

JATROS

Neurologie & Psychiatrie

Stellungnahmen und fundierte Meinungen zu aktuellen medizinischen Fachthemen



STATE OF THE ART 2025

Demenzerkrankungen

Impressum

Herausgeber: Österreichische Gesellschaft für Neuropsychopharmakologie und Biologische Psychiatrie (ÖGPB). Verleger: Universimed Cross Media Content GmbH, Markgraf-Rüdiger-Straße 6–8, 1150 Wien. office@universimed.com. Geschäftsführung: Dr. med. Bartosz Chłap, MBA. Tel.: +43 1 876 79 56. Fax: DW 20. Chefredaktion: Christian Fexa. E-Mail: christian.fexa@universimed.com. Projektleitung: Danijel Bebin, Mario Bonic, Ingeborg Morawetz. Grafik: Werner Ressi, Amir Taheri. Lektorat: DI Gerlinde Hinterhölzl, Dr. Patrizia Maurer, Mag. Sabine Wawerda. Druck: Print Alliance HAV Produktions GmbH, 2540 Bad Vöslau. Gerichtsstand: Wien. Offenlegung: Universimed Cross Media Content GmbH (100%ige Tochter der Universimed Holding GmbH). Eigentümer und Medieninhaber: Universimed Holding GmbH. Copyright: Alle Rechte, insbesondere auch hinsichtlich sämtlicher Artikel, Grafiken und Fotos, liegen bei Universimed. Nachdruck oder Vervielfältigung, Verbreitung, Zurverfügungstellung, Vortrag, Vorführung, Aufführung, Sendung, Vermietung, Verleih oder Bearbeitung – auch auszugsweise – nur mit ausdrücklicher schriftlicher Genehmigung durch den Verleger. Für den Inhalt verantwortlich: Die Herausgeber und die Mitglieder des Editorial Board. Die unterstützenden Firmen hatten keinen Einfluss auf den Inhalt dieses Konsensus-Statements.

universimed



© feel image/Matern

Univ.-Prof. Dr. **Dan Rujescu**
 Universitätsklinik für Psychiatrie und Psychotherapie,
 Medizinische Universität Wien



© feel image

Assoc. Prof. Priv.-Doz. Dr. **Elisabeth Stögmann**
 Medizinische Universität Wien



Prof. Dr. **Dietmar Winkler**
 Facharzt für Psychiatrie und Psychotherapeutische Medizin,
 Medizinische Universität Wien



© MedUni Wien, Felicitas Matern

em. O. Univ.-Prof. Dr. h. c. mult. Dr. **Siegfried Kasper**
 Emeritierter Vorstand der Universitätsklinik für Psychiatrie und Psychotherapie,
 Medizinische Universität Wien

Vorwort der Herausgebenden

Bei dem Konsensus-Statement 2025 „Demenzerkrankungen“ handelt es sich um eine Initiative der Österreichischen Gesellschaft für Neuropsychopharmakologie und Biologische Psychiatrie (ÖGPB). Seit dem letzten Konsensus-Statement zu Demenzerkrankungen im Jahr 2015 haben sich das Wissen um die Ursachen und die Behandlungsmöglichkeiten deutlich vermehrt.

Demenzerkrankungen gehören zu den häufigsten psychiatrischen Erkrankungen im Alter und werden in unserer alternden Gesellschaft auch in den nächsten Jahrzehnten deutlich zunehmen. Daher wurde das Konsensus-Statement vollständig überarbeitet und auf den neuesten wissenschaftlichen Stand gebracht. Die Grundzüge der darin festgehaltenen Diagnose- und Therapie-Gepflogenheiten sollen Anhalt für die tägliche Praxis geben.

Thematisch spannt sich der Bogen von Risikofaktoren und Prävention über Früherkennung und Diagnostik bis zum zentralen Thema, der Therapie mit den jeweiligen Substanzklassen.

Das Ziel ist, ein Fortbildungsangebot für Ärzt:innen zu schaffen – Fachärzt:innen für Psychiatrie und/oder Neurologie, Allgemeinmediziner:innen, Internist:innen und Ärzt:innen anderer Fachbereiche –, aber auch eine Informationsgrundlage für Angehörigengruppen und in der Gesundheitspolitik tätige Personen zu bieten.

In diesem Sinne zeichnen

Univ.-Prof. Dr.
Dan Rujescu

Assoc. Prof. Priv.-Doz. Dr.
Elisabeth Stögmann

Prof. Dr.
Dietmar Winkler

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

Editorial Board



© SALK

Wolfgang Aichhorn
Universitätsklinik für Psychiatrie, Psychotherapie und Psychosomatik, Uniklinikum Salzburg/CDK



© Felicitas Matern

Martin Aigner
Klinische Abteilung für Psychiatrie und psychotherapeutische Medizin, Universitätsklinikum Tulln



Christian Bancher
Neurologie/Neurologische Rehabilitation, Landesklinikum Horn-Allentsteig



© Michael Baumgartner/KITD

Lucie Bartova
Universitätsklinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Medizinische Universität Wien



© Trol Kliniken

Michaela Defrancesco
Universitätsklinik für Psychiatrie I, Medizinische Universität Innsbruck



Bettina Grager
Gerontopsychiatrie, Landeskrankenhaus Rankweil



Tony Grimm
Klinik für Neurologisch-Psychiatrische Gerontologie, Kepler Universitätsklinikum, Linz



Alex Hofer
Universitätsklinik für Psychiatrie I, Medizinische Universität Innsbruck



Christian Jagsch
Abteilung für Alterspsychiatrie und Alterspsychotherapie, Landeskrankenhaus Graz



Theresa Lahousen-Luxenberger
Psychiatrie und Psychotherapie, Klinikum Klagenfurt am Wörthersee



© Trol Kliniken

Josef Marksteiner
Abteilung für Psychiatrie und Psychotherapie A, Landeskrankenhaus Hall



Tandis Parvizi
Universitätsklinik für Neurologie, Medizinische Universität Wien



© Karin Nussbaumer

Jan Di Pauli
Erwachsenenpsychiatrie, Landeskrankenhaus Rankweil



© feel image

Georg Psota
Kuratorium für Psychosoziale Dienste Wien



Michael Rainer
Zentrum für geistige Gesundheit Wien



Andreas Walter
Stabsstelle Psychiatrie, Klinik Donaustadt, Wien



Gernot Fugger
Abteilung für Psychiatrie
Psychotherapeutische
Medizin, Universitätsklini-
kum Sankt Pölten-Lilienfeld



Michael Lehofer
Abteilung für Psychiatrie
und Psychotherapie,
Landeskrankenhaus Graz



Gabriele Sachs
Medizinische Universität
Wien



Frank Jessen
Klinik und Poliklinik für
Psychiatrie und Psycho-
therapie, Uniklinik Köln,
Deutschland



Matthias Riemenschneider
Klinik für Psychiatrie und
Psychotherapie, Universität
des Saarlandes, Deutschland



Erich Seifritz
Klinik für Psychiatrie, Psy-
chotherapie und Psycho-
somatik, Universitätsklinik
Zürich, Schweiz

Externer Autor



Walter Struhal
Klinische Abteilung für
Neurologie,
Universitätsklinikum Tulln

Inhalt

1 Epidemiologie und Verlauf	8	6 Indikationsstellung und Therapievereinbarung	29
2 Früherkennung, Diagnose, Differenzialdiagnose	9	6.1 Akuttherapie	29
2.1 Diagnose und Differenzialdiagnose	14	6.2 Langzeittherapie	30
3 Risikofaktoren und Prävention von Demenzerkrankungen	17	6.3 Auswahl der Medikation	31
4 Symptomatik	18	6.4 Therapieresistenz	31
5 Therapie und Substanzklassen	21	6.5 Suizidrisiko	32
5.1 Cholinesterasehemmer	21	6.6 Spezielle Problemstellungen	32
5.2 Memantin	21	7 Nichtmedikamentöse Behandlungsmöglichkeiten	32
5.3 Ginkgo biloba	23	7.1 Psychotherapie und Soziotherapie	32
5.4 Monoklonale Amyloid-beta-Antikörper	24	7.2 Nahrungsergänzungsmittel zur Prävention der Alzheimer-Demenz	33
5.5 Nootropika	26	7.3 Angehörigenarbeit	34
5.6 Antidepressiva	26	Weiterführende Literatur	35
5.7 Antipsychotika	27	Abkürzungsverzeichnis	35
5.8 Benzodiazepine	28		
5.9 Schlafmittel	28		

Zitierung der Arbeit wie folgt:

Rujescu D, Stögmann E, Winkler D, Kasper S: Demenzerkrankungen, Konsensus-Statement. Sonderheft JATROS Neurologie & Psychiatrie, Jänner 2025

1 Epidemiologie und Verlauf

Die Prävalenz der Demenzerkrankungen steigt mit zunehmendem Alter massiv an. Laut Alzheimer's Disease International ist derzeit von ca. 55 Millionen Menschen mit Demenz weltweit auszugehen. Schätzungen zufolge sind etwa 70 Millionen Personen in einem prä- oder frühklinischen Stadium einer Alzheimer-Erkrankung. Laut der Statista-Datenbank lag die Prävalenz von Demenzerkrankungen 2021 in Österreich bei 15,6/1000 Einwohner:innen – prognostiziert wird ein Anstieg auf 22/1000 Einwohner:innen bis 2040.

2019 lagen laut WHO international die Alzheimer-Demenz und andere Demenzformen auf Platz 7 der häufigsten Todesursachen.

2019 belegten laut WHO die Alzheimer-Demenz und andere Demenzformen international Platz 7 der häufigsten Todesursachen. Anzumerken ist allerdings, dass eine neurodegenerative Demenzerkrankung meist sekundär den Tod verursacht. Besonders in schwergradigen Stadien führen zusätzliche somatische Komplikationen wie Infektionen, Delir oder Folgen der Immobilität zum Versterben.

Trotz deutlichen Anstiegs der Prävalenz demenzieller Erkrankungen zeigt sich die Inzidenz z. B. der Alzheimer-Erkrankung in manchen populationsbasierten Analysen stabil oder sogar rückläufig. Ursachen für eine Verminderung der Neuerkrankungsrate, besonders in Ländern mit einer sehr guten Gesundheitsversorgung, sind die bessere Kontrolle von bekannten Risikofaktoren für demenzielle Erkrankungen (z. B. zerebro- und kardiovaskuläre Risikofaktoren) und auch die verbesserte Frühdiagnostik. Frauen sind deutlich häufiger von einer demenziellen Erkrankung betroffen, wobei der prozentuale Anteil an Frauen unter den Erkrankten mit dem Alter ansteigt, auch aufgrund der höheren Lebenserwartung.

Laut dem Bericht 2021 vom Wiener Institut für Höhere Studien wurde die Zahl der Patient:innen mit Demenz in Österreich auf 147 000 geschätzt. Da eine hohe Anzahl von Menschen in fortgeschrittenem Lebensalter nie bezüglich einer demenziellen Erkrankung eine diagnostische Abklä-

rung erfährt, dürfte die Zahl der tatsächlich an einer Demenz erkrankten Menschen in Österreich bei 175 000 bis 200 000 liegen. Dies entspricht etwa 2,3 % der Gesamtbevölkerung.

Laut dem Bericht 2021 vom Wiener Institut für Höhere Studien Wien wurde die Zahl der Patient:innen mit Demenz in Österreich auf 147 000 geschätzt.

Die letzten epidemiologischen Daten zur Häufigkeit von demenziellen Erkrankungen in Österreich wurden im Demenzbericht 2014 veröffentlicht. Diese Daten haben ihre Grundlage, wie auch die meisten vergleichbaren europäischen Daten, auf Hochrechnungen basierend auf der Altersstruktur der jeweiligen Bevölkerung oder Analysen von Kohortenstudien (z. B. der Framingham-Herz-Studie).

Die Erstellung eines aktualisierten österreichischen Demenzberichtes hat 2024 begonnen, mit der Veröffentlichung wird 2025 gerechnet. Auch wurde bereits 2021 im Auftrag des Sozialministeriums die Entwicklung eines österreichischen Demenzregisters in Angriff genommen. Die Etablierung eines solchen Registers könnte somit in den nächsten Jahren validere Daten zur tatsächlichen Prävalenz und Inzidenz sowie zur Versorgung und Therapie von Patient:innen mit Demenz in Österreich liefern.

In den rezent publizierten S3-Leitlinien zur Demenz 2023 wurden auch Daten von Versicherungsträgern in Deutschland (AOK 2014) herangezogen. Diesen zufolge leiden 0,1 % der Bevölkerung unter 65 Jahren, 13–16 % im Alter von 80–84 Jahren und 49–58 % im Alter von 95–99 Jahren an einer Form der Demenz.

Derzeit liegt der Anteil der über 65-Jährigen in Österreich bei 20 %, laut Prognosen wird dieser bis 2050 auf 28 % ansteigen. Bei der Bevölkerung im Alter von >80 Jahren lag der Anteil 2023 bei 6 %. Laut Prognose wird sich dieser bis 2050 auf 12 % verdoppeln. Der relative Anteil der älteren Bevölkerung hat also in den letzten Jahrzehnten zugenommen und wird auch zukünftig weiter zunehmen.

Aus der Bevölkerungsentwicklung und Altersverteilung ergibt sich, dass in den nächsten Jahren die Schere zwischen

Menschen, die potenziell die Pflege oder Betreuung von Patient:innen mit Demenz übernehmen können, und jenen, die diese benötigen werden, deutlich auseinandergeht. In der Altersgruppe über 80 Jahre sind 11–23 % der Patient:innen mit Demenz in einem schwergradigen Demenzstadium und somit auf intensive häusliche oder auch institutionelle Betreuung und Pflege angewiesen.

Diese epidemiologische Entwicklung geht mit einem deutlichen Anstieg des Betreuungs- und Pflegebedarfs, aber auch der Kosten für das Gesundheitssystem einher. Laut einer Analyse von Cantarero-Prieto et al. (2020) betragen die jährlichen Kosten pro Patient:in mit Demenz in Abhängigkeit vom Demenzstadium zwischen 17 000 und 29 000 Euro/Jahr. Die Pflegeaufwendungen pro Patient:in steigen mit zunehmendem Schweregrad der Erkrankung und Notwendigkeit der stationären Pflege deutlich an. In diese Kostenberechnung wurden jedoch die in naher Zukunft zu erwartenden neuen Therapien, besonders für die Demenz vom Alzheimer-Typ, nicht miteinbezogen.

Basierend auf den bereits zugelassenen Therapien mit monoklonalen Amyloidantikörpern (z. B. Lecanemab) in den USA oder auch Israel kann mit zusätzlichen Kosten von etwa 30 000 Euro/Patient:in mit Demenz gerechnet werden. Auch wenn nur wenige Prozent der Patient:innen mit Demenz die Indikation für diese Therapien erfüllen, ist dennoch mit einem wesentlichen Anstieg der therapiespezifischen Kosten bei demenziellen Erkrankungen zu rechnen. Ob die neuen pharmakologischen Therapieansätze auch die Progression demenzieller Erkrankungen in einem Ausmaß vermindern können, das dazu führt, dass der Betreuungs- und Pflegebedarf gesundheitsökonomisch relevant abnimmt, bleibt noch abzuwarten.

Das durchschnittliche Erkrankungsalter variiert zwischen den unterschiedlichen Demenzformen. Die Demenz vom Alzheimer-Typ (DAT) betrifft vorwiegend Menschen ab dem 65. Lebensjahr mit ansteigender Inzidenz mit dem Alter. In der Altersgruppe über 90 Jahre ist etwa jede dritte Patient:in mit Demenz an DAT erkrankt. Die unterschiedlichen Formen der Demenz bei frontotemporaler Degeneration beginnen bei etwa 60 % der Erkrankten vor dem 60. Lebensjahr und sind daher in sehr hohem Lebensalter seltener.

Das Überleben nach Diagnosestellung ist wesentlich vom Alter bei Erkrankungsbeginn und von der Demenzform abhängig. Bei der DAT mit spätem Beginn beträgt die mittlere Zeit des Überlebens etwa vier bis acht Jahre; sie kann jedoch auch 15 Jahre oder länger sein. Bei Menschen mit einer DAT mit frühem Beginn (Beginn vor dem 65. Lebensjahr) zeigen sich meist rasch progrediente Verläufe und ein wesentlich kürzeres Überleben. Wesentliche Faktoren, die das Überleben nach der Diagnosestellung einer Demenz beeinflus-

Wesentliche Einflussfaktoren, die das Überleben nach der Diagnosestellung einer Demenz beeinflussen, sind neben dem Lebensalter weitere somatische Komorbiditäten und auch das Vorhandensein oder Auftreten von Verhaltenssymptomen.

sen, sind neben dem Lebensalter weitere somatische Komorbiditäten und auch das Vorhandensein oder Auftreten von Verhaltenssymptomen. Letztere sind meist Hauptindikation für Psychopharmaka wie Antipsychotika, die die Mortalitätsrate weiter erhöhen können. Auch ist das Auftreten eines Delirs im Verlauf einer demenziellen Erkrankung oder bereits vor der Diagnosestellung mit einer höheren Mortalitätsrate verbunden.

2 Früherkennung, Diagnose, Differenzialdiagnose

Das Konzept der zeitgerechten Diagnose

Der natürliche Prozess des Alterns bringt physiologische Veränderungen der Kognition und des Verhaltens mit sich. Obwohl man oft dazu geneigt ist, ausschließlich negative Folgen des Alterns zu bemerken, geht ein gesundes Altern mit vielen positiven Veränderungen einher, z.B. mehr Lebenserfahrung, besserem Urteilsvermögen und einer Festigung der Persönlichkeit. Außerdem verstärkt man über die Jahre die Fähigkeit, überlegte, nicht impulsgetriebene Entscheidungen zu treffen, und man lernt mit der Zeit, scheinbar unlösbare Probleme und Herausforderungen zu bewältigen und in den individuell richtigen Kontext zu setzen.



Parallel zu diesen Entwicklungen kommt es jedoch auch zu einem stetigen physiologischen Abbau, der zur Abnahme bestimmter kognitiver Fähigkeiten führt. Dies trifft beispielsweise auf die kognitive Verarbeitungsgeschwindigkeit und die exekutive Funktion zu (Planungsfähigkeit und die Fähigkeit, sich an neue Situationen anzupassen). Ebenso können gewisse Aspekte der Aufmerksamkeit mit ansteigendem Alter abnehmen, was zu einer zunehmenden Schwierigkeit beim Multitasking und einer Verschlechterung der selektiven Wahrnehmung führt. Teilweise betroffen ist die Sprache, die im Alter oft von vermehrten Wortfindungsstörungen und einer langsameren

Sprechgeschwindigkeit geprägt ist, allerdings bleiben das Vokabular und das Sprachverständnis weitgehend intakt.

Ein häufig beklagtes kognitives Symptom im Alter ist der Gedächtnisverlust, der sowohl das Kurzzeitgedächtnis als auch das Langzeitgedächtnis betreffen kann. In Bezug auf das Langzeitgedächtnis kann sowohl das episodische Gedächtnis (autobiografische Erinnerungen) als auch das prospektive Gedächtnis (Erinnerungen an zukünftige Ereignisse oder Aufgaben) abnehmen. Das semantische Gedächtnis (gelerntes Wissen über Fakten) und das prozedurale Gedächtnis (Gedächtnis bezogen auf Fertigkeiten und Abläufe) sind davon weni-

ger betroffen und nehmen oft noch bis zur sechsten oder siebten Lebensdekade zu.

In den letzten Jahren gab es bedeutende Fortschritte im Verständnis der zugrundeliegenden Pathophysiologie, des klinischen Verlaufs und der Prognose verschiedener Demenzerkrankungen und insbesondere der Alzheimer-Erkrankung. Im Bereich der Früh- und Differenzialdiagnostik wurden durch den Einsatz von Biomarkern wesentliche Fortschritte erzielt. Zukünftig sind neue Therapien für die Alzheimer-Erkrankung zu erwarten, die eventuell auch zum teilweisen Abbau des Stigmas der Erkrankung beitragen könnten.

Frühe Phasen der Demenz sind aufgrund diskret beginnender Symptomatik schwer vom gesunden Alterungsprozess oder von anderen Erkrankungen zu unterscheiden, die mit kognitiven Defiziten assoziiert sind.

Frühe Phasen der Erkrankung sind aufgrund diskret beginnender Symptomatik schwer vom gesunden Alterungsprozess oder von anderen Erkrankungen, die mit kognitiven Defiziten assoziiert sind, zu unterscheiden (zum Beispiel von einer Depression). Andererseits wissen wir inzwischen, dass neuropathologische Merkmale einer degenerativen Erkrankung zu genau diesem Zeitpunkt schon ausgeprägt im Gehirn betroffener Menschen vorhanden sind. Studien zur Pathophysiologie der Alzheimer-Erkrankung haben gezeigt, dass neuropathologische Merkmale wie die Ablagerung von fehlgefalteten Eiweißen im Gehirn (Amyloid- β und Tau) schon bis zu 15 Jahre vor dem Beginn der klinischen Symptomatik vorhanden sind.

Neuropathologische Merkmale der Alzheimer-Demenz sind schon bis zu 15 Jahre vor dem Beginn der klinischen Symptomatik vorhanden.

Die leichte kognitive Störung – als Vorstufe der Demenz – ist deutlich unterdiagnostiziert. Viele Betroffene stellen sich erst in Stadien der milden bis moderaten Demenz an spezialisierten Einrichtungen

vor, was die Wirksamkeit gezielter Interventionen deutlich reduziert. International hat sich das Konzept der zeitgerechten Diagnose („timely diagnosis“) durchgesetzt, das darauf abzielt, den Diagnosezeitpunkt so zu wählen, dass die bestmögliche Behandlung und Versorgung umgesetzt werden. Dies bedeutet, die Diagnose zu einem Zeitpunkt zu stellen, an dem wirksame Interventionen genutzt werden können, die den Betroffenen zugutekommen, z. B. durch Verbesserung der Symptome oder Verzögerung des Krankheitsverlaufs. Dies erlaubt auch eigenständige, informierte Entscheidungen bezüglich der eigenen Lebensplanung (z. B. „advance care planning“). Eine zeitgerechte Diagnose ist Grundlage der Behandlung und Versorgung von Menschen mit Demenz und soll den Betroffenen ermöglicht werden.

Klinisches Kontinuum der Demenz

Wenn der kognitive Abbau über den normalen Alterungsprozess hinausgeht, so kann dies ein Symptom einer demenziellen Erkrankung sein. Ein Beispiel dafür wären frühe Einbußen des episodischen Gedächtnisses, vor allem vor der sechsten Lebensdekade. Außerdem konnten Studien zeigen, dass Menschen mit Demenz oft bereits vor dem Auftreten von Gedächtnisproblemen an Einbußen der exekutiven Funktion und der visuell-

Neben dem Abbau der Kognition können Persönlichkeitsveränderungen, Müdigkeit, Unruhe und Reizbarkeit Hinweise für ein demenzielles Geschehen sein.

räumlichen Wahrnehmung leiden. Neben dem Abbau der Kognition können Persönlichkeitsveränderungen, Müdigkeit, Unruhe und Reizbarkeit Hinweise auf ein demenzielles Geschehen sein. Häufig ist die Unterscheidung zwischen einem normalen altersbedingten und einem pathologischen Abbau der Kognition schwierig und bedarf einer ausführlichen neuropsychologischen Testung.

Nicht bei allen Personen, die subjektiv einen kognitiven Abbau wahrnehmen, kann dieser neuropsychologisch objektiviert werden. Wenn dies zutrifft, spricht man von einer subjektiven kognitiven Störung („subjective cognitive decline“

[SCD]). Man versteht darunter eine selbst erlebte anhaltende Verschlechterung der kognitiven Fähigkeiten im Vergleich zu einem zuvor unbeeinträchtigten kognitiven Status, wobei eine normale Leistung bei kognitiven Tests korrigiert durch Alter, Geschlecht und Bildung vorliegt. Dieser Zustand ist vor allem in der älteren Population sehr weit verbreitet. Bei dem Großteil der Betroffenen normalisiert er sich über die Zeit wieder oder der selbst empfundene kognitive Abbau bleibt stabil.

Eine subjektive kognitive Störung ist eine selbst erlebte anhaltende Verschlechterung der kognitiven Fähigkeiten im Vergleich zu einem zuvor unbeeinträchtigten kognitiven Status, wobei eine normale Leistung bei kognitiven Tests korrigiert durch Alter, Geschlecht und Bildung vorliegt.

Es gibt allerdings auch Personen, bei denen der kognitive Abbau fortschreitet und letztlich auch objektiv messbar wird. Ein erhöhtes Risiko dafür haben vor allem Personen, die die Kriterien eines „SCD-plus“ erfüllen:

- subjektiv empfundene Verschlechterung des Gedächtnisses (unabhängig von Symptomen in anderen kognitiven Domänen)
- Beginn des SCD innerhalb der letzten fünf Jahre
- Beginn des SCD nach dem 60. Lebensjahr
- Besorgnis bezüglich der kognitiven Verschlechterung und Bestätigung des kognitiven Abbaus durch Außenstehende

Die milde kognitive Störung (MCI) ist eine erworbene, subjektive und von Bezugspersonen beobachtete Abnahme kognitiver Funktionen, die nicht schwerwiegend genug ist, um als Demenz bezeichnet zu werden.

Leichte kognitive Störung bedeutsam

Sobald bei Personen ein objektiv messbarer Abfall der Kognition vorliegt, der aber nicht die Selbstständigkeit im Alltag beeinflusst, spricht man von einem „mild cogni-

tive impairment“ (MCI). Das MCI ist eine erworbene, subjektive und von Bezugspersonen beobachtete Abnahme kognitiver Funktionen, die nicht schwerwiegend genug ist, um als Demenz bezeichnet zu werden.

Grundsätzlich definiert es sich durch das Vorliegen objektiver kognitiver Beeinträchtigungen, die eine Verschlechterung im Vergleich zu einem unbeeinträchtigten Ausgangszustand darstellen, jedoch nicht so stark ausgeprägt sind, dass sie die selbstständige Lebensführung beeinträchtigen. Eine Beeinträchtigung bei komplexen Alltagsfunktionen ist mit der Diagnose von MCI vereinbar.

Als ein bedeutendes Früh- oder Risikosyndrom für Demenzerkrankungen (Prädemenz) wird das MCI zunehmend in der klinischen Praxis diagnostiziert.

Es ist eine heterogene Entität, die auf eine Vielzahl von Erkrankungen zurückzuführen sein kann. Es kann Vorstadium einer Demenz oder Symptom einer depressiven Störung oder anderer reversibler psychiatrischer, neurologischer oder internistischer Erkrankungen sein. In Österreich leiden Hochrechnungen zufolge ca. 300 000 Personen an einem MCI. Man unterscheidet dabei zwischen MCI mit Beeinträchtigung des Gedächtnisses („amnesic MCI“ [aMCI]) und ohne Beeinträchtigung des Gedächtnisses („non-amnesic MCI“ [naMCI]). Vor allem Personen, die an einem aMCI leiden, haben ein erhöhtes Risiko für eine Progression zur Demenz.

Personen über 65 Jahre mit einem MCI haben ein Risiko von 15%, innerhalb von zwei Jahren an einer Demenz zu erkranken.

In der klinischen Praxis stellen Menschen mit subjektiver kognitiver Beeinträchtigung eine Risikopopulation dar. Personen über 65 Jahre mit einem MCI haben ein Risiko von 15%, innerhalb von zwei Jahren an einer Demenz zu erkranken. Bei Personen mit zusätzlich positiven Alzheimer-spezifischen Biomarkern steigt das Risiko auf 90% in fünf Jahren an. Allerdings können Personen mit einem MCI auch eine Reversion zur normalen Kognition haben, wenn sie zum Beispiel an einem MCI auf Basis einer Depression leiden. Dies geschieht Studien zufolge im Schnitt bei 14–38%.

Es wurden bereits einige Medikamenten (einschließlich zugelassener Antidepressiva) auf ihre Fähigkeit getestet, eine Progression zur Demenz aufzuhalten, bis dato allerdings ohne Erfolg. Nichtpharmakologische Interventionen, wie beispielsweise vermehrte sportliche Aktivität, zeigen in Studien teilweise vielversprechende Ergebnisse. Auch durch Modifikation von Risikofaktoren, durch mediterrane Kost und psychosoziale Maßnahmen kann der MCI-Verlauf günstig beeinflusst werden. Im Falle einer sekundären Ursache kann durch Behandlung der Grundkrankheit häufig Besserung erzielt werden.

Das Syndrom ist durch unterschiedliche Verläufe gekennzeichnet. Die Diagnose der Alzheimer-Krankheit kann bei typischer Symptomausprägung und eindeutigen Biomarker-Hinweisen für das Vorliegen einer Alzheimer-Pathologie auch im Stadium der MCI gestellt werden. Die Alzheimer-Krankheit entwickelt sich sehr langsam, wobei Betroffene regelmäßig das Stadium des MCI durchlaufen. Der Übergang zwischen MCI und Demenz ist fließend und bemisst sich am Ausmaß von Defiziten in Alltagskompetenzen.

Nach Definition kann MCI mit geringen Alltagsbeeinträchtigungen verbunden sein, ist jedoch im Wesentlichen durch die erhalten gebliebene Selbstständigkeit charakterisiert. Die Unterscheidung von einer Demenz hängt somit auch von den individuellen Fähigkeiten, Gewohnheiten und Lebensumständen der Betroffenen, den Angaben der Angehörigen und der Einschätzung der diagnostizierenden Person ab.

Aktuelle Therapieentwicklungen zur Alzheimer-Krankheit umfassen das Stadium der leichten kognitiven Störung und der leichten Demenz als Gruppierung, die als frühe Alzheimer-Krankheit („early Alzheimer’s disease“) bezeichnet wird. Auch aus diesem Grund erhalten die frühen Stadien der Alzheimer-Erkrankung in den letzten Jahren besondere Aufmerksamkeit.

Kognitives Screening – sinnvoll in der Früherkennung

Es gibt eine klare Empfehlung, im nicht-spezialisierten, beispielsweise hausärztlichen Setting einen kognitiven Kurztest (z.B. Mini-Mental-Status-Test [MMST], Montreal-Cognitive-Assessment-Test [MOCA])

zur Objektivierung einer kognitiven Störung durchzuführen, wenn kognitive Beschwerden selbst berichtet oder auf aktive Nachfrage erhoben werden oder wenn im Gespräch andere Hinweise auf eine Demenz vorliegen.

Personen, die von kognitiven Störungen berichten oder bei denen solche Störungen beobachtet werden und die einer kognitiven Kurztestung zustimmen, können von der Diagnose einer Demenz oder kognitiven Störung profitieren. Bei diesen Personen besteht nur ein geringes Risiko für psychische Belastung durch die Testung und die mögliche Diagnose einer kognitiven Störung. Dieses Risiko kann durch angemessenes klinisches Management weiter minimiert werden. Bei Personen, die einer Testung zustimmen, besteht mit großer Wahrscheinlichkeit der Wunsch, eine mögliche kognitive Störung feststellen zu lassen. Kognitive Kurztests sind weit verbreitet und können kostengünstig durchgeführt werden.

Große Studien zeigten, dass verschiedene Kurztests und insbesondere der MMST eine Sensitivität von 81% und eine Spezifität von 89% bei der Erkennung von kognitiven Störungen oder Demenz aufweisen. Auch zwischen verschiedenen Settings (hausärztliche Praxis, Krankenhaus, Ambulanz) gab es keine signifikanten Unterschiede. Im deutschen Sprachraum kommen auch häufig andere Test-

Große Studien zeigen, dass verschiedene Kurztests, insbesondere der MMST, eine Sensitivität von 81% und eine Spezifität von 89% haben. In frühen Krankheitsstadien zeigen Kurztests wie der MOCA eine höhere Sensitivität als der MMST.

verfahren zur Anwendung, wie zum Beispiel der Uhrentest (Shulman oder Sunderland), wobei der Uhrentest eine geringere Sensitivität bzw. Spezifität aufweist als der MMST.

Im Fall einer nur leichten kognitiven Störung kann die Sensitivität eines Kurztests für die Diagnose einer Demenz nicht ausreichend sein. Die Person könnte dabei eine unbeeinträchtigte Leistung zeigen, obwohl eine leichte, objektivierbare Beeinträchtigung vorliegt. In diesem Fall ist es

erforderlich, einen Test mit einer höheren Sensitivität für eine leichte kognitive Beeinträchtigung einzusetzen. Bei einer leichten kognitiven Störung kann anstelle des MMST der MOCA verwendet werden, der für frühe Erkrankungsstadien eine höhere Sensitivität bietet. Es gibt zahlreiche weitere Tests, die bei Verdacht auf eine leichte kognitive Beeinträchtigung eingesetzt werden können, etwa im Rahmen einer Alzheimer-Krankheit.

Der Selbstbericht über kognitive Beeinträchtigungen wird von vielen Faktoren beeinflusst, was sowohl zu einer Überschätzung als auch zu einer Unterschätzung der Defizite führen kann. Gründe für eine Unterschätzung können Scham, Selbststigmatisierung oder Verharmlosung sein oder die Unfähigkeit, die eigenen Beeinträchtigungen wahrzunehmen (Anosognosie). Deshalb kann es zusätzlich zu einem kognitiven Test hilfreich sein, eine Fremdanamnese durchzuführen. Diese ermöglicht eine Einschätzung des Ausmaßes der kognitiven Beeinträchtigungen sowie der Alltagsfunktionen und von deren Entwicklung, was für die Diagnose von Demenz entscheidend ist.

Das anlasslose Screening von beschwerdefreien Menschen mittels kognitiver Untersuchung wird allgemein nicht empfohlen.

Das anlasslose Screening von beschwerdefreien Menschen mittels kognitiver Untersuchung mit dem Ziel, eine kognitive Störung oder eine Demenz aufzudecken, wird allgemein nicht empfohlen.

Alzheimer-Demenz und Biomarker

Der Begriff Demenz beschreibt eine objektiv messbare kognitive Beeinträchtigung, die sich limitierend auf die Selbstständigkeit im Alltag der Betroffenen auswirkt. Die häufigste Form der Demenz

Zur besseren Charakterisierung der zugrundeliegenden Pathologie einer Demenz wird die Messung verschiedener Biomarker durchgeführt (Positronen-Emissions-Tomografie [PET] und Liquor-Untersuchungen).

AT(N)-Profil	Pathologie	
A-T-(N)-	keine Alzheimer-Pathologie	
A+T-(N)-	Alzheimer-Pathologie	Kontinuum der Alzheimer-Erkrankung
A+T+(N)-	Alzheimer-Erkrankung	
A+T+(N)+	Alzheimer-Erkrankung	
A+T-(N)+	Alzheimer-Pathologie mit konkomitanter Nicht-Alzheimer-Pathologie	
A-T+(N)-	keine Alzheimer-Pathologie, aber andere Pathologie	
A-T-(N)+	keine Alzheimer-Pathologie, aber andere Pathologie	
A-T+(N)+	keine Alzheimer-Pathologie, aber andere Pathologie	

Tab. 1: ATN-Framework und entsprechende zugrundeliegende Pathologie. Modifiziert nach Jack CR Jr. et al.: NIA-AA Research Framework: toward a biological definition of Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement* 2018; 14(4): 535-62

ist die Alzheimer-Erkrankung, gefolgt von der vaskulären Demenz, der Lewy-Body-Demenz und der frontotemporalen Demenz. Mischformen der verschiedenen Demenzformen sind häufig.

Die Demenzformen unterscheiden sich durch die zugrundeliegende Pathologie, die betroffenen Hirnregionen, die klinische Symptomatik, das Erkrankungsalter und die Erkrankungsdauer. Die Diagnostik umfasst eine gründliche Anamnese (inklusive Außenanamnese, wenn möglich), eine neuropsychologische Testung und eine Magnetresonanztomografie (MRT) des Schädels. Weiters wird zur besseren Charakterisierung der zugrundeliegenden Pathologie die Messung verschiedener Biomarker durchgeführt (Positronen-Emissions-Tomografie [PET] und Liquor-Untersuchungen).

Das ATN-Framework beschreibt die zeitliche Abfolge pathologischer Prozesse, die der Alzheimer-Demenz zugrunde liegen: A für die Ablagerung von Amyloid-β in Form von unlöslichen Plaques, T für die Akkumulation von hyperphosphoryliertem Tau in neurofibrillären Tangles, N für Neurodegeneration.

In den Jahren und Jahrzehnten nach der Erstbeschreibung der Alzheimer-Erkrankung wurden extrazelluläre Ablagerungen von Amyloid-Plaques, intrazelluläre Anreicherungen von neurofibrillären

Tangles (NFT) und das Absterben von Nervenzellen als pathologische Merkmale der Alzheimer-Erkrankung definiert. Diese Veränderungen konnten allerdings nur post mortem festgestellt werden, weshalb Aussagen über den zeitlichen Ablauf der Pathogenese nur bedingt getroffen werden konnten.

Durch stetige Weiterentwicklungen in der Wissenschaft wurden im Laufe der Jahre verschiedene krankheitsspezifische Biomarker entdeckt, die bereits prä-mortem gemessen werden können. Biomarker spielen eine entscheidende Rolle bei der Identifizierung der zugrundeliegenden Proteinopathie und tragen somit wesentlich zur Verbesserung des diagnostischen Prozesses bei, insbesondere in den frühen Krankheitsstadien. Darüber hinaus sind sie von zentraler Bedeutung für die Entwicklung und Evaluierung krankheitsmodifizierender Therapien. Durch die wachsende Relevanz der Diagnostik über Biomarker entstand ein gutes Jahrhundert nach der Erstbeschreibung der Erkrankung das sogenannte ATN-Framework, das die zeitliche Abfolge pathologischer Prozesse beschreibt, die der DAT zugrunde liegen.

Das „A“ steht dabei für die Ablagerung von Amyloid-β (Aβ) in Form von unlöslichen Plaques. Dieses 37 bis 49 Aminosäuren lange Polypeptid entsteht durch die Spaltung des synaptischen Membranproteins „amyloid precursor protein“ (APP). Vor allem die 42-Aminosäuren-Variante des Peptids (Aβ42) hat die Tendenz, sich in Form von Oligomeren, Protofibrillen,

ATN-Framework	Biomarker
A: aggregiertes Aβ oder damit verbundener pathologischer Zustand	CSF: Aβ42 oder Aβ42/Aβ40-Ratio Bildgebung: Amyloid-PET Blut: phosphorylierte Tau-Isoformen (z. B. pTau217)*
T: aggregiertes Tau (neurofibrilläre Tangles) oder damit verbundener pathologischer Zustand	CSF: phosphorylierte Tau-Isoform (pTau181) Bildgebung: Tau-PET
N: Neurodegeneration oder neuronale Schädigung	Bildgebung: MRT, FDG-PET CSF: Gesamt-Tau
* derzeit nur für wissenschaftlichen Gebrauch zugelassen	

Tab. 2: ATN-Framework und entsprechende Biomarker. Modifiziert nach Jack CR Jr. et al.: NIA-AA Research Framework: toward a biological definition of Alzheimer’s disease. *Alzheimers Dement* 2018; 14(4): 535-62

Fibrillen und schließlich Plaques im Hirngewebe abzulagern.

Zu einer zerebralen Ablagerung von Aβ kommt es bereits 15 bis 20 Jahre vor den ersten kognitiven Beschwerden. Das Vorhandensein von Amyloid-Plaques definiert unabhängig von anderen Biomarkern und dem Vorhandensein klinischer Zeichen die Alzheimer-Pathologie (Tab. 1).

Die Einführung spezifischer PET-Liganden hat die In-vivo-Darstellung extrazellulärer Amyloid-Plaques ermöglicht.

Post-mortem-Analysen haben eine hohe Korrelation der zerebralen Amyloid-Ablagerungen mit dem Amyloid-PET gezeigt, wobei die Spezifität mit zunehmendem Alter abnimmt. Es gibt drei von der U. S. Food and Drug Administration (FDA) und der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) zugelassene Tracer: Florbetaben, Flutemetamol und Florbetapir.

Es gibt drei von der FDA und EMA zugelassene Amyloid-PET-Tracer: Florbetaben, Flutemetamol und Florbetapir.

Alternativ kann der Amyloid-Nachweis anhand der quantitativen Messung von Aβ im Liquor erfolgen, wobei ein Abfall der Aβ42-Konzentration eines der ersten Merkmale der Alzheimer-Pathologie darstellt. Aufgrund interindividueller Schwankungen in Produktion, Sekretion und Clearance von Aβ sowie präanalytischer Faktoren ist die Messung der

Aβ42/40-Ratio der Einzelproteinmessung von Aβ42 überlegen und zeigt auch eine höhere Konkordanz mit dem Amyloid-PET.

Geeignete Biomarker zur Feststellung einer zerebralen Amyloidose sind das Amyloid-PET und bestimmte Liquor-Parameter (z. B. die Aβ42/40-Ratio).

Zwischen beiden Untersuchungsmodalitäten (PET und Liquor) besteht eine hohe Übereinstimmung, sodass beide Verfahren – je nach Verfügbarkeit und Ressourcen – mit vergleichbarer diagnostischer Aussagekraft in der klinischen Praxis eingesetzt werden können.

Rezente Studien zeigen außerdem vielversprechende Ergebnisse von Biomarker-Messungen im Blut, die gut mit der Amyloid-Pathologie korrelieren. Diese sind klinisch derzeit noch nicht zugelassen (Tab. 2).

Im Verlauf kommt es durch eine Hyperphosphorylierung des Tau-Proteins zu einer zusätzlichen Ablagerung dieses Proteins in Form von neurofibrillären Tangles.

Erst zu einem späteren Zeitpunkt kommt es durch eine Hyperphosphorylie-

rung des Tau-Proteins zu einer zusätzlichen Ablagerung dieses Proteins in Form von neurofibrillären Tangles (entspricht dem „T“ im ATN-Framework).

Die Biomarker der Tau-Pathologie lassen sich nach neuesten Erkenntnissen in zwei Kategorien unterteilen:

- Die Kategorie T1 umfasst die quantitative Messung phosphorylierter Tau(pTau)-Isoformen im Liquor (und zukünftig auch im Blut), die eine stärkere Assoziation mit der Amyloid-Pathologie als mit der aggregierten Tau-Pathologie zeigen und früh im Krankheitsprozess ansteigen. Als bereits etablierter Marker der Alzheimer-Pathologie kann zurzeit pTau181 im Liquor gemessen werden. Als spezifischerer Marker wird pTau217 diskutiert, der in Studien eine höhere diagnostische Genauigkeit für die Vorhersage des zerebralen Amyloid-Status sowie den Unterschied zu anderen Demenzformen gezeigt hat.
- Die Kategorie T2 bezeichnet Biomarker der Amyloid-getriggerten Ablagerung von hyperphosphoryliertem Tau in NFT, die erst später in der neuropathologischen Kaskade auftritt und sich dann im Krankheitsverlauf kontinuierlich ausbreitet. Dieser Prozess kann mittels Tau-PET und in Zukunft möglicherweise auch mit anderen fluiden Biomarkern gemessen werden. Diese Marker korrelieren stärker mit den klinischen Symptomen und könnten zukünftig genutzt werden, um die biologische Krankheitslast zu beurteilen. Derzeit ist in Österreich kein Tau-PET verfügbar.

Die Tau-Pathologie kann derzeit anhand entsprechender Liquor-Werte (pTau181) und zukünftig möglicherweise mittels Tau-PET gemessen werden.

Biomarker der Neurodegeneration

Als letzter Schritt im ATN-Framework folgt die Neurodegeneration („N“). Dieser Prozess kann aktuell auf drei Arten dargestellt werden: Hypometabolismus in der FDG-PET, Atrophie in der MRT und eine erhöhte Konzentration von Gesamt-Tau (t-tau) im Liquor. Zusätzlich wird in einigen spezialisierten Zentren die Mes-

sung von Neurofilament-Leichtketten (NfL) in Blut und Liquor angeboten. NfL stellen einen zuverlässigen, aber unspezifischen Marker für axonalen Schaden dar, der bei einer Vielzahl von neurologischen Erkrankungen erhöht ist und auch bei der Alzheimer-Erkrankung mit Kognition, Hirnatrophie und Krankheitsprogression korreliert.

Zukunft: blutbasierte Biomarker?

Die breite Routineanwendung der derzeit verfügbaren Biomarker (PET und Liquor) ist aktuell aufgrund der hohen Kosten, begrenzten Ressourcen und der Invasivität beschränkt.

Daher liegt die Hoffnung auf der Implementierung von flächendeckenden und kostengünstigen blutbasierten Biomarkern. Als vielversprechendste Marker gelten hierbei die pTau-Isoformen, insbesondere pTau217, die in zahlreichen Studien

robuste und gut reproduzierbare Ergebnisse gezeigt haben. Da bereits in den frühesten Krankheitsstadien (präklinisch und prodromal) ein Anstieg der pTau-Konzentration im Blut von Amyloid-positiven Personen nachgewiesen werden konnte, könnte diese in der Zukunft als Screening- bzw. Früherkennungsmarker eingesetzt werden.

2.1 Diagnose und Differenzialdiagnose

Die Klassifikation nach ICD-10 und die Entwurfsfassung der ICD-11 beschreiben demenzielle Erkrankungen als meist chronische und fortschreitende Krankheiten des Gehirns, die erworben werden oder sekundär auftreten können. Typisch sind eine deutliche kognitive Störung mehrerer kognitiver Domänen, Veränderungen von

Verhalten und Emotionen sowie eine progrediente Beeinträchtigung von Alltagsfunktionen. Der Beginn bei neurodegenerativen demenziellen Syndromen ist meist schleichend, verbunden mit einem langsamen Fortschreiten.

Im DSM-V wurde die Bezeichnung „Demenz“ durch jene der „major neurocognitive disorder“ (NCD) ersetzt. In ICD-10 wie auch ICD-11 wird der Begriff Demenz weiterhin verwendet.

Im DSM-V wurde die Bezeichnung „Demenz“ durch jene der „major neurocognitive disorder“ (NCD) ersetzt. In ICD-10 wie auch ICD-11 wird der Begriff Demenz weiterhin verwendet. In ICD-11 und DSM-V sind Kriterien der milden neurokognitiven

Bei Verdacht auf eine neurokognitive Störung soll eine Abklärung auf der nächsten Stufe basierend auf den erhobenen Vorbefunden erfolgen			
Stufe	Struktur	Obligatorische Untersuchungen/Maßnahmen	Optionale Untersuchungen/Maßnahmen
Stufe 1	ambulante Beratungsstellen	Beratung, Information → bei V. a. neurokognitive Störung Empfehlung einer weiteren Abklärung	Kurzscreening über z. B. ADAM, IQCODE
Stufe 2	Allgemeinmediziner:innen	<ul style="list-style-type: none"> Eigen- und Außenanamnese somatische Basisdiagnostik – Labor: Blutbild, Elektrolyte (Na, K, Ca), GOT, Gamma-GT, Kreatinin, Harnstoff, CRP, TSH, Vitamin B12, eGFR, Folsäure → bei V. a. neurokognitive Störung Zuweisung zur weiteren Abklärung	<ul style="list-style-type: none"> kognitives Kurzscreening (MMST, MOCA) Erhebung ADL (FAQ), Depression (GDS 15) EKG Zuweisung zur zerebralen Bildgebung Labor: Lues-Serologie, HIV-Serologie, Phosphat, HBA_{1c}, Homocystein, fT3, fT4, SD-Antikörper, Cortisol, Parathormon, Coeruloplasmin, Vitamin B6, Borrelien-Serologie, Pb, Hg, Cu, Lipide
Stufe 3	Fachärzt:innen (Neurologie/ Psychiatrie)	<ul style="list-style-type: none"> ausführliche neurologische und psychiatrische Anamnese und Untersuchung ausführliche Neuropsychodiagnostik (z. B. CERAD+, ADAS-Cog) zerebrale Bildgebung (cMRT einschließlich Fazekas-Skala, MTA-Score, CGA, Beurteilung von Microbleeds) → Beginn einer demenzspezifischen Therapie	<ul style="list-style-type: none"> ApoE-Genotypisierung EEG Karotissonografie
Stufe 4	neurologische/ psychiatrische Fachambulanz	<ul style="list-style-type: none"> detaillierte Erhebung von ADL (z. B. B-ADL, CDR) strukturierte Erhebung von Verhaltenssymptomen (NPI) weiterführende Biomarkerdiagnostik: Liquor: Amyloid β 42, Phospho-Tau 181, Gesamt-Tau, Aβ42/40-Ratio ODER: Amyloid-PET (Tau-PET) → Beginn einer demenzspezifischen Therapie	<ul style="list-style-type: none"> vertiefende Neuropsychodiagnostik (z. B. NAB, FAB) 18F-FDG-PET DatSCAN MIBG-Szintigrafie

Tab. 3: Patient:innenpfad („patient pathway“) der Abklärung von neurokognitiven Störungen und Demenz

Störung beschrieben, die weitestgehend dem „mild cognitive impairment“ entsprechen. Neben der Demenz bei der Alzheimer-Krankheit unterscheidet die derzeit gültige ICD-10 noch verschiedene Formen der vaskulären Demenz (F01), die Demenz bei andernorts klassifizierten Krankheiten, z.B. Demenz bei primärem Parkinson-Syndrom, Chorea Huntington, Creutzfeldt-Jakob-Krankheit oder bei Pick-Krankheit (F02), und die nicht näher bezeichnete Demenz (F03).

In der ICD-11 gibt es bedeutende Änderungen in den Diagnosekriterien für Demenz (seit 1. 1. 2022 in Kraft getreten, die Kodierung soll nach einer Übergangszeit von mindestens fünf Jahren nur noch nach ICD-11 erfolgen). Diese Änderungen spiegeln den Fortschritt im Verständnis neurodegenerativer Erkrankungen wider. In der ICD-11 werden demenzielle Erkrankungen den neurokognitiven Störungen

zugeordnet. Diese werden aber weiterhin in unterschiedliche Demenzformen genauer unterteilt, wie beispielsweise in die Demenz durch Alzheimer-Krankheit. Auch trägt die nun mögliche Kodierung der frontotemporalen Demenz (ICD-10, Pick-Krankheit) mit verschiedenen Subtypen (wie die Verhaltensvariante und unterschiedliche Formen, die vorwiegend die Sprachfunktion betreffen) einer immer spezifischeren Differenzialdiagnostik dieses Krankheitsbildes Rechnung.

Zu Symptomen einer demenziellen Erkrankung gehören kognitive Beeinträchtigungen (z.B. Störung des Kurzzeit- und Neugedächtnisses und Orientierungsstörungen) ebenso wie Wesens- und Verhaltensänderungen, z.B. sozialer Rückzug (vor allem bei anspruchsvolleren, komplexeren Tätigkeiten), reduzierter Antrieb, Angst und depressive Symptome (Losigkeitssymptome, gedrückte Stimmung).

Diese Symptome können in jedem Stadium der Demenzerkrankung auftreten, teils auch als Erstsymptome.

Verhaltensstörungen („behavioral and psychological symptoms in dementia“ [BPSD]) kommen bei bis zu 90% der Menschen mit Demenz im Verlauf einer demenziellen Erkrankung vor. Das Auftreten von BPSD ist mit einer deutlichen Belastung für Patient:innen mit Demenz und auch für betreuende Angehörige/Zugehörige assoziiert. Auch sind besonders psychotische und aggressive BPSD und Agitation häufige Ursache für eine psychopharmakologische Therapie mit Antipsychotika, eine schnellere Krankheitsprogression und eine frühzeitige Aufnahme in eine institutionelle Betreuung.

Diagnostische Abklärung

Bei Personen mit kognitiven Störungen sollte eine möglichst frühzeitige Demenz-

	Demenz (Alzheimer-Typ)	Depression mit NCS	Delir
Beginn	langsam, schleichend	meist langsam, allmählich	plötzlich (Stunden bis 1 Tag)
Verlauf	progredienter Verlauf	Wochen und Monate, manchmal regredient	über Tage bis Wochen fluktuierend, reversibel
Orientierungsstörung	vorhanden, langsam zunehmend	keine	von Beginn an deutlich
Bewusstsein	klar	klar	fluktuierend getrübt
Gedächtnisstörung	vorhanden, langsam zunehmend Enkodieren und Wiedererkennen reduziert (kein „Aha-Effekt“)	stärker als objektiv vorhanden, Wiedererkennen meist intakt („Aha-Effekt“), subjektiv stärker als objektiv	von Beginn an deutlich
Aufmerksamkeitsstörung	vorhanden, langsam zunehmend	mild bis mäßig	deutlich, fluktuierend
Schlaf-Wach-Rhythmus	mögliche Störung, teils Tag-Nacht-Umkehr, „Sundowning“	häufige Störung, Ein- und Durchschlafstörungen, frühes Erwachen	häufige Störung, Tag-Nacht-Umkehr
Psychose	möglich: Wahn, Halluzinationen	möglich bei schwerer Depression, teils z. B. nihilistischer Wahn	häufig, fluktuierend, optische Halluzinationen, Wahn (häufig paranoid)
Störung der Psychomotorik	möglich, im Verlauf teils Agitation oder Apathie	häufig: gehemmt oder agitiert	häufig: hyper- oder hypoaktiv
Alltagsfunktionen	langsam progredient reduziert	(leicht) reduziert, stimmungsabhängig	deutlich reduziert, fluktuierend
Krankheitseinsicht/ Wahrnehmung	deutlich reduziert, Anosognosie	gegeben, Pauschalisieren („alles ist schlecht“)	reduziert
Akzessorische Symptome		<ul style="list-style-type: none"> • Appetit verändert • zumindest 5% Gewichtsveränderung im vergangenen Monat • Libidoverlust • Suizidgedanken 	<ul style="list-style-type: none"> • somatische Symptome • hypochondrisch-paranoid

Tab. 4: Differenzialdiagnostik der Demenz vom Alzheimer-Typ, der Depression mit neurokognitiver Störung (NCS) und des Delirs

diagnostik erfolgen, um eine pharmakologische und/oder nichtpharmakologische Therapie einleiten zu können.

Erster Ansprechpartner bei Verdacht auf eine Demenz oder neurokognitive Störung sind auf dem „patient pathway“ meist auf Demenz spezialisierte Beratungsstellen und im nächsten Schritt Ärzt:innen für Allgemeinmedizin (Tab. 3).

Im Rahmen der hausärztlichen diagnostischen Erstabklärung ist die Erhebung der Eigenanamnese wie jene von fremdanamnestischen Angaben von besonderer Bedeutung. Während Betroffene ihre Defizite häufig nicht wahrnehmen (Anosognosie), verleugnen oder bagatellisieren, werden diese von Angehörigen bereits frühzeitig berichtet.

Erster Ansprechpartner bei Verdacht auf eine Demenz oder neurokognitive Störung sind auf dem „patient pathway“ meist auf Demenz spezialisierte Beratungsstellen und im nächsten Schritt Ärzt:innen für Allgemeinmedizin.

Verleugnungs- und Verdrängungsmechanismen bezüglich Symptomen durch die Betroffenen und auch durch die Angehörigen können eine frühzeitige Demenzdiagnostik verhindern oder verzögern. Bei Verdacht auf eine neurokognitive Störung ist die Durchführung eines kognitiven Kurztests sinnvoll (MMST oder MOCA). Für eine orientierende Erhebung von kognitiven Defiziten über Angehörige kann der „functional activities questionnaire“ (FAQ) verwendet werden. Bei Hinweisen auf eine depressive Symptomatik sollte zusätzlich zur klinischen Exploration eine Depressionsskala zur Anwendung kommen. Bei Personen mit klinisch fassbarer kognitiver Störung wird die geriatrische Depressionsskala (GDS) empfohlen (als Kurz- oder Langform mit 15 bzw. 30 Items vorliegend), bei Personen ohne wesentliche kognitive Störung z. B. das Beck-Depressions-Inventar.

Wenn sich basierend auf der orientierenden Ersterhebung Hinweise auf eine milde neurokognitive Störung oder demenzielle Erkrankung ergeben, sollte die Person zu einer weiterführenden Diagnostik im niedergelassenen Bereich (Fachärzt:in-

nen für Neurologie/Psychiatrie) zugewiesen werden. Im Rahmen der fachärztlichen Abklärung werden eine spezifische Eigen- und Fremdanamnese bezüglich kognitiver Defizite und Defizite in Alltagsfunktionen, die Zuweisung zu einer ausführlichen neuropsychologischen Untersuchung und strukturelles Neuroimaging empfohlen (MRT, bei Kontraindikation Computertomografie [CT]).

Als ausführliche neuropsychologische Testverfahren kommen zum Einsatz:

- CERAD-Plus
- ADAS-Cog (Alzheimer-Krankheitsbewertungsskala – kognitive Subskala)
- NAB+ („neuropsychological assessment battery“)

Bei Personen mit Verdacht auf eine neurodegenerative Erkrankung, aber unklaren oder ätiologisch nicht klar zuordenbaren Befunden wird als weitere Stufe des „patient pathway“ die Zuweisung zur psychiatrischen oder neurologischen Spezialambulanz empfohlen (Gedächtnisambulanz, „memory clinic“).

Weiters sinnvoll sind folgende Skalen:

- CGI („clinical global impression“)
- CDR („clinical dementia rating“)
- ADL („activities of daily living“)
- CIBIC-Plus („clinician’s interview-based impression of change plus caregiver input“)
- NPI (neuropsychiatrisches Inventar)



Bei Personen mit Verdacht auf eine neurodegenerative Erkrankung, aber unklaren oder ätiologisch nicht klar zuordenbaren Befunden wird als weitere Stufe des „patient pathway“ die Zuweisung zur psychiatrischen oder neurologischen Spezialambulanz empfohlen (Gedächtnisambulanz, „memory clinic“). Dort erfolgt eine weiterführende Biomarkerdiagnostik zur weiteren ätiologischen Zuordnung der neurokognitiven Störung (z. B. Liquorpunktion, Amyloid-PET, 18-FDG-PET, DatScan, Apolipoprotein-E-Genotypisierung).

Differenzialdiagnostik

Wesentlich ist auch die Differenzialdiagnostik zwischen unterschiedlichen neurodegenerativen Erkrankungen und zwischen primären und sekundären Ursachen (z. B. Delir, Depression) einer deutlichen neurokognitiven Störung.

Wichtig ist einerseits die Abgrenzung der Demenz von der neurokognitiven Störung bei Depression sowie andererseits der Demenz vom Delir.

Wichtig ist einerseits die Abgrenzung der Demenz von der neurokognitiven Störung bei Depression sowie andererseits der Demenz vom Delir (Tab. 4). Bei der Differenzialdiagnose zwischen Demenz und Delir ist zu bedenken, dass das Risiko, ein Delir zu entwickeln, mit zunehmendem Alter ansteigt, ähnlich jenem der Demenz.

Eine vorbestehende Demenz erhöht das Risiko für ein Delir – vice versa zeigen Personen nach einem Delir ein erhöhtes Demenzrisiko. Letzterer Zusammenhang kann auch dadurch mitbedingt sein, dass ein Delir eine schwerwiegende hirnorganische Funktionsstörung darstellt und somit, wie auch z. B. ein erlittenes Schädel-Hirn-Trauma, eine relevante neuropathologische Schädigung bedingt oder eine bereits bestehende verstärken kann. Obwohl das Delir als reversibel gilt, zeigen Patient:innen mit Demenz häufig einen protrahierten Verlauf und eine schnellere Demenzprogression. Bei erstmaligen klinisch fassbaren kognitiven Defiziten nach einem Delir sollte mit einer Demenzdiagnostik drei bis sechs Monate gewartet werden, um ein protrahiertes Delir sicher von einem demenziellen Syndrom differenzieren zu können.

Bei rasch auftretenden kognitiven oder Verhaltenssymptomen (innerhalb von Stunden oder Tagen) bei Patient:innen mit Demenz sollte immer ein Delir in Betracht gezogen und nach einer körperlichen Ursache gesucht werden.

Bei Patient:innen mit Demenz besteht die Gefahr, Symptome eines Delirs wie rasch eintretende Desorientierung, kognitive Verlangsamung oder Aggression/Agitation mit einem „Krankheitsschub“ der Demenz zu verwechseln. Bei rasch auftretenden kognitiven oder Verhaltenssymptomen (innerhalb von Stunden oder Tagen) bei Patient:innen mit Demenz sollte immer ein Delir in Betracht gezogen und nach einer körperlichen Ursache gesucht werden (z. B. Infektion, Exsikkose, Schmerzen).

Delirante Zustände werden bei älteren Patient:innen häufig übersehen, da die imponierende Verwirrtheit als Dauerzustand angenommen wird. Somit ist neben der Differenzialdiagnose das Erkennen einer somatischen Komorbidität von Demenz und Delir von klinischer Bedeutung. Auch ist eine neurokognitive Störung im Rahmen einer depressiven Störung eine wichtige Differenzialdiagnose einer Demenz. Ein wichtiger Schritt in der Differenzialdiagnostik demenzieller Syndrome ist die ätiologische Zuordnung basierend auf bildgebenden und biologischen Biomarkern. Bis

Bis zu 80 % aller Demenzerkrankungen sind nach derzeitigem Wissensstand neurodegenerativer Ätiologie (Tauopathien, Synukleinoopathien), wobei bis zu 70 % der Demenzfälle bei Alzheimer-Erkrankungen der gemischt vaskulären DAT und zerebralen Amyloidangiopathie zuzuordnen sind.

zu 80 % aller Demenzerkrankungen sind nach derzeitigem Wissensstand neurodegenerativer Ätiologie (Tauopathien, Synukleinoopathien), wobei bis zu 70 % der Demenzfälle bei Alzheimer-Erkrankungen der gemischt vaskulären DAT und zerebralen Amyloidangiopathie zuzuordnen sind.

Die übrigen neurodegenerativen Demenzen sind die Demenz bei Parkinson-Krankheit, Demenz mit Lewy-Körpern oder verschiedene frontotemporale Demenzformen.

Bei den sekundären Demenzformen haben die unterschiedlichen vaskulären Demenzen den größten Anteil. Basierend auf den neurodegenerativen Markern kann man hauptsächlich zwischen Demenzerkrankungen mit Amyloid-Pathologie, Tauopathien, Synukleinoopathien und selten mit dem TDP-43-Protein unterscheiden.

Die Ergebnisse von neuropathologischen Studien haben gezeigt, dass es eine große Überschneidung von unterschiedlichen neurodegenerativen Markern zwischen den neurodegenerativen Demenzformen gibt.

3 Risikofaktoren und Prävention von Demenzerkrankungen

Die Entwicklung von Demenzerkrankungen wird durch ein komplexes Zusammenspiel genetischer, biologischer und umweltbedingter Faktoren beeinflusst. Eine frühzeitige Identifikation relevanter Risikofaktoren sowie die Implementierung evidenzbasierter Präventionsstrategien bieten das Potenzial, den Krankheitsbeginn substanziell zu verzögern oder die Manifestation bestimmter Demenzformen im Idealfall sogar zu verhindern.

Nichtmodifizierbare Risikofaktoren

Der größte Risikofaktor für den kognitiven Abbau und das Entstehen von De-

menzen ist das Alter. Epidemiologische Studien haben einen exponentiellen Anstieg von Demenzerkrankungen ab dem 65. Lebensjahr gezeigt, mit einer Zunahme der Prävalenz von 1–3 % in der Altersgruppe 65–69 Jahre auf 20–35 % im Alter von 85–89 Jahren. Ein weiterer nichtmodifizierbarer Risikofaktor ist das Geschlecht: Frauen sind sowohl insgesamt als auch in

Der größte, nichtmodifizierbare Risikofaktor für Demenzerkrankungen ist das Alter.

allen Altersgruppen häufiger von Demenzerkrankungen betroffen. Dies wird zum einen auf die höhere Lebenserwartung von Frauen zurückgeführt, aber zum anderen auch auf biologische und soziokulturelle Faktoren. Ein Polymorphismus im Apolipoprotein-E(ApoE)-Gen stellt den stärksten monogenen Risikofaktor der sporadischen Alzheimer-Erkrankung dar. Personen mit einem ApoE4-Allel (heterozygot) haben ein dreifach erhöhtes Risiko zu erkranken, während Personen mit zwei ApoE4-Allelen (homozygot) ein bis zu 15-fach erhöhtes Risiko aufweisen.

Ein Polymorphismus im Apolipoprotein-E-Gen ist der stärkste genetische Risikofaktor für die sporadische Alzheimer-Erkrankung.

Darüber hinaus ist bekannt, dass die drei Gene Amyloid-Precursor-Protein (APP), Presenilin-1 (PSEN1) und Presenilin-2 (PSEN2) seltene hochpenetrante, autosomal-dominant vererbte Varianten haben, die zu einer früh einsetzenden Alzheimer-Erkrankung führen. Diese Genvarianten sind jedoch sehr selten und treten hauptsächlich bei der familiären Form der Alzheimer-Erkrankung auf, die typischerweise vor dem 65. Lebensjahr beginnt („early-onset AD“ [EOAD]). Weniger als 1 % aller Alzheimer-Fälle sind durch diese Genvarianten bedingt, die große Mehrheit der Erkrankungen tritt sporadisch auf.

Auch die Ethnizität beeinflusst das Demenzrisiko durch eine komplexe Interaktion genetischer, sozialer und umweltbedingter Faktoren. Genetische Unterschiede, wie die Häufigkeit und der Einfluss des ApoE4-

Allels, variieren zwischen ethnischen Gruppen, ebenso wie die Prävalenz vaskulärer und metabolischer Risikofaktoren.

Sozioökonomische Bedingungen, Bildung und der Zugang zur Gesundheitsversorgung wirken zusätzlich auf das Risiko ein. Diese Erkenntnisse unterstreichen die Notwendigkeit individualisierter Präventionsstrategien, die die spezifischen Bedürfnisse und Risiken für unterschiedliche Bevölkerungsgruppen berücksichtigen.

Modifizierbare Risikofaktoren

Etwa 45 % aller Demenzfälle sind auf potenziell modifizierbare Risikofaktoren zurückzuführen. Livingston et al. veröffentlichten 2017 eine Metaanalyse im Rahmen der „Lancet Commission on dementia prevention, intervention, and care“, die neun modifizierbare Risikofaktoren umfasste. Diese Liste wurde 2020 um drei und 2024 um zwei Faktoren erweitert (Abb. 1).

Etwa 45 % aller Demenzfälle sind auf potenziell modifizierbare Risikofaktoren zurückzuführen.

Die 14 derzeit bekannten Risikofaktoren sind: geringe Bildung, Hör- und Sehbeeinträchtigungen, hohes LDL-Cholesterin, Depression, traumatische Hirnverletzungen, Bewegungsmangel, Diabetes, Rauchen, Hypertonie, Adipositas, übermäßiger Alkoholkonsum, soziale Isolation und Luftverschmutzung. Die Relevanz der einzelnen Risikofaktoren variiert je nach Lebensabschnitt.

Kardiovaskuläre Risikofaktoren wie Diabetes, Hypertonie und Rauchen, aber auch Depression, Hörbeeinträchtigungen und übermäßiger Alkoholkonsum sind im mittleren Lebensalter (45–65 Jahre) von Bedeutung. Im frühen Lebensalter (<45 Jahre) spielt vor allem die Bildung eine Rolle, wobei neue Daten zeigen, dass kognitive Aktivität im mittleren Lebensalter auch bei Personen mit geringer Ausbildungsdauer eine positive Auswirkung auf das Demenzrisiko hat. Im späteren Lebensalter (>65 Jahre) sind Sehbeeinträchtigungen, soziale Isolation und Luftverschmutzung mit einem höheren Demenzrisiko assoziiert.

Weitere Faktoren, für die ein Zusammenhang mit einem erhöhten Demenzrisiko

diskutiert wird, sind Schlafstörungen, ungesunde Ernährung, Infektionen und psychische Erkrankungen.

Prävention von Demenzen

Die Implementierung effektiver Präventionsstrategien hat nicht nur individuelle, sondern auch weitreichende gesellschaftliche Auswirkungen. Angesichts der alternen Weltbevölkerung könnten Präventionsmaßnahmen eine zentrale Rolle spielen, um die steigenden Gesundheitskosten zu reduzieren, die Lebensqualität der Betroffenen zu verbessern und Pflege- und Betreuungsstrukturen zu entlasten. Durch die Förderung eines gesunden Lebensstils, die Kontrolle von Risikofaktoren und die Stärkung der kognitiven Resilienz kann das Risiko einer Demenzerkrankung erheblich reduziert werden.

Zukünftige Forschung sollte darauf abzielen, präventive Ansätze weiter zu verbessern und deren Wirksamkeit in unterschiedlichen Bevölkerungsgruppen zu evaluieren. Interventionsstudien wie die FINGER-Studie (Finnish Geriatric Intervention Study to Prevent Cognitive Impairment and Disability) haben gezeigt, dass ein multidimensionaler Ansatz, der Bewegung, Ernährung, kognitive Förderung und Kontrolle von Risikofaktoren kombiniert, die kognitive Funktion bei älteren Menschen verbessern kann.

Aktuelle Forschungsergebnisse belegen, dass die Reduzierung des Demenzrisikos die Zahl gesunder Lebensjahre steigert und somit auch die Erkrankungsdauer bei Personen, die an einer Demenz erkranken, verkürzt. Darüber hinaus können Gesundheitsinterventionen bei Personen mit Demenzerkrankungen neben einer Verbesserung der Lebensqualität zu einer Stärkung der körperlichen Gesundheit sowie einer Reduktion von Krankenhausaufenthalten führen.

Präventionsstrategien sollten daher darauf abzielen, Risikofaktoren so früh wie möglich zu minimieren und diese, idealerweise über die gesamte Lebensspanne hinweg, auf einem niedrigen Niveau zu halten. Während ein frühzeitiges Eingreifen besonders vorteilhaft ist, zeigen Studien, dass auch spätere Maßnahmen positive Effekte haben können.

Basierend auf dem Modell von Livingston et al. werden folgende spezifische Maßnahmen zur Verringerung des Demenzrisikos empfohlen:

- Sicherstellung eines ausreichenden Zugangs zu Bildung sowie Förderung kognitiv anregender Aktivitäten im mittleren Lebensalter
- Verwendung von Hörgeräten bei Hörverlust und Reduktion schädlicher Lärmbelastung
- frühe Erkennung und effektive Behandlung von Depressionen
- Nutzung von Helmen und Kopfschutz beim Fahrradfahren und bei Kontaktsportarten
- regelmäßige körperliche Aktivität
- Verringerung des Tabakkonsums und Zugang zu Programmen zur Rauchentwöhnung
- Prävention und Behandlung von Hypertonie (systolischer Blutdruckzielwert <130 mmHg ab 40 Jahren)
- Behandlung von hohem LDL-Cholesterin ab dem mittleren Lebensalter
- Aufrechterhaltung eines gesunden Körpergewichts und frühzeitige Behandlung von Übergewicht
- Reduktion von übermäßigem Alkoholkonsum
- Verbesserung des sozialen Engagements und der sozialen Kontakte
- Vorsorge und Behandlung von Sehbeeinträchtigungen
- Verringerung der Exposition gegenüber Luftverschmutzung

4 Symptomatik

Demenzerkrankungen zeichnen sich durch einen stadienhaften Verlauf mit charakteristischen kognitiven Defiziten und weiteren Symptomen aus (Abb. 2).

Behandelnde können sich mit der Situation konfrontiert sehen, Betroffene zu betreuen, die bereits syndromatologisch zugeordnet sind, aber de facto kaum oder sogar keine Symptome haben.

Spezifische Biomarker kommen in akademischen Zentren in den letzten Jahren routinemäßig zur Anwendung, wie Liquordiagnostik und nuklearmedizinische Verfahren. Die biomarkerbasierte Diagnostik ermöglicht schon jetzt eine präklinische/präsymptomatische Zuordnung und wird

insbesondere bei jüngeren Personen bei sehr geringer Symptomatik in Gedächtnisambulanz und „memory clinics“ angewendet. Der sehr früh gestellte klinische Verdacht mit konsekutiver spezifischer biomarkerbasierter Diagnose ist insbesondere in einer nahen Ära möglicher krankheitsmodifizierender monoklonaler Antikörper bedeutend.

Dies ändert auch das syndromatologische Bild in frühen Phasen paradigmatisch. Behandelnde können sich mit der Situation konfrontiert sehen, Betroffene zu betreuen, die bereits syndromatologisch zugeordnet sind, aber de facto kaum oder sogar keine Symptome haben. Während das Szenario der Betreuung asymptomatischer (weil früh biomarker-

basiert diagnostizierter) Betroffener derzeit eigentlich nur in wissenschaftlichen Studien vorkommt, ist aufgrund des enormen Fortschritts und auch der in den nächsten Jahren zu erwartenden Plasmamarker (z. B. pTau217) in der Therapie bald mit sehr früh diagnostizierten Patient:innen mit minimaler Symptomatik zu rechnen.

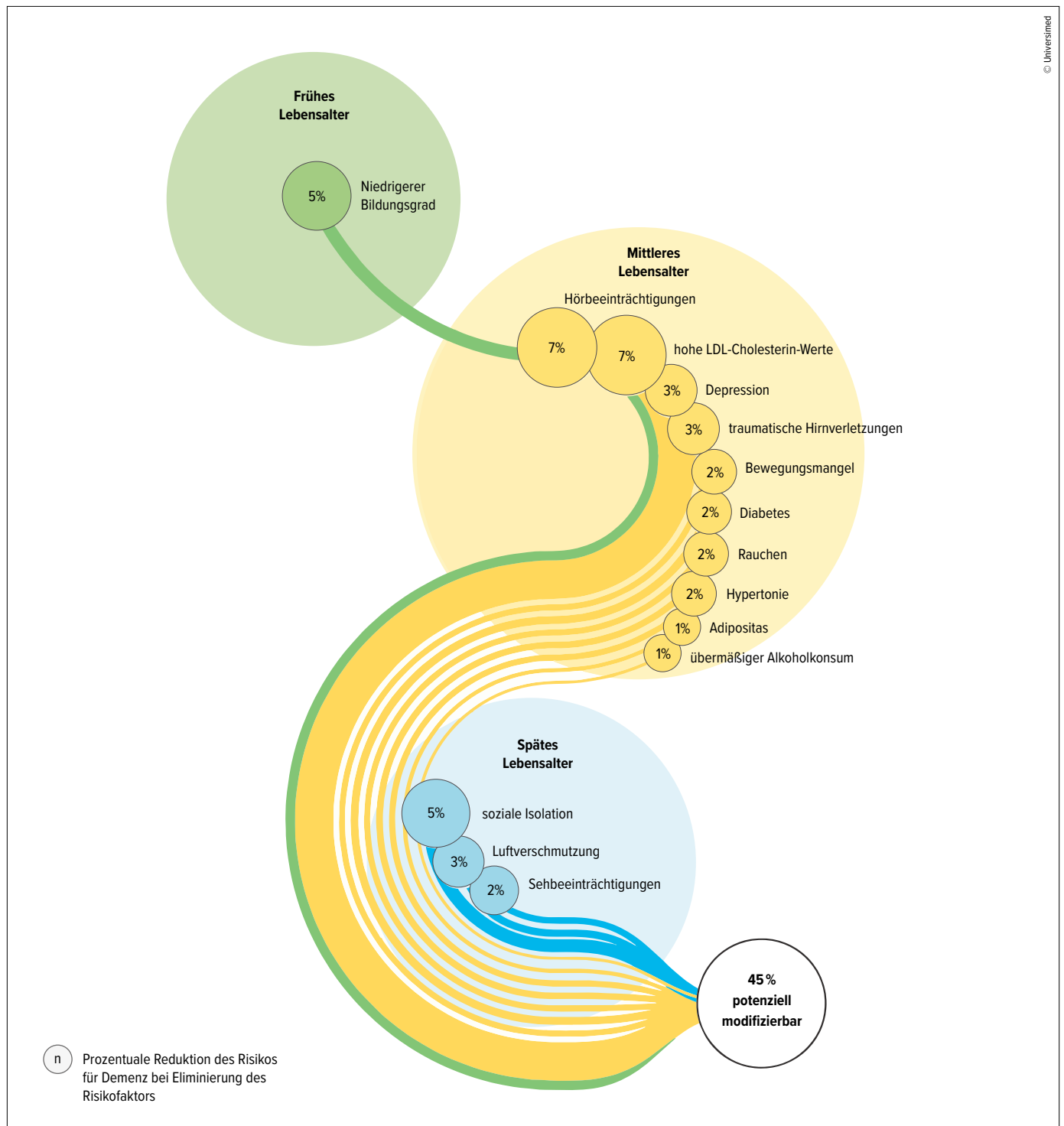


Abb. 1: Metaanalyse von Livingston et al. zu 14 potenziell modifizierbaren Risikofaktoren für Demenz

KONSENSUS-STATEMENT

Während das Bild der oligosymptomatischen Betroffenen uns zukünftig vertrauter werden wird, ist auch bei modernen Therapien mit einem Fortschreiten der Erkrankung zu rechnen, aber auch mit neuen therapieassoziierten Symptomen (z. B. basierend auf Amyloid-assoziierten Bildgebungsanomalien [ARIA; ARIA-H: Blutungen, ARIA-E: Flüssigkeitsansammlungen]).

Typische Symptome

In sehr frühen Stadien kommt es zu wiederholtem Vergessen von Ereignissen wie Gesprächen, Entscheidungen, Vereinbarungen bzw. Terminen. Neue Fähigkeiten werden schlechter gelernt, die Sprache wird für die Umgebung auffällig (langsamer oder stockender) und es kommt zu einer zunehmenden Einschränkung der Alltagsbewäl-

Besonderes Augenmerk ist auf die Entwicklung einer extrapyramidalen Bewegungsstörung mit oder ohne Handlungsgeschicklichkeit zu legen.

tigung und Berufsbewältigung. Besonderes Augenmerk ist zu legen auf die Entwicklung einer extrapyramidalen Bewegungsstörung mit oder ohne Handlungsgeschicklichkeit.

Bei Agitiertheit sollte immer nach einem Auslöser gefahndet werden (z. B. Schmerz, Blasenentleerungsstörung, produktive Symptomatik, Angst).

Behaviourale und psychische Symptome der Demenz sind insbesondere für Zugehörige herausfordernd, besonders Aggressionen, Wanderdrang, Tag-Nacht-Umkehr und sexuelle Enthemmung. Auch Agitation, generelle Enthemmung, Schreien und Ruhelosigkeit sind häufige Verhaltensstörungen.

Bei Agitiertheit sollte immer nach einem Auslöser gefahndet werden (z. B. Schmerz, Blasenentleerungsstörung, produktive Symptomatik, Angst).

Bei Betroffenen bestehen ein fast zwanghafter Bewegungsdrang und ein Kontroll-

verlust der Psychomotorik (Mimik und Gestik). Zudem können sexuelle Verhaltensstörungen auftreten.

An- und Zugehörige

Bei Fortschreiten der Demenzerkrankung sind zusätzliche initial punktuelle Unterstützungen notwendig: Heimhilfen, Hygieneunterstützung oder Essensbereitstellung. Bei schwerer Demenz ist häufig eine 24-Stunden-Versorgung erforderlich.

Die Belastung für Angehörige korrelierte in einer Studie mit neurokognitiven Parametern, aber auch dem Bildungsniveau der Betroffenen und der Nähe der Zugehörigkeit.

Wichtig ist, hier nicht nur die Symptomatik der Betroffenen, sondern immer auch die Betreuenden mitzubetrachten, deren eventuellen Komorbiditäten ebenso medizinische Aufmerksamkeit zu schenken und auf psychosoziale Unterstützung

	Präklinisches Stadium	Frühklinisches Stadium	Klinisches Stadium		
	kognitiv intakt	„mild cognitive impairment“	leichtgradige Demenz	mittelgradige Demenz	schwergradige Demenz
Defizite in kognitiven und Alltagsfunktionen	keine	Defizite in komplexen instrumentellen Alltagsfunktionen	Defizite in alltäglichen instrumentellen Alltagsfunktionen	Defizite in alltäglichen instrumentellen Alltagsfunktionen und komplexen Grundfunktionen	Defizite in basalen Grundfunktionen
Beispiele für Bereiche, in denen Defizite auftreten können	manchmal subjektive „harmlose“ Vergesslichkeit	- Neues erlernen (z. B. neues Handy) - Orientierung in fremder Umgebung - komplexe Aktivitäten (z. B. Urlaubsplanung)	- Geräte bedienen - finanzielle und medizinische Belange regeln - Hobbys - Orientierung in fremder Umgebung und zeitliche Orientierung	- Haushalt (z. B. Kochen, Waschen) - Lesen, Telefonieren, Schreiben - zeitliche und örtliche Orientierung - aktive Gestaltung des Alltags	- Anziehen - Körperhygiene - Essen - Alltagsbewältigung schwer beeinträchtigt - zeitliche, örtliche und situative Orientierung
Biomarker	Amyloid β (CSF, PET)	Tau-Pathologie (CSF, PET, evtl. Blut)	Neurodegeneration (kortikale Atrophie, NfL)		
MMST-Wert	28–30	26–27	20–25	10–19	0–9
Betreuungs- und Pflegebedarf	keiner	keiner	keiner oder stundenweise Betreuung	regelmäßige Betreuung und Pflege	engmaschige bis ganztägige Pflege

NfL: „neurofilament light chain“; CSF: „cerebrospinal fluid“; PET: Positronen-Emissions-Tomografie
Adaptiert nach Hansson O: Biomarkers for neurodegenerative diseases. Nat Med 2021; 27: 954-63. <https://doi.org/10.1038/s41591-021-01382-x>
Sperling RA et al.: Toward defining the preclinical stages of Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. Alzheimers Dement 2011; 7(3): 280-92. doi: 10.1016/j.jalz.2011.03.003. Epub 2011 Apr 21. PMID: 21514248; PMCID: PMC3220946

Abb. 2: Verlauf der Alzheimer-Erkrankung

und Selbsthilfegruppen hinzuweisen. Fast zwei Drittel der Betreuenden in Österreich sind Frauen. Die Belastung für Zugehörige korrelierte in einer Studie mit neurokognitiven Parametern, aber auch dem Bildungsniveau der Betroffenen und der Nähe der Zugehörigkeit (z. B. Partner:innen).

5 Therapie und Substanzklassen

5.1 Cholinesterasehemmer

Die drei auf dem Markt befindlichen Inhibitoren der Acetylcholinesterase (AChE), Donepezil, Galantamin und Rivastigmin, unterscheiden sich voneinander u. a. durch die Art ihrer Hemmwirkung auf die AChE und durch den Grad der Hemmung der Butyrylcholinesterase (BuChE). Diese wird von Donepezil kaum, von Galantamin gering und von Rivastigmin stärker gehemmt, was zu gastrointestinalen Nebenwirkungen führt, jedoch auch einen zusätzlichen Therapieeffekt bringen kann. Die Hemmung der zentralen BuChE könnte in späteren Demenzstadien von Vorteil sein.

Auf dem Markt befinden sich drei Inhibitoren der Acetylcholinesterase: Donepezil, Galantamin und Rivastigmin.

Da diese Hypothese allerdings in klinischen Studien bislang nicht bestätigt werden konnte, liegt die größte Bedeutung für die Therapie der DAT wahrscheinlich lediglich in der Hemmung der AChE. Zusätzlich zur Hemmung der AChE und BuChE kommt es unter Galantamin zu einer allosterischen Wirkung auf die Nikotinrezeptoren. Die Hemmung der Cholinesterase führt zu einem erhöhten ACh-Spiegel.

Gastrointestinale Nebenwirkungen werden am seltensten bei Donepezil und am häufigsten bei Rivastigmin (in oraler Form) in der Titrationsphase beobachtet. In der Erhaltungsphase ist die gastrointestinale Nebenwirkungsrate von Donepezil und Rivastigmin durchaus vergleichbar. Aus diesem Grund sollte die Einnahme von Rivastigmin morgens und abends zum Essen erfolgen. Verabreichung von Rivastigmin durch Hautpflaster kann die Nebenwirkungen reduzieren und gewährt ein gleichmäßiges Wirkprofil. Auf die lokale

Verträglichkeit des Pflasters ist zu achten. Die Applikation sollte durch Betreuungspersonen durchgeführt oder zumindest supervidiert werden.

Gastrointestinale Nebenwirkungen werden am seltensten bei Donepezil und am häufigsten bei Rivastigmin (in oraler Form) in der Titrationsphase beobachtet.

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

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

Etwa 50% der Patient:innen sprechen auf eine Therapie mit Antidementiva an. Die meisten Therapieabbrüche erfolgen aufgrund von Nebenwirkungen (Tab.6) oder

wegen fehlenden Ansprechens. Entwickeln Patient:innen bei Verabreichung einer bestimmten Substanz Nebenwirkungen, sollte eine andere Substanz verwendet werden, die dann häufig gut vertragen wird. Bei einer solchen Umstellung ist wahrscheinlich keine Auswaschphase notwendig. Die höchstmögliche Dosierung ist anzustreben.

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

5.2 Memantin

Bei Memantin handelt es sich um einen nichtkompetitiven spannungsabhängigen NMDA(N-Methyl-D-Aspartat)-Rezeptor-Antagonisten, der pathologisch erhöhtes Glutamat vom Rezeptor verdrängt und den exzessiven Kalziumeinstrom verhindert, der für den Nervenzelltod mit verantwortlich ist. Memantin erwies sich in tierexperimentellen Studien als neuroprotektiv.

Memantin erwies sich in tierexperimentellen Studien als neuroprotektiv. Die Tagestherapiedosis liegt in der ersten Woche bei 5 mg und wird wöchentlich um 5 mg auf die Erhaltungsdosis von 20 mg ab Woche 4 gesteigert.

Die Tagestherapiedosis liegt in der ersten Woche bei 5 mg und wird wöchentlich

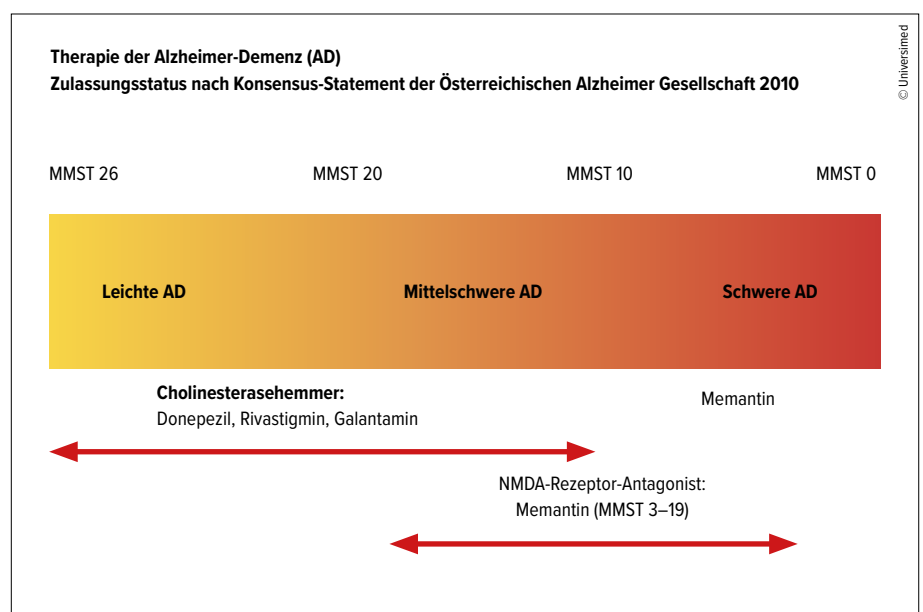


Abb. 3: Zulassungsstatus von Demenzmedikation (modifiziert nach Schmidt R et al. 2010)

Substanzgruppen	Donepezil	Galantamin	Rivastigmin	Memantin
Pharmakodynamik	<ul style="list-style-type: none"> reversibler selektiver Acetylcholinesterasehemmer 	<ul style="list-style-type: none"> selektiver, kompetitiver, reversibler Acetylcholinesterasehemmer allosterischer Modulator präsynaptischer Acetylcholinrezeptoren mit Erhöhung der Rezeptoraffinität für Acetylcholin (insbesondere M₂- und M₄-Rezeptorsubtyp) 	<ul style="list-style-type: none"> pseudoirreversibler Hemmer der Acetyl- und Butyrylcholinesterase mit hirnregionaler Selektivität (Kortex und Hippocampus) 	<ul style="list-style-type: none"> spannungsabhängiger, nicht kompetitiver N-Methyl-D-Aspartat(NMDA-) Rezeptorantagonist mit schneller Rezeptorkinetik Memantin blockiert die Wirkung pathologisch erhöhter tonischer Konzentrationen von Glutamat, die zu neuronalen Funktionsstörungen führen können.
Pharmakokinetik	<ul style="list-style-type: none"> T_{max} = 3–4 Stunden T_{1/2} = ca. 70 Stunden Bioverfügbarkeit ca. 43% Plasmaproteinbindung > 90% „steady state“ nach ca. drei Wochen Metabolisierung über CYP3A4 und CYP2D6 wirksamer Metabolit: 6-O-Desmethyldonepezil Plasmakonzentration: 30–75 ng/ml 	<ul style="list-style-type: none"> T_{max} = 4,4 Stunden T_{1/2} = 8–10 Stunden Bioverfügbarkeit ca. 88% Plasmaproteinbindung 18% „steady state“ nach zwei bis drei Tagen Metabolisierung über CYP3A4 und CYP2D6 90–97% renale Ausscheidung Plasmakonzentration: 30–100 ng/ml 	<ul style="list-style-type: none"> T_{max} = 1 Stunde T_{1/2} = 0,6–2 Stunden Bioverfügbarkeit ca. 36% Wirkdauer im Gehirn ca. 10 Stunden Plasmaproteinbindung: 40% Metabolisierung durch die Acetylcholinesterase: Das Enzym wird carbamylert und mit einer T_{1/2} von mehreren Stunden wieder hydrolysiert, sodass es ohne Neusynthese regeneriert („pseudoirreversible“ Hemmung). 95% renale Ausscheidung binnen 24 Stunden des decarbamylerten Metaboliten 	<ul style="list-style-type: none"> T_{max} = 3–8 Stunden T_{1/2} = 60–100 Stunden Bioverfügbarkeit ca. 100% Plasmaproteinbindung ca. 45% Hauptmetaboliten ohne NMDA-antagonistische Wirkung
Dosierung	<ul style="list-style-type: none"> Anfangsdosis: 5 mg 1x tgl. (abends) Steigerung auf 10 mg (Einmalgabe) nach frühestens einem Monat möglich 	<ul style="list-style-type: none"> Anfangsdosis: 8 mg 1x tgl. morgens Erhaltungsdosis (nach vier Wochen) 16 mg 1x tgl. morgens (bei Bedarf nach vier Wochen Steigerung auf 24 mg 1x tgl. morgens) 	<ul style="list-style-type: none"> orale Anfangsdosis: 3 mg 2x tgl. (morgens und abends zum Essen)*, Dosissteigerung in vierwöchigem Abstand auf 6–12 mg/tgl. transdermale Anfangsdosis: 4,6 mg 1x tgl., Dosissteigerung in vierwöchigem Abstand auf 9,5–13,3 mg tgl. 	<ul style="list-style-type: none"> Anfangsdosis: 5 mg tgl. wöchentliche Steigerung um 5 mg Erhaltungsdosis: 20 mg tgl.
Indikation	<ul style="list-style-type: none"> leichte bis mittelschwere Alzheimer-Demenz MMST: >10 	<ul style="list-style-type: none"> leichte bis mittelschwere Alzheimer-Demenz MMST: 11–26 	<ul style="list-style-type: none"> leichte bis mittelschwere Alzheimer-Demenz „off-label“: leichte bis mittelschwere Parkinson-Demenz, MMST: 11–26 	<ul style="list-style-type: none"> mittelschwere bis schwere Alzheimer-Demenz kein Effektivitätsnachweis bei leichter Alzheimer-Demenz MMST: 3–19
Nebenwirkungen	<ul style="list-style-type: none"> cholinerge Begleiteffekte: Diarrhö, Muskelkrämpfe, Müdigkeit, Übelkeit, Erbrechen Bradykardie mit Schwindel 	<ul style="list-style-type: none"> cholinerge Begleiteffekte: Übelkeit, Erbrechen, Diarrhö, Dyspepsie, Anorexie, Müdigkeit, Tremor, Bradykardie 	<ul style="list-style-type: none"> cholinerge Begleiteffekte: Übelkeit, Erbrechen, Diarrhö, Schwindel, Müdigkeit, Tremor transdermal: Hautrötung und -jucken 	<ul style="list-style-type: none"> Schwindel, Kopfschmerzen, Verstopfung, Halluzinationen, Verwirrtheit, Müdigkeit, motorische Unruhe
Kontraindikationen und Warnhinweise	<ul style="list-style-type: none"> Überempfindlichkeit gegenüber Donepezil relativ: Ulzera, vorbestehende Bradykardie, Asthma bronchiale schwere Leberinsuffizienz 	<ul style="list-style-type: none"> Überempfindlichkeit gegenüber Galantamin schwere Leber- und Niereninsuffizienz Vorsicht bei kardiovaskulären Erkrankungen, Asthma bronchiale, obstruktiven Atemwegserkrankungen Obstruktion des Verdauungstraktes oder der ableitenden Harnwege 	<ul style="list-style-type: none"> Überempfindlichkeit gegenüber Rivastigmin schwere Leberinsuffizienz relativ: Ulzera, vorbestehende Bradykardie, Asthma bronchiale Vorsicht bei Nierenfunktionsstörungen (Clearance von Rivastigmin um bis zu 50% vermindert) 	<ul style="list-style-type: none"> Überempfindlichkeit gegenüber Memantin Krampfanfälle Bei Patient:innen mit mittelschweren Nierenfunktionsstörungen (eGFR < 30 ml/min) muss die Dosis auf 10 mg tgl. reduziert werden! Für schwere Nierenfunktionsstörungen sind keine Angaben verfügbar.
Interaktionen	<ul style="list-style-type: none"> Ketoconazol, Erythromycin, Muskelrelaxanzien vom Succinylcholinintyp, Cholinomimetika, Anticholinergika, β-Blocker 	<ul style="list-style-type: none"> Ketoconazol, Erythromycin, Muskelrelaxanzien vom Succinylcholinintyp, Cholinomimetika, Anticholinergika, β-Blocker 	<ul style="list-style-type: none"> Muskelrelaxanzien vom Succinylcholinintyp, Cholinomimetika, Anticholinergika 	<ul style="list-style-type: none"> dopaminerge Substanzen, Anticholinergika, Barbiturate, Antipsychotika, Dantrolen, Baclofen, Amantadin, Cimetidin, Ranitidin, Procainamid, Hydrochlorothiazid

Tab. 5: Eine Übersicht über die wichtigsten registrierten Antidementiva

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

Organklasse	Mögliche Nebenwirkungen
Nervensystem	Synkope, Schwindel, Schlaflosigkeit, Krampfanfälle, extrapyramidale Symptome
Herz-Kreislauf-System	Bradykardie, SA-Block, atrioventrikulärer Block
gastrointestinale Störungen	Durchfall, Erbrechen, Übelkeit, Bauchschmerzen, Hypersalivation
Haut und Unterhautgewebe	Pruritus, vermehrtes Schwitzen, Exantheme
Bewegungsapparat	Muskelkrämpfe
urogenitales System	Harninkontinenz
allgemeine Störungen	Kopfschmerzen, Müdigkeit

Tab. 6: Mögliche Nebenwirkungen von AChE-Hemmern

um 5 mg auf 20 mg ab Woche 4 gesteigert, was der empfohlenen Erhaltungsdosis entspricht. Das Medikament wird üblicherweise einmal täglich eingenommen. Ein Wirkungseintritt ist etwa nach vier Wochen zu erwarten. Memantin wurde 2002 für mittelschwere bis schwere Krankheitsstadien (MMST 3–19) zugelassen.

Memantin ist eine geeignete Therapieoption sowohl für kognitive als auch für nichtkognitive Beeinträchtigungen bei mittelschwerer bis schwerer DAT.

In Studien mit bis zu einem Jahr Dauer zeigten sich signifikante Verbesserungen in der Kognition, der Alltagskompetenz, dem klinischen Gesamteindruck („clinical global impression“ [CGI]) und der Pflegebedürftigkeit. Verhaltensstörungen und insbesondere Agitation und Aggression sind ein häufiges und belastendes Demenzsymptom. Memantin zeigte sowohl in Monotherapie als auch in Kombination signifikante Vorteile in den Bereichen Agitation/Aggression und illusionäre Verkennungen. Weitere Bereiche wie Reizbarkeit und gestörtes Essverhalten wurden ebenfalls signifikant positiv beeinflusst.

Memantin ist eine geeignete Therapieoption sowohl für kognitive als auch für nichtkognitive Beeinträchtigungen bei mittelschwerer bis schwerer DAT. Vorsicht ist bei Patient:innen mit Lewy-Body-Demenz und Demenz bei Parkinson-Syndrom geboten, da viele Parkinsonpatient:innen mit L-Dopa und/oder einem Dopamin-Agonisten behandelt werden und es bei gleichzei-

tiger Einnahme mit Memantin zu einer Wirkungsverstärkung und damit möglicherweise zu unerwünschten motorischen Komplikationen kommen kann.

Eine Kombinationstherapie mit Memantin und Acetylcholinesterasehemmern sollte nicht erfolgen.

Mittlerweile gibt es metaanalytische Evidenz, dass eine Kombinationstherapie mit Acetylcholinesterasehemmern und Memantin keinen Wirksamkeitsvorteil hinsichtlich kognitiver Funktionen und Alltagsaktivitäten bietet. Eine Kombinationstherapie sollte deshalb nicht erfolgen.



5.3 Ginkgo biloba

Extrakte aus Ginkgo biloba werden seit Jahrzehnten in der Behandlung von kognitiven Störungen und anderen neurologischen und psychiatrischen Beschwerden eingesetzt. Zu den wirksamen bioaktiven Verbindungen der Ginkgoblätter zählen insbesondere Flavonoide und Terpenoide. Der Wirkmechanismus dieser Substanzen

ist multimodal: antioxidativ, durchblutungsfördernd und neuroprotektiv.

Der Wirkmechanismus der Flavonoide und Terpenoide in Ginkgoblättern ist multimodal: antioxidativ, durchblutungsfördernd und neuroprotektiv.

In der Behandlung kognitiver Störungen hat der Ginkgo-biloba-Spezialextrakt EGb 761 in einer Dosis von 240 mg täglich über die letzten Jahre konsistent belastbare wissenschaftliche Daten geliefert, die dazu führten, dass EGb 761 in mehrere Leitlinien neurologischer und psychiatrischer Fachgesellschaften aufgenommen

In einer Metaanalyse von über neun Studien zeigte sich im Vergleich zu Placebo ein signifikanter Effekt auf die Kognition und die Alltagsfunktionen.

wurde und mit unterschiedlichen Konfidenzgraden empfohlen wird. In der S3-Leitlinie der DGGP (Deutsche Gesellschaft für Gerontopsychiatrie und -psychotherapie) und DGN (Deutsche Gesellschaft für Neurologie) von 2023 wird das Präparat mit moderatem Evidenzgrad zur Behandlung von Kognition und Alltagsfunktionen bei leichter bis mittelgradiger Alzheimer-Demenz oder vaskulärer Demenz mit nichtpsychotischen Verhaltenssymptomen empfohlen (Empfehlungsgrad B).

Auf eine ausreichende Dosierung des Ginkgo-biloba-Spezialextrakts (240 mg/d) ist zu achten.

Im Gegensatz zu den anderen zugelassenen Antidementiva umfassten die Studienpopulationen gemischte Gruppen mit Patient:innen mit Alzheimer-Demenz, gemischter Demenz und vaskulärer Demenz im leichten bis mittleren Schweregrad. In einige Studien wurden nur Menschen mit zusätzlichen, nichtpsychotischen Verhaltenssymptomen eingeschlossen (u. a. Apathie, Depression, Angst). In einer Metaanalyse von über neun Studien mit insgesamt

2561 Personen zeigte sich im Vergleich zu Placebo ein signifikanter Effekt auf die Kognition und die Alltagsfunktionen. Die Effekte waren in der Subgruppe der Patient:innen mit Alzheimer-Demenz ähnlich stark wie in den Subgruppen mit gemischter und vaskulärer Demenz. In der Gruppe mit nichtpsychotischen neuropsychiatrischen Symptomen waren die Effekte größer als in der Gesamtgruppe. Die Nebenwirkungsrate war nicht erhöht.

Eine pharmakologische Studie zeigte keine Interaktionen mit dem NOAK (neues orales Antikoagulans) Rivaroxaban, trotzdem ist die Substanz bei Patient:innen mit oraler Antikoagulationstherapie mit Bedacht anzuwenden.

In Hinblick auf die Daten aus Mischpopulationen mit Alzheimer-Demenz und vaskulärer Demenz und das günstige Sicherheits- und Nebenwirkungsprofil ist die Substanz zur Behandlung von Patient:innen mit Mischdemenz und von alten Demenzpatient:innen mit Komorbiditäten geeignet. Die Kosten der Behandlung sind gering. In Österreich ist EGb 761 in der grünen Box des Erstattungskodex frei verschreibbar. Auf eine ausreichende Dosierung (240 mg/d) ist zu achten.

5.4 Monoklonale Amyloid-beta-Antikörper

Aducanumab

Ende 2019 wurden die Ergebnisse von zwei identischen Phase-III-Studien (EMERGE und ENGAGE) zum Medikament Aducanumab präsentiert. Aducanumab ist ein rekombinanter monoklonaler Antikörper, der selektiv auf aggregierte Formen von A β abzielt, einschließlich löslicher Oligomere und unlöslicher Fibrillen.

Aducanumab ist ein rekombinanter monoklonaler Antikörper, der selektiv auf aggregierte Formen von A β abzielt, einschließlich löslicher Oligomere und unlöslicher Fibrillen.

Es wurden pro Studie rund 1650 Teilnehmer:innen inkludiert, die zwischen 50 und 85 Jahre alt waren und die Kriterien für ein MCI mit zugrundeliegender Alzheimer-Pathologie oder einer leichten Alzheimer-Demenz erfüllten. In beiden Studien wurden die Teilnehmer:innen 1 : 1 : 1 in je eine Gruppe mit niedrig dosierter Thera-

pie, hoch dosierter Therapie und Placebo randomisiert.

Das Präparat sollte alle vier Wochen für insgesamt 76 Wochen verabreicht werden. Beide Studien wurden allerdings frühzeitig abgebrochen aufgrund von Interimsanalysen (basierend auf gepoolten Daten von etwa 50 % der Teilnehmer:innen), die eine Nichtwirksamkeit des Medikaments vermuten ließen. Anschließend wurden die Resultate aus einem größeren Datensatz berechnet, der bis zum Abbruch der Studie generiert wurde.

Während EMERGE in allen primären und sekundären Endpunkten eine signifikante Verbesserung erzielte, war ENGAGE in allen Endpunkten negativ. Im Juni 2021 kam es in den USA mittels beschleunigten Verfahrens zu einer bedingten Zulassung des Medikaments durch die FDA. Aufgrund der inkonsistenten Ergebnisse der Studien lehnte die europäische Arzneimittelbehörde die Zulassung des Medikaments im Dezember 2021 ab.

Lecanemab

Im Jänner 2023 wurden Daten zu Studienergebnissen von Lecanemab publiziert. Lecanemab ist ein humanisierter monoklonaler Immunglobulin-Gamma-1-Antikörper, der gegen lösliche Protofibrillen und unlösliche Formen von A β gerichtet ist. Das Medikament wurde in einer 18-monatigen, multizentrischen, randomisierten, doppelblinden placebokontrollierten Phase-III-Studie (Clarity-AD) untersucht. Es wurden 1795 Personen im Alter von 50 bis 90 Jahren mit früher Alzheimer-Krankheit (MCI oder leichte Demenz, MMST 22–30) mit Nachweis von Amyloid- β in der Amyloid-PET oder entsprechendem Nachweis im Liquor inkludiert. Die Teilnehmer:innen wurden nach dem Zufallsprinzip im Verhältnis 1 : 1 einer intravenösen Lecanemab-Gabe oder der Gabe von Placebo alle zwei Wochen zugeteilt.

Der primäre Endpunkt war das „clinical dementia rating – sum of boxes“ (CDR-SB), eine integrierte Skala, die sowohl kognitive als auch funktionelle Leistungen bewertet. Die durchschnittliche Zunahme des CDR-SB nach 72 Wochen war in der Lecanemab-Gruppe signifikant geringer ausgeprägt als in der Placebogruppe. Innerhalb der Studiendauer verzögerte sich unter der Lecanemab-Behandlung das Fortschreiten der Krankheit im CDR-SB um 5,3 Monate gegenüber Placebo.

Lecanemab verbesserte auch alle sekundären Endpunkte, wie die Verlangsamung der Verschlechterung in zahlreichen kognitiven und funktionellen Skalen. Eine Verringerung der Amyloid-Ablagerungen im Gehirn war unter Lecanemab deutlich vorhanden und fehlte unter Placebo (gemessen anhand von Amyloid-PET). Auch andere Ergebnisse wie Liquor- und Blutmarker deuteten in die gleiche Richtung.

Lecanemab ist ein humanisierter monoklonaler Immunglobulin-Gamma-1-Antikörper, der gegen lösliche Protofibrillen und unlösliche Formen von A β gerichtet ist.

Die relevantesten und häufigsten unerwünschten Ereignisse waren infusionsbedingte Reaktionen (26,4% in der Lecanemabgruppe und 7,4% in der Placebogruppe) und „amyloid-related imaging abnormalities“. Man unterscheidet dabei zwischen ARIA-E (lokale Ödeme), die bei 12,6% der Therapiegruppe und 1,7% der Placebogruppe auftraten, und ARIA-H (lokale Blutungen), die bei 17,3% der Therapiegruppe und 9,0% der Placebogruppe nachgewiesen wurden (Tab. 7). Der Großteil der ARIA trat in den ersten sechs Monaten des Behandlungszeitraums auf und verschwand innerhalb von vier Monaten nach der Detektion. Die Inzidenz von ARIA-E war höher bei ApoE- ϵ 4-Träger:innen im Vergleich zu Nichtträger:innen, mit einem höheren Risiko bei homozygoten Träger:innen.

Es verstarben keine Teilnehmenden der Clarity-AD-Core-Studie im Kontext des Auftretens von ARIA (und auch keine Teilnehmenden in Vorstudien). Aus der Verlängerungsstudie wurde aber inzwischen über drei Todesfälle berichtet, die vermutlich mit dem Medikament in Zusammenhang stehen. Alle drei Personen hatten neben einer Alzheimer-Erkrankung vermutlich eine zerebrale Amyloid-Angiopathie und mindestens zwei von ihnen erhielten blutverdünnende Medikamente.

Im Jänner 2023 erhielt Lecanemab auf Grundlage einer Reduktion von A β in der PET in der zuvor publizierten Phase-II-Studie als zweiter gegen A β gerichteter monoklonaler Antikörper eine beschleunigte FDA-Zulassung. Die Daten der Phase-III-Studie Clarity-AD, die die klinische Wirksamkeit des Medikaments zeigen konnten, ebneten

den Weg für die vollständige FDA-Zulassung von Lecanemab im Juli 2023. Das ist das erste Mal, dass eine krankheitsmodifizierende Therapie der Alzheimer-Erkrankung eine vollständige Zulassung durch die FDA erhalten hat.

Der Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) der EMA hat die Zulassung von Lecanemab der EU empfohlen. Die Zulassung durch die Europäische Kommission ist aber bisher nicht erfolgt.

Die Zulassung wurde aber eingeschränkt auf Patient:innen, die nur eine oder keine Kopie von ApoE4, einer bestimmten Form des Gens für das Protein Apolipoprotein E, haben. Bei Patient:innen mit nur einer oder keiner ApoE4-Kopie ist die Wahrscheinlichkeit, dass Amyloid-bedingte Bildgebungsanomalien (ARIA) auftreten, geringer als bei Menschen mit zwei ApoE4-Kopien.

Donanemab

Im Juli 2023 wurden Daten zu den Ergebnissen einer Studie zu Donanemab veröffentlicht (TRAILBLAZER-ALZ 2). Donanemab ist ein monoklonaler Immunglobulin-Gamma-1-Antikörper, der gegen ein N-terminales Pyroglutamat-Epitop gerichtet ist, das in reifen Aβ-Plaques vorkommt.

Donanemab ist ein monoklonaler Immunglobulin-Gamma-1-Antikörper, der gegen Amyloid in reifen Aβ-Plaques gerichtet ist.

TRAILBLAZER-ALZ 2 ist eine 76-wöchige, multizentrische, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Phase-III-Studie. Es wurden 1736 Teilnehmer:innen im Alter von 60 bis 85 Jahren mit früher symptomatischer Alzheimer-Krankheit (MCI und leichte Demenz, MMST: 20–28) mit positivem Amyloid- und Tau-PET eingeschlossen. Die eingeschlossenen Teilnehmer:innen wurden 1:1 in eine Donanemab- oder Placebogruppe randomisiert und die jeweilige Substanz wurde alle vier Wochen intravenös verabreicht. Vor der Randomisierung wurden die Patient:innen anhand der Tau-PET-Basiswerte in Gruppen mit niedriger/mittlerer Tau-Belastung (68% der Teilnehmer:innen) oder hoher Tau-Belastung (32%) eingeteilt.

Bei allen Teilnehmer:innen wurde nach 24 und 52 Wochen die Amyloid-Plaque-Konzentration mittels Amyloid-PET erhö-

ben. Wenn diese bei einem einzelnen Scan weniger als elf Centiloide oder bei zwei aufeinander folgenden Scans zwischen elf und 25 Centiloide betrug, wurde Donanemab verblindet auf Placebo umgestellt. Centiloide sind eine Maßeinheit für die Amyloid-Belastung im Gehirn. Die Centiloid-Skala geht von 0 bis 100, wobei ein Wert <30 als negativer bzw. normaler Wert angesehen wird.

Der primäre Endpunkt war die AD-Bewertungsskala (iADRS), die sowohl kognitive als auch funktionelle Fähigkeiten erhebt. Die möglichen Punktezahlen der iADRS reichen von 0 bis 144 (niedrigere Punktzahlen weisen auf eine stärkere Beeinträchtigung hin). Eine Veränderung von fünf (im MCI-Stadium) oder neun Punkten (im leichten Demenzstadium) wird als klinisch relevant angesehen. Sowohl in der Kohorte mit niedrigem/mittlerem Tau als auch in der Gesamtpopulation hatten Patient:innen der Therapiegruppe gemessen an dieser Skala ein signifikant besseres Outcome nach 76 Wochen im Vergleich zu der Placebogruppe.

Die Rate der Verlangsamung des Fortschreitens der Erkrankung durch das Medikament betrug ca. 35% in der Kohorte mit niedrigem/mittlerem Tau und 22% in der

Gesamtpopulation. Bei allen sekundären klinischen Endpunkten wurden ähnliche Behandlungsvorteile festgestellt, wobei die Patient:innen mit niedrigem/mittlerem Tau im Allgemeinen größere Effekte aufwiesen als die Patient:innen der Gesamtpopulation. In der Population mit niedrigem/mittlerem Tau verzögerte sich über die Studiendauer das Fortschreiten der Erkrankung um 4,4 Monate gemessen an der iADRS und 7,5 Monate gemessen am ebenfalls durchgeführten CDR-SB. Insgesamt erreichten 80% der Patient:innen mit niedrigem/mittlerem Tau und 76% der Gesamtpopulation eine Amyloid-Clearance innerhalb der Studiendauer.

Donanemab führte außerdem zu einer signifikanten Verringerung der pTau217-Konzentration im Plasma. Es wurde jedoch kein signifikanter Effekt auf den Tau-Burden im frontalen Kortex festgestellt (gemessen anhand von Tau-PET). Insgesamt wurden 47% der Teilnehmer:innen auf Placebo umgestellt, nachdem das Amyloid-PET die entsprechenden Abbruchkriterien erfüllte.

Während der Studie TRAILBLAZER-ALZ 2 starben in der Donanemab-Gruppe drei Teilnehmende mit schwerwiegenden ARIA (zwei heterozygote ApoE-ε4-Träger und ein

	Lecanemab (Clarity-AD)	Donanemab (TRAILBLAZER-ALZ 2)
Population		
kognitive Inklusionskriterien	MMST ≥22	MMST 20–28
Biomarker-Nachweis	Amyloid-PET oder CSF	Amyloid- und Tau-PET
Dauer	18 Monate (72 Wochen)	76 Wochen
Alter bei Inklusion	50–90	60–85
Outcome Efficacy		
Reduktion der klinischen Verschlechterung (CDR-SB)	27,1%	28,9% (37,0%)*
Reduktion der klinischen Verschlechterung (iADRS)	–	22,3% (35,1%)*
Gewinn in Monaten (CDR-SB)	5,3	(7,5)*
Outcome Safety		
infusionsassoziierte Reaktion	26,4%	8,7%
ARIA-E	12,6%	24,0%
ARIA-H (gesamt)	17,3%	19,7%
ARIA-H (isoliert)	8,9%	–

* in Klammern angegeben die Reduktion bei der Population mit niedriger/mittlerer Tau-Belastung

Tab. 7: Ergebnisse der zwei positiven Phase-III-Studien krankheitsmodifizierender Therapien der Alzheimer-Erkrankung. Die Tabelle dient dem besseren Überblick, ein direkter Vergleich der Outcomes beider Medikamente ist aufgrund des unterschiedlichen Studiendesigns nicht möglich

Nichtträger; ein Teilnehmer nahm die Behandlung nach dem Abklingen schwerer ARIA-E und schwerer ARIA-H wieder auf, und ein Teilnehmer hatte bei Studienbeginn eine superfizielle Siderose). ARIA-E traten bei 24% in der Donanemab-Gruppe auf, die meisten waren leicht bis mittelschwer. Über die Hälfte der ARIA-E wurden nach etwa drei Donanemab-Infusionen erstmals diagnostiziert. ARIA-E traten häufiger bei homozygoten als bei heterozygoten ApoE-ε4-Träger:innen auf und waren bei ApoE-ε4-Nichtträger:innen am seltensten. Die Häufigkeit von ARIA-H bei Fehlen von ARIA-E unterschied sich nicht wesentlich zwischen den beiden Behandlungsgruppen. Infusionsbedingte Reaktionen wurden bei 8,7% der Teilnehmenden in der Donanemab-Gruppe gemeldet (Tab. 7).

Die Durchführung von MRT-Untersuchungen in regelmäßigen Abständen während der Behandlung mit monoklonalen Antikörpern und die Einbeziehung konservativer Algorithmen für die Unterbrechung oder den Abbruch der Behandlung, wenn ARIA auftreten, müssen gewährleistet sein.

Die Zulassung für Donanemab bei der FDA ist im Juli 2024 erfolgt. Ein Zulassungsantrag bei der EMA wurde bereits eingereicht und eine Entscheidung soll im Jahr 2025 erfolgen.

Optimierung des Patient:innenweges

Trotz der weitreichenden Fortschritte gibt es noch viel zu lernen über ihre unterschiedlichen Wirkmechanismen. So sind die positiven Effekte von Lecanemab und Donanemab den Risiken gegenüberzustellen. Die neuen monoklonalen Antikörper können nur bei Patient:innen mit einer Biomarker-gesicherten DAT-Diagnose (mittels Amyloid-PET oder Amyloid β42/40-Analyse im Liquor) in einem frühen Stadium (MMST > 20) gegeben werden.

Aufgrund des doch besonderen Nebenwirkungsspektrums muss vorab sicher eine detaillierte und differenzierte Aufklärung der Patient:innen erfolgen. Die Durchführung von MRT-Untersuchungen in regelmäßigen Abständen während der Behandlung und die Einbeziehung konservativer Algorithmen für die Unterbrechung oder

den Abbruch der Behandlung, wenn ARIA auftreten, müssen gewährleistet sein.

Wegen der hohen Inzidenz der Alzheimer-Erkrankung und des relativ schmalen therapeutischen Zeitfensters (je früher die Therapie erfolgt, desto wirksamer ist sie) muss der Patient:innenweg langfristig optimiert werden. Ein ausreichender Zugang zu den Therapien soll gewährleistet sein, ohne einzelne Gesundheitssektoren zu überlasten. Die Vereinheitlichung der Zuweisungswege und die gezieltere Aufteilung der Kapazitäten würden gewährleisten, dass Patient:innen zum richtigen Zeitpunkt die entsprechende Therapie bekommen könnten.

5.5 Nootropika

Als eine erweiterte Bezeichnung für Antidementiva kann der ältere Begriff Nootropika dienen. Dies sind Medikamente, die bei Störungen der Noopsyche, also des intellektuell-verstandesmäßigen Bereichs des Bewusstseins, therapeutische Effekte zeigen. Zu diesen Präparaten, die durch den Erfolg neuerer Antidementiva in den Hintergrund gedrängt wurden, zählt man

Nootropika sind Medikamente, die bei Störungen der Noopsyche, also des intellektuell-verstandesmäßigen Bereichs des Bewusstseins, therapeutische Effekte zeigen. Die heutige Datenlage ist unzureichend.

u. a. Piracetam, Nicergolin, Dextran, Nimodipin sowie Cerebrolysin. Cerebrolysin ist ein biotechnologisch hergestelltes Peptidpräparat aus Schweinehirn, das neuronale Reparaturprozesse mediiert soll.

Der Einsatz dieser Substanzen kann we-

gen der aus heutiger Sicht unzureichenden Datenlage nur bei Unwirksamkeit bzw. bei Unverträglichkeit von Acetylcholinesterasehemmern und Memantin in Einzelfällen in Erwägung gezogen werden.

5.6 Antidepressiva

Die Behandlung von BPSD, also von Verhaltensauffälligkeiten und psychischen Symptomen bei Demenz, ist von relevanter Bedeutung. Einerseits weil die Lebenszeitprävalenz für BPSD bei Demenz knapp 90% beträgt, also irgendwann fast alle

Die Behandlung von BPSD („behavioural and psychological symptoms of dementia“, Verhaltensauffälligkeiten und psychische Symptome bei Demenz) ist von relevanter Bedeutung.

Patient:innen daran leiden. Andererseits auch, weil bestimmte Verhaltensstörungen von der Umwelt oft nicht als Krankheit, sondern als Feindseligkeit der Betroffenen ausgelegt werden, was ihnen und den Angehörigen die ohnehin schon schwierige Lebenssituation weiter erschweren kann.

Was die Behandlung depressiver Symptome betrifft, so ist neueren Antidepressiva gegenüber Trizyklika der Vorzug zu

Neueren Antidepressiva ist gegenüber Trizyklika der Vorzug zu geben.

geben, nicht zuletzt wegen der anticholinergen Wirkung, aber auch wegen der insgesamt stärker ausgeprägten Nebenwirkungen der Trizyklika. Für neuere Antidepressiva (beispielsweise SSRI, SNRI, SARI,

Substanz	Tagesdosis	Anzahl Einzeldosen
Risperidon	0,25–2 mg	2
Haloperidol	0,5–3 mg	1–2
Aripiprazol	2,5–15 mg	1
Quetiapin	12,5 bis max. 200 mg	1–4
Olanzapin	1,25–10 mg	1
Melperon	12,5–100 mg	1–4
Prothipendyl	40–80 mg	1–2

Tab. 8: Antipsychotika zur Behandlung von BPSD

NaSSA) spricht zunächst ihre generell gute und gut belegte Wirkung bei Depression. SSRI und Trazodon waren in kleineren und Einzelfallstudien bei Verhaltensstörungen im Rahmen von frontotemporalen Demenzen wirksam.

Beispielsweise ist für Citalopram eine signifikante Wirksamkeit gegen Agitation nachgewiesen worden. Trazodon zeigte in einer rezenten nichtinterventionellen Studie bei einem Patient:innenkollektiv mit Demenz und Depression (n=72) eine positive Wirkung auf Agitation, Aggression, depressive Symptome, Angst und Schlafstörung bei einer guten Verträglichkeit. Aufgrund der mehrfach nachgewiesenen Wirksamkeit bei kognitiven Symptomen im Rahmen von depressiven Episoden könnte Vortioxetin eine weitere wertvolle Therapieoption darstellen. Bei Schlafstörungen können sedierende Antidepressiva wie Trazodon und Mirtazapin eingesetzt werden.

Nachweisliche Vorzüge haben Citalopram, Trazodon und Vortioxetin.

Weitere pharmakologische Ansätze zur Behandlung depressiver Symptome bei DAT scheinen ebenfalls Erfolg versprechend zu sein, z. B. die Modulation glutamaterger Mechanismen.

5.7 Antipsychotika

Antipsychotika kommen bei agitierten und aggressiven Verhaltenssymptomen sowie psychotischen Symptomen bei älteren Menschen mit Demenz zum Einsatz, wenn nichtmedikamentöse Behandlungsansätze nicht wirksam, nicht ausreichend oder nicht verfügbar sind.

Atypische Antipsychotika werden aufgrund ihrer geringeren anticholinergen und extrapyramidalen Nebenwirkungen bevorzugt eingesetzt. Aus der Reihe der klassischen Antipsychotika kann Haloperidol bei Auftreten der Symptome im Rahmen eines Delirs sowie bei persistierender Aggression und psychotischen Symptomen

Risperidon ist als Substanz mit der breitesten Wirksamkeit, dem höchsten Evidenzgrad und einer Zulassung in der Behandlung der BPSD Mittel der ersten Wahl.

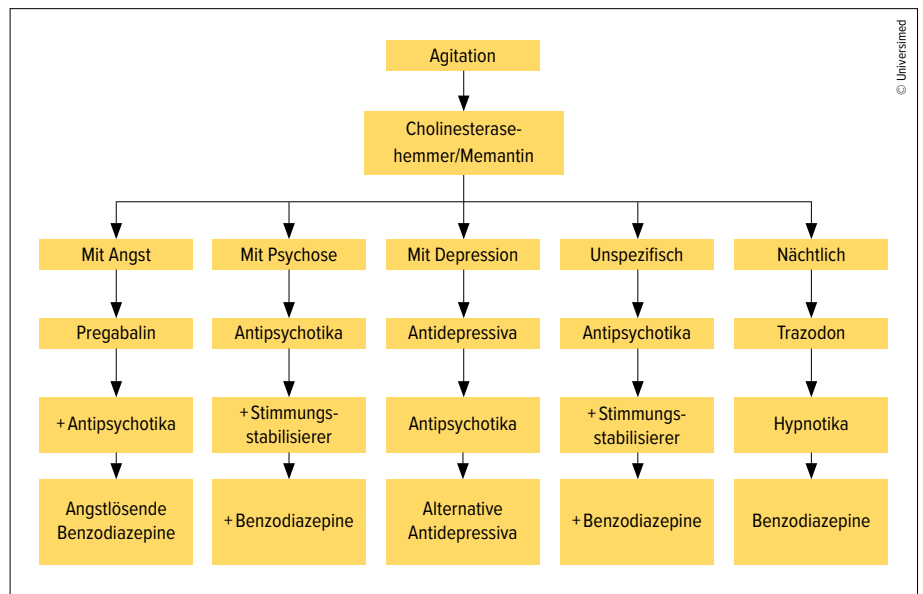


Abb. 4: Algorithmus der Therapie von Agitation bei Alzheimer-Demenz

eingesetzt werden. Von den atypischen Antipsychotika ist Risperidon die einzige Substanz, die bei BPSD in Österreich zugelassen ist: Risperidon ist indiziert zur Kurzzeitbehandlung (bis zu sechs Wochen) anhaltender Aggression bei Patient:innen mit mäßiger bis schwerer Alzheimer-Demenz, die auf nichtpharmakologische Methoden nicht ansprechen und bei denen ein Risiko für Eigen- und Fremdgefährdung besteht.

Der Einsatz anderer Antipsychotika ist „off-label“. Wenn Risperidon aufgrund von Nebenwirkungen (z. B. extrapyramidal-motorische Symptome [EPMS]) nicht eingesetzt werden kann, sind Aripiprazol, Quetiapin oder Olanzapin eine Alternative. Für Melperon und Prothipendyl besteht eine Zulassung zur Behandlung von psychomotorischer Unruhe und Erregungszuständen (Tab. 8).

Antipsychotika sollen möglichst als Monotherapie verabreicht werden.

Brexpiprazol hat in kleineren Studien zuletzt Erfolge gezeigt, die aber noch in größeren Studien bestätigt werden müssen.

Eine Dauermedikation mit Antipsychotika bei älteren Menschen mit Demenz soll möglichst vermieden werden, da sie mit einem erhöhten Mortalitätsrisiko einhergeht.

Bei der Gabe von Antipsychotika bei Demenzpatient:innen ist grundsätzlich zu beachten, dass sie mit einem deutlich erhöhten Risiko für Schlaganfall, venöse Thromboembolien, Herzinfarkt, Herzversagen, Frakturen und Lungenentzündungen verbunden ist, wobei das höchste Risiko kurz nach Beginn der Behandlung besteht. Vor der Therapie sollen eine ausführliche klinische Anamnese, ein EKG und eine Laborkontrolle durchgeführt werden. Häufig kommt es zur Verlängerung des QTc-Intervalls, deswegen sind auch während der Therapie regelmäßige EKG-Kontrollen notwendig.

Bei Patient:innen mit Parkinson-Demenz oder Lewy-Body-Demenz und BPSD dürfen Antipsychotika mit starker antidopaminergischer Wirkung (z. B. Haloperidol oder Risperidon) aufgrund ihrer unerwünschten extrapyramidal-motorischen Wirkung nicht gegeben werden. Hier kommen Clozapin oder Quetiapin zum Einsatz (Clozapin bis 50 mg/Tag; Quetiapin max. 100–200 mg/Tag).

Die Behandlung soll zeitlich limitiert und in möglichst niedriger Dosierung erfolgen, mit engmaschiger Kontrolle von Wirkung und Verträglichkeit sowie Überwachung von möglichen Interaktionen mit anderen Substanzen und Nebenwir-

kungen. Aufgrund der Risiken und Nebenwirkungen bei der medikamentösen Behandlung mit Antipsychotika soll eine vierwöchige Indikationsprüfung mit Planung eines Reduktions- bzw. Auslassversuchs erfolgen.

Vor Einleitung einer Therapie mit Antipsychotika soll versucht werden, medizinische, personen- und umgebungsbezogene Bedingungsfaktoren als mögliche Ursache für Verhaltensstörungen zu identifizieren (verstehende Diagnostik). Die Anpassung der Umgebung an die Defizite und Bedürfnisse der Patient:innen kann ebenso einen wichtigen Beitrag zur Linderung der BPSD leisten.

Therapie der ersten Wahl sind nicht-pharmakologische Therapien. Antipsychotika sollen nur bei Verhaltensstörungen zum Einsatz kommen, die sehr belastend oder ein Risiko für Patient:innen oder die Umgebung sind.

5.8 Benzodiazepine

Generell nimmt der Gebrauch von Benzodiazepinen im Alter im Vergleich zu anderen Psychopharmaka überproportional zu. Diese werden zum überwiegenden Teil von Nichtpsychiater:innen verschrieben. Bei Patient:innen mit demenziellen Erkrankungen treten zwar häufig Symptome auf, bei denen grundsätzlich Benzodiazepine indiziert wären (wie Angst, Unruhe, Schlafstörungen), dennoch stellen sie keinesfalls Medikamente der ersten Wahl dar (Abb. 4).

Benzodiazepine stellen keinesfalls Medikamente der ersten Wahl dar. Sie sind nur nach strenger Indikationsstellung möglichst kurzfristig einzusetzen.

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

Als Gründe dafür seien angeführt:

- Gefahr paradoxer Wirkung, besondere Empfindlichkeit gegenüber Benzodiazepinen bei älteren Patient:innen mit demenziellen Erkrankungen oder einem Delir

- Kumulationsgefahr bei Benzodiazepinen mit langer Eliminationshalbwertszeit und pharmakologisch aktiven Metaboliten
- (Über-)Sedierung, Ataxie mit der Gefahr von Stürzen/Frakturen
- Schwindel und Vigilanzstörungen
- Verschlechterung der kognitiven Leistungen, anterograde Amnesie und Antriebsverminderung
- Langfristiger Benzodiazepingebrauch korreliert mit einem erhöhten Risiko, eine DAT zu entwickeln – ein kausaler Zusammenhang konnte jedoch nicht nachgewiesen werden.

Die Eliminationshalbwertszeit von Benzodiazepinen, die durch Dealkylierungs-/Oxidationsreaktionen abgebaut werden, steigt im Alter deutlich an.

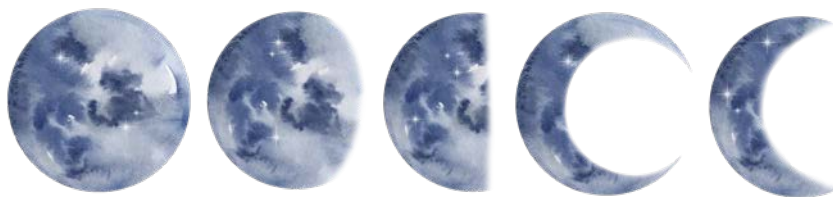
Hingegen steigt die Eliminationshalbwertszeit von Benzodiazepinen, die durch Dealkylierungs-/Oxidationsreaktionen abgebaut werden (z.B. Diazepam), deutlich an.

Die Richtlinien für die Therapie geriatrischer Patient:innen mit Benzodiazepinen sind in Tabelle 9 zusammengefasst.

Mögliche in Österreich erhältliche Benzodiazepine sind z.B. Lorazepam, Oxazepam und Bromazepam aus der Gruppe der Anxiolytika und Lormetazepam (als Infusionslösung) aus der Gruppe der Hypnotika.

5.9 Schlafmittel

In der Behandlung der verschiedensten Schlafstörungen bei demenziellen Erkrankungen muss der Terminus „Schlafmittel“ wörtlich aufgefasst werden, nämlich als „Mittel zum Schlaf“, also in einem weiteren Sinn des Wortes, als der Terminus „Hypnotika“ impliziert. Eine Übersicht ist in Tabelle 10 zu finden.



© SvetlaArt - stock.adobe.com

Wenn Benzodiazepine als Medikamente dritter Wahl eingesetzt werden, ist zu beachten, dass Substanzen, die durch Glukuronidierung eliminiert werden (z.B. Lorazepam, Lormetazepam, Oxazepam und Temazepam), keine signifikanten bzw. klinisch relevanten altersbedingten Veränderungen der Pharmakokinetik aufweisen.

Im Allgemeinen sind zumindest sieben Problemkreise zu bedenken:

1. Insomnie

Bei Insomnie haben sich beispielsweise unter den Hypnotika Zolpidem (10mg), unter den Antidepressiva Trazodon (25–150mg) und Mirtazapin (15–30mg) und

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

Tab. 9: Richtlinien für die Therapie geriatrischer Patient:innen mit Benzodiazepinen

unter den Neuroleptika Quetiapin (25–200 mg) bewährt.

2. Exzessive Tagesschläfrigkeit

Diese kann „off-label“ mit Modafinil behandelt werden. Modafinil ist primär für die Behandlung der Narkolepsie registriert.

3. Parasomnien

Parasomnien wie REM-Verhaltensstörungen werden beispielsweise mit Clonazepam (0,5–2 mg) erfolgreich behandelt (Cave: lange Halbwertszeit).

Bei dementziellen Erkrankungen muss der Terminus „Schlafmittel“ wörtlich aufgefasst werden, nämlich als „Mittel zum Schlaf“.

4. Psychotische Symptome, Verhaltensstörungen, nächtliche Agitiertheit, nächtliches Wandern und Apathie

Diese können einerseits mit Acetylcholinesterasehemmern, andererseits mit atypischen Neuroleptika, wie Risperidon (0,5–2 mg) und Quetiapin (50–200 mg), und auch mit Antiepileptika wie z. B. Valproinsäure (300–500 mg) behandelt werden.

Die Apathie ist das häufigste Verhaltenssymptom bei Menschen mit Demenz. Methylphenidat hat in einer gepoolten Metaanalyse über vier RCT gegenüber Placebo bei 144 Teilnehmenden bei einer Nachbeobachtungszeit von ein bis drei Monaten in der „apathy evaluation scale“ (AES) Überlegenheit demonstriert (MD: -5,12; p=0,04).

5. Schlafbezogene Atmungsstörungen (obstruktives Schnarchen, Hypopnoe, Apnoe)

6. Nächtliche motorische Störungen (Restless-Legs-Syndrom, periodische Beinbewegungen etc.)

7. Melatonin (2–4 mg pro Tag)

Melatonin wird von der deutschen Gesellschaft für Schlafforschung und Schlafmedizin als Mittel der ersten Wahl bei allen Insomnien empfohlen.

Auch Komorbiditäten und andere Faktoren können eine Rolle bei Schlafstörungen spielen.

	Substanzen	Dosis (mg)	max. Dosis/Tag (mg)
Z-Drugs (Nichtbenzodiazepine)	Zolpidem Zopiclon Zaleplon Eszopiclon	5–10 3,75 5 1	10 7,5 10 2
Antidepressiva	Trazodon Mirtazapin Agomelatin	25–150 15–30 25	
Hormone	Melatonin	2	4
Benzodiazepine	Lorazepam	0,5–1	1–2
Antipsychotika	Quetiapin („off-label use“) Prothipendyl	12,5–50 40	100–200 80

Tab. 10: Medikation von Schlafstörungen bei Demenz (modifiziert nach Jagsch C 2013)

Weitere pharmakologische Ansätze zur Behandlung von Schlafstörungen bei dementziellen Erkrankungen scheinen ebenfalls Erfolg versprechend zu sein, wie Antagonisten an Orexin-Rezeptoren (z. B. Suvorexant, Daridorexant).

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

6 Indikationsstellung und Therapievereinbarung

6.1 Akuttherapie

Medikamentöse Therapie

Bei leichter bis mittelschwerer Alzheimer-Demenz sollten Acetylcholinesterasehemmer, Donepezil, Galantamin und Rivastigmin, zur Verbesserung der Kognition und zur Verbesserung der Fähigkeit zur Verrichtung von Alltagstätigkeiten Anwendung finden. Die Auswahl des Acetylcholinesterasehemmers richtet sich nach den Nebenwirkungen und den Wechselwirkungen. Unterschiede in der Wirksamkeit gibt es nicht.

Klassische Nebenwirkungen der Acetylcholinesterasehemmer sind Diarrhö, Übelkeit, Harninkontinenz, Schlafstörungen und Reizbarkeit. Die Nebenwirkungen sind dosisabhängig, daher sollte bei Auftreten

von Nebenwirkungen primär eine Dosisreduktion erfolgen. Wenn das nicht ausreicht und die Nebenwirkungen persistieren, werden ein Absetzen des Medikaments und die Umstellung auf ein anderes Medikament der gleichen Gruppe empfohlen. Aufgrund fehlender Evidenz sollte Memantin bei leichter Alzheimer-Demenz nicht eingesetzt werden.

Die mittelschwere bis schwere Alzheimer-Demenz sollte mit Memantin behandelt werden. Die Evidenz besagt, dass die Kognition und die Fähigkeit zur Verrichtung von Alltagstätigkeiten verbessert werden. Memantin ist gut verträglich, mögliche Nebenwirkungen wie Schwindel, Kopfschmerz, Obstipation, erhöhter Blutdruck oder Schläfrigkeit sind meist passager. Als Alternative zu Memantin kommen Donepezil oder Rivastigmin (transdermal) infrage. Diese Wirkstoffe kommen dann zum Einsatz, wenn Zweifel an der Wirksamkeit von Memantin bestehen, die Verabreichung nicht möglich ist oder Memantin nicht vertragen wird.

Von einer Kombination von Acetylcholinesterasehemmern mit Memantin wird abgeraten, weil keine zusätzlichen Therapieeffekte zu erwarten sind, aber das Risiko für Nebenwirkungen erhöht ist.

Für die Therapie der vaskulären Demenz mit hoch dosierten Acetylcholinesterasehemmern oder Memantin gibt es entsprechende Evidenz und sie wird daher empfohlen, obwohl die Therapie „off-label“ ist. Die Therapie mit Donepezil, Galantamin und Memantin kann zu einer Verbesserung der Kognition führen, dagegen ist die Evidenz für Rivastigmin schwächer.

Ginkgo biloba kann bei leichter und mittelschwerer Alzheimer-Demenz, vaskulärer Demenz sowie gemischter Demenz zur Verbesserung der Kognition und der Alltagsfunktionen eingesetzt werden.

Bei Parkinson-Demenz werden zur Verbesserung der Kognition Rivastigmin oder Donepezil empfohlen, da im MMST und im MOCA eine signifikante Besserung gegenüber Placebo beobachtet werden konnte. Bei leichter oder mittelschwerer Lewy-Body-Demenz wird Donepezil zur Verbesserung der Kognition empfohlen.

Es gibt keine Evidenz für die Wirksamkeit von Antidementiva zur Behandlung von leichter kognitiver Störung oder frontotemporaler Demenz.

Psychosoziale Therapieansätze

Zusätzlich zur medikamentösen Therapie sollen psychosoziale Therapieansätze verfolgt werden.

Kognitives Training hat bei leichter bis mittelschwerer Demenz potenziellen Nutzen, außer die Intervention wird von Betroffenen als unangenehm erlebt. Die Durchführung erfolgt durch Psycholog:innen, Ergotherapeut:innen, Ärzt:innen oder Sozialpädagog:innen. Kognitive Stimulation kann von Pflegekräften, Ergotherapeut:innen oder Sozialtherapeut:innen bei leichter bis mittelschwerer Demenz durchgeführt werden. Selbst durchgeführtes computerbasiertes kognitives Training hat keinen nachweisbaren Effekt und wird deswegen nicht empfohlen.

Bei leichter kognitiver Störung sollen sowohl kognitive Stimulation als auch kognitives Training durchgeführt werden.

Körperliche Aktivierung (Krafttraining und/oder aerobes Training) soll von Physiotherapeut:innen oder Sporttherapeut:innen bei leichter bis mittelschwerer Demenz sowie bei leichter kognitiver Störung zur Verbesserung und zum Erhalt der kognitiven Leistung eingesetzt werden.

Pharmakologische Behandlung von Verhaltenssymptomen

Antidepressiva sollen bei depressiven Symptomen eingesetzt werden, aber es ist darauf zu achten, dass anticholinerge Nebenwirkungen vermieden werden. Bei Wirksamkeit können Antidepressiva, wie bei nichtdementen Patient:innen, über einen längeren Zeitraum gegeben werden. Nach einem Review von 25 Studien werden Mirtazapin und Sertralin empfohlen, trizyklische Antide-

pressiva, Venlafaxin und Paroxetin hatten dagegen das ungünstigste Risikoprofil.

Antipsychotika können bei entsprechender Indikation ebenfalls gegeben werden, auch dabei muss auf das Nebenwirkungsprofil geachtet werden, v. a. auf einen negativen Effekt auf die Kognition, weswegen der Einsatz zeitlich begrenzt sein sollte. Neuroleptika erhöhen das Risiko für zerebrovaskuläre Ereignisse signifikant, deswegen sollte grundsätzlich Antipsychotika der zweiten Generation der Vorzug gegeben werden. Das Mortalitätsrisiko ist bei der Gabe von Antipsychotika bei Demenzpatient:innen insgesamt deutlich erhöht, genauso das EPMS-Risiko und das Risiko für erhöhte Somnolenz, was beides wiederum ein erhöhtes Sturzrisiko bedingt. Wenn eine antipsychotische Medikation notwendig ist, wird Risperidon als erste Wahl und Haloperidol als zweite Wahl empfohlen. Bei psychotischen Symptomen im Rahmen einer Lewy-Body-Demenz und Parkinson-Demenz wird Clozapin empfohlen.

Bei agitiertem Verhalten und Aggression im Rahmen einer Demenz werden Risperidon und Haloperidol vorgeschlagen, die aufgrund des oben beschriebenen Risikoprofils möglichst nur zeitlich begrenzt eingesetzt werden sollten. Deswegen sollten auch regelmäßige Absetzversuche vorgenommen werden. Alternativ kann ein Therapieversuch mit Citalopram gemacht werden, mit der Einschränkung möglicher kardialer Nebenwirkungen. Die Dosis sollte 20mg bei Patient:innen über 65 Jahre nicht überschreiten; vor Dosiserhöhungen sollte der Plasmaspiegel ermittelt werden. Auch der Einsatz von Melperon, das keine anticholinergen Nebenwirkungen hat, ist möglich, dabei muss aber auf das Interaktionspotenzial über CYP2D6 (Inhibition) geachtet werden.

Für den Psychopharmakaeinsatz bei unangemessenem Verhalten und sexueller Enthemmung gibt es keine Evidenz.

Schlafstörungen können mit Melperon, Trazodon oder Orexin-Antagonisten behandelt werden.

Für die Behandlung von Vokalisieren, Schreien und Stereotypien konnte keine Wirksamkeit von Medikamenten gezeigt werden, obwohl dieses Verhalten für Betreuungssysteme extrem herausfordernd ist.

Soziotherapeutische Maßnahmen bei Verhaltensstörungen

Zusätzlich zur medikamentösen Behandlung können bei komorbider Depres-



© Fotito - stock.adobe.com

sion kognitive Verhaltenstherapie, Bewegungstherapie, Ergotherapie, kognitive Stimulation, Musiktherapie oder auch Tanztherapie eingesetzt werden.

Wenn möglich können bei Aggression und Agitation personalisierte Aktivierung, Musiktherapie und Massage- und Berührungstherapie versucht werden.

6.2 Langzeittherapie

Die Frage, ob eine einmal als erfolgreich eingeschätzte antidementive Therapie lebenslang weitergegeben werden sollte, bleibt auch nach Durchsicht der aktuellen Datenlage eine rein klinische Entscheidung. Die Beurteilung der Wirksamkeit verschiebt sich bei schweren Demenzformen aber vermehrt von der kognitiven Symptomatik hin zu den nichtkognitiven Störungen. Jedenfalls ist eine solche Therapie auch in schweren Demenzstadien noch sinnvoll, wobei zu berücksichtigen ist, dass in diesen Stadien andere Erfolgskriterien gelten als in früheren Krankheitsphasen.

Es sollte immer sehr sorgfältig abgewogen werden, bevor ein Antidementivum abgesetzt wird. Treten Nebenwirkungen wie Gewichtsabnahme, Müdigkeit, Magen-Darm-Beschwerden oder Schwindel in den Vordergrund, ist prinzipiell eine individuelle Nutzen-Risiko-Abwägung vorzunehmen. Insbesondere wenn Patient:innen ein

Es sollte immer sehr sorgfältig abgewogen werden, bevor ein Antidementivum abgesetzt wird.

Stadium der schweren Demenz erreichen, bettlägerig werden oder nicht mehr kommunizieren können, sollte ein Absetzver-

such zumindest erwogen werden. In Bezug auf Nebenwirkungen haben sich transdermale Applikationen grundsätzlich als vorteilhaft erwiesen.

Auch die Frage, wie lange eine Pharmakotherapie nichtkognitiver Störungen beibehalten werden sollte, ist letztlich offen. Dabei sollte jedoch das Zeitfenster der höchsten Wahrscheinlichkeit für ein Auftreten von BPSD beachtet werden. Auch die Indikation für eine Antipsychotikatherapie sollte regelmäßig reevaluiert und gegebenenfalls ein Reduktionsversuch durchgeführt werden.

6.3 Auswahl der Medikation

Die Auswahl der Medikation hängt vom kognitiven Zustand ab, weitere Kriterien sind die Einfachheit der Handhabung eines Medikaments (Einmaldosierung), Berücksichtigung von Komorbidität und Polypharmazie und den damit verbundenen möglichen pharmakokinetischen und -dynamischen Interaktionen und die gesamtethische Betrachtung des Gesundheitszustandes der Individuen.

Die Auswahl der Medikation ist ein komplexer Prozess, der eine gründliche Anamnese, eine körperliche Untersuchung und oft auch interdisziplinäre Zusammenarbeit erfordert.

Auch die Häufigkeit und die Schwere der Nebenwirkungen spielen eine entscheidende Rolle bei der Auswahl der Medikation. Die Auswahl der Medikation ist also ein komplexer Prozess, der eine gründliche Anamnese, eine körperliche Untersuchung und oft auch interdisziplinäre Zusammenarbeit erfordert. Die Behandlung sollte individuell auf Betroffene zugeschnitten sein und regelmäßig überprüft werden, um die bestmögliche Versorgung zu gewährleisten.

Bei der Auswahl der Medikation für Demenzpatient:innen sind mehrere Faktoren zu berücksichtigen:

1. Schweregrad der Demenz

- Leichte bis mittelschwere Demenz: Hier kommen in erster Linie Acetylcholinesterasehemmer zum Einsatz.
- Mittelschwere bis schwere Demenz: NMDA-Rezeptor-Antagonisten wie Memantin werden eingesetzt.

2. Spezifische Form der Demenz

- Alzheimer-Demenz: Acetylcholinesterasehemmer und Memantin sind zugelassen.
- Vaskuläre Demenz: Hier liegt der Fokus oft auf der Behandlung vaskulärer Risikofaktoren.
- Lewy-Körper-Demenz: Cholinesterasehemmer können hilfreich sein, aber Vorsicht ist bei Neuroleptika geboten.

3. Begleitsymptome

- Depression: Antidepressiva (z. B. SSRI) können indiziert sein.
- Agitation/Aggression: In schweren Fällen können Antipsychotika erwogen werden, jedoch mit Vorsicht aufgrund erhöhter Risiken.

4. Komorbiditäten und Interaktionen

- Vorerkrankungen (z. B. Herz-Kreislauf-Erkrankungen oder Niereninsuffizienz) müssen berücksichtigt werden.
- Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten sind zu beachten, insbesondere bei älteren Patient:innen mit Polypharmazie.

5. Verträglichkeit und Nebenwirkungsprofil

- Die individuelle Verträglichkeit muss beobachtet werden.
- Häufige Nebenwirkungen sind zu berücksichtigen (z. B. gastrointestinale Beschwerden bei Acetylcholinesterasehemmern).

6. Patient:innenpräferenzen und Lebensqualität

- Einbeziehung der Patient:innen und der Angehörigen in die Entscheidungsfindung
- Abwägung zwischen potenziellem Nutzen und Belastungen durch die Medikation

7. Darreichungsform

- orale Tabletten, Pflaster (z. B. Rivastigmin) oder Lösungen je nach Schluckfähigkeit und Adhärenz der Patient:innen

8. Regelmäßige Überprüfung

6.4 Therapieresistenz

Mögliche Gründe für eine Resistenz gegen eine antidementive Therapie sind eine falsche Diagnose, die Verwendung eines falschen Testinstruments, ein fort-

geschrittenes Demenzstadium, Medikamentenunverträglichkeit und/oder Wechselwirkungen des Antidementivums mit anderen Medikamenten. Zu beachten ist, dass nicht jedes Nichtansprechen bereits eine Therapieresistenz ist, da bei Demenz ein chronisch progredienter Prozess behandelt wird.

Insgesamt gibt es zum Therapieansprechen bei Demenz nur limitierte Evidenz, da existierende Studien hinsichtlich der Definition von Therapieansprechen, der Therapiedauer oder der verabreichten Dosis heterogen und somit schwer vergleichbar sind.

Das Ansprechen auf Acetylcholinesterasehemmer scheint grundsätzlich mit dem Ausmaß des cholinergen Defizits assoziiert zu sein. Die Rolle genetischer Polymorphismen wird insgesamt kontroversiell beurteilt, wobei das Vorhandensein

Insgesamt gibt es zum Therapieansprechen bei Demenz nur limitierte Evidenz.

der K-Variante der Butyrylcholinesterase auf ein besseres Therapieansprechen in späteren Krankheitsstadien hindeutet.

Auch Faktoren, die die Verfügbarkeit der Substanzen im Organismus beeinflussen, wie Varianten des CYP2D6-Enzymsystems (relevant für Donepezil und Galantamin) oder die Serum-Albuminkonzentration (Donepezil ist zu 75% proteingebunden, Rivastigmin und Galantamin zu nur 40%), dürften eine Rolle spielen.

Zu reproduzierten klinischen Variablen für ein Therapieansprechen mit AChE-Hemmern zählen beispielsweise ein langsames Fortschreiten der Erkrankung, niedrigeres Serum-Cholesterin, weniger ausgeprägte Temporallappenatrophie oder der fehlende Einsatz von Antipsychotika. Auch wenn sich die Symptomatik der Betroffenen unter antidementiver Therapie bis in das schwere Krankheitsstadium verschlechtern kann bzw. in fortgeschrittenen Krankheitsstadien Zweifel an der Wirksamkeit bestehen können, sollte die Therapie fortgesetzt werden, um eine potenzielle symptomatische Verschlechterung bei Absetzen zu verhindern.

Während ein Präparatwechsel innerhalb der Gruppe der AChE-Hemmer bei Unverträglichkeit empfohlen wird, kann dieser

auch bei mangelnder Wirksamkeit sinnvoll sein, da sich die drei Substanzen sowohl pharmakokinetisch als auch pharmakodynamisch voneinander unterscheiden.

Während ein Präparatwechsel innerhalb der Gruppe der AChE-Hemmer bei Unverträglichkeit empfohlen wird, kann dieser auch bei mangelnder Wirksamkeit sinnvoll sein.

Die Kombinationsbehandlung mit Acetylcholinesterasehemmern und Memantin ist nicht empfohlen. Für die Kombination Acetylcholinesterasehemmer und Ginkgo biloba ist die bestehende Evidenzlage für eine Therapieempfehlung nicht ausreichend.

6.5 Suizidrisiko

Generell ist die Suizidhäufigkeit bei Patient:innen mit Demenz im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung nicht erhöht. Für spezifische Subgruppen besteht jedoch ein erhöhtes Suizidrisiko, nämlich für Demenzkranke mit psychiatrischer Komorbidität oder früher Diagnosestellung (vor dem 65. Lebensjahr). Insbesondere die ersten drei Monate nach Diagnosestellung sind an dieser Stelle als Zeitfenster mit besonderer Gefährdung zu nennen. Männer weisen zudem ein vergleichsweise höheres Suizidrisiko als

Für Demenzkranke mit psychiatrischer Komorbidität oder früher Diagnosestellung (vor dem 65. Lebensjahr) besteht ein erhöhtes Suizidrisiko.

Frauen auf. Suizide in fortgeschrittenen Demenzstadien kommen seltener vor, da die kognitiven Fähigkeiten zur Planung und Koordination nicht mehr in ausreichendem Maße vorhanden sind.

Eine Metaanalyse aus dem Jahr 2024 mit Daten von 1,6 Millionen Individuen konnte zeigen, dass die Prävalenz von Suizidalität im Sinne von Suizidgedanken bei Demenz deutlich häufiger auftritt als in der Allgemeinbevölkerung und 10% der Erkrankten betrifft. Dies unterstreicht die Notwendigkeit entsprechender Screenings und gezielter Interventionen in dieser Gruppe von Patient:innen.

© yuliyana - stock.adobe.com



6.6 Spezielle Problemstellungen

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

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

Ein besonderes Kapitel stellt der Off-Label-Gebrauch von Medikamenten dar, der nur dann zulässig ist, wenn lebensbedrohliche Erkrankungen vorliegen bzw. die Lebensqualität andernfalls nachhaltig und

Es gilt: keine Sedierung ohne medizinische Indikation!

auf Dauer beeinträchtigt wäre, keine andere bei der betroffenen Person wirksame Therapie verfügbar ist und begründete

Aussicht auf Behandlungserfolg besteht. Off-Label-Verschreibungen ziehen gesteigerte Aufklärungspflicht, Umkehr der Beweislast im Schadensfall und erhöhten Dokumentationsaufwand nach sich. Weiterhin sind die Richtlinien des Hauptverbandes bei Off-Label-Verordnungen zu beachten (z.B. Bewilligung durch den chefärztlichen Dienst).

Schließlich sind noch ethische Aspekte zu bedenken. Eine psychopharmakologische Therapie sollte grundsätzlich nur symptomorientiert, nicht aber als Ersatz für fehlende Betreuungsangebote durchgeführt werden. Daher gilt: keine Sedierung ohne medizinische Indikation!

Die Nutzen-Risiko-Bewertung der aktuellen Therapie von Demenzpatient:innen sollte regelmäßig gemeinsam mit Angehörigen, Pflegepersonal und/oder Erwachsenenvertretung erfolgen. Die Selbstbestimmung der Patient:innen sollte so lange wie möglich erhalten bleiben. Zwangsmaßnahmen sind nur so kurz wie unbedingt nötig

Die Selbstbestimmung der Patient:innen sollte so lange wie möglich erhalten bleiben.

bei akuter Gefährdung zulässig. Die Behandlung der Grundkrankheit hat so lange wie möglich Priorität.

Für eine Pharmakotherapie im Alter sollten daher besondere Regeln beachtet werden, die in Tabelle 11 angeführt sind.

7 Nichtmedikamentöse Behandlungsmöglichkeiten

7.1 Psychotherapie und Soziotherapie

Neben pharmakologischen Ansätzen gewinnen nichtmedikamentöse Therapien zunehmend an Bedeutung, insbesondere Psychotherapie und Soziotherapie. Diese Interventionen zielen darauf ab, die Lebensqualität der Betroffenen zu verbessern und den Krankheitsverlauf positiv zu beeinflussen.

Psycho- und Soziotherapie sollen die Lebensqualität der Betroffenen verbessern und den Krankheitsverlauf positiv beeinflussen.

strenge Indikationsprüfung
detaillierte Medikamentenanamnese
Prioritäten
niedrige Anfangsdosis – langsame Dosisanpassung
Multimedikation vermeiden
einfaches Verordnungsschema
Auslass- und Absetzversuche (nicht bei Antidementiva/Nootropika)
aktives Monitoring von Nebenwirkungen

Tab. 11: Pharmakotherapie im Alter

Ziel ist das Hinauszögern der Folgen der zerebralen Störungen für die kognitive und funktionelle Leistungsfähigkeit. Damit sollen die psychosoziale Integration und die Lebensqualität der Demenzkranken und ihrer Angehörigen verbessert werden. Für die nichtmedikamentösen Behandlungsstrategien stehen neben spezifischen psychotherapeutischen auch psychoedukative Maßnahmen zur Verfügung.

Baulichen Gegebenheiten kommt hier eine große Bedeutung zu, insbesondere Licht, das den natürlichen Tagesverhältnissen angepasst ist. Von ganz besonderer Bedeutung sind die umfassende regelmäßige Aufklärung und Unterstützung der betreuenden Angehörigen, die in vielen Untersuchungen nachweislich die Dauer des Verbleibes in der häuslichen Umgebung verlängert.

Psychotherapeutische Ansätze bei Demenz

Kognitive Verhaltenstherapie (KVT)

Die KVT hat sich als vielversprechender Ansatz in der Behandlung von Depressionen und Angstzuständen bei Demenzpatient:innen erwiesen.

Soziotherapeutische Interventionen

Soziotherapeutische Maßnahmen zielen darauf ab, die soziale Interaktion und Teilhabe von Demenzpatient:innen zu fördern.

Gruppenaktivitäten und soziale Einbindung

Eine Studie von Luttenberger et al. (2012) zeigte, dass strukturierte Gruppenaktivitäten die kognitiven Fähigkeiten und Alltagskompetenzen von Demenzpatient:innen signifikant verbessern können.

Musiktherapie

Musiktherapie hat sich als besonders wirksam in der Verbesserung der Stim-

mung und der Reduktion von Verhaltensstörungen erwiesen. Eine Metaanalyse von Zhang et al. (2017) bestätigte die positiven Effekte der Musiktherapie auf Angst, Depression und Verhaltenssymptome bei Demenzpatient:innen.

Baulichen Gegebenheiten kommt eine große Bedeutung zu, insbesondere Licht, das den natürlichen Tagesverhältnissen angepasst ist.

Ergotherapie

Ergotherapeutische Interventionen zielen darauf ab, die Alltagskompetenzen und Selbstständigkeit von Demenzpatient:innen zu erhalten. Graff et al. (2006) konnten in einer randomisierten kontrollierten Studie zeigen, dass Ergotherapie die täglichen Funktionen und die Lebensqualität von Demenzpatient:innen signifikant verbessern kann.

Tagesstrukturierung

- Entwicklung und Umsetzung eines strukturierten Tagesablaufs
- Einbindung in sinnvolle und angenehme Aktivitäten

Angehörigenarbeit

- Schulung und Unterstützung von Angehörigen im Umgang mit der Erkrankung
- Förderung der Kommunikation zwischen Betroffenen und Angehörigen

Milieuthérapie

- Gestaltung einer demenzfreundlichen Umgebung
- Anpassung der Wohnumgebung zur Förderung von Orientierung und Sicherheit

Ein ganzheitlicher Ansatz, der medikamentöse Behandlung, präventive Maßnahmen, kognitives Training und Soziotherapie kombiniert, bietet die besten Aussichten für den Umgang mit Demenz und die Verbesserung der Lebensqualität der Betroffenen.

7.2 Nahrungsergänzungsmittel zur Prävention der Alzheimer-Demenz

Angesichts der begrenzten Behandlungsmöglichkeiten gewinnt die Prävention der Demenz zunehmend an Bedeutung. Auch Nahrungsergänzungsmittel werden als mögliche präventive Strategie diskutiert.

Nahrungsergänzungsmittel werden als mögliche präventive Strategie diskutiert.



© daniiaustugova – stock.adobe.com



© Mikanova – stock.adobe.com

Omega-3-Fettsäuren

- Wirkmechanismus: Entzündungshemmung, Neuroprotektion
- Evidenz: Gemischte Ergebnisse, einige Studien zeigen positive Effekte auf kognitive Funktionen.
- Eine höhere Aufnahme von Omega-3-Fettsäuren ist mit einem geringeren Risiko für Demenz assoziiert.

Vitamin E

- Wirkmechanismus: antioxidative Wirkung
- Evidenz: inkonsistente Ergebnisse, mögliche Risiken bei hoher Dosierung

B-Vitamine (B6, B12, Folsäure)

- Wirkmechanismus: Senkung des Homocysteinspiegels
- Evidenz: vielversprechende Ergebnisse bei Personen mit erhöhtem Homocysteinspiegel

Curcumin

- Wirkmechanismus: Entzündungshemmung, Antioxidation
- Evidenz: vielversprechende präklinische Studien, begrenzte klinische Evidenz

Vitamin D

- Wirkmechanismus: Neuroprotektion, Regulation der Genexpression
- Evidenz: Assoziationsstudien zeigen Zusammenhang zwischen Vitamin-D-Mangel und erhöhtem Demenzrisiko (Cave: Hierbei könnte „reverse causality“ vor-

liegen, also das Phänomen, dass demenzgefährdete Patient:innen sich seltener der Sonne exponieren.)

Obwohl einige Nahrungsergänzungsmittel vielversprechende Ansätze in der Prävention der Alzheimer-Demenz zeigen, ist die Evidenzlage insgesamt noch unzureichend für allgemeine Empfehlungen. Während einige Studien vielversprechende Ergebnisse liefern, fehlt es oft an großen, langfristigen klinischen Studien, um eindeutige Empfehlungen geben zu können. Faktoren wie Dosierung, Dauer der Einnahme und individuelle Unterschiede in der Absorption und im Stoffwechsel können die Wirksamkeit beeinflussen.

Eine ausgewogene Ernährung und ein gesunder Lebensstil bleiben die Grundpfeiler der Prävention.

Eine ausgewogene Ernährung und ein gesunder Lebensstil bleiben die Grundpfeiler der Prävention.

Im deutschsprachigen Raum sind derzeit zwei unterschiedliche diätetische Ansätze in Form folgender Produkte verfügbar:

Acutil®

Acutil® ist eine Kombination aus den Omega-3-Fettsäuren DHA und EPA,

Ginkgo-Extrakt, Phosphatidylserin, Folsäure, Vitamin E und B12.

Es werden ein bis zwei Kapseln täglich empfohlen, mit Flüssigkeit unzerkaut eingenommen, während oder nach einer Mahlzeit. Der Schwerpunkt liegt auf der allgemeinen zerebralen und kardialen Membranintegrität.

Souvenaid®

Souvenaid® ist eine medizinische Trinknahrung mit einem patentierten Nährstoffkomplex aus Uridin-5-Monophosphat, Phospholipid, Cholin, Omega-3-Fettsäuren, Vitaminen und Selen, um die Gedächtnisleistung zu verbessern.

Souvenaid zielt vor allem auf die Bereitstellung der Synthesestufe für Zellmembran-Phosphatide in synaptischen Membranen ab sowie auf die Synapsenbildung.

7.3 Angehörigenarbeit

Ein unverzichtbarer Aspekt in der Betreuung von Alzheimer-Patient:innen ist die Angehörigenarbeit. Die Angehörigen benötigen eine intensive Unterstützung durch Aufklärung über den Krankheitsverlauf (Psychoedukation), rechtliche Aspekte und Entlastungsmöglichkeiten.

In der Angehörigenarbeit lernt die Familie, Krankheitsanzeichen zu erkennen und mit ihren Auswirkungen umzugehen. Dies schließt auch Strategien zum Selbstmanagement und zur Problemlösung in Konfliktsituationen im Umgang mit dem/der Kranken ein.

Die Angehörigen benötigen eine intensive Unterstützung durch Aufklärung über den Krankheitsverlauf (Psychoedukation), rechtliche Aspekte und Entlastungsmöglichkeiten.

Die Angehörigenarbeit verbessert das Patient:innen-Pfleger:innen-Verhältnis, entlastet nachweislich die pflegenden Bezugspersonen und steigert die Motivation der Angehörigen zur Pflege. In gut informierten und beratenen Familien wird eine erheblich geringere Rate an Heimunterbringungen der Alzheimer-Patient:innen erzielt.

Weiterführende Literatur

Althman D et al.: Risk of suicide after dementia diagnosis. *JAMA Neurol* 2022; 79(11): 1148-54 • Alzheimer's Society: Dementia UK: Update. Second Edition 2014 • Bains J et al.: Antidepressants for treating depression in dementia. *Cochrane Database Syst Rev* 2002; CD003944 • DeKosky ST et al.: Ginkgo biloba for prevention of dementia: a randomized controlled trial. *JAMA* 2008; 300(19): 2253-62 • Desai R et al.: Suicide and dementia: a systematic review and meta-analysis of prevalence and risk factors. *Ageing Res Rev* 2024; 100: <https://doi.org/10.1016/j.arr.2024.102445> • Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde (DGPPN) und Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN): S3-Leitlinie Demenz. Online unter www.dgppn.de/publikationen/leitlinien.html • Devore EE et al.: Dietary intakes of berries and flavonoids in relation to cognitive decline. *Ann Neurol* 2012; 72(1): 135-43 • DGN e.V. & DGPPN e.V. (Hrsg.): S3-Leitlinie Demenzen, Version 4, 8. 11. 2023. Online unter <https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/038-013>, Zugriff am 7.10.2024 • Erster österreichischer Demenzbericht, 2009, Wiener Gebietskrankenkasse • Farina N et al.: Vitamin E for Alzheimer's dementia and mild cognitive impairment. *Cochrane Database Syst Rev* 2017; 4(4): CD002854 • Glinz D et al.: Acetylcholinesterase inhibitors combined with memantine for moderate to severe Alzheimer's disease: a meta-analysis. *Swiss Med Wkly* 2019; 149: w20093 • Graff MJ et al.: Community based occupational therapy for patients with dementia and their care givers: randomised controlled trial. *BMJ* 2006; 333(7580): 1196 • Gunstad J et al.: Improved memory function 12 weeks after bariatric surgery. *Surg Obes Relat Dis* 2011; 7(4): 465-72 • Höfler S et al. (Hrsg. 2015): Österreichischer Demenzbericht 2014. Bundesministerium für Gesundheit und Sozialministerium, Wien • Holt S et al.: PRISCUS-Liste 2011 • Jagsch C: Notfallbehandlung in der Alterspsychiatrie. In: Pinter G et al. (Hrsg.): Geriatriische Notfallbehandlung. Wien: Springer Verlag, 2013 • Kapusta N (2012): Aktuelle Daten und Fakten zur Zahl der Suizide in Österreich 2011 • Kasper S et al.: Diagnostik und

Therapie kognitiver Defizite. *CliniCum neuropsy* 4/2014 • Kasper S: Evidenzbasis pflanzlicher Arzneimittel in der Psychopharmakotherapie. Eine Übersicht. *Psychopharmakotherapie* 2003; 30: 11-20 • Kasper S, Schubert H: Ginkgo-Spezialextrakt Egb 761® in der Behandlung der Demenz: Evidenz für Wirksamkeit und Verträglichkeit. *Fortschritte der Neurologie – Psychiatrie* 2009; 77: 494-506 • Kasper S et al.: Psychopharmakotherapie beim älteren und hochbetagten Menschen. *Konsensus-Statement – State of the Art* 2014. *CliniCum neuropsy Sonderausgabe* November 2014 • Khundakar AA, Thomas AJ: Neuropathology of depression in Alzheimer's disease: current knowledge and the potential for new treatments. *J Alzheimers Dis* 2015; 44: 27-41 • Littlejohns TJ et al.: Vitamin D and the risk of dementia and Alzheimer disease. *Neurology* 2014; 83(10): 920-8 • Livingston G et al.: Dementia prevention, intervention, and care. *Lancet* 2017; 390(10113): 2673-2734 • Livingston G et al.: Dementia prevention, intervention, and care: 2020 report of the Lancet Commission. *Lancet* 2020; 396(10248): 413-46 • Lourida I et al.: Mediterranean diet, cognitive function, and dementia: a systematic review. *Epidemiology* 2013; 24(4): 479-89 • Luttenberger K et al.: Effects of multimodal nondrug therapy on dementia symptoms and need for care in nursing home residents with degenerative dementia: a randomized-controlled study with 6-month follow-up. *J Am Geriatr Soc* 2012; 60(5): 830-40 • Mann E et al.: Potentially inappropriate medication in geriatric patients: the Austrian consensus panel list. *Wien Klin Wochenschr* 2012; 124(5-6): 160-9 • Mok PLH et al.: Multiple adverse outcomes associated with antipsychotic use in people with dementia: population based matched cohort study. *BMJ* 2024; 385: e076268 • Orgeta V et al.: Psychological treatments for depression and anxiety in dementia and mild cognitive impairment. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; 22(1): CD009125 • Porsteinsson A et al.: Effect of citalopram on agitation in Alzheimer disease: the CitAD randomized clinical trial. *JAMA* 2014; 311: 682-91 • Pozzi F et al.: Predictors of response to acetylcholinesterase inhibi-

tors in dementia: a systematic review. *Front Neurosci* 2022; 16: <https://doi.org/10.3389/fnins.2022.998224> • Rainer M, Krüger-Rainer C: Nahrungsergänzungsmittel zur Prävention und Therapie der Demenz. *Der Mediziner – Facharzt Neurologie/Psychiatrie* 2014; 18: 22 • Rainer M, Mücke HAM: Diätetische Lebensmittel im Frühstadium der Alzheimer-Demenz. *J Neurol Neurochir Psychiatr* 2015; 16(2): 76-81 • Reisberg B et al.: Retrogenesis: clinical, physiologic, and pathologic mechanisms in brain aging, Alzheimer's and other dementing processes. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 1999; 249(Suppl 3): 28-36 • Savaskan E et al.: Empfehlungen für die Diagnostik und Therapie der behavioralen und psychischen Symptome der Demenz (BPSD). *Praxis* 2014; 103(3): 135-48 • Scarmeas N et al.: Nutrition and prevention of cognitive impairment. *Lancet Neurol* 2018; 17(11): 1006-15 • Schmidt R et al.: Konsensusstatement „Demenz 2010“ der Österreichischen Alzheimer Gesellschaft • Shulman K et al.: The IPA survey of brief cognitive screening instruments. *Int Psychogeriatr* 2006; 18: 281-94 • Small GW et al.: Memory and brain amyloid and tau effects of a bioavailable form of curcumin in non-demented adults: a double-blind, placebo-controlled 18-month trial. *Am J Geriatr Psychiatry* 2018; 26(3): 266-77 • Smith AD et al.: Homocysteine-lowering by B vitamins slows the rate of accelerated brain atrophy in mild cognitive impairment: a randomized controlled trial. *PLoS One* 2010; 5(9): e12244 • Statistik Austria. Online unter <https://www.statistik.at/> • Van Praag H et al.: Neural consequences of environmental enrichment. *Nat Rev Neurosci* 2000; 1(3): 191-8 • Xu WL et al.: Midlife overweight and obesity increase late-life dementia risk: a population-based twin study. *Neurology* 2011; 76(18): 1568-74 • Zhang X et al.: Omega-3 fatty acids and risk of cognitive decline in the elderly: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Ageing Clin Exp Res* 2016; 28(1): 165-5 • Zhang Y et al.: Does music therapy enhance behavioral and cognitive function in elderly dementia patients? A systematic review and meta-analysis. *Ageing Res Rev* 2017; 35: 1-11

Abkürzungsverzeichnis

18F-FDG-PET	18F-2-Fluor-2-desoxy-D-Glucose-PET			MCI	milde kognitive Störung
Aβ	Amyloid-β	cMRT	zerebrale Magnetresonanztomografie	MIBG	Metaiodbenzylguanidin
ADAM	Allgemeines Demenz Anamnese Modul	CRP	C-reaktives Protein	MmD	Menschen mit Demenz
ADAS-Cog	Alzheimer-Krankheitsbewertungsskala – kognitive Subskala	Cu	Kupfer	MMST	Mini-Mental-Status-Test
ADL	„activities of daily living“	DAT	Demenz vom Alzheimer-Typ	MOCA	Montreal-Cognitive-Assessment-Test
AES	„apathy evaluation scale“	DatSCAN	Dopamintransporter-Szintigrafie	MRT	Magnetresonanztomografie
aMCI	amnestische milde kognitive Störung	EEG	Elektroenzephalogramm	MTA-Score	„medial temporal lobe atrophy score“
ApoE	Apolipoprotein E	eGFR	geschätzte glomeruläre Filtrationsrate	NAB+	„neuropsychological assessment battery“
APP	„amyloid precursor protein“	EKG	Elektrokardiogramm	naMCI	nichtamnestische milde kognitive Störung
ARIA	Amyloid-assoziierte Bildgebungsanomalien	EMA	Europäische Arzneimittelagentur	NCD	„neurocognitive disorder“
ARIA-E	Amyloid-assoziierte Bildgebungsanomalien: Flüssigkeitsansammlungen	EOAD	„early-onset Alzheimer's disease“	NCS	neurokognitive Symptome
ARIA-H	Amyloid-assoziierte Bildgebungsanomalien: Blutungen	EPMS	extrapyramidalmotorisches System	nfl	„neurofilament light chain“
ATN	Amyloid-β, Tau-Pathologie, Neurodegeneration	FAB	„frontal assessment battery“	NFT	neurofibrilläre Tangles
B-ADL	„basic activities of daily living“	FAQ	„functional activities questionnaire“	NPI	neuropsychiatrisches Inventar
BD	Benzodiazepine	FDA	U. S. Food and Drug Administration	Pb	Blei
CDR	„clinical dementia rating“	ft3, ft4	freies Trijodthyronin 3, freies Trijodthyronin 4	PET	Positronen-Emissions-Tomografie
CDR-SB	„clinical dementia rating – sum of boxes“	Gamma-GT	Gamma-Glutamyltransferase	PMDA	Pharmaceuticals and Medical Devices Agency (Japanische Arzneimittelbehörde)
CERAD-Plus	neuropsychologische Testbatterie	GDS	geriatriische Depressionsskala	SCD	„subjective cognitive decline“
CGA	„comprehensive geriatric assessment“	GFAP	saures Gliafaserprotein	SD	Schilddrüse
CGI	„clinical global impression“	GOT	Glutamat-Oxalazetat-Transaminase	TSH	Thyreoida-stimulierendes Hormon
CIBIC-Plus	„clinician's interview-based impression	HbA_{1c}	Hämoglobin A _{1c}		
		Hg	Quecksilber		
		iADRS	„integrated Alzheimer's disease rating scale“		
		IQCODE	Informant Questionnaire on Cognitive Decline in the Elderly		

Mit freundlicher Unterstützung durch



**Schwabe
Austria**
From Nature. For Health.



THERAPEUTICS

Better outcomes for more patients.

