JOHANNES PANTEL, JOHANNES SCHRÖDER

Therapie der Demenzen

1. Einleitung

In Deutschland leiden zurzeit mindestens eine Millionen Menschen an einer Demenz. Dabei ist die Demenz im Wesentlichen eine Erkrankung des höheren Lebensalters: Während lediglich 2-3 % der 70 bis 75-Jährigen von diesem Leiden betroffen sind, steigt die Häufigkeit der Erkrankung mit zunehmenden Alter nahezu exponentiell (Bickel, 2002/ Abb.1). Bei den über 90-Jährigen sind schließlich mehr als ein Drittel erkrankt. Dementsprechend stellt die Demenz heute eine der größten medizinischen aber auch gesellschaftlichen Herausforderungen dar.

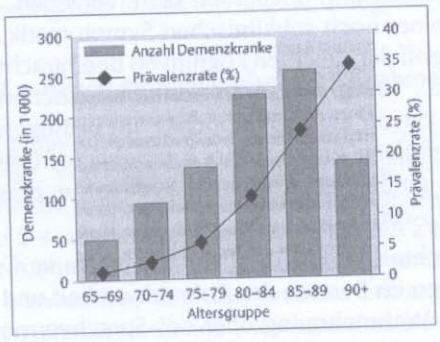

Abb. 1: Prävalenz demenzieller Erkrankungen in Abhängigkeit vom Lebensalter (nach Bickel 2002)

Demenzen haben keine einheitliche Ursache, sondern können durch eine Vielzahl das Gehirn unmittelbar bzw. mittelbar betreffende Krankheitsprozesse verursacht werden. Nach pathoanatomischen Studien sind etwa zwei Drittel der Demenzen auf die Alzheimer-Demenz (AD) zu beziehen. Jeweils etwa 15 % entfallen auf vaskuläre Demenzen (VD/ Hennerici, 1997) bzw. Mischformen, bei denen sowohl AD- als auch VD-typische Veränderungen nachgewiesen werden. Allerdings ist die nosologische Stellung dieser Mischformen – eigenständige Entität oder zufällige Koinzidenz zweier für sich genommen selbst häufiger Erkrankungen – noch weitgehend ungeklärt. Wei-

tere wichtige Demenzformen sind die frontotemporalen Degenerationen bzw. Demenzen bei Parkinsonsyndrom oder mit Lewy-Körperchen (Förstl und Baldwin, 1994; Förstl, 2002a). Demnach können Demenzen primär durch neurodegenerative Prozesse entstehen, oder aber erst sekundär als Folge anderer, das Gehirn mittelbar betreffender Erkrankungen. Während die AD als typisch primär degenerative Demenz gilt, sind die VD als Beispiele sogenannter sekundärer Demenzformen zu nennen. Die folgenden Ausführungen beziehen sich in erster Linie auf die AD, sind aber in ihren Grundzügen auch auf andere Demenzformen anwendbar.

2. Klinische Symptomatik

Die AD beginnt in der Regel schleichend und nimmt dann einen chronischen Verlauf. Die ersten Symptome – zumeist leichtgradige Gedächtnisstörungen – werden häufig nicht als krankhaft erkannt; bis zur Etablierung der Diagnose können dann noch viele Jahre vergehen. Eingeleitet wird die Erkrankung von einer noch subklinischen Symptomatik, für die in den letzten Jahren der Begriff der „leichten kognitiven Beeinträchtigung" geprägt wurde (Schröder et al., 1998). Nach molekularbiologischen und bildgebenden Studien ist heute davon auszugehen, dass die pathogenetisch entscheidenden neurodegenerativen Prozesse noch erheblich früher, d.h. 10-20 Jahre vor Manifestation eindeutiger klinischer Symptome, einsetzen (Jensen et al, 1999; Pantel et al., 2003).

Neben den Gedächtnisdefiziten stellen sich im Verlauf weitere sogenannte kognitive Störungen im Bereich der Aufmerksamkeit und Konzentration, der Orientierung, der Wahrnehmung oder des Sprachvermögens ein. Diese erreichen schließlich ein solches Ausmaß, dass die Betroffenen selbst einfache Verrichtungen des alltäglichen Lebens nicht mehr ohne Unterstützung bewältigen können. Es resultiert Pflegebedürftigkeit und ständiger Betreuungsbedarf. Neben den kognitiven Störungen können sich insbesondere in den weiter fortgeschrittenen Stadien Depressivität, Apathie, Sinnestäuschungen und Wahnsymptome einstellen. Hieraus abzuleitende Verhaltensauffälligkeiten in Form von Unruhe, Umherwandern, Aggressivität und Störungen des Nachtschlafes bringen vor allem auch für die pflegenden Angehörigen bisweilen erhebliche Belastungen mit sich, sind aber auch mit einem außerordentlichen Leidensdruck für die Betroffenen verbunden.

3. Therapeutische Strategien

Bis heute gilt: Die AD ist eine unheilbare Krankheit. Allerdings steht bereits jetzt eine Vielzahl von Behandlungsmöglichkeiten zur Verfügung, die zumindest die Symptome der Erkrankung erheblich lindern können. Dies kann die Lebensqualität der Kranken, aber auch der betreuenden Angehörigen verbessern. Zunehmend zeichnet sich in diesem Kontext heute die Erkenntnis ab, dass die Behandlung der AD so früh wie möglich einsetzen sollte, da hierdurch der Nutzen für die Betroffenen optimiert werden kann. Wissenschaftliche Untersuchungen im Bereich der Früherkennung und Frühbehandlung haben daher heute hohe Priorität. Die medikamentöse Therapie der Demenz sollte selbstverständlich immer in einen individuell angepassten Gesamtbehandlungsplan eingebettet sein, der neben einer adäquaten allgemeinmedizinischen Basistherapie insbesondere auch psychosoziale Interventionen umfasst. Zu diesen zählen adäquate Betreuungs- und Beschäftigungsangebote, verhaltenstherapeutische Maßnahmen aber auch eine umfassende Beratung und Unterstützung der pflegenden Angehörigen.

3.1 Allgemeinmedizinische Maßnahmen

Die wichtigste allgemeinmedizinische Maßnahme bildet die frühzeitige Klärung der Diagnose. Vordergründig ist hieran vor allem die rasche Einleitung einer antidementiv wirksamen Pharmakotherapie gebunden. Darüber hinaus erhalten die Betroffenen mit ihren Angehörigen Zeit, sich auf die mit der Diagnose einer Demenz radikal veränderte Lebensperspektive einzustellen. Man mag einwenden, dass demenzielle Erkrankungen trotz mancher Fortschritte ein unabänderliches Schicksal darstellen. Dem ist entgegen zu halten, dass die Betroffenen erste demenzielle Symptome häufig bereits selbst bemerken, der Beginn der Erkrankung selbst also durch eine Frühdiagnose nicht vorverlegt wird.

Von erheblicher Bedeutung ist die Früherkennung bzw. Sekundärprophylaxe interkurrenter somatischer Erkrankungen bzw. die besondere Beachtung möglicher Nebenwirkungen der verordneten medikamentösen Therapie. Dies gilt in besonderem Maße für Zustandsverschlechterungen bei ausgeprägten oder schweren Demenzen, die nicht notwendig durch ein Fortschreiten des Grundleidens begründet werden, sondern auch im Gefolge interkurrenter somatischer Erkrankungen möglich sind. Diese Situation macht auch nach Etablierung der Diagnose wiederholte Untersuchungen

und eine sorgfältige allgemeinmedizinische Betreuung der Patienten unabdingbar.

3.2 Psychosoziale Intervention

Allgemein haben sich hier physisch und psychisch aktivierende Verfahren in unterschiedlichen Formen bewährt. Hierzu zählen u.a. die Realitätsorientierung (ROT) sowie mehr oder weniger standardisierte Gedächtnistrainingsprogramme bzw. kognitives Training. Derartige Trainingsverfahren können insbesondere im Frühstadium der Erkrankungen von Nutzen sein, der Effekt verliert sich allerdings mit zunehmender Krankheitsschwere zumeist rasch. Verfahren wie die Validation sowie die Erinnerungs- und Selbst-Erhaltungs-Therapie stellen dagegen eher das subjektive Erleben der Demenzkranken in den Fokus, mit dem Ziel dem zunehmenden Identitätsverlust und der sozialen Isolation der Betroffenen im Krankheitsverlauf entgegenzuwirken. Nonverbale Verfahren (z.B. Musiktherapeutische Ansätze) haben sich insbesondere in bereits fortgeschrittenen Stadien der Erkrankung als hilfreich erwiesen. Aus klinischer Sicht ist es bei allen psychosozialen Interventionen entscheidend, die Patienten nicht zu überfordern oder gar bloßzustellen. Hier ist eine ständige Anpassung an die tatsächlichen Erfordernisse und das Leistungsniveau der Patienten erforderlich. Zudem wurde die Wirksamkeit der verschiedenen Verfahren bisher nur in kleineren Studien belegt (Übersicht in: Gräsel et al., 2003). Dies dürfte u.a. auch dem methodischen Problem geschuldet sein, dass sich die mit den genannten Verfahren erzielbaren Verbesserungen des Befindens und der Lebensqualität nur bedingt mit den verfügbaren psychometrischen Skalen abbilden lassen. Gerade in diesem Zusammenhang dürften neue Verfahren zur Untersuchung der Lebensqualität auch schwer demenziell Erkrankter impulsgebend wirken.

3.3. Angehörigenarbeit

Die überragende Stellung der Angehörigenarbeit in der Demenzbehandlung erklärt sich schon daraus, dass die überwiegende Mehrzahl der Erkrankten über weite Strecken in häuslicher Obhut bleibt. Naheliegend ist deshalb die Forderung nach einer Entlastung der Pflegenden durch einschlägig ausgebildete Helfer, Betreuungsgruppen, aber auch Angehörigengruppen für die Pflegenden selbst. Nur so können wichtige Maßnahmen zur Umgebungsgestaltung mit einem gleichbleibenden, durch feste Routinen gegliederten Tagesablauf, Vermeidung von Reizüberflutung und sinnvollem Einsatz externer Erinnerungshilfen umgesetzt werden. Der Nutzen

dieser Maßnahmen im Hinblick auf einen längeren Verbleib der Betroffenen in der häuslichen Umgebung bzw. einer geringeren Ausprägung nicht-kognitiver Symptome wurde wiederholt dokumentiert. Eigene Befunde weisen darüber hinaus darauf hin, dass z.B. ein gezieltes Kommunikationstraining für pflegende Angehörige von Demenzpatienten sowohl hinsichtlich der subjektiv wahrgenommenen Belastung der Betreuungspersonen als auch der Lebensqualität der Demenzpatienten positive Effekte entfaltet (Haberstroh et al., 2004).

3.4 Pharmakotherapie

Zu den modernen und etablierten Behandlungsmethoden der Alzheimer-Demenz zählen heute insbesondere Substanzen aus der pharmakologischen Gruppe der Acetylcholinesterase-Hemmstoffe. Die Wirksamkeit dieser sogenannten Antidementiva beruht auf der Erkenntnis, dass im Gehirn von Alzheimer-Kranken aufgrund absterbender Nervenzellen die Konzentration des Botenstoffs Acetylcholin krankhaft erniedrigt ist. Dieses Defizit erklärt zumindest einen Teil der Krankheitssymptome. Die Acetlycholinesterase-Hemmstoffe bewirken einen verlangsamten Abbau des Acetylcholins im Gehirn und können damit eine objektive Verbesserung der Krankheitssymptome herbeiführen. Im Einzelnen haben sich die drei Substanzen Donepezil, Galantamin und Rivastigmin etabliert, die trotz zahlreicher pharmakologischer Unterschiede vergleichbare Wirkung haben. Das schon Anfang der 90er Jahre eingeführte Tacrin kann aufgrund seiner potenziell hepatotoxischen Eigenschaften angesichts der genannten Alternativen nicht mehr empfohlen werden.

Acetylcholinesterase-Hemmer stabilisieren nicht nur das kognitive Leistungsniveau, sondern beeinflussen auch Alltagskompetenz und nicht-kognitive Symptomatik günstig. Allgemein wird deshalb eine frühzeitige Einstellung mit dem Ziel einer kontinuierlichen Behandlung empfohlen. Unterbrechungen der Behandlung sollten auf ein Minimum beschränkt bleiben. Nebenwirkungen der Cholinesterasehemmer ergeben sich aus ihrer nicht auf das Gehirn beschränkten cholinergen Wirkung, können jedoch in der Regel durch Dosisanpassung kontrolliert werden. Klinisch sind gastrointestinale Nebenwirkungen neben bradykarden Herzrhythmusstörungen am bedeutsamsten (Förstl, 2002b). Während die Cholinesterase-Hemmern ursprünglich zur Behandlung der AD eingeführt wurden, konnten jüngere Studien eine entsprechende Wirksamkeit auch bei Patienten mit anderen Demenz-

formen (insbesondere VD) nachweisen. Patienten mit frontotemporalen Demenzformen profitieren dagegen von diesen Substanzen in der Regel nicht.

Auch unter Anlegung strenger Kriterien evidenzbasierter Medizin gehören die Acetylcholinesterasehemmer, deren Einsatz insbesondere im leicht bis mittelgradigen Stadium der Erkrankung empfohlen wird, heute zur Basistherapie. Dies wird auch durch Metananalysen der renommierten Cochrane Collaboration (http://www.cochrane.de) unterstützt, in die die Daten zahlreicher Einzelstudien zu dieser Fragestellung (Donepezil: 16 Studien mit 4365 Teilnehmern; Rivastigmin: 8 Studien mit 3450 Teilnehmern; Galantamin: 7 Studien mit 3777 Teilnehmern) eingegangen sind (Stand: Dezember 2004). Entsprechend erscheint es aus medizinischer Sicht ein deutlicher Missstand zu sein, dass heute in Deutschland weniger als 10 % aller AD-Patienten mit einem Antidementivum therapiert werden. Wie bei allen medikamentösen Therapieverfahren gibt es selbstverständlich auch bei der Behandlung mit Acetylcholinesterase-Hemmern Patienten, die nicht oder nur wenig von der Therapie profitieren (sogenannte Non-Responder). Umgekehrt gibt es aber auch Patienten, die eine ausgezeichnete und zum Teil nachhaltige Response zeigen. Mangels Verfügbarkeit zuverlässiger Prädiktoren für die Therapieresponse sowie überzeugender Behandlungsalternativen kann hieraus aktuell nur der Schluss gezogen werden, dass primär jeder Patient bei gegebener Indikation eine Therapie mit einem Antidementivum erhalten sollte. Die weitere Gestaltung der Behandlung sollte dann von jeweils individuellen Abwägungen zwischen möglichen Nutzen, gegebener (Un-)Verträglichkeit und potenziellen Nachteilen einer vorzeitigen Beendigung der Therapie getragen sein.

Von den übrigen bekannten Antidementiva konnte insbesondere das Memantine seine Wirksamkeit bei Patienten mit ausgeprägter bis schwerer AD bei einer guten Verträglichkeit dokumentieren (Reisberg et al., 2003). Memantine schirmt die Nervenzellen vor dem schädlichen Einfluss des bei der Alzheimer-Demenz im Übermaß ausgeschütteten exzitatorischen Botenstoffes Glutamat ab und entfaltet somit vermutlich einen neuroprotektiven Effekt. Bislang wird noch untersucht, inwieweit eine Kombinationsbehandlung mit einem Acetylcholinesterase-Hemmstoff und Mematine möglicherweise einer Monotherapie überlegen ist. Erste Ergebnisse aus diesbezüglichen Pilotstudien erscheinen vielversprechend (Tariot et al., 2004). Weiteren Aufschluss über die Wirksamkeit einer Kombinationsbehandlung dürften die Ergebnisse einer aktuell im Rahmen des Kompetenznetz Demenzen durchgeführten multizentrischen Studie geben (www.kompetenznetz-demenzen.de).

Zur gezielten Behandlung nicht-kognitiver Symptome, wie Depressivität, Wahnbildungen und Wahrnehmungsstörungen, Unruhe und Aggressivität, aber auch Störungen des Schlaf-Wachrhythmus stehen Psychopharmaka, vor allem Neuroleptika, Antidepressiva und Hypnotika zur Verfügung. Allgemein gilt es hier, potenzielle Nebenwirkungen und schädliche Interaktionen mit anderen Pharmaka im Einzelfall sorgfältig gegen den möglichen Nutzen abzuwägen. Keinesfalls darf etwa ein Neuroleptikum lediglich zur Sedierung oder zur Vereinfachung pflegerischer Abläufe eingesetzt werden, solange nicht andere therapeutische Optionen (s. oben) ausgeschöpft wurden. Zu diesen zählt übrigens auch der Einsatz von Antidementiva, die nicht nur die kognitiven Symptome der Demenz lindern können, sondern nachweislich auch einen positiven Effekt auf die genannten nicht-kognitiven Symptome der Demenz haben. Bezüglich detaillierter Ausführungen zur medikamentösen Behandlung von Wahn und Halluzination bei hirnorganischen Erkrankungen sei an dieser Stelle auf den Beitrag von G. Wiedemann verwiesen.

4. Ausblick

Schon ihre Häufigkeit, aber auch ihre einschneidenden Folgen machen demenzielle Erkrankungen zu einer der größten diagnostischen und therapeutischen Herausforderungen der modernen Psychiatrie. Diese Feststellung wird durch die zu erwartende demographische Entwicklung unterstrichen. Demgegenüber lassen sich die Früh- und Differenzialdiagnose demenzieller Erkrankungen durch molekularbiologische Marker (Schönknecht et al., 2003) und bildgebende Verfahren (Schröder und Pantel, 1999; Jauss et al., 2001) erheblich vereinfachen. Gleichzeitig ist eine verbesserte Diagnostik Voraussetzung für eine frühzeitige und rationale therapeutische Intervention. Hier ist gegenwärtig ein Bündel von Maßnahmen bekannt, die die Erkrankung selbst zwar nicht grundsätzlich beeinflussen, ihren Verlauf jedoch verzögern können.

Neben den heute vorwiegend symptomatischen Behandlungsmöglichkeiten wird aktuell auch intensiv an potenziell ursächlichen Therapiestrategien geforscht. Diese basieren auf der heute im Bereich der Grundlagenforschung führenden Amyloid-Hypothese der AD. Demnach kann das zunehmende Absterben der Nervenzellen im Verlauf des Krankheitsprozesses ursächlich durch die krankhafte Ablagerung von Eiweißmolekülen (dem sogenannten beta-Amyloid) im Gehirn erklärt werden. Sollte es gelingen, Medikamente

zu entwickeln, die die Bildung des giftigen beta-Amyloids verhindern oder dessen Ablagerung im Gehirn hemmen, kann dies möglicherweise den resultierenden Nervenzelluntergang über Jahre verlangsamen oder gar vollständig unterbrechen. Zurzeit befinden sich eine Reihe dieser sogenannten „Anti-Amyloid"-Substanzen (u.a. Sekretaseinhibitoren, Fibrillierungshemmer, A-Beta-Immunisierungsstrategien) in verschiedenen Stadien der klinischen Prüfung, ohne dass bisher ein Durchbruch erzielt werden konnte (Roses und Pangalos, 2003). Im Erfolgsfalle kann frühestens in 5 Jahren mit einer Zulassung gerechnet werden, allerdings würde dies tatsächlich eine neue Ära in der Behandlung dieser grausamen Krankheit einleiten.

Der Verlauf der AD als häufigster demenzieller Erkrankung wird aber neben dem eigentlichen Krankheitsprozess auch durch zahlreiche personale und umgebungsabhängige Faktoren beeinflusst. Der Zeitpunkt der klinischen Manifestation der AD und das Ausmaß der kognitiven Defizite variiert z.B. mit der Schulbildung, ein Effekt der allgemein auf die kognitive Reservekapazitätshypothese bezogen wird (Alexander et al., 1997). Freilich ist Bildung – gemeinhin: Länge der Schul- und sonstigen Ausbildungszeiten – auch ein Surrogat für eine Vielzahl anderer Einflussgrößen, von denen Lebensstil- und Ernährungsfaktoren neben dem kognitiven Aktivitätsniveau das Demenzrisiko augenscheinlich beeinflussen können. Schon hieraus wird ein Einfluss umgebungsabhängiger Faktoren deutlich. Letztere haben auch auf die Symptomatik, insbesondere ihren nicht-kognitiven Teil, erhebliche Auswirkungen. In diesem Zusammenhang seien lediglich die institutionellen Rahmenbedingungen der pflegerischen Zuwendung sowie die Qualität und Intensität der psychosozialen Betreuung (etwa im Falle einer Heimunterbringung) aufgeführt.

Lassen sich umgekehrt personale und umgebungsabhängige Faktoren auch therapeutisch nutzen, wenn letztere Manifestationszeitpunkt und Symptomatik modulieren können? Auch wenn diese Hypothese aller klinischer Erfahrung und systematischen Beobachtungen entspricht, steht eine empirische Bestätigung noch aus. Offen ist auch die Gewichtung personaler und umgebungsabhängiger Faktoren gegenüber dem morbogen Vorgegebenen. Gerade hieraus dürfte sich ein gerontopsychiatrisch bedeutendes Forschungsfeld mit hoher praktischer Relevanz entwickeln.

Literatur

Alexander, G.E., Furey, M.L., Grady, C.L., Pietrini, P., Brady, D.R., Mentis, M.J. und Schapiro, M.B. (1997). Association of premorbid intellectual function with cerebral metabolism in Alzheimer´s disease: implications for the cognitive reserve hypothesis. Am J Psychiatr 154: 165-172.

Bickel, H. (2002). Epidemiologie der Demenz. In: K. Beyreuther, K.M. Einhäupl, H. Förstl, A. Kurz (Hrsg.) Demenzen. Grundlagen und Klinik. Thieme, Stuttgart New York.

Förstl, H., Baldwin, B. (1994). Pick und die fokalen Hirntrophien. Fortschr Neurol Psychiat 62: 345-355.

Förstl, H. (2002a). Lewy-Körperchen Demenz ist eigentlich gar keine sinnvolle Diagnose. In: H. Gutzmann, R.D. Hirsch, M. Teising, R. Kortus (Hrsg.): Die Gerontopsychiatrie und ihre Nachbardisziplinen. Berlin, Bonn, Frankfurt, Saarbrücken. 467-476.

Förstl, H. (2002b) Symptomatische Therapie der Alzheimer-Demenz. WMW 3(4): 77-80.

Gräsel, E., Wiltfang, J., Kornhuber, J. (2003). Non-drug therapies for dementia: an overview of the current situation with regard to proof of effectiveness. Dementia and Geriatric Cognitive Disorders 15: 115-125.

Haberstroh, J., Neumeyer, K., Schmitz, B., Pantel., J. (2004). Kommunikations-TanDem. Entwicklung, Durchführung und Evaluation eines Kommunikationstrainings für Angehörige von Demenzpatienten. Der Nervenarzt 75 (supl.1): 152.

Hennerici M.G. (1997) Vaskuläre Demenzen. In: H. Förstl (Hrsg.) Lehrbuch der Gerontopsychiatrie. Enke, Stuttgart, 309-330.

Jauss M., Herholz K., Kracht L., Pantel J., Hartmann T., Jensen M., Essig M., Schröder J. (2001). Frontotemporal dementia: clinical, neuroimaging, and molecular biological findings in 6 patients. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci 251: 225-231.

Jensen M., Schröder J., Blomberg M., Engvall B., Pantel J., Ida N., Basun H., Wahlund L.O., Werle E., Jauss M., Beyreuther K., Lannfelt L., Hartmann T. (1999). Cerebrospinal fluid A beta42 is increased early in sporadic Alzheimer's disease and declines with disease progression. Ann Neurol 45(4): 504-511.

Pantel J, Kratz B., Essig M., Schröder J. (2003). Parahippocampal volume deficits in subject with aging-associated cognitive decline. Am J Psychiatry 160: 379-382.

Reisberg, B., Doody, R., Stöffler, A., Schmitt, F., Ferris, S., Moebius, H.J. The Memantine Study Group (2003). Memantine in moderate to severe Alzheimer's disease. New England Journal of Medicine 348: 1333-1341.

Roses, A.D., Pangalos, M.N. (2003). Drug development and Alzheimer's diesease. American Journal of Geriatric Psychiatry 11: 123-130.

Schönknecht P., Pantel J., Hunt A., Volkmann M., Buerger K., Hartmann T., Hampel H., Schröder J. (2003). Levels of total tau and tau protein phosphorylated at threonine 181 in patients with incipient and manifest Alzheimer's disease. Neurosci Lett: 339: 172-74.

Schröder J., Kratz B., Pantel J., Minnemann E., Lehr U. und Sauer H. (1998). Prevalence of mild cognitive impairment in an elderly community sample. J Neural Transm 54: 51-59.

Schröder J. und Pantel J. (1999). Morphologische und funktionelle Bildgebung. In: Förstl H. (Hrsg.) Alzheimer Demenz. Springer, Berlin Heidelberg New York.

Tariot, P.N., Farlow, M.R., Grossberg, G.T., Graham, S.M., McDonald, S., Gergel, I. (2004). Memantine treatment in patients with moderate to severe Alzheimer disease already receiving donepezil: a randomized controlled trial. Journal of the American Medical Association (JAMA) 291: 317-324.