Gleiter · Volz (Hrsg.)

Antidementiva

Physiologie, Pharmakologie und klinische Anwendung

Medizinisch-pharmakologisches Kompendium

Herausgegeben von
H.P.T. Ammon und C. Werning

WVG
Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH Stuttgart

Gleiter · Volz (Hrsg.)
Antidementiva

Antidementiva

Physiologie, Pharmakologie und klinische Anwendung

Christoph H. Gleiter, Hans-Peter Volz (Hrsg.)

Mit 28 Abbildungen
und 20 Tabellen

Medizinisch-pharmakologisches Kompendium **Band 19**

Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH Stuttgart

Anschriften der Bandherausgeber:

Prof. Dr. med. Christoph H. Gleiter
Universitätsklinikum Tübingen
Institut für Pharmakologie und Toxikologie
Abteilung Klinische Pharmakologie
Otfried-Müller-Str. 45
72076 Tübingen

Prof. Dr. med. Hans-Peter Volz
Krankenhaus für Psychiatrie, Psychotherapie und Psychosomatische Medizin
Schloss Werneck
Balthasar-Neumann-Platz 1
97440 Werneck

Bibliografische Information der Deutschen Nationalbibliothek
Die Deutsche Nationalbibliothek verzeichnet diese Publikation in der Deutschen Nationalbibliografie; detaillierte bibliografische Daten sind im Internet über http://dnb.d-nb.de abrufbar

ISBN 978-3-8047-2394-8

Die in diesem Werk aufgeführten Angaben zur Medikation wurden sorgfältig geprüft. Dennoch können Herausgeber, Autoren und Verlag keine Gewähr für die Richtigkeit der Angaben übernehmen. Dem Leser wird empfohlen, sich vor einer Medikation in eigener Verantwortung anhand der Fachinformation oder anderer Herstellungsunterlagen kritisch zu informieren.

Ein Markenzeichen kann warenzeichenrechtlich geschützt sein, auch wenn ein Hinweis auf etwa bestehende Schutzrechte fehlt.

Jede Verwertung des Werkes außerhalb der Grenzen des Urheberrechtsgesetzes ist unzulässig und strafbar. Dies gilt insbesondere für Übersetzung, Nachdruck, Mikroverfilmung oder vergleichbare Verfahren sowie für die Speicherung in Datenverarbeitungsanlagen.

© 2008 Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Birkenwaldstraße 44, 70191 Stuttgart
Printed in Germany
Satz: Mitterweger & Partner, Plankstadt
Druck: Druckerei Hofmann, Schorndorf
Umschlaggestaltung: Atelier Schäfer, Esslingen

Vorwort

Die demographische Entwicklung der letzten Jahrzehnte konfrontiert Ärzte und Pflegekräfte immer häufiger mit Demenzerkrankungen und ihren Folgen. Gleichzeitig wird auch die therapeutische Forschung in starkem Maß auf dieses Problem gelenkt. Bis vor einigen Jahren standen nur wenige, in der Regel unzureichend untersuchte Substanzen oder Gemische von Naturstoffen zur Behandlung dieser Gruppe von Erkrankungen zur Verfügung. Mittlerweile sind pharmakologisch definierte und in darauf zugeschnittenen Studien untersuchte Stoffe erhältlich, für deren einheitliche Bewertung im Rahmen der Zulassung verbindliche Kriterien erarbeitet werden mussten.

Das vorliegende Buch fasst auf der Grundlage dieser Fülle von Untersuchungen den gegenwärtigen Kenntnisstand zu den pharmakologischen Therapiemöglichkeiten und ihren Wirkmechanismen zusammen, begleitet von kurzen Beschreibungen der Diagnostik, Ätiologie und Genetik dieser Erkrankungen. Zusätzlich wird auf die Zulassungsvoraussetzungen und praktischen Therapieempfehlungen eingegangen. So ist ein in der Praxis nützliches Werk entstanden, das den Lesern (Ärzten, Apothekern, Pflegekräften sowie Studenten der Medizin, Pharmazie und Biowissenschaften) schnell verfügbare Informationen über die derzeitigen pharmakologischen Möglichkeiten zur Therapie von Demenzen liefert.

Tübingen und Werneck,
im November 2007

Christoph H. Gleiter
Hans-Peter Volz

Inhaltsverzeichnis

1 Demenz: Diagnostik, Formen, Ätiologie
I. Maurer

1.1 Diagnose des demenziellen Syndroms . . . 1
1.2 Epidemiologie der Demenz . . . 3
1.3 Formen der Demenz . . . 5
1.3.1 Alzheimer-Krankheit . . . 5
1.3.1.1 Diagnose der Alzheimer-Krankheit . . . 6
1.3.1.2 Epidemiologie . . . 8
1.3.1.3 Ätiologie . . . 9
1.3.2 Vaskuläre Demenz . . . 10
1.3.2.1 Diagnose der vaskulären Demenz . . . 10
1.3.2.2 Epidemiologie . . . 12
1.3.2.3 Ätiologie . . . 12
1.3.3 Frontotemporale lobäre Degenerationen . . . 12
1.3.3.1 Diagnose . . . 12
1.3.3.2 Frontotemporale lobäre Degenerationen . . . 13
1.3.3.3 Morbus Pick . . . 13
1.3.3.4 Frontotemporale Demenz . . . 13
1.3.3.5 Progressive Aphasie . . . 14
1.3.3.6 Semantische Demenz . . . 14
1.3.4 Creutzfeldt-Jakob-Krankheit . . . 14
1.3.5 Demenz mit Lewy-Körperchen . . . 15
1.3.6 Parkinson-Krankheit . . . 15
1.3.7 Chorea Huntington . . . 16
1.3.8 HIV-Infektion . . . 17
1.4 Differenzialdiagnose der Demenz . . . 18

2 Genetik der Demenzen
K. Domschke, J. Deckert

2.1 Alzheimer-Krankheit . . . 21
2.1.1 „Early-onset“, familiäre Alzheimer-Krankheit (EOFAD) . . . 22
2.1.2 „Late-onset“, sporadische Alzheimer-Krankheit (LOAD) . . . 23
2.2 Tauopathien . . . 24
2.3 Synukleinopathien . . . 24
2.4 Polyglutamin-Erkrankungen . . . 27
2.5 Andere degenerative Demenzen . . . 27
2.6 Vaskuläre Demenzen und Prion-Erkrankungen . . . 28
2.7 Relevanz für Therapie und Diagnose, ethische Aspekte . . . 28

3 Einteilung der Antidementiva
L. Frölich und S. Schwarz

3.1 Einleitung . . . 33
3.2 Wissenschaftlicher Wirkungsnachweis. . . . 33
3.2.1 Wissenschaftlicher Wirksamkeitsnachweis und Zulassung . . . 36
3.3 Therapieziele in den verschiedenen Stadien der Erkrankung . . . 37
3.4 Wirkprinzipien der Pharmakotherapie . . . 37
3.5 Mono- oder Kombinationstherapie?. . . . 38
3.6 Konventionelle und alternative Therapien . . . 39

4 Zulassungsvoraussetzungen für Antidementiva
H. J. Möbius

4.1 Historie und gegenwärtige Situation . . . 41
4.2 Grundlagen der regulatorischen Anforderungen . . . 42
4.3 Anforderungen an die klinische Entwicklung . . . 42
4.4 Diskussion . . . 44
4.5 Weitere gesetzliche Aspekte . . . 45
4.6 Zusammenfassung und Ausblick . . . 45

5 Acetylcholinesterase-Inhibitoren
S. Schwarz und L. Frölich

5.1 Einleitung . . . 47
5.1.1 Die cholinerge Hypothese der Alzheimer-Krankheit . . . 47
5.1.2 Messinstrumente der Therapieeffekte von Acetylcholinesterase-Inhibitoren in klinischen Studien. . . . 48
5.1.3 Kontroversen und Probleme der Studien mit Acetylcholinesterase-Inhibitoren . . . 51
5.2 Einzelne Substanzen . . . 54
5.2.1 Tacrin . . . 54
5.2.2 Donepezil. . . . 54
5.2.2.1 Pharmakologie . . . 54
5.2.2.1.1 Absorption, Bioverfügbarkeit und Verteilung . . . 55
5.2.2.1.2 Metabolismus und Elimination. . . . 55
5.2.2.1.3 Einfluss von Alter, Nieren- und Leberinsuffizienz . . . 55
5.2.2.1.4 Interaktionen . . . 56
5.2.2.2 Klinische Studien . . . 56
5.2.2.2.1 Wirksamkeit . . . 56
5.2.2.2.2 Unerwünschte Arzneimittelwirkungen und Kontraindikationen . . . 58
5.2.3 Rivastigmin . . . 61
5.2.3.1 Pharmakologie . . . 61
5.2.3.1.1 Absorption, Bioverfügbarkeit und Verteilung . . . 61
5.2.3.1.2 Metabolismus und Elimination. . . . 62
5.2.3.1.3 Einfluss von Alter, Nieren- und Leberinsuffizienz . . . 62
5.2.3.1.4 Interaktionen . . . 62
5.2.3.2 Klinische Studien . . . 62

5.2.3.2.1 Wirksamkeit 62
5.2.3.2.2 Unerwünschte Arzneimittelwirkungen und Kontraindikationen 63
5.2.4 Galantamin 64
5.2.4.1 Pharmakologie 64
5.2.4.1.1 Absorption, Bioverfügbarkeit und Verteilung 64
5.2.4.1.2 Metabolismus und Elimination 65
5.2.4.1.3 Einfluss von Alter, Nieren- und Leberinsuffizienz 65
5.2.4.1.4 Interaktionen 65
5.2.4.2 Klinische Studien 65
5.2.4.2.1 Wirksamkeit 65
5.2.4.2.2 Unerwünschte Arzneimittelwirkungen und Kontraindikationen 66
5.3 Verwendung bei anderen Demenzformen als der Alzheimer-Krankheit . 66
5.3.1 Demenz in Assoziation mit M. Parkinson 67
5.3.2 Lewy-Body-Demenz 68
5.3.3 Vaskuläre Demenz 68
5.3.3.1 Rivastigmin 68
5.3.3.2 Galantamin 69
5.3.3.3 Donepezil 70
5.3.4 Leichte kognitive Beeinträchtigung (MCI) 70
5.3.5 Andere Demenzformen 71
5.4 Vergleich der Acetylcholinesterase-Inhibitoren 72
5.5 Kombinationstherapie von Acetylcholinesterase-Inhibitoren mit anderen Stoffen zur Behandlung der Demenz 73
5.5.1 Kombinationstherapie mit Memantin 75
5.5.2 Kombinationstherapie mit Selegilin 75
5.5.3 Kombinationstherapie mit Vitamin E 75
5.5.4 Kombinationstherapie mit Hormonen 76
5.5.5 Kombinationstherapie mit anderen Substanzen 76

6 Nicht-kompetitive NMDA-(Glutamat)-Antagonisten
O. Schulte-Herbrüggen, R. Hellweg

6.1 Memantin 86
6.1.1 Wirkungen/Wirkmechanismen 86
6.1.1.1 Strategie der Memantin-Wirkung 86
6.1.2 Klinische Studienlage 88
6.1.2.1 Leichte bis mittelschwere Alzheimer-Demenz 89
6.1.2.2 Memantin bei mittelschwerer bis schwerer Alzheimer-Demenz 89
6.1.2.3 Memantin bei vaskulärer Demenz 89
6.1.3 Pharmakokinetik 89
6.1.4 Zugelassene Indikation 91
6.1.4.1 Kontraindikationen 91
6.1.4.2 Anwendung in Schwangerschaft und Stillzeit 91
6.1.4.3 Anwendung bei Kindern 91
6.1.5 Wechselwirkungen 92
6.1.6 Unerwünschte Arzneimittelwirkungen 92
6.1.7 Dosierung 93

7 Calciumkanalblocker
O. Schulte-Herbrüggen, R. Hellweg

7.1 Nimodipin . . . 95
7.1.1 Wirkungen/Wirkmechanismus . . . 95
7.1.2 Klinische Studienlage . . . 96
7.1.3 Pharmakokinetik . . . 96
7.1.4 Zugelassene Indikation . . . 97
7.1.5 Kontraindikationen . . . 97
7.1.6 Anwendung in Schwangerschaft und Stillzeit . . . 97
7.1.7 Anwendung bei Kindern . . . 97
7.1.8 Wechselwirkungen . . . 97
7.1.9 Unerwünschte Arzneimittelwirkungen . . . 98
7.1.10 Dosierung . . . 98

8 Ginkgo biloba
H.-P. Volz

8.1 Stoffnamen und -eigenschaften . . . 99
8.2 Wirkungen/Wirkmechanismen . . . 99
8.3 Klinische Studien . . . 100
8.4 Pharmakokinetik . . . 101
8.5 Anwendung/Indikationen/Kontraindikationen . . . 102
8.6 Unerwünschte Arzneimittelwirkungen . . . 102

9 Ergolinderivate und Mischpräparate
S. Leggewie, C. H. Gleiter

9.1 Stoffnamen und -eigenschaften von Co-Dergocrin und Nicergolin . . . 105
9.1.1 Handelsnamen . . . 106
9.1.2 Wirkungen/Wirkmechanismen . . . 106
9.1.3 Pharmakokinetik . . . 106
9.1.4 Zugelassene Indikation und Wirksamkeitsnachweis . . . 107
9.1.5 Kontraindikationen, Schwangerschaft und Stillzeit, Anwendung bei Kindern . . . 108
9.1.6 Wechselwirkungen . . . 108
9.1.7 Unerwünschte Arzneimittelwirkungen . . . 108
9.1.8 Dosierung . . . 109
9.2 Nicergolin . . . 109
9.2.1 Handelsnamen . . . 109
9.2.2 Wirkungen/Wirkmechanismus . . . 109
9.2.3 Pharmakokinetik . . . 109
9.2.4 Zugelassene Indikation und Wirksamkeitsnachweis . . . 110
9.2.5 Unerwünschte Arzneimittelwirkungen . . . 110
9.2.6 Kontraindikationen, Schwangerschaft und Stillzeit, Anwendung bei Kindern . . . 111
9.2.7 Wechselwirkungen . . . 111
9.2.8 Dosierung . . . 111

10 Cyclooxygenase-Hemmer (Modellsubstanz Indometacin)

R. Fux, C. H. Gleiter

10.1 Stoffnamen und -eigenschaften . . . 113
10.2 Handelsnamen . . . 113
10.3 Wirkmechanismus von Indometacin bei Demenz . . . 114
10.3.1 Neuroinflammatorische Vorgänge bei Alzheimer-Demenz . . . 114
10.3.2 Anti-inflammatorische Wirkungen . . . 115
10.3.3 Anti-amyloidogene Wirkungen . . . 116
10.4 Klinische Studien . . . 116
10.4.1 Randomisierte kontrollierte Studien (RCT) . . . 117
10.4.2 Kohortenstudien . . . 118
10.4.3 Fall-Kontroll-Studien . . . 118
10.4.4 Zusammenfassung der Studienergebnisse zu Indometacin . . . 119
10.5 Kontraindikationen . . . 119
10.6 Wechselwirkungen . . . 120
10.7 Unerwünschte Arzneimittelwirkungen . . . 120
10.8 Dosierung . . . 122
10.9 Weitere Antiphlogistika . . . 122
10.9.1 Klinische Studien mit anderen konventionellen NSAR als Indometacin 122
10.9.2 Selektive COX-2-Inhibitoren . . . 122
10.9.3 Acetylsalicylsäure (ASS) . . . 123
10.10 Zusammenfassung . . . 123

11 α-Tocopherol (Vitamin E)

I. Maurer

11.1 Chemie . . . 128
11.2 Handelsnamen . . . 128
11.3 Pharmakologie . . . 129
11.4 Wirkungsmechanismus . . . 129
11.5 Klinische Studien . . . 130
11.6 Indikation . . . 133
11.7 Kontraindikationen und unerwünschte Arzneimittelwirkungen . . . 133
11.8 Anwendung in der Schwangerschaft und Stillzeit . . . 133
11.9 Wechselwirkungen . . . 134
11.10 Dosierung . . . 134

12 Weitere Substanzen

C. H. Gleiter, H.-P. Volz, K. Mörike

12.1 Pyritinol . . . 136
12.1.1 Stoffnamen und -eigenschaften . . . 136
12.1.2 Handelsnamen . . . 136
12.1.3 Wirkmechanismus . . . 136
12.1.4 Pharmakokinetik . . . 136
12.1.5 Zugelassene Indikation und Wirksamkeitsnachweis . . . 137
12.1.6 Kontraindikation, Schwangerschaft und Stillzeit, Anwendung bei Kindern . . . 137

12.1.7 Wechselwirkungen 138
12.1.8 Unerwünschte Arzneimittelwirkungen 138
12.2 Selegilin (L-Deprenyl) 138
12.2.1 Stoffnamen und -eigenschaften 138
12.2.2 Handelsnamen 138
12.2.3 Wirkmechanismus 139
12.2.4 Pharmakokinetik 139
12.2.5 Zugelassene Indikation und Wirksamkeitsnachweis 139
12.2.6 Wechselwirkungen 140
12.2.7 Kontraindikationen, Schwangerschaft und Stillzeit, Anwendung bei Kindern 140
12.2.8 Unerwünschte Arzneimittelwirkungen 140
12.2.9 Dosierung 140
12.3 Piracetam 141
12.3.1 Stoffnamen und -eigenschaften 141
12.3.2 Handelsnamen 141
12.3.3 Wirkmechanismus 141
12.3.4 Pharmakokinetik 142
12.3.5 Zugelassene Indikationen und Wirksamkeitsnachweis bei Demenz . . . 142
12.3.6 Wechselwirkungen 143
12.3.7 Kontraindikationen, Schwangerschaft und Stillzeit, Anwendung bei Kindern 143
12.3.8 Unerwünschte Arzneimittelwirkungen 144
12.3.9 Dosierung 144

13 Neue andere Wirkmechanismen
K. Schüssel, W. E. Müller

13.1 Bisherige Kenntnisse 146
13.2 Neue spezifische Wirkmechanismen zur antidementiven Therapie der Alzheimer-Demenz 146
13.3 Hemmung der Aβ-Produktion 148
13.4 Hemmung der Aβ-Aggregation 152
13.5 Förderung der Aβ-Elimination 154
13.6 Zukunft der Strategien gegen Aβ 156
13.7 Weitere neue Wirkmechanismen zur Therapie von verschiedenen Demenzformen – Strategien gegen Tau-Pathologie 156
13.8 Unspezifische antidementive Wirkmechanismen 157
13.8.1 Interaktion mit Neurotransmittern 157
13.8.2 Neurotrophe Substanzen 158
13.9 Zusammenfassung 158

14 Praktische Therapieempfehlungen

S. Schwarz und L. Frölich

14.1 Einleitung 165
14.2 Therapie leichter kognitiver Defizite, welche die Definition Demenz nicht erfüllen 165
14.3 Therapie der Alzheimer-Demenz 166
14.3.1 Auswahl des geeigneten Medikaments 166
14.3.2 Acetylcholinesterase-Inhibitoren 166
14.3.2.1 Donepezil 167
14.3.2.2 Rivastigmin 168
14.3.2.3 Galantamin 168
14.3.3 Memantin 168
14.3.4 Andere antidementiv wirksame Medikamente 169
14.3.5 Kombinationstherapie 169
14.3.6 Therapiemonitoring und Therapiewechsel 170
14.3.7 Therapiedauer 171
14.4 Vaskuläre Demenz und Mischformen 172
14.5 Lewy-Body-Demenz 172
14.6 Demenz in Assoziation mit M. Parkinson 173
14.7 Frontotemporale Demenzen 174
14.8 Behandlung einzelner Symptome der Demenzerkrankung 174
14.8.1 Depressives Syndrom 176
14.8.2 Paranoide und psychotische Symptome sowie Unruhezustände 176
14.8.3 Unruhe, Umherlaufen und Störungen des Schlaf-Wach-Rhythmus 177
14.8.4 Erhöhte Mortalität und zerebrovaskuläre Ereignisse unter Neuroleptika 177
14.8.5 Apathie 177
14.9 Komedikation 179

15 Ausblick

H. Hampel, H.-J. Möller

15.1 Strategien zur Behandlung von Demenzen 182
15.2 Antidementiva heute und morgen 184
15.2.1 Modulation von Neurotransmittern 184
15.2.2 Der Weg zu innovativ präventiv wirksamen Therapieverfahren 185
15.3 Ein beispielhafter Weg hypothesengetriebener Therapieforschung 187
15.3.1 Ansätze gegen die Amyloidpathologie 187
15.3.2 Prävention der Erkrankung und symptomatische Therapie 188
15.4 Fazit 190

Abkürzungsverzeichnis

ACAT	Acyl-CoA-Cholesterol-Acyl-Transferase
ACE-Hemmer	Angiotensin converting enzyme-Hemmer
AChEI	Acetylcholinesterase-Inhibitor
AD	Alzheimer-Demenz
ADAS-Cog	Alzheimer's Disease Assessment Scale – Cognition
ADCS-ADL	Alzheimer's Disease Cooperative Study Activities of Daily Living Inventory
ADL	Activities of Daily Living
AIDS	aquired immune deficiency syndrome
AkdÄ	Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft
ALS	amyotrophische Lateralsklerose
AMPA	Amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazol-Propionsäure
ApoE	Apolipoprotein E
APP	Amyloid-Vorläufer-Protein
AUC	area under the curve
Aβ	Amyloid-beta
Aβ42	Amyloid-beta 42 (bestehend aus 42 Aminosäuren)
βAPP	beta-amyloid precursor protein
BDNF	brain-derived neurotrophic factor
BNT	Boston naming test
BSE	bovine spongiforme Encephalopathie
CAA	zerebrale Amyloidangiopathie
CADASIL	Arteriopathie mit subkortikalen Infarkten und Leukenzephalopathie
CAPD	kontinuierliche ambulante Peritonealdialyse
CAVHD	kontinuierliche arteriovenöse Hämodialyse
CBD	kortikobasale Degeneration
CCT	kraniale Computertomographie
CdK-5	Cyclin-abhängige Kinase 5
CDR	Clinical Dementia Rating
CGI	Clinical Global Impression
CGI-C	Clinician‘s Global Impression of Change
CH	Chorea Huntington
CIBIC+	Clinician Interview-Based Impression of Change plus Caregiver Input
CJD	Creutzfeldt-Jakob-Krankheit
COX	Cyclooxygenase

CREB	cAMP-responsives Elementbindeprotein
DAD	Disability Assessment in Dementia
DAT	Demenz vom Alzheimer-Typ
DHA	docosahexaenoic acid
DLB	Demenz mit Lewy-Körperchen
DRPLA	dentatorubropallidoluysianische Atrophie
EEG	Elektro-Enzephalographie
Egb	extract of Ginkgo biloba
EMEA	European Agency for the Evaluation of Medicinal Products
EOFAD	early-onset familial Alzheimer‘s disease
FDA	Food and Drug Administration
FENIB	familiäre Enzephalopathie mit Neuroserpin-Einschlusskörperchen
FTD	frontotemporale Demenz
GDS	Global Deterioration Scale
GERRI	Geriatric Evaluation by Relative‘s Rating Instrument
GSK-3	Glykogen-Synthase-Kinase-3
HCT	Hydrochlorothiazid
HDL2	Huntington Erkrankung 2
HIS	Hachinski Ischemic Score
HIV	human immunodeficiency virus
IADL	Instrumental Activities of Daily Living
IDE	Insulin-degrading-enzyme
IHA	International Huntington Association
IL	Interleukin
iNOS	induzierbare NO-Synthase
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KG	Körpergewicht
LKS	leichte kognitive Störung
LOAD	late-onset Alzheimer‘s disease
LRP	LDL-receptor-related protein
LTP	Langzeitpotenzierung
MAPT	microtubule-associated protein tau
MCI	mild cognitive impairment
MMSE	Mini-Mental-State Examination
MRI	magnetic resonance imaging
MRT	Magnetresonanztomographie
NICE	Britisches National Institute for Health and Clinical Excellence
NINCDS-ADRDA	National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke und Alzheimer‘s Disease and Related Disorders Association Kriterien
NMDA	N-Methyl-D-Aspartat-Rezeptor
NNT	number needed to treat
NO	Stickstoffmonoxid

NPI	Neuropsychiatric Inventory
NSAR	nicht-steroidales Antirheumatikum
NYHA	New York Heart Association
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
PG	Prostaglandin
PLOSL	polyzystische lipomembranöse Osteodysplasie mit sklerosierender Leukenzephalopathie
PPARγ	peroxisome proliferator-activated receptor γ
PrP^c	Prionprotein zellulär
PrP^{sc}	Prionprotein Scrapie
PS1	Präsenilin-1-Gen
PS2	Präsenilin-2-Gen
PSP	progressive supranukleäre Paralyse
RCT	randomisierte kontrollierte Studie (randomized controlled trial)
RTA	renale tubuläre Azidose
SCA	spinozerebelläre Ataxie
SDAT	senile Demenz vom Alzheimer-Typ
SIB	Severe Impairment Battery
SOD	Superoxiddismutase
TK	Token test
t_{max}	Zeitpunkt nach Arzneimittel-Gabe, an dem die Maximalkonzentration des Arzneimittels im Plasma erreicht ist
TNFα	Tumor-Nekrose-Faktor α
UAW	unerwünschte Arzneimittelwirkung
UBQLN1	Ubiquilin1
vCJD	neue Variante der Creutzfeldt-Jakob-Krankheit
VLDL	very low-density lipoprotein
WFN	Weltverband für Neurologie
WHO ART	adverse reaction term WHO-Klassifizierung
ZNS	Zentrales Nervensystem

Autorenverzeichnis

Prof. Dr. med. Jürgen Deckert
Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie
Füchsleinstr. 15
97080 Würzburg

Dr. med. Katharina Domschke
Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie
Universitätsklinikum Münster
Albert-Schweitzer-Str. 11
48129 Münster

Prof. Dr. med. Lutz Frölich
Zentralinstitut für Seelische Gesundheit
Abteilung Gerontopsychiatrie
Postfach 12 21 20
68159 Mannheim

Dr. med. Richard Fux
Universitätsklinikum Tübingen
Institut für Pharmakologie und Toxikologie
Abteilung Klinische Pharmakologie
Otfried-Müller-Str. 45
72076 Tübingen

Prof. Dr. med. Christoph H. Gleiter
Universitätsklinikum Tübingen
Institut für Pharmakologie und Toxikologie
Abteilung Klinische Pharmakologie
Otfried-Müller-Str. 45
72076 Tübingen

Professor Harald Hampel, M.D., M.Sc.
Chair of Psychiatry
Discipline of Psychiatry
School of Medicine
Trinity College Dublin
Trinity Centre for Health Sciences
The Adelaide and Meath Hospital
Incorporating the National Children's Hospital (AMiNCH)
Tallaght Dublin 24
Ireland

Prof. Dr. med. Rainer Hellweg
Klinik und Hochschulambulanz
für Psychiatrie und Psychotherapie
Charité Universitätsmedizin Berlin
Campus Benjamin Franklin
Eschenallee 3
14050 Berlin

Dr. med. Stefan Leggewie
Universitätsklinikum Tübingen
Institut für Pharmakologie und Toxikologie
Abteilung Klinische Pharmakologie
Otfried-Müller-Str. 45
72076 Tübingen

PD Dr. med. Iris Maurer
Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie
Charité Universitätsmedizin Berlin
Charitéplatz 1
10117 Berlin

Prof. Dr. med. Hans-Jürgen Möller
Klinik und Poliklinik für Psychiatrie u. Psychotherapie
Ludwig-Maximilians-Universität München
Nussbaumstr. 7
80336 München

Dr. H.-J. Möbius
INC Research
Florastr. 44
CH-8032 Zürich

PD Dr. med. Klaus Mörike
Universitätsklinikum Tübingen
Institut für Pharmakologie und Toxikologie
Abteilung Klinische Pharmakologie
Otfried-Müller-Str. 45
72076 Tübingen

Prof. Dr. rer. nat. Walter E. Müller
Pharmakologisches Institut für Naturwissenschaftler
Biozentrum Niederursel
Marie-Curie-Str. 9
60439 Frankfurt am Main

Dr. med. Katrin Schüssel
Pharmakologisches Institut für Naturwissenschaftler
Biozentrum Niederursel
Marie-Curie-Str. 9
60439 Frankfurt am Main

Dr. med. Olaf Schulte-Herbrüggen
Klinik und Hochschulambulanz
für Psychiatrie und Psychotherapie
Charité Universitätsmedizin Berlin
Campus Benjamin Franklin
Eschenallee 3
14050 Berlin

PD Dr. med. Stefan Schwarz
Zentralinstitut für Seelische Gesundheit
Abteilung für Gerontopsychiatrie
Postfach 12 21 20
68159 Mannheim

Prof. Dr. med. Hans-Peter Volz
Krankenhaus für Psychiatrie, Psychotherapie und Psychosomatische Medizin
Schloss Werneck
Balthasar-Neumann-Platz 1
97440 Werneck

1 Demenz: Diagnostik, Formen, Ätiologie

I. Maurer

1.1 Diagnose des demenziellen Syndroms

Die Kennzeichen der Demenz sind erworbene Beeinträchtigungen in verschiedenen kognitiven Bereichen [Squire 1991]. Sie stellen immer Verschlechterungen im Vergleich zu den vorbestehenden kognitiven Fähigkeiten dar. Die Diagnose der Demenz wird anhand klinischer Kriterien gestellt. Sie basiert auf der Anamnese einschließlich der Fremdanamnese, der klinischen Untersuchung und ergänzend einer umfassenden neuropsychologischen Testung. Der Fremdanamnese kommt aufgrund der bei den Patienten häufig bereits ausgeprägten Beeinträchtigung des Gedächtnisses besondere Bedeutung zu. Durch die neuropsychologische Testung können die subjektiv geklagten bzw. von den Angehörigen berichteten Einbußen objektiviert werden. Eine sorgfältige Befunderhebung zum Zeitpunkt der Diagnosestellung ermöglicht bei der späteren Verlaufsbeobachtung eine bessere Einschätzung der Progression der Störungen.

Die **diagnostischen Leitlinien der Demenz entsprechend ICD-10** sind:

- Abnahme des Gedächtnisses und des Denkvermögens,
- vorwiegendes Betroffensein der Aufnahme, Speicherung und Wiedergabe neuer Informationen,
- in späteren Stadien auch zunehmender Verlust früher gelernten und vertrauten Materials,
- Einschränkung der Fähigkeit zu vernünftigem Urteilen,
- Verminderung des Ideenflusses,
- Beeinträchtigung der Informationsverarbeitung (Schwierigkeiten, sich mehr als einem Stimulus gleichzeitig zuzuwenden, Erschwerung des Aufmerksamkeitswechsels von einem Thema zum anderen),
- beträchtliche Beeinträchtigung der Aktivitäten des täglichen Lebens,
- keine Störung des Bewusstseins (wenn nicht gleichzeitig ein Delir vorliegt),
- Dauer der Symptomatik mindestens 6 Monate.

Bei der Demenz liegt keine qualitative Störung des Bewusstseins vor. Die beeinträchtigten kognitiven Funktionen sind vorwiegend das Gedächtnis und das Lernen, aber auch die Sprache, Problemlösung, Auffassung, Aufmerksamkeit, Konzentration und das Urteilsvermögen. Es kommt zu zunehmenden Störungen der Merkfähigkeit, später ebenfalls zu Einbußen des Altgedächtnisses. Hierbei tritt die Beeinträchtigung des Gedächtnisses typischerweise bereits frühzeitig im Verlauf der Erkrankung auf. Sie steht im Vordergrund der Symptomatik, insbesondere bei denjenigen Demenzformen, die vorwiegend den Kortex betreffen wie die Alzheimer-Demenz (AD). Zunächst wird die Erinnerung an erst kurze Zeit zurückliegende Ereignisse und vor kurzer

Zeit erworbene Informationen beeinträchtigt. Mit zunehmendem Fortschreiten der Erkrankung nimmt das Ausmaß der Gedächtnisstörung zu und bezieht auch das Altgedächtnis mit ein. Mit zunehmender Störung des Gedächtnisses kommt es auch zu einer Störung der Orientierung, wobei charakteristischerweise die Orientierung zunächst bezüglich

- der Zeit, dann
- des Ortes und sodann
- der eigenen Person verloren geht.

Mit zunehmender Symptomatik kommt es auch zu Beeinträchtigungen des abstrakten Denkens. Die Generalisierung einer einzelnen Erfahrung ist erschwert, Gemeinsamkeiten und Unterschiede werden nicht mehr erkannt. Die logische Argumentation, das Urteilsvermögen und die Problemlösung sind eingeschränkt oder nicht mehr möglich. In frühen Stadien der Erkrankung werden Einbußen der kognitiven Fähigkeiten überspielt, indem ein anderes Gesprächsthema angeschnitten wird oder allgemein gültige Aussagen gemacht werden.

Die Störungen des Gedächtnisses sowie weiterer kognitiver Bereiche werden anhand standardisierter neuropsychologischer Testverfahren quantifiziert [Lishman 1987]. Hierdurch wird die Differenzialdiagnose gegenüber anderen Störungen, die ebenfalls mit Teilsymptomen eines demenziellen Syndroms einhergehen können, erleichtert. Neben dem Einsatz von Testverfahren zur Quantifizierung der kognitiven Einbußen, werden die Tests als Effizienzkriterien im Rahmen von Therapiestudien verwendet. Hierbei werden zusätzlich auch vermehrt Beurteilungsskalen von Verhaltens- und Persönlichkeitsveränderungen sowie der Alltagskompetenz durchgeführt, da sich gezeigt hat, dass die erfolgreiche Bewältigung der Aktivitäten des täglichen Lebens sowohl für die Betroffenen als auch für die betreuenden Angehörigen von größerer Bedeutung ist und die Lebensqualität in stärkerem Maße beeinflusst als mögliche Einbußen in umschrieben kognitiven Bereichen.

Zu den kognitiven Beeinträchtigungen können *weitere Störungen* hinzutreten:

- Störungen der Persönlichkeit
  - Akzentuierung prämorbider Persönlichkeitszüge.
- Störungen der emotionalen Kontrolle
  - Affektlabilität,
  - mangelnde Impulskontrolle,
  - Unbeteiligtsein, auch in Hinsicht auf die Auswirkungen ihres Verhaltens auf andere,
  - pathologisches Lachen und Weinen ohne erkennbare Auslöser,
  - Irritabilität und Explosivität (insbesondere bei Demenzen, die frontale und temporale Gehirngebiete mit einbeziehen),
  - depressive Verstimmungen (ca. 50 %, die Diagnosekriterien der ICD-10 für das Vorliegen einer depressiven Episode werden jedoch nur von einem kleineren Teil der Patienten erfüllt),
  - Angst,
- Paranoide Ideen
  - Wahnideen (30 – 40 %), können zu Feindseligkeiten gegenüber der Familie oder betreuenden Personen führen,

  - Halluzinationen (20 – 30 %), häufig verbunden mit physisch aggressivem Verhalten.
- Störungen des Sozialverhaltens
  - sozialer Rückzug,
  - Beeinträchtigungen der persönlichen Aktivitäten des täglichen Lebens (Anziehen, Essen, Waschen und Hygiene).
- Neurologische Symptomatik
  - Einschränkungen der Sprache (Demenzen, die den zerebralen Kortex betreffen) mit vager, stereotyper und unpräziser Sprache sowie häufig Wortfindungsstörungen,
  - Apraxie,
  - Agnosie,
  - symptomatische Krampfanfälle (nahezu doppelt so häufig bei der vaskulären Demenz wie bei der AD).

1.2 Epidemiologie der Demenz

Die Häufigkeit der Demenz steigt mit zunehmendem Lebensalter an. Oberhalb von 65 Jahren zeigen ca. 5 % der Bevölkerung eine deutliche Demenz und ca. 15 % eine leicht ausgeprägte Demenz. Oberhalb eines Lebensalters von 80 Jahren haben bereits ca. 20 % aller Personen eine deutliche Demenz. Hierbei stellt die AD mit 50 – 60 % die häufigste Form dar. Die zweithäufigste Form der Demenz im höheren Lebensalter ist die vaskuläre Demenz, die auf einer Beeinträchtigung der zerebralen Durchblutung beruht. Sie ist für 15– 30 % aller Demenzen verantwortlich. Ihr wesentlicher Risikofaktor ist die Hypertonie. Bei etwa 10 – 15 % der Patienten mit dem klinischen Bild einer Demenz finden sich Zeichen sowohl vaskulärer Veränderungen als auch einer AD (*Abb. 1.1*). Bei Patienten unter 65 Jahren stellen die sog. frontotemporalen lobären Degenerationen nach der AD die zweithäufigste Ursache demenzieller Syndrome dar. Weitere häufige Ursachen der Demenz (ca. 1 – 5 %) sind Kopftraumata, intrakranielle Tumoren und der Normaldruckhydrozephalus. Darüber hinaus können vielfältige weitere Erkrankungen mit der Entwicklung einer Demenz einhergehen (*Tab. 1.1*).

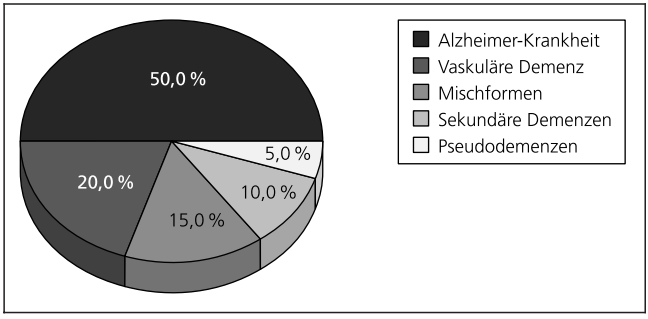

Abb. 1.1 Häufigkeit der einzelnen Formen der Demenz.

Tab. 1.1 Mögliche Ursachen eines demenziellen Syndroms

- Alzheimer Krankheit
- Vaskuläre Störungen:
  - Subkortikale arteriosklerotische Enzephalopathie (M. Binswanger)
  - Multiinfarktdemenz
  - Kardiogen (Embolien, hämodynamische Infarkte)
  - Amyloidangiopathie
  - zerebrale Vaskulitis
  - Shy-Drager-Syndrom
  - andere Systemdegenerationen
  - Polyzythämie
  - Hyperviskosität
- M. Pick und frontotemporale lobäre Degenerationen
- Creutzfeldt-Jakob-Krankheit
- Chorea Huntington
- Parkinson-Krankheit
- HIV-Infektion
- Metabolische Enzephalopathien
- Tumoren
- Thalamische Demenzen
- Schädel-Hirn-Trauma (z. B. Dementia pugilistica)
- Liquorzirkulationsstörungen (normal-pressure hydrocephalus)
- ALS-Demenz-Komplex
- Infektiös-entzündliche Erkrankungen
- Encephalomyelitis disseminata
- Diffuse Lewy-body-Krankheit
- Progressive supranukleäre Blickparese
- Spinocerebelläre Degenerationen
- Leukodystrophien, Neurolipidosen
- M. Paget
- Myoklonusepilepsien
- Curschmann-Steinert

Die Schweregradeinteilung der Demenz erfolgt anhand klinischer Merkmale und ist in *Tabelle 1.2* angegeben. Die sorgfältige ätiologische Zuordnung eines demenziellen Syndroms ist von besonderer Bedeutung, da die Ätiologie der Demenz über deren Prognose und auch die zur Verfügung stehenden therapeutischen Möglichkei-

Tab. 1.2 Schweregradeinteilung der Demenz (entsprechend der Forschungskriterien der ICD-10)

Leichte Demenz: Die Aktivitäten des täglichen Lebens sind zwar beeinträchtigt, ein unabhängiges Leben ist aber noch möglich. Komplizierte Aufgaben können nicht mehr ausgeführt werden.

Mittelgradige Demenz: Die Betroffenen kommen nicht mehr ohne Hilfe im täglichen Leben zurecht. Es können nur einfache Tätigkeiten ausgeführt werden. Gut gelerntes oder sehr vertrautes Material wird behalten, neue Informationen nur gelegentlich und sehr kurz.

Schwere Demenz: Unfähigkeit, neue Informationen zu behalten. Nur Fragmente von früher Gelerntem sind erhalten. Enge Verwandte werden nicht erkannt.