

verlagdermediziner

Ausgabe 3/2010

# facharzt

NEUROLOGIE/PSYCHIATRIE

P.b.b. • 047035829 M • Verlagspostamt: 9300 St. Veit/Glan • 19. Jahrgang



KEINE  
CYP 450-  
INTERAKTION!

**EINE SORGE  
WENIGER**

bei co- und multimorbiden Patienten

 **GERMANIA  
PHARMAZEUTIKA**

COVERSTORY

**4 Alzheimer-Differentialdiagnostik**  
 Univ.-Prof. Dr. Peter Dal-Bianco



Impressum

**Verleger:** Verlag der Mediziner gmbh. **Herausgeber und Geschäftsführer:** Peter Hübler. **Projektleitung:** Peter Abromeit. **Redaktion:** Elisabeth Abromeit-Wagner, Dr. Csilla Putz-Bankuti, Jutta Gruber. **Anschrift von Verlag und Herausgeber:** A-9375 Hüttenberg, Steirer Straße 24, Telefon: 04263/200 34, Fax: 04263/200 74. **Produktion:** Richard Schmidt. A-8020 Graz, Payer-Weyprecht-Straße 33–35, Telefon: 0316/26 29 88, Fax: 0316/26 29 93. **Druck:** Druckzentrum St. Veit. **E-Mail:** office@mediziner.at. **Homepage:** www.mediziner.at. **Einzelpreis:** € 3,-. **Erscheinungsweise:** periodisch.

FORTBILDUNG

**Bipolare Erkrankung: Ursprünge und moderne Entwicklungen** ..... 12  
 Ao. Univ.-Prof. Dr. Christian Simhandl, Dr. Christian Wunsch

Aus der Spur geraten  
**Aktuelle Aspekte zur Pathophysiologie, Diagnostik und Therapie des Delirs** ..... 15  
 Prim. Dr. Andreas Winkler, MSc

FORUM MEDICUM

**Tetrabenazin bei Chorea Huntington** ..... 10  
**Fachkurzinformationen** ..... 19

Anzeige Plus 18

**Offenlegung nach § 25 Mediengesetz. Medieninhaber:** Verlag der Mediziner gmbh. **Richtung der Zeitschrift:** Medizinisch-pharmazeutisches Informationsjournal für österreichische Ärztinnen und Ärzte. Soweit in diesem Journal eine Dosierung oder eine Applikation erwähnt wird, darf der Leser zwar darauf vertrauen, dass Autoren, Herausgeber und Verlag große Sorgfalt darauf verwandt haben, dass diese Ausgabe dem Wissenstand bei Fertigstellung des Journals entspricht. Für Angaben über Dosierungsanweisungen und Applikationsformen kann vom Verlag jedoch keine Gewähr übernommen werden. Jeder Benutzer ist angehalten, durch sorgfältige Prüfung der Beipackzettel der verwendeten Präparate und gegebenenfalls nach Konsultation eines Spezialisten festzustellen, ob die dort gegebenen Empfehlungen für Dosierung oder die Beachtung von Kontraindikationen gegenüber der Angabe in diesem Heft abweicht. Eine solche Prüfung ist besonders wichtig bei selten verwendeten Präparaten oder solchen, die neu auf den Markt gebracht worden sind. Jede Dosierung oder Applikation erfolgt auf eigene Gefahr des Benutzers. Autoren und Verlag appellieren an jeden Benutzer, ihm etwa auffallende Ungenauigkeiten dem Verlag mitzuteilen. Geschützte Warennamen (Warenzeichen) werden nicht immer besonders kenntlich gemacht. Aus dem Fehlen eines solchen Hinweises kann also nicht geschlossen werden, dass es sich um einen freien Warennamen handelt. Die mit FB (Firmenbeitrag) gekennzeichneten bzw. als Produktbeschreibung erkenntlichen Beiträge sind entgeltliche Einschaltungen und geben nicht unbedingt die Meinung der Redaktion wieder. Es handelt sich somit um „entgeltliche Einschaltungen“ im Sinne § 26 Mediengesetz.

Sehr geehrte Leserinnen und Leser! Auf vielfachen Wunsch verzichten wir für eine bessere Lesbarkeit auf das Binnen-I und auf die gesonderte weibliche und männliche Form bei Begriffen wie Patient oder Arzt. Wir hoffen auf Ihr Verständnis und Ihre Zustimmung!

*Einladung in den Goldenen Club*

und

&

gratis für die Dauer des Abos

**Wer für ein Jahres-Abo € 39,- investiert, wird mit „Goodies“ nahezu überschüttet. Siehe [www.dinersclub.at](http://www.dinersclub.at)**

**Nähere Informationen auf Seite 18 und [www.mediziner.at](http://www.mediziner.at)**

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

(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"> <li>• Lebensalter</li> <li>• Genetik (familiäre Formen, &lt; 10%)</li> <li>• Apolipoprotein E (ε4 gilt als Treiber für familiäre und sporadische Formen)</li> <li>• Geschlecht: Frauen : Männern = 2 : 1</li> <li>• arterielle Hypertonie</li> <li>• Diabetes mellitus,</li> <li>• Tabakrauchen</li> <li>• Schädel-Hirn-Trauma, Narkosen</li> <li>• Herzerkrankungen</li> <li>• Hyperinsulinämie, Hyperlipidämie, Hyperhomocysteinämie sind potentielle Risikofaktoren</li> </ul>

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  $\beta$ 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"> <li>• progrediente Verhaltensstörungen;</li> <li>• Vergrößerung des sozialen Verhaltens;</li> <li>• Persönlichkeitsveränderung;</li> <li>• affektive Störungen;</li> <li>• Sprachstörungen;</li> <li>• körperliche Symptome: positive Frontalzeichen, Inkontinenz, im Spätstadium Parkinson-Symptomatik;</li> <li>• Verlust der Krankheitseinsicht.</li> </ul>

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"> <li>• akute Manifestation, rasche Entwicklung der Symptomatik;</li> <li>• fluktuierender Tagesverlauf;</li> <li>• kognitive Defizite mit Bewusstseinsstörungen;</li> <li>• Aufmerksamkeits- und Wahrnehmungsstörungen;</li> <li>• psychomotorische Unruhe;</li> <li>• Störungen des Schlaf-/Wach-Rhythmus.</li> </ul>

serung der zerebralen Perfusion, Verbesserung der Sauerstoff- und Glukose-Utilisation durch Beeinflussung der Transmittierbarkeit 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 Pirinitol 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*

# Tetrabenazin bei Chorea Huntington

Die Huntington-Krankheit ist eine sehr seltene, erbliche, stetig fortschreitende neuropsychiatrische Erkrankung des zentralen Nervensystems, für die es nach heutigem Wissensstand derzeit keine Heilung gibt. Die Erkrankung verursacht in speziellen Gehirngebieten eine langsame Zerstörung von Zellen, die in der Folge einen schleichenden Abbau körperlicher, geistiger und psychischer Funktionen bewirkt. In Westeuropa und Nordamerika sind ungefähr 7 von 100.000 Menschen betroffen, in Österreich somit über 500 Personen, wobei allerdings die Zahl derer, die das Erkrankungsrisiko in sich tragen (häufig, ohne es zu wissen), unklar ist.

Die Huntington-Krankheit ist eine genetisch bedingte Erkrankung, die autosomal dominant vererbt wird. Die Mutation, die dafür verantwortlich ist, liegt im Gen des Chromosoms 4. Normalerweise werden in diesem Bereich die Nukleinsäuren Cytosin-Adenin-Guanin (CAG) 10 bis 30 mal wiederholt. Das veränderte Gen, das die Huntington-Krankheit verursacht, weist jedoch weit mehr CAG-Wiederholungen auf.

Es besteht eine eindeutige Beziehung zwischen der Anzahl der CAG-Wiederholungen und der Schwere der Erkrankung. Je mehr Wiederholungen vorliegen, desto früher ist mit dem Ausbruch der Erkrankung zu rechnen und desto ungünstiger ist die Prognose. Allerdings kann von der Zahl der Wiederholungen nicht direkt auf das Alter geschlossen werden, in dem die Krankheit ausbricht. In den meisten Fällen liegt er zwischen dem 35. und 45. Lebensjahr.

## Als Folge der Gen-Mutation kommt es zu einer gesteigerten Glutaminsynthese

Die daraus entstehenden Polyglutamine findet man im Kern der Nervenzellen, wo sie die Zellfunktionen beeinträchtigen, was schließlich zur Apoptose führt.

Die klinische Diagnose der Erkrankung im Frühstadium ist schwierig, insbesondere wenn die Bewegungsstörungen noch sehr gering ausgeprägt sind und deshalb die psychischen Veränderungen im Vordergrund stehen, die auch auf andere psychische Erkrankungen hindeuten können, wie z.B. Depression, Manie oder Schizophrenie.

## Daher steht eine Diagnose auf drei Säulen

- die Befragung des Patienten nach seinen Beschwerden und nach seiner familiären Krankheitsgeschichte,
- die neurologische Untersuchung durch einen erfahrenen Arzt, am besten in einer Huntington-Ambulanz, und
- die genetische Untersuchung mit Nachweis der Huntington-Krankheit.

Die Ursache ist somit zwar seit einigen Jahren bekannt, trotzdem lässt sich die Krankheit derzeit noch nicht an der Wurzel packen, das heißt, dass ihre Heilung bislang nicht möglich ist.

Im Augenblick liegt das Hauptziel in der Therapie der auftretenden Symptome, um zumindest die Lebensqualität zu

verbessern. Da die Symptome bei den verschiedenen Patienten unterschiedlich sein können, muss eine Therapie individuell angepasst werden. Ca. 90% der Patienten entwickeln jedoch im Laufe ihrer Erkrankung hyperkinetische Bewegungsstörungen. Aber alle in der Medizin verabreichten Medikamente können neben der erwünschten Hauptwirkung auch Nebenwirkungen zeigen. Bei der Behandlung von Symptomen muss daher immer abgewogen werden, wie weit solche Beschwerden das tägliche Leben und die Lebensqualität beeinflussen und welche Nebenwirkungen der Therapie auftreten können.

Chorea Huntington ist mit progressiven motorischen und kognitiven Symptomen (Demenz) sowie Verhaltensauffälligkeiten verbunden. Im Rahmen des pharmakologischen Managements der Erkrankung haben sich bis dato nur symptomatische Maßnahmen als effektiv erwiesen.

Eine positive Beeinflussung hyperkinetischer Bewegungsstörungen gelingt durch das Benzoquinolon-Derivat Tetrabenazin das bereits seit Jahrzehnten bekannt ist. Es entfaltet seine Effekte auf der Basis einer reversiblen, selektiven Reduktion von Dopamin, Noradrenalin und Serotonin im ZNS. Studien etablierten die Wirksamkeit und Sicherheit der Substanz bei Chorea Huntington.

Tetmodis® (Tetrabenazin) wurde am 31. August 2010 über ein dezentrales Verfahren in der Behandlung für hyperkinetische Bewegungsstörungen bei Chorea Huntington, in der EU zugelassen.

In Österreich wird Tetmodis® von AOP Orphan Pharmaceuticals AG vertrieben. AOP Orphan Pharmaceuticals AG ist ein österreichisches pharmazeutisches Unternehmen, das sich auf die Entwicklung und Vertrieb von Medikamenten für seltene und komplexe Erkrankungen in den Indikationsgebieten; Hämatologie/ Onkologie, Kardiovaskuläre Erkrankungen und Neurologie spezialisiert hat.

FB

Weitere Informationen:  
 DI Christine Bauer  
 Telefon: +43-1-5037244-37  
[christine.bauer@aoporphan.com](mailto:christine.bauer@aoporphan.com)



# Bipolare Erkrankung: Ursprünge und moderne Entwicklungen

Ao. Univ.-Prof. Dr. Christian Simhandl, Dr. Christian Wunsch



Schon vor langer Zeit erkannten Psychiater immer wieder die Inhomogenität bipolarer Erkrankungen (Wernicke, 1900; Leonhard, 1957), für die zahlreiche Begriffssysteme und Einzelbezeichnungen verwendet wurden. Dies lässt sich besonders im geschichtlichen Rückblick anhand der großen Vielfalt an Klassifikationssystemen ablesen. Kräpelin ging es vor allem in seinen frühen Schriften um eine Abgrenzung zum eher chronischen Verlauf der schizophrenen Erkrankungen. Das Phänomen der Bipolarität stellt sich so komplex dar, dass es in der Psychiatrie zu unterschiedlichen Konstrukten führte. In der heutigen Diagnostik der ICD-10 und der DSM-IV sind bipolare Erkrankungen jedoch schlecht erfasst und beschrieben. Es werden hauptsächlich schwere klinische Formen erfasst. Die Vielfalt der Ausprägungen wird oftmals weder diagnostisch noch therapeutisch berücksichtigt.

## Ein historischer Rückblick

Die ersten Beschreibungen, die auf eine manisch-depressive Erkrankung deuteten werden uns schon in den hebräischen Urkunden, teils noch in sehr blumiger, bunter Formulierung beschrieben.

Sei es **König Saul** (1000 v. Chr. König von Israel), der von teilweise andauernden Wutanfällen gefolgt von Melancholie geplagt war, oder **Nebukadnezar**, der König von Babylon, den man mit Melancholie mit Sinnesdelirien, gefolgt von Tobsucht und Raserei beschrieb.

Einen tragischen Verlauf zeigte die Behandlung von König **Ben Hadad**, König von Syrien, der lange Zeit mit diversen Wasserkuren gegen seine beschrie-

bene Melancholie behandelt wurde, an der er letztendlich verstarb (aus „Sitten und Gebräuche der alten Hebräer“ von Dr. Trusen, Breslau 1853)

Bereits in der urweltlichen Epoche finden sich Aufzeichnungen über bipolare Wurzeln. **Herkules** wurde als Erkrankter der Tobsucht beschrieben und mit dem damaligen Heilmittel (Helleborus Nieswurze) geheilt.

Auch im alten Griechenland sind Berichte über affektive Störungen zu finden: Philosophen wie **Sokrates** (470–399 v. Chr.), **Plato** (427–347 v. Chr.) und **Aristoteles** (384–322 v. Chr.) verwendeten den Begriff des Manischen mit unterschiedlichen Bedeutungen.

Gerade aber die Darlegungen seelischer Vorgänge durch den griechischen Arzt **Hippokrates** von Kos (460–370 v. Chr.), dem die Schriften des „Corpus hippocraticum“ zugeschrieben werden, sind bemerkenswert. Sie folgen dem Konzept der Körpersäfte (Humores), die sich beim Gesunden im Gleichgewicht befinden, bei Krankheit jedoch im Ungleichgewicht. Diese Theorie war weit reichend und über Jahrhunderte vorherrschend.

Die vier Säfte „Blut“ (sanguis), „gelbe Galle“ (cholè), „schwarze Galle“ (melas cholè) und „Schleim“ (phlegma) sind heute noch mit den Temperamenten und mit den Begriffen Sanguiniker, Cholerika, Melancholiker und Phlegmatiker verbunden (Brieger, 2004).

Ernährung, Bewegung und Aderlässe waren die Kernstücke bei Hippokrates Therapie, um die aus dem Gleichgewicht

geratenen Säfte bei Melancholie und Manie wieder auszugleichen (Flahar, 1996; Berrios, 1988).

Weiters interessant zu erwähnen sind zum Beispiel **Asklepades** aus Prusa in Bythynien (100 v. Chr. in Rom): Er unterteilte die Insania bereits in mehrere Bereiche der Psyche.

**Aretaeus v. Kappadokien** (81–138 n. Chr.) gab eine sorgfältige Beschreibung von Melancholie und Manie. Seiner Meinung nach war die Melancholie nur ein Anfang und Teil der Manie und umgekehrt! Er wies auch schon darauf hin, dass diese Zustände nicht auf Intoxikationen durch Pflanzen oder auf Fieberdelirien zurückzuführen sind, beziehungsweise dass die Symptomatik andersgestaltig ist. Er war somit der erste, welcher wie heute bei ICD-10 und DSM IV schon differentialdiagnostische Überlegungen anstellte. Die Manie unterschied er bereits in „heiter gestimmte, zornige und Zerstörungssüchtige“ Formen.

Beeindruckend ist auch **Caelius Aurelianus** (ca. 450), der bereits die Melancholie und die Manie als Erkrankung aus der Psyche entstehend sah. Eine Überlieferung beschreibt seine Behandlungsempfehlung der Manie: „Dunkelheit, Ruhe, Diät, Enthaltbarkeit von sinnlichen Genüssen“. Er war auch einer der Ersten, der gegen Hunger, Ketten, Züchtigungen und gegen Beschränkung der Kranken eintrat. Zitat: „Es ist leichter die Krankheit mit Händen zu behandeln, als sie mit starken Bändern zu halten.“

In den folgenden Jahrhunderten geriet das Krankheitskonzept der bipolaren

Störung in Vergessenheit, bis 1554 ein Manuskript von **Aretaeus v. Kappadokien** mit dem Titel „Über Ursache und Symptome akuter und chronischer Erkrankungen“ wieder auftauchte. Bis zur Etablierung in psychiatrischen Diagnosemanualen bzw. Klassifikationssystemen sollte es noch ein weiter und wechselhafter Weg werden.

Um 1845 war **Professor Karl Wilhelm Stark** (1787–1845) wieder einer, der mit einem Thema der bipolaren Störungen aufhorchen ließ: Er führte den Begriff „Hyperthymie“ ein und beschrieb damit manische Symptome.

Ab diesem Zeitpunkt beschäftigte man sich in der Literatur vermehrt mit dem manischen Pol und dessen Unterscheidungen. Ohne den Begriff der Hypomanie zu gebrauchen, gibt **Wilhelm Griesinger** (1817–1868) eine lebhaft und detaillierte Beschreibung der Hypomanie: Steigerung der Geschäftigkeit, des Wollens, Bedürfnis die Außenwelt nach exzentrischen Projekten zu verändern und umzugestalten (Griesinger 1845).

Im Jahre 1851 erhielt das bipolare Krankheitsbild Aufmerksamkeit durch den Franzosen **Jean-Pierre Falret** (1794–1870) mit der Bezeichnung des zirkulären Irreseins („folie circulaire“): gekennzeichnet durch wiederkehrende, abwechselnde, kontinuierliche Zyklen von Manie, Melancholie und einem symptomfreien Intervall. Auf Falret ist die Anerkennung der „folie circulaire“ als eine eigenständige, psychiatrische Erkrankung zurückzuführen (Angst, 1997; Angst und Marneros, 2001; Langer, 1994; Pichot, 1995; Marneros und Angst, 2000).

Im Jahre 1854 veröffentlichte **Jules Baillarger** das Konzept „folie a double forme“. Im Gegensatz zu seinem Zeitgenossen Falret geht er von einem Krankheitskonzept aus, bei dem die Manie und die Melancholie ineinander übergehen. Freie Intervalle werden bei ihm nicht als Diagnosekriterium für sein Krankheitskonzept akzeptiert.

Auch in Deutschland wurde das Konzept „folie circulaire“ aufgenommen. Hauptsächlich war es **Karl Kahlbaum**, der dies als großen Fortschritt erkannte: „Das zyklische Irresein gehört zu den wenigen psychischen Krankheitsformen, welche einigermaßen allgemeine Anerkennung gefunden haben. Für den

praktischen Arzt bietet diese Form ein besonderes Interesse, weil sie, nicht selten vorkommend, sehr häufig eine so geringe Intensität zeigt, dass sie außerhalb der Anstalt ihren Verlauf macht (Kahlbaum 1884).

### Die Wende mit Emil Kraepelin

Das Konzept des „manisch-depressiven Irreseins“ wurde von Emil Kraepelin (1856–1926) eingeführt. Er teilte endogene Psychosen in „Dementia praecox“ und das „manisch-depressive Irresein“ ein (Kraepelin, 1899). Sämtliche Formen der affektiven Störungen, auch die Unterscheidung zwischen unipolaren und bipolaren Erscheinungsformen, werden zusammenfassend als „manisch-depressives Irresein“ bezeichnet. Zwar brachte diese Strukturierung einen deutlichen Fortschritt, in der starken Vereinfachung zeigt es jedoch auch deutliche Mängel. Kraepelin beschreibt 1913, dass „das manisch-depressive Irresein erbliche Faktoren besitzen könnte“. Beeindruckend auch Kraepelins Beobachtung, wonach auch in der leichtesten Ausprägung der Erkrankung ein Mangel der Kognition und Logik zu bemerken sei.

### Wernicke, Kleist und Leonhard

Kraepelins Konzept stieß jedoch auch auf scharfe Kritik, wie z.B. von Wernicke, Kleist und Leonhard. Besonders Wernicke widersprach der Betrachtungsweise, dass die Melancholie ein untergeordnetes Erscheinungsbild des „manisch-depressiven Irreseins“ sein soll.

Die Begriffe der „unipolaren“ und „bipolaren“ Erkrankung wurden erstmals von **Karl Kleist**, einem Schüler Wernickes, geprägt, der ebenso wie sein Lehrer das Konzept Kraepelins verwarf.

Auch Leonhard widersprach der Einteilung und unterteilte selbst das „manisch-depressive Irresein“ in fünf Unterformen:

- manisch-depressive Krankheit
- reine Melancholie
- reine Manie
- reine Depression
- reine Euphorie

Untermalt von interessant und detailliert geschilderten Fallbeispielen (insgesamt 125) beweist er die Manie als „den Gipfel eines chronisch hypomanen Zustands“ (Leonhard 1957).

### ICD-10 und DSM-IV

ICD-10 (WHO, 1992) und DSM-IV (APA, 1994) sind Diagnosesysteme für eine breite klinische Anwendung im stationären und ambulanten Bereich. Die Diagnosen stellen Arbeitshypothesen dar, welche mehr oder weniger gut validiert sind.

Diagnosen dienen nicht nur der Statistik und der Verwaltung, sondern sollen auch der Kommunikation unter Ärzten und im ärztlich therapeutischen Handeln (Aufklärung, Prognose, Procedere) eine Hilfestellung darstellen. ICD-10 und DSM-IV bilden die bipolaren Erkrankungen eher nur in ihren schweren Ausprägungen (Bipolar I) ab. Die wichtigsten Symptome sind die der Stimmungsqualität. Ebenso wichtig ist nach ICD-10 die deutliche soziale Beeinträchtigung. Diese ist bei vielen Patienten über lange Zeit nicht unbedingt gegeben. Die häufigste Form, nämlich die Bipolar-II-Störung (Hypomanie mit wiederkehrender Depression) ist schon als Restgruppe unter „sonstige bipolare affektive Störungen“, F31.8, gemeinsam mit Rapid cycling zu diagnostizieren. Die anderen Subgruppen werden gar nicht abgebildet und gehen in dieser Diagnostik verloren.

### Moderne Entwicklung

Die berechtigte Kritik Kleists und Leonhards an Kraepelins einverleibendem Konzept des „manisch-depressiven Irreseins“ blieb lange Zeit ohne weitreichende Folgen, weil es „...an genügenden Beweisen fehlte, um die herkömmliche Zusammenfassung all dieser Erkrankungen unter dem Oberbegriff des manisch depressiven Krankseins ernsthaft zu erschüttern“ (Angst, 1966). Leonhard unterteilte die sogenannten zyloiden Psychosen in Angst, Glückspsychose, die Motilitätspsychose und Verwirrtheitspsychose. Leonhard entwickelte eine sehr differenzierte Betrachtungsweise. Einerseits zeigen diese Krankheitsbilder einen akuten und phasischen Verlauf wie das manisch-depressive Geschehen, andererseits gehen sie mit psychotischen Symptomen einher. Dieses Konzept ist in der deutschsprachigen Literatur sehr verbreitet, konnte sich aber nicht durchsetzen. Diese diagnostischen Randgruppen oder Untergruppen können auch heute mittels ICD-10 und DSM-IV nur schlecht diagnostiziert werden.

Unabhängig von einander veröffentlichten **Jules Angst** und **Carlo Perris** im

Jahre 1966, ausgehend von den Ansichten Kraepelins sowie Leonhards und Kleists, Studienergebnisse und postulierten anhand ihrer Untersuchungen die Eigenständigkeit von bipolaren und unipolaren Erkrankungen. **Pierre Pichot** (1995) bezeichnet dies auch als die „Wiedergeburt“ der bipolaren Erkrankungen.

Die Unterformen der Manie erhielten besondere Aufmerksamkeit, als **Dunner et al.** den Begriff Bipolar-I (mindestens eine manische oder gemischte Episode) und Bipolar-II (rezidivierende Depression mit Hypomanie) einführten (Dunner et al., 1976).

In weiterer Folge führte **Hagop Akiskal** anhand klinischer Beobachtungen und Untersuchungen die Kategorie der Bipolar-III-Störung ein (Akiskal, 1979; Akiskal, 2003). Akiskal beobachtete das Auftreten von hypomanischen und manischen Episoden anhand von Behandlungen depressiver Episoden mit damals trizyklischen Antidepressiva. Akiskal

nahm an, dass die Hypomanie als Folge der medikamentösen Behandlung eintritt. Einige Jahre später wurden diese Überlegungen von **Klerman** (1981) weitergeführt. Er differenzierte die bipolaren Erkrankungen, die er auch als manisches Spektrum bezeichnete, von BP-I bis BP-VI:

- I. mindestens eine manische oder gemischte Episode;
- II. rezidivierende Depressionen mit Hypomanien;
- III. durch Psychopharmaka hervorgerufene Hypomanie;
- IV. Zylothymia;
- V. pseudounipolar, d.h. depressive Diagnose, für eine bipolare Erkrankung jedoch positive Familienanamnese;
- VI. unipolar manische Episode.

Neben Bipolar-I und -II zählten demnach auch Erkrankungen wie das „hyperthyme Temperament“ und die „pseudounipolare Ausprägung“ in den Bereich der bipolaren Erkrankung. Diese

Kategorisierung wurde mehrfach überarbeitet, konnte sich jedoch nicht durchsetzen.

Inzwischen verfolgen moderne Konzepte die Idee eines bipolaren Spektrums (Akiskal und Mallya, 1987, Akiskal und Pinto, 1999; Akiskal et al., 2002; Ghaemi, 2003) – die Erkrankung wird als ein Kontinuum angesehen. Mit diesem Wegweisenden Konzept begann eine neue Ära, die einen Entwicklungsschub sowohl in der Diagnostik als auch in der klinischen, pharmakologischen und genetischen Forschung über bipolare Störungen mit sich brachte.

Akiskal untersuchte und validierte jede einzelne der Bipolar-Untergruppen in den letzten 30 Jahren. Er wies auch auf die Nähe anderer diagnostischer Konzepte aus der Neurosenlehre (Borderline-Persönlichkeitsstörungen, narzisstische Persönlichkeitsstörung) und Differentialdiagnosen oder Komorbiditäten (Sucht) vor allem bei leichteren Krankheitsverläufen hin.

**Angst** wies in seinen vielen Arbeiten der letzten Jahre auf die diagnostische Bedeutung der Hypomanie in der Vorgeschichte hin. Er gibt dem Symptom der Hyperaktivität eine besondere Bedeutung, die er als möglicherweise diagnostisch höherwertig ansieht im Vergleich zur Beurteilung der Stimmungslage.

Wie auch immer man die neuen Konzepte der Bipolaren Erkrankung sehen mag, stellt die Fehldiagnose durch die alleinige Betrachtung der akuten Symptomatik (Querschnittssymptomatik) das größte Problem dar. Die Diagnose einer unipolaren Depression ist noch immer die mit Abstand häufigste Fehldiagnose wie auch Befragungen von Patientenvereinigungen zeigen (siehe „Depression und Manie“ von Christian Simhandl, 2007).

**SPENDEN, WAS SINNT, WAS SINDT, WAS SINDT.**  
**LICHT FÜR DIE WELT**  
 WWW.KINDERPATE.AT

**Helpen Sie behinderten Kindern in Afrika, auf eigenen Beinen zu stehen. Mit nur € 25,- monatlich. Info-Tel. 01/810 13 00**

*Ao.Univ.-Prof. Dr. Christian Simhandl  
 Dr. Christian Wunsch  
 BIPOLAR Zentrum Wiener Neustadt  
 Bahngasse 43  
 A-2700 Wiener Neustadt  
 Tel.: +43/664/103 53 51  
 psychiatrie@simhandl.at*

Aus der Spur geraten

# Aktuelle Aspekte zur Pathophysiologie, Diagnostik und Therapie des Delirs



Prim. Dr. Andreas Winkler, MSc

Delirium bezeichnet multifaktorielle, organisch bedingte psychische Störungen, die als Kernsymptom eine Bewusstseinsveränderung aufweisen, mit einer exzessiven Häufung mit zunehmendem Alter und Multimorbidität vergesellschaftet sind und letztendlich als potenziell lebensbedrohliche Zustandsbilder einen besonderen Stellenwert in der Medizin verlangen<sup>1,2</sup>.

## Begriffsdefinition

Das Delir ist einer der ältesten Krankheitsbegriffe des psychiatrischen Fachgebietes. Schon Hippokrates hat das Zustandsbild Delir beschrieben, die Bezeichnung Delir wurde erstmals von Celsus im ersten Jahrhundert in Verwendung gebracht. Im Corpus Hippocraticum stellte es neben Manie, Melancholie und Paranoia eine der Hauptkategorien psychischen Krankseins dar (Berrios, 1981). Als Hauptmerkmal des Delirs galt in der antiken Medizin, etwa bei Galen, jedoch die Störung des Gedankengangs (Siegel, 1973). Diese Auffassung findet sich noch bei Esquirol (Esquirol, 1968). Die Bewusstseinstörung taucht als Unterscheidungsmerkmal zwischen dem Delir und anderen psychischen Störungen erstmals um 1830 in der französischen Psychiatrie auf (Dupuytren, 1834) und wurde später bei Karl Bonhoeffer (Bonhoeffer, 1908, 1917) zum Achsen-symptom der „exogenen Reaktionstypen“. Im Vergleich zum traditionellen Sprachgebrauch hat sich in den heutigen Klassifikationssystemen (ICD-10, DSM-IV) der Begriff des Delirs in einer ähnlichen Weise erweitert wie die Definition der Demenz. Die diagnostische Kategorie des Delirs umfasst jetzt alle akuten,

organisch bedingten, psychischen Syndrome, die mit einer Bewusstseinsveränderung einhergehen. Dazu gehören auch leichtgradige Dämmer- und Verwirrheitszustände (Lauter, 1988)<sup>3,4,5,6,7,8</sup>.

## Epidemiologie

Die höchsten Häufigkeitsraten für Delirien finden sich bei hospitalisierten, älteren Patienten und variieren je nach Patientencharakteristik, Pflege- und Betreuungsform sowie in Abhängigkeit der verwendeten diagnostischen Methodik. Die Prävalenz bei Spitalsaufnahme bewegt sich zwischen 14% und 24%, die Inzidenz während eines stationären Aufenthaltes variiert zwischen 6% und 56% innerhalb der Populationen in allgemeinen Krankenhäusern<sup>9</sup>. Postoperativ erhöht sich das Risiko, ein Delirium zu erleiden auf 15–53%, auf Intensivstationen finden sich Delirien bei älteren Patienten in bis 87%<sup>10</sup> Delirante Zustandsbilder werden aber auch in Pflegeheimen in bis zu zwei Drittel aller Fälle beobachtet, präterminal findet sich bei nahezu

90% aller Patienten ein delirantes Zustandsbild<sup>9</sup>. Demgegenüber beträgt die Delir-Prävalenz in der Allgemeinbevölkerung lediglich 1–2%<sup>11</sup> und steigt bei über 85-Jährigen auf 14%. Insgesamt führen Delirien zu einer erhöhten Morbidität und Mortalität sowie erhöhten Krankenhausaufenthalts- und Betreuungskosten<sup>12</sup>. Nach einem Aufenthalt auf einer Akutstation sind viele ältere Patienten aufgrund anhaltender psychischer oder körperlicher Störungen nicht mehr in der Lage, ihr gewohntes häusliches Leben fortzusetzen. Werden delirante Patienten im Anschluss an einen Akut-Spitalsaufenthalt in ein Pflegeheim transferiert, so verdoppelt sich deren Rehospitalisierungsrisiko, zugleich halbiert sich deren Chance, wieder in die häusliche Betreuung entlassen zu werden. Für diese Patienten besteht ebenfalls ein erhöhtes Mortalitätsrisiko von etwa 25%. Im Vergleich dazu beträgt das Mortalitätsrisiko bei nichtdeliranten Patienten knapp 6%<sup>12</sup>.

## Syndromatologie des Deliriums

Die Ursachen und Auslöser eines Deliriums sind vielfältig, wobei eine kritische Beeinträchtigung der zerebralen Glukose- und Sauerstoffversorgung als gemeinsamer Nenner in Betracht gezogen werden kann<sup>2</sup>. Als Kernsymptom kann die Beeinträchtigung des Kurzzeitgedächtnisses gewertet werden, die sich für den Betrachter als Aufmerksamkeitsstörung des Patienten darstellt. Die Wahrnehmungs- und Orientierungsstörungen mit der assoziierten Angst oder Aggressivität sind Folgen der Kurzzeitgedächtnisstörung. Ein psychomotorisch verändertes Aktivitätsniveau sowie Stö-

Tabelle 1

### Symptomatik des Delirs

- Störung des Bewusstseins/der Wahrnehmung
- Globale Störung der Kognition/Aufmerksamkeit
- Psychomotorische Störung (Hyper- oder Hypoaktivität)
- Affektive Störungen
- Schlaf-Wach-Rhythmus-Störungen
- Akuter Beginn
- Fluktuierende Symptomatik (Tagesschwankungen)
- Dauer bis zu sechs Monaten (typisch: Tage bis vier Wochen)

rungen des Schlaf-Wach-Rhythmus dagegen haben meist die gleiche Ursache wie die zerebrale Hirnleistungsstörung<sup>2</sup>. Versuche, einer syndromatologischen Zuordnung motorischer, deliranter Symptome haben dazu geführt, dass man heute von einem hyper- bzw. hypoaktiven (jeweils ca. 25%) Delir sowie Mischformen (50%) spricht<sup>13,14</sup>. Im Gegensatz zum klinischen Bild konnten aber in SPECT-, PET- und EEG-Untersuchungen keine einheitlichen, korrespondierenden, pathophysiologischen Veränderungen definiert werden. Ausschließlich beim hyperaktiven Delirium tremens konnte eine Zunahme des zerebralen Blutflusses und eine Zunahme der EEG-Aktivität als Korrelat einer gesteigerten zentralnervösen Aktivierung gefunden werden<sup>15</sup>.

Syndromatologisch müssen vor allem demenzielle Zustandsbilder abgegrenzt werden, die sich durch einen schleichenden und progredienten Verlauf mit Verschlechterung verschiedener psychischer Funktionen, vor allem aber des Neugeächtnisses, präsentieren. Ebenfalls gilt es, amnestische Syndrome abzugrenzen, die sich ebenfalls durch eine Störung des Neugeächtnisses auszeichnen, aber weitgehend isoliert auftreten und nicht mit anderen Symptomen assoziiert sind<sup>2</sup>.

### Diagnostik

Die Diagnostik des Delirs nach ICD-10 bewertet Kernsymptome, in deren Mittelpunkt Störungen der fokussierten Aufmerksamkeit stehen. Infolge werden davon abgeleitete Symptome wie Störungen des Kurzzeitgedächtnisses, globale Kognitionsstörungen, psychomotorische Unruhe, Störungen des Schlaf-Wach-Rhythmus aber auch affektive Beeinträchtigungen angeführt (siehe Tab. 2).

Differentialdiagnostisch sollte vor allem eine Abgrenzung gegenüber einem demenziellen Zustandsbild bzw. einer Depression gelingen. Hierfür eignen sich besonders die gründliche Fremdanamnese und der klinische Befund. Ein oft unterschätztes Hilfsmittel ist das EEG. In der Regel besteht beim Delir eine Verlangsamung mit generalisierten Theta- oder Delta-Wellen und Verlust der Reaktivität auf Augenöffnen und Schließen (Ausnahme: Bei Entzugsdelirien auf Alkohol und Sedativa besteht vermehrte schnelle Beta-Aktivität und niedrige Voltagage). Das EEG unterscheidet sonst aber nicht zwischen motorischen Subtypen.

### Diagnose nach ICD-10: leichte oder schwere Symptome in jedem der folgenden Bereiche

1. Störung des Bewusstseins und der Aufmerksamkeit (u.a. reduzierte Fähigkeit die Aufmerksamkeit auszurichten, zu fokussieren, aufrechtzuerhalten und umzustellen.)
2. Globale Störung der Kognition (Wahrnehmungsstörungen, oft optische Halluzinationen, Auffassungsstörungen, Störungen des Kurzzeitgedächtnisses, der Orientierung)
3. Psychomotorische Störungen (Hypo- oder Hyperaktivität)
4. Störung des Schlaf-Wach-Rhythmus, fluktuierender Verlauf
5. Affektive Störungen (z. B. Depression, Angst, Reizbarkeit, Apathie, Ratlosigkeit)

Zu den wichtigen Differentialdiagnosen zählt die Lewy-Body-Demenz. Diese zeigt Ähnlichkeiten zu Delirien wie visuelle Halluzinationen, fluktuierende kognitive Störung und Verlangsamung des EEG. Die Lewy-Body-Demenz kann diagnostiziert werden, wenn keine Ursache für ein Delir gefunden wird und extrapyramidale Symptome bestehen. Es ist assoziiert mit schwerer Degeneration von cholinergen Neuronen im basalen Vorderhirn, und die Symptomatik kann sich unter cholinergischer Stimulation mit Donezepil (Aricept®) bessern. Die Unterscheidung zu Delirien ist insbesondere deshalb wichtig, da bei einer LBD eine Intoleranz auf Neuroleptika besteht.

### Ätiologie – delirogene Präkonditionierung

Prädisponierende Faktoren, die ein Delir begünstigen, sind ein höheres Lebensalter, männliches Geschlecht, zerebrovaskuläre Schädigungen, vorbestehende kognitive Defizite, sensorische Einschränkungen, neurologische und psychiatrische Multimorbidität, kardiovaskuläre Erkrankungen, v.a. Infektionen, substanzabhängige Störungen, wobei eine Polypharmazie ebenfalls das Risiko für das Auftreten eines Delirs steigert. Diese Faktoren können im Sinne einer delirogenen Präkonditionierung Delirzustände begünstigen oder auslösen. Insbesondere im Rahmen von außergewöhnlichen Belastungssituationen wie sie peri- oder postoperativ auftreten (Stress, Hypoxie, Blutzuckerschwankungen, metabolische und kardiopulmonale Spitzenbelastungen etc.), kommt es auch bereits unter geringeren Belastungen zu einer Erschöpfung der a priori eingeschränkten zerebralen Reservekapazität und letztendlich zu einer subkritischen zerebralen Sauerstoff- und Glukoseversorgung. So reichen bei älteren Patienten schon Harnwegsinfekte oder Elektrolytentgleisungen aus, um ein Delir hervorzurufen<sup>16,17</sup>.

### Neuropathophysiologie

Studien, die sich mit der Frage pathophysiologischer Zusammenhänge bei Delir beschäftigen, sind leider nur spärlich vorhanden, auch das Verständnis der Zusammenhänge und der Bedeutung neuroanatomischer bzw. biochemischer Strukturen und Transmittersysteme mit psychopathologischen Zustandsbildern ist bislang nur bruchstückhaft<sup>12</sup>. Die Regulierung und Kontrolle der Aufmerksamkeit wird über zwei neuronale Netzwerke reguliert, wobei das eine eher diffus lokalisiert ist und sich thalamischer und bihemisphärischer Verbindungen bedient. Das zweite zeichnet sich durch eine eher fokale Rekrutierung frontaler, parietaler Areale vorwiegend im Bereich der rechten Hemisphäre aus<sup>18</sup>. Beim Delir kommt es zu einer tiefgreifenden Störung höherer kortikaler aber auch subkortikaler, thalamischer, zerebellärer Funktionen und Hirnstamm-Regionen. Es ist heute bekannt, dass höhere kortikale Funktionen nicht auf beiden Seiten gleich symmetrisch vertreten sind<sup>19</sup>. Im Sinne einer Hemisphärendominanz geht man davon aus, dass insbesondere die nichtdominante Seite (z.B. bei Insulten im Versorgungsgebiet der Arteria cerebri media) eine wichtige Rolle in der Ausbildung spezifischer Symptome einnimmt<sup>20</sup>. Lateralisationsphänomene konnten auch anhand verschiedener Befunde aus der Bildgebung bestätigt werden<sup>21</sup>. So stellt beispielsweise die Integration neuer Sinnesindrücke insbesondere eine Funktion des rechten Präfrontalkortex dar<sup>22</sup>. Die Schwierigkeit für delirante Patienten bei der räumlichen Orientierung in einer nichtvertrauten Umgebung oder das Unvermögen bekannte Gesichter zu erkennen, sind ebenfalls Funktionen der rechten Hirnhälfte und konnten in neuropsychologischen Tests selektiv nachgewiesen werden<sup>23,24</sup>.

Aus biochemischer Sicht ist für das Verständnis von Verwirrheitszuständen die Kenntnis der Theorie der cholinerg-

aminergen Gleichgewichtsstörung von grundlegender Bedeutung. Es ist allgemein bekannt, dass Substanzen mit einer anticholinergen Wirkung Delirien auslösen können<sup>25</sup>. Zum einen führen zahlreiche Risikofaktoren des Delirs (höheres Lebensalter, vorbestehende kognitive Defizite, metabolische und strukturelle Hirnschädigungen etc.) zu einem cholinergen Defizit. Zum andern findet sich eine klare Korrelation zwischen einer hohen anticholinergen Serumaktivität mit dem Schweregrad deliranter Zustandsbilder. Darüber hinaus ist es aus vereinzelt Fallberichten bekannt, dass Acetylcholinesterase-Hemmer zu einer Linderung der deliranten Symptomatik beitragen können<sup>26</sup>. Dem cholinergen Defizit steht eine dopaminerge Hyperaktivität gegenüber, sodass sowohl eine cholinerge Hypoaktivität als auch eine dopaminerge Überaktivität zu kognitiven und verhaltensmäßigen Auffälligkeiten führen kann<sup>27</sup>. Beide Transmittersysteme stehen durch eine vielfältige, teilweise reziproke Interaktion miteinander in Verbindung. So blockieren Dopamin-D2-Rezeptoren die Freisetzung von ACh, während D1-Rezeptoren die Freisetzung von ACh fördern. Es ist bekannt, dass eine Blockade der Dopamin-Rezeptoren durch klassische Neuroleptika nicht nur zu einer Blockade dopaminergere Rezeptoren führt, sondern auch mit einer erhöhten ACh-Freisetzung verbunden ist<sup>19</sup>. Neben diesen beiden Überträgersubstanzen haben auch Serotonin, Noradrenalin, Glutamat sowie GABA einen weiteren modulierenden Effekt auf zerebrale Funktionsstörungen, da sie entweder direkt oder indirekt an der Auslösung von Delirien beteiligt sein können.

## Therapie

Ein Delir sollte immer als potenziell lebensbedrohlicher Zustand interpretiert und entsprechend behandelt werden, da es mehrere Sofortmaßnahmen erfordert. Allen voran sollten nicht unbedingt notwendige Medikamente, insbesondere jene mit einem anticholinergen Potenzial, abgesetzt werden, eine Überwachung der Vitalparameter des Patienten eingesetzt und eine Aufklärung der zugrunde liegenden Ursachen angestrebt werden. Neben der symptomatischen Therapie zur Stabilisierung der Vitalparameter ist die Behandlung ausgeprägter Unruhe, einer Verwirrtheit, Halluzinationen oder psychotischer Zustandsbilder erforderlich<sup>28</sup>.

Am längsten hat sich der Einsatz von Neuroleptika bewährt, obwohl hier eine entsprechend fundierte Datenlage dieses Vorgehen nicht definitiv unterstützt. Die umfangreichsten Erfahrungen liegen für den Einsatz von Haloperidol vor. Es ist parenteral verfügbar, nicht kardiotoxisch, senkt den Blutdruck nicht und wirkt in niedriger Dosierung nur gering anticholinerg. Da es jedoch zu extrapyramidal-motorischen Störungen sowie zu einem malignen neuroleptikainduzierten Syndrom führen kann, ist sein Einsatz bei zerebraler Vorschädigung mit besonderer Vorsicht abzuwägen<sup>19</sup>. Hier gilt heute atypischen Neuroleptika, v.a. Risperidon, besonderes Interesse, da sie sich durch ein günstigeres Nebenwirkungsprofil bei vergleichbarer Wirksamkeit auszeichnen. Allerdings ist bislang die Studienlage als sehr begrenzt zu bezeichnen und überwiegend auf Untersuchungen mit kleinen Fallzahlen beschränkt<sup>29</sup>. In einer rezenten Cochrane-Metaanalyse, die den Einsatz von Haloperidol versus Atypika (Risperidon, Olanzapin, Quetiapin) untersuchte, konnte gezeigt werden, dass Haloperidol in niedriger Dosierung (< 3 mg/Tag) zu keinem erhöhten Auftreten von Nebenwirkungen führt, in höheren Dosierungen jedoch zu einem gehäuften Auftreten von Parkinsonsymptomen beitrug<sup>30</sup>. Die üblicherweise in der Literatur angegebenen Dosierungen für Haloperidol (z.B. 5–10 mg alle 6 h) scheinen daher aus heutiger Sicht hinterfragbar<sup>31</sup>. Quetiapin, für das bislang ebenfalls nur einzelne Fallberichte vorliegen<sup>32</sup>, wurde in der Cochrane-Analyse ebenfalls untersucht, jedoch konnten aufgrund der mangelnden Daten keine definitive Aussage oder klinische Empfehlungen abgegeben werden.

Für den Einsatz von Benzodiazepinen ergibt sich derzeit ebenfalls kaum eine begründende Datenlage. Sie sollten immer unter dem Aspekt einer Atemdepression betrachtet werden und nur nach strenger Indikation (z.B. Alkoholdelir) zum Einsatz gelangen. Ebenso gibt es für den Einsatz zur Behandlung vegetativer Symptome mit dem noradrenergen Alpha-Agonisten Clonidin nur begrenzte Evidenz. Einen interessanten Ansatz stellt die Pharmakotherapie deliranter Bilder durch den Einsatz von Acetylcholinesterase-Hemmern dar, jedoch rechtfertigt die derzeitige Datenlage keinesfalls ihren routinemäßigen Einsatz<sup>33</sup>.

Unter den nichtpharmakologischen Behandlungsmöglichkeiten sind vor al-

lem milieutherapeutische Verfahren von Bedeutung. Besonders wichtig sind die Vermittlung von Orientierungshilfen, die Strukturierung des Umfelds und die Förderung der Eigenständigkeit des Patienten. Förderlich sind z.B. eine intensive Kontaktpflege, das Vermeiden einer sensorischen Deprivation, die Unterstützung des physiologischen Biorhythmus sowie eine frühe Mobilisation<sup>34,2</sup>. Bei hospitalisierten Patienten nach einer Hüftfraktur hat sich gezeigt, dass tägliche, proaktive geriatrische Konsiliarbesuche und die enge Überwachung und Behandlung potenziell delirogener Faktoren im Vergleich zu einer regulären Betreuung eine signifikante Reduktion der Delirhäufigkeit, insbesondere aber auch eine Verringerung des Schweregrad eines Delirs ermöglicht. Die number needed to treat belief sich in der Studie auf sechs, d.h. sechs Patienten mussten durch die Intervention behandelt werden, um ein Delirium zu vermeiden<sup>35</sup>. In einer nichtrandomisierten Untersuchung<sup>36</sup> an 852 über 70-jährigen Patienten, die mehrere Tage stationär betreut wurden, wurde ein anhand bekannter und klinisch beobachtbarer Risikofaktoren erstelltes Interventionsprogramm getestet, das zu einer signifikanten Reduktion von Delirien führte: So entwickelten nur noch 10% der so behandelten Patienten ein Delir im Vergleich zu 15% ohne diese Interventionen.

## Literatur beim Verfasser

*Prim. Dr. Andreas Winkler, MSc  
 Ärztlicher Direktor  
 Kur- und Rehabilitationszentrum  
 Klinik Pirawarth  
 Vorstand der Abteilung  
 für neurologische Rehabilitation  
 Kurhausstraße 100  
 A-2222 Bad Pirawarth  
 Tel.: +43/2574/29 160-515, Fax: Dw -60  
 winkler@klinik-pirawarth.at  
 www.klinik-pirawarth.at*

## ABONNEMENT

- Ich bestelle den **facharzt Neurologie/ Psychiatrie** zusammen mit **DER MEDIZINER** zum 1-Jahres-Abonnement-Preis von € 39,- inkl. Porto.
- Ich bestelle den **facharzt Neurologie/ Psychiatrie** zusammen mit **DER MEDIZINER** zum 2-Jahres-Abonnement-Preis von € 76,- inkl. Porto.

Falls ich mein Abonnement nicht verlängern will, werde ich dies bis spätestens sechs Wochen vor Auslaufen des Abos per Einschreiben oder E-Mail mitteilen. Erhalten Sie keine Nachricht von mir, verlängert sich mein Abonnement automatisch um ein Jahr.

Um die DINERS CLUB GOLD CARD zu erhalten, ist es erforderlich, dem MEDIZINER-Club (s.u.) beizutreten (Beitritt und Mitgliedschaft sind kostenlos).

Titel, Name, Vorname

Straße

PLZ/Ort

Datum

Unterschrift und Stempel (falls vorhanden)

## CLUB-ANMELDUNG

- Ja, ich möchte dem MEDIZINER-Club beitreten. Es entstehen für mich dabei keine Kosten.

Als Abonnent des **facharzt** und des **MEDIZINERs** erhalte ich nach Einsendung dieser Karte ein spezielles Antragsformular auf Ausstellung einer DINERS CLUB GOLD CARD von AIR-PLUS, Rainerstraße 1, A-1040 Wien.

- Ich möchte für die Dauer meines Abonnements kostenlos die **Diners Club Gold Card** beziehen.

Mir ist klar, dass mein Antrag den üblichen Kriterien für Privatkarten entsprechen muss und gegebenenfalls auch abgelehnt werden kann.

Datum

Unterschrift

# facharzt

Neurologie/Psychiatrie

3/2010



Durch Ankreuzen des gewünschten Produktes können Sie bequem Literatur bzw. ein Informationsgespräch bestellen. Das ausgefüllte und unterschriebene Blatt schicken oder faxen Sie einfach an die untenstehende Adresse. Wir leiten Ihre Anfrage sofort weiter.

Anzeige +	Literatur	Informationsgespräch
AOP Orphan	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Axura	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Copaxone	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ixel	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Quetialan	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Solu-Medrol	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

## Wichtig!

Bei Literaturanforderung bitte unbedingt hier (Absender) signieren!

Titel, Name, Vorname

Straße, PLZ/Ort

Datum

## Fax: 04263/200 74

**verlagdermediziner gmbh** Steirer Straße 24, A-9375 Hüttenberg

**Axura® 10 mg-Filtabletten; Axura® 20 mg-Filtabletten; Axura® 5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg-Filtabletten (Starterpackung); Axura® 10mg/g-Tropfen zum Einnehmen, Lösung.** **Zusammensetzung:** Eine 5/10/15/20 mg Filtablette enthält 5/10/15/20 mg Memantinhydrochlorid (entspr. 4,15/8,31/12,46/16,62 mg Memantin). 1 g Lösung enthält 10 mg Memantinhydrochlorid, entsprechend 8,31 mg Memantin. Liste der sonstigen Bestandteile: 10 mg-Tabletten: 166 mg Lactose. 5/15/20 mg-Filtabletten: Tablettenkern: Mikrokristalline Cellulose, Croscarmellose-Natrium, Hochdisperses Siliciumdioxid, Magnesiumstearat; Tablettenschicht: Hypromellose, Macrogol 400, Titandioxid (E 171). Zusätzlich bei 15 mg und 20 mg Filtabletten: Eisen(III)-hydroxid-oxid x H<sub>2</sub>O und Eisen(III)-oxid (E 172). Axura® 10mg/g-Tropfen: Kaliumsorbat, Sorbitol (E 420), gereinigtes Wasser. **Anwendungsgebiete:** Zur Behandlung von Patienten mit moderater bis schwerer Alzheimer-Demenz. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile. **Inhaber der Zulassung:** Merz Pharmaceuticals GmbH, Eckenheimer Landstraße 100, D-60318 Frankfurt/Main, Deutschland. **Abgabe:** Rezept- und apothekenpflichtig. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Andere Antidementiva, ATC-Code: N06DX01. **Stand der Information:** Juli 2009. **Weitere Angaben zu den besonderen Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen, Schwangerschaft und Stillzeit, Nebenwirkungen sowie den Gewöhnungseffekten sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen.**

**Copaxone 20 mg/ml Injektionslösung in einer Fertigspritze.** **Qualitative und quantitative Zusammensetzung:** 1 ml Injektionslösung enthält 20 mg Glatirameracetat\*, entsprechend 18 mg Glatiramer Base pro Fertigspritze. \*Glatirameracetat ist das Acetatsalz eines synthetischen Polypeptids, das vier natürlich vorkommende Aminosäuren enthält: L-Glutaminsäure, L-Alanin, L-Tyrosin und L-Lysin, mit einer Molfraktion zwischen 0,129 – 0,153, 0,392 – 0,462, 0,086 – 0,100 bzw. 0,300 – 0,374. Das durchschnittliche Molekulargewicht von Glatirameracetat liegt zwischen 5.000 und 9.000 Dalton. Liste der sonstigen Bestandteile: Mannitol, Wasser für Injektionszwecke. **Anwendungsgebiete:** Copaxone ist zur Behandlung von Patienten mit hohem Risiko eine klinisch definierte multiple Sklerose (CDMS) zu entwickeln angezeigt, nachdem diese Patienten ein gut definiertes erstes klinisches Ereignis durchgemacht haben. Copaxone ist zur Reduktion der Schubfrequenz bei ambulanten Patienten (d.h. solchen, die ohne Hilfe gehfähig sind) mit schubweise verlaufender, remittierender multipler Sklerose (MS) angezeigt. In klinischen Studien war das durch mindestens zwei Schübe mit neurologischen Funktionsstörungen während der letzten 2 Jahre charakterisiert. Copaxone ist nicht bei primär oder sekundär progredienter MS angezeigt. **Gegenanzeigen:** Copaxone ist kontraindiziert bei Überempfindlichkeit gegen Glatirameracetat oder Mannitol, bei Schwangeren. **Inhaber der Zulassung:** sanofi-aventis GmbH. **Verschreibungspflicht / Apothekenpflicht:** Rezept- und apothekenpflichtig, NR. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Andere Zytokine und Immunmodulatoren; ATC-Code: L03A X13. **Stand der Information:** 05.2009. **Weitere Angaben zu den besonderen Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen, Schwangerschaft und Stillzeit, Nebenwirkungen sowie den Gewöhnungseffekten sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen.**

**IXEL 25 mg und 50 mg – Kapseln.** **Zusammensetzung:** Jede Hartkapsel enthält 25 mg bzw. 50 mg Milnacipran-Hydrochlorid, entsprechend 21,77 mg bzw. 43,55 mg Milnacipran freie Base. **Hilfsstoffe:** Calciumhydrogenphosphat-Dihydrat, Carmellose-Calcium, Povidon K 30, wasserfreies hochdisperses Siliciumdioxid, Magnesiumstearat, Talkum; Kapselhülle 25 mg: Oberteil und Unterteil (rosa): Titandioxid (E 171), rotes Eisenoxid (E 172), gelbes Eisenoxid (E 172), Gelatine; Kapselhülle 50 mg: Oberteil (rosa): Titandioxid (E 171), rotes Eisenoxid (E 172), gelbes Eisenoxid (E 172), Gelatine; Unterteil (rosafarben): Titandioxid (E 171), rotes Eisenoxid (E 172), gelbes Eisenoxid (E 172), Gelatine. **Anwendungsgebiete:** Behandlung von depressiven Episoden („Major Depression“) bei Erwachsenen. **Gegenanzeigen:** Dieses Medikament darf in folgenden Fällen nicht eingesetzt werden: Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile; in Verbindung mit nichtselektiven MAO-Hemmern, selektiven MAO-B-Hemmern, Digitalis und 5-HT<sub>1D</sub>-Agonisten (Sumatriptan...); in der Stillperiode. Dieses Medikament darf in folgenden Fällen im Allgemeinen nicht eingesetzt werden: in Verbindung mit parenteralem Adrenalin und Noradrenalin, Clonidin und verwandten Stoffen und selektiven MAO-A-Hemmern; bei Prostatahypertrophie und anderen urogenitalen Störungen. **Warnhinweis:** Milnacipran sollte nicht zur Behandlung von Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren angewendet werden. Die Informationen bez. Warnhinweisen, Wechselwirkungen und Nebenwirkungen sowie Gewöhnungseffekten sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen. **Abgabe:** Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten. **ATC-Klasse:** N06AX17. **Zulassungsinhaber:** Pierre Fabre Medicament, Boulogne, Frankreich. **Vertrieb:** Germania Pharmazeutika GesmbH, 1150 Wien.

**Quetialan® 25 mg Filtabletten, Quetialan® 100 mg Filtabletten, Quetialan® 200 mg Filtabletten, Quetialan® 300 mg Filtabletten, Quetialan® 4-Tage Startpackung.** **Wirkstoffgruppe:** Pharmakotherapeutische Gruppe: Antipsychotika, Diazepine, Oxazepine und Thiazepine. **ATC-Code:** N05A H04. **Qualitative und quantitative Zusammensetzung:** Eine Quetialan® Filtablette enthält Quetiapinformat entsprechend 25/100/200/300mg Quetiapin. Die Quetialan® 4-Tage Startpackung enthält 6 Quetialan® 25 mg Filtabletten, 5 Quetialan® 100mg Filtabletten. **Anwendungsgebiete:** – Behandlung von Schizophrenie. – Behandlung moderater bis schwerer manischer Episoden. Es wurde nicht gezeigt, dass Quetialan® das wiederholte Auftreten manischer oder depressiver Episoden verhindern kann. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile des Arzneimittels. Die gleichzeitige Anwendung von Cytochrom P450 3A4-Inhibitoren wie HIV-Proteaseinhibitoren, Azol-Antimykotika, Erythromycin, Clarithromycin und Nefazodon ist kontraindiziert. **Sonstige Bestandteile:** Tablettenkern 25/100/200/300mg/Startpackung: Calciumhydrogenphosphat wasser-frei, Lactose Monohydrat, mikrokristalline Cellulose, Carboxymethylstärke-Natrium (Typ A), Povidon, Magnesiumstearat. **Tablettenüberzug:** 25mg: Hypromellose, Titandioxid (E171), Macrogol 400, Eisenoxid gelb (E172), Eisenoxid rot (E172). 100mg: Hypromellose, Titandioxid (E171), Macrogol 400, Eisenoxid gelb (E172), 200mg/300mg: Hypromellose, Titandioxid (E171), Macrogol 400. **Inhaber der Zulassung:** Gerot Pharmazeutika, 1160 Wien. **Abgabe:** Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten. **Weitere Angaben zu Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln oder sonstige Wechselwirkungen, Schwangerschaft und Stillzeit, Nebenwirkungen sowie Angaben über Gewöhnungseffekte entnehmen Sie bitte den veröffentlichten Fachinformationen.** **Packungsgrößen:** 25mg: 6, 60 Stück, 100mg: 30, 60, 90 Stück, 200mg: 30, 60 Stück, 300mg: 30, 60 Stück, Startpackung: 6 x 25mg, 5x100mg.

**Solu-Medrol® 500 mg / 1000 mg – Trockenstechampulle** **Zusammensetzung:** 1 Wirkstoffampulle enthält 662,95 mg / 1325,9 mg Methylprednisolon-21-hydrogensuccinat, Natriumsalz entsprechend 500 mg / 1000 mg Methylprednisolon. Der Natriumgehalt beträgt 2,4 mmol (55,79 mg) / 4,9 mmol (111,61 mg). Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1. **Anwendungsgebiete:** Kortikosteroide ergänzen in der Regel eine Basistherapie, ohne diese zu ersetzen. Methylprednisolon Natriumsuccinat ist bei einer Reihe von Zustandsbildern indiziert: detaillierte Angaben hierzu sind der Austria-Codex-Fachinformation zu entnehmen. **Gegenanzeigen:** Bekannte Überempfindlichkeit gegenüber Bestandteilen des Arzneimittels, systemische Pilzinfektionen. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Glukokortikoide. **ATC Code:** H02AB04. **Name des pharmazeutischen Unternehmers:** Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H., Wien. **Stand der Information:** April 2007. **Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht:** Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten. **Verfügbare Packungsgrößen:** 1 Trockenstechampulle + 1 Lösungsmittelampulle mit 7,8 ml / 15,6 ml Wasser für Injektionszwecke. **Angaben zu besonderen Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstigen Wechselwirkungen, Schwangerschaft und Stillzeit und Nebenwirkungen entnehmen Sie bitte der veröffentlichten Fachinformation.**