

Klaus-Peter Kühl und Rainer Hellweg

## Demenzen – Pathologie, Diagnostik, Therapieansätze

### 1. Gesundheitspolitische Aspekte

Demenzen zählen zu den häufigsten und hinsichtlich der Einbußen an Lebensqualität und der gesundheitsökonomischen Konsequenzen zweifelsohne folgenschwersten psychischen Erkrankungen im Alter. Nach den Herz-Kreislauf-Erkrankungen, den Malignomen und den zerebralen Insulten sind Demenzen in vielen Industrienationen die vierthäufigste Todesursache. Die durch die Krankheit verursachten Kosten sind schon jetzt immens und zeigen auf Grund der veränderten Altersschichtung mit einem größer werdenden Anteil der Älteren an der Gesamtbevölkerung steigende Tendenz.

Während die Demenzerkrankungen noch vor 15 Jahren in der Medizin als überwiegend nicht therapierbar galten und primär als versorgungstechnisches Problem gesehen wurden, hat sich durch die Verfügbarkeit evidenzbasierter Therapien in den letzten Jahren ein ganz neues Interesse an der Diagnostik und Differentialdiagnostik der Demenzen entwickelt. Als diagnostische Herausforderung gilt vor allem die Früherkennung von Demenzen oder ihrer potenziellen Vorformen, die heute u.a. als leichte kognitive Störung (LKS) oder Mild Cognitive Impairment (MCI) bezeichnet werden. Eine frühe Diagnostik ermöglicht einen rechtzeitigen Therapiebeginn und damit eine Verzögerung des mit erheblichem Leidensdruck für Betroffene und Angehörige einhergehenden Verlaufs der Erkrankung. Eine weitere wichtige Aufgabe ist die Differentialdiagnostik der verschiedenen Demenzformen, da sich Prognose und Therapie für verschiedene Demenzformen unterscheiden können.

### 2. Epidemiologie

In der westlichen Welt leiden etwa 6 bis 8% der Bevölkerung über 65 Jahren unter mittelschweren und schweren Demenzformen. Es wird geschätzt, dass sich noch einmal 6 bis 8% der Altenbevölkerung in fraglichen oder leichten Demenzstadien befinden. Epidemiologische Untersuchungen zeigen, dass die Häufigkeit der Demenzen mit dem Alter exponentiell zunimmt. Leiden bei den 65- bis 70jährigen nur rund 1,4% unter einer Demenz, so sind dies bei den über 90jährigen mehr als 30%.

Derzeit dürften in der Bundesrepublik etwa 1 Million Menschen an einer Demenz erkrankt sein.

Die häufigste Demenzursache ist mit rund 60% die Alzheimer-Krankheit (Alzheimer Demenz = AD). Als zweithäufigste Ursache finden sich mit 15% der Fälle zerebrovaskuläre Prozesse (Vaskuläre Demenz = VD). In mindestens 10% der Fälle treten AD und VD in Form eines Mischbildes auf. Seltener Ursachen sind u.a. Lewy-Körper-Krankheit, Pick-Krankheit, Morbus Parkinson oder Creutzfeldt-Jakob-Krankheit.

### 3. Diagnostik

Das diagnostische Vorgehen erfolgt in zwei Schritten. Es sieht zunächst die Diagnose des Demenzsyndroms vor. Im Anschluss daran erfolgt eine Differentialdiagnose der dem Demenzsyndrom zu Grunde liegenden Erkrankungen.

#### *Syndromdiagnose*

Nach der 10. Revision der Internationalen Klassifikation psychischer Störungen (ICD-10) wird Demenz als Syndrom definiert, das durch folgende Merkmale charakterisiert ist:

1. a. Abnahme der Gedächtnisleistung
  - b. Abnahme anderer kognitiver Fähigkeiten (z.B. Urteilsfähigkeit, Denkvermögen, Sprache, visuokonstruktive Leistungen)
2. Kein Hinweis auf einen vorübergehenden Verwirrheitszustand als alleinige Ursache der kognitiven Störungen
3. Störung von Affektkontrolle, Antrieb oder Sozialverhalten (mit emotionaler Labilität, Reizbarkeit, Apathie oder Vergröberung des Sozialverhaltens) sowie
4. Dauer der unter Punkt 1 genannten Störungen mindestens 6 Monate. Anders als bei der Minderbegabung handelt es sich beim Demenzsyndrom also um eine sekundäre Verschlechterung einer vorher größeren kognitiven Leistungsfähigkeit. Neben dem Gedächtnis muss mindestens eine weitere kognitive Funktion beeinträchtigt sein (z.B. Urteilsvermögen, Denken, Sprache, Visuokonstruktion). Zur Abgrenzung gegen passagere Leistungsstörungen, wie sie als Folge von vorübergehenden Verwirrheitszuständen auftreten können, wird für die sichere Diagnose eine Minderdauer der Symptomatik von 6 Monaten gefordert. Neben diesen kognitiven Defiziten fallen Veränderungen der Gemütslage, des Antriebs und des Sozialverhaltens auf. Um von einer Demenz sprechen zu können, müssen die Symptome schließlich so schwerwiegend sein, dass sie zu einer deutlichen Beeinträchtigung alltagspraktischer Fertigkeiten führen.

Aus den diagnostischen Kriterien lässt sich ableiten, dass die wichtigsten Informationsquellen für die Syndromdiagnose das Gespräch mit einer Bezugsperson, die Prüfung der kognitiven Funktionen und die Erhebung des psychopathologischen Status sind. Für die Prüfung der kognitiven Funktionen sollten nach Möglichkeit standardisierte und normierte neuropsychologische Testverfahren herangezogen werden. Bei fortgeschrittenen Demenzstadien reicht in der Regel die Durchführung von einfachen Screeningtests. Bei fraglichen oder leichten Fällen sind ausführlichere neuropsychologische Testbatterien heranzuziehen.

Der bekannteste und gebräuchlichste Screeningtest ist der Mini-Mental-Status-Test (MMST). Das in 10 bis 15 Minuten durchführbare Verfahren prüft die Bereiche zeitliche und örtliche Orientierung, kurz- und mittelfristiges Behalten, Sprache, Lesen, Schreiben, Rechnen, Praxis, Erkennen, räumliches Denken und Aufmerksamkeit. Es können maximal 30 Punkte erzielt werden. In kognitiver Hinsicht intakte ältere Personen erzielen im Schnitt 28 Punkte. Punktwerte zwischen 26 und 19 gelten als Hinweis auf ein leichtes, Punktwerte zwischen 10 und 18 auf ein mittelschweres, Punktwerte unter 10 auf ein schwer ausgeprägtes Demenzsyndrom. Aufgabenkonstruktion und psychometrische Kennwerte genügen zwar nur bedingt den heutigen Kriterien, doch kann inzwischen auf eine umfangreiche Erfahrung mit diesem Verfahren zurückgegriffen werden. Von Nachteil beim MMST ist besonders seine fehlende Sensitivität bei der Demenzfrüherkennung.

Anders als Screeningtests verfolgen ausführlichere psychometrische Tests das Ziel, einzelne kognitive Funktionen mit größerer Genauigkeit zu quantifizieren. Die bei den Screeningverfahren gestellten Anforderungen sind zumeist relativ unspezifisch, so dass Störungen bei einzelnen Teilleistungen leicht unterschätzt werden können. Gerade bei der Früh- und Differentialdiagnostik demenzieller Syndrome ist aber die Beurteilung von Teilleistungen wichtig, da sich die verschiedenen Syndrome anfangs in vergleichsweise selektiven Defiziten und nicht uniform in einem globalen kognitiven Abbau äußern. Eine angemessene neuropsychologische Testbatterie sollte daher u. a. die differenzierte Beurteilung von Gedächtnisleistungen (verbal/nonverbal, unmittelbare und verzögerte freie Wiedergabe, Wiedererkennen), Sprache (Wortflüssigkeit, Benennen), visuo-spatialen Fähigkeiten, abstraktem Denken und Verarbeitungsgeschwindigkeit erlauben. Bekannte und für die Prüfung von kognitiven Teilleistungen auch unter zeitökonomischen Gesichtspunkten (rund 30 Minuten Durchführungsdauer) häufig eingesetzte Testbatterie ist die Neuropsychologische Testbatterie der CERAD-Gruppe, für die verlässliche geschlechts-, alters- und ausbildungskorrigierte Normen zur Verfügung stehen und die

Erfüllung der psychometrischen Gütekriterien als befriedigend bis gut zu bewerten ist. Ein zur Prüfung der kognitiven Verarbeitungsgeschwindigkeit gebräuchliches Verfahren ist der Trail Making Test (TMT).

Ebenso wichtig wie die Erfassung der kognitiven Symptome einer Demenz ist die systematische Erhebung von Daten, die Aufschluss darüber geben, ob der Betroffene in seinen funktionellen Alltagsaktivitäten beeinträchtigt ist oder aber ob verhaltensbezogene Auffälligkeiten vorliegen. Störungen in der Alltagskompetenz werden mittels so genannter ADL- oder IADL-Skalen geprüft (Activities of Daily Living oder Instrumental Activities of Daily Living) erhoben. Diese Skalen erfassen die Alltagsaktivitäten im Bereich von Grundpflegeparametern wie z.B. Körperpflege (ADL) und die instrumentellen Alltagsaktivitäten und Kompetenzen (IADL). Hierunter fallen u.a. Leistungen wie das Regeln von finanziellen Angelegenheiten. Skalen, die zur Prüfung von Beeinträchtigungen in diesen Bereichen eingesetzt werden, sind z.B. die Nürnberger-Alters-Beobachtungsskala (NAB) oder die Bayer Activities of Daily Living-Scale (B-ADL). Zur Erfassung und Quantifizierung von verhaltensbezogenen Krankheitssymptomen wie Wahnvorstellungen, Halluzinationen, Agitiertheit, Depression usw. werden das Neuropsychiatrische Interview (NPI) oder die nicht-kognitive Subskala der Alzheimer's Disease Assessment Scale (ADAS-noncog) häufig eingesetzt.

### *Differentialdiagnose des Demenzsyndroms*

Das Demenzsyndrom muss von einer Reihe anderer Störungsmuster abgegrenzt werden. Hierzu gehören das Verwirrtheitssyndrom (Delir), amnestische Syndrome und die leichte kognitive Störung (LKS). Leitsymptom des Delirs ist die mit einer erheblichen Beeinträchtigung der Aufmerksamkeit einhergehende Trübung des Bewusstseins. Als amnestische Syndrome werden isolierte Störungen der Gedächtnisfunktionen bezeichnet, die bei zahlreichen traumatischen, vaskulären, entzündlichen und nutritiv-toxischen oder metabolischen Hirnläsionen auftreten. Die Diagnose kann nur gestellt werden, wenn eine Hirnschädigung als Ursache nachweisbar ist. Bei der leichten kognitiven Störung liegen ebenfalls Beeinträchtigungen kognitiver Leistungen vor. Das wesentliche Unterscheidungskriterium zwischen einer LKS und einem leichten Demenzsyndrom ist, dass Patienten mit LKS in ihrer psychosozialen Kompetenz nicht signifikant beeinträchtigt sind. Aus Katamnesestudien ist bekannt, dass rund 12 bis 15% der Patienten mit LKS pro Jahr das Vollbild einer Demenz entwickeln.

Legen Anamnese, Fremdanamnese und die Ergebnisse von Demenz-Screeningtests, neuropsychologischer Testung und Skalen zur Erfassung

funktioneller Alltagsaktivitäten oder verhaltensbezogener Auffälligkeiten das Vorliegen eines Demenzsyndroms nahe, so werden zur Klärung der zu Grunde liegende Ursache ein körperlich-neurologischer Untersuchungsbefund erhoben, diverse Laboruntersuchungen (z.B. BKS, Blutbild, Elektrolyte, Glucose, Schilddrüsenparameter) durchgeführt und eine Diagnostik mittels Bildgebung (CCT, MRT, SPECT, PET o.ä.) und anderen apparativen Verfahren (EEG, EKG) veranlasst.

#### 4. Demenzursachen oder Demenzformen

##### *Alzheimer-Demenz (AD)*

Die Alzheimer-Krankheit ist bei Personen jenseits des 60. Lebensjahres die häufigste Ursache eines Demenzsyndroms. Die Diagnose erfordert einerseits den Nachweis der allgemeinen Kriterien für das Vorliegen eines Demenzsyndroms gemäß ICD-10. Darüber hinaus dürfen Anamnese und Untersuchungen keine Hinweise auf andere potenzielle Demenzursachen wie Hirnerkrankungen (z.B. primär vaskuläre Hirnerkrankungen), systemische Erkrankungen (z.B. Hypothyreose) oder Alkohol- und Drogenmissbrauch geben. Die definitive Diagnose einer AD stützt sich auf den autopsischen Nachweis der typischen Hirnläsionen post mortem. Gegenüberstellungen mit dem neuropathologischen Befund post mortem haben allerdings gezeigt, dass die klinische Diagnose in 80 bis 90% neuropathologisch bestätigt werden kann.

Die AD beginnt üblicherweise schleichend und entwickelt sich langsam und stetig über Jahre bis Jahrzehnte. Der Beginn kann im mittleren Erwachsenenalter oder sogar früher liegen. Die Inzidenz ist jedoch erst ab dem 65. Lebensjahr deutlich erhöht, sie verdoppelt sich danach alle 5 Lebensjahre. In Fällen vor dem 65. bis 70. Lebensjahr können häufiger familiär-gebundene Fälle beobachtet werden mit rascherem Verlauf und genetischer Grundlage.

Die neuropathologischen Kernmerkmale bei der AD sind der Untergang von Neuronen, so genannte senile Plaques sowie intrazelluläre neurofibrilläre Bündel. Letztere enthalten als wichtigen Bestandteil das mikrotubuläre Protein Tau. Die Plaques bestehen im Wesentlichen aus den Abbauprodukten des Amyloidvorläuferproteins, den so genannten  $\beta$ -Amyloid-Peptiden. Für die Bildung dieser Plaques ist bei der AD die gesteigerte Produktion des unlöslichen  $\beta$ -Amyloid-Peptids mit einer Sequenz von 42 Aminosäuren (A $\beta$ 41) verantwortlich, die wiederum auf die erhöhte Aktivität einer bestimmten Protease, der  $\gamma$ -Sekretase, zurückzuführen ist.

Eine klare genetische Grundlage der AD konnte bisher nur für einen kleinen Anteil von Patienten mit frühem Krankheitsbeginn und familiärer

Häufung nachgewiesen werden. Dabei konnten in verschiedenen Familien jeweils autosomal dominante Mutationen in einem von drei Genen demonstriert werden. Eine Mutation liegt auf dem Gen für das Amyloidvorläuferprotein auf Chromosom 21. Weitere Mutationen betreffen das Präsenilin 1-Gen (Chromosom 14) und das Präsenilin 2-Gen (Chromosom 1). Bei den meisten Erkrankungsfällen, und hier insbesondere bei solchen mit spätem Krankheitsbeginn, liegen aber offenbar polygenetische Erbgänge vor, die bislang noch nicht aufgeklärt wurden.

Besondere Aufmerksamkeit galt in den letzten 15 Jahren dem Gen für das Apolipoprotein (ApoE). Bei Patienten mit AD wurde eine deutliche Häufung des in der Allgemeinbevölkerung seltenen ApoE-4-Allels gefunden. Der Nachweis dieses Allels ist aber weder notwendig noch hinreichend für das Vorliegen einer AD. ApoE-4 wird derzeit vor allem als Risikofaktor für einen früheren Erkrankungsbeginn diskutiert.

Biologische Marker aus Labor- und apparativen Untersuchungen zur Diagnostik einer AD (z.B. Quantifizierung von Amyloidfragmenten und Tau-Proteinen im Liquor cerebrospinalis) sind hinsichtlich Sensitivität und insbesondere Spezifität noch nicht ausreichend etabliert. Neben Demenz-Screeningtests, neuropsychologischen Testverfahren und Untersuchungsinstrumenten zur Erfassung nicht-kognitiver Parameter leisten die craniale Computertomographie (CCT), insbesondere aber die Magnetresonanztomographie (MRT) einen wichtigen differentialdiagnostischen Beitrag zur Demenzdiagnostik. Sie zeigen typischerweise eine symmetrische Erweiterung äußerer und innerer Liquorräume auf dem Boden einer diffusen Hirnatrophie. Mit derzeit ca. 80% hinreichend sensitiv und spezifisch für die Diagnose einer AD sind aber volumetrische Messungen des Temporallappens und des Hippocampus. In Ergänzung der strukturellen Befunde durch CCT und MRT liefern Single-Photon-Emissions-Computertomografie (SPECT) und Positron-Emissions-Tomographie (PET) Aussagen über funktionelle Größen des Gehirns (Blutfluss, Stoffwechselraten für Glukose oder Sauerstoff) und erlauben im Einzelfall eine Früherkennung und Abgrenzung der AD gegenüber anderen Demenzformen wie Morbus Pick. Insbesondere mittels der PET sind metabolische Störungen nachzuweisen, die bei der AD typischerweise vornehmlich den parietotemporalen Assoziationskortex und oft erst später den frontalen Kortex betreffen, während die primären kortikalen Regionen, Stammganglien, der Thalamus, Hirnstamm und das Zerebellum weitgehend unauffällig bleiben. Das Elektroenzephalogramm (EEG) zeigt eine unspezifische Allgemeinveränderung im Sinne eines verlangsamten Grundrhythmus (relative Zunahme von Delta- und Theta-Anteilen), welche mit dem Grad der Demenz zunimmt.

*Vaskuläre Demenz (VD)*

Die Diagnose einer Vaskulären Demenz erfordert zum einen das Vorhandensein eines demenziellen Syndroms nach den o.g. ICD-10-Kriterien. Zum anderen ist anamnestisch, klinisch oder radiologisch der Nachweis einer zerebrovaskulären Erkrankung zu erbringen, wobei die Demenzsymptome in einem engen zeitlichen Zusammenhang (3 Monate) mit den zerebrovaskulären Ereignissen stehen müssen.

Aufgrund der Heterogenität des Krankheitsbildes sowie uneinheitlicher Diagnosekriterien sind epidemiologische Daten zur VD nur eingeschränkt verfügbar und valide. In Europa und Nordamerika stehen zerebrale Durchblutungsstörungen als Ursache einer demenziellen Entwicklung mit rund 15 % an zweiter Stelle, in Asien mit mehr als 50 % angeblich an der Spitze. Eine breit angelegte europäische Studie zeigt eine kontinuierliche Zunahme der Prävalenz vaskulärer demenzieller Syndrome mit fortschreitendem Lebensalter. Jenseits des 80. Lebensjahres liegt sie zwischen 3 und 16 %. Die Inzidenz wird auf 1 bis 7 Neuerkrankungen pro 1 000 Personen pro Jahr geschätzt. Anders als bei der AD sind Männer in fast allen Altersklassen häufiger betroffen als Frauen. Die Prognose ist je nach Grunderkrankung verschieden. Insgesamt liegt die mittlere Überlebensdauer bei der VD aber deutlich unter der von Patienten mit AD.

Ätiologisch werden die seltenen, entzündlich bedingten Gefäßprozesse von den häufigeren, arteriosklerotisch bedingten unterschieden. Für die Pathogenese vaskulärer Demenzen nimmt man eine interindividuell unterschiedliche Kombination von Risikofaktoren an, wobei vor allem die Lokalisation der Gewebeschäden und das Vorhandensein bilateraler Läsionen von Bedeutung sind. Diese entstehen als Folge einer Makroangiopathie im Rahmen eines ausgedehnten Infarktes oder als Folge einer Mikroangiopathie, wobei sich auch beide Ursachen überschneiden können. Während bei der Makroangiopathie meist die neurologische Symptomatik vorherrscht, ist die Mikroangiopathie gekennzeichnet durch einen langsam progredienten Abbau kognitiver Funktionen. Neuropathologisch findet sich in der Regel eine Arteriosklerose der kleinen Hirngefäße mit sekundärer Degeneration des umliegenden Hirnparenchyms. Das Ausmaß der arteriosklerotischen Hirnveränderungen korreliert allerdings nur wenig mit der psychiatrischen Symptomatik.

Patienten mit einer vaskulären Demenz haben typischerweise in ihrer Vorgeschichte transitorisch-ischämische Attacken mit kurzen Bewusstseinsstörungen und flüchtiger fokal-neurologischer Symptomatik. Die Demenz kann aber auch einer Reihe von akuten zerebrovaskulären

Ereignissen folgen oder, weitaus seltener, einem einzelnen apoplektischen Insult (»postapoplektische Demenz«). Klinisch sind vaskuläre Demenzen somit in der Regel durch ihren Krankheitsverlauf mit rezidivierenden, insultartigen Verschlechterungen der neuropsychologischen Störungen mit anschließendem »Plateau« und durch (teils transitorische) polytope neurologische Ausfälle (Pseudobulbärparalyse, Episoden von Zwangslachen und -weinen, Dysarthrie, Dysphagie, Parkinson-ähnliche Teilsymptome, Pyramidenbahn-Symptome, Schwäche der Extremitäten oder Reflexasymmetrien) gekennzeichnet. Bei in der Regel abruptem Beginn ist das Muster der Ausfälle je nach betroffener Hirnregion »inselförmig«.

Die kognitiven Beeinträchtigungen sind zumeist uneinheitlich. Durch die Demenz beeinträchtigt sind typischerweise das Gedächtnis, das abstrakte Denken und die Impulskontrolle, während Einsicht und Urteilsfähigkeit relativ gut erhalten bleiben können. Oft bleibt die Persönlichkeit insgesamt gut erhalten, bei anderen Patienten werden hingegen auch Persönlichkeitsveränderungen mit Apathie oder Enthemmung oder einer Zuspitzung prämorbidier Persönlichkeitszüge wie Ich-Bezogenheit, paranoider Haltung oder Reizbarkeit beobachtet. Außerdem werden Affektlabilität mit vorübergehender depressiver Stimmung und Affektinkontinenz bei manchem Patienten beobachtet, des weiteren vorübergehende Episoden von Bewusstseinsintrübung oder Delir, meist hervorgerufen durch weitere Infarkte.

Gemäß ICD-10 lassen sich folgende Unterformen vaskulärer Demenzen pathogenetisch, klinisch und neuroradiologisch abgrenzen:

- Die *vaskuläre Demenz mit akutem Beginn* entwickelt sich typischerweise plötzlich nach einer Reihe von zerebralen Insulten als Folge von zerebrovaskulärer Thrombose, Embolie oder Blutung. In seltenen Fällen kann sie durch eine einzige massive Blutung verursacht werden.
- Die *Multiinfarkt-Demenz* beginnt allmählich nach mehreren kleineren ischämischen Episoden, die zu einer Anhäufung von vorwiegend kortikal gelegenen lakunären Defekten führen.
- Patienten mit einer subkortikalen vaskulären Demenz haben in der Regel eine Hypertonie-Anamnese und ischämische Herde im Marklager der Hirnhemisphären, die klinisch vermutet oder im CCT und MRT nachweisbar sind. Im Gegensatz zum klinischen Bild, das oft an eine AD erinnert, ist die Hirnrinde normalerweise intakt. Bei Nachweis einer diffusen Entmarkung der weißen Substanz (»Leukariosis«) wird auch der Ausdruck »Binswanger-Enzephalopathie« verwendet.
- Eine Kombination kortikaler und subkortikaler Anteile bei den vaskulär bedingten Demenzen wird *gemischte vaskuläre Demenz* genannt.



Die Dynamik des Krankheitsverlaufes und eine typische Befundkonstellation in den bildgebenden Verfahren erleichtern die differentialdiagnostische Abgrenzung vaskulärer Demenzen gegenüber der AD. Zu beachten ist aber, dass mindestens 10% aller Demenzprozesse Mischformen von vaskulären Schäden mit Alzheimer-typischen histomorphologischen Veränderungen darstellen. Schwierigkeiten für die Differentialdiagnose und Behandlung können sich auch bei einer altersunüblichen Erweiterung der Ventrikel (innen betonte Atrophie entweder durch vaskulären Parenchymschwund oder Normaldruck-Hydrozephalus) und Marklagerhypodensitäten (entweder auf dem Boden einer vaskulären Leukenzephalopathie oder eines periventrikulären Ödems bei Normaldruck-Hydrozephalus) ergeben. Des Weiteren kommen Mischformen vaskulärer Demenzen mit chronischen Liquorzirkulationsstörungen vor.

### *Seltene Demenzerkrankungen*

In diese Gruppe fallen bis zu 20% der Demenzerkrankungen. Im einzelnen zu nennen sind Pick'sche Krankheit, Demenz bei Lewy-Körper-Erkrankung (DLB), Creutzfeldt-Jakob'sche Erkrankung, Chorea Huntington, Morbus Parkinson und andere seltene heredodegenerative Erkrankungen, außerdem demenzielle Syndrome bei metabolischen Enzephalopathien, Liquorzirkulationsstörungen, intrazerebralen Raumforderungen, Schädel-Hirn-Traumen, infektiös-entzündlichen Erkrankungen und der Multiplen Sklerose. Anders als die AD und die VD manifestieren sich diese Demenzerkrankungen nicht ausschließlich im Alter.

## *5. Therapieansätze*

### *Pharmakotherapie*

Für das demenzielle Syndrom ist kein spezifisches Behandlungsverfahren bekannt. Derzeit ist eine wirksame pharmakologische Therapie nur für subklinische, frühe oder mittlere Erkrankungsstadien vorstellbar. Im Vollbild der Erkrankung kommt es bekanntlich zu ausgedehnten, verschiedene Transmittersysteme betreffende, strukturelle und neurochemische Schäden, so dass therapeutische Verfahren nur noch eingeschränkt wirksam sein können. Am besten belegt ist im Falle der AD die Wirksamkeit cholinomimetischer Substanzen in Form von (zentral wirksamen) Acetylcholinesterase-Hemmern (z.B. Donepezil, Rivastigmin und Galantamin), da gerade bei der AD das cholinerge System des basalen Vorderhirns in ausgeprägtem Maße betroffen ist. Bei leicht bis mittelschwer ausgeprägter AD ist somit ein Therapieversuch mit einem dieser Präparate über einen ausreichend langen Zeitraum (mindestens 6 Monate) durchaus indiziert.

Durch pathophysiologische Teilaspekte geleitete Überlegungen zu einer medikamentösen oder diätetischen Prophylaxe der AD (z.B. mit Antioxydantien oder Lipiden wie Vitamin C oder E sowie mit nicht steroidal Antiphlogistika), zu einer Membranstabilisierung oder zu einer Beeinflussung der Transmitterdefizite mit Gewebsimplantationen, Neurotrophinen (z.B. Nerve Growth Factor) oder Gangliosiden sind noch Gegenstand der (grundlagenorientierten) Forschung oder bedürfen noch eines reproduzierbaren Wirksamkeitsnachweises. Sehr viel besser sieht die Datenlage für den Einsatz von Memantine aus, das mit seiner niedrigen Affinität zum NMDA-Rezeptor die Glutamat-vermittelte Exzitotoxizität antagonisiert und damit neuroprotektiv wirken soll. Interessanterweise scheint Memantine (5 bis 20 mg/Tag) sowohl im Falle der AD als auch der vaskulären Demenz die krankheitsbedingten Fehlhandlungen und damit die Pflegebedürftigkeit der Patienten auch in fortgeschrittenen Demenzstadien zu reduzieren. Inzwischen wurde für Rivastigmin auch bei der DLB ein therapeutischer Effekt nachgewiesen. Hier zeigte sich vor allem ein günstiger Einfluss auf die Aufmerksamkeit, affektive Symptome und Halluzinationen. Für die Demenzen des Pick-Komplexes fehlt es bislang an Evidenz für den Nutzen von Acetylcholinesterase-Hemmern. Inwieweit eine Kombinationsbehandlung von für die AD-Therapie zugelassenen Medikamenten (Acetylcholinesterase-Hemmer und Memantine) der Monotherapie womöglich überlegen ist, ist Gegenstand der aktuellen klinischen Forschung.

Belege für die Wirkung auf kognitive Störungen finden sich auch für einige wenige »Nootropika« wie das Co-dergocrin (meist 3 bis 4.5 mg/Tag), Piracetam (2.4 bis 4.8 g/Tag, bis zu 10 g/Tag), Pyritinol (600 bis 800 mg/Tag) und Nimodipin (90 mg/Tag). Diese zentralnervös wirksamen Nootropika sollen höhere integrative Hirnfunktionen wie Gedächtnis, Lern-, Auffassungs-, Denk- und Konzentrationsfähigkeit verbessern, ohne dass für sie ein spezifischer, einheitlicher Wirkungsmechanismus bekannt wäre. Sie stellen vielmehr mehrdimensionale Therapieansätze dar, die auf verschiedene pathophysiologische Mechanismen einwirken, die im Zusammenhang mit der Entwicklung demenzieller Erkrankungen diskutiert werden. Gezeigt wurden analeptische (speziell die Vigilanz steigernde) und rheologische Wirkungen sowie positive Effekte auf die Glukoseutilisation, Hypoxietoleranz, intrazelluläre Kalziumhomöostase und Membranstabilität.

Für einen Großteil der vaskulären Demenzen sind die allgemeinen Gefäß- und Arteriosklerose-Risikofaktoren, insbesondere arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus und Herzrhythmusstörungen, nach internistischen Kriterien zu therapieren. Unbestritten ist inzwischen, dass

100 bis 300 mg/Tag Acetylsalicylsäure prophylaktisch wirksam sind gegen zerebrale Ischämien und somit das Risiko eines Reinfarkts deutlich mindern. Die klinisch nutzbaren Effekte der o.g. Nootropika sind hingegen bei vaskulären Demenzen allenfalls als marginal anzusehen. Gleiches gilt für rheologische Behandlungsmaßnahmen. Maßnahmen zur Verbesserung der Hirndurchblutung, z.B. durch direkt am Gefäßsystem angreifende Vasodilatoren, oder durch gefäßchirurgische Eingriffe haben weder einen Einfluss auf die Demenz, noch vermögen sie eine Progredienz vaskulärer Schäden zu verhindern, sondern sind wegen möglicher Stealeffekte als potenziell risikobehaftet anzusehen. Ein erst in jüngerer Zeit erkannter vaskulärer Risikofaktor ist ein Homocysteinspiegel  $>15$  mmol/l im Blut, der nicht nur zu einer arteriosklerotischen Makroangiopathie, sondern auch zu einer Verschlusskrankheit der kleinen zerebralen Gefäße führen kann. Durch Substitution von täglich 5 mg Folsäure als Coenzym erhofft man sich, diesen Veränderungen entgegenwirken zu können, was aber noch in weiteren klinischen Studien untersucht werden muss.

### *Nicht-medikamentöse Behandlungsstrategien*

Nicht-medikamentöse, verhaltensmodifizierende Verfahren werden bei Demenzkranken häufig eingesetzt. Psychotherapeutische Strategien im engeren Sinne finden dagegen seltener Anwendung. Hauptsächliche Ziele der Verhaltensmodifikation sind Depressivität, Störungen von Antrieb, Affekt, sozialer Rückzug aber auch körperliche Symptome wie Harninkontinenz. Die Verhinderung einer Zunahme von Defiziten und der Ausgleich von verlorenen Fähigkeiten hat bei Demenzkranken ein besonderes Gewicht. Hierfür sind eine Reihe unterschiedlicher Verfahren entwickelt und erprobt worden.

Im Rahmen der Milieuthherapie beispielsweise wird der Wohn- und Lebensbereich des Patienten derart umgestaltet, dass das therapeutische Potenzial einer stimulierenden räumlich-dinglichen wie auch personellen Umgebung optimal genutzt wird. Durch verhaltenstherapeutische Techniken wie Stimuluskontrolle, Modelllernen und operante Techniken lassen sich auch bei Demenzpatienten Änderungen im Verhalten erreichen, allerdings weniger im Hinblick auf die demenzielle Kernsymptomatik (d.h. im kognitiven Bereich), sondern eher im Sinne einer Verbesserung der psychiatrischen Begleitsymptomatik (z.B. der Aggressivität oder Depressivität). Dabei ist eine eingehende Analyse funktionaler Zusammenhänge zwischen Verhalten und Befinden des Individuums einerseits und den Bedingungsfaktoren andererseits wesentliche Voraussetzung. Entsprechend dem Schweregrad der Demenz zielen die verhaltens-

therapeutischen Maßnahmen ab auf den Erhalt oder die Wiedererlangung von einfachen Fähigkeiten des alltäglichen Lebens, aber auch auf den Abbau von Verhaltensstörungen wie Schreien, Umherirren oder (auto-) aggressivem Verhalten. Da Demenz das Lernen behindert und somit den Erfolg verhaltenstherapeutischer Maßnahmen limitiert, sind Verbesserungen am ehesten dann zu erreichen, wenn praktische Übungen einen Großteil der Verhaltenstherapie ausmachen, ein Feedback über mehrere sensorische Systeme erfolgt und ein geringes Maß an kognitiven Fähigkeiten gefordert ist.

Das Training der Realitätsorientierung kombiniert Elemente der Verhaltenstherapie und Milieuthérapie und hat die Verbesserung der zeitlichen, örtlichen und personellen Orientierung sowie die Förderung der Selbständigkeit und der sozialen Kompetenz des demenziellen Patienten zum Ziel. Inzwischen gibt es auch ein deutschsprachiges Therapie-manual zum Realitätsorientierungstraining (ROT) mit einer detaillierten Beschreibung der Bestandteile des Verfahrens einschließlich konkreter Vorschläge für die Gestaltung von ROT-Gruppen. Seit einigen Jahren wird das therapeutische Potenzial der Reminiszenz, das heißt der Erinnerung an die Vergangenheit, diskutiert. Da beim demenziellen Patienten das »Altgedächtnis« relativ lange erhalten bleibt, kann z.B. ein Gespräch über Vergangenes ein Erfolgserlebnis vermitteln, das Selbstbewusstsein und das Gefühl der eigenen Identität stärken, einen Anknüpfungspunkt für Sozialkontakte bilden und dabei auch im Sinne eines ROT als Brücke zur gegenwärtigen Realität dienen.

Grundprinzipien des Konzepts der Validation sind die Anerkennung der subjektiven Realität der dementen Patienten sowie die Vermittlung von kritikfreier Zuwendung und Wertschätzung. Das Prinzip der Validation lässt sich bei Patienten aller Demenzschweregrade anwenden. Die Selbsterhaltungstherapie vermittelt den Betroffenen Selbstsicherheit und versucht, ihr Selbstwertgefühl zu stärken und die Selbständigkeit zu erhalten. Dazu dienen die intensive Beschäftigung mit erhaltenen Erinnerungen im Sinne der Reminiszenz und die aktive Teilnahme an ergo-, physio- und anderen soziotherapeutischen Maßnahmen. Auch die Selbsterhaltungstherapie kann bei Patienten in allen Krankheitsstadien eingesetzt werden. Schließlich werden auch kognitive Trainings angeboten, dies allerdings nicht mit dem primären Ziel einer Verbesserung der kognitiven Fähigkeiten. Im Vordergrund stehen vielmehr eine allgemeine kognitive Aktivierung, die Nutzung noch vorhandener Leistungspotenziale und eine Verbesserung des allgemeinen Wohlbefindens der Betroffenen. Derartige Übungsverfahren eignen sich besonders für Patienten mit noch leichter ausgeprägten Demenzsyndromen.

Da die meisten dementen älteren Menschen von Angehörigen betreut werden, sind diese durch einen Demenz-Kranken in besonderer Weise belastet. Angehörige benötigen praktische Ratschläge und Handlungsanleitungen, die den täglichen Umgang mit dem Patienten und diesem die Orientierung in häuslicher Umgebung erleichtern, sowie Hilfe, eigene Gefühle von Angst, Trauer, Hilflosigkeit, Wut und Schuld zu verarbeiten. Neben psychotherapeutisch orientierten Angehörigengruppen sind in diesem Zusammenhang auch nicht-medizinische Angebote wie z.B. Selbsthilfegruppen von Angehörigen wichtig.

Korrespondenzadresse:

Dr. Klaus-Peter Kühl

Charité – Universitätsmedizin Berlin, Campus Benjamin Franklin

Klinik und Hochschulambulanz für Psychiatrie und Psychotherapie

Eschenallee 3

14050 Berlin

Tel.: 030 8445-8303

klaus-peter.kuehl@charite.de

### *Literatur*

- Beyreuther, K. et al. (Hg.) (2002): Demenzen. Grundlagen und Klinik. Stuttgart: Georg Thieme Verlag.
- Calabrese, P.; Förstl, H. (Hg.) (2000): Psychopathologie und Neuropsychologie der Demenzen. Lengerich: Pabst Science Publishers.
- Förstl, H. (Hg.) (2001): Demenzen in Theorie und Praxis. Berlin: Springer Verlag.
- Förstl, H. (Hg.) (2001): Therapie neuro-psychiatrischer Erkrankungen im Alter. München: Urban und Fischer.
- Förstl, H. (Hg.) (2003): Antidementiva. München: Urban & Fischer.
- Förstl, H. (Hg.) (2003): Lehrbuch der Gerontopsychiatrie und -psychotherapie, 2. Auflage. Stuttgart: Georg Thieme Verlag.
- Heuser, I.; Angheliescu, I. (2003): Kognitives Altern und Demenz-Erkrankungen. Bremen: Uni-Med Verlag.
- Ivemeyer, D.; Zerfaß, R. (2002): Demenztests in der Praxis. Ein Wegweiser. München: Urban und Fischer.
- O'Brien, J.; Ames, D.; Burns, A. (Eds.) (2000): Dementia (2<sup>nd</sup> edition). New York: Oxford University Press.