

Alzheimer-Differentialdiagnostik



Univ.-Prof. Dr. Peter Dal-Bianco

Zusammenfassung

In Österreich leiden heute etwa 100.000 Menschen an Demenz. In vierzig Jahren sind es mehr als 250.000, denn mit dem Alter nehmen Inzidenz und Prävalenz exponentiell zu. Die Versorgungskosten Demenzkranker betragen jährlich weit mehr als eine Milliarde Euro: 75% nichtmedizinische, 25% medizinische und 6% Medikamentenkosten. Die Alzheimer-Krankheit (AD) ist die häufigste Demenzform (60–80%), gefolgt von vaskulären Demenzformen

Tabelle 1

Ursachen des Leitsymptoms „Vergesslichkeit“
Primär degenerative Demenzen
➔ Weitere neurologische Erkrankungen
<ul style="list-style-type: none"> • intrakranielle Tumoren • zerebrovaskuläre Erkrankungen/Schlaganfall • subdurale Hämatome • Hydrozephalus • entzündliche Erkrankungen des Zentralnervensystems • Epilepsie • Schädelhirntraumen
➔ Psychiatrische Erkrankungen
<ul style="list-style-type: none"> • Depressionen • Schizophrenien • neurotische Störungen • Anpassungsstörungen • Drogen- oder Medikamenten-Abhängigkeit
➔ Internistische Erkrankungen
<ul style="list-style-type: none"> • metabolische Erkrankungen • endokrine Erkrankungen • Schilddrüsen-Funktionsstörungen • Vitaminmangel • Mangelernährung • Exsikkose • schwerwiegende Organerkrankungen
➔ Medikamentöse kognitive Leistungseinbußen

(VD, 10–25%) und der Lewy-Body Demenz (DLB, 7–20%). Andere Demenzursachen sind selten (< 10%). Mischformen sind häufig. Neben den primär degenerativen Ursachen des Leitsymptoms „Vergesslichkeit“ können auch andere neurologische Erkrankungen (intrakranieller Tumor, subdurales Hämatom, Hydrozephalus etc.), psychiatrische Leiden (Depressionen etc.), internistische Erkrankungen (endokrine Störungen etc.) und Medikamente kognitive Leistungseinbußen auslösen. Die Demenzdifferentialdiagnose basiert auf klinischen Befunden und den Ergebnissen der Zusatzuntersuchungen (neuropsychologische Testbatterie, Labor, MRT, PET). Sie sollte rechtzeitig erfolgen, da ein früher Therapiebeginn die Prognose verbessern kann. Die evidenzbasierten Therapiemöglichkeiten werden erörtert.

Mögliche Ursachen des Leitsymptoms „Vergesslichkeit“ sind in Tabelle 1 zusammengefasst. Die klinische Abklärung sollte aufgrund leichter kognitiver Beeinträchtigung erfolgen (Tabelle 2). Tabelle 3 zeigt die bekannten Demenz-Risikoaktoren.

Alzheimerdemenz

Gedächtnis- und Denkstörungen bewusstseinsklarer Patienten sind die ersten Merkmale der AD. Sie führen im Verlauf zu Beeinträchtigungen im Alltag (Tabelle 4).

Kognitive Defizite

Störungen der Merkfähigkeit und des episodischen Gedächtnisses beeinträchtigen die Betroffenen.

Tabelle 2

Klinische Kriterien der „leichten kognitiven Störung“ („mild cognitive impairment“, MCI)

- subjektiv empfundene Gedächtnisprobleme, von einer Kontaktperson bestätigt;
- neuropsychologische Testleistungen durchschnittlich 1,5 Standardabweichungen schwächer als entsprechende Altersmittelwerte;
- normale Aktivität im täglichen Leben, Beeinträchtigung nur bei komplexen Alltagsaufgaben;
- normale, allgemeine kognitive Leistung (MMSE > 26);
- keine Demenz.

Im Verlauf werden Namen, Termine und Erlebnisse vergessen. Die zeitliche und örtliche Orientierung ist mangelhaft. Weit zurückliegende Ereignisse werden noch erinnert. Wegen der Neugedächtnisstörung leben die Patienten biographisch rückorientiert. Für die Verwandtschaft bleibt das kognitive Defizit infolge erhaltener „Fassade“ lange verborgen. Aus diesem Grund sind Aufklärungsarbeit, Selbstbeurteilungstests und Enttabuisierung der „Vergesslichkeit“ für die klinische Früherkennung und differentialdiagnostische Zuordnung wichtig.

Tabelle 3

Demenz-Risikofaktoren
<ul style="list-style-type: none"> • Lebensalter • Genetik (familiäre Formen, < 10%) • Apolipoprotein E (ε4 gilt als Treiber für familiäre und sporadische Formen) • Geschlecht: Frauen : Männern = 2 : 1 • arterielle Hypertonie • Diabetes mellitus, • Tabakrauchen • Schädel-Hirn-Trauma, Narkosen • Herzerkrankungen • Hyperinsulinämie, Hyperlipidämie, Hyperhomocysteinämie sind potentielle Risikofaktoren

Tabelle 4

Klinische Merkmale der Alzheimer-Demenz

- schleichend progredienter Krankheitsverlauf;
- Gedächtnisbeeinträchtigung (zu Beginn episodisch);
- eines oder mehrere der folgenden Defizite: Aphasie, Apraxie, Agnosie (Prosopagnosie);
- Funktionseinbußen in privaten, sozialen und beruflichen Bereichen (im Vergleich zu früher);
- klare Bewusstseinslage;
- Symptome bestehen länger als sechs Monate;
- im Spätstadium häufig Verhaltensstörungen;
- Hachinski-Score: < 4.

Gedächtnisstörung

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

Sprachstörung

Im Verlauf verarmt der Sprachinhalt. Die Sätze werden kürzer und die Grammatik fehlerhaft. Während die motorische Sprachfähigkeit – spontane Sprachäußerungen ganzer Sätze mit korrekter Betonung und Grammatik – und die Fähigkeit des Nachsprechens bis in fortgeschrittene Demenzstadien erhalten bleiben, ist vor allem das Sprachsinverständnis und die Wortwahl beeinträchtigt.

Apraxie

Apraktische Störungen zeigen sich z. B. beim Kochen, später beim Ankleiden und der Körperhygiene. Neben der ideomotorischen Apraxie, die zeitgleich mit Sprachstörungen auftreten kann und das Alltagsleben wenig beeinträchtigt, entwickelt sich eine ideatorische Apraxie. Der Handlungsablauf ist im Hinblick auf die Reihenfolge und/oder das Auslassen wichtiger Teilhandlungen gestört. Damit sind selbstversorgende Tätigkeiten eingeschränkt wie z. B. das Binden von Schnürriemen oder Reinigen der Schuhe u. a. m..

Beeinträchtigungen beim Lesen, Schreiben und Kopfrechnen irritieren die Patienten. Zuletzt erlernte kognitive Fähigkeiten gehen zuerst verloren (Retrogenese). Der örtlichen und zeitlichen Desorientierung folgen im Spätstadium

die situative und persönliche Desorientierung.

Verhaltensänderungen

Psychomotorische Unruhe und aggressives Verhalten in Wort und/oder Tat erschweren die Pflege und Betreuung. Psychotische Symptome wie Halluzinationen und Wahnbildungen sind im fortgeschrittenen AD-Stadium zu etwa 50% vorhanden: „Es ist ein Fremder in der Wohnung“, „Dieser Mensch ist ein Betrüger und nicht mein Ehepartner“, „Sie haben meine Sparbücher gestohlen“ etc. (DD alkoholassoziierte Demenz). Diese Symptome erklären sich nur zum Teil aus der degenerativen Grundkrankheit. Auslösend und verstärkend wirken prä-morbide Persönlichkeitsfaktoren, somatische Ursachen (z. B. Exsikkose, Medikamenteneffekte), aber auch das Verhalten der oft überforderten Betreuer.

Depressionen

Ängstlich-depressive (reaktive) Symptome treten meist im Frühstadium auf. Die Persönlichkeit der AD-Patienten bleibt oft bis zum Stadium einer mittelgradigen oder sogar schweren Demenz weitgehend erhalten. Die Symptome der (reaktiven) Depression werden mit zunehmendem Demenzschweregrad schwächer. Schwer demente Patienten

wirken durch den Verlust ihres Urteilsvermögens und fehlender Krankheitseinsicht häufig gut gelaunt.

Delirante Verwirrtheit

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

Fokal neurologische Symptome, Anfälle

Fokale sensomotorische Symptome oder andere neurologische Ausfälle treten bei Patienten mit AD, wenn überhaupt, spät auf. Allerdings entwickelt sich im Spätverlauf nicht selten ein Parkinsonsyndrom. Weiters können im fortgeschrittenen Stadium Myoklonien und/oder sporadisch epileptische Anfälle auftreten.

Differentialdiagnose

Tabelle 5 listet die Pflichtuntersuchungen, die bei Patienten mit beginnender Demenzsymptomatik durchgeführt werden.

Neuropsychologische Untersuchung

Ziel der psychometrischen Untersuchung ist die Abgrenzung normaler von pathologischen Alterungsprozessen und die Quantifizierung des geistigen Abbaus. Die Beschreibung erfolgt im Hinblick auf kognitive Leistungsfähigkeit, Kompetenz und Befindlichkeit. Auch die verbliebenen Fähigkeiten betreffend Selbständigkeit und Selbstverantwortung werden beurteilt. Besonders wichtig ist die differentialdiagnostische Abgrenzung zum depressiven Syndrom („Pseudodemenz“), das nicht selten mit kognitiver Leistungsminderung einhergeht (z. B. Geriatric-Depression-Scale). Mittels psychometrischer Verfahren werden Progredienz und die Effizienz therapeutischer Maßnahmen beurteilt. Zur Verlaufsbeobachtung wird als Minimalerfordernis die Mini Mental State Examination (MMSE) empfohlen.

Weitere Screening-Verfahren (z. B. Uhrentest, Brief-Assessment-Interview) ermöglichen die Abgrenzung dementieller Erkrankungen von altersbedingten

Tabelle 5

Pflichtuntersuchungen bei Patienten mit kognitiver Schwäche

- **Anamnese**
 - Eigenanamnese
 - Außenanamnese
 - Familienanamnese
 - Sozialanamnese
- **Neurologischer Status**
- **Psychiatrischer Status**
- **Internistischer Status**
- **Neuropsychologie**
 - kognitive Tests
 - Depressionsskalen
 - Erfassung von Psychosen und Verhaltensstörungen
- **Laborparameter**
 - komplettes Blutbild
 - Elektrolyte (Natrium, Kalium, Chlorid, Kalzium, Phosphat)
 - Nierenfunktionswerte
 - Leberfunktionswerte
 - Blutzucker
 - Schilddrüsenfunktionswerte (TSH, T4)
 - Vitamin B12, Folsäure
- **CCT, besser kraniale MRT**
 - koronare Schichten (Hippocampus-Atrophie?)
 - Atrophie-Muster (Kortex)

Tabelle 6

Optionale diagnostische Maßnahmen bei Patienten mit beginnender Demenz**Optionale diagnostische Maßnahmen**

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

Beschwerden und eine grobe Quantifizierung des kognitiven Abbaus. Die Diagnostik kann mittels Fremdbeurteilungs- und Rating-Skalen ergänzt werden, um das Demenzstadium bezüglich Alltagsaktivitäten (GDS-Reisberg-Skala, CDR) zu beurteilen. Spezifische neuropsychologische Testbatterien (z.B. ADAS-cog, CIBIC-plus etc.) sind zeitaufwendige Verfahren der Verlaufsbeurteilung, die überwiegend in spezialisierten Zentren durchgeführt werden.

Technische Untersuchungen**EEG**

Die häufigsten EEG-Veränderungen der AD-Erkrankung sind eine Verlangsamung des dominanten Alpha-Rhythmus (vor allem in den posterioren Regionen) und eine Zunahme langsamer Theta- und Delta-Wellen. In frühen AD-Stadien scheint das EEG meist unauffällig. Es wird derzeit vor allem zur Abgrenzung anderer Störungen eingesetzt, die charakteristische EEG-Veränderungen generieren (z.B. Creutzfeldt-Jakob-Erkrankung).

CT und MRT

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

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

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

SPECT und PET

Funktionelle Imagingverfahren, in erster Linie SPECT oder PET, können vor allem in Frühstadien differentialdiagnostisch hilfreich sein. Während die Darstellung einer Minderperfusion im temporo-parietalen Bereich mittels SPECT erst im fortgeschrittenen Stadium beobachtet wird, ist der regionale Hypometabolismus im temporo-parietalen Bereich mittels PET oft schon im Frühstadium einer AD zu erkennen. Die Dopamintransporter-SPECT (DAT-Scan) kann differentialdiagnostische Informationen AD/DLB (Demenz mit Lewy-Körpern) liefern

Biologische Marker

Die Diagnose AD ist dzt. eine Ausschlussdiagnose. Apparative und laborchemische Zusatzuntersuchungen liefern vor allem im Frühstadium häufig unspezifische Befunde. Es sind allerdings einige „AD-Marker“ bekannt, deren Vorhandensein die Wahrscheinlichkeit des Vorliegens einer AD erhöht, sodass sich, in Zusammenschau mit dem klinischen Bild, die diagnostische Treffsicherheit erhöht. Alzheimer muss von den untenangeführten Erkrankungen abgegrenzt werden:

1. Vaskuläre Demenzen (VD)

Zerebrovaskuläre Erkrankungen bzw. ischämisch bedingte Schädigungen des Gehirns sind für etwa 10–25% der Demenzen im höheren Lebensalter verantwortlich. Unter „vaskulärer Demenz“ versteht man ein klinisch diagnostiziertes dementielles Syndrom mit Hinweis auf zwei oder mehr ischämische Infarkte (Anamnese, neurologische Untersuchung, Bildgebung) oder Auftreten eines einzelnen Infarkts mit einer eindeutigen zeitlichen Beziehung zum Auftreten des dementiellen Syndroms und Hinweis auf

Tabelle 7

Wesentliche diagnostische Kriterien der Vaskulären Demenz

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

mindestens einen Infarkt außerhalb des Kleinhirns, nachgewiesen mittels CCT oder T1-gewichteter MRT. (Tabelle 7)

2. Demenz mit Lewy-Körperchen (DLB) ist die dritthäufigste (7–20%) Demenzform.

Die Erkrankung manifestiert sich zwischen dem 40. und dem 80. Lebensjahr mit einem Häufigkeitsgipfel im 7. Lebensjahrzehnt, die Krankheitsdauer beträgt durchschnittlich sechs bis sieben Jahre. Leitsymptom der Erkrankung ist eine allmählich progrediente Demenz, bei der kognitive Leistungseinbußen, Gedächtnisstörungen, Störungen der Aufmerksamkeit wie auch im Visuo-Spatialbereich sowie eine Beeinträchtigung frontal-subkortikaler Fähigkeiten im Vordergrund stehen. Als besonders charakteristisch gelten eine auffallend fluktuierende kognitive Leistung – mit starken Schwankungen der Aufmerksamkeit und Vigilanz –, rezidivierend auftretende, sehr konkrete, visuelle Halluzinationen (z.B. Menschen, Gegenstände) und eine begleitend auftretende, extrapyramidale Symptomatik mit Rigor und Akinese – selten Tremor. Weitere Symptome sind Synkopen bzw. kurz dauernde Bewusstseinsstörungen, die Entwicklung eines systemisierten Wahns, die Manifestation anderer Arten von Halluzinationen und eine Unverträglichkeit bestimmter Neuroleptika.

Tabelle 8

Diagnostische Kriterien der Lewy-Körperchen-Demenz

- **Kernsymptome**
 - progredientes kognitives Defizit
 - Schwankungen der Kognitionsleistung
 - visuelle Halluzinationen (detailliert, konkret)
 - Parkinsonsymptomatik (selten Tremor)
- **Stützsymptome**
 - REM-Schlafstörung (RBD)
 - schwere Neuroleptika-Sensitivität
 - visuell-räumliches Defizit ab Demenzfrühstadium
 - DAT-SCAN: geringe Dopamintransporter-Aufnahme

3. Frontotemporale Lobärdegeneration (Pick-Komplex)

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

Frontotemporale Demenz (FTD)

Die zerebrale Atrophie betrifft vor allem den medialen, dorsolateralen und orbitalen Frontallappen. Als Kernsymptome gelten eine Vergrößerung und eine Beeinträchtigung der Steuerung des sozialen Verhaltens (taktloses, enthemmtes, eventuell kriminelles Verhalten) und eine emotionelle Verflachung bei fehlender Krankheitseinsicht. Manifestationsalter 40–60 Jahre, Prognose ist infaust. Eine kausale Therapie steht nicht zur Verfügung. Die Krankheitsdauer beträgt ca. zehn Jahre. Die Diagnosekriterien sind in Tabelle 9 angeführt.

Primär progrediente Aphasie (PPA)

Die zerebrale Atrophie ist links frontolateral (asymmetrisch) lokalisiert. Als Kernsymptome gelten eine unflüssige Spontansprache mit Agrammatismus, phonematischen Paraphasien sowie Wortfindungs- und Benennungsstörungen.

Semantische Demenz

Die zerebrale Atrophie ist links temporal lokalisiert. Kernsymptome sind eine Sprachstörung oder/und eine Störung des Erkennens. Es finden sich eine flüssige, dabei aber inhaltsleere Spontansprache, eine Benennungsstörung, ein Verlust des Wortsinnverständnisses, semantische Paraphasien, eine Störung des Erkennens ehemals vertrauter Gesichter (Prosopagnosie) und/oder eine visuelle oder taktile Objektagnosie. Das Zuordnen von Bildern und das Abzeichnen funktionieren ungestört, ebenso das Nachsprechen einzelner Wörter, das Vorlesen und das Schreiben von Wörtern, die nicht von Rechtschreibregeln abweichen.

4. Depression

Etwa 25% der Patienten, die zur Abklärung ihrer Gedächtnisprobleme zugewiesen werden, leiden an einer primär psychische Erkrankung, meist einer Depression („depressive Pseudodemenz“). Die „Gedächtnisschwäche“ ist Folge der Aufmerksamkeits- und Konzentrationsstörungen. Üblicherweise wird über drei

Tabelle 9

Diagnostische Kriterien der frontotemporalen Demenz
<ul style="list-style-type: none"> • progrediente Verhaltensstörungen; • Vergrößerung des sozialen Verhaltens; • Persönlichkeitsveränderung; • affektive Störungen; • Sprachstörungen; • körperliche Symptome: positive Frontalzeichen, Inkontinenz, im Spätstadium Parkinson-Symptomatik; • Verlust der Krankheitseinsicht.

Monate eine antidepressive Behandlung durchgeführt, anschließend erfolgt eine Kontrolle der Hirnleistungstests. Im gegebenen Fall bessert die antidepressive Therapie nicht nur die depressive Symptomatik, sondern auch die kognitiven Leistungen.

5. Delirante Verwirrtheit

Aspekte der deliranten Verwirrtheit sind in Tabelle 10 angeführt.

Das Delir entwickelt sich rasch (meistens innerhalb von Stunden), während die AD-Symptomatik über Monate oder Jahre langsam progredient zunimmt. Die Bewusstseinslage von AD-Patienten ist im Gegensatz zu jener delirant-verwirrter Patienten unauffällig. In der Differentialdiagnostik bewährt sich vor allem die Prüfung der Aufmerksamkeit, indem der Patient aufgefordert wird, Ziffern oder Buchstaben nachzusprechen. Patienten mit einer durchschnittlichen Ausgangsintelligenz und geringgradig ausgeprägter Demenz sind meistens imstande, sechs Ziffern oder Buchstaben in korrekter Reihenfolge nachzusprechen, während das Patienten im prädeliranten Zustand oft nicht können. Zur Differentialdiagnose von Bewusstseinsstörungen ist das EEG einsetzbar.

Auch AD-Patienten können delirante Durchgangssyndrome entwickeln, vor allem bei entsprechender somatischer Komorbidität und/oder bei Einnahme von Neuroleptika, Anticholinergika oder Parkinson Medikamente.

6. Sekundäre Demenzformen

Fast jede organische Gehirnerkrankung kann Durchgangssyndrome, akute exogene Reaktionstypen und schließlich Demenz zur Folge haben. Metabolische Enzephalopathien oder Erkrankungen endokriner Organe, durch Medikamente oder Suchtmittel induzierte Gehirnfunktionsstörungen sind zu berücksichtigen. So findet man z.B. bei Patienten mit alkoholassoziierten Demenzen eine Beeinträch-

tigung der Gedächtnisleistungen und mindestens eines der Symptome Aphasie, Apraxie, Agnosie oder Exekutivfunktions-Störungen. Z.B. ruft das alkoholinduzierte Wernicke-Korsakow-Syndrom dementielle Symptomatik hervor und ist durch Thiaminmangel (Vitamin B1) bedingt. Der schwere Gedächtnisverlust treibt die Patienten zu bizzaren Konfabulationen.

Therapeutische Möglichkeiten

Medikamentöse Therapie kognitiver Funktionsstörungen

Cholinesterasehemmer (Donepezil, Galantamin und Rivastigmin) sind Mittel erster Wahl zur Behandlung leichter und mittelschwerer AD (MMSE 11–26). Therapieunterbrechungen sollen vermieden werden. Der Wechsel von Cholinesterasehemmer im Falle von Unverträglichkeit oder Verdacht auf mangelnde Wirksamkeit wird empfohlen. Es besteht keine Evidenz für die Überlegenheit eines Cholinesterasehemmers gegenüber einem anderen. Ein Absetzen der Cholinesterasehemmer bei MMSE < 10 Punkten ist aufgrund rezenter Studienergebnisse abzulehnen.

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

Nootropika nehmen für sich in Anspruch, den Metabolismus im Gehirn in günstiger Weise zu beeinflussen (Verbes-

Tabelle 10

Diagnostische Aspekte der deliranten Verwirrtheit
<ul style="list-style-type: none"> • akute Manifestation, rasche Entwicklung der Symptomatik; • fluktuierender Tagesverlauf; • kognitive Defizite mit Bewusstseinsstörungen; • Aufmerksamkeits- und Wahrnehmungsstörungen; • psychomotorische Unruhe; • Störungen des Schlaf-/Wach-Rhythmus.

serung der zerebralen Perfusion, Verbesserung der Sauerstoff- und Glukose-Utilisation durch Beeinflussung der Transmittertätigkeit und des Energiestoffwechsels, Begünstigung neuronaler Regenerationsvorgänge). Dazu gehören Cerebrolysin und Ginkgo biloba: diese können bei leichter und mittelschwerer Demenz bei Unverträglichkeit oder Verdacht auf Unwirksamkeit von Cholinesterasehemmern und Memantin empfohlen werden.

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

Ärztliche Behandlungsrichtlinie

Nach drei Therapiemonaten sollte mit Patient und Angehörigen eine Evaluation der kognitiven und nichtkognitiven Funktionen erfolgen. Gegebenenfalls können auch objektive Testverfahren eingesetzt werden, die aber den klinischen Eindruck nicht ersetzen können. Falls nach drei Monaten keine wesentliche Wirksamkeit beobachtet wurde, sollte eine alternative Substanz verabreicht werden.

Nichtmedikamentöse Therapie zur kognitiven Rehabilitation

Vor allem bei Patienten im frühen oder mittleren Krankheitsstadium sollte versucht werden, die Gedächtnis- und Alltagsfunktionen mit nichtmedikamentösen Maßnahmen zu verbessern bzw. möglichst lange zu erhalten. Dazu zählen z.B. milieutherapeutische Maßnahmen, Biographiearbeit, Musiktherapie, Kunsttherapie und tierunterstützte Therapie. Begrenzte Effekte sind auch bei schwerer Demenz zu beobachten. Interventionen, bei denen Angehörige Informationen über die Krankheit und die Versorgungsangebote erhalten und lernen, mit dem Patienten besser zu kommunizieren, können dazu beitragen, den Zeitpunkt der Aufnahme in ein Pflegeheim beträchtlich hinauszuschieben. Bestimmte Interventionsprogramme für Angehörige können Stressreaktionen von Angehörigen verringern und sich auf die Befindlichkeit der Patienten günstig auswirken. Bei leichter und mittelschwerer Demenz können spezifische psychotherapeutische Verfahren bei in der Krankheitsbewältigung unterstützend eingesetzt werden.

Medikamentöse Therapie nichtkognitiver Funktionsstörungen

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

Wenn diese Bemühungen allerdings nicht erfolgreich sind, müssen Medikamente eingesetzt werden. In Anbetracht der im höheren Alter oft veränderten Pharmakokinetik und Pharmakodynamik sollte mit niedrigen Dosen „einschleichend“ begonnen werden und die Dosis nur langsam erhöht werden. Allfällige Interaktionen zwischen Medikamenten sind ebenso zu beachten wie eine Multimorbidität des Patienten. Bei dementen Patienten ist die Inzidenz von anticholinergen Nebenwirkungen, Orthostase-Reaktionen, einer unerwünschten Sedierung und extrapyramidal-motorischen Nebenwirkungen erhöht. Cholinesterasehemmer sind in der Behandlung von Verhaltensauffälligkeiten und psychotischen Symptomen wirksam und werden in dieser Indikation empfohlen, häufig ist eine Kombination mit Antipsychotika erforderlich. Auch Memantin ist in der Behandlung von Verhaltensauffälligkeiten, insbesondere von Aggressionen bzw. Agitiertheit, wirksam und wird in dieser Indikation empfohlen.

Psychotische Episoden

Zunächst wird die Gabe von Cholinesterasehemmern oder Memantin empfohlen. Bei ungenügender Wirkung ist der Einsatz von Antipsychotika zu erwägen, wenn die Symptome ausgeprägt und nichtmedikamentöse Maßnahmen erfolglos sind und andere Ursachen (physische Erkrankungen, Interaktio-

nen mit der Begleitmedikation) ausgeschlossen wurden. Psychotische Symptome (Halluzinationen, Wahn) bessern sich durch die Gabe von Antipsychotika bei jeder Demenzart. Bei dementen Patienten sollen Antipsychotika zunächst niedrig dosiert werden, die Dosis nur langsam erhöht werden und anfangs wöchentlich, später monatlich überprüft werden. Bei Demenzpatienten mit psychotischen Symptomen/Verhaltensauffälligkeiten ist Risperidon Mittel der ersten Wahl. Haloperidol (Mittel zweiter Wahl) kann nur in Einzelfällen verabreicht werden. Der Einsatz von Olanzapin, Aripiprazol, Quetiapin, Ziprasidon und Clozapin ist unter Berücksichtigung der spezifischen Nebenwirkungen und der Sicherheitskauteleten im Einzelfall als „Off-label“-Verschreibung zu erwägen. Antipsychotika mit einer relativ geringeren Blockade des Dopaminrezeptors (Quetiapin, Clozapin) sind bei Lewy-Körper- und Parkinson-Demenz einsetzbar. Für alle Antipsychotika besteht in dieser Indikation eine erhöhte Neuroleptika-Sensitivität.

Depression

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

Angst und Agitiertheit

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

*Univ.-Prof. Dr. Peter Dal-Bianco
Univ.-Klinik für Neurologie
Währinger Gürtel 18–20
A-1090 Wien
Tel.: +43/1/40 400-31 48
peter.dal-bianco@meduniwien.ac.at*