bleiben. Der GDS wird auch als Depressionstest nach Yesavage bezeichnet und ist ein aus 15 Fragen bestehender Fragebogen. Mithilfe dessen eine eventuelle vorhandene Altersdepression oder depressive Stimmungslage im Rahmen des geriatrischen Assessments festgestellt werden kann (Yesavage J.A. et al., 1986).

Vorsitz



O.Univ.-Prof.
Dr.h.c.mult. Dr.med.
Siegfried Kasper
Universitätsklinik für
Psychiatrie und Psycho-
therapie, Wien



Priv.-Doz. Dr.
Michael Rainer
SMZ Ost Donauespital,
Karl-Landsteiner-Institut
für Gedächtnisvor-
schung, Wien



Prim. Dr.
Reinhard Bacher
Landeskrankenhaus
Rankweil



Antonia Croy
Mindmatters



Prim. Univ.-Prof. Dr.
Peter Fasching
Wilhelminenspital, Wien



Prim. Dr.
Gerhard Fruhwürth
Krankenhaus der
Barmherzigen Brüder,
Eisenstadt

Editorial Board

Aktivitäten des täglichen Lebens (ADL – Activities of Daily Living)

Deutliche Unterschiede bei beginnender Demenz, z.B. ein Spiel spielen, Rechnungen bezahlen, einkaufen, reisen.

Der ADL-Score misst die Alltagskompetenz von Patienten, die an degenerativen Erkrankungen leiden (z.B. DAT, Parkinson oder Multiple Sklerose). Das Verfahren nach Barthel umfasst zehn unterschiedliche Tätigkeitsbereiche, die vom Arzt oder Pflegepersonal mit Punkten bewertet werden (Barthel D.W. et al., 1965).

Bei weiter bestehenden Zweifeln, aber auch im Falle einer eindeutigen Symptomatik sollte eine Überweisung zum Facharzt erfolgen.

Die Aufgabe des Facharztes für Psychiatrie/Neurologie umfasst die nochmalige Anamneseerhebung unter Einbeziehung der Angehörigen, die organoneurologische Untersuchung, das Erstellen des psychopathologischen Status sowie eine Untermauerung der Ergebnisse durch entsprechende testpsychologische Untersuchungen. Hierfür sind das Screening beispielsweise die Mini-Mental-State-Examination (MMSE), das Montreal Cognitive Assessment (MOCA), der Uhrentest, der „Intracategorical Delayed Selective Reminding“- (IDSR)-Gedächtnistest sowie der DemTect als brauchbare Instrumente hervorzuheben.

Über obligatorische und fakultative Zusatzuntersuchungen gibt Tabelle 3 Aufschluss.

Wesentlich ist auch die Differenzialdiagnostik. Zunächst geht es einerseits um die Abgrenzung zwischen Demenz und Depression (siehe Tabelle 4) sowie andererseits zwischen Demenz und Delir. Bei der Differenzialdiagnose zwischen Demenz und Delir ist zu be-

Tabelle 3

Apparative Zusatzuntersuchungen bei Demenzabklärung

Obligatorisch	Fakultativ
Labor – Blutbild, Diff. – Natrium, Kalium, Calcium – Nüchtern glukose – Leber- und Nierenparameter – CRP – TSH, T₃, T₄ – Vit. B₁₂, Folsäure Neuroimaging – MRT (CCT) für die Differenzialdiagnose unerlässlich	Labor – Harnsäure, Lipide – Phosphor, Magnesium – Blei, Quecksilber, Benzol, Kupfer – HbA_{1c} – Homocystein, Thiamin – HIV – Serologie Lues, Borrelien – Parathormon, Cortisol – Coreuloplasmin Liquor – Entzündliche ZNS-Erkrankungen – Tau-Protein, Aβ42, Phospho-Tau Neuroimaging – HMPAO-SPECT, FDG-PET, Amyloid-PET Apparativ, weitere – Sonographie Halsgefäße – EKG – EEG – Polysomnographie

Tabelle 4

Abgrenzung der depressiven Pseudodemenz von seniler Demenz

Depression	Demenz
– Schneller, erkennbarer Beginn – Symptome oft von kurzer Dauer – Stimmung ist beständig depressiv – Ich-weiß-nicht-Antworten sind typisch – Patient stellt Defizite besonders heraus – Große Schwankungen der kognitiven Leistungsschwäche	– Schleichender, unklarer Beginn – Symptome dauern schon lange – Stimmung und Verhalten fluktuieren – Angenähert richtige Antworten überwiegen – Patient sucht Defizite zu verbergen – Kognitive Leistungsschwäche relativ konstant

denken, dass das Risiko, ein Delir zu entwickeln, mit steigendem Alter ansteigt. Eine vorbestehende Demenz erhöht dieses Risiko. Delirante Zustände werden bei älteren Patienten häufig übersehen, da die imponierende Verwirrtheit als Dauerzustand angenommen wird. Somit ist neben der Differenzialdiagnose das Erkennen einer Komorbidität von Demenz und Delir von klinischer Bedeutung.

Im Liquor können bestimmte Proteinkonstellationen nachgewiesen werden (Aβ-Amyloid-Peptid1-42 und phosphoryliertes Tau-Protein), die mit über 90%iger Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer Demenz vom Alzheimer-Typ sprechen. Daher kann diese Untersuchung bei Betroffenen, die ein für eine DAT nicht typisches oder unklares Beschwerdebild zeigen, zu einer genaueren Klärung der Ursache beitragen, z.B. in der Abgrenzung der DAT zur depressiven Pseudodemenz. Es ist zu berücksichtigen, dass gerade am Beginn einer demenziellen Erkrankung Symptome einer depressiven Störung häufig sind, womit die Differenzialdiagnose Demenz/Depression oft schwierig ist.



Prim. Univ.-Prof. Dr. Heinz Grunze
Universitätsklinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Salzburg



Prim. Dr. Christian Jagsch
LKH Graz Süd-West, Standort Süd, Graz



Prim. Dr. Helmut Jelem, MSc
LKH Thermenregion, Neunkirchen



O.Univ.-Prof. DDr. Hans-Peter Kapfhammer
Universitätsklinik für Psychiatrie, Graz



Prim. Univ.-Prof. Dr. Marcus Köller
SMZ Sophienspital, Wien



Prim. Univ.-Prof. DDr. Michael Lehofer
LKH Graz Süd-West, Standort Süd, Graz

Vor allem zur Differenzierung depressiver Störungen ist die CERAD (Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease) als testpsychologisches Instrument hervorzuheben. Hier sollten sogenannte „Late-onset-Depressionen“ eine besondere Berücksichtigung finden. Hierbei handelt es sich um erstmalige depressive Störungen im höheren und hohen Lebensalter, welche in der Literatur als Risikofaktor in der Entstehung demenzieller Erkrankung hervorgehoben werden.

Der in beiden Fällen gerechtfertigte Einsatz eines Antidepressivums kann unter Umständen bei diagnostischen Unklarheiten hilfreich sein, da im Falle einer Depression mit dem Abklingen der affektiven Störung eine deutliche Verbesserung der kognitiven Leistungen einhergeht. Beweisend ist dies jedoch nicht, da umgekehrt auch depressive Symptome bei Vorliegen einer DAT auf Antidepressiva-Therapie ansprechen.

Zu den neuen diagnostischen Möglichkeiten zählen Amyloid-PET und FP-CIT-SPECT. Ein Amyloid-PET, das mit F^{18} -Tracern durchgeführt wird, ermöglicht es, eine prodromale Alzheimer-Demenz, atypische Alzheimer-Demenz und unklare leichte kognitive Beeinträchtigungen zu verifizieren und dient auch zur Verlaufsdokumentation. Ein FP-CIT-SPECT kann eine Lewy-Body-Demenz (LBD) sehr elegant von einer Alzheimer-Demenz unterscheiden, da die Dopamintransporter bei LBD reduziert sind und szintigraphisch erfasst werden können.

Ein zweiter Schritt in der Differenzialdiagnostik ist die ätiologische Zuordnung der Demenz (siehe Abbildung 1). Bis zu 70% aller Demenzerkrankungen sind nach derzeitigem Wissensstand degenera-

tiver Ätiologie, wobei wiederum mehr als die Hälfte dem Alzheimer-Typ zuzuordnen ist. Der Rest verteilt sich auf vaskuläre, gemischte und sekundäre Demenzformen.

Aufgrund der in der Zwischenzeit vorliegenden neuropathologischen Befunde muss davon ausgegangen werden, dass regelhaft eine Vielzahl verschiedenster neuropathologischer Veränderungen in der „gemeinsamen Endstrecke“ Demenz münden.

3. Epidemiologie und Verlauf

Die Prävalenz der Demenzerkrankungen steigt mit zunehmendem Alter massiv an (siehe Abbildung 2 auf der nächsten Seite).

Nach einer Metaanalyse von neun Studien mit definierten Diagnosekriterien beträgt die Prävalenz in der Altersgruppe zwischen 45 und 64 Jahren 0,1%, zwischen 65 und 69 Jahren 1,53% und erreicht bei den 95- bis 99-Jährigen bereits 44,48%. Zunehmendes Alter ist eindeutig der wichtigste Risikofaktor für das Auftreten einer demenziellen Erkrankung.

Nach Geschlechtern aufgeschlüsselt liegt die Prävalenz in allen Altersgruppen bei Frauen höher als bei Männern. Die Epidemiologie der Demenz in Österreich wird in Tabelle 5 auf Seite 7 dargestellt. Die Pflegeaufwendungen pro Patient steigen mit zunehmendem Schweregrad und Notwendigkeit der stationären Pflege deutlich an. Die Stadien und der Verlauf der Alzheimer-Demenz (DAT) illustriert Abbildung 3 auf der nächsten Seite.

Grundsätzlich sind hinsichtlich des Verlaufs der DAT ein präsymptomatisches und ein Frühstadium, weiters eine leichte bis mittlere und schließlich eine schwere Demenz zu unterscheiden. Im prä-

Abbildung 1

Häufigkeitsverteilung der Demenzformen

DIFFERENZIALDIAGNOSTIK			
<10%	15–20%	10–15%	60–70%
Sekundär	Vaskulär	Gemischt	Degenerativ
Raumforderung	Multi-Infarkte	degenerativ + vaskulär	Alzheimer-Krankheit 40–50%
Toxisch	Mikroangiopathie		Frontotemporale Demenz 5–10%
Metabolisch	Amyloid-Angiopathien		Lewy-Körper-Krankheit 5–10%
Infektiös	Hämorrhagien		Parkinson-Demenz 1%
Mangelzustand			Chorea Huntington <1%
			Andere <1%

Nach L. Frölich 2005

Editorial Board



Univ.-Prof. Dr.
Nicole Praschak-Rieder
Universitätsklinik
für Psychiatrie und
Psychotherapie,
Wien



Chefarzt Prim. Dr.
Georg Psota
Psychosoziale Dienste
(PSD) in Wien



Univ.-Prof. DDR.
Gabriele-Maria Sachs
Universitätsklinik
für Psychiatrie und
Psychotherapie,
Wien



Prim. Dr.
Kurt Stastka
SMZ Süd – Kaiser-
Franz-Josef-Spital,
Wien



Prim. Dr.
Elmar Windhager
Klinikum Wels-Gries-
kirchen



Prim. Dr.
Andreas Winkler, MSc
Klinik Pirawarth,
Bad Pirawarth

symptomatischen Stadium lassen sich lediglich Risikofaktoren (etwa bestimmte Genmutationen) definieren.

Darauf kann das Stadium des Mild Cognitive Impairment (MCI) folgen. Patienten mit diagnostiziertem MCI haben ein deutlich erhöhtes Risiko, später eine Demenz zu entwickeln (in der Literatur finden sich Werte zwischen vier und 25%). Eine leichte Demenz entspricht etwa einem MMSE von 26 bis 20, eine mittlere Demenz ei-

nem MMSE von 19 bis 11. Ab einem MMSE von ≤ 10 spricht man von einer schweren Demenz.

Während die DAT einen schleichenden Beginn und eine allmähliche Verschlechterung zeigt, sieht man bei vaskulären Demenzen, die eine pathogenetisch sehr heterogene Gruppe darstellen, häufig einen zeitlichen Zusammenhang zwischen ischämischem Ereignis und Verschlechterung.

Abbildung 2

Altersabhängige Prävalenzsteigerung von Demenz

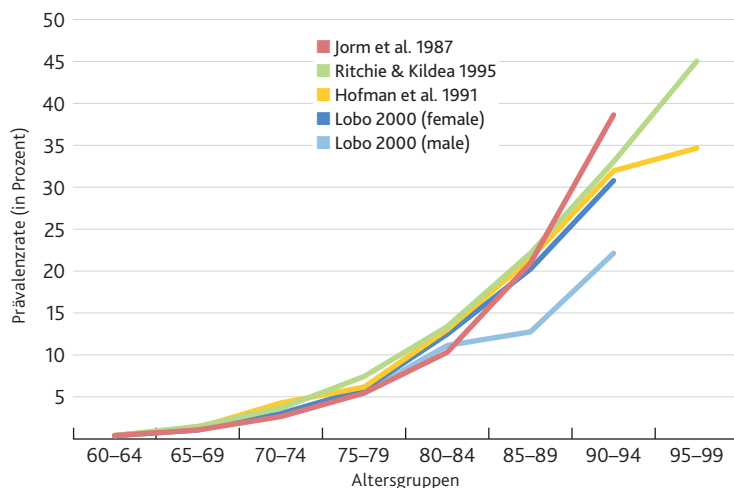


Tabelle 5

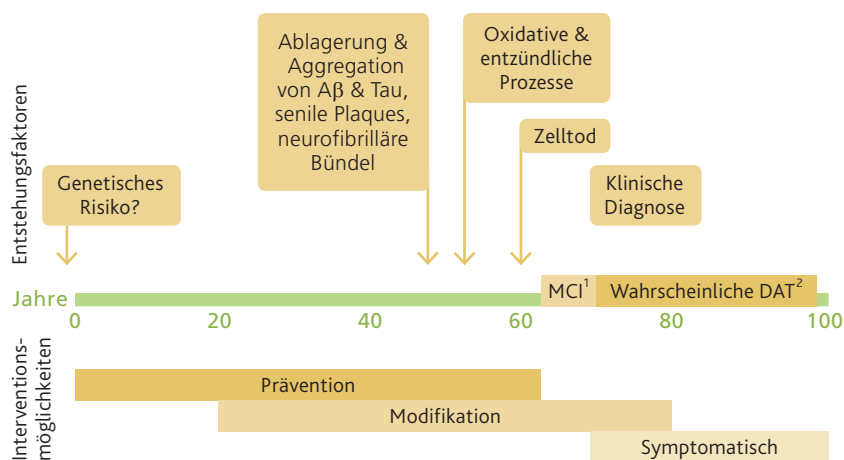
Epidemiologie der Demenz in Österreich

Im Jahr 2000	90.500 Demenzpatienten
Im Jahr 2050	262.300 Demenzpatienten
Neuerkrankungen 2000	23.600
Neuerkrankungen 2050	65.500
Anteil Alzheimer-Demenz	60–80%
Anteil Vaskuläre Demenz	10–25%
Anteil Lewy-Body-Demenz	7–25%
Anteil andere Demenzformen	<10%

Quelle: nach Konsensus-Statement Demenz 2010 der Österreichischen Alzheimergesellschaft und Österreichischer Demenz Bericht 2014, Bundesministerium für Gesundheit

Abbildung 3

Verlauf der Alzheimer-Erkrankung und Therapiestrategien



1 MCI=Mild Cognitive Impairment (leichte kognitive Störung)
2 DAT=Demenz vom Alzheimer-Typ (Alzheimer-Demenz)

Die Symptomatik der DAT im Zeitverlauf zeigt ganz bestimmte Muster. So beginnt sich häufig die Stimmung als erster Parameter noch vor dem kognitiven Abbau zu verändern, während Verhaltenssymptome oft später auftreten und motorische Symptome erst sehr spät im Krankheitsverlauf vorkommen (siehe Abbildung 4 auf der nächsten Seite).

4. Symptomatik

Die wichtigsten von Demenz betroffenen Bereiche lassen sich mit der „ABC-Regel“ ausdrücken: A für Alltagsaktivitäten, B für „Behaviour“ und/oder BPSD („Behavioural and Psychological Symptoms of Dementia“ – Psychische Symptome und Verhaltensauffälligkeiten bei Demenz) und C für „Cognition“ (Kognition = Lernen, Gedächtnis).

Die Art der kognitiven und auch der Alltagsfelleistungen lässt sich in gewissem Ausmaß dem Krankheitsstadium zuordnen. Auch der Umgang mit Geld wird vermehrt an die Umgebung delegiert.

So werden im frühen Stadium häufig Namen, Telefonanrufe und Verabredungen vergessen; die Betroffenen versuchen sich mit dem Anlegen von Listen zu helfen. Im mittleren Stadium werden auch Gesichter nicht mehr erkannt und sehr rezente Ereignisse nicht mehr erinnert. Die Betroffenen sind dann definitiv unfähig, Verabredungen einzuhalten und können auch keine Listen mehr verwenden. Im späten Stadium leben Betroffene komplett in der Vergangenheit, erkennen auch zum Teil Familienmitglieder nicht mehr, es kommt zu Missidentifikationen. Der Begriff des BPSD beschreibt eine heterogene Gruppe psychischer Reaktionen, Symp-



Assoc. Prof. Priv.-Doz.
Dr. Dietmar Winkler
Universitätsklinik
für Psychiatrie und
Psychotherapie,
Wien

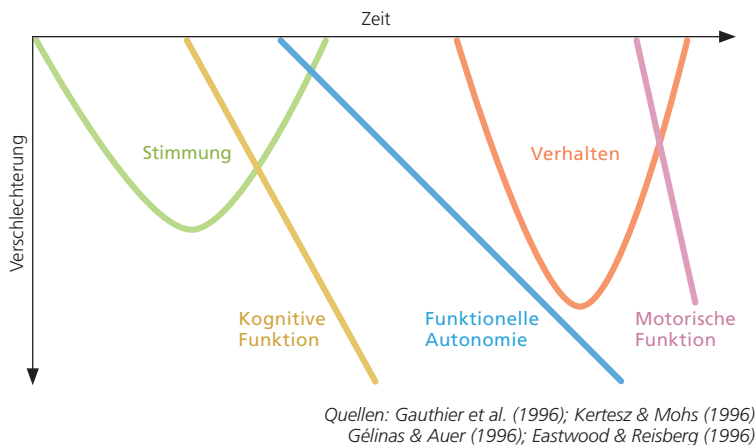


MR Dr.
Albert Wuschitz
FA für Psychiatrie und
Neurologie, Wien



Dr.
Katharina Zauner
Klinikum Wels-Gries-
kirchen

Abbildung 4
Symptome der Alzheimer-Demenz im Zeitverlauf



tome und Verhaltensstörungen bei Demenzpatienten, unabhängig von der zugrunde liegenden Ätiologie. Dazu gehören Verhaltensstörungen wie Agitation, Aggression oder Schlafstörungen, ebenso psychische Symptome wie etwa Halluzinationen, Depression oder Angst. Die Prävalenz von BPSD wird mit 60–90% angegeben. Tabelle 6 zeigt Störungen von Kognition, Funktion und Verhalten, die mit einer leichten, mittelschweren und schweren Demenz einhergehen.

tatsächlich einer retrograden kindlichen Entwicklung entspricht sowie dass nach und nach Fähigkeiten verloren gehen, die Kinder und Jugendliche im Laufe ihres Heranwachsens erwerben (siehe Tabelle 7 auf der nächsten Seite). Dies geht bis hin zur Kontinenz und zum Spracherwerb. Vielleicht ist dieser Gedanke hilfreich dabei, das Verständnis für Demenzkranke auch in der Öffentlichkeit und bei Angehörigen zu fördern.

Weiterführende Informationen zu Agitation bei Demenz sind im Konsensus-Statement-2013 „Die Behandlung der Agitation beim Psychiatrischen Notfall“ nachzulesen.

Während bei frontotemporalen Demenzen Affektveränderungen, Verflachung, Depression, aggressive Durchbrüche und Verfall des Sozialverhaltens im Vordergrund stehen, kommt es bei der Lewy-Body-Demenz (LBD) zu rezidivierenden szenischen Halluzinationen, Halluzinationen in diversen Modalitäten und systematisiertem Wahn. Häufig tritt schon zu Beginn oder in einem frühen Stadium der LBD-Erkrankung ein Parkinson-Syndrom auf. Anzumerken ist die bei LBD bestehende Hypersensitivität auf Antipsychotika mit einer stark Dopamin-blockierenden Wirkung.

Die Retrogenese-Theorie, die Reisberg aufstellte, illustriert sehr anschaulich, dass die Entwicklung einer DAT

Tabelle 6
Störungen von Kognition, Funktion und Verhalten nach Demenzschweregrad

Kognition	Funktion	Verhalten
Leichte Demenz (MMSE 26–20)		
– Lernfähigkeit und Gedächtnis – Wortfindungsstörungen – Problemlösung – Urteilsvermögen – Rechnen	– Arbeiten – Umgang mit Geld – Einkaufen – Kochen – Haushalt – Lesen – Schreiben – Hobbys	– Apathie – Sozialer Rückzug – Depression – Reizbarkeit
Mittelschwere Demenz (MMSE 19–11)		
– Kurzzeitgedächtnis (Langzeitgedächtnis nicht beeinträchtigt) – Sprache – Auffassung – Orientierung (zuerst zeitliche, dann örtliche Orientierungsstörungen) – Räumliches Vorstellungsvermögen	– Verlust der Alltagskompetenz – Verlegen von Gegenständen – Verirren – Schwierigkeiten beim Anziehen	– Depression – Herumlaufen – Schlaflosigkeit – Agitiertheit – Wahn
Schwere Demenz (MMSE ≤10)		
– Aufmerksamkeit – Apraxie – Sprache (Sätze, Mutismus) – Agnosie (Objektagnosie, Prosopagnosie)	– Einfachste Alltagsfähigkeiten wie · Anziehen · Körperpflege · Hygiene · Essen · Laufen – Kontinenz	– Aggressivität · Verbal (schreien) · Körperlich – Schlaflosigkeit

Quelle: modifiziert nach Galasko D et al., 1997

5. Ätiologie

Pathophysiologie

Die mit Abstand häufigste Demenzform bei Patienten über dem 65. Lebensjahr stellt die DAT dar. Laut WHO ist die DAT als „eine primär degenerative Krankheit des zentralen Nervensystems mit unbekannter Ätiologie und charakteristischen neuropathologischen und neurochemischen Merkmalen“ definiert. Typisch für diese Erkrankung ist die pathologische zerebrale Proteinakkumulation. Diese betrifft sowohl den intra- wie auch extrazellulären Bereich. Extrazellulär kommt es hauptsächlich zu einer Ablagerung von Beta-Amyloid. Intrazellulär dominiert die Einlagerung von Neurofibrillen. Diese bilden sich aus hyperphosphoryliertem Tau-Protein. Diese Kombination führt schließlich zum Verlust der Funktionalität der Synapsen und in weiterer Folge zum Zelluntergang. Wenn es im Rahmen dieses neurodegenerativen Prozesses zur Freisetzung initial intrazellulärer Tauverbindungen in den Extrazellulärraum kommt, führt dies zu einer Beschleunigung des Zelluntergangs. Als wahrscheinliche Ursache für diesen Prozess wird in aktuellen Untersuchungen die Neurotoxizität des Tau-Proteins angenommen. Die Wirkung dürfte über die Veränderung der Zellmorphologie sowie das herabgesetzte Zellwachstum vermittelt sein. Diese Prozesse münden schließlich in der charakteristischen Atrophie der grauen Substanz.

In aktuellen Forschungsarbeiten zu Demenzerkrankungen konnten Risikofaktoren im Zusammenhang mit einer DAT identifiziert werden. Präventionsempfehlungen befassen sich mit den beeinflussbaren Risikofaktoren. Hierzu zählen vor allem Änderungen des Lebensstils. So wurde das Rauchen als unabhängiger Risikofaktor identifiziert. Ebenso ist von einer Relevanz von kardiovasku-

Tabelle 7

Retrogenese -Theorie

GDS Stadium	Beschreibung verlorene Fähigkeiten	Entwicklungsalter des Patienten	Dauer des Stadiums	Erworbene Fähigkeit	Entwicklungsalter	
3 (MCI)	Beruf ausüben	19–12 Jahre	7 Jahre	Beruf lernen, ausüben	13–19 Jahre	Erwachsener
4 (leichte)	Einfache Finanzgeschäfte	12–8 Jahre	2 Jahre	Mit Geld umgehen	8–12 Jahre	Späte Kindheit
5 (mäßige)	Kleidung auswählen	7–5 Jahre	1,5 Jahre	Kleidung auswählen	5–7 Jahre	Mittlere Kindheit
6 (mittelschwer) a b c d e	Anziehen Waschen Toilette Urinkontrolle Darmkontrolle	5–2 Jahre	2,5 Jahre	Anziehen Waschen Toilette Urinkontrolle Darmkontrolle	2–5 Jahre	Frühe Kindheit
7 (schwer) a b c d e f	5–6 Worte sprechen 1 Wort sprechen Gehen Sitzen Lächeln Kopf halten	15 Monate bis Geburt	7 Jahre	5–6 Worte sprechen 1 Wort sprechen Gehen Sitzen Lächeln Kopf halten	15 Monate 12 Monate 12 Monate 6–10 Monate 2–4 Monate 1–3 Monate	Säuglingsalter

GDS=Globale-Deterioration-Skala; MCI=Mild Cognitive Impairment

Quelle: Reisberg B et al., 1999

lären Risikofaktoren im mittleren Lebensalter auszugehen: Eine frühzeitige Behandlung von z.B. arterieller Hypertonie, Adipositas oder Diabetes mellitus ist daher anzustreben (siehe Tabelle 8).

Tabelle 8

Risiko- (↑) und protektive (↓) Faktoren der DAT

Faktor	Risiko
Kardiovaskuläre Erkrankungen	↑
Rauchen	↑
Arterielle Hypertonie	↑
Diabetes Typ II	↑
Übergewicht	↑
Schädeltraumata	↑
Bildung	↓
Mediterrane Ernährung	↓
Körperliche Aktivität	↓

Quelle: Mayeux et al., 2012

Ein wesentlicher nicht beeinflussbarer Risikofaktor für die Entwicklung der DAT ist der genetische Hintergrund. Nur bei einem sehr geringen Anteil der Betroffenen besteht eine hereditäre Erkrankung mit autosomal-dominantem Vererbungsmuster (etwa unter einem Prozent), wo es zu einer Mutation im Amyloid-Precursor-Protein-(APP)-Gen oder dem Präsenilin-1- oder -2-(PSEN1, PSEN2)-Gen kommt. Diese familiäre Form ist durch einen sehr frühen Erkrankungsbeginn gekennzeichnet (zwischen 40 und 65 Jahren). Der weitaus größte Teil der DAT-Syndrome folgt jedoch einem polygenetischen Vererbungsmuster. Hier wurden in den vergangenen Jahren zahlreiche Risikoallele verschiedener Gene definiert, welche häufig mit dem Auftreten der DAT assoziiert wurden. Der stärkste

genetische Risikofaktor für die sporadische DAT ist eine Variante des Apolipoproteins E (ApoE) auf Chromosom 19: Apoε4. Die Ätiologie der DAT ist nach wie vor unbekannt. Genetische Faktoren spielen sicherlich eine Rolle (Konkordanzrate bei homozygoten Zwillingen 40%), wobei jedoch familiär gehäufte Formen sehr selten sind und meistens vor dem 50. Lebensjahr auftreten. Ursächlich wurden Veränderungen auf den Chromosomen 1, 14, 19 und 21 nachgewiesen sowie auch entzündliche Vorgänge im Gehirn als ursächlich diskutiert. Ein höheres Lebensalter, geringere Schulbildung, frühere Schädel-Hirn-Verletzungen und vorausgegangene depressive Episoden, insbesondere im Alter, stellen zumindest Vulnerabilitätsfaktoren dar, während eine hohe Schulbildung und ein geistig aktives Leben protektive Faktoren sein können. Ob auch schwerwiegende Lebensereignisse einen präzipitierenden Faktor darstellen, wird unterschiedlich bewertet.

Pathogenetisch könnten Reduktionen im zerebralen Blutfluss sowie der Glukose- und Sauerstoffutilisation eine Rolle spielen. Letztlich kommt es auf dem Weg über die Bildung von extrazellulären Plaques (Beta-Amyloid) und intrazellulären Neurofibrillen (Tau-Protein) zum Absterben von Neuronen und zum Synapsenverlust mit seinen klinischen Folgen. Risikofaktoren für eine DAT sind weiterhin Alter, genetische Faktoren, Atherosklerose, Hypercholesterinämie, Diabetes, Hypertonie und Übergewicht.

Die Ätiologie der vaskulären Demenz (VAD) ist heterogen. Häufig finden sich Durchblutungsstörungen durch atherosklerotische Veränderungen kleiner und mittlerer zerebraler Arterien, die zu kleinen multiplen lakunären Infarkten (<5mm im kranialen CT) und Demyelinisierung führen können. Auch von pathologisch veränderten Herzklappen ausgehende Emboli können zu zerebralen Infarkierungen führen. Weitere ätiologische Unterformen der vaskulären Demenz sind die Multiinfarktdemenz, die subkortikale arteriosklerotische Enzephalopathie (Morbus Binswanger) und die Demenz durch multiple intrazerebrale Hämatomate. Heute ist auch klar, dass der

Überlappungsbereich zwischen VAD und DAT wesentlich größer ist als bisher angenommen. Eine VAD völlig ohne AD-Pathologie tritt relativ selten auf. Besteht eine DAT mit gleichzeitiger zerebrovaskulärer Erkrankung (CVD), so spricht man heute von „DAT w/CVD“ (Alzheimer-Demenz mit zerebrovaskulärer Erkrankung). Risikofaktoren für VAD sind zu einem Großteil die gleichen wie für DAT: Alter, genetische Faktoren, Atherosklerose, Diabetes, Rauchen, Vorhofflimmern und Übergewicht. Zu betonen ist jedoch, dass das Vorhandensein von allen vaskulären Risikofaktoren für die Diagnose VAD nicht ausreicht. Die Rationale für eine antidementive Therapie nicht nur bei DAT, sondern auch bei VAD und DAT w/CVD besteht darin, dass beide Erkrankungen gemeinsame Risikofaktoren und pathologische Merkmale haben. Bei beiden Erkrankungen besteht eine cholinerge Dysfunktion und Excitotoxizität aufgrund einer exzessiven Glutamatfreisetzung mit Überstimulation des NMDA-Rezeptors und nachfolgendem neurotoxischem Kalziumioneneinstrom. Im Falle der DAT sowie der Parkinson-Demenz und insbesondere der Lewy-Body-Demenz existiert ein cholinerges Neurotransmitter-Defizit. Aber auch bei VAD sind die Marker für die cholinerge Funktion vermindert. In VAD-Tiermodellen existieren auch kontroverse Hinweise auf einen Verlust des Nikotinrezeptors. Weiterhin konnte gezeigt werden, dass vaskuläre Läsionen cholinerge Signalwege beeinträchtigen.

6. Neurophysiologie und Schlaf

Im Wach-EEG findet sich bei Demenzpatienten mittels visueller, vor allem aber mittels quantitativer EEG-Analyse eine Zunahme der Delta- und Theta- sowie eine Abnahme der Alpha- und Beta-Aktivität. Im Gegensatz dazu zeigt sich bei normalem Altern eine Abnahme der Delta-, Theta- und Alpha-Aktivität sowie eine Zunahme der Beta-Aktivität. Die Abnahme der dominanten Alpha-Frequenz ist bei normalem Altern weniger stark ausgeprägt als bei demenziellen Prozessen.

Mittels EEG-Mapping der Delta/Theta-Power ist eine Differenzierung zwischen normalem und pathologischem Altern in einem hohen Prozentsatz möglich. Hemisphärische Asymmetrien können bei der Differenzierung unterschiedlicher Demenz-Ätiologien hilfreich sein (vaskuläre Demenz: hoher Asymmetrie-Index, degenerative Demenz: niedriger Asymmetrie-Index). Es existieren signifikante Korrelationen zwischen EEG-Variablen (Delta/Theta-Power) einerseits und morphologischen (CT) sowie klinischen und psychometrischen Variablen andererseits.

Ereigniskorrelierte Potenziale („event-related potentials“ – ERP), zeigen, dass im Vergleich zum normalen Altern bei kognitiv gestörten Patienten die sogenannte P300-Latenz (ein Maß für die Geschwindigkeit der Informationsverarbeitung) verlängert ist, was quasi einem vorzeitigen Alterungsprozess entspricht. Gleiches gilt für die Abnahme der P300-Amplitude, die eine Abnahme der für Problemlösungen herangezogenen kognitiven Ressourcen widerspiegelt.

Mittels niedrig auflösender elektromagnetischer Hirntomographie („low resolution brain electromagnetic tomography“ – LORETA) lassen sich diese Veränderungen bestimmten Arealen zuordnen, wobei vor allem der ventro- und dorsolaterale präfrontale Kortex betroffen ist. Bei Demenzpatienten sind die ERP-Latenzen signifikant verlängert. Der demente Patient benützt mehr Hirnareale zur Problemlösung als der Gesunde (strukturelle Differenz) und benötigt auch mehr Energieressourcen für perzeptive und kognitive Prozesse (energetische Differenz). Allerdings gehen mit dem Fortschreiten der kognitiven Einschränkung auch diese Kompensationsmöglichkeiten mehr und mehr verloren.

Der Schlaf ist bei verschiedenen demenziellen Prozessen gestört (Alzheimer-Krankheit, frontotemporale Demenz, Lewy-Body-Demenz, Chorea Huntington, vaskuläre Demenz, Creutzfeldt-Jakob-Krankheit). Üblicherweise zeigen sich Fragmentierungen, eine erhöhte Anzahl von Aufwachepisoden und auch ein längeres Verweilen in Wachzuständen. Tiefschlafstadien und REM-Stadien (Rapid Eye Movement) sind reduziert, Schlafstadium S1 vermehrt.

Tabelle 9

Therapie einer Demenz:

Substanz, Dosen, Metabolismus und Darreichungsformen derzeit zugelassener Antidementiva

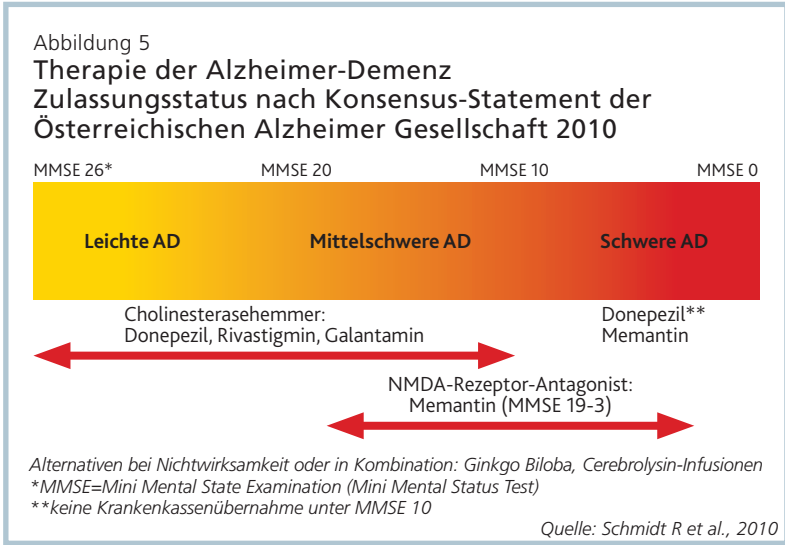
	Acetylcholinesterasehemmer				NMDA-Antagonist	Ginkgo biloba
	Donepezil	Rivastigmin		Galantamin	Memantin	EGb 761
		Oral	Transdermal			
Wirkungsprinzip	Reversibler selektiver AChE-I	Pseudoirreversibler selektiver AChE-I und BuChE-I		Selektiver AChE-I, Modulator an nikotinischen ACh-Rezeptoren	Nonkompetitiver NMDA-Rezeptor-Antagonismus	Multivalenter Radikalfänger, Hemmung von Amyloid-beta-Protein, Steigerung der Cholin-Aufnahme
Einnahme	1x tgl.	2x tgl.	1x tgl.	1x od. 2x tgl.	1x tgl.	1x od. 3x tgl.
Startdosis	5mg/Tag	3mg/Tag	4,6mg/Tag	8mg/Tag	5mg/Tag	240mg/Tag
Titrationsintervall	min. 4 Wochen	4 Wochen	Min. 4 Wochen	Min. 4 Wochen	1 Woche	—
Erhaltungsdosis	5–10mg/Tag	6–12mg/Tag	9,5–13,3mg/Tag	16–24mg/Tag	20mg/Tag	240mg/Tag
Metabolismus	CYP2D6, CYP3A4	Kein hepatischer Metabolismus		CYP2D6, CYP3A4	Kein hepatischer Metabolismus	CYP2C9*, CYP3A4*
Halbwertszeit	ca. 70 h	1,5 h	3,4 h	5–7 h	60–80 h	3–11 h
Darreichungsformen	Filmtablette, Schmelztablette	Hartkapsel, Lösung	Transdermales Pflaster	Retardkapsel, Lösung	Filmtablette, Lösung	Filmtablette, Tropfen

*Erst eine Überdosierung von Ginkgo-biloba-Präparaten führt zu einer leichten CYP2C9-Induktion sowie zu einer schwachen CYP3A4-Inhibition.
AChE-I=Acetylcholinesterase-Inhibitor; BuChE-I=Butyrylcholinesterase-Inhibitor; ACh=Acetylcholin; NMDA=N-Methyl-D-Aspartat (Glutamatrezeptor)

Hinsichtlich der Mikrostruktur des Schlafes sind Schlafspindeln, K-Komplexe und rasche Augenbewegungen weniger gut ausgeprägt und auch seltener. Periodische Beinbewegungen und schlafbezogene Atmungsstörungen sind vermehrt. Bei der DAT finden sich typischerweise Schlaf-Wach-Rhythmus-Störungen im Sinne des Sun-Downings (wenn die Sonne untergeht, stehen die Patienten auf, sind agitiert und wandern ausgeprägt).

7. Therapie und Substanzklassen

Generell lässt sich sagen, dass nur ausreichende Dosierungen von Antidementiva auch zur vollen Wirksamkeit führen. Die wichtigsten registrierten Antidementiva zeigt Tabelle 9 (auf der vorhergehenden Seite), und der Zulassungsstatus wird in Abbildung 5 dargestellt.



7.1 Cholinesterasehemmer

Die drei auf dem Markt befindlichen Inhibitoren der Acetylcholinesterase (AChE) unterscheiden sich u.a. durch die Art ihrer Hemmwirkung auf die AChE, weiterhin durch den Grad der Hemmung der Butyrylcholinesterase (BuChE); diese wird von Donepezil kaum, von Galantamin gering und von Rivastigmin stärker gehemmt, was einerseits zu gastrointestinalen Nebenwirkungen führt, jedoch auch

einen zusätzlichen Therapieeffekt bringen kann, und andererseits könnte die Hemmung der zentralen BuChE in späteren Demenzstadien von Vorteil sein.

Da diese Hypothese allerdings bei klinischen Studien bislang nicht bestätigt werden konnte, liegt die größte Bedeutung für die Therapie der DAT wahrscheinlich lediglich in der Hemmung der AChE. Zusätzlich zur Hemmung der AChE und BuChE kommt es unter Galantamin zu einer allosterischen Wirkung auf die Nikotinrezeptoren. Die Hemmung der Cholinesterase führt zu einem erhöhten Ach-Spiegel. Gastrointestinale Nebenwirkungen werden am seltensten bei Donepezil und am häufigsten bei Rivastigmin (in oraler Form) in der Titrationsphase beobachtet. In der Erhaltungsphase ist die gastrointestinale Nebenwirkungsrate von Donepezil und Rivastigmin durchaus vergleichbar. Aus diesem Grund sollte die Einnahme von

Rivastigmin morgens und abends zum Essen erfolgen. Verabreichung von Rivastigmin durch Hautpflaster kann die Nebenwirkungen reduzieren und gewährt ein gleichmäßiges Wirkprofil. Auf die Verträglichkeit des Pflasters ist zu achten. Die Applikation sollte durch Betreuungspersonen erfolgen können.

Mittlerweile liegen für alle AChE-Hemmer Daten aus Langzeitstudien (vier bis fünf Jahre) vor. Die Daten weisen darauf hin, dass es in der Langzeittherapie mit AChE-Hemmer nach einer anfänglichen Stabilisierungsphase zwar zu einer Verschlechterung kognitiver sowie anderer Funktionen kommt; diese beginnt jedoch bei behandelten Patienten später und erfolgt langsamer als bei unbehandelten.

Etwa 50 % der Patienten sprechen auf eine Therapie mit Antidementiva an. Die meisten Therapieabbrüche erfolgen wegen der Nebenwirkungen (siehe Tabelle 11 auf Seite 14) oder wegen des fehlenden Ansprechens.

Entwickelt ein Patient auf eine bestimmte Substanz Nebenwirkungen, sollte eine andere Substanz verwendet werden, die dann häufig gut vertragen wird. Bei einer solchen Umstellung ist wahrscheinlich keine Auswaschphase notwendig. Die höchstmögliche Dosierung ist anzustreben.

Der Einsatz von AChE-Hemmern ist bei einer bekannten Überempfindlichkeit gegen das jeweilige Präparat sowie bei Schwangerschaft kontraindiziert.

Tabelle 10
Medikamentenwahl bei verschiedenen Demenzformen

Vaskuläre Demenz	Lewy-Body-Demenz (LBD)	Parkinson-Demenz (PDD)	Frontotemporale Demenz
Sekundärprävention von Schlaganfällen (1a, A)	Rivastigmin (1b, A): Mittel erster Wahl	Rivastigmin (1b, A): Mittel erster Wahl	SSRI (3, B): für affektive Symptome günstig
Donepezil oder Memantin (1a, B)	Donepezil (2b, C)	Donepezil und Memantin (1b, B): Mittel erster Wahl	Memantin (3, C): Mittel zweiter Wahl
Galantamin: bei Mischformen bes. effektiv (1b, B)			Cholinesterase-Hemmer: nicht zu empfehlen (2a, D)
Rivastigmin: bei Mischformen bes. effektiv (2b, C)			
Ginkgo biloba: bei Mischformen bes. effektiv (2b, C)			
Cerebrolysin (1b, C)			

Legende siehe Anhang

Quelle: Rainer M., 2015; nach den S3-Leitlinien Demenz

Antidementiva (Auswahl)

Substanzgruppen	Donepezil	Galantamin
Pharmakodynamik	Reversibler selektiver Acetylcholinesterasehemmer	Selektiver, kompetitiver, reversibler Acetylcholinesterasehemmer. Allosterischer Modulator präsynaptischer Azetylcholinrezeptoren mit Erhöhung der Rezeptoraffinität für Azetylcholin (insbesondere M ₂ - und M ₄ -Rezeptorsubtyp).
Pharmakokinetik	• T_{max} = 3–4 Stunden • T_½ = ca. 70 Stunden • Bioverfügbarkeit ca. 43% • Plasmaproteinbindung >90% • Steady state nach ca. drei Wochen • Metabolisierung über CYP 450 3A4 und CYP 2D6 • Wirksamer Metabolit: 6-O-Desmethyldonepezil • Plasmakonzentration: 30–75ng/ml	• T_{max} = 4,4 Stunden • T_½ = 8–10 Stunden • Bioverfügbarkeit ca. 88% • Plasmaproteinbindung 18% • Steady state nach zwei bis drei Tagen • Metabolisierung über CYP 450 3A4 und CYP 2D6 • 90–97% renale Ausscheidung • Plasmakonzentration: 30–100ng/ml
Dosierung	Anfangsdosis: 5mg 1x tgl. Einmalgabe (abends), Steigerung auf 10mg (Einmalgabe) nach frühestens einem Monat möglich	Anfangsdosis: 8mg 1x tgl. morgens; Erhaltungsdosis (nach vier Wochen) 16mg 1x tgl. morgens (bei Bedarf nach vier Wochen Steigerung auf 24mg 1x tgl. morgens)
Indikation	Leichte bis mittelschwere Alzheimer-Demenz MMSE ² : 11–26	Leichte bis mittelschwere Alzheimer-Demenz MMSE: 11–26
Nebenwirkungen	• Cholinerge Begleiteffekte: Diarrhoe, Muskelkrämpfe, Müdigkeit, Übelkeit, Erbrechen • Bradykardie mit Schwindel	• Cholinerge Begleiteffekte: Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe, Dyspepsie, Anorexie, Müdigkeit, Tremor • Bradykardie
Kontraindikationen Warnhinweise	• Überempfindlichkeit gegenüber Donepezil • Relativ: Ulzera, vorbestehende Bradykardie, Asthma bronchiale • Schwere Leberinsuffizienz	• Überempfindlichkeit gegenüber Galantamin • Schwere Leber- und Niereninsuffizienz • Vorsicht bei kardiovaskulären Erkrankungen, Asthma bronchiale, obstruktiven Atemwegserkrankungen • Obstruktion des Verdauungstraktes oder der ableitenden Harnwege
Interaktionen	Ketokonazol, Erythromycin, Muskelrelaxantien vom Succinylcholintyp, Cholinomimetika, Anticholinergika, β-Blocker	Ketokonazol, Erythromycin, Muskelrelaxantien vom Succinylcholintyp, Cholinomimetika, Anticholinergika, β-Blocker

¹ gleichzeitige Mahlzeit verzögert die Resorption, dadurch Verringerung der Plasmaspitzen (Reduktion der C_{max} um 30%, Erhöhung der AUC um 30%)

² MMSE: Mini-Mental-State-Examination

Rivastigmin

Pseudoirreversibler Hemmer der Acetyl- und Butyrylcholinesterase mit hirnregionaler Selektivität (Kortex und Hippocampus)

- $T_{\max}$ = 1 Stunde
- $T_{1/2}$ = 0,6–2 Stunden
- Bioverfügbarkeit ca. 36%
- Wirkdauer im Gehirn ca. 10 Stunden
- Plasmaproteinbindung: 40%
- Metabolisierung durch die Azetylcholinesterase. Das Enzym wird carbamylisiert und mit einer $T_{1/2}$ von mehreren Stunden wieder hydrolysiert, so dass es ohne Neusynthese regeneriert („pseudoirreversible“ Hemmung).
- 95% renale Ausscheidung binnen 24 Stunden des decarbamylierten Metaboliten

Oral-Anfangsdosis: 3mg 2x tgl. (morgens und abends zum Essen¹), Dosissteigerung in vierwöchigem Abstand auf 6–12mg/tgl.
Transdermal-Anfangsdosis: 4,6mg 1x tgl., Dosissteigerung in vierwöchigem Abstand auf 9,5–13,3mg/tgl.

Leichte bis mittelschwere Alzheimer-Demenz
Leichte bis mittelschwere Parkinson-Demenz
MMSE: 11–26

- Cholinerge Begleiteffekte: Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe, Schwindel, Müdigkeit, Tremor
- Transdermal: Hautrötung und -jucken

- Überempfindlichkeit gegenüber Rivastigmin
- Schwere Leberinsuffizienz
- Relativ: Ulzera, vorbestehende Bradykardie, Asthma bronchiale
- Vorsicht bei Nierenfunktionsstörungen (Clearance von Rivastigmin um bis zu 50% vermindert)

Muskelrelaxantien vom Succinylcholintyp, Cholinomimetika, Anticholinergika

Memantin

Spannungsabhängiger, nicht kompetitiver N-Methyl-D-Aspartat-(NMDA-)-Rezeptorantagonist mit schneller Rezeptorkinetik.
Memantin blockiert die Wirkung pathologisch erhöhter tonischer Konzentrationen von Glutamat, die zu neuronalen Funktionsstörungen führen können.

- $T_{\max}$ = 3–8 Stunden
- $T_{1/2}$ = 60–100 Stunden
- Bioverfügbarkeit ca. 100%
- Plasmaproteinbindung ca. 45%
- Hauptmetabolite ohne NMDA-antagonistische Wirkung

Anfangsdosis: 5mg/d
Wöchentliche Steigerung um 5mg
Erhaltungsdosis: 20mg/d

Mittelschwere bis schwere Alzheimer-Demenz
MMSE: ≤ 10 –19

- Schwindel, Kopfschmerzen, Verstopfung, Halluzinationen, Verwirrtheit, Müdigkeit, motorische Unruhe

- Überempfindlichkeit gegenüber Memantin
- Krampfanfälle
- Bei Patienten mit mittelschweren Nierenfunktionsstörungen (eGFR < 30 ml/min) muss die Dosis auf 10mg/d reduziert werden! Für schwere Nierenfunktionsstörungen sind keine Angaben verfügbar.

Dopaminerge Substanzen, Anticholinergika, Barbiturate, Antipsychotika, Dantrolen, Baclofen, Amantadin, Cimetidin, Ranitidin, Procaïnamid, Hydrochlorothiazid

Tabelle 11

Mögliche Nebenwirkungen von AChE-Hemmern

Organklasse	
Psychopathologie	Halluzinationen, Agitation, aggressives Verhalten
Nervensystem	Synkope, Schwindel, Schlaflosigkeit, Krampfanfälle, extrapyramidale Symptome
Herz-Kreislauf-System	Bradykardie, SA Block, atrioventrikulärer Block
Gastrointestinale Störungen	Durchfall, Erbrechen, Übelkeit, abdominelle Störungen
Haut und Unterhautgewebe	Hautausschlag, Pruritis, vermehrtes Schwitzen, Exantheme
Bewegungsapparat	Muskelkrämpfe
Niere	Harninkontinenz
Allgemeine Störungen	Kopfschmerzen, Müdigkeit, Schmerzen

7.2 Memantin

Bei Memantin handelt es sich um einen nicht kompetitiven spannungsabhängigen NMDA-(N-Methyl-D-Aspartat)-Rezeptorantagonisten, der pathologisch erhöhtes Glutamat vom Rezeptor verdrängt und den exzessiven Kalziumeinstrom verhindert, der für den Nervenzelltod mit verantwortlich ist. Memantin erwies sich in tierexperimentellen Studien als neuroprotektiv. Die Tagestherapiedosis liegt in der ersten Woche bei 5mg, ab der zweiten Woche bei 10mg, ab der vierten Woche bei 20mg. Es sind zwei Einzeldosen zu geben, wobei die zweite Dosis nicht nach 14 Uhr genommen werden sollte. Ein Wirkungseintritt ist etwa nach vier Wochen zu erwarten. Die anzustrebende Tagesdosis für die Dauertherapie liegt bei 20mg. Memantin wurde 2002 für mittelschwere bis schwere Krankheitsstadien (MMSE 19 bis 3) zugelassen.

In Studien mit bis zu einem Jahr Dauer zeigten sich signifikante Verbesserungen in der Kognition, der Alltagskompetenz, dem klinischen Gesamteindruck (CGI, Clinical Global Impression) und der Pflegebedürftigkeit. In einer Vergleichsstudie von Donepezil plus Memantin mit Donepezil alleine zeigte sich die Kombination hinsichtlich Kognition (Severe Impairment Battery = SIB), Funktion (Alzheimer's Disease Cooperative Study – Activities of Daily Living Inventory = ADCS-ADL) und klinischem Gesamteindruck (Clinician's Interview-Based Impression of Change Plus Caregiver Input = CIBIC-Plus) signifikant überlegen – in der Kombinationsgruppe wurde nicht nur eine langsamere Verschlechterung, sondern sogar eine objektive Verbesserung der Kognition gefunden. Was Nebenwirkungen betrifft, war durch Memantin/Donepezil bei Agitation und Diarrhoe eine Verbesserung gegenüber Donepezil alleine festzustellen, während sich der Prozentsatz an Patienten mit Verwirrtheit durch Memantin/Donepezil vergrößerte. Verhaltensstörungen und insbesondere Agitation und Aggression sind ein häufiges und belastendes Demenzsymptom. Memantin zeigte sowohl in Monotherapie als auch in Kombination signifikante Vorteile in den Bereichen Agitation/Aggression und illusionäre Verkennungen. Weitere Bereiche wie Reizbarkeit und gestörtes Essverhalten wurden ebenfalls signifikant positiv beeinflusst. Darüber hinaus entwickelten unter Memantin-Kombinationstherapie weniger Patienten Verhaltensauffälligkeiten. Memantin ist eine geeignete Therapieoption sowohl für kognitive als auch für nicht kognitive Beeinträchtigungen bei mittelschwe-

rer bis schwerer DAT. Vorsicht ist bei Patienten mit Lewy-Body-Demenz (DLB) und Demenz bei Parkinson-Syndrom (PDD) geboten, da viele Parkinson-Patienten entweder mit L-Dopa und/oder einem Dopaminagonisten behandelt werden und es bei gleichzeitiger Einnahme mit Memantin zu einer Wirkungsverstärkung und damit möglicherweise zu unerwünschten motorischen Komplikationen führen kann.

Für die Kombination von Memantin und Acetylcholinesterasehemmer gibt es mittlerweile eine gute Datenlage, auch bei gemischten DAT-VAD-Formen. Einschränkung sei erwähnt, dass für diese Kombinationstherapie zurzeit noch keine Erstattung durch den Hauptverband der österreichischen Sozialversicherungsträger besteht.

7.3 Ginkgo biloba

Der Ginkgo-Spezialextrakt EGb 761 wirkt pharmakologisch multifaktoriell:

- Radikalfängereigenschaften und PAF-(platelet activating factor)-Antagonismus,
- Neuro- und Membranprotektion, Steigerung der Hypoxietoleranz, Schutz vor Läsion zerebraler Strukturen, Hemmung von programmiertem Zelltod (Apoptose),
- Verbesserung von Gedächtnisleistung und Lernvermögen,
- hämodynamische, vaskuläre und hämorheologische Effekte.
- Nach neuesten Untersuchungen reduziert sich der Amyloid- β -Spiegel im Plasma.
- Verbesserung der Motorik (z.B. tardive Dyskinesien).

Für Ginkgo biloba liegen kontrollierte, den derzeitigen wissenschaftlichen Anforderungen standhaltende Studien vor, die Verbesserungen in Kognition, Alltagskompetenz und neuropsychiatrischen Symptomen belegen. Die Tagesdosierung gemäß Fachinformation bei demenziellem Syndrom beträgt 120 bis 240mg Spezial-extrakt EGb 761.

Eine überzeugende Wirksamkeit wurde in den letzten zehn Jahren in drei Studien bei über 1.000 Patienten in einer Dosierung von 240mg pro Tag dokumentiert.

Mögliche sehr selten auftretende Nebenwirkungen sind Kopfschmerzen, Schlafstörungen, Schwindel, Hitzegefühl, Nausea, gastrointestinale Störungen und Blutungsgefahr. Die erhöhte Blutungsgefahr ist vor allem bei Kombination mit NSAR, Cumarinen, SSRI und SNRI gegeben.

7.4 Nootropika

Als eine erweiterte Bezeichnung für Antidementiva kann der ältere Begriff Nootropika dienen. Dies sind Medikamente, die bei Störungen der Noopsyche, also des intellektuell-verstandesmäßigen Bereichs des Bewusstseins, therapeutische Effekte zeigen. Durch die Studienlage und den Erfolg der AChE-Hemmer in den Hintergrund gedrängt, gibt es doch eine Reihe von anderen Substanzklassen, die auch eine Vielzahl von Wirkungen aufweisen, jedoch zum Großteil aufgrund der fehlenden Datenlage keine Zulassung erhalten haben und aus historischen Gründen unter dem angenommenen Wirkprinzip hier aufgeführt werden:

- Metabolisch: Mutterkornalkaloide, Nicergolin, Piracetam
- Osmotisch: Mannit, Sorbit, Dextran
- Ca-Antagonisten: Nimodipin
- Cerebrolysin

In präklinischen Studien konnten für Cerebrolysin – ein biotechnologisch hergestelltes Peptidpräparat (ein Mischpräparat aus gereinigten Schweinehirnpeptiden) – folgende Wirkmechanismen dargestellt werden: Neuronale Sprossung und axonale Vernetzung, Differenzierung neuronaler Stammzellen, Modulation von Neurotransmitterdefiziten, Induktion von neuronalen Reparaturprozessen, antiapoptotische Wirkung. In klinischen Studien zeigt Cerebrolysin eine signifikante Verbesserung der kognitiven Leistungen und des globalen klinischen Eindrucks. Für die 60ml-Dosis wurde darüber hinaus eine signifikante Besserung neuropsychiatrischer Symptome beschrieben. Empfohlen wird eine vierwöchige Anwendung zwei- bis dreimal pro Jahr.

Zusammenfassend ist zu sagen, dass neben der Substitution bzw. Modulation von Neurotransmittern auch andere Wirkprinzipien belegt sind. Der Einsatz dieser Substanzen kann wegen der aus heutiger Sicht unzureichenden Datenlage nur bei Unwirksamkeit bzw. bei Unverträglichkeit von Cholinesterasehemmern (ChE-Hemmer) und Memantin in Einzelfällen in Erwägung gezogen werden.

7.5 Antidepressiva

Die Behandlung von BPSD (Behavioural and Psychological Symptoms of Dementia, Psychische Symptome und Verhaltensauffälligkeiten bei Demenz) ist von relevanter Bedeutung. Einerseits weil die Lebenszeitprävalenz für BPSD bei Demenz knapp 100% beträgt, also irgendwann fast jeder Patient daran leidet. Andererseits auch, weil bestimmte Verhaltensstörungen von der Umwelt oft nicht als Krankheit, sondern als Feindseligkeit des Betroffenen ausgelegt werden, was ihm und den Angehörigen die ohnehin schon schwierige Lebenssituation weiter erschweren kann.

Für Citalopram ist eine signifikante Wirksamkeit gegen Agitation nachgewiesen worden. Zu Mirtazapin existieren sogar mehrere negative Studien. Ein Cochrane Review der vorhandenen Evidenz suggeriert eine geringe Wirksamkeit konventioneller Antidepressiva. Andere pharmakologische Ansätze zur Behandlung depressiver Symptome bei DAT, z.B. Modulation glutamaterger Mechanismen, könnten hingegen erfolgversprechender sein.

Was die Behandlung depressiver Symptome betrifft, so ist neueren Antidepressiva gegenüber Trizyklika der Vorzug zu geben, nicht zuletzt wegen der anticholinergen Wirkung, aber auch wegen der insgesamt stärker ausgeprägten Nebenwirkungen der Trizyklika. Für neuere Antidepressiva (SSRI, SNRI, SARI, NaSSA) spricht zunächst ihre generell gute und gut belegte Wirkung bei Depression. SSRI und Trazodon waren in kleineren und Einzelfallstudien bei Verhaltensstörungen im Rahmen von frontotemporalen Demenzen wirksam, so zeigte insbesondere Citalopram antiimpulsive Effekte. Trazodon zeigte in einer rezenten nicht interventionellen Studie bei einem depressiven dementen Patientenkollektiv (n=72) eine positive Wirkung auf Agitation, Aggression, depressive Symptome, Angst und Schlafstörung bei einer guten Verträglichkeit. Bei Schlafstörungen können sedierende Antidepressiva wie Trazodon und Mirtazapin eingesetzt werden.

7.6 Antipsychotika/Neuroleptika

Auch hier ist zwischen älteren (Antipsychotika der ersten Generation, z.B. Haloperidol) und neueren Substanzen (Antipsychotika der zweiten Generation) zu unterscheiden. Leitsubstanz der typischen Neuroleptika ist Haloperidol, dessen Effekt bei Aggression in Metaanalysen nachgewiesen ist, welches allerdings im Vergleich zu atypischen Substanzen eine höhere Mortalität aufweist.

Bei der Lewy-Body-Demenz (LBD) sollten Antipsychotika der ersten Generation wegen schwerer Nebenwirkungen des extrapyramidal-motorischen Systems nicht verwendet werden. Bei LBD wird Quetiapin empfohlen.

Primäre Zielsymptomatik der Antipsychotika der zweiten Generation ist ebenfalls Agitation sowie psychotische Symptome. Sowohl Risperidon – das einzige für BPSD registrierte Atypikum – als auch Aripiprazol, Quetiapin und Olanzapin zeigten in Studien gute Wirkung, allerdings bei einer erhöhten Inzidenz zerebrovaskulärer Ereignisse im Vergleich zu Placebo.

Bei Olanzapin ist zu berücksichtigen, dass es zu einem leichten anticholinergen Effekt kommen kann.

Tabelle 12

Pharmakologische Therapien bei BPSD*

	Empfehlungsgrad	Evidenzlevel
Antidementiva	2	A
Antidepressiva		
SSRI	3	B
Trizyklika	5	D
MAO-Hemmer	nicht empfehlenswert	E
Antikonvulsiva		
Carbamazepin	3	B
Valproat	nicht empfehlenswert	E
Gabapentin	4	C1
Lamotrigin	4	C1
Antipsychotika		
Haloperidol	2	A
weitere z.B. Pipamperon	4	C3
Risperidon, Olanzapin	2	A
Aripiprazol	3	B
Quetiapin	4	C3
Benzodiazepine/Hypnotika		
Benzodiazepine	nur bei Notfällen, zeitlich limitiert	
Benzodia.-Analoga	4	C3
Hypn. Wirks. Antidepr./Antipsych.	4	C3
Melatonin (und -agonisten)	3	B
Chloralhydrat	nicht empfehlenswert	F
Diphenhydramin	nicht empfehlenswert	E
Chlormethiazol	nicht empfehlenswert	E
Baldrian	nicht empfehlenswert	F
Andere Substanzen		
Analgetika	5	D
Ginkgo biloba	3	B

*Behavioural and Psychological Symptoms of Dementia; Legende siehe Anhang

Quelle: Savaskan E., Praxis 2014; 103 (3): 135–148 135

Quetiapin ist das Mittel der Wahl bei der Behandlung psychotischer Symptome, wenn gleichzeitig ein Morbus Parkinson besteht. Die i.v. Verabreichung von Antipsychotika ist wegen der erhöhten Mortalität kontraindiziert. Ausnahmen unterliegen einer strengen Indikationsstellung und Dokumentation.

Antipsychotika mit anticholinergen Eigenschaften haben negative Auswirkungen auf die Kognition, und das Delir-Risiko erhöht sich. Auch sollten Antipsychotika immer nur für eine kurze, begrenzte Zeit angewendet werden.

Beim Einsatz von Antipsychotika bei demenziell erkrankten Menschen ist grundsätzlich neben einer Dosisanpassung auch eine regelmäßige Indikationsüberprüfung sinnvoll und notwendig. Hierfür ist eine engmaschige ärztliche Kontrolle notwendig, um eine Adaptierung der Medikation umgehend, dem Beschwerdebild entsprechend, vorzunehmen.

Sogenannte Verhaltensstörungen sind meistens auf ein schädigendes Umfeld zurückzuführen, das können z.B. Umgebungsgründe, Ortsveränderungen, bestimmte Personen, eingeschränkte Möglichkeiten der Kommunikation, Stress, körperliche Beschwerden oder Schmerzen, die nicht verbalisiert werden können, sein. Daher sollten bei verändertem Verhalten Psychopharmaka nicht als Erstes und nie ohne begleitende psychosoziale Maßnahmen eingesetzt werden. Es empfiehlt sich, eine Zeitlang Protokoll darüber zu führen, zu welcher Zeit, bei welchen Personen, unter welchen Umständen dieses Verhalten auftritt. Der Einsatz von nicht medikamentösen Therapien sowie Aufklärung und Schulung der Angehörigen können zu einer signifikanten Linderung von Verhaltenssymptomen führen.

Laut Konsensus-Statement „Demenz 2010“ der Österreichischen Alzheimergesellschaft ist Risperidon das Antipsychotikum der ersten Wahl bei psychotischen Symptomen und Verhaltensauffälligkeiten bei Demenzpatienten. Es ist in dieser Indikation in Österreich als einziges atypisches Antipsychotikum folgendermaßen zugelassen: „Risperidon ist zur Behandlung von schweren Verhaltensstörungen bei Patienten mit Demenz nur indiziert, wenn Symptome auftreten, die den Patienten selbst oder seine Umwelt gefährden und die durch andere Maßnahmen nicht zu beherrschen sind.“

Der Einsatz von Olanzapin, Aripiprazol, Quetiapin, Ziprasidon und Clozapin ist unter Berücksichtigung der spezifischen Nebenwirkungen und unter Berücksichtigung der Sicherheitskautelen im Einzelfall als Off-label-Verschreibung zu erwägen. EKG-Kontrollen mit Messung der QTc-Zeit (≤ 380 msec) sind durchzuführen. Jede Antipsychotikatherapie bei dementen Patienten muss niederdosiert starten, darf nur langsam erhöht werden und muss initial wöchentlich, später monatlich überprüft werden.

7.7 Benzodiazepine

Generell nimmt der Gebrauch von Benzodiazepinen (BD) im Alter im Vergleich zu anderen Psychopharmaka überproportional zu. Diese werden zum überwiegenden Teil von Nicht-Psychiatern verschrieben. Bei dementen Patienten treten zwar häufig Symptome auf, bei denen grundsätzlich BD indiziert wären (wie Angst, Unruhe, Schlafstörung), dennoch stellen sie keinesfalls Medikamente der ersten Wahl dar (siehe auch Abbildung 6 auf Seite 18).

Neben unten angeführten Gründen muss bei Benzodiazepinen und Hypnotika die unmittelbare Verschlechterung der Kognition mit delirogenem Potenzial hervorgehoben werden, sodass diese Medikamente nur nach strenger Indikationsstellung möglichst kurzfristig einzusetzen sind.

Als Gründe dafür seien angeführt:

- Gefahr paradoxer Wirkung, besondere Empfindlichkeit älterer dementer Patienten gegenüber BD
- Kumulationsgefahr bei BD mit langer Eliminationshalbwertszeit und pharmakologisch aktiven Metaboliten mit den klinischen Auswirkungen von prolongierter
- (Über-)Sedierung, Ataxie mit der Gefahr von Stürzen/Frakturen
- Schwindel und Vigilanzstörungen
- Verschlechterung der kognitiven Leistungen, anterograde Amnesie und Antriebsverminderung
- Langfristiger Benzodiazepingebruch korreliert mit einem erhöhten Risiko, eine DAT zu entwickeln – ein kausaler Zusammenhang konnte nicht nachgewiesen werden

Wenn BD als Medikamente dritter Wahl eingesetzt werden, ist zu beachten, dass Substanzen, die durch Glukuronidierung eliminiert werden (z.B. Lorazepam, Lormetazepam, Oxazepam und Temazepam), keine signifikanten bzw. klinisch relevanten altersbedingten Veränderungen der Pharmakokinetik aufweisen. Hingegen steigt die Eliminationshalbwertszeit von BD, die durch Dealkylierungs-/Oxidationsreaktionen abgebaut werden (z.B. Diazepam), deutlich an. Die Richtlinien für die Therapie geriatrischer Patienten mit BD sind in Tabelle 14 auf der nächsten Seite zusammengefasst. Mögliche in Österreich erhältliche BD sind z.B. Lorazepam, Oxazepam und Bromazepam aus der Gruppe der Anxiolytika oder Temazepam und Lormetazepam aus der Gruppe der Hypnotika.

7.8 Schlafmittel

In der Behandlung der verschiedensten Schlafstörungen bei Demenzen muss der Terminus „Schlafmittel“ wörtlich aufgefasst werden, nämlich als „Mittel zum Schlaf“, also in einem weiteren Sinn des Wortes, als der Terminus „Hypnotika“ impliziert.

Tabelle 13

Antipsychotika Dosierungsempfehlung bei Älteren

Substanz	Einsatz bei Demenz		Einsatz bei Schizophrenie
	Startdosis (mg/Tag)	max. Dosis (mg/Tag)	Dosis (mg/Tag)
Risperidon (1. Wahl)	0,25 bis 2	1,5 bis 2	1,25 bis 3,5
Olanzapin (3. Wahl)	1,25 bis 5	10	7,5 bis 15
Quetiapin (2. Wahl)	12,5 bis 50	200 bis 300	400 bis 600
Aripiprazol (2. Wahl)	5	15	15 bis 30
Clozapin	12,5	75 bis 100	keine generelle Empfehlung
Haloperidol (3. Wahl)	0,25 bis 0,5	2	keine generelle Empfehlung

Quelle: nach American Psychiatric Association (APA, 2007) und Leuner K et al., 2013

Tabelle 14

Richtlinien für die Therapie geriatrischer Patienten mit Benzodiazepinen (BD)

1. Strenge Indikationsstellung (BD bei Demenz nie Medikament der ersten Wahl)
2. Berücksichtigung der pharmakokinetischen Eigenschaften: vorzugsweise Präparate mit mittellanger Halbwertszeit ohne aktive Metaboliten, die durch Glukuronidierung abgebaut werden
3. CAVE: paradoxe Wirkung und Kumulation
4. Beachtung der Wechselwirkung mit anderen Medikamenten
5. Vorsicht bei obstruktiven Lungenerkrankungen
6. Vorsichtige, einschleichende Dosierung
7. Keine Dauerverschreibung
8. Ausschleichendes Absetzen

Nicht zuletzt muss berücksichtigt werden, dass auch Komorbiditäten und viele andere Faktoren wie Mangelernährung, Medikamenteneffekte und Interaktionen im Sinne einer Polypharmazie, Dauerkatheter etc. in der Pathogenese der Schlafstörungen eine Rolle spielen und gezielter Behandlungsstrategien bedürfen.

8. Indikationsstellung und Therapievereinbarung

8.1 Akuttherapie

Grundsätzlich sollte eine antidementive Therapie möglichst frühzeitig begonnen werden. Nach der bisherigen Evidenz ist keinem Acetylcholinesterasehemmer eindeutig der Vorzug zu geben. Auch ein Head-to-Head-Vergleich zwischen AChE-Hemmern und Memantin existiert nicht.

Die Kombinationstherapie von Memantin und ChE-Hemmer zeigte in klinischen Studien gegenüber Monotherapie überlegene Wirksamkeit, sie ist bei Patienten mit schwerer oder mittelschwerer DAT anzustreben.

Bei Demenzpatienten sollte ein systematisches Monitoring hinsichtlich Medikamenteninteraktionen durchgeführt werden, um eine Überdosierung bzw. einen zu niedrigen Blutspiegel zu vermeiden. Eine gleichzeitige Therapie von ChE-Hemmern und Betablockern sollte wegen des möglichen Auftretens einer Bradykardie mit besonderer Vorsicht erfolgen.

Medikamente mit anticholinerger Komponente (z.B. trizyklische Substanzen, ältere H1-Blocker, H2-Rezeptoren-Antagonisten) sind zu vermeiden. Bei Patienten mit Risiko für Harnverhaltung, chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD) oder gastrointestinalen Problemen ist Vorsicht mit AChE-Hemmern geboten. Rivastigmin zeigt möglicherweise ein geringeres Interaktionspotenzial als Donepezil oder Galantamin. Gastrointestinale Nebenwirkungen werden am häufigsten bei oralen Rivastigmin (während der Titrationsphase) und am seltensten bei Donepezil beobachtet. Das Rivastigmin-Pflaster zeigt hingegen keine erhöhten gastrointestinalen Nebenwirkungen mehr.

Die Erfolgskriterien für eine antidementive Therapie (die über mindestens drei Monate laufen muss, um beurteilbar zu sein) sind zumindest eine Stabilisierung bzw. eine Besserung der kognitiven Symptomatik. Als Misserfolg zu betrachten sind eine plötzliche kognitive Verschlechterung sowie eine fehlende Besserung der nicht kognitiven Symptomatik und ein Fehlen eines positiven Effekts auf die Führung des Alltagslebens. Einen Algorithmus für die Therapie von BPSD liefert Abbildung 6 auf der nächsten Seite.

Im Allgemeinen sind zumindest sieben Problemkreise zu bedenken:

- **Insomnie:**
Bei Insomnie haben sich beispielsweise unter den Hypnotika Zolpidem (10mg), unter den Antidepressiva Trazodon (75–150mg) und Mirtazapin (15–30mg) und unter den Neuroleptika Quetiapin (25–100mg) bewährt.
- **Exzessive Tagesschläfrigkeit:**
Diese kann off label mit Modafinil behandelt werden. Modafinil ist primär für die Behandlung der Narkolepsie registriert.
- **Parasomnien:**
Parasomnien wie REM-Verhaltensstörungen werden beispielsweise mit Clonazepam (0,5–2mg) erfolgreich behandelt (Cave: lange Halbwertszeit).
- **Psychotische Symptome, Verhaltensstörungen, nächtliche Agitiertheit und nächtliches Wandern:**
Diese können einerseits mit Acetylcholinesterasehemmern, andererseits mit atypischen Neuroleptika, wie Risperidon (0,5–2mg), Quetiapin (50–200mg) und auch mit Antiepileptika wie z.B. Valproinsäure (300–500mg) behandelt werden.
- **Schlafbezogene Atmungsstörungen (obstruktives Schnarchen, Hypopnoe, Apnoe).**
- **Nächtliche motorische Störungen (Restless-Legs-Syndrom, periodische Beinbewegungen etc.).**
- **Melatonin (2–4mg pro Tag)** wird von deutschen Schlafgesellschaft als Mittel der ersten Wahl bei allen Insomnien empfohlen.

Tabelle 15

Medikation von Schlafstörungen bei Demenz

	Substanzen	Dosis (mg)	max. Dosis/Tag (mg)
Z-Drugs (Nicht-Benzodiazepine)	Zolpidem	5 bis 10	10
	Zopiclon	3,75 bis 7	7
	Zaleplon	5 bis 10	10
Antidepressiva	Trazodon	50 bis 100	
	Mirtazapin	15 bis 30	
	Agomelatin	25	
Hormone, synthetisch	Melatonin	2	
Benzodiazepine	Lorazepam	0,5 bis 1	1 bis 2
Antipsychotika	Quetiapin (off-label use)	12,5 bis 25	15 bis 50
	Prothipendyl	40	80

Quelle: Jagsch C., Notfallbehandlung in der Alterspsychiatrie, Pinter G. et al. (Hrsg.). Geriatrische Notfallbehandlung, Springer Verlag Wien, 2013

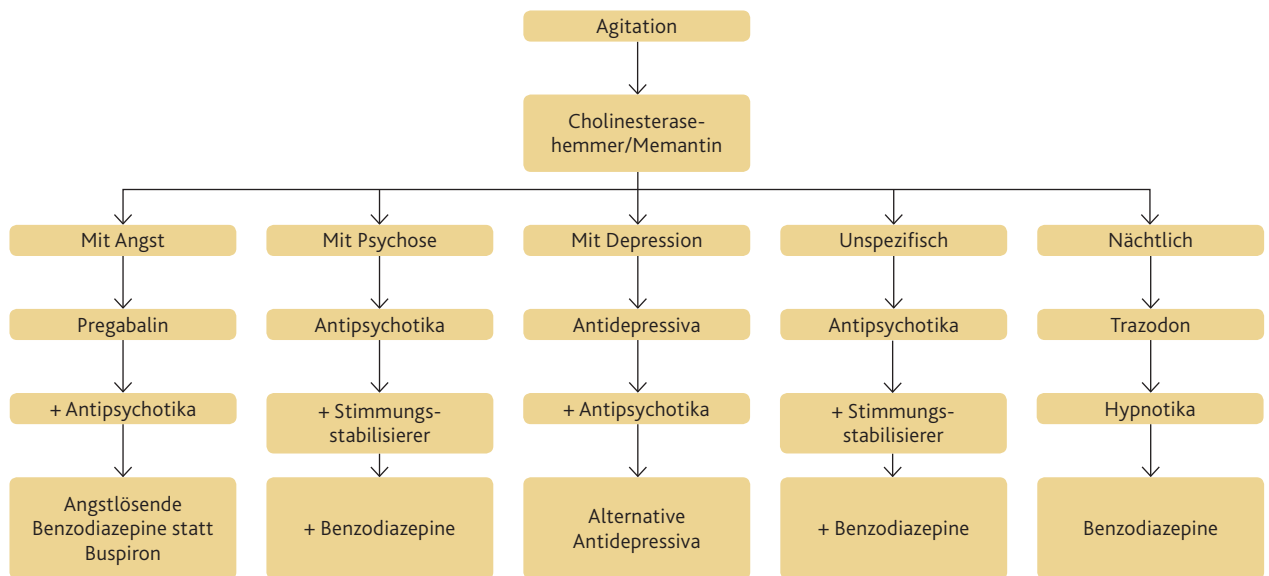
8.2 Langzeittherapie

Die Frage, ob eine einmal als erfolgreich eingeschätzte antidementive Therapie lebenslang weitergegeben werden sollte, wird unterschiedlich bewertet. Jedenfalls ist eine solche Therapie auch in schweren Demenzstadien noch sinnvoll, wobei zu berücksichtigen ist, dass es in diesen Stadien andere Erfolgskriterien gibt als in früheren Krankheitsphasen. Es sollte jedenfalls sehr sorgfältig abgewogen werden, bevor man einem Patienten ein Antidementivum absetzt.

Auch die Frage, wie lange eine symptom- oder syndromorientierte Pharmakotherapie nicht kognitiver Störungen (BPSD)

Abbildung 6

Algorithmus der Therapie von Agitation bei Demenz



beibehalten werden sollte, ist letztlich offen. Dabei sollte jedoch das Zeitfenster der höchsten Wahrscheinlichkeit für ein Auftreten von BPSD beachtet werden. Die Indikation für eine Antipsychotikatherapie sollte regelmäßig reevaluiert und ggf. Reduktionsversuche durchgeführt werden.

8.3 Auswahl der Medikation

Die Auswahl der Medikation hängt zunächst vom kognitiven Zustand ab, der mit neuropsychologischen Verfahren (z.B. CERAD+ – Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease) zu erheben ist (die Durchführung der MMSE wird dabei von den Sozialversicherungen als Instrument verlangt). Ein Ausschleichversuch der Antipsychotika kann nach sechs bis acht Wochen erfolgen, nach Etablierung der antidementiven Therapie und genauer Dokumentation (z.B. Heimaufenthaltsgesetz, <https://www.ris.bka.gv.at/Gelten.de/Fassung.wxe?Abfrage=Bundesnormen&Gesetzesnummer=20003231>).

Weitere Kriterien sind die Einfachheit der Handhabung eines Medikaments (Einmaldosierung), Berücksichtigung von Komorbidität

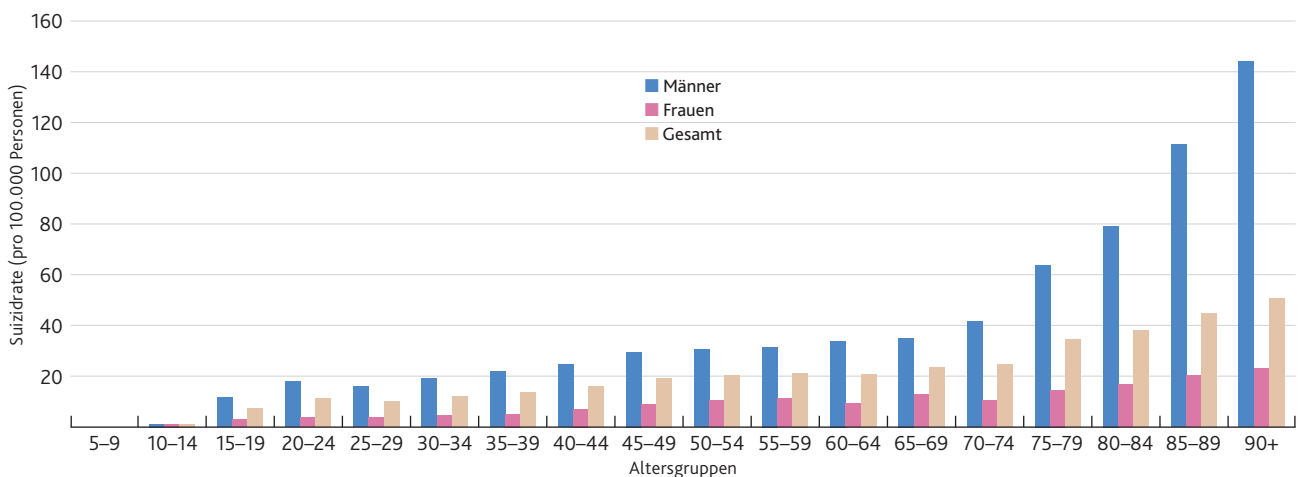
und Polypragmasie und den damit verbundenen möglichen pharmakokinetischen und -dynamischen Interaktionen und die gesamtgesellschaftliche Betrachtung des Gesundheitszustandes des Einzelnen. Auch die Häufigkeit und Schwere der Nebenwirkungen spielen eine entscheidende Rolle bei der Auswahl der Medikation.

8.4 Therapieresistenz

Mögliche Gründe für eine Resistenz gegen eine antidementive Therapie sind eine falsche Diagnose, die Verwendung eines falschen Testinstruments, ein fortgeschrittenes Demenzstadium, Medikamentenunverträglichkeit und/oder Wechselwirkungen des Antidementivums mit anderen Medikamenten. Zu beachten ist, dass nicht jedes Nichtansprechen bereits eine Therapieresistenz ist, da wir gegen einen chronisch progredienten Prozess behandeln. Während ein Präparatwechsel innerhalb der Gruppe der AChE-Hemmer bei Unverträglichkeit empfohlen wird, kann er auch bei mangelnder Wirksamkeit sinnvoll sein, da sich die drei Substanzen Donepezil, Galantamin und Rivastigmin sowohl pharmakokinetisch als auch, wie erwähnt, pharmakodynamisch voneinander unterscheiden.

Abbildung 7

Suizidraten nach Altersgruppen (5-Jahres-Schnitt 2006–2010)



Quelle: Kapusta N, 2012

Ebenso kann ein Wechsel auf Memantin oder eine Add-on-Therapie mit dieser Substanz empfohlen werden. Es gibt allerdings nur einige wenige Studien zu solchen Therapieumstellungen.

8.5 Suizidrisiko

Die Suizidrate steigt mit dem Alter vor allem bei Männern stark an (siehe Abbildung 7 auf der vorhergehenden Seite). Suizide bei Demenz sind hingegen selten. Das dürfte auch daran liegen, dass die kognitive Fähigkeit zur Planung und Koordination, die für einen Suizid erforderlich ist, im Verlauf des demenziellen Prozesses relativ bald verloren geht. Es werden daher auch keine demenztypischen Suizidmethoden beobachtet – alles sehr im Gegensatz zur Depression im Alter.

8.6 Spezielle Problemstellungen

Die Pharmakotherapie psychischer und körperlicher Störungen stellt im Alter durch Veränderungen der Pharmakokinetik (erhöhter Fettanteil, verminderter Flüssigkeitsgehalt, reduzierte renale Clearance) eine besondere Herausforderung dar. Die Compliance ist grundsätzlich im hohen Alter besser als in früheren Jahren, sinkt aber mit der Anzahl der verschriebenen Medikamente ab (80–85% beim ersten Medikament; nur mehr 10–20% bei zehn Medikamenten).

Bei der Pharmakotherapie im Alter spielen auch rechtliche Aspekte eine wichtige Rolle. Hinsichtlich Aufklärung und Zustimmungsfähigkeit sind wiederholte Aufklärung und das gezielte Erfragen der Einstellung zu Diagnose und Therapie bei den Betroffenen und deren Angehörigen zu empfehlen. In nicht dringlichen Fällen kann auch die Sachwalterschaft abgewartet werden. Bei Ablehnung oder Abbruch der Behandlung sollte festgestellt werden, ob dies therapiebedingt (unerwünschte Wirkungen, Nonresponse) oder krankheitsbedingt (Demenzprogression, BPSD, affektive Symptome) erfolgt oder ob die Änderung des Behandlungswunsches nachvollziehbar ist.

Ein besonderes Kapitel stellt der Off-Label-Gebrauch von Medikamenten dar, der nur dann zulässig ist, wenn lebensbedrohliche Erkrankungen vorliegen bzw. die Lebensqualität andernfalls nachhaltig und auf Dauer beeinträchtigt wäre, keine andere bei diesem Patienten wirksame Therapie verfügbar ist und begründete Aussicht auf Behandlungserfolg besteht. Off-Label-Verschreibungen ziehen gesteigerte Aufklärungspflicht, Umkehr der Beweislast im Schadensfall und erhöhten Dokumentationsaufwand nach sich. Weiterhin sind die Richtlinien des Hauptverbandes bei Off-Label-Verordnungen (z.B. Bewilligung durch den chefärztlichen Dienst) zu beachten. Schließlich sind noch ethische Aspekte zu bedenken. Eine psychopharmakologische Therapie sollte grundsätzlich nur symptomorientiert, nicht aber als Ersatz für fehlende Betreuungsangebote durchgeführt werden. Daher gilt: keine Sedierung ohne medizinische Indikation! Die Nutzen-Risiko-Bewertung der aktuellen Therapie von Demenzpatienten sollte regelmäßig gemeinsam mit Angehörigen, Pflegepersonal und/oder Sachwalter erfolgen. Die Selbstbestimmung des Patienten sollte so lange wie möglich erhalten

bleiben. Zwangsmaßnahmen sind nur so kurz wie unbedingt nötig bei akuter Gefährdung zulässig. Die Behandlung der Grundkrankheit hat so lange wie möglich Priorität. Für eine Pharmakotherapie im Alter sollten daher besondere Regeln beachtet werden, die in Tabelle 16 angeführt sind.

Tabelle 16

Pharmakotherapie im Alter

– Strenge Indikationsprüfung

– Detaillierte Medikamentenanamnese

– Prioritäten

– Niedrige Anfangsdosis – langsame Dosisanpassung

– Multimedikation vermeiden

– Einfaches Verordnungsschema

– Auslass- und Absetzversuche (nicht bei Antidementiva/ Nootropika)

– Aktives Monitoring von Nebenwirkungen

9. Nicht medikamentöse Behandlungsmöglichkeiten

9.1 Psychotherapie und Soziotherapie
Neben den medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten stellen die nicht medikamentösen Behandlungsmaßnahmen einen grundlegenden Bestandteil in der Versorgung von Demenzkranken dar. Ziel

Tabelle 17
Nicht medikamentöse Therapien bei BPSD

	Empfehlungsgrad	Evidenzlevel
Psychosoziale Intervention		
Psychoedukation	3	B
Sozialberatung	4	C
Milieutherapeutische Interventionen	4	C
Pflegerische Interventionen		
Verstehender Ansatz	4	C3
Auf den Kranken abgestimmte Intervention	4	C3
Zusatztherapien		
Validationstherapie	5	D
Aromatherapie	4	C3
Snoezelen	4	C3
Basale Stimulation	4	C3
Bewegungsförderung	1	A
Kognition-stabilisierende Therapien		
Kognitive Stimulation	4	C3
Reminiszenztherapie	5	D
Selbsterhaltungstherapie		F
Spezielle nicht pharmakologische Therapien		
Psychologisches-psychotherapeutisches Verfahren	1	A
Spezialtherapeutische Angebote		
Musiktherapie	3	B
Aktivierungstherapie	5	D

Legende siehe Anhang
Quelle: Savaskan E., Praxis 2014; 103 (3): 135–148 135

der medikamentösen und nicht medikamentösen Behandlungsmaßnahmen ist das Hinauszögern der Folgen der zerebralen Störungen auf die kognitive und funktionelle Leistungsfähigkeit. Damit sollen die psychosoziale Integration und die Lebensqualität der Demenzzranken und ihrer Angehörigen unterstützt werden. Für die nicht medikamentösen Behandlungsstrategien stehen neben spezifischen psychotherapeutischen auch psychoedukative Maßnahmen zur Verfügung.

Baulichen Gegebenheiten, insbesondere Licht, das den natürlichen Tagesverhältnissen angepasst ist, kommt hier auch eine große Bedeutung zu. Das Wissen um Symptome, Therapiemöglichkeiten und Verlaufsformen demenzieller Erkrankungen ist Teil des Gesamtbehandlungsplans. Einen Überblick über einige wesentliche nicht pharmakologische Maßnahmen bei Demenz gibt Tabelle 17 auf der vorhergehenden Seite.

Von ganz besonderer Bedeutung ist die umfassende regelmäßige Aufklärung und Unterstützung der betreuenden Angehörigen, welche in vielen Untersuchungen nachweislich die Dauer des Verbleibes in der häuslichen Umgebung verlängert.

Unterstützende Therapien bedürfen aber nicht zwingend professioneller Einbindung. Ein wirksames, wissenschaftlich evaluiertes Konzept stellt z.B. die Anlage eines Lebensrückblickbuches unter Mit Hilfe der Angehörigen dar.

Ein demenzgerecht erweitertes Schema empfiehlt das klassische sozialpsychiatrische Achsenmodell von Bennett und Wing, nämlich ...
... die medikamentöse und nicht medikamentöse Behandlung,
... die Unterstützung von Tagesstruktur und Alltagsaktivitäten und

... die Unterstützung integrierten Wohnens, um die folgenden drei Achsen zu erweitern:

... die Schulung von Angehörigen und die Zusammenarbeit mit ihnen,

... die Unterstützung professioneller und nicht professioneller Helfer und

... die Wahrung rechtlicher und ethischer Aspekte.

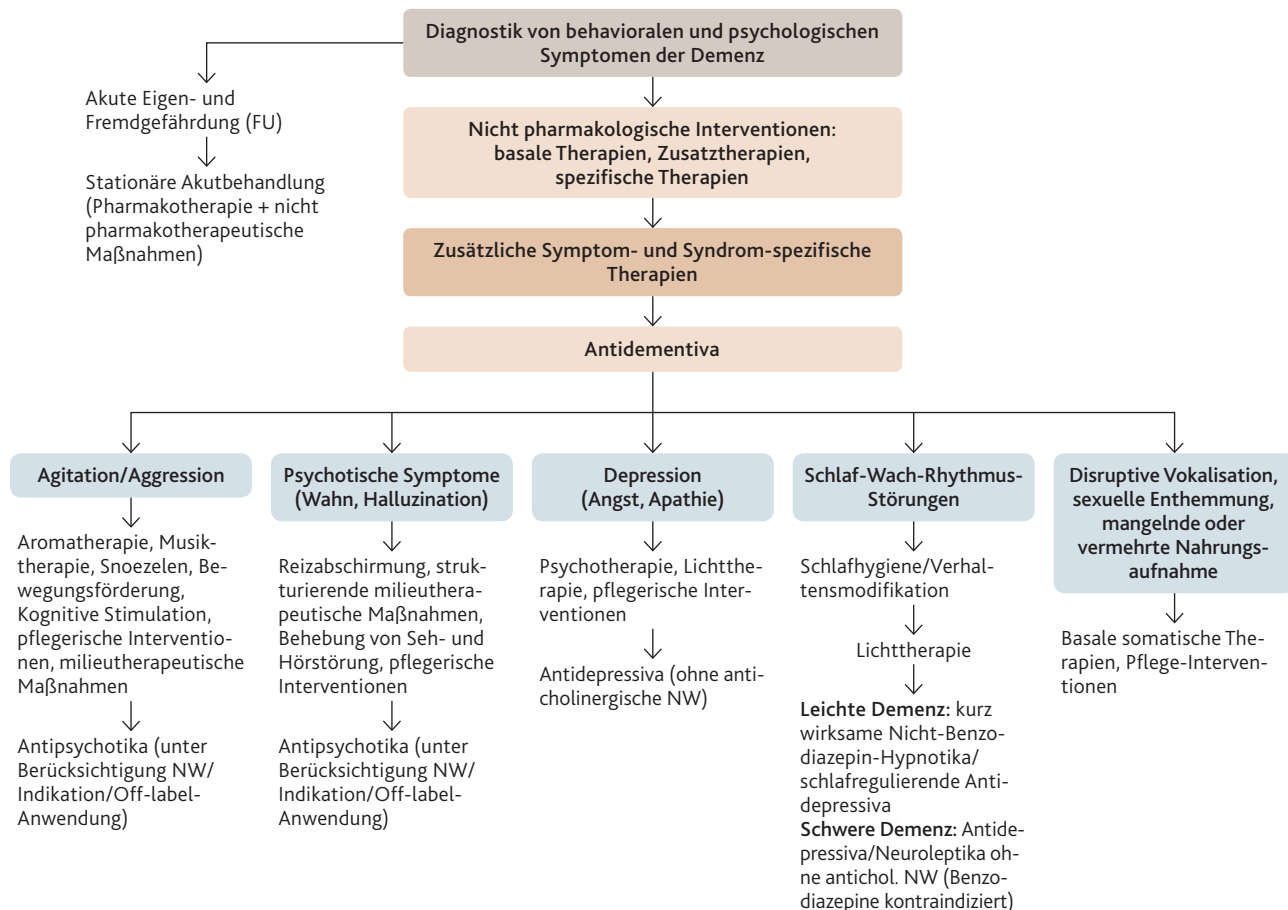
Ein umfassender Versorgungsplan für demenzielle Erkrankungen muss daher die regionale Zuständigkeit, die geografische Erreichbarkeit (Wohnortnähe), die zeitliche Erreichbarkeit (Öffnungs- und Betriebszeiten), die Finanzierbarkeit von Leistungen, die Verfügbarkeit (Mobilität der Behandlungs- und Betreuungsmöglichkeiten am angestammten Wohnort bzw. in der Wohnung des Patienten), die Zusammenarbeit verschiedener Berufsgruppen (Multi- und Interprofessionalität) und deren koordinierte Vernetzung sowie die Koordination mit den Angehörigen berücksichtigen.

Derzeit wird eine Demenzstrategie für Österreich unter der Federführung der GÖG (Gesundheit Österreich GmbH) unter Einbindung von Experten entwickelt, im Auftrag des Bundesministeriums für Gesundheit und des Bundesministeriums für Soziales.

9.2 Nahrungsergänzungsmittel als Prävention der Alzheimer-Demenz

Patienten, die an einer DAT leiden, weisen einen verhältnismäßig quantitativ und qualitativ schlechteren Ernährungszustand auf als nicht demente gleichaltrige Personen. Dies korreliert in den frühes-

Abbildung 8
Therapeutischer Algorithmus



In der frühen Phase der DAT kann eine gezielte spezialdiätetische Intervention die Kognition bei Vorliegen bestimmter Bedingungen (z.B. fehlen des ApoE4-Allels, erhöhtes Plasma-Homocystein) positiv beeinflussen, solange der Einsatz von Cholinesterase-Inhibitoren oder NMDA-Kanalblockern nicht erforderlich ist bzw. dieser nicht indiziert ist.

Das Hirngewebe besteht zu 35% aus ungesättigten Fettsäuren (PUFAs, Polyunsaturated fatty acids). Aus Studien ergibt sich der Hinweis, dass möglicherweise PUFAs – vor allem Omega-3-Fettsäuren wie Docosahexaensäure (DHA) und Eicosapentaensäure EPA – protektiv gegen Demenz wirken. Diese wichtigen Omega-3-Fettsäuren, die zu den essenziellen Fettsäuren gehören, liefern uns Fett-Fische und Pflanzenöle.

Tabelle 18
Klinische Studienlage zu Acutil® und Souvenaid®

Fettleibigkeit im mittleren Lebensalter erhöht das Demenzzrisiko, verringert wird es hingegen durch Omega-3-Fettsäuren (Fisch, Nüsse etc.), Antioxidantien (Früchte, Gemüse) und die sogenannte Mittelmeerdät (Früchte, Gemüse, Getreide, Fisch, Minimum an Fleisch und Milchprodukten).

Klinische Studienlage zu Acutil® und Souvenaid®

DAT=Demenz vom Alzheimer-Typ (Alzheimer-Demenz)
MCI=Mild Cognitive Impairment (leichte kognitive Störung)

21

Anhang

Legende zu Tabelle 10, 12 und 17

Empfehlungsgrade

- 1 vollständige Evidenz (A) und gute Risiko-Nutzen-Ratio
 - 2 vollständige Evidenz (A) und moderate Risiko-Nutzen-Ratio
 - 3 limitierte positive Evidenz
 - 4 Evidenz aus unkontroll. Studien/Fallbeschreibungen/Expertenmeinung
 - 5 inkonsistente Resultate
- Nicht empf. Negative E oder keine F (Evidenz)

Evidenzlevel

- A Vollständige Evidenz aus kontrollierten Studien
B Limitierte positive Evidenz aus kontrollierten Studien
C Evidenz aus unkontrollierten Studien oder Fallbeschreibungen/Expertenmeinung
C1 Unkontrollierte Studien
C2 Fallbeschreibungen
C3 Experten-Meinung oder klinische Erfahrung
D Inkonsistente Resultate
E Negative Evidenz
F Fehlende Evidenz

Auszug aus dem Literaturverzeichnis

- Bains J, Birks J, Denning T. Antidepressants for treating depression in dementia. *Cochrane Database Syst Rev* 2002; CD003944
- Erster österreichischer Demenzbericht, 2009, Wiener Gebietskrankenkasse
- Höfler S, Bengough T, Winkler P, Griebler R (Hg.) (2015): Österreichischer Demenzbericht 2014. Bundesministerium für Gesundheit und Sozialministerium, Wien
- Jagsch C., Notfallbehandlung in der Alterspsychiatrie, Pinter G. et al (Hrsg). Geriatrische Notfallbehandlung, Springer Verlag Wien, 2013
- Kapusta N, 2012; Aktuelle Daten und Fakten zur Zahl der Suizide in Österreich 2011
- Kasper S et al., 2014; Diagnostik und Therapie kognitiver Defizite, *CliniCum neuropsych* 4/2014
- Kasper S et al., 2014; Psychopharmakotherapie beim älteren und hochbetagten Menschen. Konsensus-Statement – State of the Art 2014. *CliniCum neuropsych Sonderausgabe* November 2014
- Khundakar AA, Thomas AJ. Neuropathology of depression in Alzheimer's disease: current knowledge and the potential for new treatments. *J Alzheimers Dis* 2015;44: 27–41
- Porsteinsson A, *JAMA* 2014; 311:682–691
- Österreichischer Demenz Bericht 2014, Bundesministerium für Gesundheit
- Rainer M, Krüger-Rainer C. Nahrungsergänzungsmittel zur Prävention und Therapie der Demenz. *Der Mediziner – Facharzt Neurologie/Psychiatrie* 2014 – 18:22.
- Rainer M, Mücke HAM. Diätetische Lebensmittel im Frühstadium der Alzheimer-Demenz. *Journal für Neurologie Neurochirurgie und Psychiatrie* 2015; 16 (2), 76–81
- Reisberg B et al (1999): Retrogenesis: clinical, physiologic, and pathologic mechanisms in brain aging, Alzheimer's and other dementing processes. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.*
- S3-Leitlinie "Demenz", Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde (DGPPN) und Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN); http://www.dgppn.de/fileadmin/user_upload/_medien/download/pdf/kurzversion-leitlinien/s3-leitlinie-demenz-lf.pdf
- Schmidt R et al., 2010; Konsensusstatement „Demenz 2010“ der Österreichischen Alzheimer Gesellschaft
- Shulman K et al., 2006: The IPA survey of brief cognitive screening instruments. *International Psychogeriatrics*, 18:281–294
- Sjögren M–L, Indicators of good drug therapy in the elderly. *The National Board of Health and Welfare*, 2010, 96; Holt S et al. 2011 PRISCUS-Liste; Mann E et al, 2012, *Wiener klinische Wochenschrift*
- Xu WL, et al. *Neurology*. 2011;76:1568–74; Devore EE, et al. *Ann Neurol*. 2012. 2012 Apr 26. doi: 10.1002/ana.23594 Van Praag. *Nat Rev Neurosci*. 2001;1:191–8; Xu WL et al, *Neurology*. 2011;76:1568–74; Gunstad et al. *Surg Obesity Related Diseases*. 2011;7:465–72.



Margot Holzapfel
Stairway to Heaven II
 Öl-Mischtechnik, 80x120cm, 2014

Kurzbiografie

- Geboren am 14. November 1956 in Ybbs/Donau (Niederösterreich).
- Kaufmännische und technische Ausbildung, langjährige Praxis im Möbel- und Wohndesign sowie der Berufsbildung von Erwachsenen und Jugendlichen.
- Die Liebe zum grafischen Ausdruck begleitet sie von Kindheit an.
- Dem anfangs größtenteils autodidaktischen Wirken folgte ihr Kunststudium an der LEONARDO KUNSTAKADEMIE SALZBURG unter der Leitung von Prof. Hannes BAIER
- Ihre Themen sind vielfältig, und Farben bestimmen ihre Bilder, die dynamische Kompilationen von Improvisationen der Künstlerin widerspiegeln. Sie experimentiert dabei auch gerne mit Farben, Formen und Materialien. Hauptsächlich arbeitet sie in Acryl und Mischtechniken.
- Zahlreiche Ausstellungen im Inland. Seit 2013 auch am Kunstmarkt der USA vertreten. Darüber hinaus Gestaltung des Kunstkalenders 2010 der Firma DOKA Industrie GmbH, Amstetten.
- Ihre Werke befinden sich im öffentlichen, privaten und Firmenbesitz.

www.margotholzapfel.at

Mit freundlicher Unterstützung von:



In Kooperation mit:



Impressum

Verleger: Medizin Medien Austria GmbH DVR Nr.: 4007613 **Verlags- und Redaktionsadresse:** Grünbergstraße 15, 1120 Wien, Tel.: 01/546 00-0, Fax: DW 50-550, E-Mail: office@medizin-medien.at

Unternehmensgegenstand: Herausgabe, Verlag, Druck und Vertrieb von Zeitungen und Zeitschriften sowie sonstigen periodischen Druckschriften **Blattlinie:** Fortbildungs- und Informationsmedium für alle niedergelassenen Allgemeinmediziner, Fachärzte für Psychiatrie, Neurologie sowie Krankenhaupsychologen und Mitglieder der ÖGPB. **Geschäftsführung:** Thomas Zembacher **Beteiligung:** Alleinige Gesellschafterin der Medizin Medien Austria GmbH ist die Süddeutscher Verlag Hüthig GmbH. Gesellschafter der Süddeutscher Verlag Hüthig GmbH sind die Süddeutscher Verlag GmbH mit 91,98%, Herr Holger Hüthig mit 7,02%, Frau Ruth Hüthig mit 0,45%, Frau Beatrice Hüthig mit 0,28% und Herr Sebastian Hüthig mit 0,28 %.

Für den Inhalt verantwortlich: O.Univ.-Prof. Dr.h.c.mult. Dr. Siegfried Kasper, Priv.-Doz. Dr. Michael Rainer (Vorsitz), Prim. Dr. Reinhard Bacher, Antonia Croy, Prim. Univ.-Prof. Dr. Peter Fasching, Prim. Dr. Gerhard Fruhwürth, Prim. Univ.-Prof. Dr. Heinz Grunze, Prim. Dr. Christian Jagsch, Prim. Dr. Helmut Jelem MSc, O.Univ.-Prof. DD. Hans-Peter Kapfhammer, Prim. Univ.-Prof. Dr. Marcus Köller, Prim. Univ.-Prof. DD. Michael Lehofer, Univ.-Prof. Dr. Nicole Praschak-Rieder, Chefarzt Prim. Dr. Georg Psota, Univ.-Prof. DD. Gabriele-Maria Sachs, Prim. Dr. Kurt Stastka, Prim. Dr. Elmar Windhager, Prim. Dr. Andreas Winkler MSc, Assoc. Prof. Priv.-Doz. Dr. Dietmar Winkler, MR Dr. Albert Wuschitz, Dr. Katharina Zauner **Projektverantwortung:** Christine Kreibich **Titelbild:** Margot Holzapfel **Lektorat:** Karl Heinz Javorsky **Art Direction:** Karl J. Kuba **Layout und DTP:** MMA-DTP **Druck:** Friedrich VDV, 4020 Linz **Auflage:** 5.700. Nachdruck, auch auszugsweise, nur mit ausdrücklicher, schriftlicher Genehmigung von Medizin Medien Austria GmbH.

Alle Rechte, insbesondere das Recht der Vervielfältigung und Verbreitung sowie der Übersetzung, vorbehalten. Kein Teil des Werkes darf in irgendeiner Form (Fotokopie, Mikrofilm oder ein anderes Verfahren) ohne schriftliche Genehmigung des Verlages reproduziert oder unter Verwendung elektronischer Systeme gespeichert, verarbeitet, vervielfältigt, verwertet oder verbreitet werden.

Mit freundlicher Unterstützung von Angelini Pharma Österreich GmbH und Austroplant-Arzneimittel GesmbH

Die unterstützenden Firmen hatten keinen Einfluss auf den Inhalt dieses Konsensus-Statements.

