

S3-Leitlinie "Demenzen"

(Langversion)

Herausgebende Fachgesellschaften

**Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie,
Psychotherapie und Nervenheilkunde
(DGPPN)**

**Deutsche Gesellschaft für Neurologie
(DGN)**

in Zusammenarbeit mit der Deutschen Alzheimer Gesellschaft e.V. – Selbsthilfe Demenz

und die am Konsensusprozess beteiligten medizinisch-wissenschaftlichen Fachgesellschaften, Berufsverbände und Organisationen:

Deutsche Gesellschaft für Gerontopsychiatrie und Gerontopsychotherapie (DGGPP)
Deutsche Gesellschaft für Geriatrie e.V. (DGG)
Deutsche Gesellschaft für Gerontologie und Geriatrie (DGGG)
Deutsche Gesellschaft für Liquordiagnostik und klinische Neurochemie (DGLN)
Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin (DGN)
Deutsche Gesellschaft für Humangenetik (GfH)
Deutsche Gesellschaft für klinische Neurophysiologie (DGKN)
Deutsche Gesellschaft für Psychologie (DGPs)
Gesellschaft für Neuropsychologie (GNP)
Berufsverband deutscher Nervenärzte (BVDN)
Berufsverband deutscher Neurologen (BDN)
Berufsverband deutscher Psychiater (BVDP)
Bundesverband Geriatrie e.V. (BVG)
Berufsverband Deutscher Humangenetiker e.V. (BVDH)
Multiprofessionelle Arbeitsgruppe Demenz-Ambulanzen (MAGDA e.V.)
Deutscher Verband der Ergotherapeuten (DVE)
Deutscher Verband für Physiotherapie – Zentralverband der Physiotherapeuten/Krankengymnasten e. V. (ZVK)
Deutscher Bundesverband für Logopädie (dbl e.V.)
Deutsche musiktherapeutische Gesellschaft e.V. (DMtG)
Deutscher Fachverband für Kunst- und Gestaltungstherapie (DFKGT)
Deutscher Berufsverband für soziale Arbeit (DBSH)
Deutsche Vereinigung für Sozialarbeit im Gesundheitswesen e.V. (DVSG)
Bundesfachvereinigung Leitender Krankenpflegepersonen der Psychiatrie e.V. (BFLK)
Deutscher Berufsverband für Pflegeberufe e.V. (DBFK)
Deutscher Pflegerat (DPR)

Sprecher der Steuerungsgruppe

Prof. Dr. Günther Deuschl
**Deutsche Gesellschaft für Neurologie
(DGN)**

Prof. Dr. Wolfgang Maier
**Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie,
Psychotherapie und Nervenheilkunde
(DGPPN)**

Korrespondenz/Leitliniensekretariat:

PD Dr. Frank Jessen/Dr. Annika Spottke
Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie
Klinik für Neurologie
Rheinische Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn
Sigmund-Freud-Strasse 25
53105 Bonn

Inhaltsverzeichnis

A	METHODIK DER LEITLINIENENTWICKLUNG	1
1	ZIELSETZUNG, ANWENDUNGSBEREICH UND ADRESSATEN DER LEITLINIE	1
2	LEITLINIENGRUPPE	3
3	METHODEN DER LEITLINIENERSTELLUNG	7
3.1	RECHERCHE, AUSWAHL UND BEWERTUNG VON QUELLEN (EVIDENZBASIERUNG)	7
3.1.1	Leitlinienadaptation	7
3.1.2	Primäre Literaturrecherche	7
3.2	GRADUIERUNG DER EVIDENZ	7
3.3	GRADUIERUNG DER EMPFEHLUNGEN	9
4	INTERESSENKONFLIKTE	10
5	GÜLTIGKEITSDAUER DER LEITLINIE	10
6	FINANZIERUNG DER LEITLINIE	10
B	S3-LEITLINIE "DEMENZEN"	11
1	ALLGEMEINE GRUNDLAGEN	11
1.1	DIAGNOSTISCHE KATEGORIEN	11
1.1.1	Syndromdefinition Demenz	11
1.1.2	Ätiologische Kategorien	12
1.1.2.1	<i>Demenz bei Alzheimer-Krankheit</i>	12
1.1.2.2	<i>Vaskuläre Demenz</i>	13
1.1.2.3	<i>Gemischte Demenz</i>	15
1.1.2.4	<i>Frontotemporale Demenz</i>	15
1.1.2.5	<i>Demenz bei Morbus Parkinson</i>	17
1.1.2.6	<i>Lewy-Körperchen-Demenz</i>	18
1.2	EPIDEMIOLOGIE	19
1.2.1	Prävalenz	19
1.2.2	Inzidenz	20
1.3	VERLAUF UND PROGNOSE	21
1.4	KOSTEN	21
1.4.1	Krankheitskosten	21
1.4.2	Kosten-Nutzen-Analysen	22

2	DIAGNOSTIK	23
2.1	ALLGEMEINE EMPFEHLUNGEN ZUM DIAGNOSTISCHEN PROZESS	23
2.1.1	Diagnosestellung	23
2.1.2	Einwilligungsfähigkeit	24
2.1.3	Aufklärung	24
2.1.4	Fahrtauglichkeit	24
2.2	DIAGNOSTISCHE VERFAHREN	25
2.2.1	Anamnese	25
2.2.2	Körperliche und psychopathologische Untersuchung	26
2.2.3	Kognitiver Kurztest	26
2.2.4	Schweregradeinteilung	27
2.3	NEUROPSYCHOLOGISCHE DIAGNOSTIK	28
2.4	ERFASSUNG VON BEEINTRÄCHTIGUNGEN ALLTAGSBEZOGENER FÄHIGKEITEN SOWIE VON PSYCHISCHEN UND VERHALTENS SYMPTOMEN	30
2.5	LABORDIAGNOSTIK	31
2.5.1	Serologische und biochemische Diagnostik im Blut	31
2.5.2	Bestimmung des Apolipoprotein-E-Genotyps	33
2.6	LIQUORDIAGNOSTIK	33
2.6.1	Neurodegenerationsmarker	34
2.6.2	Durchführung der Liquordiagnostik	35
2.7	ZEREBRALE BILDGEBUNG	35
2.7.1	Feststellung von nichtdegenerativen und nichtvaskulären Ursachen einer Demenz.....	35
2.7.2	Bildgebung in der Differenzialdiagnose primärer Demenzerkrankungen	36
2.7.3	Nuklearmedizinische Verfahren	37
2.8	ELEKTROENZEPHALOGRAPHIE (EEG)	38
2.9	SONOGRAPHIE DER GEHIRNVERSORGENDEN GEFÄßE	38
2.10	GENETISCHE DIAGNOSTIK BEI FAMILIÄREN DEMENZERKRANKUNGEN	38
3	THERAPIE	41
3.1	PHARMAKOLOGISCHE THERAPIE VON DEMENZEN	41
3.1.1	Alzheimer-Demenz	41
3.1.1.1	<i>Acetylcholinesterase-Hemmer</i>	43
3.1.1.2	<i>Memantin</i>	47
3.1.1.2.1	Add-on-Behandlung mit Memantin	49
3.1.1.3	<i>Ginkgo Biloba</i>	50
3.1.1.4	<i>Andere Therapeutika</i>	51
3.1.2	Vaskuläre Demenz	52
3.1.3	Gemischte Demenz	54
3.1.4	Frontotemporale Demenz	54
3.1.5	Demenz bei Morbus Parkinson	55
3.1.6	Lewy-Körperchen-Demenz	55

3.2	PHARMAKOLOGISCHE THERAPIE VON PSYCHISCHEN UND VERHALTENSSYMPTOMEN	56
3.2.1	Wirksamkeit von Antidementiva auf globale psychische und Verhaltenssymptome ohne Differenzierung in Einzelsymptome	57
3.2.2	Generelle Prinzipien der Behandlung von Demenzerkrankten mit psychotroper Medikation außer Antidementiva	58
3.2.3	Generelle Aspekte der Antipsychotika-Behandlung von Demenzerkrankten	58
	3.2.3.1 <i>Antipsychotikabehandlung bei Patienten mit Parkinson-Demenz und Lewy-Körperchen-Demenz</i>	59
3.2.4	Generelle Aspekte zum Einsatz von Benzodiazepinen bei Demenzerkrankten	60
3.2.5	Generelle Aspekte zum Einsatz von Antidepressiva und Antikonvulsiva bei Demenzerkrankten	60
3.2.6	Pharmakologische Behandlung des Delirs	60
	3.2.6.1 Antipsychotika	61
3.3	PHARMAKOLOGISCHE BEHANDLUNG EINZELNER PSYCHISCHER UND VERHALTENSSYMPTOME UND -SYMPTOMKOMPLEXE	61
3.3.1	Affektive Symptome	61
	3.3.1.1 <i>Depression</i>	61
	3.3.1.1.1 Antidementiva	61
	3.3.1.1.2 Antidepressiva	61
	3.3.1.2 <i>Angst</i>	62
3.3.2	Hyperaktivität	63
	3.3.2.1 <i>Agitiertes Verhalten/Aggressivität</i>	63
	3.3.2.1.1 Antidementiva	63
	3.3.2.1.2 Antipsychotika	64
	3.3.2.1.2.1 Haloperidol	64
	3.3.2.1.2.2 Atypische Antipsychotika	64
	3.3.2.1.3 Antikonvulsiva	65
	3.3.2.1.4 Antidepressiva	66
	3.3.2.2 <i>Disinhibition/Enthemmung</i>	66
	3.3.2.3 <i>Euphorie</i>	66
	3.3.2.4 <i>Gesteigerte Psychomotorik</i>	67
3.3.3	Psychotische Symptome (Halluzination, Wahn)	67
	3.3.3.1 Antipsychotika	67
	3.3.3.1.1 Haloperidol	67
	3.3.3.1.2 Atypische Antipsychotika	68
3.3.4	Apathie	68
3.3.5	Schlafstörungen	69
3.3.6	Appetit- und Essstörungen	69
	3.3.6.1 <i>Ernährung mittels perkutaner endoskopischer Gastrostomie (PEG)</i>	69

3.4	PSYCHOSOZIALE INTERVENTIONEN	70
3.4.1	Kognitive Verfahren	71
3.4.2	Ergotherapie	73
3.4.3	Körperliche Aktivität	73
3.4.4	Künstlerische Therapien	74
3.4.4.1	<i>Musiktherapie</i>	74
3.4.4.2	<i>Kunsttherapie</i>	75
3.4.4.3	<i>Tanztherapie</i>	75
3.4.5	Sensorische Verfahren	75
3.4.5.1	<i>Aromatherapie</i>	75
3.4.5.2	<i>Snoezelen/multisensorische Verfahren</i>	76
3.4.5.3	<i>Massagen/Berührung</i>	76
3.4.5.4	<i>Lichttherapie</i>	76
3.4.6	Angehörigenbasierte Verfahren mit dem Ziel der Verbesserung der Situation des Erkrankten	77
3.5	EMPFEHLUNGEN FÜR DEN EINSATZ PSYCHOSOZIALER INTERVENTIONEN BEI SPEZIELLEN INDIKATIONEN	77
3.5.1	Psychosoziale Interventionen bei psychischen und Verhaltenssymptomen	77
3.5.2	Psychosoziale Interventionen zur Behandlung von Depression	78
3.5.3	Behandlung eines erhöhten Bewegungsdrangs ("Wandering")	79
3.5.4	Verbesserung der Nahrungsaufnahme	79
3.5.5	Behandlung von Schluckstörungen	80
3.5.6	Verbesserung des Schlafrhythmus	80
3.6	SCHUTZ DER GESUNDHEIT VON PFLEGENDEN ANGEHÖRIGEN	81
3.6.1	Reduktion von psychischer Belastung pflegender Angehöriger	81
3.7	REHABILITATION BEI DEMENZ	84
4	LEICHTE KOGNITIVE STÖRUNG, "MILD COGNITIVE IMPAIRMENT" (MCI)	85
4.1	BEHANDLUNG VON MCI	86
5	RISIKOFAKTOREN UND PRÄVENTION	87
	Übersicht über Abbildungen und Tabellen	88
	Literaturverzeichnis	89

A METHODIK DER LEITLINIENENTWICKLUNG

1 ZIELSETZUNG, ANWENDUNGSBEREICH UND ADRESSATEN DER LEITLINIE

Inhalt dieser evidenz- und konsensusbasierten Leitlinie sind Aussagen zu Prävention, Diagnostik und Therapie von Demenzerkrankungen sowie zur leichten kognitiven Störung.

Die Leitlinie bezieht sich auf die Alzheimer-Demenz, die vaskuläre Demenz, die gemischte Demenz, die frontotemporale Demenz, die Demenz bei Morbus Parkinson und die Lewy-Körperchen-Demenz. Seltene Formen der Demenz bei anderen Erkrankungen des Gehirns und Demenzsyndrome bei z.B. internistischen Erkrankungen sind nicht Thema dieser Leitlinie. Die Leitlinie umfasst Aussagen zu Kernsymptomen der Demenz inklusive psychischen und Verhaltenssymptomen. Sie umfasst keine Aussagen zu anderen Symptombereichen, die bei o.g. Erkrankungen relevant sein können (z.B. Behandlung der Bewegungsstörungen bei Morbus Parkinson, Behandlung und Prävention der zerebralen Ischämie bei der vaskulären Demenz). Hierzu wird auf die entsprechende jeweilige Leitlinie verwiesen.

Ziel ist es, den mit der Behandlung und Betreuung von Demenzkranken befassten Personen eine systematisch entwickelte Hilfe zur Entscheidungsfindung in Diagnostik, Therapie, Betreuung und Beratung zu bieten. Dazu gehören Ärzte, Psychologen, Ergotherapeuten, Physiotherapeuten, Musik-, Kunst- und Tanztherapeuten, Logopäden, Pflegekräfte und Sozialarbeiter. Der Schwerpunkt der Leitlinie liegt im medizinischen Bereich. Sie stellt keine vollständige Leitlinie aller Bereiche der Betreuung von Demenzkranken dar.

Darüber hinaus bietet die Leitlinie Informationen für Erkrankte und Angehörige und für alle anderen Personen, die mit Demenzkranken umgehen, sowie für Entscheidungsträger im Gesundheitswesen.

Grundlage der Leitlinie ist die vorhandene wissenschaftliche Evidenz sowie ein strukturierter Konsensusprozess aller beteiligten Gruppen. Sie soll somit den aktuellen konsentierten Standard zu Diagnostik, Therapie, Betreuung und Beratung von Demenzkranken und Angehörigen darstellen.

Durch die Empfehlungen soll die Qualität der Behandlung und Betreuung von Erkrankten und Angehörigen verbessert werden (Qualitätssicherung). Die Anwendung wirksamer und hilfreicher Verfahren soll gestärkt werden. Gleichzeitig werden bei einzelnen Verfahren bei Hinweisen auf fehlende Wirksamkeit Empfehlungen gegen eine Anwendung gegeben.

Wissenschaftlich basierte Evidenz bezieht sich auf die Untersuchung von Gruppen mit statistischen Vergleichen von Effekten. Aussagen, die auf solchen Studien basieren, sind individueller subjektiver Behandlungserfahrung und Expertenmeinungen überlegen. Gleichzeitig treffen aber die in Gruppenuntersuchungen gezeigten Effekte nicht immer auf jeden individuell Betroffenen zu. Anzumerken ist, dass die verfügbare Evidenz hoher Qualität für verschiedene Kernbereiche sehr variabel ist (z.B. pharmakologische Behandlung vs. psychosoziale Interventionen), und somit Empfehlungen zu wesentlichen Bereichen mit unterschiedlichem Evidenzgrad unterlegt sind. Hierbei wird auch der noch erhebliche Forschungsbedarf zu vielen Themen dieser Leitlinie deutlich.

Die S3-Leitlinie "Demenzen" ist, wie alle anderen Leitlinien auch, keine Richtlinie und entbindet Personen, die in der Behandlung und Betreuung von Demenzkranken tätig sind, nicht davon, Entscheidungen unter Berücksichtigung der Umstände des individuell Betroffenen zu treffen. Umstände, die die Anwendung von Verfahren im Einzelfall modifizieren können, sind u.a. Nutzen-Risiko-Abwägungen, die Verfügbarkeit von Verfahren und Kostenabwägungen. Auch garantiert die Anwendung

der vorliegenden Leitlinienempfehlungen nicht die erfolgreiche Betreuung und Behandlung von Demenzkranken.

Entwicklungsprozess der Leitlinie:

Die Leitlinie wurde unter Federführung der Deutschen Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde (DGPPN) und der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN) mit zentraler Einbindung der Deutschen Alzheimer Gesellschaft e.V.-Selbsthilfe Demenz erstellt. Das Verfahren folgte den Vorgaben der Arbeitsgemeinschaft Wissenschaftlicher Fachgesellschaften (AWMF) zur Entwicklung einer S3-Leitlinie und den Anforderungen des Deutschen Instruments zur methodischen Leitlinien-Bewertung DELBI (www.delbi.de).

Durch die DGPPN und DGN wurde mit Einbindung der Deutschen Alzheimer Gesellschaft zunächst eine Steuerungsgruppe benannt. Diese Steuerungsgruppe strukturierte den gesamten Entwicklungsprozess. Durch die Steuerungsgruppe wurden Experten benannt, die einzelne Thesen zu Teilbereichen formulierten. Die Steuerungsgruppe überprüfte die Evidenz für die jeweiligen Thesen und erarbeitete daraus Vorschläge für die Leitlinienempfehlungen. In insgesamt vier Treffen wurden in einem formalisierten Konsensusverfahren (Nominaler Gruppenprozess) unter der Moderation der AWMF (Frau Prof. Dr. Ina Kopp) die Empfehlungen, inklusive der Empfehlungsgrade, durch alle am Konsensusprozess Beteiligten diskutiert und konsentiert. Im formalisierten Konsensusverfahren waren alle unter der Konsensusgruppe genannten Fachgesellschaften, Verbände und Organisationen mit jeweils einer Stimme abstimmungsberechtigt. Abschließend wurde der Fließtext von allen Teilnehmern des Konsensusprozesses in einem schriftlichen Verfahren konsentiert und durch die Vorstände verabschiedet. **Abbildung 1** zeigt schematisch den Ablauf des Entwicklungsprozesses. Die Details der einzelnen Schritte sind im Leitlinien-Methodenreport dargelegt.

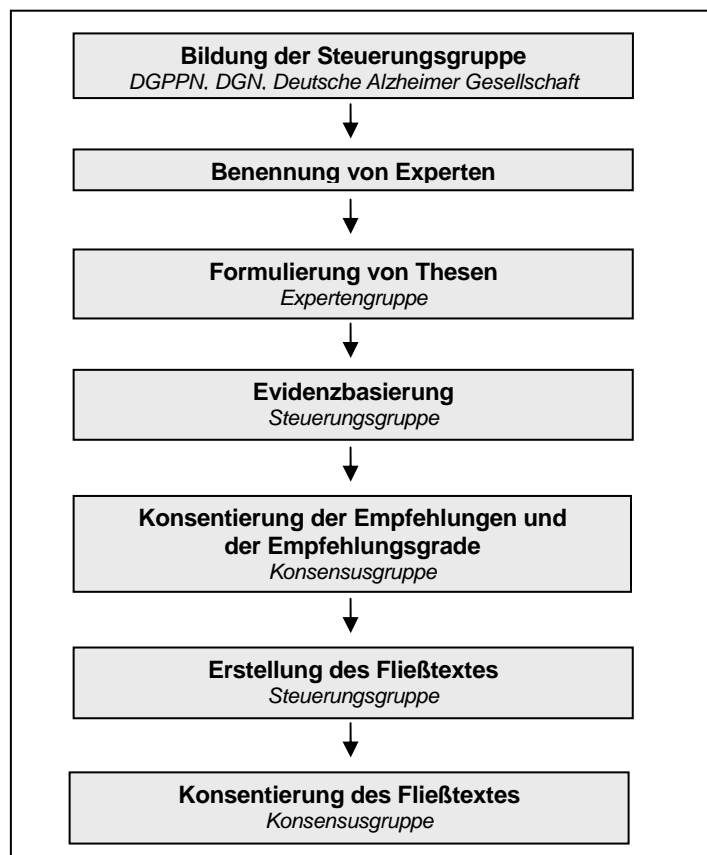


Abbildung 1: Ablauf des Leitlinienentwicklungsprozesses

2 LEITLINIENGRUPPE

Die Leitliniengruppe wurde multidisziplinär unter Beteiligung von Patienten- und Angehörigenvertretern zusammengesetzt (s. unten).

Zusammensetzung der Leitliniengruppe

Leitlinien-Steuergruppe	
Vorsitzende/Koordinatoren	
Prof. Dr. Günther Deuschl	Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN)
Prof. Dr. Wolfgang Maier	Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde (DGPPN)
Mitglieder der Steuergruppe	
Prof. Dr. Richard Dodel	Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN)
Prof. Dr. Klaus Fassbender	Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN)
Prof. Dr. Lutz Frölich	Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde (DGPPN)
Prof. Dr. Michael Hüll	Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde (DGPPN)
Sabine Jansen	Deutsche Alzheimer Gesellschaft e.V. - Selbsthilfe Demenz
PD Dr. Frank Jessen	Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde (DGPPN)
Prof. Dr. Klaus Schmidtke	Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN)
Leitlinienkoordination und Projektmanagement	
PD Dr. Frank Jessen	Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde (DGPPN)
Dr. Annika Spottke	Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN)
Methodische Beratung/Moderation des Konsensusprozesses	
Prof. Dr. Ina Kopp	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF)
Expertengruppe (mit für den Konsens relevanter Affiliation)	
Prof. Dr. Pasquale Calabrese	Multiprofessionelle ArbeitsGruppe Demenz-Ambulanzen (MAGDA e.V.)
Prof. Dr. Hans-Christoph Diener	Berufsverband deutscher Neurologen (BDN)
Prof. Dr. Jürgen Fritze	Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde (DGPPN)
Prof. Dr. Thomas Gasser	Deutsche Gesellschaft für Neurogenetik (DGNG)
Prof. Dr. Hermann-Josef Gertz	Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde (DGPPN)

Forts.

(Forts. Expertengruppe)

Prof. Dr. Hans Gutzmann	Deutsche Gesellschaft für Gerontopsychiatrie und Gerontopsychotherapie (DGGPP)
Prof. Dr. Gerhard Hamann	Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN)
Prof. Dr. Harald Hampel	Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde (DGPPN)
Prof. Dr. Hans-Jochen Heinze	Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN)
Prof. Dr. Michael Heneka	Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN)
Prof. Dr. Isabella Heuser	Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde (DGPPN)
PD Dr. Werner Hofmann	Deutsche Gesellschaft für Geriatrie (DGG)
Prof. Dr. Ralf Ihl	Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde (DGPPN)
Prof. Dr. Johannes Kornhuber	Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde (DGPPN)
Prof. Dr. Alexander Kurz	Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde (DGPPN)
Prof. Dr. med. Dipl.-Psych. Christoph Lang	Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN)
Prof. Dr. Rüdiger Mielke	Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN)
Prof. Dr. Hans-Georg Nehen	
Prof. Dr. Wolfgang Oertel	Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN)
Prof. Dr. Markus Otto	Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN) Deutsche Gesellschaft für Liquordiagnostik und klinische Neurochemie (DGLN)
Prof. Dr. Johannes Pantel	Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde (DGPPN)
Prof. Dr. Heinz Reichmann	Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN)
Prof. Dr. med. Dipl.-Phys. Matthias Riepe	Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde (DGPPN)
Dr. Barbara Romero	
Prof. Dr. Johannes Schröder	Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde (DGPPN)
Prof. Dr. Jörg Schulz	Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN)
Prof. Dr. Christine A.F. von Arnim	Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN)
Prof. Dr. Claus-W. Wallesch	Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN)
Prof. Dr. Markus Weih	Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde (DGPPN)
Prof. Dr. Jens Wiltfang	Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde (DGPPN) Deutsche Gesellschaft für Liquordiagnostik und klinische Neurochemie (DGLN)

Forts.

Konsensusgruppe (in alphabetischer Reihenfolge):

s. Vertreter der DGN der Expertengruppe	Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN)
s. Vertreter der DGPPN der Expertengruppe sowie	Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde (DGPPN)
Prof. Dr. Elmar Gräbel	Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde (DGPPN)
Dr. Oliver Peters	Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde (DGPPN)
s. Vertreter der DGN der Expertengruppe	Berufsverband deutscher Neurologen (BDN)
Dr. Jens Bohlken	Berufsverband deutscher Nervenärzte (BVDN)
Torsten Bur	Deutscher Bundesverband für Logopädie (dbl e.V.)
Prof. Dr. Pasquale Calabrese	Multiprofessionelle ArbeitsGruppe Demenz-Ambulanzen (MAGDA e.V)
Beatrix Evers-Grewe	Deutsche musiktherapeutische Gesellschaft e.V. (DMtG)
PD Dr. Ulrich Finckh	Deutsche Gesellschaft für Humangenetik (GfH)
Dr. Simon Forstmeier	Deutsche Gesellschaft für Psychologie (DGPs)
Michael Ganß	Deutscher Fachverband für Kunst- und Gestaltungstherapie (DFKGT)
Sabine George	Deutscher Verband der Ergotherapeuten (DVE)
Dr. Manfred Gogol	Deutsche Gesellschaft für Gerontologie und Geriatrie (DGGG)
Carola Gospodarek	Deutscher Verband für Physiotherapie – Zentralverband der Physiotherapeuten / Krankengymnasten e. V (ZVK)
Hildegard Hegeler	Deutschen Vereinigung für Sozialarbeit im Gesundheitswesen e.V. (DVSG)
Prof. Dr. Helmut Hildebrandt	Gesellschaft für Neuropsychologie (GNP)
PD Dr. Werner Hoffmann	Deutsche Gesellschaft für Geriatrie e.V. (DGG)
Prof. Dr. Thomas Jahn	Gesellschaft für Neuropsychologie (GNP)
Sabine Jansen	Deutsche Alzheimer Gesellschaft e.V. - Selbsthilfe Demenz
Claudia Keller	Deutscher Berufsverband für Pflegeberufe e.V. (DBfK)
Dr. Manfred Koller	Deutsche Gesellschaft für Gerontopsychiatrie und Gerontopsychotherapie (DGGPP)
Heinz Lepper	Deutscher Pflegerat (DPR) Bundesfachvereinigung Leitender Pflegepersonen der Psychiatrie (BFLK)
Prof. Dr. Andreas Märcker	Deutsche Gesellschaft für Psychologie (DGPs)
PD Dr. Moritz Meins	Berufsverband deutscher Humangenetiker (BVDH)
PD Dr. Berit Mollenhauer	Deutsche Gesellschaft für klinische Neurophysiologie (DGKN)

Forts.

(Forts. Konsensusgruppe)

Carmen Mothes-Weiher	Deutscher Berufsverband für soziale Arbeit (DBSH)
Dorothea Muthesius	Deutsche musiktherapeutische Gesellschaft e.V. (DMtG)
Prof. Dr. Markus Otto	Deutsche Gesellschaft für Liquordiagnostik und klinische Neurochemie (DGLN)
Prof. Dr. Walter Paulus	Deutsche Gesellschaft für klinische Neurophysiologie (DGKN)
Prof. Dr. Mathias Schreckenber	Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin (DGN)
Dr. Roland Urban	Berufsverband deutscher Psychiater (BVDP)
Dr. Dieter Varwig	Bundesverband Geriatrie e.V. (BVG)

Konsentierung und Kommentierung durch Verbände und Gesellschaften, die an den Konsensrunden nicht aktiv teilgenommen haben:

Christina Kaleve	Deutscher Berufsverband für Altenpflege e.V. (DBVA)
Prof. Dr. Thomas Gasser	Deutsche Gesellschaft für Neurogenetik (DGNG)
Kommentiert durch die	Deutsche Gesellschaft für Pflegewissenschaften (DGP)

3 METHODEN DER LEITLINIENERSTELLUNG

3.1 RECHERCHE, AUSWAHL UND BEWERTUNG VON QUELLEN (EVIDENZBASIERUNG)

3.1.1 Leitlinienadaptation

Es liegen zahlreiche internationale Leitlinien zum Thema Demenz vor. Die vorhandenen Leitlinien wurden systematisch mit dem Deutschen Instrument zur methodischen Leitlinien-Bewertung (DELBI, Fassung 2005/2006, AWMF, AZQ, 2005) bewertet. Aktuelle Leitlinien, die einen hohen methodischen Standard haben, wurden als primäre Evidenzgrundlage verwendet. Dazu wurde zu den initial von der Expertengruppe formulierten Thesen eine Leitliniensynopse erstellt. Die Leitliniensynopse beinhaltet die vergleichende Gegenüberstellung der Empfehlungen aus den einzelnen Leitlinien, verknüpft mit der zugrunde liegenden wissenschaftlichen Literatur und deren Bewertung (Evidenzstärke). Empfehlungen, die auf diesen Quellen beruhen, sind mit dem Begriff "Leitlinienadaptation" gekennzeichnet.

Die Recherchestrategie, die der Leitlinienauswahl zugrunde liegt, Einzelheiten des DELBI-Bewertungsverfahrens und die Leitliniensynopse sind im Leitlinien-Methodenreport dargestellt.

Die Leitlinie des "National Institute for Health and Clinical Excellence" und des "Social Care Institute for Excellence" (NICE-SCIE) ¹ sowie die Leitlinien des "Scottish Intercollegiate Guidelines Network" (SIGN) ² erreichten die höchsten DELBI-Bewertungen und wurden daher als primäre Quell-Leitlinien ausgewählt.

3.1.2 Primäre Literaturrecherche

Für Thesen, die nicht ausreichend in existierenden Leitlinien behandelt sind, wurden eigene systematische Evidenzrecherchen durchgeführt. Diese erfolgte in der Medline (Pubmed) und der Cochrane Library (zuletzt 10/09). Es wurden nur RCTs oder systematische Reviews, inklusive Meta-Analysen berücksichtigt. Zur Bewertung der Evidenz wurden die Checklisten des Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) verwendet ³. Die Recherchestrategie inklusive Suchergebnissen, die Vorgehensweise bei der Bewertung der Literatur und Darstellung der Ergebnisse in Form von Evidenztabellen finden sich im Leitlinien-Methodenreport.

3.2 GRADUIERUNG DER EVIDENZ

Grundlage zur Evidenzdarlegung ist die Klassifikation der britischen Guideline NICE-SCIE in der Modifikation, die in der Quell-Leitlinie verwendet wurde ¹ (s. **Tabelle 1 und 2**).

Tabelle 1: Evidenzgraduierung: Studien zu *diagnostischen* Interventionen

Ia	Evidenz aus einem systematischen Review guter Diagnosestudien vom Typ Ib
Ib	Evidenz aus mindestens einer Studie an einer Stichprobe der Zielpopulation, bei der bei allen Patienten der Referenztest unabhängig, blind und objektiv eingesetzt wurde
II	Evidenz aus einem systematischen Review von Diagnosestudien vom Typ II oder mindestens eine, bei der an einer selektierten Stichprobe der Zielpopulation der Referenztest unabhängig, blind und unabhängig eingesetzt wurde
III	Evidenz aus einem systematischen Review von Diagnosestudien vom Typ III oder mindestens eine, bei der der Referenztest nicht bei allen Personen eingesetzt wurde
IV	Evidenz aus Berichten von Expertenkomitees oder Expertenmeinung und/oder klinische Erfahrung anerkannter Autoritäten

Sensitivität, Spezifität:

Zu Diagnostikstudien werden, falls möglich, Sensitivität und Spezifität angegeben. Positive und negative prädiktive Wertigkeit werden im Regelfall nicht angegeben, da diese Kennwerte von der Prävalenz der Erkrankung im jeweiligen Setting abhängen und sich diese Leitlinie nicht auf ein spezifisches Setting bezieht.

Tabelle 2: Evidenzgraduierung: Studien zu *therapeutischen* Interventionen

Ia	Evidenz aus einer Meta-Analyse von mindestens drei randomisierten kontrollierten Studien (randomized controlled trials, RCTs)
Ib	Evidenz aus mindestens einer randomisiert kontrollierten Studie oder einer Meta-Analyse von weniger als drei RCTs
IIa	Evidenz aus zumindest einer methodisch guten, kontrollierten Studie ohne Randomisierung
IIb	Evidenz aus zumindest einer methodisch guten, quasi-experimentellen deskriptiven Studie
III	Evidenz aus methodisch guten, nichtexperimentellen Beobachtungsstudien, wie z. B. Vergleichsstudien, Korrelationsstudien und Fallstudien
IV	Evidenz aus Berichten von Expertenkomitees oder Expertenmeinung und/oder klinische Erfahrung anerkannter Autoritäten

Wirksamkeit, Wirkung, Nutzen, Effektstärke:

Der Begriff der Wirksamkeit wird entsprechend dem Arzneimittelgesetz in der Leitlinie für die Überlegenheit eines Verfahrens in einer plazebokontrollierten randomisierten (randomized controlled trial, RCT) verwendet.

Der Begriff Wirkung bezieht sich auf Hinweise für Überlegenheit eines Verfahrens aus nicht plazebo-kontrollierten Studien.

Der Nutzen eines Verfahrens, wie er z.B. vom Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) bewertet wird, beschreibt die patientenbezogene Relevanz zusätzlich zu dem statistischen Effekt.

Die Effektstärken werden in der Leitlinie angegeben, wenn Sie aus Meta-Analysen oder Originalarbeiten angegeben oder zu berechnen sind. Sie werden in Cohen's d ausgedrückt. Dieses Maß ist die normierte Differenz der Mittelwerte einer Zielgröße zwischen Gruppen, die jeweils eine unterschiedliche Behandlung oder Intervention erhalten; dabei erfolgt die Normierung der Differenzen durch die Standardabweichungen der untersuchten Gruppen. Cohen's d drückt damit die erreichte standardisierte Mittelwertdifferenz einer Intervention im Vergleich zu einer Kontrollbedingung aus. Die Beurteilung eines Effektes in dieser Art eignet sich zur Beschreibung von Effekten, die auf kontinuierlichen Skalen abgebildet werden (z.B. kognitive Leistung, Alltagsfunktionen). Nach Konvention gelten folgende Bewertungen von Effekten:

$d = 0,2$: kleiner Effekt; $d = 0,5$: mittlerer Effekt; $d = 0,8$: großer Effekt

Cohen's d kann über Studien, die verschiedene Skalen verwenden, berechnet werden.

Viele Meta-Analysen des Cochrane-Instituts, u.a. zu Antidementiva, werden über Studien durchgeführt, die die identischen Skalen als Zielkriterium verwenden. In diesem Fall wird die Effektstärke als gewichtete Mittelwertdifferenz ("weighted mean difference") ausgedrückt. Die Wichtung einzelner Studien der Meta-Analyse bezieht sich auf die Größe der jeweiligen Fallzahl der einzelnen Studien. Eine Standardisierung durch Division durch die Standardabweichung findet nicht statt.

Die "Number Needed to Treat" (NNT) ist ebenfalls ein Effektstärkemaß, das sich allerdings auf dichotome Ereignisse bezieht (z.B. zerebrovaskuläres Ereignis ja/nein). Die NNT kann in diesem Fall beschreiben, wieviele Personen behandelt werden müssen, um dieses Ereignis zu verhindern. Da als

wesentliche Zielgrößen in Studien zur Demenz kontinuierliche Skalen und nicht ja/nein-Ergebnisse verwendet werden, werden in dieser Leitlinie zu Antidementiva keine NNT-Angaben gemacht.

3.3 GRADUIERUNG DER EMPFEHLUNGEN

Bei den Empfehlungen wird zwischen drei Empfehlungsgraden unterschieden, deren unterschiedliche Qualität bzw. Härte durch die Formulierung ("soll", "sollte", "kann") und Symbole (A, B, C) ausgedrückt wird.

Zusätzlich werden Behandlungsempfehlungen ausgesprochen, die der guten klinischen Praxis entsprechen und im Expertenkonsens ohne formalisierte Evidenzbasierung konsentiert wurden. Solche Empfehlungen sind als "Good Clinical Practice Point" (GCP) gekennzeichnet.

Die Empfehlungsgrade stehen zu den Evidenzgraden in Beziehung (s. **Tabelle 3**).

Tabelle 3: Empfehlungsgrade

A	"Soll"-Empfehlung: Zumindest eine randomisierte kontrollierte Studie von insgesamt guter Qualität und Konsistenz, die sich direkt auf die jeweilige Empfehlung bezieht und nicht extrapoliert wurde (Evidenzebenen Ia und Ib)
B	"Sollte"-Empfehlung: Gut durchgeführte klinische Studien, aber keine randomisierten klinischen Studien, mit direktem Bezug zur Empfehlung (Evidenzebenen II oder III) oder Extrapolation von Evidenzebene I, falls der Bezug zur spezifischen Fragestellung fehlt
C	"Kann"-Empfehlung: Berichte von Expertenkreisen oder Expertenmeinung und/oder klinische Erfahrung anerkannter Autoritäten (Evidenzkategorie IV) oder Extrapolation von Evidenzebene IIa, IIb oder III. Diese Einstufung zeigt an, dass direkt anwendbare klinische Studien von guter Qualität nicht vorhanden oder nicht verfügbar waren
GCP	"Good Clinical Practice": Empfohlen als gute klinische Praxis ("Good Clinical Practice Point") im Konsens und aufgrund der klinischen Erfahrung der Mitglieder der Leitliniengruppe als ein Standard in der Behandlung, bei dem keine experimentelle wissenschaftliche Erforschung möglich oder angestrebt ist

Grundlage der Empfehlungsgrade ist die vorhandene Evidenz für den Effekt eines Verfahrens. Zusätzlich wurden bei der Vergabe der Empfehlungsgrade neben der Evidenz auch klinische Aspekte berücksichtigt, insbesondere:

- Relevanz der Effektivitätsmaße der Studien
- Relevanz der Effektstärken
- Anwendbarkeit der Studienergebnisse auf die Patientenzielgruppe
- Einschätzung der Relevanz des Effekts im klinischen Einsatz

Entsprechend dieser Konsensusaspekte konnte eine Auf- oder eine Abwertung des Empfehlungsgrades gegenüber der Evidenzebene erfolgen.

Alle Empfehlungen und Empfehlungsgrade dieser Leitlinie wurden in einem formalisierten Konsensusverfahren (Nominaler Gruppenprozess) verabschiedet. Verfahren und Abstimmungsergebnisse des Konsensusverfahrens sind im Leitlinien-Methodenreport ausführlich dargelegt.

4 INTERESSENKONFLIKTE

Alle Mitglieder der Steuerungsgruppe, der Expertengruppe und der Teilnehmer an der Konsensusgruppe legten potenzielle Interessenskonflikte anhand eines Formblatts dar (s. Leitlinien-Methodenreport). Vertreter der pharmazeutischen Industrie waren an der Erstellung der Leitlinie nicht beteiligt.

5 GÜLTIGKEITSDAUER DER LEITLINIE

Die Gültigkeitsdauer der Leitlinie ist zwei Jahre ab Zeitpunkt der Veröffentlichung. Eine Aktualisierung wird von Mitgliedern der Steuerungsgruppe koordiniert.

6 FINANZIERUNG DER LEITLINIE

Die Finanzierung der Leitlinienerstellung erfolgte zu gleichen Teilen aus Mitteln der DGPPN und der DGN. Die Expertenarbeit erfolgte ehrenamtlich ohne Honorar.

B S3-LEITLINIE "DEMENZEN"

1 ALLGEMEINE GRUNDLAGEN

Demenzkrankungen sind definiert durch den Abbau und Verlust kognitiver Funktionen und Alltagskompetenzen. Bei den zumeist progressiven Verläufen kommt es u.a. zu Beeinträchtigungen der zeitlich-örtlichen Orientierung, der Kommunikationsfähigkeit, der autobiographischen Identität und von Persönlichkeitsmerkmalen. Häufig ist das schwere Stadium der Demenz durch vollständige Hilflosigkeit und Abhängigkeit von der Umwelt charakterisiert. Demenzerkrankte haben zusätzlich ein erhöhtes Morbiditätsrisiko für andere Erkrankungen und eine verkürzte Lebenserwartung. Aufgrund dieser Charakteristika sind Demenzen als schwere Erkrankungen zu verstehen, die in hohem Maße mit Ängsten bezüglich der Erkrankung bei Betroffenen und Angehörigen assoziiert sind.

Für Angehörige entsteht eine hohe emotionale Belastung durch die Veränderung der Kranken und das Auftreten von psychischen und Verhaltenssymptomen sowie durch soziale Isolation. Physische Belastung der Angehörigen entsteht durch körperliche Pflege und z.B. als Folge von Störungen des Tag-Nacht-Rhythmus des Erkrankten. Pflegenden Angehörigen von Demenzkranken haben ein erhöhtes Risiko für psychische und körperliche Erkrankungen.

Tätige im medizinischen, therapeutischen, beratenden oder pflegerischen Umfeld von Demenzkranken sind oft unsicher in Fragen zum Umgang mit Erkrankten und Angehörigen oder in Bezug auf den Einsatz sinnvoller Maßnahmen. Dies kann dazu führen, dass die Diagnose einer Demenz nicht oder falsch gestellt wird, und dass Therapie und Hilfe Erkrankten und Angehörigen nicht zukommen.

Für die Gesellschaft stellt sich aufgrund der demographischen Entwicklung zunehmend die Frage nach der Verteilung von Ressourcen. Da Demenzkrankungen im höheren Lebensalter auftreten und bisher stark wirksame Behandlungsverfahren nicht zur Verfügung stehen, sind die Betroffenen in besonderem Maße von Ressourcenverknappungen bedroht. Vor diesem Hintergrund bietet diese Leitlinie allen, die in verschiedenen Zusammenhängen mit Demenzerkrankten befasst sind, evidenzbasierte und konsenterte Handlungsempfehlungen an.

1.1 DIAGNOSTISCHE KATEGORIEN

Diese Leitlinie bezieht sich auf die häufigen primären Formen der Demenz. Seltene Demenzursachen im Rahmen von Erkrankungen des Gehirns oder bei z.B. internistischen Erkrankungen sind nicht Gegenstand dieser Leitlinie.

1.1.1 Syndromdefinition Demenz

Der Begriff Demenz bezeichnet ein klinisches Syndrom. In der vorliegenden Leitlinie wird die Definition der Demenz nach ICD-10⁴ zugrunde gelegt.

ICD-10-Definition: Demenz (ICD-10-Code: F00-F03) ist ein Syndrom als Folge einer meist chronischen oder fortschreitenden Krankheit des Gehirns mit Störung vieler höherer kortikaler Funktionen, einschließlich Gedächtnis, Denken, Orientierung, Auffassung, Rechnen, Lernfähigkeit, Sprache, Sprechen und Urteilsvermögen im Sinne der Fähigkeit zur Entscheidung. Das Bewusstsein ist nicht getrübt. Für die Diagnose einer Demenz müssen die Symptome nach ICD über mindestens 6 Monate bestanden haben. Die Sinne (Sinnesorgane, Wahrnehmung) funktionieren im für die Person üblichen Rahmen. Gewöhnlich begleiten Veränderungen der emotionalen Kontrolle, des Sozialverhaltens oder der Motivation die kognitiven Beeinträchtigungen; gelegentlich treten diese Syndrome auch eher auf. Sie kommen bei Alzheimer-Krankheit, Gefäßerkrankungen des Gehirns und anderen Zustandsbildern vor, die primär oder sekundär das Gehirn und die Neuronen betreffen.

1.1.2 Ätiologische Kategorien

Demenzen werden in ICD-10 anhand klinischer Symptomatik ätiologisch zugeordnet. Zusätzlich zu den ICD-10-Definitionen existieren für alle genannten Erkrankungen Kriterien, die sich aus der aktuellen Forschung ableiten und die einzelnen Syndrome detaillierter beschreiben. Entsprechende Kriteriensätze sind für alle Erkrankungen, die Gegenstand dieser Leitlinie sind, zusätzlich zu den ICD-10-Definitionen aufgeführt. Da aber die Kodierung im Gesundheitssystem in Deutschland die ICD-10-Kriterien verwendet, richtet sich diese Leitlinie nach dieser diagnostischen Einteilung.

1.1.2.1 Demenz bei Alzheimer-Krankheit

ICD-10-Definition: Die Alzheimer-Krankheit ist eine primär degenerative zerebrale Krankheit mit unbekannter Ätiologie und charakteristischen neuropathologischen und neurochemischen Merkmalen. Sie beginnt meist schleichend und entwickelt sich langsam aber stetig über einen Zeitraum von mehreren Jahren.

F00.0*, G30.0* Demenz bei Alzheimer-Krankheit, mit frühem Beginn: Demenz bei Alzheimer-Krankheit mit Beginn vor dem 65. Lebensjahr. Der Verlauf weist eine vergleichsweise rasche Verschlechterung auf, es bestehen deutliche und vielfältige Störungen der höheren kortikalen Funktionen.

F00.1*, G30.1* Demenz bei Alzheimer-Krankheit, mit spätem Beginn: Demenz bei Alzheimer-Krankheit mit Beginn ab dem 65. Lebensjahr, meist in den späten 70er Jahren oder danach, mit langsamer Progredienz und mit Gedächtnisstörungen als Hauptmerkmal.

F00.2*, G30.8* Demenz bei Alzheimer-Krankheit, atypische oder gemischte Form: Die gemischte Demenz subsumiert Patienten mit einer gemischten Alzheimer- und vaskulären Demenz.

F00.9*, G30.9* Demenz bei Alzheimer-Krankheit, nicht näher bezeichnet.

Anzumerken ist, dass die Differenzierung zwischen frühem und spätem Beginn bei der Demenz bei Alzheimer-Krankheit anhand neurobiologischer oder klinischer Charakteristika nach derzeitigem Wissen nicht sicher vorgenommen werden kann. Es ist derzeit kein prinzipieller Unterschied in der Pathophysiologie, in der Diagnostik oder Therapie zwischen beiden Formen bekannt. Eine Ausnahme im Sinne der Pathophysiologie bilden die genetischen autosomal-dominanten Varianten der Alzheimer-Krankheit, die häufig ein klinisches Auftreten vor dem 65. Lebensjahr zeigen (s. auch 2.10).

In der wissenschaftlichen Literatur werden häufig die Kriterien der wahrscheinlichen und möglichen Alzheimer-Demenz des "National Institute of Neurological Disorders and Stroke" und der "Alzheimer's Disease and Related Disorders Association" (NINCDS-ADRDA) verwendet (**Tabelle 4**).

Tabelle 4: Klinische Diagnosekriterien für die "wahrscheinliche" und "mögliche" Alzheimer-Demenz (AD) nach NINCDS-ADRDA ⁵

<p>I. WAHRSCHEINLICHE AD</p> <ul style="list-style-type: none"> • Nachweis einer Demenz in einer klinischen Untersuchung unter Einbeziehung neuropsychologischer Testverfahren • Defizite in mindestens zwei kognitiven Bereichen • Progrediente Störungen des Gedächtnisses und anderer kognitiver Funktionen • Keine Bewusstseinsstörungen • Beginn zwischen dem 40. und 90. Lebensjahr, meistens nach dem 65. Lebensjahr • Kein Hinweis für andere ursächliche System- oder Hirnerkrankungen
<p>II. Unterstützende Befunde für die Diagnose einer WAHRSCHEINLICHEN AD</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zunehmende Verschlechterung spezifischer kognitiver Funktionen, wie z.B. der Sprache (Aphasie), der Motorik (Apraxie) oder der Wahrnehmung (Agnosie) • Beeinträchtigung von Alltagsaktivitäten und Auftreten von Verhaltensänderungen • Familienanamnese ähnlicher Erkrankungen (insbesondere, wenn neuropathologisch gesichert)

Forts.

Tabelle 4 (Forts.)

<p><i>Ergebnisse von Zusatzuntersuchungen:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Hinweise auf eine - in Verlaufskontrollen zunehmende - zerebrale Atrophie in bildgebenden Verfahren • Normalbefund bzw. unspezifische Veränderungen im EEG • Unauffälliger Liquorbefund (bei Standardprozeduren)
<p>III. Klinische Befunde, die nach Ausschluss anderer Ursachen für die demenzielle Entwicklung mit einer WAHRSCHEINLICHEN AD vereinbar sind</p> <ul style="list-style-type: none"> • Vorübergehender Stillstand im Verlauf der Erkrankung • Begleitbeschwerden wie Depression, Schlaflosigkeit, Inkontinenz, Illusionen, Halluzinationen • Wahnvorstellungen, plötzliche aggressive Ausbrüche, sexuelle Dysfunktionen und Gewichtsverlust ○ Neurologische Auffälligkeiten (v.a. bei fortgeschrittener Erkrankung) wie erhöhter Muskeltonus, Myoklonien oder Gangstörungen • Epileptische Anfälle bei fortgeschrittener Erkrankung • Altersentsprechendes CT
<p>IV. Ausschlusskriterien</p> <ul style="list-style-type: none"> • Plötzlicher, apoplektischer Beginn • Fokale neurologische Zeichen wie Hemiparese, sensorische Ausfälle, Gesichtsfelddefekte oder Koordinationsstörungen in frühen Krankheitsstadien • Epileptische Anfälle oder Gangstörungen zu Beginn oder in frühen Stadien der Erkrankung
<p>V. MÖGLICHE AD</p> <ul style="list-style-type: none"> • Diagnose ist möglich bei Vorhandensein eines demenziellen Syndroms mit untypischer Symptomatik hinsichtlich Beginn, Verlauf und Defizitprofil, in Abwesenheit anderer neurologischer, psychiatrischer oder internistischer Erkrankungen, die ein demenzielles Syndrom verursachen könnten • Diagnose ist möglich bei Vorhandensein einer zweiten System- oder Hirnerkrankung, die eine Demenz verursachen könnte, aber nicht als die wesentliche Ursache der Demenz angesehen wird • Diagnose sollte in Forschungsstudien gestellt werden bei Vorhandensein eines einzelnen progredienten schwerwiegenden kognitiven Defizits ohne erkennbare andere Ursache

1.1.2.2 Vaskuläre Demenz

Der Begriff der vaskulären Demenz bezeichnet eine Demenz als Folge von vaskulär bedingter Schädigung des Gehirns. Unter diesem Begriff werden makro- wie mikrovaskuläre Erkrankungen zusammengefasst. In der ICD-10 werden folgende Definitionen und Unterteilungen vorgenommen:

F01.- Vaskuläre Demenz: Die vaskuläre Demenz ist das Ergebnis einer Infarzierung des Gehirns als Folge einer vaskulären Krankheit, einschließlich der zerebrovaskulären Hypertonie. Die Infarkte sind meist klein, kumulieren aber in ihrer Wirkung. Der Beginn liegt gewöhnlich im späteren Lebensalter.

F01.0 Vaskuläre Demenz mit akutem Beginn: Diese entwickelt sich meist sehr schnell nach einer Reihe von Schlaganfällen als Folge von zerebrovaskulärer Thrombose, Embolie oder Blutung. In seltenen Fällen kann eine einzige massive Infarzierung die Ursache sein.

F01.1 Multiinfarkt-Demenz: Sie beginnt allmählich, nach mehreren vorübergehenden ischämischen Episoden (TIA), die eine Anhäufung von Infarkten im Hirngewebe verursachen.

F01.2 Subkortikale vaskuläre Demenz: Hierzu zählen Fälle mit Hypertonie in der Anamnese und ischämischen Herden im Marklager der Hemisphären. Im Gegensatz zur Demenz bei Alzheimer-Krankheit, an die das klinische Bild erinnert, ist die Hirnrinde gewöhnlich intakt.

F01.3 Gemischte kortikale und subkortikale vaskuläre Demenz.

F01.8 Sonstige vaskuläre Demenz.

F01.9 Vaskuläre Demenz, nicht näher bezeichnet.

Es existieren verschiedene wissenschaftliche Kriterienkataloge, von denen die Kriterien des "National Institute of Neurological Disorders and Stroke" (NINDS) und der "Association Internationale pour la Recherche et l'Enseignement en Neurosciences" (AIREN) am häufigsten angewendet werden ⁶ (**Tabelle 5**).

Tabelle 5: NINDS-AIREN-Kriterien für wahrscheinliche vaskuläre Demenz (nach ⁶)

<p>I. Demenz Kognitive Verschlechterung bezogen auf ein vorausgehendes höheres Funktionsniveau manifestiert durch Gedächtnisstörung und mindestens zwei der folgenden Fähigkeiten:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Orientierung, Aufmerksamkeit, Sprache, visuell-räumliche Fähigkeiten, Urteilsvermögen, Handlungsfähigkeit, Abstraktionsfähigkeit, motorische Kontrolle, Praxie <p>Alltagsaktivitäten müssen gestört sein Ausschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bewusstseinsstörung • Delirium • Psychose • Schwere Aphasie • Ausgeprägte sensomotorische Störung, die Testung unmöglich macht • Systemische oder andere Hirnerkrankungen, die ihrerseits kognitive Störungen verursachen können
<p>II. Zerebrovaskuläre Erkrankung Zentrale fokal-neurologische Zeichen mit und ohne anamnestischem Schlaganfall und Zeichen einer relevanten zerebrovaskulären Erkrankung im CT/MR Als relevant eingestufte zerebrovaskuläre Läsionen im radiologischen Befund - Lokalisation - : Schlaganfälle Großgefäßterritorien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Beidseitig A. cerebri anterior • A. cerebri posterior • Parietotemporale und tempoparietale Assoziationszentren • Superiore frontale und parietale Wasserscheidengebiete <p>Kleingefäßerkrankungen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Basalganglien und frontale Marklagerlakunen • Ausgedehnte periventriculäre Marklagerläsionen • Beidseitige Thalamusläsionen <p>Ausmaß:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Großgefäßläsionen in der dominanten Hemisphäre • Beidseitige hemisphärische Großgefäßläsionen • Leukoenzephalopathie => 25% des Marklagers
<p>III. Eine Verknüpfung von I. und II. Definiert durch mindestens eine der folgenden Bedingungen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Beginn der Demenz innerhalb von drei Monaten nach einem Schlaganfall • Abrupte Verschlechterung kognitiver Funktionen • Fluktuierende oder stufenweise Progression der kognitiven Defizite <p>Unterstützende Merkmale:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Früh auftretende Gangstörungen • Motorische Unsicherheit und häufige Stürze • Blasenstörung (häufiger Harndrang, nicht urologisch erklärbar) • Pseudobulbärparalyse • Persönlichkeitsstörungen und Stimmungsänderungen, Abulie, Depression, emotionale Inkontinenz, andere subkortikale Defizite

1.1.2.3 *Gemischte Demenz*

Die gemischte Demenz i.S. des Vorliegens von neurodegenerativer (Alzheimer-Krankheit) und vaskulärer Schädigung als gemeinsame Ursache der Demenz ist in der ICD-10 wie folgt kodiert.

F00.2 Demenz bei Alzheimer-Krankheit, gemischte Form.

Etablierte wissenschaftliche Kriterien für die gemischte Demenz existieren nicht.

Eine große Anzahl, insbesondere älterer Demenzkranker, hat eine gemischte Pathologie aus Veränderungen i.S. eine Alzheimer-Krankheit und zusätzlichen vaskulären zerebralen Läsionen. In einer konsekutiven Autopsiestudie von 1.500 Demenzerkrankten in Österreich zeigte sich eine Häufigkeit von Alzheimer-Pathologie in Kombination mit zerebrovaskulären Läsionen bei 16-20%. Eine Alzheimer-Pathologie war bei 83,7% aller Demenzerkrankten nachweisbar. Eine rein vaskuläre Erkrankung fand sich bei 10,8% aller Demenzerkrankten ⁷.

Von den Demenzkranken mit der klinischen Diagnose einer Alzheimer-Demenz (n=830) zeigten 93,3% dieser Demenzkranken eine Alzheimer-Pathologie. Hier zeigte sich bei 24% zusätzlich eine vaskuläre Pathologie ⁷. Bei 2,0% aller Demenzkranken mit der klinischen Diagnose einer Alzheimer-Demenz zeigte sich eine vaskuläre Pathologie ⁷.

1.1.2.4 *Frontotemporale Demenz*

In der ICD-10 wird der Terminus der Pick-Krankheit verwendet.

F02.0*, G31.0* Demenz bei Pick-Krankheit: Eine progrediente Demenz mit Beginn im mittleren Lebensalter, charakterisiert durch frühe, langsam fortschreitende Persönlichkeitsänderung und Verlust sozialer Fähigkeiten. Die Krankheit ist gefolgt von Beeinträchtigungen von Intellekt, Gedächtnis und Sprachfunktionen mit Apathie, Euphorie und gelegentlich auch extrapyramidalen Phänomenen.

In der wissenschaftlichen Literatur werden klinisch-diagnostische Konsensuskriterien der frontotemporalen Demenz (FTD) verwendet (**Tabelle 6**). Die FTD wird in drei klinisch definierte Prägnanztypen unterteilt, die vor allem im Frühstadium unterscheidbar sind. Sie gehen im Verlauf, zum Teil auch schon von Beginn an, ineinander über:

1. Frontale/frontotemporale Verlaufsform mit führender Wesensänderung (Haupttyp)
2. Primär-progressive Aphasie (führende nichtflüssige Aphasie)
3. Semantische Demenz (führende flüssige, semantische Aphasie).

Diese Subtypisierung wird in den Konsensuskriterien aufgegriffen ⁸.

Tabelle 6: Klinisch-diagnostische Konsensuskriterien der frontotemporalen Demenz (FTD) (nach Neary et al., 1998 ⁸)

Frontale/frontotemporale Verlaufsform

I. Grundlegende klinische Merkmale (alle zu erfüllen)

- Schleichender Beginn und allmähliche Progredienz
- Früh auftretendes Defizit im zwischenmenschlichen Sozialkontakt
- Früh auftretende Verhaltensauffälligkeit
- Früh auftretende emotionale Indifferenz
- Früh auftretender Verlust der Krankheitseinsicht

Forts.

Tabelle 6 (Forts.)

<p>II. Unterstützende Merkmale</p> <p><i>Verhaltensauffälligkeiten:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Vernachlässigung der Körperpflege und Hygiene • Geistige Inflexibilität • Ablenkbarkeit und fehlende Ausdauer • Hyperoralität und Veränderung der Essgewohnheiten • Perseveratives und stereotypes Verhalten • Unaufgeforderte Manipulation von Gegenständen ("utilization behaviour") <p><i>Sprache und Sprechen:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Veränderte Sprachproduktion • Sprachantriebsstörung, Wortkargheit • Logorrhö • Sprachliche Stereotypen • Echolalie • Perseveration • Mutismus <p><i>Somatische Symptome:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Primitivreflexe • Inkontinenz • Akinese, Rigor, Tremor • Erniedrigter, labiler Blutdruck <p><i>Zusatzuntersuchungen:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Neuropsychologie: Defizite in Testverfahren "frontaler" Funktionen, bei Fehlen von schwerer Gedächtnisstörung, Aphasie oder visuell-räumlicher Störung • Konventionelles EEG: normal trotz klinisch deutlicher Demenz • Zerebrale Bildgebung (strukturell und/oder funktionell): vorherrschende frontale und/oder temporale Pathologie
<p>Primär-progressive (nichtflüssige) Aphasie</p> <p>I. Grundlegende klinische Merkmale (beide zu erfüllen)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Schleichender Beginn und allmähliche Progredienz • Nichtflüssige Aphasie mit mehr als einem dieser Symptome: Agrammatismus, Paraphasien, Benennstörung
<p>II. Unterstützende Merkmale</p> <p><i>Sprache und Sprechen:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Stottern oder Sprechapraxie • Störung des Nachsprechens • Alexie, Agraphie • Im frühen Stadium erhaltenes Sprachverständnis auf Wortebene • Im späten Stadium Mutismus <p><i>Verhaltensauffälligkeiten:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Im frühen Stadium intaktes Sozialverhalten • Im späten Stadium Verhaltensauffälligkeiten ähnlich wie bei frontaler/frontotemporaler Verlaufsform
<p>Semantische Demenz (verkürzte Wiedergabe)</p> <p>I. Grundlegende klinische Merkmale</p> <ul style="list-style-type: none"> • Schleichender Beginn und allmähliche Progredienz • Sprachstörung • Inhaltsarme flüssige Spontansprache • Verlust des Wissens über Wortbedeutungen, der sich beim Benennen und im Sprachverständnis zu erkennen gibt • Semantische Paraphasien und/oder visuelle Agnosie mit • Prosopagnosie (Störung des Erkennens von Gesichtern) und/oder Objektagnosie <p><i>Weitere Merkmale:</i> Erhaltene Fähigkeit, Objekte anhand ihrer Gestalt zuzuordnen (ohne sie notwendigerweise zu erkennen) und Zeichnungen zu kopieren, Einzelworte nachzusprechen, laut zu lesen und Worte orthographisch korrekt nach Diktat zu schreiben</p>

1.1.2.5 Demenz bei Morbus Parkinson

In der ICD-10 wird die Demenz bei primärem Parkinson-Syndrom wie folgt definiert:

F02.3*, G20.* Demenz bei primärem Parkinson-Syndrom (G20.-+): Eine Demenz, die sich im Verlauf einer Parkinson-Krankheit entwickelt. Bisher konnten allerdings noch keine charakteristischen klinischen Merkmale beschrieben werden.

Neue wissenschaftliche Konsensuskriterien (**Tabelle 7**) definieren die Demenz bei M. Parkinson detailliert.

Tabelle 7: Klinisch-diagnostische Konsensuskriterien der Parkinson-Disease-Demenz (PDD) (nach Goetz et al. 2008 ⁹)

<p>I. Kernmerkmale sind:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Diagnose eines Morbus Parkinson entsprechend der "Queen Square Brain Bank"-Kriterien • Ein demenzielles Syndrom mit schleichendem Beginn und langsamer Progression, welches sich bei bestehender Diagnose eines Parkinson-Syndroms entwickelt und sich basierend auf Anamnese, der klinischen und psychischen Untersuchung wie folgt darstellt: <ul style="list-style-type: none"> • Einschränkungen in mehr als einer kognitiven Domäne (s. unten) • Abnahme der Kognition im Vergleich zum prämorbidem Niveau • Die Defizite sind ausgeprägt genug, um zu Einschränkungen im täglichen Leben (sozial, beruflich oder in der eigenen Versorgung) zu führen, unabhängig von Einschränkungen, die motorischen oder autonomen Symptomen zuzuordnen sind
<p>II. Assoziierte klinische Merkmale sind:</p> <p><i>Kognitive Funktionen:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Aufmerksamkeit: beeinträchtigt. Beeinträchtigungen der spontanen und fokussierten Aufmerksamkeit, schlechte Leistungen in Aufmerksamkeitsaufgaben; die Leistungen können im Tagesverlauf und von Tag zu Tag fluktuieren • Exekutive Funktionen: beeinträchtigt. Beeinträchtigungen bei Aufgaben, die Initiierung, Planung, Konzeptbildung, Regellernen, kognitive Flexibilität (Set-Shifting und Set-Maintenance) erfordern; beeinträchtigte mentale Geschwindigkeit (Bradyphrenie) • Visuell-räumliche Funktionen: beeinträchtigt. Beeinträchtigung bei Aufgaben, die räumliche Orientierung, Wahrnehmung oder Konstruktion verlangen • Gedächtnis: beeinträchtigt. Beeinträchtigungen beim freien Abruf kürzlich stattgefundenere Ereignisse oder beim Erlernen neuer Inhalte; das Erinnern gelingt besser nach Präsentation von Hinweisen, das Wiedererkennen ist meistens weniger beeinträchtigt als der freie Abruf • Sprache: Die Kernfunktionen sind weitestgehend unbeeinträchtigt. Wortfindungsschwierigkeiten und Schwierigkeiten bei der Bildung komplexerer Sätze können vorliegen <p><i>Verhaltensmerkmale:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Apathie: verringerte Spontaneität, Verlust von Motivation, Interesse und Eigenleistung • Persönlichkeitsveränderungen und Stimmungsänderungen einschl. depressiver Symptome und Angst • Halluzinationen: vorwiegend visuell, üblicherweise komplexe, ausgestaltete Wahrnehmung von Personen, Tieren oder Objekten • Wahn: meist paranoid gefärbt, wie z.B. hinsichtlich Untreue oder Anwesenheit unwillkommener Gäste • Verstärkte Tagesmüdigkeit
<p>III. Merkmale, die die Diagnose einer Demenz bei Morbus Parkinson nicht ausschließen, aber unwahrscheinlich machen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Vorhandensein anderer Abnormalitäten, die eine kognitive Beeinträchtigung verursachen können, aber nicht als Ursache der Demenz gewertet werden, wie z.B. Nachweis relevanter vaskulärer Läsionen in der Bildgebung • Der zeitliche Abstand zwischen Entwicklung der motorischen und kognitiven Symptome ist nicht bekannt

Forts.

Tabelle 7 (Forts.)

<p>IV. Merkmale, die annehmen lassen, dass andere Umstände oder Erkrankungen die Ursache für die geistige Beeinträchtigung darstellen, so dass die verlässliche Diagnose einer Demenz bei Parkinson-Syndrom nicht gestellt werden kann:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Kognitive und Verhaltenssymptome treten allein im Zusammenhang mit anderen Umständen wie folgt auf: akute Verwirrtheit aufgrund einer systemischen Erkrankung oder Abweichungen, Medikamentennebenwirkungen • Major Depression entsprechend der DSM-IV • Merkmale, die mit der Verdachtsdiagnose einer "wahrscheinlichen vaskulären Demenz" entsprechend den diagnostischen AIREN-Kriterien vereinbar sind
<p>Kriterien für die Diagnose "wahrscheinliche" Parkinson-Demenz:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Die beiden Kernmerkmale unter I. müssen vorhanden sein • Es muss ein typisches Profil der kognitiven Einschränkungen vorliegen mit Nachweis von Defiziten in mindestens zwei der vier unter II. genannten Domänen • Das Vorhandensein mindestens eines der unter II. aufgeführten Verhaltenssymptome unterstützt die Diagnose, wobei das Fehlen von Verhaltenssymptomen die Diagnose nicht in Frage stellt • Keiner der unter III. aufgeführten Punkte ist erfüllt • Keines der unter IV. aufgeführten Merkmale liegt vor
<p>Kriterien für die Diagnose "mögliche" Parkinson-Demenz:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Die beiden Kernmerkmale unter I. müssen vorhanden sein • II. oder III. ist nicht erfüllt oder II. und III. sind nicht erfüllt • II. nicht erfüllt, wenn atypisches Profil der kognitiven Beeinträchtigung in einer oder mehreren Domänen, wie z.B. motorische oder sensomotorische Aphasie oder alleinige Störung der Merkfähigkeit (Gedächtnisleistung verbessert sich nicht nach Hilfeleistungen oder in der Wiedererkennung), bei erhaltener Aufmerksamkeit vorliegt. Verhaltenssymptome können vorliegen oder nicht ODER • Ein oder mehrere der unter III. aufgeführten Punkte sind erfüllt • Keines der unter IV. aufgeführten Merkmale liegt vor

1.1.2.6 Lewy-Körperchen-Demenz

Die Lewy-Körperchen-Demenz (LKD) (Lewy Body Dementia, LBD) ist ohne syndromale Beschreibung in der ICD-10 benannt (G.31.82). Es liegen aber aktuelle, wissenschaftlich verwendete Konsensuskriterien für die LKD vor (**Tabelle 8**).

Tabelle 8: Klinisch-diagnostische Konsensuskriterien der Lewy-Körperchen-Demenz (LKD) (nach McKeith et al. 2005¹⁰)

<p>I. Das zentrale Merkmal der LKD ist eine Demenz, die mit Funktionseinschränkungen im Alltag einhergeht. Die Gedächtnisfunktion ist beim Erkrankungsbeginn relativ gut erhalten. Aufmerksamkeitsstörungen, Beeinträchtigungen der exekutiven und visuoperzeptiven Funktionen sind häufig</p>
<p>II. Kernmerkmale sind:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Fluktuation der Kognition, insbesondere der Aufmerksamkeit und Wachheit • Wiederkehrende ausgestaltete visuelle Halluzinationen • Parkinson-Symptome
<p>III. Stark hinweisende Merkmale sind:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Verhaltensstörungen im REM-Schlaf (Schreien, Sprechen, motorisches Ausagieren von Träumen) • Ausgeprägte Neuroleptikaüberempfindlichkeit • Verminderte dopaminerge Aktivität in den Basalganglien, dargestellt mit SPECT oder PET <p>Für die Diagnose "mögliche" LKD muss das zentrale Merkmal zusammen mit einem Kernmerkmal vorkommen Wenn Kernmerkmale fehlen, genügt mindestens ein stark hinweisendes Merkmal für die Diagnose "mögliche" LKD Für die Diagnose "wahrscheinliche" LKD müssen mindestens zwei Kernmerkmale oder ein Kernmerkmal zusammen mit mindestens einem stark hinweisenden Merkmal erfüllt sein</p>

Forts.

Tabelle 8 (Forts.)

IV. Unterstützende Merkmale kommen häufig vor, haben aber zurzeit keine diagnostische Spezifität: wiederholte Stürze oder Synkopen, vorübergehende Bewusstseinsstörung, schwere autonome Dysfunktion (orthostatische Hypotension; Urininkontinenz), Halluzinationen in anderen Modalitäten, systematischer Wahn, Depression, Erhaltung des medialen Temporallappens (cCT, cMRT), verminderter Metabolismus, insbesondere im Okzipitallappen, pathologisches MIBG-SPECT des Myokards, verlangsamte EEG-Aktivität mit temporalen scharfen Wellen

Gegen LKD sprechen:

- Zerebrovaskuläre Läsionen in der cCT oder cMRT oder fokale-neurologische Symptome
- Andere Erkrankungen, die das klinische Bild zureichend erklären können
- Spontane Parkinson-Symptome, die ausschließlich bei schwerer Demenz auftreten

1.2 EPIDEMIOLOGIE**1.2.1 Prävalenz**

Die Anzahl der Demenzerkrankten in Deutschland wird auf ca. eine Million geschätzt. Aufgrund der Sensitivität von Erhebungen beinhaltet diese Zahl möglicherweise eine Unterschätzung leichter Demenzstadien¹¹. Aufgrund der Assoziation der Demenz mit dem Alter ist die Prävalenz stark altersabhängig (**Abbildung 2**). Frauen erkranken häufiger als Männer.

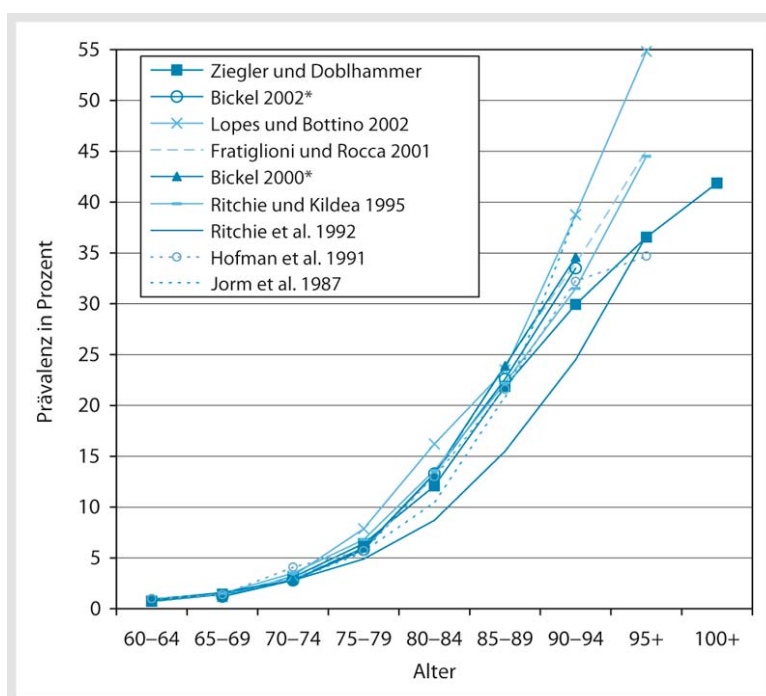


Abbildung 2: Altersabhängige Prävalenz der Demenz. Daten aus europäischen und amerikanischen Erhebungen und Meta-Analysen (aus Ziegler und Doblhammer¹¹)

Nach klinischen Kriterien sind etwa 50-70% der Demenzerkrankten der Alzheimer-Demenz und ca. 15-25% der vaskulären Demenz zuzuordnen¹².

Zahlen zur Prävalenz der frontotemporalen Demenz in Deutschland liegen nicht vor. Die Angaben aus anderen Ländern sind variabel. Es ist davon auszugehen, dass ca. 20% der Personen mit einer Demenz vor dem 65. Lebensjahr eine frontotemporale Demenz haben¹³.

Die Anzahl der an M. Parkinson Erkrankten in Deutschland beträgt ca. 100.000. Die Punktprävalenz von Demenz bei M. Parkinson liegt zwischen 20-40%. Langzeitstudien an sehr kleinen Fallzahlen zeigen einen Anstieg der Prävalenz der Parkinson-Demenz bis zu 80% bei einem Krankheitsverlauf von 12 bzw. 20 Jahren¹⁴⁻¹⁶.

Die Angaben zur Lewy-Körperchen-Demenz sind ebenfalls sehr variabel von 0-5% in der Allgemeinbevölkerung und 0-30,5% innerhalb der Demenzkranken¹⁷. Basierend auf diesen Daten lassen sich keine verlässlichen Angaben für Deutschland ableiten.

Longitudinale bevölkerungsbasierte neuropathologische Studien mit neuropathologischer Evaluation des Gehirns post mortem weisen auf die Häufigkeit von gemischter Pathologie, insbesondere bei älteren Erkrankten hin¹⁸.

1.2.2 Inzidenz

Die Anzahl der Neuerkrankungen an Demenz pro Jahr in Deutschland wird auf ca. 244.000¹¹ geschätzt und ist stark altersabhängig (**Abbildung 3**). Aussagen zur Inzidenz der einzelnen ätiologischen Formen sind aufgrund der mangelnden Datenlage limitiert.

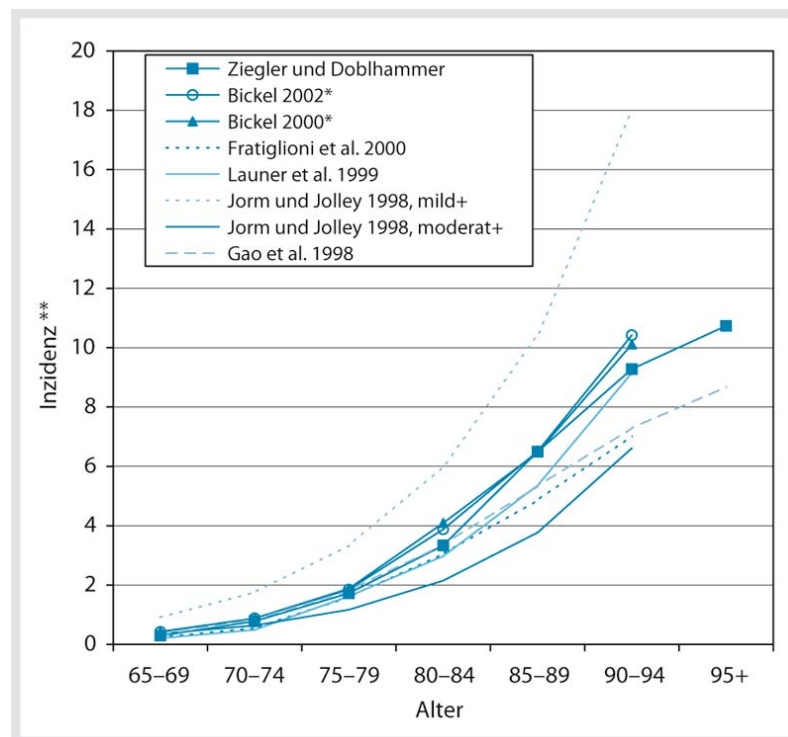


Abbildung 3: Inzidenz von Demenz pro 100 gelebten Personenjahren in verschiedenen Studien (aus Ziegler und Doblhammer¹¹)

1.3 VERLAUF UND PROGNOSE

Alle neurodegenerativen Demenzerkrankungen (Alzheimer-Demenz, frontotemporale Demenz, Parkinson-Demenz, Lewy-Körperchen-Demenz) sind progressive Erkrankungen mit Verläufen über mehrere Jahre. Die Dauer der Erkrankungsverläufe ist sehr variabel. Die frontotemporale Demenz zeigt einen deutlich früheren Erkrankungsbeginn als die anderen genannten Erkrankungen.

Da für keine der degenerativen Demenzerkrankungen eine Therapie zur Verminderung der Progression bzw. zur Heilung existiert, haben alle eine Prognose mit weitreichender Pflegebedürftigkeit und einer reduzierten Lebenserwartung.

Bei der vaskulären Demenz sind auch stufenförmige Verläufe mit langen Phasen ohne Progredienz und Phasen leichter Besserung möglich.

1.4 KOSTEN

Aufgrund der für Deutschland nur unzureichend vorliegenden Daten im Bezug auf Krankheitskosten und Kosten-Effektivitäts-Analysen ist für die vorliegende Leitlinie keine detaillierte gesundheitsökonomische Evaluation durchgeführt worden. Im Folgenden soll der derzeitige Wissensstand deskriptiv mit direktem Bezug zum deutschen Gesundheitswesen kurz dargestellt werden.

1.4.1 Krankheitskosten

Derzeit werden ca. 5.633 Milliarden € im deutschen Gesundheitswesen von der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) für die Behandlung von Demenzen ausgegeben¹⁹. Valide und detaillierte Daten zu Krankheitskosten stehen für Deutschland nur in geringem Umfang zur Verfügung. Dies belegt ein kürzlich publizierter systematischer Übersichtsartikel zu den Kosten der Alzheimer-Demenz²⁰, der nur eine Studie aus Deutschland zitiert. Im Folgenden sollen kurz die deutschen Studien und die darin dargestellten Kosten erläutert werden. Für Studien zu den Krankheitskosten in anderen Gesundheitssystemen sei auf die Literatur verwiesen²⁰⁻²³.

Schulenburg et al. berechneten 1995 in einer dreimonatigen, retrospektiven Studie die ambulanten Behandlungs- und Pflegekosten von 65 Demenzkranken mit Alzheimer-Demenz²⁴. Basierend auf dem Mini-Mental-Status-Test (MMST) erfolgte die Einteilung der Demenzkranken nach Schweregrad der Erkrankung in zwei Gruppen (MMST >15 und MMST <15). Die mittleren Gesamtkosten für die dreimonatige ambulante Behandlung betragen für die Demenzkranken mit leichterer Erkrankung (MMST >15) € 656 und mit schwerem Krankheitsbild (MMST <15) € 1.733.

In einer ähnlichen Studie an 158 Demenzkranken, in der die Kosten mittels eines Fragebogens retrospektiv für drei Monate erhoben wurden, untersuchte die Autorengruppe nochmals direkte Kosten in Zusammenhang mit der Alzheimer-Demenz²⁵. Die direkten Kosten nahmen abhängig von der MMST-Ausprägung zu; während sich die Medikamentenkosten mit fortschreitendem Krankheitsverlauf verminderten, erhöhte sich der Betreuungsaufwand auf das bis zu 27-fache.

Hallauer et al. erfassten die Behandlungskosten für Demenzkranke mit Alzheimer-Demenz aus verschiedenen Perspektiven (Gesetzliche Krankenversicherung - GKV, Gesetzliche Pflegeversicherung - GPV, Familien)²⁶. Für diese retrospektive Studie wurden 1.682 Demenzkranke mit Alzheimer-Demenz, basierend auf dem Schweregrad ihrer Erkrankung, in verschiedene Gruppen eingeteilt und der entsprechende Ressourcenverbrauch durch Fragebögen ermittelt. Durchschnittlich betragen die Gesamtkosten für einen Demenzkranken mit Alzheimer-Demenz € 43.765 pro Jahr. Hierbei entfielen im Mittel € 1.099 auf die GKV, € 12.961 auf die GPV und € 29.705 pro Jahr auf die betroffene Familie. Die Gesamtkosten für die GKV betragen weniger als 3% und nahmen mit Fortschreiten der Krankheit leicht ab, während der Kostenaufwand für Pflegeversicherung und pflegende Familien stark anstieg. Wurden die Pflegekosten

pro Jahr für einen Demenzkranken im Anfangsstadium noch mit € 4.132 beziffert, summierten sie sich im Endstadium der Erkrankung auf durchschnittlich € 85.894 pro Jahr. Der Pflegeaufwand bei einem MMST von 15-20 wurde mit 2,75 Stunden/Tag berechnet mit einem Anstieg auf 9,85 Stunden/Tag bei einem MMST von 10-14 und mit 13,94 Stunden/Tag bei einem MMST <10. Entsprechend tragen die Familien den höchsten Kostenaufwand, der mit 67,9% der Gesamtkosten (GKV: 2,5% und GPV: 29,6%) angegeben wurde.

1.4.2 Kosten-Nutzen-Analysen

Bisher stehen nur vereinzelt Kosten-Nutzen-Analysen der verfügbaren Therapieoptionen, die das deutsche Gesundheitswesen berücksichtigen, zur Verfügung. Im internationalen Kontext sind jedoch verschiedene Modelle vorgelegt worden, die die Therapieoptionen aus gesundheitsökonomischer Perspektive evaluiert haben. Fast ausschliesslich sind mathematisch-statistische Entscheidungsmodelle publiziert worden, die Daten aus klinischen/epidemiologischen/gesundheitsökonomischen Studien implementiert haben. In einer kürzlich durchgeführten systematischen Recherche der weltweit publizierten Arbeiten konnten 13 verschiedene Modellansätze in 27 unterschiedlichen Publikationen identifiziert werden²⁷.

Bisher ist die Kosteneffektivität des Einsatzes von Cholinesterase-Inhibitoren oder von Memantin sowie von diagnostischen Ansätzen (z.B. Bildgebung) und Unterstützungsprogrammen für Pflegepersonen untersucht worden. Zur Kritik der eingesetzten Methoden, Daten, Ergebnisse und Vergleichbarkeit der verschiedenen Ansätze sei auf die Spezialliteratur verwiesen²⁷⁻²⁹. Das IQWiG wird zukünftig Kosten-Nutzen-Analysen für medizinische Verfahren erstellen.

2 DIAGNOSTIK

Das folgende Kapitel über die Diagnostik von Demenzerkrankungen umfasst einen allgemeinen Teil zum diagnostischen Prozess sowie Empfehlungen zum Einsatz einzelner diagnostischer Verfahren (**Abbildung 4**, S. 40).

2.1 ALLGEMEINE EMPFEHLUNGEN ZUM DIAGNOSTISCHEN PROZESS

2.1.1 Diagnosestellung

Sowohl von Seiten der Erkrankten und Angehörigen wie auch von Seiten der Behandelnden bestehen Ängste und Vorurteile gegenüber der Diagnose einer Demenz. Gründe hierfür sind u.a. die spezielle Symptomatik von Demenzerkrankungen mit dem Verlust von persönlichkeitsdefinierenden Eigenschaften, von Selbstständigkeit und Autonomie sowie die Annahme von fehlenden therapeutischen Möglichkeiten (therapeutischer Nihilismus) und die noch begrenzte Wirksamkeit heute verfügbarer Interventionen. Darüber hinaus besteht vielfach die Vorstellung, dass eine Demenz Teil eines normalen Alterungsprozesses sei.

Im Gegensatz dazu werden Demenzen in der medizinischen Wissenschaft als Krankheiten mit neuropathologischem Korrelat und klinischer Krankheitssymptomatik konzeptualisiert. Basierend auf diesem Modell ist es in den letzten Jahren zu weitreichenden Fortschritten im Verständnis der zugrunde liegenden Pathophysiologie, des klinischen Verlaufs und damit der Prognose verschiedener Demenzerkrankungen gekommen. Parallel dazu sind wesentliche Fortschritte im Bereich der Früh- und Differenzialdiagnostik und in Ansätzen auch im Bereich der Therapie von Demenzerkrankungen gelungen.

Basierend auf dieser Entwicklung nimmt die Diagnostik von Demenzerkrankungen heute die gleiche Position ein wie z.B. die Diagnostik maligner Erkrankungen in der Onkologie. Sie dient dazu, den Erkrankten und die Angehörigen über die Ätiologie, die Symptomatik, die Prognose, die Therapie und über präventive Maßnahmen aufzuklären. Sie stellt damit die Grundlage der Behandlung und Betreuung von Erkrankten und Angehörigen dar. Da es sich bei der Symptomatik von Demenzerkrankungen um einen dynamischen und progredienten Prozess handelt und viele therapeutische und präventive Ansätze gerade im Frühstadium der Erkrankung Belastung und Pflegebedürftigkeit verzögern können, ist eine frühzeitige Diagnostik von Demenzerkrankungen zu fordern.

Gleichzeitig erfordert die Frühdiagnostik besondere Sorgfalt, um die Möglichkeit der Stellung einer falsch-positiven Diagnose, die insbesondere früh im Krankheitsverlauf besteht, zu minimieren.

Vor dem Hintergrund unterschiedlicher Symptomatik, Prognose und therapeutischen Optionen ist darüber hinaus eine ätiologische Differenzialdiagnostik zu fordern. Sie soll die Identifikation von nichtdegenerativen bzw. nichtvaskulären Ursachen eines Demenzsyndroms ermöglichen, um hier ggf. spezielle Therapien einzuleiten. Sie soll ferner innerhalb der Demenzerkrankungen eine Spezifizierung nach ICD-10 erlauben.

Die Syndromdiagnose und die ätiologische Zuordnung werden unter Würdigung aller Informationen, die im Einzelfall zur Verfügung stehen, vorgenommen.

1 Eine frühzeitige syndromale und ätiologische Diagnostik ist Grundlage der Behandlung und Versorgung von Patienten mit Demenzerkrankungen und deshalb allen Betroffenen zu ermöglichen.

Good clinical practice, Expertenkonsens

2.1.2 Einwilligungsfähigkeit

Ein besonderes Kennzeichen von Demenzerkrankungen ist die Abnahme der kognitiven Leistungsfähigkeit und der Fähigkeit zu selbstständiger Lebensführung des Betroffenen. Dies ist ab einem bestimmten Krankheitsstadium mit dem Verlust der Einwilligungsfähigkeit für medizinische Maßnahmen assoziiert. Der Einsatz von diagnostischen Verfahren setzt aber die Einwilligungsfähigkeit des Betroffenen voraus. Es ist daher im Einzelfall zu prüfen, ob die Einwilligungsfähigkeit für die jeweilige diagnostische Maßnahme vorliegt. Liegt keine Einwilligungsfähigkeit vor, muss die gesetzliche Vertretungssituation geprüft werden (Vorliegen einer Vorsorgevollmacht oder Generalvollmacht, erstellt "in gesunden Tagen" oder einer gesetzlichen Betreuung für Gesundheitsfürsorge), ggf. müssen Maßnahmen ergriffen werden, um eine gesetzliche Vertretungssituation für Fragen der Gesundheitsfürsorge zu schaffen.

2 Bei der Durchführung diagnostischer Maßnahmen ist die Einwilligungsfähigkeit des Patienten zu prüfen und zu berücksichtigen. Es sind ggf. Maßnahmen zu ergreifen, um eine gesetzliche Vertretung des Betroffenen für Fragen der Gesundheitsfürsorge zu schaffen.

Good clinical practice, Expertenkonsens

2.1.3 Aufklärung

Die Diagnose einer Demenz zusammen mit der ätiologischen Zuordnung ist eine äußerst schwerwiegende Information für Erkrankte und Angehörige, die zu großer intraindividuellem und zwischenmenschlicher psychischer Belastung führen kann. Diesem Umstand ist Rechnung zu tragen durch eine möglichst hohe diagnostische Sicherheit vor der Vermittlung der Diagnose und durch eine Aufklärung über die Diagnose, die dem Erkrankten, den Angehörigen und dem Umfeld gerecht wird.

Entsprechend der Progredienz der Erkrankung ist auch im weiteren Verlauf der Aufklärungs- und Beratungsprozess kontinuierlich fortzusetzen und den wechselnden Bedürfnissen der Demenzkranken und pflegenden Angehörigen anzupassen.

3 Die Patienten und ggf. auch ihre Angehörigen werden über die erhobenen Befunde und ihre Bedeutung im ärztlichen Gespräch in einem der persönlichen Situation des Erkrankten und der Angehörigen angemessenen Rahmen aufgeklärt, wobei sich Art und Inhalt der Aufklärung am individuellen Informationsbedarf und -wunsch sowie am Zustandsbild des Betroffenen orientieren. Die Aufklärung soll neben der Benennung der Diagnose auch Informationen zu Therapiemöglichkeiten, Verhaltensweisen im Umgang mit der Erkrankung, Hilfe- und Unterstützungsangeboten, über die Leistungen der Kranken- und Pflegeversicherung, Betroffenen- und Angehörigenverbände, z.B. Alzheimer Gesellschaft, und Prognose enthalten. Dem Informationsbedürfnis der Erkrankten und der Angehörigen ist umfassend Rechnung zu tragen.

Good clinical practice, Expertenkonsens

2.1.4 Fahrtauglichkeit

Eine spezielle Fragestellung, die häufig im diagnostischen Prozess auftritt, betrifft die Eignung des Erkrankten, ein Kraftfahrzeug zu führen. Die Problematik der Fahrtauglichkeit sollte, falls möglich, bereits in der frühen Erkrankungsphase angesprochen werden, um auf einen Verzicht des Fahrens hinzuwirken.

Eine Demenz im frühen Stadium geht allerdings nicht zwingend mit dem Verlust der Fahrtauglichkeit einher. Es gibt keine definierte Grenze im Bereich der leichten Demenz, bei der die Fahrtauglichkeit

verloren geht. Das Stadium einer mittelschweren oder schweren Demenz ist nicht mehr mit dem Führen eines Kraftfahrzeuges zu vereinbaren.

Die Symptome, die die Fahrtauglichkeit bei einer Demenz beeinträchtigen, sind neben Orientierungsstörungen insbesondere eine eingeschränkte Reaktionsfähigkeit und eine verminderte Fähigkeit, komplexe Situationen schnell zu erfassen. Dazu können Störungen des räumlichen Sehens kommen. Insbesondere bei der frontotemporalen Demenz können Beeinträchtigungen der Verhaltenskontrolle zu gefährlichen Situationen im Straßenverkehr führen. Darüber hinaus sind ein höheres Lebensalter und Veränderungen in der Motorik unabhängige Prädiktoren für Fahrfehler³⁰.

Bei der Beurteilung der Fahrtauglichkeit ist eine ausführliche Anamnese des Betroffenen und Fremdanamnese der Angehörigen notwendig, wobei hier gezielt nach Fahrfehlern, Unsicherheiten im Straßenverkehr oder Unfällen gefragt werden soll. Zusätzlich können weitergehende Untersuchungen (Neuropsychologische Testung, Fahrsimulator, ggf. Fahrprobe) erfolgen³¹.

Sollte ein Erkrankter bei bestehender Fahruntauglichkeit trotz Aufklärung über die Gefährdung und trotz Aufforderung nicht zu fahren, weiter als Fahrer am Straßenverkehr teilnehmen, so kann ein Arzt trotz seiner grundsätzlichen Schweigepflicht aufgrund einer sorgfältigen Güterabwägung berechtigt sein, zum Schutze der potentiell betroffenen Verkehrsteilnehmer die zuständige Behörde zu benachrichtigen.

Hinweise zur Fahrtauglichkeit sind erhältlich unter:

www.fahrerlaubnisrecht.de/Begutachtungsleitlinien/BGLL%20Inhaltsverzeichnis.htm

2.2 DIAGNOSTISCHE VERFAHREN

Eine Demenz ist ein klinisches Syndrom, welches nach ICD-10 definiert ist und sich aus dem klinisch beschreibenden Befund ergibt. Die klinische Charakteristik erlaubt Rückschlüsse auf die Ätiologie der Demenz. Sie alleine ist jedoch nicht ausreichend für die ätiologische Zuordnung.

4 Die Diagnose einer Demenz ist eine Syndromdiagnose und soll auf anerkannten Kriterien fußen, wie sie z.B. in der ICD-10 niedergelegt sind. Demenz ist zunächst eine klinische, beschreibende Diagnose; eine prognostische Aussage ist damit nicht impliziert. Hinter der Syndromdiagnose verbirgt sich eine Fülle von ursächlichen Erkrankungen, die differenziert werden müssen, da erst die ätiologische Zuordnung eine fundierte Aussage über den Verlauf und die Behandlung erlaubt. Eine erste ätiologische Differenzierung kann ebenfalls an klinischen Merkmalen, die z.B. in der ICD-10 gelistet sind, erfolgen. Die ätiologische Zuordnung anhand dieser klinischen Merkmale alleine ist aber unzureichend.

Good clinical practice, Expertenkonsens

2.2.1 Anamnese

Wesentlich für die Diagnose einer Demenz und einer ersten ätiologischen Zuordnung anhand klinischer Kriterien ist die Entstehungsgeschichte der Symptomatik im Zusammenhang mit vorbestehenden somatischen und psychischen Krankheiten. Darüber hinaus sind der bisherige Verlauf (z.B. langsam oder rasch progredient), das Erstsymptom (z.B. Merkfähigkeitsstörung, Wortfindungsstörungen) und der psychopathologische Befund (z.B. Hinweise auf Depression, Verhaltensauffälligkeiten) in der ätiologischen Zuordnung wegweisend. Der Medikamentenanamnese kommt eine besondere Rolle zu, da sie auf bestehende Krankheiten hinweisen kann und Medikamente zu kognitiver Beeinträchtigung führen können³².

Informationen über die Beeinträchtigungen im Alltag tragen zur Abschätzung des Schweregrads der Demenz und der Bestimmung der Ätiologie bei. Aufgrund der kognitiven Beeinträchtigung des Erkrankten ist neben der Eigenanamnese die Fremdanamnese von zentraler Bedeutung. Die Familien- und Sozialanamnese geben Hinweise auf Risikofaktoren sowie aktuelle Ressourcen und Problemkonstellationen für die Krankheitsbewältigung.

**5 Eine genaue Eigen-, Fremd-, Familien- und Sozialanamnese unter Einschluss der vegetativen und Medikamentenanamnese soll erhoben werden. Aus ihr sollen besondere Problembe-
reiche, Alltagsbewältigung und bisheriger Verlauf abschätzbar sein.**

Good clinical practice, Expertenkonsens

2.2.2 Körperliche und psychopathologische Untersuchung

Eine Vielzahl an Erkrankungen kann zu dem klinischen Syndrom einer Demenz führen. Daher sind eine körperliche internistische und neurologische Untersuchung unabdingbar. Besonderes Augenmerk sollte auf kardiovaskuläre, metabolische und endokrinologische Erkrankungen gelegt werden (s. auch **Tabelle 11**, S. 32).

Die neurologische Untersuchung ist notwendig zur Feststellung von Symptomen, die auf Krankheiten hinweisen, die als primäre Ursache der Demenz gelten (z.B. Parkinson-Symptomatik bei M. Parkinson und Lewy-Körperchen-Demenz; Hinweise für zerebrale Ischämien bei vaskulärer Demenz). Darüber hinaus ist die neurologische Untersuchung erforderlich, um Demenzursachen zu erkennen, die nicht primär neurodegenerativ oder vaskulär bedingt sind (z.B. Normaldruckhydrozephalus).

Der psychopathologische Befund liefert Hinweise zu wesentlichen Differenzialdiagnosen zur Demenz, insbesondere Depression, Delir, Negativsymptomatik bei Schizophrenie, schizophrener Residuum und Abhängigkeitserkrankungen. Insbesondere depressive Symptome sind gezielt zu erfassen, da diese als Risikofaktoren für die Entwicklung einer Demenz gelten, Begleitsymptome bei beginnender Demenz sein können, aber möglicherweise auch die Ursache von kognitiven Störungen darstellen. Gleichzeitig werden mit Hilfe des psychopathologischen Befundes wesentliche psychische und Verhaltenssymptome, die bei Demenz auftreten und von besonderer Relevanz in der Behandlung von Demenzerkrankten sind, erfasst.

2.2.3 Kognitiver Kurztest

Als Instrumente zur orientierenden Einschätzung von kognitiven Störungen sind z.B. der Mini-Mental-Status-Test (MMST)³³, der DemTect³⁴ und der Test zur Früherkennung von Demenzen mit Depressionsabgrenzung (TFDD) zu nennen³⁵. Der Uhrentest kann in Kombination mit den anderen genannten Kurztestverfahren die diagnostische Aussagekraft erhöhen, ist jedoch als alleiniger kognitiver Test nicht geeignet³⁶.

Die diagnostische Güte eines neuropsychologischen Kurztestes ist abhängig vom Untersuchungssetting (hohe vs. niedrige Prävalenz der Erkrankung). Als Beispiel hierfür seien die Ergebnisse einer meta-analytischen Untersuchung zur diagnostischen Wertigkeit des MMST genannt. Es wurden 13 Studien im Hochprävalenzbereich (Gedächtnisambulanzen, spezialisierte stationäre Krankenhausabteilungen) mit insgesamt 5.369 Teilnehmern und 21 Studien im Bereich mit niedriger Prävalenz (acht in Hausarztpraxen, acht in der Allgemeinbevölkerung, drei in nicht eindeutig zu klassifizierenden Settings) mit 26.019 Teilnehmern eingeschlossen.

Im Expertensetting mit hoher Demenzprävalenz ergaben sich die besten Werte für die positive Erkennung einer Demenz ("ruling-in", positive prädiktive Wertigkeit >85%). Zum Ausschluss einer Demenz

im Spezialistensetting eignet sich der MMST weniger (negative prädiktive Wertigkeit <80%). Im Gegensatz dazu zeigten sich im Hausarztsetting bzw. in der Bevölkerung mit niedriger Prävalenz die besten Werte für den Ausschluss einer Demenz (ruling-out, negative prädiktive Wertigkeit > 95%), wohingegen er wenig geeignet ist, Demenzen zu erkennen (positive prädiktive Wertigkeit < 55%)³³. Die positive und negative prädiktive Wertigkeit kann durch den Einsatz differenzierter Verfahren verbessert werden (s.unten)³⁷.

Die unmittelbare Durchführung von Kurztests kann durch besonders geschultes medizinisch-psychologisches Personal erfolgen. Es ist darauf hinzuweisen, dass neuropsychologische Untersuchungen von den Demenzkranken als unangenehm empfunden werden können, da die Defizite unmittelbar spürbar werden. Dementsprechend können Demenzkranke neuropsychologischen Untersuchungen ablehnend gegenüberstehen. Sollte dies der Fall sein, so sollte der Demenzkranke behutsam über den Sinn der Testung aufgeklärt werden (z.B. Messung der Beeinträchtigung), und es sollte versucht werden, zumindest in begrenztem Umfang eine Quantifizierung der kognitiven Beeinträchtigung zu erreichen.

- 6 Bei jedem Patienten mit Demenz oder Demenzverdacht sollte bereits bei der Erstdiagnose eine Quantifizierung der kognitiven Leistungseinbuße erfolgen. Für die ärztliche Praxis sind die einfachen und zeitökonomischen Tests, z.B. MMST, DemTect, TFDD und Uhrentest, als Testverfahren geeignet, um das Vorhandensein und den ungefähren Schweregrad einer Demenz zu bestimmen. Die Sensitivität dieser Verfahren bei leichtgradiger und fraglicher Demenz ist jedoch begrenzt und sie sind zur Differenzialdiagnostik verschiedener Demenzen nicht geeignet.**

Empfehlungsgrad B, Leitlinienadaptation NICE-SCIE 2007

2.2.4 Schweregradeinteilung

Eine subjektive Einschätzung der kognitiven Leistung ist ferner allein nicht geeignet, den Schweregrad der Beeinträchtigung zu quantifizieren. Die quantitative Abschätzung der kognitiven Beeinträchtigung ist jedoch notwendig für die Festlegung auf einen Demenzschweregrad. Die Schweregradeinschätzung ist Grundlage einer adäquaten Aufklärung und Betreuung von Erkrankten und Angehörigen sowie zur Indikationsstellung von Therapien.

Hinsichtlich der Schweregradeinteilung einer Demenz wird im Falle der Alzheimer-Demenz der MMST im Rahmen von Therapiestudien herangezogen. Angelehnt an das NICE¹ und das IQWiG³⁸ kann folgende Einteilung vorgenommen werden, wobei die Grenzen zwischen den einzelnen Stufen weich sind und im individuellen Fall nur als Orientierungshilfe dienen (s. auch **Abschnitt 3.1**).

- MMST 20 bis 26 Punkte: leichte Alzheimer-Erkrankung
- MMST 10 bis 19 Punkte: moderate/mittelschwere Alzheimer-Erkrankung
- MMST weniger als 10 Punkte: schwere Alzheimer-Erkrankung

- 7 Grundlage der Diagnostik ist eine ärztliche Untersuchung unter Einschluss eines internistischen, neurologischen und psychopathologischen Befundes. Eine Schweregradabschätzung der kognitiven Leistungsstörung soll mit Hilfe eines geeigneten Kurztests durchgeführt werden.**

Good clinical practice, Expertenkonsens

2.3 NEUROPSYCHOLOGISCHE DIAGNOSTIK

Demenzkrankungen sind u.a. durch kognitive Beeinträchtigungen definiert. Die Wahrnehmung kognitiver Beeinträchtigung durch den Erkrankten und die Angehörigen ist durch vielfältige Faktoren beeinflusst. In der täglichen Praxis können kognitive Störungen übersehen werden, falls nicht gezielt nachgefragt wird und keine Angaben von Angehörigen erfolgen. Kurztestverfahren sind besonders in Fällen von leichter oder fraglicher Demenz oder bei seltenen und ungewöhnlichen Demenzformen ggf. unzureichend, da sie Deckeneffekte haben, bzw. relevante kognitive Funktionen nicht ausreichend abbilden. Eine vertiefte neuropsychologische Untersuchung leistet deshalb bei einem klinisch nicht eindeutigen Befund, im frühen Stadium oder zur ätiologischen Zuordnung eines Demenzsyndroms einen wesentlichen Beitrag. Gleichwohl kann eine Demenzdiagnose nicht alleine anhand eines neuropsychologischen Tests gestellt werden, da sie als wesentliches Merkmal zusätzlich Funktionseinschränkungen bei Alltagsaktivitäten umfasst.

Bei der Interpretation der Ergebnisse neuropsychologischer Verfahren sollen alle aus der Anamnese sich ergebenden Informationen berücksichtigt werden, die einen Einfluss auf das Leistungsvermögen der untersuchten Person haben können, wie soziokultureller Hintergrund, Ausbildungsgrad, besondere Fähigkeiten, früheres Leistungsniveau, Sprachkompetenz, sensorische Funktionen, psychiatrische oder körperliche Erkrankungen sowie Testerfahrungen, auch wenn nicht für alle Faktoren validierte Normwerte in Bezug auf das kognitive Leistungsniveau zur Verfügung stehen.

Die unmittelbare Durchführung von ausführlichen Tests kann durch besonders geschultes medizinisch-psychologisches Personal erfolgen. Die durchführenden Testverantwortlichen sollten im Umgang mit dem gewählten Testinventar und in der Bewertung der Testergebnisse erfahren sein. Die Interpretation solcher Tests ist in jedem Fall Aufgabe des Spezialisten.

Für die klinische Diagnostik und Differenzialdiagnostik sind neuropsychologische Testverfahren und standardisierte diagnostische Interviews entwickelt worden³⁹. Zu diesen Verfahren zählen die neuropsychologische Testbatterie des amerikanischen "Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease" (CERAD)⁴⁰, die "Alzheimer's Disease Assessment Scale-cognitive Subscale" (ADAS-cog)⁴¹ und das "Strukturierte Interview für die Diagnose einer Demenz vom Alzheimer-Typ, der Multiinfarkt- (oder vaskulären) Demenz und Demenzen anderer Ätiologie nach DSM-III-R, DSM-IV und ICD-10" (SIDAM)⁴². Zur kognitiven Prüfung bei Demenzkranken mit mittelschwerer und schwerer Demenz wurde die "Severe Impairment Battery" (SIB) entwickelt⁴³.

Für differenzialdiagnostische Fragestellungen, aber auch bei der Untersuchung leichter Formen der Demenz, sind teilweise ergänzende Verfahren heranzuziehen, die für die Diagnosesicherung der Alzheimer-Demenz eine Überprüfung des "delayed recall"⁴⁴, eine Überprüfung der Fehleranfälligkeit der Gedächtnisleistung^{45, 46} sowie der semantischen Gedächtnisleistung ermöglichen⁴⁷. Die Kombination dieser Kennzeichen erreicht eine Sensitivität und Spezifität von jeweils 85% bis 95 % im Vergleich zu anderen Demenzformen. Für die Abgrenzung der Lewy-Körperchen-Demenz sollte die visuoperzeptive Leistungsfähigkeit und die Stabilität der Aufmerksamkeitsleistung untersucht werden.

Bei der Untersuchung der vaskulären Demenz sieht der Konsensus der kanadischen Gruppe die besondere Berücksichtigung der exekutiven Funktionen vor⁴⁸, die neben der Sprachleistung auch bei den frontotemporalen Demenzen im Vordergrund stehen.

Eine Übersicht über Testverfahren findet sich in **Tabelle 9**.

Tabelle 9: Übersicht neuropsychologischer Untersuchungen in der Differenzialdiagnose

Basisdiagnostik	
Kurztest (z.B. MMST, DemTect, TFDD)	Grobquantifizierung kognitiver Defizite Schweregradabschätzung Verlaufsuntersuchung
Vertiefte neuropsychologische Diagnostik (Indikation s. Text)	
Klinisch vermutete Erkrankung	Domänen mit beispielhaften Testverfahren
Alzheimer-Demenz	Prüfung der Vergessensrate über die Zeit ⁴⁷ , Fehler (nicht Auslassungen) in der Rekognitionsleistung ⁴⁶ , semantischer Wortflüssigkeit (z.B. CERAD, RWT) ⁴⁹
Vaskuläre oder Multiinfarkt-Demenz	Prüfung der Geschwindigkeit und Seitendifferenzen in der visuellen Suche ⁵⁰ , phonologischer vs. semantischer Wortflüssigkeit ⁵¹ , Arbeitsgedächtnisleistung und kognitive Flexibilität ⁵² als Exekutivfunktionsparameter ⁵³
Frontotemporale Demenz	Prüfung der kognitiven Flexibilität und der Exekutivfunktionen (TAP Reaktionswechsel, Wisconsin Card Sorting Test, BADS-Arbeitsgedächtnistests), der Motorik (Antisakkaden ⁵⁴ , Lurija Motoriktests)
Primär progressive Aphasie und semantische Demenz	Prüfung des sprachlichen Verstehens, der Wortflüssigkeit (speziell phonologischer Wortflüssigkeit, LPS 50+) ⁴⁹ , Benennleistung ⁵⁵ , Rechtschreibung und des Kopfrechnens ⁵⁶ etc.
Lewy-Körperchen-Demenz	Prüfung der visuellen Wahrnehmungsleistung (VOSP – Incomplete Letters, BORB – overlapping figures ⁵⁷ , Boston Naming Test ⁵⁸) und der Aufmerksamkeitsleistung (TAP Alertness & geteilte Aufmerksamkeit: Reaktionsvariabilität) ⁵⁹
Parkinson-Demenz	Prüfung des Verhältnisses verzögerter freier Abruf zu Wiedererkennensleistung ⁶⁰ , visuokonstruktiver Planungs-, nicht aber visuoperzeptiver Wahrnehmungsleistung, z.B. Mosaik-Test vs. VOSP ⁶¹ und Exekutivfunktionen ⁶²

8 Ausführliche neuropsychologische Tests sollten bei fraglicher oder leichtgradiger Demenz zur differenzialdiagnostischen Abklärung eingesetzt werden. Die Auswahl der geeigneten Verfahren richtet sich im Einzelfall nach der Fragestellung, dem Krankheitsstadium und der Erfahrung des Untersuchers. Beeinflussende Variablen, wie z.B. prämorbidem Funktionsniveau, Testvorerfahrung, Ausbildungsstatus und soziokultureller Hintergrund oder Sprachkenntnisse, müssen berücksichtigt werden.

Im Rahmen der vertieften neuropsychologischen Früh- und Differenzialdiagnostik sollten möglichst unter Zuhilfenahme von standardisierten Instrumenten u.a. die kognitiven Bereiche Lernen und Gedächtnis, Orientierung, Raumkognition, Aufmerksamkeit, Praxie, Sprache und Handlungsplanung untersucht werden.

Empfehlungsgrad B, Leitlinienadaptation NICE-SCIE 2007

9 Bei wiederholtem Einsatz neuropsychologischer Testverfahren zur Beurteilung des Krankheitsverlaufs oder des Behandlungserfolgs müssen Testwiederholungseffekte durch einen ausreichenden zeitlichen Abstand zwischen den Testzeitpunkten (mindestens 6 Monate oder bei rascher Progredienz auch früher) oder durch Verwendung von Test-Parallelversionen so weit wie möglich vermieden werden. Die dennoch eingeschränkte Reliabilität der Testverfahren muss bei der Beurteilung von Veränderungen der Ergebnisse berücksichtigt werden.

Empfehlungsgrad C, Evidenzebene IV

2.4 ERFASSUNG VON BEEINTRÄCHTIGUNGEN ALLTAGSBEZOGENER FÄHIGKEITEN SOWIE VON PSYCHISCHEN UND VERHALTENS SYMPTOMEN

Funktionsbeeinträchtigungen in Alltagstätigkeiten sind ein diagnostisches Kriterium einer Demenz. Psychische und Verhaltenssymptome sind ebenfalls charakteristisch für Demenzerkrankungen und stellen eine wesentliche Belastung für Erkrankte und die pflegenden Angehörigen dar. Verbesserungen in diesen Bereichen sind wesentliche Therapieziele. Es existieren zahlreiche Instrumente zur Erfassung von Beeinträchtigungen bei Alltagstätigkeiten und zur Erfassung von psychischen und Verhaltenssymptomen (z.B. "Nurses Observations Scale for Geriatric Patients" (NOSGER), "Neuropsychiatric Inventory" (NPI))^{63, 64}, die für klinische Prüfungen entwickelt und dort eingesetzt werden. Zur Diagnostik und zur Darstellung des Therapieverlaufs kann der Einsatz solcher Instrumente auch empfohlen werden (s. **Tabelle 10**).

Tabelle 10: Psychische und Verhaltenssymptome demenzieller Syndrome

Untersuchungsinstrumente	
Häufig genutzte Verfahren	<p>Syndromübergreifend: Neuropsychiatrisches Inventar (NPI) Behavioral Pathology in Alzheimer's Disease rating scale (BEHAVE-AD) Behavior Rating Scale for Dementia of the Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease (CERAD-BRSD) Nurses observation scale for geriatric patients (NOSGER)</p> <p>Depression: Cornell Depression bei Demenz Skala Geriatrische Depressionsskala (GDS) Hamilton Depressionsskala (HAM-D) Beck' Depressions Inventar (Selbstrating) (BDI)</p> <p>Apathie: Apathie Evaluation Skala (AES)</p> <p>Agitation: Cohen Mansfield Agitation Inventar (CMAI)</p>
Ätiologisch unspezifische Symptome	
Leichte Demenz	Rückzug, Apathie, Angst, Depression ⁶⁶
Mittelschwere und schwere Demenz	Apathie, Depression, Agitation, Aggressivität, Störung des Tag-Nacht-Rhythmus ⁶⁶
Häufige Symptome bei spezifischer Ätiologie	
Alzheimer-Demenz	Angst, Depression (mit einem Häufigkeitsmaximum im mittelschweren Stadium), motorische Unruhe, Wahn ^{66, 67} Erkrankungen mit spätem Beginn sind häufiger mit psychischen und Verhaltenssymptomen assoziiert als Erkrankungen mit frühem Beginn ⁶⁸

Forts.

Tabelle 10 (Forts.)

Vaskuläre oder Multiinfarkt - Demenz	Psychomotorische Verlangsamung ⁶⁹
<i>Frontotemporale Demenzen:</i> Frontale Variante	Enthemmung, sozial unangepasstes Verhalten, Stereotypien, verändertes Essverhalten ⁷⁰
Semantische Demenz	Stereotypien, ähnlich wie frontale Variante, aber weniger deutlich ausgeprägt ⁷¹
Primär Progressive Aphasie	Geringe Verhaltensänderungen im Frühstadium, später ähnlich der frontalen Variante ⁷²
Lewy-Körperchen-Demenz	Visuelle Halluzinationen (schon im Frühstadium), Capgras Syndrom, Wahn ⁷³ , Enthemmung ⁷⁴ , Schluckstörungen ⁷⁵
Parkinson-Demenz	Erhöhte Tagesmüdigkeit ⁷⁶ , Wahn, Halluzinationen ⁷⁷

Neben Befragungen der Angehörigen zu diesen Themen sind beobachtende Verfahren hilfreich. Die Fähigkeit zur Durchführung von Alltagstätigkeiten kann in häuslicher Umgebung besonders gut beurteilt werden. Neben Funktionsbeeinträchtigungen sollten auch die erhaltenen Funktionen bewertet werden.

Instrumente wie z.B. das AMPS ("Assessment of Motor and Process Skills") sind auch zur Therapiekontrolle bei z.B. ergotherapeutischen Maßnahmen einsetzbar ⁶⁵.

10 Demenz-assoziierte psychische und Verhaltenssymptome und Beeinträchtigungen der Alltagsbewältigung sowie die Belastung der pflegenden Bezugspersonen sollten erfasst werden. Dazu stehen validierte Skalen zur Verfügung.

Empfehlungsgrad B, Leitlinienadaptation Dementia MOH 2007 ⁷⁸

Informationen zur strukturierten Erfassung der Belastung pflegender Angehöriger finden sich im Abschnitt zu den Maßnahmen zum Schutz der Gesundheit der pflegenden Angehörigen (s. **Abschnitt 3.6**).

2.5 LABORDIAGNOSTIK

2.5.1 Serologische und biochemische Diagnostik im Blut

Die klinische und neuropsychologische Untersuchung allein ist unzureichend für die ätiologische Zuordnung einer Demenz. In einer Meta-Analyse von über 50 Studien mit insgesamt 5.620 Demenzkranken wird über eine Prävalenz potenziell reversibler Demenzursachen von 9% berichtet. Diese umfassten Erkrankungen, die nur mit labortechnischen Untersuchungen bzw. mit bildgebenden Verfahren diagnostiziert werden konnten ⁷⁹. Es existieren keine systematischen Untersuchungen, die die Wertigkeit einzelner Laboruntersuchungen bei der ätiologischen Zuordnung von Demenzerkrankungen untersucht haben.

Eine Untersuchung von Blutparametern wird von allen Leitlinien aufgrund der hohen klinischen Relevanz des Aufdeckens einer reversiblen Demenzursache, des geringen Risikos für den Demenzkranken und der geringen Kosten empfohlen ¹. Lediglich die schottische Leitlinie empfiehlt Laboruntersuchungen nur bei entsprechendem klinischem Verdacht, wobei Kriterien für den klinischen Verdacht nicht benannt werden ².

In allen zugrunde gelegten Leitlinien werden Blutbild, Elektrolyte, Blutzucker und TSH als Standardparameter benannt. In der überwiegenden Zahl der Leitlinien werden zusätzlich CRP (oder Blutsenkung), Leber- und Nierenfunktionswerte sowie Vitamin B12 und Folsäure als Standardbestimmung angeführt.

11 Im Rahmen der Basisdiagnostik werden folgende Serum- bzw. Plasmauntersuchungen empfohlen: Blutbild, Elektrolyte (Na, K, Ca), Nüchtern-Blutzucker, TSH, Blutsenkung oder CRP, GOT, Gamma-GT, Kreatinin, Harnstoff, Vitamin B12.

Empfehlungsgrad B, Leitlinienadaptation NICE-SCIE 2007

Zahlreiche Krankheitsbilder können zu kognitiven Störungen führen. Bei klinischen Verdachtsfällen sind entsprechend gewählte Laboruntersuchungen durchzuführen (s. **Tabelle 11**).

12 Im Falle klinisch unklarer Situationen oder bei spezifischen Verdachtsdiagnosen sollen gezielte weitergehende Laboruntersuchungen durchgeführt werden. Beispiele hierfür sind: Differenzial-Blutbild, BGA, Phosphat, HBA1c, Homocystein, fT3, fT4, SD-Antikörper, Kortisol, Parathormon, Coeruloplasmin, Vitamin B6, Borrelien-Serologie, Pb, Hg, Cu, Lues-Serologie, HIV-Serologie, Drogenscreening, Urinteststreifen, Folsäure.

Good clinical practice, Expertenkonsens

Tabelle 11: Beispielhafte mögliche Ursachen eines Demenzsyndroms

1. Endokrinopathien
<ul style="list-style-type: none"> • Hypothyreose • Hyperthyreose • Hypoparathyreoidismus • Hyperparathyreoidismus
2. Vitaminmangelkrankheiten
<ul style="list-style-type: none"> • B12-Mangel • Folsäuremangel • B1-Mangel • B6-Mangel
3. Metabolische Enzephalopathien
<ul style="list-style-type: none"> • chronisch hypoxische Zustände • chronische Lebererkrankungen (M. Wilson, Hämochromatose, Leberzirrhose) • chronische Nierenerkrankungen (Dialyse-Enzephalopathie)
4. Intoxikationen
<ul style="list-style-type: none"> • Industriegifte (z.B. Kohlenmonoxid, Quecksilber, Blei, Perchlorethylen) • Medikamente (z.B. Kardiaka, Antihypertensiva, Psychopharmaka) • Alkoholabhängigkeit
5. Elektrolytstörungen
<ul style="list-style-type: none"> • Hyponatriämie (z.B. diuretische Behandlung) • Hypernatriämie
6. Hämatologisch bedingte Störungen
<ul style="list-style-type: none"> • Polyzythämie, Hyperlipidämie, multiples Myelom • Anämie
7. Chronische Infektionskrankheiten
<ul style="list-style-type: none"> • bakteriell: M. Whipple, Neurosyphilis, Neuroborreliose • viral: Zytomegalie, HIV-Enzephalitis, progressive multifokale Leukoenzephalitis
8. Spätformen der Leukodystrophien, z.B. Zeroidlipofuszinose

2.5.2 Bestimmung des Apolipoprotein-E-Genotyps

Das Apolipoprotein-E-Gen (ApoE-Gen) ist in Abhängigkeit von der Allelkonstellation ein Risikofaktor für die Alzheimer-Krankheit. Es liegt in drei allelischen Varianten beim Menschen vor. Die Varianten werden als Epsilon 2, 3 und 4 bezeichnet, wobei Epsilon 3 die häufigste Variante ist. Epsilon 4 ist mit einem erhöhten Risiko, an der Alzheimer-Demenz zu erkranken, assoziiert. Heterozygote Träger mit der Allelkombination 3/4 (ca. 20-25% der Bevölkerung) haben ein ca. dreifach erhöhtes Lebenszeitrisko für eine Demenz im Vergleich zu 3/3-Trägern (ca. 60% der Bevölkerung). Homozygote 4/4-Träger (ca. 2% der Bevölkerung) haben ein bis zu zehnfach erhöhtes Risiko, an einer Alzheimer-Demenz zu erkranken. Hetero- oder homozygote ApoE2-Träger mit den Kombinationen 2/3 und 2/2 (zusammen ca. 5% der Bevölkerung) haben ein geringeres Erkrankungsrisiko. Von den Demenzkranken mit Alzheimer-Demenz sind ca. 45% heterozygote und 10-12% homozygote Träger des Epsilon-4-Allels⁸⁰.

In einer großen Multizenterstudie mit 1.770 Demenzkranken mit post mortem diagnostiziertem M. Alzheimer wurde die Sensitivität für das ApoE4-Allel bezüglich der Diagnose mit 65% und die Spezifität mit 68% angegeben⁸¹. Diese Werte sind zu gering für die Verwendung als diagnostischer Test⁸².

Alle zugrunde gelegten Leitlinien empfehlen die Bestimmung des ApoE-Genotyps im Rahmen der Diagnostik nicht.

13 Eine isolierte Bestimmung des Apolipoprotein-E-Genotyps als genetischer Risikofaktor wird aufgrund mangelnder diagnostischer Trennschärfe und prädiktiver Wertigkeit im Rahmen der Diagnostik nicht empfohlen.

Empfehlungsgrad A, Leitlinienadaptation NICE-SCIE 2007

2.6 LIQUORDIAGNOSTIK

Der Liquordiagnostik kommen in der ätiologischen Diagnostik von Demenzerkrankungen zwei Funktionen zu. Sie dient dazu, Erkrankungen, für deren Vorliegen klinische Hinweise bestehen, zu diagnostizieren oder auszuschließen (z.B. entzündliche ZNS-Erkrankungen). Ferner unterstützt sie die Diagnosestellung einer neurodegenerativen Erkrankung, insbesondere der Alzheimer-Krankheit.

Es ist möglich, dass bei einer Liquoruntersuchung eine Erkrankung erkannt wird, für die aufgrund der klinischen Befunde kein unmittelbarer Verdacht vorlag. Daher sollen im Falle der Liquordiagnostik bei Demenz die Parameter mit erhoben werden, die auf eine solche Erkrankung hinweisen können. Regelmäßig sollte die Zellzahl, das Gesamtprotein, die Laktatkonzentration, die Glukose, der Albuminquotient, die intrathekale IgG-Produktion und oligoklonale Banden bestimmt werden. Sinnvoll kann zusätzlich bei klinischer Indikation die Bestimmung der intrathekalen IgA- und IgM-Produktion sein. Insbesondere sollen folgende Krankheiten mit Hilfe der Liquordiagnostik ausgeschlossen werden: Demenzerkrankungen bei Viruszephalitiden und postviralen Enzephalitiden, Lues, M. Whipple, Neuroborreliose, Neurosarkoidose und Hirnabszess. Weiterhin können über die Liquordiagnostik Vaskulitiden, Metastasen, paraneoplastische Enzephalopathien und die multiple Sklerose abgegrenzt werden. Für einige dieser Erkrankungen gibt es bereits in der erweiterten Serumdiagnostik oder Bildgebung Hinweise (z.B. Lues, Hirnabszess, multiple Sklerose, Neurosarkoidose, AIDS-Demenzkomplex).

14 In der Erstdiagnostik einer Demenz sollte die Liquordiagnostik zum Ausschluss einer entzündlichen Gehirnerkrankung durchgeführt werden, wenn sich dafür Hinweise aus der Anamnese, dem körperlichem Befund oder der Zusatzdiagnostik ergeben.

Good clinical practice, Expertenkonsens

15 Die Liquordiagnostik kann auch Hinweise für nichtdegenerative Demenzursachen geben, bei denen Anamnese, körperlicher Befund und übrige technische Zusatzdiagnostik keine pathologischen Befunde zeigen. Wenn eine Liquordiagnostik bei Demenz durchgeführt wird, sollen die Parameter des Liquorgrundprofils untersucht werden.

Good clinical practice, Expertenkonsens

2.6.1 Neurodegenerationsmarker

Im Liquor sind Korrelate der neuropathologischen Veränderungen, die die Alzheimer-Krankheit definieren, messbar. Die aktuell klinisch relevanten Parameter sind beta-Amyloid-1-42, Gesamt-Tau und Phospho-Tau (pTau).

In zahlreichen großen Studien konnten eine hohe Sensitivität und Spezifität, insbesondere der kombinierten Messung dieser Parameter in der Abgrenzung von Demenzkranken mit Alzheimer-Demenz gegenüber gesunden Personen (Sensitivität 92%, Spezifität 89% bezogen auf einen Grenzwert aus einer Meta-Analyse über 17 Studien zu beta-Amyloid-1-42 und einen Grenzwert aus einer Meta-Analyse über 34 Studien zu Tau⁸³) gezeigt werden. Zusätzlich zeigten Untersuchungen, dass die Liquorveränderungen schon im sehr frühen Krankheitsstadium in typischer Weise vorliegen können. In einer Meta-Analyse über 51 Studien wurde Phospho-Tau als guter diagnostischer Biomarker für eine mögliche Alzheimer-Demenz und als ein zufriedenstellender diagnostischer und prognostischer Biomarker für eine leichte kognitive Störung bewertet. Die Abgrenzung einer Alzheimer-Demenz von anderen Demenzformen gelang nicht im ausreichenden Maße⁸⁴. In post mortem Untersuchungen zeigten die Kombination des beta-Amyloid-1-42-Werts und Gesamt-Tau-Werts bzw. des beta-Amyloid-1-42-Werts und Phospho-Tau-Werts eine Sensitivität von 86% und eine Spezifität von 89% in der Abgrenzung der Alzheimer-Krankheit zu gesunden Personen⁸⁵.

Die differenzialdiagnostische Trennschärfe zwischen verschiedenen Demenzformen im klinischen Kontext ist heute noch unzureichend. Als Verlaufsmarker eignen sich die genannten Parameter nach heutigem Kenntnisstand nicht⁸⁶.

Allgemeingültige exakte Grenzwerte für die einzelnen Parameter existieren heute noch nicht. Grobe Referenzwerte stehen aber zur Verfügung.

16 Die liquorbasierte neurochemische Demenzdiagnostik unterstützt im Rahmen der Erstdiagnostik die Differenzierung zwischen primär neurodegenerativen Demenzerkrankungen und anderen Ursachen demenzieller Syndrome.

Empfehlungsgrad B, Evidenzebene Ib

17 Die kombinierte Bestimmung der Parameter beta-Amyloid-1-42 und Gesamt-Tau bzw. beta-Amyloid-1-42 und Phospho-Tau ist der Bestimmung nur eines einzelnen Parameters überlegen und wird empfohlen.

Empfehlungsgrad B, Evidenzebene II

18 Die differenzialdiagnostische Trennschärfe dieser Marker innerhalb der Gruppe neurodegenerativer Erkrankungen und in Abgrenzung zur vaskulären Demenz ist nicht ausreichend.

Empfehlungsgrad B, Evidenzebene II

19 Die Ergebnisse der liquorbasierten neurochemischen Demenzdiagnostik sollen auf der Grundlage des Befundes der Routine-Liquordiagnostik und aller anderen zur Verfügung stehenden diagnostischen Informationen beurteilt werden.

Good clinical practice, Expertenkonsens

Ergänzende Anmerkung:

Alle Liquor- und Serumproben sollten uneingefroren schnellstmöglich an das Labor versandt werden. Vorzugsweise sollten Polypropylen-Röhrchen verwendet werden, da es sonst zu Verlusten von beta-Amyloid-1-42, Gesamt-Tau und Phospho-Tau kommen kann. Für die klinische Routine sollten Proben nur in dafür spezialisierten Labors untersucht werden. Vor Bestimmung der Proben sollte mit dem Labor Rücksprache über das aktuelle präanalytische Vorgehen gehalten werden. Aktuelle Informationen zu Präanalytik finden sich auf der Internetseite der Deutschen Gesellschaft für Liquordiagnostik und Neurochemie (www.dgnl.de)

2.6.2 Durchführung der Liquordiagnostik

Das Auftreten eines Post-Punktionssyndroms in einer Stichprobe von Demenzkranken einer Gedächtnisambulanz liegt zwischen 2 und 10%, wobei ein hohes Lebensalter ein protektiver Faktor ist^{87, 88}. Die Häufigkeit von schwerwiegenden oder dauerhaften Nebenwirkungen ist äußerst gering bei Einhaltung der Kontraindikationen (u.a. Blutgerinnungsstörungen, Antikoagulation, Hirndruck). Die Einnahme eines Thrombozytenaggregationshemmers stellt keine Kontraindikation dar. Zur Durchführung der Liquordiagnostik wird auf die Leitlinie zur "Diagnostischen Liquorpunktion" verwiesen⁸⁹.

2.7 ZEREBRALE BILDGEBUNG

Der bildgebenden Untersuchung des Gehirns im Rahmen der Diagnostik von Demenzerkrankungen kommen zwei Funktionen zu. Ihr Ergebnis soll helfen, behandelbare Ursachen einer Demenz aufzudecken (z.B. Tumor, subdurales Hämatom, Normaldruckhydrozephalus) und zur ätiologischen Differenzierung primärer Demenzerkrankungen beitragen.

2.7.1 Feststellung von nichtdegenerativen und nichtvaskulären Ursachen einer Demenz

Bei ca. 5% aller Demenzkranken wird eine potenziell behandelbare bzw. reversible Ursache nichtdegenerativer und nichtischämischer Art durch eine bildgebende Untersuchung aufgedeckt (z.B. subdurales Hämatom, Tumor, Normaldruckhydrozephalus)^{90, 91}.

Die Frage, ob grundsätzlich eine bildgebende Untersuchung des Gehirns im Rahmen der ätiologischen Demenzdiagnostik durchgeführt werden soll, ist umstritten. Insbesondere bei älteren multimorbiden Betroffenen sind Argumente gegen die Durchführung einer solchen Untersuchung die Patientenbelastung, eine vermutete fehlende therapeutische Konsequenz und erschwerte praktische Durchführbarkeit. Vor diesem Hintergrund sind verschiedene klinische Checklisten entwickelt worden, um die Demenzkranken zu identifizieren, bei denen eine bildgebende Untersuchung durchgeführt werden soll.

Die vorgeschlagenen klinischen Kriterien als Grundlage für die Indikationsstellung einer bildgebenden Untersuchung im Rahmen der diagnostischen Abklärung einer Demenz sind jedoch unzureichend. Zum Beispiel führte die Anwendung der am häufigsten verwendeten klinischen Kriterien der Canadian Consensus Conference⁹² in einer Effectiveness-Analyse bei einer simulierten Stichprobe nur zu einer positiv

prädiktiven Wertigkeit von 28% und zu einem Übersehen von potenziell reversiblen Ursachen einer Demenz in 4,4% aller Demenzfälle⁹⁰. Neben der mangelnden Sensitivität dieser Kriterienkataloge ist die reliable Anwendung dieser Checklisten durch unsachgemäße bzw. unvollständige Durchführung gefährdet (z.B. mangelnde Identifizierung eines fokal neurologischen Defizits in der körperlichen Untersuchung). Im Jahre 2008 wurden die Empfehlungen der Canadian Consensus Conference zur Durchführung einer zerebralen Bildgebung dahingehend erweitert, dass eine ausreichende Evidenz vorliege, vaskuläre Veränderungen mittels cCT oder cMRT nachzuweisen. Die Feststellung vaskulärer Veränderungen könne einen Einfluss auf das Management des Erkrankten haben⁹³.

Aus der mangelnden diagnostischen Güte von klinischen Kriterien folgt, dass eine bildgebende Untersuchung des Gehirns im Rahmen einer ätiologischen Diagnostik einer Demenz durchgeführt werden soll, da sonst behandelbare Ursachen übersehen werden können. Entsprechend empfiehlt die überwiegende Anzahl der Leitlinien (z.B. NICE 2007, SIGN 2006^{1,2}) eine bildgebende Untersuchung des Gehirns bei der diagnostischen Zuordnung einer Demenz.

In der Expertenleitlinie des American College of Radiology⁹⁴ wird eine zerebrale MRT ohne Kontrastmittel mit dem höchsten Wert in der Einstufung der Skala "most appropriate-least appropriate" für alle Demenzätiologien bewertet. Die Begründung liegt in der höheren Sensitivität der cMRT im Vergleich zur cCT in der Erkennung von Läsionen als Ursache sekundärer Demenzen und zur Beurteilung vaskulärer Läsionen⁹⁴. Bei klinischem Verdacht auf entzündliche, tumoröse oder metabolische Erkrankungen sollte eine cMRT durchgeführt werden. Aufgrund der Strahlenbelastung sollte bei jüngeren Personen der cMRT generell der Verzug gegeben werden.

Bei fehlender Verfügbarkeit der MRT oder bei patientenbezogenen Kontraindikationen (z.B. Herzschrittmacher, ausgeprägte Platzangst) sollte eine cCT durchgeführt werden.

Die cCT ohne Kontrastmittel ist häufig ausreichend für den Nachweis oder Ausschluss von Raumforderungen, eines subduralen Hämatoms, vaskulärer Läsionen, einer subkortikalen arteriosklerotischer Enzephalopathie oder eines Hydrozephalus.

20 Bei bestehendem Demenzsyndrom soll eine konventionelle cCT oder cMRT zur Differenzialdiagnostik durchgeführt werden.

Empfehlungsgrad A, Leitlinienadaptation NICE-SCIE 2007

2.7.2 Bildgebung in der Differenzialdiagnose primärer Demenzerkrankungen

Die Alzheimer-Krankheit ist gekennzeichnet durch eine progrediente Gehirnatrophie mit besonderer Beteiligung der Strukturen des medialen Temporallappens⁹⁵. Eine visuelle Beurteilung der cMRT mit Nachweis einer Atrophie (u.a. des Hippokampus sowie des Gyrus parahippocampalis mit Erweiterung des Seitenventrikelunterhorns und ggf. zusätzlich des Kortex) geben auch schon im klinischen Frühstadium diagnostische Hinweise für das Vorliegen einer Alzheimer-Krankheit⁹⁶. Es existieren jedoch keine allgemeingültigen Normwerte für die klinische Beurteilung des Atrophiegrades. Ein fehlender Hinweis in der visuellen Bewertung der cMRT auf Atrophie schließt auch die Diagnose einer neurodegenerativen Erkrankung nicht aus.

Die strukturelle Bildgebung kann zusätzlich zur Differenzialdiagnose zwischen Alzheimer-Krankheit und frontotemporaler Demenz beitragen, wobei die differenzialdiagnostische Trennschärfe der strukturellen Bildgebung zwischen beiden Ätiologien unzureichend für die alleinige Anwendung ist und nur einen Beitrag zur Gesamtbeurteilung in Verbindung mit Anamnese, klinischem und neuropsychologischem Befund liefern kann⁹⁷.

Ein wesentlicher Nutzen der strukturellen bildgebenden Untersuchung des Gehirns besteht in der Identifizierung und Beurteilung vaskulärer Läsionen in Lokalisation und Quantität, was in Verbindung mit Anamnese, klinischer und neuropsychologischer Untersuchung wesentlich für die Differenzialdiagnose zwischen degenerativer und vaskulärer Demenz ist^{98,99}.

21 Für die Feststellung einer vaskulären Demenz sollten neben der Bildgebung (Ausmaß und Lokalisation von vaskulären Läsionen) Anamnese, klinischer Befund und neuropsychologisches Profil herangezogen werden. Der Beitrag der strukturellen MRT in der Differenzierung der Alzheimer-Demenz oder der frontotemporalen Demenz von anderen neurodegenerativen Demenzen ist bisher nicht ausreichend gesichert.

Empfehlungsgrad B, Leitlinienadaptation NICE-SCIE 2007

In seriellen MRT-Untersuchungen konnte eine Progredienz der Atrophie bei Demenzkranken mit Alzheimer-Krankheit überzeugend gezeigt werden¹⁰⁰. Eine Relevanz für die ätiologische Zuordnung oder die Therapie haben aber MRT-Verlaufsuntersuchungen im Regelfall nicht. In Einzelfällen mit ungewöhnlichen klinischen Verläufen oder Ereignissen kann die Indikation zu einer erneuten bildgebenden Untersuchung gestellt werden.

22 Eine Notwendigkeit für eine cMRT-Untersuchung zur routinemäßigen Verlaufskontrolle besteht im Regelfall nicht.

Empfehlungsgrad C, Evidenzebene IV

2.7.3 Nuklearmedizinische Verfahren

Funktionelle Messungen des Glukosemetabolismus (FDG-PET) und der zerebralen Perfusion (HMPAO-SPECT) mit nuklearmedizinischen Verfahren zeigen folgende Kennwerte in der Differenzierung von Demenzkranken mit Alzheimer-Demenz von gesunden Personen: FDG-PET: Sensitivität und Spezifität 86%¹⁰¹, HMPAO-SPECT: Sensitivität zwischen 65%-71%, Spezifität 79%¹⁰². Folgende Werte zeigten sich in der Differenzialdiagnose der Alzheimer-Demenz (AD) von der vaskulären Demenz (VD) und der frontotemporalen Demenz (FTD): FDG-PET: Sensitivität AD vs. FTD 73%, AD vs. VD 71%; Spezifität AD vs. FTD 98%, AD vs. VD 76%¹⁰³, HMPAO-SPECT: Sensitivität AD vs. FTD 72%; AD vs. VD 71%, Spezifität AD vs. FTD 78%, AD vs. VD 76%^{102, 104, 105}. Aufgrund der hohen Kosten werden diese Untersuchungen nicht für die Diagnostik im Regelfall empfohlen. In klinisch unklaren Fällen können FDG-PET bzw. HMPAO-SPECT aber diagnostisch wertvolle Informationen geben und die ätiologische Zuordnung einer Demenz ermöglichen.

23 FDG-PET und HMPAO-SPECT können bei Unsicherheit in der Differenzialdiagnostik von Demenzen (AD, FTD, VD) zur Klärung beitragen. Ein regelhafter Einsatz in der Diagnostik wird nicht empfohlen.

Empfehlungsgrad A, Leitlinienadaptation NICE-SCIE 2007

Die Lewy-Körperchen-Demenz (LKD) ist durch eine Reduktion des Dopamintransporter-Proteins im Striatum charakterisiert. Der Dopamintransporter kann mittels FP-CIT-SPECT dargestellt werden. In einer Multizenterstudie bei 326 Demenzkranken wurde eine Sensitivität von 77,7% und eine Spezifität von 90,4% in der Differenzierung von Patienten mit Lewy-Körperchen-Demenz von Patienten mit Nicht-Lewy-Körperchen-Demenz erreicht¹⁰⁶. In einer post mortem validierten Stichprobe an 20 Demenzkranken wurden eine Sensitivität von 88% und eine Spezifität von 100% für die ante mortem durchgeführte FP-CIT-SPECT-Messung bezüglich der Differenzierung von LBD und Demenzkranken mit Alzheimer-

Krankheit berichtet ¹⁰⁷. Der Einsatz dieses Verfahrens ist insbesondere dann zu empfehlen, wenn die Diagnosestellung einer LBD anhand der klinischen Kriterien nicht gelingt (z.B. bei Fehlen eines Parkinson-Syndroms).

Statement: Ein FP-CIT-SPECT ist in klinisch unklaren Fällen für die Differenzialdiagnose einer Lewy-Körperchen-Demenz vs. Nicht-Lewy-Körperchen-Demenz hilfreich.

2.8 ELEKTROENZEPHALOGRAPHIE (EEG)

In einer systematischen Übersichtsarbeit über den Einsatz eines EEGs in der Diagnostik von Demenzkranken und leichter kognitiver Störung (46 Studien) wurde eine große Breite von Sensitivität und Spezifität in den eingeschlossenen Studien festgestellt ¹⁰⁸. Bei hoher Variabilität der diagnostischen Güte über die Studien hinweg kann ein Routineeinsatz in der Erstdiagnostik nicht empfohlen werden. In diagnostisch unklaren Fällen kann ein EEG aber zur Verbesserung der diagnostischen Einschätzung durchgeführt werden. Bei der Alzheimer-Demenz und der Lewy-Körperchen-Demenz zeigt sich im EEG oft eine diffuse Verlangsamung des Grundrhythmus ¹⁰⁹. Auch bei frontotemporalen Demenzen finden sich entgegen der diagnostischen Kriterien in ca. 60% der Fälle EEG-Veränderungen ¹¹⁰.

Periodische bi- oder triphasische Wellen stützen die Diagnose einer Creutzfeldt-Jakob-Erkrankung ¹¹¹. Das EEG kann ferner Hinweise auf ein Anfallsleiden i.S. von epilepsietypischen Potenzialen, auf einen nichtkonvulsiven Status epilepticus und auf ein Delir, i.S. von Allgemeinveränderungen mit Auftreten langsamer Theta- und Delta-Wellen, liefern. Bei Entwicklung einer Demenz mit Nachweis sowohl fokaler als auch generalisierter epilepsietypischer Muster im EEG kann ein Therapieversuch mit Antiepileptika erforderlich sein ¹¹².

24 Ein EEG ist bei bestimmten Verdachtsdiagnosen indiziert (Anfallsleiden, Delir, Creutzfeldt-Jakob-Erkrankung). Das EEG kann zur Abgrenzung von neurodegenerativen und nicht-neurodegenerativen Erkrankungen beitragen, ist jedoch zur Differenzialdiagnose von neurodegenerativen Demenzerkrankungen von geringem Wert. Ein regelhafter Einsatz in der ätiologischen Zuordnung von Demenzerkrankungen wird nicht empfohlen.

Empfehlungsgrad B, Leitlinienadaptation NICE-SCIE 2007

2.9 SONOGRAPHIE DER GEHIRNVERSORGENDEN GEFÄßE

Doppler- und Duplexuntersuchungen werden zur Diagnostik von Stenosen hirnersorgender Gefäße eingesetzt. Diesen Verfahren kommt eine wichtige Rolle in der Sekundärprävention zerebraler Ischämien zu. Bei vaskulärer Demenz oder bei gemischt vaskulär-degenerativen Demenzformen kann die Beurteilung von Stenosen hirnersorgender Gefäße relevant sein. Zum Einsatz der Doppler- und Duplexsonographie bei vaskulären Erkrankungen wird auf Seite 9 der Leitlinie der DGN "Diagnostik zerebrovaskulärer Erkrankungen" (www.dgn.org/leitlinien-der-dgn-2008-89.html) verwiesen ¹¹³.

2.10 GENETISCHE DIAGNOSTIK BEI FAMILIÄREN DEMENZERKRANKUNGEN

Der Gesamtanteil der familiären Alzheimer-Krankheit (FAD) an allen Demenzkranken mit Alzheimer-Demenz liegt bei <5% ⁸⁰. Für die FAD wurden Mutationen auf drei Genen beschrieben. Dies sind das Gen für das Amyloid-Precursor-Protein (APP) auf Chromosom 21 (zurzeit 31 bekannte Mutationen), die Gene Präsenilin 1 (PS1) auf Chromosom 14 (zurzeit 175 bekannte Mutationen) und Präsenilin 2 (PS2) auf Chromosom 1 (zurzeit 14 bekannte Mutationen) (www.molgen.ua.ac.be/ADMutations). Insgesamt

zeigen 5% aller Personen mit Alzheimer-Demenz einen Krankheitsbeginn vor dem 65. Lebensjahr (Early Onset Alzheimer's Disease, EOAD). Von diesen erfüllen 13% die Kriterien einer familiären Form mit autosomal dominantem Verlauf, definiert durch einen direkten Vererbungsmodus über zwei vorherige Generationen im Stammbaum des Betroffenen. Von diesen ist in ca. 70% der untersuchten Indexfälle mit dem Nachweis einer pathogenen Mutation in einem der drei FAD-Gene zu rechnen ¹¹⁴.

20-50% der frontotemporalen Demenzen haben eine positive Familienanamnese für eine frontotemporale Demenz oder eine andere neurodegenerative Erkrankung, wobei nur bei ca. 5-10% die Bedingungen für einen autosomal-dominanten Erbgang erfüllt sind. Bei der frontotemporalen Demenz können verschiedene Mutationen auf dem MAPT-Gen (Chromosom 17), welches das Tau-Protein kodiert, und auf dem Progranulin-Gen (Chromosom 17) zu autosomal dominant vererbten Varianten führen ¹¹⁵. Zusätzlich sind Mutationen auf den Genen für das Valosin-Containing-Protein (VCP) und das Charged Multivesicular Body Protein 2B (CHMP2B) bei FTD beschrieben worden ¹¹⁶. Weitere Informationen sind zu finden unter: <http://www.ftd-picks.org>.

Bei Verdacht auf eine autosomal dominante Erkrankung sollen eine genetische Beratung und gegebenenfalls eine genetische Testung durchgeführt werden. Dies sollte durch eine humangenetische Beratungsstelle unter Einhaltung entsprechender Vorgaben erfolgen. Eine spezifische therapeutische Implikation für den Betroffenen leitet sich daraus nicht ab. Im Rahmen der Patientenaufklärung ist der Wunsch des Betroffenen bezüglich des möglichen Wissens um das Tragen eines Krankheitsgens zu ermitteln, da dies neben einer diagnostischen Zuordnung der Erkrankung auch Implikationen für die Verwandten des Betroffenen hat. Die Möglichkeit einer psychosozialen Beratung vor und nach der Ergebnismitteilung soll gegeben sein. Die Bestimmungen des Gendiagnostikgesetzes sind zu beachten.

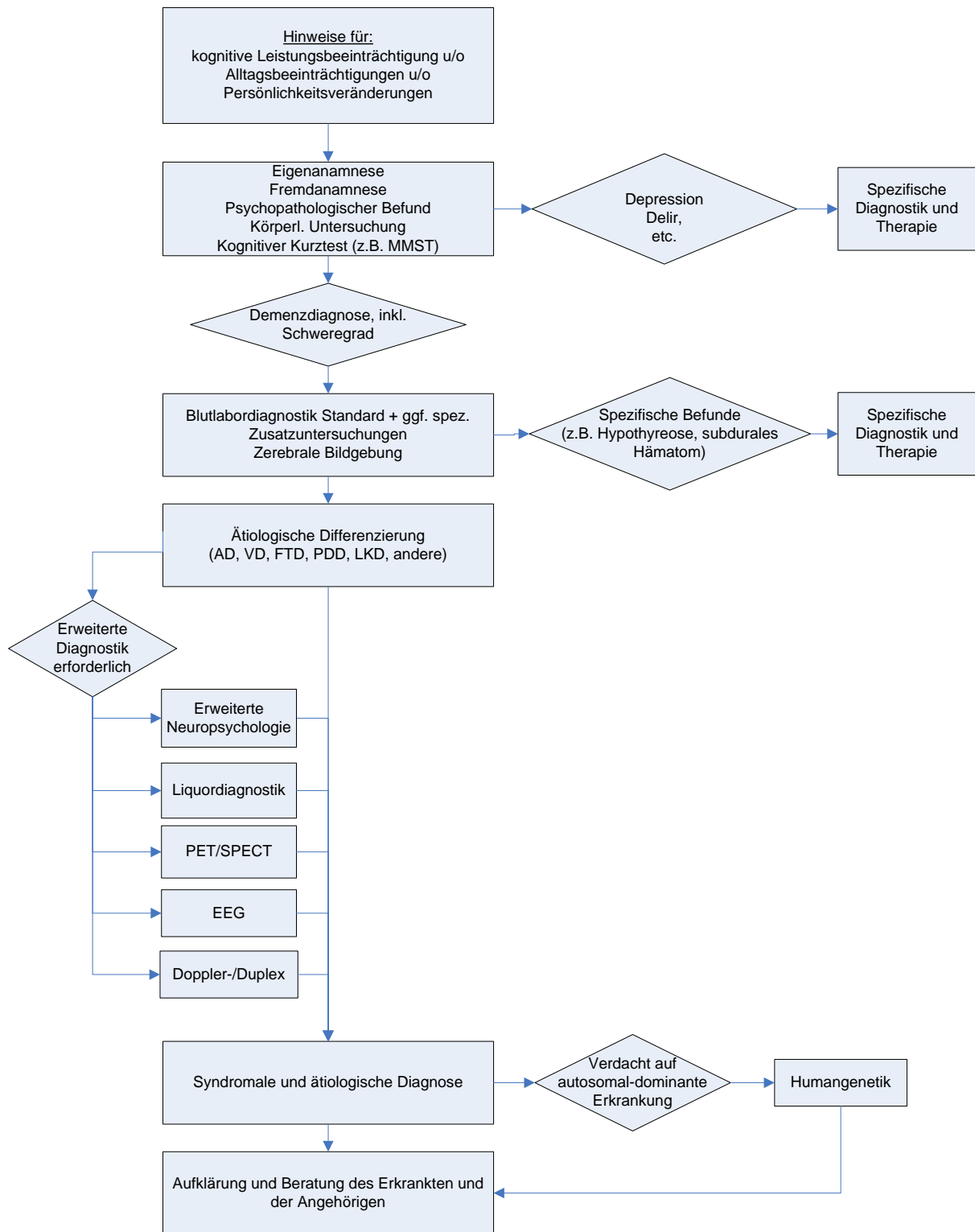
25 Bei Verdacht auf eine monogen vererbte Demenzerkrankung (z.B. bei frühbeginnender Demenz in Verbindung mit einer richtungsweisenden Familienanamnese) soll eine genetische Beratung angeboten werden. Im Rahmen der Beratung muss darauf hingewiesen werden, dass sich aus der molekulargenetischen Diagnostik keine kausale Therapie oder Prävention der klinischen Manifestation ergibt, und das Wissen um eine genetisch determinierte Demenz Konsequenzen für die Angehörigen bedeuten kann. Nach erfolgter Beratung kann eine molekulargenetische Diagnostik angeboten werden.

Empfehlungsgrad C, Leitlinienadaptation NICE-SCIE 2007

Bei dem Verdacht auf oder dem gesicherten Vorliegen einer autosomal dominant vererbten Demenzerkrankung wird häufig von Angehörigen die Frage nach einer prädiktiven genetischen Diagnostik gestellt. Diese kann nur erfolgen, wenn beim Erkrankten eine krankheitsverursachende Mutation identifiziert wurde. Hier sind besondere juristische und ethische Rahmenbedingungen zur prädiktiven Diagnostik von genetischen Erkrankungen zu beachten (s. auch Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Humangenetik und des Berufsverbands Medizinische Genetik e.V. "Genetische Beratung": <http://leitlinien.net/>, sowie die Bestimmungen des Gendiagnostikgesetzes). Dies gilt insbesondere, da bei gesunden Mutationsträgern kausale Therapien zur Prävention oder Strategien zur Verzögerung des klinischen Auftretens einer Demenz nicht bekannt sind.

26 Vor einer prädiktiven genetischen Diagnostik bei gesunden Angehörigen von Patienten mit monogen vererbter Demenzerkrankung, die von den Angehörigen gewünscht wird, sind die Vorgaben der humangenetischen prädiktiven Diagnostik einzuhalten.

Good clinical practice, Expertenkonsens



AD: Alzheimer-Demenz; VD: vaskuläre Demenz; FTD: frontotemporale Demenz;
PDD: Parkinson-Disease-Demenz; LKD: Lewy-Körperchen-Demenz

Abbildung 4: Schematische Darstellung des diagnostischen Prozesses

3 THERAPIE

Die Therapie von Demenzerkrankungen umfasst die pharmakologische Behandlung und die psychosozialen Interventionen für Betroffene und Angehörige im Kontext eines Gesamtbehandlungsplans. Sie ist aufgrund variabler Symptom- und Problemkonstellationen individualisiert zu gestalten und muss auf die progrediente Veränderung des Schweregrads der Erkrankung abgestimmt sein (s. **Abbildung 5**, S. 82).

Wie bei den diagnostischen Verfahren setzt die Therapie das Einverständnis des Betroffenen im Regelfall voraus, mit der möglichen Ausnahme einer krankheitsbedingten akuten Selbst- oder Fremdgefährdungssituation, die sich durch keine anderen Massnahmen als solche gegen den Willen des Erkrankten abwenden läßt. Ist der Betroffene krankheitsbedingt nicht einwilligungsfähig, ist das Vorliegen einer Vollmacht bzw. einer Betreuung für Gesundheitsfürsorge Voraussetzung der Behandlung. Der Erkrankte und ggf. die juristische Vertretungsperson sollen über Therapiemöglichkeiten, zu erwartende Effekte, Nutzen und Risiken aufgeklärt werden. Eine Therapieentscheidung soll im Rahmen eines "informed decision making"-Prozesses von der behandelnden Person und dem Erkrankten sowie ggf. der juristischen Vertretungsperson erzielt werden. Sollte von einem nicht einwilligungsfähigen Erkrankten eine angebotene wirksame, angemessene und verfügbare Therapie, die von der juristischen Vertretungsperson befürwortet wird, abgelehnt werden, soll nach den Ursachen für die Ablehnung (z.B. Missverständnisse, Ängste) gesucht werden. Identifizierten Ursachen sollte mit geeigneten Massnahmen begegnet werden (s. auch **Abschnitt 3.2**).

Bei den Therapieentscheidungen sind Wirksamkeit, Nutzen-Risiko-Abwägungen, Kosten sowie Verfügbarkeit von Verfahren und Ressourcen relevant.

Schweregradeinteilung: Die Alzheimer-Demenz lässt sich in drei Schweregrade einteilen. Zur Orientierung kann der MMST eingesetzt werden, der in klinischen Studien als Kriterium für die Schweregraddefinition verwendet wird. Die unten stehende Einteilung der Schweregrade anhand des MMST richtet sich u.a. nach der Einteilung der Zulassungsbehörden EMEA und FDA sowie des IQWiG und des NICE¹, wobei das IQWiG die Schwierigkeit der unscharfen Abgrenzbarkeit der einzelnen Stadien hervorhebt³⁸.

- MMST 20 bis 26 Punkte: leichte Alzheimer-Demenz
- MMST 10 bis 19 Punkte: moderate/mittelschwere Alzheimer-Demenz
- MMST weniger als 10 Punkte: schwere Alzheimer-Demenz

Es ist darauf hinzuweisen, dass die Einteilung nach dem MMST nicht alle Domänen der Demenzerkrankungen ausreichend berücksichtigt und bei anderen Demenzformen als der Alzheimer-Demenz weniger gut zur Einteilung geeignet ist¹¹⁷.

Weiterhin ist die Leistung im MMST bildungs- und sprachabhängig und unterliegt Tagesschwankungen, was den Einsatz dieses Tests zur Schweregradfeststellung bei einem Individuum limitiert. Daher kann der MMST bei einer individuellen Person nur als ein grober Indikator für den Schweregrad angesehen werden. Die Schweregradbestimmung sollte unter Würdigung der gesamten vorliegenden Informationen erfolgen (s. auch **Abschnitt 2.2.4**).

3.1 PHARMAKOLOGISCHE THERAPIE VON DEMENZEN

3.1.1 Alzheimer-Demenz

Die pharmakologische Therapie der Alzheimer-Demenz setzt sich zusammen aus der Behandlung der Kernsymptomatik der Demenz (u.a. kognitive Störungen, Beeinträchtigung der Alltagstätigkeiten) und, falls notwendig, einer Behandlung von psychischen und Verhaltenssymptomen (z.B. Depression, Wahn, Halluzinationen, Apathie).

Die aktuell verfügbaren Medikamente mit Nachweis von Wirksamkeit zur Behandlung der Kernsymptomatik der Alzheimer-Demenz sind die Acetylcholinesterase-Hemmer und der nichtkompetitive NMDA-Antagonist Memantin. Bei diesen Therapieansätzen handelt es sich um Verfahren, die Veränderungen der Neurotransmission bei der Alzheimer-Krankheit regulieren sollen. Einzelne berichtete Hinweise auf eine Beeinflussung der neuropathologischen Krankheitsprogression durch diese Medikamente sind nicht ausreichend, um den Medikamenten einen Effekt zuzusprechen, der über eine symptomatische Therapie hinaus geht. Sogenannte krankheitsmodifizierende Medikamente ("disease modifying drugs"), die den pathobiologischen Krankheitsverlauf verzögern, sind in der Entwicklung. Überzeugende Wirksamkeitsnachweise solcher Substanzen bei Demenzkranken mit Alzheimer-Demenz liegen zurzeit nicht vor.

Die Zulassungsvoraussetzungen, die den heute verfügbaren Medikamenten zugrunde liegen, sind der Nachweis der Überlegenheit des Medikamentes gegenüber Placebo über einen Zeitraum von 24 Wochen in mindestens zwei unabhängigen Studien in den Bereichen der kognitiven Leistungsfähigkeit und der Fähigkeit, Alltagsdinge durchzuführen ("activities of daily living", ADL) bzw. der Verbesserung des klinischen Gesamteindrucks. Für alle aktuell eingesetzten Acetylcholinesterase-Hemmer (Donepezil, Galantamin, Rivastigmin) wurden diese Zulassungsvoraussetzungen im Bereich der leichten bis mittelschweren Alzheimer-Demenz erfüllt. Für Memantin liegt die Zulassung für die moderate bis schwere Alzheimer-Demenz vor.

In den letzten Jahren wurde eine intensive Diskussion um den Nutzen dieser Medikamente für die Demenzkranken, u.a. vor dem Hintergrund von Studiendesigns, Nebenwirkungen sowie Kosten, geführt. Diese Diskussion verlief in einzelnen Ländern unterschiedlich. Für Deutschland wurde eine Nutzenbewertung für die Acetylcholinesterase-Hemmer und Memantin innerhalb der jeweiligen Indikationsbereiche durch das IQWiG durchgeführt. Diesen Bewertungen liegen Meta-Analysen von randomisierten placebo-kontrollierten Studien für die einzelnen Substanzen zugrunde. Als patientenrelevant werden vom IQWiG Effekte auf folgende Größen angesehen: (1) Besserung bzw. Normalisierung von Alltagsfunktionen, (2) Besserung bzw. Normalisierung von begleitenden psychopathologischen Symptomen, (3) Besserung bzw. Erhalt der kognitiven Leistungsfähigkeit, (4) Besserung bzw. Erhalt der krankheitsbezogenen Lebensqualität, (5) Vermeidung der Notwendigkeit einer vollständigen Pflege, (6) Reduktion von Mortalität, (7) Reduktion von therapieassoziierten unerwünschten Ereignissen.

Aufgrund der Zulassungsbedingungen haben nahezu alle RCTs zu Antidementiva Kognition und Alltagsfunktionalität bzw. klinischen Gesamteindruck als primäre Zielgrößen. Zu vielen der vom IQWiG benannten patientenrelevanten Zielgrößen liegen somit keine Daten vor³⁸.

Die klinische Relevanz der in Studien erhobenen kleinen bis mittleren Effektstärken von Antidementiva werden darüber hinaus vor dem Hintergrund der progredienten Natur der Erkrankung, die nicht prinzipiell durch die Therapie verhindert werden kann, häufig in Frage gestellt. Dies gilt insbesondere bei dem Einsatz in fortgeschrittenen Stadien der Demenz mit stark reduzierter Selbstständigkeit, hoher Pflegebedürftigkeit und eventuell einem Leben in einer Pflegeeinrichtung. Umstände, die hierbei als relevant für ein mögliches ungünstiges Nutzen-Risiko-Verhältnis im individuellen Behandlungsfall angeführt werden, sind Hochaltrigkeit, Multimorbidität und Multipharmakotherapie.

Dagegen sind die fehlende Möglichkeit der Spontanremission der Erkrankung, die hohe Belastung der Erkrankten und Betreuenden und das Fehlen hochwirksamer Verfahren Argumente für klinische Relevanz auch kleiner bis mittlerer Effektstärken.

Es wurde auch Methodenkritik an den vorliegenden RCTs zu Antidementiva geäußert, insbesondere in Bezug auf Analyseverfahren, wie die "Last Observation Carried Forward"-Methodik (LOCF). Dieser Ansatz kann bei höherer Drop-out-Rate in der Verumgruppe, die in Antidementivastudien beobachtet wurde, theoretisch zu einer systematischen Verzerrung der Ergebnisse zugunsten des Verums führen¹¹⁸. Diese Methodenkritik wird aber z.B. von Seiten des IQWiG nicht vollständig geteilt. Insbesondere sei

die theoretische Annahme der Verzerrung zugunsten von Verum durch LOCF nicht empirisch belegt. Dieses Verfahren stelle keinen hinreichenden Grund dar, die darauf basierenden Ergebnisse in ihrer Aussage prinzipiell in Frage zu stellen³⁸.

Die Verordnungshäufigkeit von Antidementiva im Jahre 2007 lag bei 53,2 Millionen Tagesdosen. Hiermit könnten in einer Modellrechnung 146.000 Demenzkranke dauerhaft behandelt werden¹¹⁹. Die geschätzte Prävalenz von Demenzkranken in Deutschland liegt bei ca. 1 Million.

Es existieren international hochwertig recherchierte Leitlinien mit Aussagen zur pharmakologischen Behandlung der Alzheimer-Demenz (NICE, SIGN) und zahlreiche hochwertige Meta-Analysen (u.a. Cochrane, IQWiG). Diese Literaturbasis ist die Grundlage der folgenden Aussagen. Bei einzelnen Fragestellungen wurde eine zusätzliche primäre Recherche durchgeführt.

3.1.1.1 *Acetylcholinesterase-Hemmer*

Die Acetylcholinesterase-Hemmer Donepezil, Galantamin und Rivastigmin sind zur Behandlung der leichten bis mittelschweren Alzheimer-Demenz zugelassen und in Gebrauch. Tacrin, die erste zugelassene Substanz aus der Gruppe der Acetylcholinesterase-Hemmer, wird aufgrund der Hepatotoxizität nicht mehr eingesetzt.

In einer Meta-Analyse des Cochrane-Instituts aus dem Jahr 2006 unter Einbezug von 13 RCTs wird eine signifikante Überlegenheit der Substanzen gemeinsam gegenüber Placebo in den Bereichen Kognition (gewichtete Mittelwertdifferenz, ADAScog: 2,37 Punkte; MMST: 1,37 Punkte), Aktivitäten des täglichen Lebens (gewichtete Mittelwertdifferenz, DAD: 4,39 Punkte; PDS: 2,46 Punkte) und psychische und Verhaltenssymptome (gewichtete Mittelwertdifferenz, NPI: -2,44 Punkte) beschrieben. Ferner wird eine Drop-out-Rate von 29% in der Verumgruppe vs. 18% in den Placebogruppen berichtet¹²⁰. Es zeigte sich kein eindeutiger Hinweis für die Überlegenheit einer Substanz. Es sei nicht möglich, Patientengruppen zu identifizieren, die besonders stark profitieren¹²⁰.

In der Meta-Analyse des IQWiG über 22 placebo-kontrollierte RCTs (jeweils separat für zwölf mit Donepezil, sechs mit Galantamin, vier mit Rivastigmin) wurde die Wirksamkeit in einem Behandlungszeitraum von 24 Wochen auf die Kognition ($d = \text{ca. } 0,5$) und Alltagsfunktionen ($d = \text{ca. } 0,3$) berichtet³⁸.

Das IQWiG bestätigt basierend auf diesen Effekten den patientenbezogenen Nutzen bei der leichten bis mittelschweren Alzheimer-Demenz in den Bereichen Alltagsfunktionen und kognitive Leistungsfähigkeit in den untersuchten Zeiträumen³⁸. Zu weiteren vom IQWiG definierten klinisch relevanten Endpunkten lägen keine qualitativ hochwertigen Daten vor, die hierzu eine Aussage erlauben. Das IQWiG berichtet ebenfalls, dass es keinen Hinweis für die Überlegenheit einer der Substanzen gäbe.

Der Einsatz von allen drei Substanzen wird von NICE empfohlen, wobei aufgrund von Kosten-Nutzen-Analysen und nicht aufgrund von mangelnder Wirksamkeit die Empfehlung für den Gebrauch auf die mittelschwere Demenz (MMST 10-20 Punkte) beschränkt wird¹. Die schottische Leitlinie SIGN empfiehlt den Einsatz aller drei Substanzen bei der leichten bis mittelschweren Demenz².

Die gelegentlich vorgeschlagenen klinischen Kriterien für die Entscheidung, ob ein Patient überhaupt eine Behandlung mit einem Acetylcholinesterase-Hemmer erhalten soll oder nicht, sind nicht evidenzbasiert. Es gibt keine ausreichende Evidenz für Subgruppen von Demenzkranken mit Alzheimer-Demenz, die von der Behandlung besonders gut oder besonders wenig profitieren¹²⁰. Es gibt Hinweise dafür, dass eine frühzeitige Behandlung den Verlauf der Erkrankung positiv beeinflussen kann¹²¹.

Die Wirkung der Acetylcholinesterase-Hemmer ist dosisabhängig³⁸. In Abhängigkeit von der Verträglichkeit sollte die Aufdosierung bis zur zugelassenen Maximaldosis erfolgen (10 mg/Tag Donepezil; 12 mg/Tag Rivastigmin; 9,5 mg/24 Stunden als Pflasterapplikation, 24 mg/Tag Galantamin). In einer Dosie-

rung unterhalb der Maximaldosis liegt für Donepezil ab 5 mg, für Galantamin ab 16 mg und für Rivastigmin ab 6 mg oral und 9,5mg/24h als Pflasterapplikation Evidenz für Wirksamkeit vor.

Sehr häufige ($\geq 10\%$) Nebenwirkungen dieser Substanzen sind bei im Allgemeinen guter Verträglichkeit das Auftreten von Erbrechen, Übelkeit, Schwindel, Appetitlosigkeit, Diarrhoe und Kopfschmerzen. Diese Nebenwirkungen sind oft vorübergehend und durch eine langsamere Aufdosierung oder Einnahme der Medikation zum Essen ggf. zu vermeiden.

Bradykardien und Synkopen sind in den jeweiligen Fachinformationen als Nebenwirkungen von Acetylcholinesterase-Hemmern aufgeführt. In einer kanadischen Registerstudie wurde 19.803 Personen mit Demenz und Einnahme von Acetylcholinesterase-Hemmern mit 61.499 Personen mit Demenz ohne diese Behandlung verglichen. Es zeigte sich eine signifikant häufigere Krankenhausaufnahme wegen Synkopen (Risikoerhöhung: 1,76) und Bradykardien (Risikoerhöhung: 1,69) bei den behandelten Demenzkranken. Es zeigte sich ebenfalls ein leicht erhöhtes Risiko für eine Herzschrittmacherimplantation und Schenkelhalsfrakturen in dieser Gruppe, wobei der Zusammenhang mit den Bradykardien und Synkopen spekulativ ist ¹²². Die methodischen Limitationen retrospektiver Registerstudien sind hier zu beachten.

Bezüglich weiterer Hinweise zu Nebenwirkungen, Gegenanzeigen und Anwendungsbeschränkungen sowie Vorsichtsmaßnahmen wird auf die jeweilige Fachinformation verwiesen.

Die folgenden Dosieranleitungen entsprechen den Empfehlungen der Fachinformationen zum Zeitpunkt der Leitlinienerstellung (s. **Tabelle 12**). Die Eindosierungen sollten unter Umständen individuell entsprechend der Verträglichkeit angepasst werden.

Tabelle 12: Übersicht über Darreichungsform und Zieldosis der Acetylcholinesterase-Hemmer

Präparat	Applikationsform	Einnahmeintervall	Tägliche Startdosis	Zugelassene tägliche Maximaldosis	Minimale tägliche Dosis, ab der ein Wirksamkeitsnachweis besteht
Acetylcholinesterase-Hemmer					
Donepezil	Tabletten (5 mg, 10 mg)	1 x täglich	5 mg abends	10 mg	5 mg
	Schmelztabletten (5 mg, 10 mg)				
Galantamin	Retardierte Hartkapseln (8 mg, 16 mg, 24 mg)	1 x täglich	8 mg retard morgens	24 mg	16 mg
	Lösung (1ml entspricht 4 mg)	2 x täglich	4 mg morgens und abends		
Rivastigmin	Hartkapseln (1,5 mg, 3 mg, 4,5 mg und 6 mg)	2 x täglich	1,5 mg morgens und abends	12 mg	6 mg
	Lösung (1ml entspricht 2 mg)	2 x täglich	morgens und abends		
	Transdermales Pflaster (4,6 mg/24 h, 9,5 mg/24 h)	1 x täglich	4,6 mg/24 h	9,5 mg	9,5 mg

Bezüglich Details zu Aufdosierung, Dosierungshinweisen bei Komorbidität, Kontraindikationen, Nebenwirkungen, und potenziellen Interaktionen mit anderen Medikamenten wird auf die Fachinformationen verwiesen.

Donepezil:

Zu Beginn der Behandlung sollte 1 Tablette Donepezil-HCl 5 mg/Tag abends, kurz vor dem Schlafengehen gegeben werden. Nach mindestens einmonatiger Behandlung sollte auf 1 Tablette Donepezil-HCl 10 mg/Tag erhöht werden. Die Höchstdosis beträgt 10 mg Donepezil-HCl/Tag.

Galantamin:

Galantamin retard sollte 1-mal täglich morgens vorzugsweise mit dem Essen eingenommen werden. Die initiale Dosierung der retardierten Form beträgt 8 mg. Frühestens nach vier Wochen sollte die Steigerung auf 16 mg retard erfolgen. Nach weiteren vier Wochen sollte eine Steigerung auf 24 mg retard vorgenommen werden.

Rivastigmin:

Die Einnahme von Rivastigmin in Kapselform erfolgt initial mit 1,5 mg 2-mal täglich zu den Mahlzeiten. Nach frühestens 14 Tagen sollte die Aufdosierung auf 3 mg morgens und abends erfolgen. Eine weitere Steigerung um jeweils 1,5 mg morgens und abends sollte jeweils frühestens nach weiteren 14 Tagen erfolgen. Wenn die Behandlung länger als einige Tage unterbrochen wurde, ist der Wiederbeginn mit täglich 2-mal 1,5 mg und anschließender Dosistitration notwendig.

Rivastigmin in Pflasterform wird mit einer Dosierung von 4,6 mg/24 Stunden begonnen. Nach mindestens 4-wöchiger Behandlung sollte auf die empfohlene wirksame Dosis von 9,5 mg/24 Stunden erhöht werden. Die Pflasterapplikation zeigt im Vergleich zur oralen Applikation von Rivastigmin eine geringere Häufigkeit von gastrointestinalen Nebenwirkungen. Bei ca. 10% der Demenzkranken in einer vergleichenden Studie zwischen Kapsel und Pflaster traten lokale Hautirritationen auf¹²³.

27 Acetylcholinesterase-Hemmer sind wirksam in Hinsicht auf die Fähigkeit zur Verrichtung von Alltagsaktivitäten, auf die Besserung kognitiver Funktionen und auf den ärztlichen Gesamteindruck bei der leichten bis mittelschweren Alzheimer-Demenz und eine Behandlung wird empfohlen.

Empfehlungsgrad B, Leitlinienadaptation NICE-SCIE 2007

28 Es soll die höchste verträgliche Dosis angestrebt werden.

Empfehlungsgrad A, Evidenzebene Ia, Leitlinienadaptation NICE-SCIE 2007

Es gibt keine ausreichende Evidenz für die Überlegenheit einer Substanz gegenüber anderen¹. Es gibt keine evidenzbasierten Kriterien für einen differenziellen Einsatz dieser Substanzen bei der leichten bis mittelschweren Alzheimer-Demenz. Die Auswahl richtet sich nach Applikationsart, individueller Verträglichkeit und Kosten.

29 Die Auswahl eines Acetylcholinesterase-Hemmers sollte sich primär am Neben- und Wechselwirkungsprofil orientieren, da keine ausreichenden Hinweise für klinisch relevante Unterschiede in der Wirksamkeit der verfügbaren Substanzen vorliegen.

Empfehlungsgrad B, Leitlinienadaptation NICE-SCIE 2007

Einige Fragen bei der medikamentösen Therapie der Alzheimer-Demenz sind bisher nicht ausreichend geklärt. Dies betrifft u.a. geeignete Maßnahmen zur Therapiekontrolle und Definition von Therapieerfolgskriterien beim einzelnen Demenzkranken sowie die Dauer der Behandlung. Diese Problematik ist in der progredienten Natur der Erkrankung begründet, welche eine Wirkungsabschätzung beim Einzelnen problematisch macht, da Wirkung eines Medikaments auch bei Symptomprogredienz vorliegen kann. Eine Entscheidung, ob eine Behandlung bei einem individuellen Demenzkranken wirksam ist oder nicht,

kann daher nicht getroffen werden. Es sollten aber in Analogie zu anderen progredienten Erkrankungen regelmäßige (z.B. halbjährlich) Therapiekontrollen durchgeführt werden. Aufgrund der fehlenden Nachweismöglichkeit von mangelnder Wirkung bei einem Individuum kann aber eine begründete Entscheidung zum Absetzen des Medikaments wegen fehlender Wirkung nicht getroffen werden. Gründe für das Absetzen bei einem Patienten können sich individuell aufgrund negativer Bewertungen des Verhältnisses von Nutzen zu Nebenwirkungen (Risiken), bei Komorbidität und notwendiger anderer Pharmakotherapie sowie aufgrund des mutmasslichen Patientenwillens ergeben.

Die Dauer der meisten RCTs ist auf 24 Wochen begrenzt, da dies der vorgegebene Zeitraum der Zulassungsbehörden ist. Ein plazebo-kontrolliertes RCT über ein Jahr zeigte aber auch nach diesem Zeitraum eine Überlegenheit von in diesem Fall Donepezil¹²⁴. Es ist auch aufgrund des Wirkmechanismus der Präparate davon auszugehen, dass eine Wirksamkeit langfristig über 24 Wochen hinaus bestehen kann. Ein Absetzen der Medikation basierend auf dem Zeitkriterium von 24 Wochen ist somit nicht begründet.

30 Acetylcholinesterase-Hemmer können bei guter Verträglichkeit im leichten bis mittleren Stadium fortlaufend gegeben werden.

Empfehlungsgrad B, Leitlinienadaptation SIGN 2006

31 Ein Absetzversuch kann vorgenommen werden, wenn Zweifel an einem günstigen Verhältnis aus Nutzen zu Nebenwirkungen auftreten.

Empfehlungsgrad B, Leitlinienadaptation MOH 2007

Aus offenen Studien gibt es Hinweise für Wirkungsverbesserung durch das Umsetzen von einem Acetylcholinesterase-Hemmer auf einen anderen bei Demenzkranken, die von der ersten Substanz wenig profitieren^{125, 126}. Ein plazebo-kontrolliertes RCT liegt bisher nicht vor.

32 Wenn Zweifel an einem günstigen Verhältnis von Nutzen zu Nebenwirkungen eines Acetylcholinesterase-Hemmers auftreten, kann das Umsetzen auf einen anderen Acetylcholinesterase-Hemmer erwogen werden.

Empfehlungsgrad B, Evidenzebene IIb

Da es sich um eine progrediente Erkrankung handelt, kann der Patient trotz wirksamer Therapie vom Stadium der leichten bis mittelschweren Demenz in das Stadium der schweren Demenz eintreten.

In einer multizentrischen plazebo-kontrollierten RCT bei 248 Demenzkranken mit schwerer Alzheimer-Demenz (MMST: 1-10 Punkte), die in einem Pflegeheim lebten, zeigte sich eine Überlegenheit von Donepezil auf der Severe Impairment Battery (SIB) zur Messung der Kognition bei schwer betroffenen Demenzkranken ($d = 0,48$) und eine geringere Abnahme der Alltagsfunktionen ($d = 0,22$)¹²⁷.

In einem multinationalen RCT mit 343 an Alzheimer-Demenz Erkrankten mit einem MMST zwischen 1-12 Punkten zeigte sich eine Überlegenheit von 10 mg Donepezil gegenüber Plazebo in Bezug auf die Kognition (SIB) (geschätzte Effektstärke: $d = 0,41$) und den klinischen Gesamteindruck (geschätzte Effektstärke: $d = 0,20$)¹²⁸.

In einem multizentrischen RCT aus Japan wurden 325 Demenzkranke mit einem MMST von 1-12 Punkten untersucht. Es zeigte sich eine signifikante Überlegenheit von Donepezil im Bereich der Kognition gemessen mit der SIB für 5 mg und 10 mg sowie eine Überlegenheit im klinischen Gesamteindruck bei 10mg¹²⁹ (Effektstärken nicht angegeben).

In einem multizentrischen RCT wurde eine Überlegenheit von Galantamin auf die Kognition (SIB) bei 407 Demenzkranken mit einem MMST zwischen 5-12 Punkten ($d=0,21$) gezeigt. Wirksamkeit auf die Aktivitäten des täglichen Lebens zeigte sich nicht¹³⁰.

Es gibt keine höhergradige Evidenz für die Wirksamkeit von Rivastigmin bei schwerer Alzheimer-Demenz.

In der Nutzenbewertung des IQWiG wird ausgeführt, dass eine Begrenzung der Indikation für die Acetylcholinesterase-Hemmer auf bestimmte Schweregrade sich aus den vorliegenden Daten gegenwärtig nicht solide ableiten lasse. Unklar ist, ob sich diese Aussage auf den vom IQWiG bewerteten Zulassungsbereich der leichten bis mittelschweren Alzheimer-Demenz bezieht oder auf die Behandlung über diesen Bereich hinaus³⁸.

Die NICE-SCIE-Leitlinie empfiehlt die Behandlung bei einem MMST <10 Punkten im Regelfall zu beenden. Dies ist mit dem Verlassen des Zulassungsbereichs begründet¹. Sie bewertet die Studien zu Acetylcholinesterase-Hemmern bei schwerer Alzheimer-Demenz nicht, da sie nicht im Zulassungsbereich in Großbritannien liegen.

Die SIGN-Leitlinie sagt aus, dass insbesondere bei Donepezil, für das die umfassendsten Daten vorliegen, das Stadium der schweren Demenz kein Argument gegen eine Weiterbehandlung ist². Sie sagt auch, dass es Evidenz für die Wirksamkeit von Donepezil auch bei der schweren Alzheimer-Demenz gibt². In den USA und in weiteren Ländern ist Donepezil zur Behandlung der schweren Alzheimer-Demenz zugelassen.

33 Es gibt Hinweise für eine Wirksamkeit von Donepezil bei Alzheimer-Demenz im schweren Krankheitsstadium auf Kognition, Alltagsfunktionen und klinischen Gesamteindruck und für Galantamin auf die Kognition. Die Weiterbehandlung von vorbehandelten Patienten, die in das schwere Stadium eintreten, oder die erstmalige Behandlung von Patienten im schweren Stadium kann empfohlen werden.

Empfehlungsgrad B, Evidenzebene Ib, Leitlinienadaptation SIGN 2006

Die Behandlung der schweren Alzheimer-Demenz mit Acetylcholinesterase-Hemmern ist eine Off-label-Behandlung und die Schwierigkeit des Off-label-Gebrauchs ist adäquat zu berücksichtigen.

3.1.1.2 Memantin

Der nichtkompetitive NMDA-Antagonist Memantin ist in Deutschland zur Behandlung der moderaten bis schweren Alzheimer-Demenz zugelassen. Die moderate Demenz definiert einen ähnlichen Bereich wie die mittelschwere Demenz (MMST: 10-20 Punkte). Die schwere Demenz umfasst den Bereich von 0-10 MMST-Punkten. Eine Zulassung für die leichte Demenz besteht für Memantin nicht.

In einer Meta-Analyse des Cochrane-Instituts über drei RCTs zeigt Memantin bei der moderaten bis schweren Alzheimer-Demenz einen signifikanten Effekt auf Kognition (gewichtete Mittelwertdifferenz, Severe Impairment Battery, SIB: 2,97 Punkte), Aktivitäten des täglichen Lebens (gewichtete Mittelwertdifferenz, "Alzheimer's Disease Consortium-Activities of Daily Living Scale", ADCS-ADL, severe: 1,27 Punkte) sowie auf psychische und Verhaltenssymptome (gewichtete Mittelwertdifferenz, NPI: 2,76 Punkte)¹³¹.

In einer Meta-Analyse über sechs RCTs bei Demenzkranken mit moderater bis schwerer Alzheimer-Demenz über mindestens 24 Wochen zeigte sich ein signifikanter Effekt auf die Kognition (geschätzte Effektstärke: $d=0,26$), die Alltagsfunktionen (geschätzte Effektstärke: $d=0,18$), den klinischen Gesamteindruck (geschätzte Effektstärke: $d=0,22$) sowie psychische und Verhaltenssymptome (geschätzte Effektstärke: $d=0,12$)¹³².

In dem Bericht des IQWiG zu Memantin werden nach meta-analytischer Auswertung von sieben RCTs signifikante Effekte auf die Bereiche Kognition ($d=0,2$) und Alltagsfunktion ($d=0,14$) berichtet. Das IQWiG hat sich in der Meta-Analyse streng auf den Zulassungsbereich von Memantin beschränkt und aus Studien, die auch Demenzkranken mit leichter Alzheimer-Demenz enthielten, nur die Subgruppen im moderaten und schweren Stadium eingeschlossen¹³³. In Bezug auf die Nutzenbewertung dieser Effekte legt das IQWiG Kriterien an, die in den anderen IQWiG-Berichten zur Therapie der Alzheimer-Demenz (Acetylcholinesterase-Hemmer, Ginkgo Biloba, nichtpharmakologische Verfahren) nicht angewendet wurden. Das IQWiG legt dar, dass keine Angaben zur klinischen Relevanz von Effekten auf den verwendeten Skalen gemacht werden können. Daher wird nach formaler Konvention festgelegt, dass eine standardisierte Effektgröße von $d=0,2$ (kleiner Effekt)¹³⁴ sicher erreicht werden muss, um Relevanz abzubilden. Damit dieser Effekt sicher erreicht wird, muss die untere Grenze des 95%-Konfidenzintervalls der meta-analytisch geschätzten Effektstärke über dieser Grenze liegen. Der patientenbezogene Nutzen von Memantin sei für Kognition und Alltagsfunktionen nicht belegt, da die untere Grenze des 95%-Konfidenzintervalls der geschätzten meta-analytischen Effektstärke unterhalb von $d=0,2$ liegt. Für andere patientenrelevante Zielgrößen läge ebenfalls kein Beleg für Nutzen vor.

Die Absprechung des Nutzens von Memantin bei der mittelschweren bis schweren Demenz durch das IQWiG ist somit durch ein formal statistisches Kriterium begründet. Dieses formalisierte Vorgehen der Festlegung einer Effektgröße von $d=0,2$ als nicht relevant ist empirisch für die mittelschwere bis schwere Demenz nicht begründet. Die Festlegung, dass die untere Grenze des 95%-Konfidenzintervalls eine Effektsstärke von $d=0,2$ nicht unterschreiten darf, ist ungenau, da Konfidenzintervalle Unschärfen bzw. Unsicherheitsgrenzen darstellen. Sie hängen von Stichprobenumfängen und Anzahl von Studien ab und sind damit, anders als die Effektstärke, variabel. Eine größere Anzahl von Studien würde somit zu anderen Konfidenzintervallgrenzen führen.

Die NICE-SCIE-Leitlinie bestätigt die signifikante Überlegenheit von Memantin gegenüber Placebo in der Behandlung der Alzheimer-Demenz mit einer allerdings unzureichenden Kosten-Nutzen-Relation¹.

Die SIGN-Leitlinie bestätigt ebenfalls die signifikante Überlegenheit von Memantin gegenüber Placebo, schätzt aber den klinischen Nutzen als fraglich ein².

Insgesamt ist die Wirksamkeit von Memantin bei der moderaten bis schweren Alzheimer-Demenz gering, aber nachweisbar. Aufgrund der fehlenden zugelassenen pharmakologischen Alternativen und der besonderen Schwere der Betreuungssituation von Demenzkranken mit schwerer Alzheimer-Demenz kommt der Behandlung mit Memantin bei diesen Demenzkranken aber eine Bedeutung zu.

Die folgenden Dosieranleitungen entsprechen den Empfehlungen der Fachinformationen zum Zeitpunkt der Leitlinienerstellung. Die Eindosierungen sollten ggf. individuell entsprechend der Verträglichkeit angepasst werden (s. **Tabelle 13**, S. 50).

Die tägliche Höchstdosis beträgt 20 mg pro Tag. Um das Risiko von Nebenwirkungen zu reduzieren, wird die Erhaltungsdosis durch eine wöchentliche Steigerung der Dosis um 5 mg während der ersten drei Behandlungswochen erreicht. Die Behandlung sollte mit einer Tagesdosis von 5 mg während der ersten Woche beginnen. Während der zweiten Woche wird eine Tagesdosis von 10 mg und während der dritten Woche eine Tagesdosis von 15 mg empfohlen. Ab der vierten Woche sollte die Behandlung mit der empfohlenen Erhaltungsdosis von 20 mg täglich fortgesetzt werden. Die Tabletten können mit oder ohne Nahrung eingenommen werden. Es gibt als Applikationsform für die regelmäßige Einnahme 10 mg- und 20 mg-Tabletten. Daneben sind für die Aufdosierung die Stärken 5 mg und 15 mg erhältlich.

Häufige Nebenwirkungen (≥ 1 - $<10\%$) sind Schwindel, Kopfschmerz, Obstipation, erhöhter Blutdruck und Schläfrigkeit, die passager sein können.

Bezüglich weiterer Hinweise zu Nebenwirkungen, Gegenanzeigen und Anwendungsbeschränkungen sowie Vorsichtsmaßnahmen wird auf die jeweilige Fachinformation verwiesen.

34 Memantin ist wirksam auf die Kognition, Alltagsfunktion und den klinischen Gesamteindruck bei Patienten mit moderater bis schwerer Alzheimer-Demenz und eine Behandlung wird empfohlen.

Empfehlungsgrad B, Evidenzebene Ia

In einem Cochrane-Review zu Memantin bei leichter bis mittelschwerer Alzheimer-Demenz über drei Studien zeigte sich ein kleiner signifikanter Effekt auf die Kognition ($d=0,24$), nicht aber auf Alltagsfunktionen oder andere Zielgrößen¹³¹.

35 Bei leichtgradiger Alzheimer-Demenz ist eine Wirksamkeit von Memantin auf die Alltagsfunktion nicht belegt. Es findet sich ein nur geringer Effekt auf die Kognition. Eine Behandlung von Patienten mit leichter Alzheimer-Demenz mit Memantin wird nicht empfohlen.

Empfehlungsgrad A, Evidenzebene Ib

3.1.1.2.1 Add-on-Behandlung mit Memantin

Es liegen zwei multizentrische RCTs zur Add-on-Behandlung mit Memantin bei vorbestehender Behandlung mit Acetylcholinesterase-Hemmern vor. Im Bereich der mittelschweren Demenz (MMST: 10-14 Punkte) überschneiden sich beide Studie bezüglich der untersuchten Patientengruppen. Da die Studien zu unterschiedlichen Ergebnissen kommen, kann für diesen Bereich keine eindeutige Aussage getroffen werden.

Bei 322 Demenzkranken mit mittelschwerer bis schwerer Alzheimer-Demenz (MMST: 5-14 Punkte), die eine stabile Behandlung mit Donepezil erhielten, zeigte sich in einem multizentrischen plazebo-kontrollierten RCT durch die zusätzliche Behandlung mit Memantin im Vergleich zu Plazebo ein signifikanter Effekt auf die Kognition (für die Gesamtgruppe: geschätzte Effektstärke: $d=0,36$; für die Subgruppe MMST 10-14 Punkte: $d=0,21$) die Alltagsfunktionen (für die Gesamtgruppe: geschätzte Effektstärke: $d=0,2$; für die Subgruppe MMST 10-14 Punkte: $d=0,19$) und den klinischen Gesamteindruck (für die Gesamtgruppe: geschätzte Effektstärke: $d=0,24$; für die Subgruppe MMST 10-14 Punkte: $d=0,3$)¹³⁵.

In einem weiteren multizentrischen RCT wurde die Wirksamkeit einer Add-on-Therapie von Memantin bei 433 Demenzkranken mit leichter bis mittelschwerer Alzheimer-Demenz (MMST: 10-22 Punkte), die bereits eine Behandlung mit einem Acetylcholinesterase-Hemmer (Donepezil oder Rivastigmin oder Galantamin) erhielten, untersucht. In dieser Untersuchung konnte keine Wirksamkeit von Memantin auf einen der Zielparameter nachgewiesen werden¹³⁶.

Im IQWiG-Bericht werden jeweils Subgruppen aus den beiden Studien, die im Zulassungsbereich von Memantin (MMST <20 Punkte) und im Zulassungsbereich der Acetylcholinesterase-Hemmer (MMST ≥ 10 Punkte) lagen, in eine Meta-Analyse eingefügt. Es zeigt sich hier nur ein signifikanter Effekt auf die Kognition ($d=0,18$)¹³³. Zu einer Wirksamkeit der Add-on-Behandlung bei der schweren Demenz nimmt der IQWiG-Bericht keine Stellung, da es sich um eine Behandlung außerhalb der Zulassung der Acetylcholinesterase-Hemmer handelt.

36 Eine Add-on-Behandlung mit Memantin bei Patienten, die Donepezil erhalten, ist der Monotherapie mit Donepezil bei schwerer Alzheimer-Demenz (MMST: 5-9 Punkte) überlegen. Eine Add-on-Behandlung kann erwogen werden.

Empfehlungsgrad C, Evidenzebene Ib

Die Behandlung der schweren Alzheimer-Demenz mit Donepezil ist eine Off-label-Behandlung und die Schwierigkeit des Off-label-Gebrauchs ist adäquat zu berücksichtigen.

37 Für eine Add-on-Behandlung mit Memantin bei Patienten mit einer Alzheimer-Demenz im leichten bis oberen mittelschweren Bereich (MMST: 15-22 Punkte), die bereits einen Acetylcholinesterase-Hemmer erhalten, wurde keine Überlegenheit gegenüber einer Monotherapie mit einem Acetylcholinesterase-Hemmer gezeigt. Sie wird daher nicht empfohlen.

Empfehlungsgrad B, Evidenzebene Ib

38 Für eine Add-on-Behandlung mit Memantin bei Patienten mit mittelschwerer Alzheimer-Demenz (MMST: 10-14 Punkte), die bereits einen Acetylcholinesterase-Hemmer erhalten, liegt keine überzeugende Evidenz vor. Es kann keine Empfehlung gegeben werden.

Empfehlungsgrad B, Evidenzebene Ib

Tabelle 13: Übersicht über Darreichungsform und Zieldosis von Memantin

Präparat	Applikationsform	Einnahmeintervall	Tägliche Startdosis	Zugelassene tägliche Maximaldosis	Minimale tägliche Dosis, ab der ein Wirksamkeitsnachweis besteht
NMDA-Antagonist					
Memantin-HCL	Tabletten (10 mg, 20 mg) Für die Aufdosierung: 5 mg und 15 mg	1 x oder 2 x täglich	5 mg	20 mg Kreatinin-clearance >60 ml/min/1,73m ²	20 mg
	Tropfen (1 ml oder 20 Tropfen entspricht 10 mg)	2 x täglich		10 mg Kreatinin-clearance 40–60 ml/min/1,73m ²	

Bezüglich Details zu Aufdosierung, Dosierungshinweisen bei Komorbidität, Kontraindikationen, Nebenwirkungen, und potenziellen Interaktionen mit anderen Medikamenten wird auf die Fachinformationen verwiesen.

3.1.1.3 Ginkgo Biloba

Ginkgo Biloba wird häufig zur Behandlung von kognitiver Störung und Demenz eingesetzt. Das Extrakt EgB761 ist zugelassen zur symptomatischen Behandlung von "hirnorganisch bedingten geistigen Leistungseinbußen bei demenziellen Syndromen".

Eine Meta-Analyse des Cochrane-Instituts aus 2009 über 36 plazebo-kontrollierte randomisierte Studien aller Dosierungen und aller Untersuchungszeiträume kommt zu dem Schluss, dass die Anwendung von Ginkgo Biloba sicher ist und gegenüber Plazebo keine erhöhte Nebenwirkungsrate aufweist. Die Ergebnislage zur Wirksamkeit wird als inkonsistent und nicht überzeugend bezüglich einer vorhersagbaren und klinisch relevanten Wirksamkeit bewertet¹³⁷.

Das IQWiG kommt unter Einschluss von 6 RCTs zu dem Schluss, dass es für das Therapieziel "Aktivitäten des täglichen Lebens" einen Beleg für einen Nutzen von Ginkgo Biloba, Extrakt EGb 761, bei Verwendung einer hohen Dosis von 240 mg täglich gäbe¹³⁸.

Für die Therapieziele "kognitive Fähigkeiten" und "allgemeine psychopathologische Symptome" sowie für das angehörigenrelevante Therapieziel "Lebensqualität der (betreuenden) Angehörigen" gibt es bei einer Dosis von 240 mg täglich laut dem IQWiG-Bericht einen Hinweis auf einen Nutzen. Der Nutzen basiere allerdings ebenfalls auf sehr heterogenen Studien ohne die Möglichkeit, eine meta-analytisch geschätzte Effektstärke zu berechnen. Es gäbe darüber hinaus einen Hinweis, dass dieser Nutzen nur bei

Demenzkranken mit begleitenden psychopathologischen Symptomen vorhanden ist. Weiterhin sei zu beachten, dass die Ergebnisse durch zwei Studien, die in einem osteuropäischen Versorgungskontext mit speziellen Patientenkollektiven (u.a. hohes Ausmaß einer begleitenden Psychopathologie) durchgeführt wurden, stark beeinflusst wurden¹³⁸. Aufgrund der sehr heterogenen Studienlage konnte für eine niedrige Dosierung (120 mg täglich) keine abschließende Aussage zum Nutzen getroffen werden¹³⁸.

Den genannten Aussagen zum Nutzen von Ginkgo Biloba durch das IQWiG liegt keine Diskussion der Effektstärke zugrunde und die meta-analytische Bestimmung von Effektstärken sei aufgrund der Heterogenität der Studien nicht möglich. Methodisch unterscheidet sich somit die Grundlage für die Aussage zum patientenrelevanten Nutzen zwischen Ginkgo Biloba und Memantin erheblich.

Die NICE-SCIE-Leitlinie bezieht sich auf ein Cochrane-Review von 2002 über 34 Studien¹³⁹ und bewertet die Ergebnisse so, dass ein möglicher Nutzen dem Risiko für Nebenwirkungen überlegen sei. Allerdings sei aufgrund der Größe des Effektes und der Heterogenität der Studien sowie der meta-analytischen Aufarbeitung die klinische Relevanz unsicher¹.

Die SIGN-Leitlinie bezieht sich auf dasselbe Cochrane-Review von 2002 über 34 Studien¹³⁹. In dieser Leitlinie wird insbesondere auf die Unklarheit der Dosierung und auf mögliche Nebenwirkungen i.S. von Blutungen bei der Kombination mit gerinnungsbeeinflussenden Substanzen hingewiesen.

Die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft empfiehlt bei Anwendung von Ginkgo-Biloba-Präparaten, zumindest eine eingehende Gerinnungsanamnese zu erheben, da es Hinweise für eine erhöhte Blutungsneigung, z.B. in Kombination mit einem von-Willebrand-Jürgens-Syndrom gibt. Diese bestehe ebenfalls bei der gleichzeitigen Einnahme von Aspirin¹⁴⁰.

39 Es gibt keine überzeugende Evidenz für die Wirksamkeit ginkgohaltiger Präparate. Sie werden daher nicht empfohlen.

Empfehlungsgrad A, Evidenzebene Ia, Leitlinienadaptation MOH 2007

3.1.1.4 Andere Therapeutika

Die Behandlung der Alzheimer-Demenz mit Vitamin E wird nach der NICE-SCIE-Leitlinie aufgrund einer ungünstigen Nutzen-Risiko-Relation nicht empfohlen¹. Die Risiken wurden bei gesunden Personen beobachtet und sind neben einer erhöhten allgemeinen Sterblichkeit vermehrt kardiovaskuläre Ereignisse¹⁴¹.

In einer Meta-Analyse über zwei RCTs zur Behandlung von Alzheimer-Erkrankten mit Vitamin E zeigte sich keine Wirksamkeit von Vitamin E¹⁴².

40 Eine Therapie der Alzheimer-Demenz mit Vitamin E wird wegen mangelnder Evidenz für Wirksamkeit und auf Grund des Nebenwirkungsrisikos nicht empfohlen.

Empfehlungsgrad A, Evidenzebene Ib, Leitlinienadaptation NICE-SCIE 2007

Epidemiologische Studien geben Hinweise auf einen protektiven Effekt bezüglich des Auftretens der Alzheimer-Krankheit durch die Einnahme von nichtsteroidalen Antiphlogistika. Interventionsstudien bei Demenzkranken mit Alzheimer-Demenz sind in Form von RCTs für einige Substanzen durchgeführt worden. In einem systematischen Review wurde über ein RCT für Indomethacin berichtet, der keine Wirksamkeit, aber erhöhte Nebenwirkungen im Vergleich zu Placebo zeigte¹⁴³. Für Ibuprofen liegen keine placebo-kontrollierten RCTs vor¹⁴⁴. RCTs für Rofecoxib, Naproxen, Celecoxib und Diclofenac zeigten keine Wirksamkeit¹⁴⁵⁻¹⁴⁸.

41 Es gibt keine überzeugende Evidenz für eine Wirksamkeit von nichtsteroidalen Anti-phlogistika (Rofecoxib, Naproxen, Diclofenac, Indomethacin) auf die Symptomatik der Alzheimer-Demenz. Eine Behandlung der Alzheimer-Demenz mit diesen Substanzen wird nicht empfohlen.

Empfehlungsgrad A, Evidenzebene Ia, Leitlinienadaptation NICE-SCIE 2007

Basierend auf dem epidemiologisch erhöhten Risiko von Frauen für eine Alzheimer-Demenz und früheren Studien, die eine Risikoreduktion für Demenz bei Frauen mit Hormonersatztherapie zeigten, wurden randomisierte Therapiestudien zur Behandlung von Frauen mit Alzheimer-Demenz mit Hormonersatztherapie durchgeführt. Eine Meta-Analyse über fünf RCTs zeigte keine Hinweise für Wirksamkeit einer Hormonersatztherapie auf die Kognition bei Frauen mit Demenz ¹⁴⁹.

Darüber hinaus gibt es Hinweise für ein erhöhtes Risiko, u.a. für Schlaganfall, Thrombose oder Brustkrebs, bei Hormonersatztherapie ^{150,151}.

42 Eine Hormonersatztherapie soll nicht zur Verringerung kognitiver Beeinträchtigungen bei postmenopausalen Frauen empfohlen werden.

Empfehlungsgrad B, Übernahme-Statement aus der S3-Leitlinie "Hormontherapie in der Peri- und Postmenopause" ¹⁵².

Zahlreiche Substanzen sind in der Versorgungspraxis unter dem Begriff der Nootropika in Anwendung. Für Piracetam ¹⁵³, Nicergolin ¹⁵⁴, Hydergin ¹⁵⁵, Phosphatidylcholin (Lecithin) ¹⁵⁶, Nimodipin ¹⁵⁷ liegen aufgrund von Mangel an Studien oder aufgrund von Studien mit mangelnder Qualität und heterogenen Patientengruppen keine ausreichenden Wirknachweise vor.

Für Selegilin existieren hochwertigere RCTs als zu o.g. Substanzen bei der Alzheimer-Demenz. Eine Meta-Analyse über 17 RCTs zeigte keine Evidenz für Wirksamkeit bei Alzheimer-Demenz ¹⁵⁸.

Zu Cerebrolysin liegen RCTs vor, die über ausreichend lange Zeiträume und mit der Anwendung aktueller diagnostischer Kriterien und Zielgrößen durchgeführt wurden. In einer Meta-Analyse über sechs RCTs zeigte sich ein signifikanter Effekt von 30 ml Cerebrolysin auf den klinischen Gesamteindruck, nicht aber auf Kognition und Fähigkeiten zu Alltagstätigkeiten ¹⁵⁹.

In einem RCT über 24 Wochen bei insgesamt 279 Demenzkranken mit leichter bis mittelschwerer Alzheimer-Demenz zeigte sich Überlegenheit von 10 ml Cerebrolysin auf die Kognition und den klinischen Gesamteindruck im Vergleich zu Placebo. Bei höheren Dosierungen (30 ml, 60 ml) zeigte sich im Vergleich zu Placebo kein signifikanter Effekt auf die Kognition, wohl aber auf den klinischen Gesamteindruck ¹⁶⁰.

43 Die Evidenz für eine Wirksamkeit von Piracetam, Nicergolin, Hydergin, Phosphatidylcholin (Lecithin), Nimodipin, Cerebrolysin und Selegilin bei Alzheimer-Demenz ist unzureichend. Eine Behandlung wird nicht empfohlen.

Empfehlungsgrad A, Evidenzebene Ia, Ib, Leitlinienadaptation NICE-SCIE 2007, SIGN 2006

3.1.2 Vaskuläre Demenz

Das Konzept der vaskulären Demenz umfasst alle zerebrovaskulär bedingten Schädigungen, die zu einer Demenz führen. Dazu gehören im Wesentlichen mikroangiopathische Läsionen und Makroinfarkte. Daraus ergibt sich, dass die Prävention von weiteren vaskulären Schädigungen ein wesentlicher Bestandteil der Therapie der vaskulären Demenz ist. Bezüglich der Prävention zerebraler ischämischer Schädigung wird auf die Leitlinie "Schlaganfall" der DGN verwiesen.

44 Die Behandlung relevanter vaskulärer Risikofaktoren und Grunderkrankungen, die zu weiteren vaskulären Schädigungen führen, ist bei der vaskulären Demenz zu empfehlen.

Good clinical practice, Expertenkonsens

Darüber hinaus ist das Ziel der medikamentösen Therapie der vaskulären Demenz, die Symptomatik der Demenz zu stabilisieren bzw. zu verbessern. Aufgrund der unscharfen Konzeptualisierung der vaskulären Demenz liegen hier deutlich weniger Studien vor als bei der Alzheimer-Demenz. Die Standardisierung der Studien bezüglich wesentlicher Charakteristika, wie Ein- und Ausschlusskriterien, Dauer und Zielgröße, ist weniger ausgeprägt als bei der Alzheimer-Krankheit. Als Folge davon gibt es insgesamt deutlich weniger Evidenz für eine wirksame medikamentöse Therapie im Vergleich zur Alzheimer-Demenz. Neuere Studien, insbesondere zu Medikamenten mit Evidenz für Wirksamkeit bei der Alzheimer-Demenz, lehnen sich im Design an Studien zur Alzheimer-Demenz an.

In einer Meta-Analyse über RCTs mit Antidementiva (drei mit Donepezil, zwei mit Galantamin, eine mit Rivastigmin, zwei mit Memantin) über 6 Monate zeigte sich ein signifikanter Effekt aller Substanzen auf die kognitive Leistungsfähigkeit bei der vaskulären Demenz (gewichtete Mittelwertdifferenz, ADAScog: Donepezil 5 mg/10 mg 1,15/2,17 Punkte; Galantamin 24 mg 1,60 Punkte; Rivastigmin 12 mg 1,10 Punkte; Memantin 20 mg 1,86 Punkte). 5 mg Donepezil hatten zusätzlich einen Effekt auf den klinischen Gesamteindruck (OR 1,51 CIBIC-plus). 10 mg Donepezil hatten einen Effekt auf die Alltagsfunktionen (gewichtete Mittelwertdifferenz: ADFACS Donepezil 10 mg 0,95 Punkte). Die Effekte waren insgesamt geringer als die Effekte der Acetylcholinesterase-Hemmer bei der Alzheimer-Demenz. Alle anderen Substanzen und Dosierungen zeigten keine signifikanten Effekte auf die untersuchten Zielgrößen¹⁶¹.

Ein RCT, das in diese Meta-Analyse noch nicht eingegangen ist, untersuchte die Wirksamkeit von Donepezil bei Demenzkranken mit subkortikaler vaskulärer Demenz bei 168 CADASIL-Erkrankten über 18 Wochen. Es zeigte sich keine Wirksamkeit auf den primären Endpunkt (ADAScog), wohl aber in einem neuropsychologischen Untertest zu Exekutiv- und Geschwindigkeitsfunktionen ($d=0,34$)¹⁶².

RCTs wurden zu Pentoxifylin¹⁶³, Positirelin¹⁶⁴, Vincamin¹⁶⁵, Naftidrofuryl¹⁶⁶, Propentofyllin¹⁶⁷, Vinpocetin¹⁶⁸, Denbufyllin¹⁶⁹, Idebenon¹⁷⁰, Buflomedil¹⁷¹, Pyritinol¹⁷², Hydergin¹⁷³, Sulodexid¹⁷⁴, Nicergolin^{175, 176}, Nimodipin^{157, 177} und Cyclandelat¹⁷⁸ durchgeführt. Aufgrund der Studiendesigns bezüglich Ein- und Ausschlusskriterien, Zielgrößen und Fallzahlen lassen sich bei diesen Substanzen keine eindeutigen Rückschlüsse hinsichtlich ihrer Wirksamkeit ziehen.

45 Es existiert keine zugelassene oder durch ausreichende Evidenz belegte medikamentöse symptomatische Therapie für vaskuläre Demenzformen, die einen regelhaften Einsatz rechtfertigen. Es gibt Hinweise für eine Wirksamkeit von Acetylcholinesterase-Hemmern und Memantin, insbesondere auf exekutive Funktionen bei Patienten mit subkortikaler vaskulärer Demenz. Im Einzelfall kann eine Therapie erwogen werden.

Empfehlungsgrad C, Evidenzebene Ib, Leitlinienadaptation SIGN 2006

Die Behandlung der vaskulären Demenz mit einem Acetylcholinesterase-Hemmer oder Memantin ist eine Off-label-Behandlung und die Schwierigkeit des Off-label-Gebrauchs ist adäquat zu berücksichtigen.

Zur Gabe von Thrombozytenfunktionshemmern existiert ein RCT an 70 Demenzkranken mit Multiinfarkt-Demenz, die über 15 Monate mit 325 mg ASS oder Plazebo behandelt wurden¹⁷⁹. Es zeigte sich ein signifikanter Unterschied in der "Cognitive Capacity Screening Evaluation" zugunsten von ASS. Die Studie war jedoch im Design nicht doppelblind angelegt.

Ein Cochrane-Review kommt zu dem Schluss, dass es aufgrund von fehlenden hochwertigen Studien keine ausreichende Evidenz für eine Wirksamkeit von ASS bei vaskulärer Demenz gibt¹⁸⁰.

Bezüglich der Indikation von ASS zur Prävention einer zerebralen Ischämie wird auf die Schlaganfall-Leitlinie der DGN verwiesen¹⁸¹.

46 Thrombozytenfunktionshemmer sind bei vaskulärer Demenz nicht zur primären Demenzbehandlung indiziert. Bezüglich der Indikationsstellung zum Einsatz von Thrombozytenfunktionshemmern zur Prävention einer zerebralen Ischämie wird auf die Schlaganfall-Leitlinie der DGN verwiesen.

Empfehlungsgrad C, Evidenzebene IV, Leitlinienadaptation SIGN 2006

3.1.3 Gemischte Demenz

In der ICD-10 wird die gemischte Demenz unter F00.2 kodiert, wobei detaillierte Kriterien fehlen. Im klinischen Kontext besteht der Verdacht auf eine gemischte Demenz bei einem Krankheitsverlauf, der mit einer Alzheimer-Demenz vereinbar ist, und zusätzlichen vaskulären Ereignissen, die den Verlauf klinisch modifizieren, bzw. deutliche Hinweise auf vaskuläre Schädigungen in der zerebralen Bildgebung nachweisbar sind. Bei einem solchen Krankheitsverlauf kann das gemeinsame Vorliegen von Pathologie bei M. Alzheimer und zerebrovaskulärer Krankheit angenommen werden.

In einem plazebo-kontrollierten RCT mit Galantamin über 24 Wochen bei Demenzkranken mit leichter bis mittelschwerer vaskulärer Demenz und Demenzkranken mit Alzheimer-Demenz und vaskulärer Komponente zeigte sich in der Subgruppe der Demenzkranken mit Alzheimer-Demenz und vaskulärer Komponente (n=592) eine Überlegenheit von Galantamin in der Kognition (geschätzte Effektstärke: d=0,45), den Alltagsfunktionen (geschätzte Effektstärke: d=0,33) und dem klinischen Gesamteindruck¹⁸².

Weitere RCTs mit Acetylcholinesterase-Hemmern oder Memantin, die speziell die gemischte Demenz adressieren, liegen nicht vor. Bei geringer Evidenz für die Wirksamkeit setzt die Indikationsstellung zur Therapie eine sorgfältige Nutzen- und Risikoabwägung voraus.

47 Es gibt gute Gründe, eine gemischte Demenz als das gleichzeitige Vorliegen einer Alzheimer-Demenz und einer vaskulären Demenz zu betrachten. Folglich ist es gerechtfertigt, Patienten mit einer gemischten Demenz entsprechend der Alzheimer-Demenz zu behandeln.

Empfehlungsgrad C, Evidenzebene IV, Leitlinienadaptation NICE-SCIE 2007

3.1.4 Frontotemporale Demenz

Ein plazebo-kontrolliertes RCT bei frontotemporaler Demenz (n= 36, inkl. Demenzkranker mit primär progressiver Aphasie) zeigte keine Wirksamkeit von Galantamin auf Skalen zur Abbildung frontaler Funktionsstörungen und Sprachleistungen¹⁸³.

In einer doppelblinden Cross-over-Studie bei 26 Demenzkranken mit frontotemporaler Demenz mit Trazodon zeigte sich eine signifikante Abnahme der Verhaltenssymptome, insbesondere im Bereich der Irritabilität, Agitiertheit, Depressivität und Essstörungen. Es zeigte sich kein Effekt auf den MMST¹⁸⁴.

In einem doppelblinden plazebo-kontrollierten RCT bei 10 Demenzkranken mit Paroxetin wurde eine Verschlechterung durch die Behandlung im Bereich von Gedächtnisleistungen und kein Effekt auf andere kognitive Leistungen oder Verhaltenssymptome nachgewiesen¹⁸⁵.

Insgesamt verfügen alle RCTs zur frontotemporalen Demenz über eine zu geringe Fallzahl, um Aussagen zur Wirksamkeit von Therapieansätzen machen zu können.

48 Es existiert keine überzeugende Evidenz zur Behandlung kognitiver Symptome oder Verhaltenssymptome bei Patienten mit frontotemporaler Demenz. Es kann keine Behandlungsempfehlung gegeben werden.

Empfehlungsgrad B, Evidenzebene IIb

3.1.5 Demenz bei Morbus Parkinson

Die Parkinson-Demenz ist, ebenso wie die Alzheimer-Demenz, durch ein Defizit von Acetylcholin charakterisiert¹⁸⁶. Rivastigmin als Kapsel ist für die Behandlung der Demenz bei Morbus Parkinson zugelassen. Die Wirksamkeit von Rivastigmin gegenüber Placebo konnte in den Domänen Kognition ($d=0,35$) und Durchführung von Alltagstätigkeiten ($d=0,34$) bei 541 Demenzkranken mit einem MMST von 10-24 Punkten gezeigt werden^{187, 188}. Das Rivastigmin Pflaster ist aktuell nicht zur Behandlung der Demenz bei M. Parkinson zugelassen. Es liegen keine Studien von ausreichender Qualität vor, um die Wirksamkeit von Donepezil oder Galantamin zu beurteilen. Bei der Therapie mit Acetylcholinesterase-Hemmern sollte insbesondere auf eine Zunahme der motorischen Symptome bei Patienten mit Parkinson-Syndrom geachtet werden.

49 Rivastigmin ist zur antidementiven Behandlung der Demenz bei M. Parkinson im leichten und mittleren Stadium wirksam im Hinblick auf kognitive Störung und Alltagsfunktion und wird empfohlen.

Empfehlungsgrad B, Evidenzebene Ib, Leitlinienadaptation MOH 2007

Die Behandlung der Demenz bei M. Parkinson mit Rivastigmin Pflaster ist eine Off-label-Behandlung und die Schwierigkeit des Off-label-Gebrauchs ist adäquat zu berücksichtigen.

3.1.6 Lewy-Körperchen-Demenz

Es existieren keine placebo-kontrollierten doppelblinden RCTs, die Evidenz für Wirksamkeit einer Behandlung kognitiver Symptome bei Demenzkranken mit Lewy-Körperchen-Demenz liefern. Ein RCT zeigte eine Wirksamkeit von Rivastigmin auf Verhaltenssymptome bei Demenzkranken mit Lewy-Körperchen-Demenz (geschätzte Effektstärke $d=0,36$)^{189, 190}. Bei der Therapie der Lewy-Körperchen-Demenz mit Acetylcholinesterase-Hemmern sollte insbesondere auf eine Zunahme der motorischen Symptome geachtet werden.

50 Für die antidementive Behandlung der Lewy-Körperchen-Demenz existiert keine zugelassene oder ausreichend belegte Medikation. Es gibt Hinweise für eine Wirksamkeit von Rivastigmin auf Verhaltenssymptome. Ein entsprechender Behandlungsversuch kann erwogen werden.

Empfehlungsgrad C, Evidenzebene Ib

Die Behandlung der Lewy-Körperchen-Demenz mit Rivastigmin ist eine Off-label-Behandlung und die Schwierigkeit des Off-label-Gebrauchs ist adäquat zu berücksichtigen.

In einem multizentrischen, multinationalen placebo-kontrollierten RCT zur Behandlung von Parkinson-Demenz und Lewy-Körperchen-Demenz mit 20 mg Memantin bei 72 Demenzkranken zeigte sich ein signifikanter Effekt auf den primären Endpunkt "klinischer Gesamteindruck" zugunsten von Memantin ($d=0,46$). Deskriptive Subanalysen zeigten Hinweise für einen stärkeren Effekt bei Patienten mit Parkinson-Demenz als bei Demenzkranken mit Lewy-Körperchen-Demenz. Bei den sekundären End-

punkten zeigte sich ein signifikanter Effekt auf einen Untertest zur kognitiven Geschwindigkeit. Es zeigte sich kein signifikanter Effekt auf den MMST, auf psychische und Verhaltenssymptome, Alltagsfunktionen und motorische Parkinson-Symptomatik¹⁹¹. Aufgrund der relativ geringen Stichprobengröße und dem Zusammenschluss von zwei diagnostischen Gruppen, der häufigeren Gabe von Antipsychotika in der Placebogruppe und den großteils fehlenden Effekten auf die kognitiven sekundären Zielgrößen und Alltagsfunktionen läßt sich aus dieser Studie keine Behandlungsempfehlung ableiten.

3.2 PHARMAKOLOGISCHE THERAPIE VON PSYCHISCHEN UND VERHALTENSSYMPTOMEN

Demenzerkrankungen sind neben kognitiven Störungen durch Veränderungen des Erlebens und Verhaltens charakterisiert. Für diese Symptome werden verschiedene Begriffe, wie psychische und Verhaltenssymptome, nichtkognitive Symptome, psychiatrische Symptome, psychopathologische Symptome oder herausforderndes Verhalten verwendet. In dieser Leitlinie wird der Begriff der psychischen und Verhaltenssymptome in Analogie zum angloamerikanischen Begriff "Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia" (BPSD) verwendet. Dieser Begriff umfasst Symptome des veränderten psychischen Erlebens, wie z.B. Depression oder Angst, und Verhaltenssymptome, wie z.B. Aggressivität. Das Auftreten solcher Symptome variiert in Häufigkeit, Dauer und Intensität über die verschiedenen Krankheitsstadien bei einzelnen Erkrankten¹⁹².

Psychische und Verhaltenssymptome sind in ihrer Ursache multifaktoriell. Grundlage des Auftretens ist die durch die Demenzerkrankung veränderte Gehirnstruktur und -funktion¹⁹³. Durch Funktionsveränderungen spezifischer Gehirnareale und durch Veränderung von Neurotransmittersystemen kommt es zu einer erhöhten Vulnerabilität, unter bestimmten Umgebungsbedingungen mit verändertem psychischen Erleben oder Verhalten zu reagieren. Beispiele für auslösende Umweltbedingungen können ungünstige Kommunikation, Umgebungsänderungen, aber auch neu aufgetretene körperliche Symptome (z.B. Schmerzen) sein. Psychische und Verhaltenssymptome führen in unterschiedlichem Ausmaß zu Leidensdruck und Beeinträchtigung des Erkrankten, stellen häufig für Angehörige und Pflegende eine große Belastung dar und können auch deren psychische und körperliche Gesundheit negativ beeinflussen¹⁹⁴. Verhaltenssymptome und die Befähigung der Angehörigen im Umgang mit diesen Symptomen sind ein wesentlicher Prädiktor für die Aufnahme des Erkrankten in einer Pflegeeinrichtung¹⁹⁵.

Entsprechend der wesentlichen Rolle, die Umwelteinflüsse und subjektives Erleben des Betroffenen bei der Entstehung und Aufrechterhaltung von psychischen und Verhaltenssymptomen spielen, ist die Identifizierung von Auslösern der erste Schritt der Behandlung. Können körperliche Symptome (z.B. Schmerzen) und Umweltbedingungen (z.B. Kommunikationsverhalten, Umgebung) als ursächlich identifiziert und geändert werden, können psychische und Verhaltenssymptome abklingen. Auf die psychosozialen Interventionen, die zur Besserung dieser Symptome beitragen können, wird in dem entsprechenden Kapitel eingegangen (s. **Abschnitt 3.5.1**).

Soweit es die klinische Situation erlaubt, sollten alle verfügbaren und einsetzbaren psychosozialen Interventionen ausgeschöpft werden, bevor eine pharmakologische Intervention in Erwägung gezogen wird (s. **Abbildung 6**, S. 83).

Psychische und Verhaltenssymptome werden in den pharmakologischen Studien zu Antidementiva meistens als sekundäre Endpunkte erfasst. Das Instrument, welches heute die größte Verbreitung zur Messung dieser Symptome in klinischen Studien bei Demenz erreicht hat, ist das "Neuropsychiatric Inventory" (NPI). Hierbei handelt es sich um ein Instrument mit zwölf Domänen von psychischen und Verhaltenssymptomen. In den meisten Fällen wird in klinischen Studien eine Veränderung des Gesamtpunktwertes angegeben. In einigen Studien finden sich Angaben zu Effekten auf Einzelsymptome.

Darüber hinaus gibt es klinische Studien zu einzelnen Symptomen bei Demenzerkrankten als primärem Endpunkt. In diesen Studien werden üblicherweise Skalen zu einer detaillierten Erfassung des einzelnen Symptomkomplexes verwendet.

51 Vor dem Einsatz von Psychopharmaka bei Verhaltenssymptomen soll ein psychopathologischer Befund erhoben werden. Die medizinischen, personen- und umgebungsbezogenen Bedingungsfaktoren müssen identifiziert und soweit möglich behandelt bzw. modifiziert werden. Darüber hinaus besteht eine Indikation für eine pharmakologische Intervention, wenn psychosoziale Interventionen nicht effektiv, nicht ausreichend oder nicht verfügbar sind. Bei Eigen- oder Fremdgefährdung, die nicht anders abwendbar ist, kann eine unmittelbare pharmakologische Intervention erforderlich sein.

Für Patienten mit Parkinson-Demenz, Lewy-Körperchen-Demenz und verwandten Erkrankungen sind klassische und viele atypische Neuroleptika kontraindiziert, da sie Parkinson-Symptome verstärken und Somnolenzattacken auslösen können. Einsetzbare Neuroleptika bei diesen Erkrankungen sind Clozapin und mit geringerer Evidenz Quetiapin.

Good clinical practice, Expertenkonsens

3.2.1 Wirksamkeit von Antidementiva auf globale psychische und Verhaltenssymptome ohne Differenzierung in Einzelsymptome

In zahlreichen Untersuchungen zur Wirksamkeit von Acetylcholinesterase-Hemmern wurden Verhaltenssymptome als sekundäre Zielgröße untersucht. Cochrane-Reviews kommen, basierend auf einer Meta-Analyse dieser sekundären Endpunkte aus RCTs, zu dem Schluss, dass Donepezil (15 Studien)¹⁹⁶ und Galantamin (10 Studien)¹⁹⁷ eine schwache Wirksamkeit auf psychische und Verhaltenssymptome bei Demenzkranken mit leichter bis mittelschwerer Alzheimer-Demenz haben.

In den Meta-Analysen des IQWiG-Berichts wird eine Wirksamkeit nur für Galantamin (drei Studien; geschätzte Effektstärke $d=0,14$), nicht aber für Donepezil (3 Studien; geschätzte Effektstärke $d=0,07$)³⁸ berichtet.

Zu Rivastigmin liegen nur Ergebnisse aus offenen Studien, nicht jedoch aus plazebo-kontrollierten RCTs zu Effekten auf psychische und Verhaltenssymptome (global) bei Alzheimer-Demenz vor.

In einem plazebo-kontrollierten RCT zu Rivastigmin bei Parkinson-Demenz ($n=541$)¹⁸⁷ und einem plazebo-kontrollierten RCT zu Rivastigmin bei Lewy-Körperchen-Demenz ($n=120$)¹⁸⁹ zeigten sich in der Einzelitemanalyse des NPI zu den sekundären bzw. primären Endpunkten Wirksamkeit auf psychotische und andere Verhaltenssymptome. In einem kleinen RCT bei Patienten mit Parkinson-Demenz ($n=22$) zeigte sich kein Effekt von Donepezil auf psychotische Symptome¹⁹⁸.

Eine Meta-Analyse des Cochrane-Instituts zu Memantin über drei Studien zeigte einen schwachen Effekt auf psychische und Verhaltenssymptome bei Erkrankten mit moderater bis schwerer Demenz, nicht aber bei Erkrankten mit leichter Demenz¹³¹.

In der Meta-Analyse des IQWiG zu Memantin zeigte sich kein signifikanter Effekt von Memantin auf psychische und Verhaltenssymptome bei Demenzkranken mit moderater bis mittelschwerer Alzheimer-Demenz¹³³.

Statement: Global werden Verhaltenssymptome durch die Gabe von Donepezil und Galantamin bei leichter bis mittelschwerer Alzheimer-Demenz und von Memantin bei moderater bis schwerer Alzheimer-Demenz leicht positiv beeinflusst. Zu Rivastigmin liegen keine ausreichenden Daten vor. Zur pharmakologischen Behandlung psychotischer Symptome bei Lewy-Körperchen-Demenz und Demenz bei M. Parkinson gibt es für Rivastigmin Hinweise für Wirksamkeit.

3.2.2 Generelle Prinzipien der Behandlung von Demenzkranken mit psychotroper Medikation außer Antidementiva

Die Behandlung von psychischen und Verhaltenssymptomen erfordert bei unzureichender Wirkung verfügbarer psychosozialer Interventionen und Therapie mit Antidementiva gelegentlich die Anwendung psychotroper Medikamente (Antipsychotika, Antidepressiva, Antikonvulsiva, Tranquilizer). Bei der Behandlung von Demenzerkrankten mit psychotropen Substanzen sind prinzipielle Punkte zu beachten:

1. Aufgrund des Mangels an Acetylcholin bei Demenzerkrankten, der delirogenen Potenz und der potenziell negativen Effekte auf die Kognition ist die Anwendung psychotroper Medikation mit anticholinergem Wirkung zu vermeiden³². Übersichten über das anticholinerge Potenzial einzelner Substanzen und Substanzgruppen finden sich u.a bei Chew¹⁹⁹.
2. Medikamente mit sedierender Wirkung sind möglichst zu vermeiden, da die Sedierung die kognitive Leistung negativ beeinflussen und die Sturzgefahr der Erkrankten erhöhen kann.
3. Allgemeine Verfahrensweisen zur Medikamentenauswahl und Dosierung, die bei der Anwendung psychotroper Medikation bei älteren Menschen zu beachten sind, gelten bei Demenzkranken in besonderem Maße.
4. Pharmakologische Interaktionen von Medikamenten sind zu beachten.

3.2.3 Generelle Aspekte der Antipsychotika-Behandlung von Demenzerkrankten

Der Einsatz von Antipsychotika bei Demenzerkrankten ist mit einem erhöhten Mortalitätsrisiko assoziiert. Schneider et al.²⁰⁰ beschrieben eine signifikante Erhöhung des Mortalitätsrisikos um den Faktor 1,54 in einer Meta-Analyse über 15 RCTs zu atypischen Antipsychotika (Aripiprazol, Olanzapin, Quetiapin, Risperidon) bei 3.353 Demenzkranken mit Alzheimer-Demenz.

Eine große retrospektive Registerstudie mit 29.259 Personen, die ausgewählt wurden bezüglich der Einnahme von atypischen bzw. typischen Antipsychotika und die mit dazu "gematchten" Personen, die keine Antipsychotika einnahmen, verglichen wurden, zeigte ein leicht erhöhtes signifikantes Mortalitätsrisiko sowohl bei Erkrankten, die zu Hause leben (adjustierte Hazard Ratio: 1,31) wie bei Bewohnern von Altenpflegeeinrichtungen (adjustierte Hazard Ratio: 1,55). Gegenüber Atypika (Olanzapin, Quetiapin, Risperidon,) zeigten Typika (Chlorpromazin, Flupenthixol, Fluphenazin, Haloperidol, Loxapin, Pericyazin, Perphenazin, Pimozid, Thioridazin, Trifluoperazin) ein nochmals erhöhtes Mortalitätsrisiko (zu Hause Lebende: adjustierte Hazard Ratio: 1,55, Altenpflegeeinrichtungen: adjustierte Hazard Ratio: 1,26)²⁰¹. Das höhere Mortalitätsrisiko durch typische Antipsychotika wurde u.a. auch in einer unabhängigen großen retrospektiven Kohortenstudie bei 22.890 Demenzkranken gezeigt (relatives Mortalitätsrisiko innerhalb der ersten 180 Tage nach Behandlungsbeginn: 1,37)²⁰². Die methodischen Limitationen retrospektiver Registerstudien sind hier zu beachten.

In einem multizentrischen prospektiven plazebo-kontrollierten doppelblinden RCT zum Absetzen von Antipsychotika bei Bewohnern von Altenpflegeeinrichtungen mit mittelschwerer bis schwerer Alzheimer-Demenz wurde eine signifikant reduzierte Langzeitüberlebensrate für die mit Antipsychotika weiter behandelten Demenzkranken wie folgt gezeigt: 24-Monats-Überlebensrate 46% (Verum) vs. 71% (Plazebo); 36-Monats-Überlebensrate 30% (Verum) vs. 59% (Plazebo)²⁰³.

Darüber hinaus ist ein erhöhtes Risiko durch Antipsychotika bezüglich des Auftretens zerebrovaskulärer Ereignisse bei Demenzerkrankten beschrieben worden. Die ersten Berichte aus zusammengefassten Analysen von RCTs betrafen Risperidon und Olanzapin.

In vier plazebo-kontrollierten RCTs bei Alzheimer-Demenz oder vaskulärer Demenz (n=1.266) zeigte sich während der Studienzeiträume von ein bis drei Monaten verdoppeltes Risiko, ein zerebrovaskuläres Ereignis unter der Einnahme von Risperidon zu erleiden (4% vs. 2% Ereignisse)²⁰⁴.

In fünf Studien mit Olanzapin (1-15 mg) vs. Plazebo bei insgesamt 1.673 Demenzkranken zeigte sich eine nichtsignifikante Erhöhung des relativen Risikos für zerebrovaskuläre Ereignisse von 3,7. Die Behandlungszeiträume umfassten sechs bis zehn Wochen²⁰⁵. In einer weiteren retrospektiven Analyse von Beobachtungsstudien war das Risiko für zerebrovaskuläre Ereignisse bei Demenzkranken für Quetiapin nicht signifikant von Risperidon und Olanzapin verschieden²⁰⁶.

In einer Registerstudie mit einem sogenannten "Self-controlled"-Design, bei dem ein Individuum im longitudinalen Verlauf als seine eigene Kontrollperson gewertet wird, zeigte sich bei 6.790 älteren Personen in England eine Risikoerhöhung für einen Schlaganfall bei Demenzkranken (n=1.423) von 3,5 durch die Einnahme von Antipsychotika. In dieser Studie war das Risiko für einen Schlaganfall bei Personen, die atypische Antipsychotika einnahmen, numerisch höher als für Personen, die typische Antipsychotika einnahmen. Es zeigte sich ferner ein Zusammenhang des Risikos mit der Zeit seit Einnahme des Antipsychotikums. Je länger die Einnahme des Antipsychotikums zurücklag, desto mehr nahm die Risikoerhöhung ab und war nach 70 Tagen für Atypika und nach 141 Tagen für Typika nicht mehr signifikant²⁰⁷.

Über diese Risiken hinaus sind die potenziellen, z.B. extrapyramidalen, kardialen oder orthostatischen Nebenwirkungen dieser Medikamente sowie die Gefahr von Stürzen zu beachten, welche alle bei Personen mit Demenz im besonderen Maße auftreten können. Es gelten die entsprechenden allgemeinen Vorsichtsmassnahmen für die jeweils einzelne Substanz.

In einem bereits oben erwähnten multizentrischen RCT wurden 128 Demenzkranken mit Alzheimer-Demenz, die ein Antipsychotikum erhielten, für ein Jahr doppelblind entweder mit diesem Medikament oder mit einem Plazebo weiterbehandelt. Es zeigte sich keine signifikante Zunahme von psychischen und Verhaltenssymptomen in der Plazebogruppe im Vergleich zur antipsychotisch weiterbehandelten Gruppe²⁰⁸. Dies unterstreicht, vor dem Hintergrund des erhöhten Mortalitätsrisikos und des erhöhten Risikos für zerebrovaskuläre Ereignisse durch Antipsychotika, die Notwendigkeit, eine initiierte Antipsychotikatherapie engmaschig zu kontrollieren und, falls möglich, zu beenden.

52 Die Gabe von Antipsychotika bei Patienten mit Demenz ist mit einem erhöhten Risiko für Mortalität und für zerebrovaskuläre Ereignisse assoziiert. Patienten und rechtliche Vertreter müssen über dieses Risiko aufgeklärt werden. Die Behandlung soll mit der geringst möglichen Dosis und über einen möglichst kurzen Zeitraum erfolgen. Der Behandlungsverlauf muss engmaschig kontrolliert werden.

Empfehlungsgrad A, Evidenzebene Ia und III

3.2.3.1 Antipsychotikabehandlung bei Patienten mit Parkinson-Demenz und Lewy-Körperchen-Demenz

Eine Sonderstellung bei der Behandlung mit Antipsychotika nehmen Patienten mit Parkinson-Demenz, Lewy-Körperchen-Demenz und verwandten Erkrankungen ein (s. Eingangsbewertung). Bei dieser Patientengruppe besteht ein besonderes Risiko für Nebenwirkungen von Antipsychotika, insbesondere i.S. ausgeprägter Verschlechterung der Beweglichkeit und der Vigilanz¹⁹⁸. Antipsychotika, inklusive der meisten atypischen Antipsychotika, sind daher bei dieser Patientengruppe kontraindiziert.

In einer Übersicht über drei plazebo-kontrollierte RCTs zur Behandlung psychotischer Symptome bei Morbus Parkinson zeigte sich Clozapin (bis zur mittleren Dosis von 36 mg) gegenüber Plazebo in Bezug auf antipsychotische Wirksamkeit überlegen¹⁹⁸. Es traten aber signifikant häufiger eine Verschlechterung der Parkinson-Symptomatik und Somnolenz in zwei RCTs auf^{209, 210}. Quetiapin (bis zur mittleren Dosis von 170 mg) zeigte in zwei RCTs im Vergleich zu Plazebo keine antipsychotische Wirksamkeit und keine Verschlechterung der Parkinson-Symptomatik^{211, 212}. Olanzapin (bis zur mittleren

Dosis von 5 mg) zeigte in drei RCTs keinen antipsychotischen Effekt, aber eine Zunahme der Parkinson-Symptomatik^{213,214}.

In einer Vergleichsstudie mit Clozapin (mittlere Dosis: 26 mg) und Quetiapin (mittlere Dosis: 91 mg) bei 40 Patienten zeigten beide Gruppen eine Verbesserung der psychotischen Symptome ohne Verschlechterung der Parkinson-Symptomatik²¹⁵.

s. Empfehlung 51:

Für Patienten mit Parkinson-Demenz, Lewy-Körper-Demenz und verwandten Erkrankungen sind klassische und viele atypische Neuroleptika kontraindiziert, da sie Parkinson-Symptome verstärken und Somnolenzattacken auslösen können. Einsetzbare Neuroleptika bei diesen Erkrankungen sind Clozapin und mit geringerer Evidenz Quetiapin.

Good clinical practice, Expertenkonsens

3.2.4 Generelle Aspekte zum Einsatz von Benzodiazepinen bei Demenzerkrankten

Benzodiazepine werden häufig bei älteren Menschen verordnet. Die Anwendung bei Menschen mit Demenz ist problematisch wegen der negativen Effekte auf die Kognition, der Erhöhung der Sturzgefahr, möglicher paradoxer Reaktionen und des Abhängigkeitspotenzials, welches bei plötzlichem Absetzen mit der Gefahr eines Delirs verbunden ist. In Ausnahmefällen kommen Einzeldosen kurzwirksamer Präparate in Betracht. Präparate mit langer Halbwertszeit sollen vermieden werden.

53 Benzodiazepine sollen bei Patienten mit Demenz nur bei speziellen Indikationen kurzfristig eingesetzt werden.

Empfehlungsgad C, Leitlinienadaptation SIGN 2006

3.2.5 Generelle Aspekte zum Einsatz von Antidepressiva und Antikonvulsiva bei Demenzerkrankten

Bezüglich der Anwendung von Antidepressiva und Antikonvulsiva existieren keine Hinweise für spezifische Nebenwirkungen bei Demenzkranken. Auf anticholinerge Nebenwirkungen und Sedierungspotenzial ist bei der Auswahl von Präparaten zu achten. Sedierende Medikamente erhöhen die Sturzgefahr und können die kognitive Leistung bei Patienten mit Demenz verschlechtern. Bei allen Substanzen wird generell zunächst eine niedrigere Dosierung gewählt als bei jüngeren Patienten.

3.2.6 Pharmarmakologische Behandlung des Delirs

Delirien stellen eine häufige, aber in vielen Fällen nicht erkannte Komplikation im Verlauf einer Demenz dar. Sie können hyperaktiv, hypoaktiv und in Mischformen auftreten. Da die Manifestation eines Delirs bei Demenzkranken mit einer ungünstigen Prognose assoziiert ist, z.B. in Bezug auf eine anhaltende Verschlechterung der kognitiven Leistungsfähigkeit, sollten die vorhandenen Möglichkeiten einer Prävention bzw. Frühintervention eines Delirs ausgeschöpft werden²¹⁶. Massnahmen zur Prävention umfassen u.a. Vermeidung delirogener Medikamente, Sicherstellung ausreichender Flüssigkeitsaufnahme und Früherkennung von komorbiden Erkrankungen (z.B. Infektionen). Bei bestehendem Delir ist eine Behandlung des Auslösers erforderlich. Darüber hinaus ist ggf. eine symptomatische Behandlung des Delirs notwendig.

3.2.6.1 Antipsychotika

In einem Review über RCTs, klinischen Studien, Reviews und Meta-Analysen zur Behandlung des Delirs bei Menschen über 65 Jahren, unabhängig von dem Bestehen einer Demenz, wird Evidenz für Wirksamkeit von Risperidon (0,5-4 mg), Olanzapin (2,5-11,6 mg) und in einer geringen Anzahl von Studien auch für Quetiapin (Dosis nicht angegeben) berichtet. Die Wirkung der genannten Substanzen war gleich der Wirkung von Haloperidol. Es zeigten sich aber weniger extrapyramidale Nebenwirkungen²¹⁷.

Es gibt auch Hinweise, dass bei Patienten mit Delir, unabhängig vom Bestehen einer Demenz, eine niedrige Dosis von Haloperidol (<3 mg) nicht mit einer erhöhten Nebenwirkungsrate im Vergleich zu atypischen Antipsychotika assoziiert ist²¹⁸.

Generell ist die Studienqualität bei Untersuchungen zum Delir gering und es liegen keine RCTs zur speziellen Behandlung von Delir bei Demenz vor.

54 Nach diagnostischer Abklärung kann ein Delir bei Demenz mit Antipsychotika behandelt werden. Antipsychotika mit anticholinerger Nebenwirkung sollen vermieden werden.

Empfehlungsgrad C, Expertenkonsens

3.3 PHARMAKOLOGISCHE BEHANDLUNG EINZELNER PSYCHISCHER UND VERHALTENSsymptome UND -SYMPTOMKOMPLEXE

In einer europäischen Untersuchung bei 2.808 ambulant betreuter Demenzkranker mit Alzheimer-Demenz aller Schweregrade (Mittelwerte MMST: 17,6; SD: 6,1) wurden mittels des Neuropsychiatric Inventory (NPI) die Häufigkeit und das gemeinsame Auftreten von psychischen und Verhaltenssymptomen untersucht. Es wurden vier Symptomcluster identifiziert. Die Cluster werden wie folgt bezeichnet: affektive Symptome (Depression, Angst), Hyperaktivität (Agitation, Euphorie, Enthemmung, Irritierbarkeit, auffälliges motorisches Verhalten), psychotische Symptome (Wahn, Halluzination, nächtliche Unruhe) und Apathie (Apathie, Essstörungen)⁶⁷.

Im Folgenden orientiert sich die Darstellung der medikamentösen Behandlungsempfehlungen von psychischen und Verhaltenssymptomen im Wesentlichen an diesen Symptomclustern. Es werden Empfehlungen, unterteilt nach Wirkstoffgruppen und einzelnen Substanzen, gegeben.

3.3.1 Affektive Symptome

3.3.1.1 Depression

Die depressive Episode im Rahmen der Demenz ist durch gedrückte Stimmung und weitere Symptome nach ICD-10 definiert. Antriebsstörungen können auch ohne gedrückte Stimmung bei Demenzkranken auftreten und werden dann eigenständig mit dem Begriff der Apathie bezeichnet⁶⁷.

3.3.1.1.1 Antidementiva

In einer Übersichtsarbeit über RCTs zu Antidementiva wird aus sekundären Endpunktanalysen des NPI-Einzelitems Depression eine Wirksamkeit von Donepezil auf depressive Symptome im Vergleich zu Placebo bei mittelschwer bis schwer Erkrankten in zwei Studien berichtet²¹⁹. Darüber hinaus liegen keine Hinweise auf Wirksamkeit von Antidementiva auf depressive Symptome bei Demenzkranken aus RCTs vor.

3.3.1.1.2 Antidepressiva

Es existieren wenige plazebo-kontrollierte RCTs mit verschiedenen Antidepressiva zur Behandlung von Depression bei Demenzkranken. In einer Meta-Analyse über fünf RCTs zeigt sich eine Wirksamkeit von

Antidepressiva gegenüber Placebo sowohl bezogen auf Response als auch auf Remission (Verum: n=82, Placebo: n=83). Es wird eine "Number Needed to Treat" (NNT) in Bezug auf Response und Remission der Depression von jeweils 5 angegeben²²⁰. Dies entspricht ungefähr der NNT in Antidepressivastudien bei Betroffenen ohne Demenz. Die eingeschlossenen Studien prüften folgende Medikamente: Imipramin 83 mg/maximal täglich, Clomipramin 100 mg/maximal täglich, Sertralin 100 mg/maximal täglich; Sertralin 150 mg/ maximal täglich und Fluoxetin 40 mg/ maximal täglich. Der Schweregrad der Erkrankung in den Studien umfasste die leichte bis schwere Demenz. Die maximale Anzahl in einer einzigen Studie waren 44 Demenzkranke.

Es zeigte sich kein erhöhtes Auftreten von Nebenwirkungen oder erhöhte Drop-out-Zahlen in den Verumgruppen. Aufgrund der kleinen Fallzahlen lässt sich aber keine Aussage zum Risiko der Antidepressivabehandlung ableiten. Ebenso lässt sich aus der Meta-Analyse keine Überlegenheit einer einzelnen Substanz oder Substanzgruppe ableiten. In den zwei Studien mit trizyklischen Antidepressiva wurde eine Verschlechterung der Kognition gezeigt. Bei keiner Studie kam es zu einer Besserung der Kognition²²⁰.

Aus einem RCT mit 511 Demenzkranken mit Depression nach DSM-III-Kriterien zeigte sich eine Überlegenheit von 400 mg Moclobemide im Vergleich zu Placebo bei guter Verträglichkeit. Nach 42 Tagen Behandlung zeigten 59% der Demenzkranken unter Placebo einer Besserung und 71% unter Verum²²¹.

In einem placebo-kontrollierten RCT bei 149 älteren Studienteilnehmer mit und ohne Demenz zeigte sich eine Überlegenheit von Citalopram²²². In einem RCT ohne Placebokontrolle fand sich kein Unterschied in der Wirksamkeit zwischen Citalopram (20-40 mg) und Mianserin (30-60 mg) bei 336 älteren Probanden mit und ohne Demenz²²³.

In einer Vergleichsuntersuchung von Imipramin (50-100 mg) und Paroxetin (20-40 mg) bei 198 Demenzkranken mit Depression zeigte sich gleiche Wirksamkeit bei einem nichtsignifikanten Trend zu häufigeren anticholinergen und schweren, nichttödlichen Ereignissen in der Imipramin-Gruppe²²⁴.

In einer Vergleichsuntersuchung von Fluoxetin (10 mg) und Amitriptylin (25 mg) bei 37 Demenzkranken mit Depression zeigte sich eine gleiche Wirksamkeit beider Substanzen in Bezug auf die Symptomatik der Depression bei einer höheren Drop-out-Rate in der Amitriptylin-Gruppe²²⁵.

In einem placebo-kontrollierten RCT mit 31 Demenzkranken mit Depression mit Venlafaxin zeigte sich keine Wirksamkeit²²⁶. Aufgrund der Größe der Studie kann hieraus aber keine ausreichende Evidenz für fehlende Wirksamkeit von Venlafaxin abgeleitet werden.

RCTs zu Mirtazapin, Bupropion, S-Citalopram, Reboxetin oder Duloxetin zur Behandlung der Depression bei Demenzkranken liegen nicht vor.

55 Medikamentöse antidepressive Therapie bei Patienten mit Demenz und Depression ist wirksam und wird empfohlen. Bei der Ersteinstellung und Umstellung sollen trizyklische Antidepressiva aufgrund des Nebenwirkungsprofils nicht eingesetzt werden.

Empfehlungsgrad B, Evidenzebene Ib

3.3.1.2 Angst

Angstsymptome, wie innere Anspannung, Befürchtungen und Nervosität, können bei Demenzkranken auftreten. Sie sind häufig, aber nicht immer, vergesellschaftet mit Symptomen einer Depression. Es existieren keine RCTs, die Angstsymptome als primären Endpunkt bei Demenzkranken untersucht haben.

Post-hoc-Analysen von Einzelitems des sekundären Endpunktes NPI aus RCTs zu Antidementiva haben signifikante Effekte auf Angstsymptome durch Galantamin bei Demenzkranken mit leichter bis mittel-

schwerer²²⁷ und durch Donepezil bei mittelschwerer bis schwerer Demenz gezeigt²²⁸. Da es sich hierbei aber um sekundäre Analysen von Einzelitems handelt, ist die Evidenz nicht ausreichend, um hieraus eine Therapieempfehlung abzuleiten.

Bei Nicht-Demenzkranken werden Antidepressiva zur Behandlung von Angststörungen eingesetzt und sind auch für diese Indikation zugelassen. Daraus abgeleitet ist eine Behandlung von Angstsymptomen bei Demenzkranken im Einzelfall vertretbar und möglicherweise wirksam. RCTs mit Antidepressiva zur Behandlung von Angstsymptomen bei Demenz liegen allerdings nicht vor.

Benzodiazepine und Antipsychotika zur Behandlung von Angstsymptomen sollten vermieden werden. Der Einsatz ist nur bei sehr ausgeprägter und quälender Angstsymptomatik, die durch andere Behandlungen nicht beherrschbar ist, im Einzelfall gerechtfertigt.

Statement: Es existiert für die Therapie der Angst und Angststörung bei Patienten mit Demenz keine evidenzbasierte medikamentöse Behandlung.

3.3.2 Hyperaktivität

Der Symptomcluster Hyperaktivität besteht aus den Symptomen agitiertes Verhalten/Aggressivität, Euphorie, Enthemmung und psychomotorische Unruhe. Die Clusterbildung bezieht sich auf ein statistisch gehäuftes gemeinsames Auftreten dieser Symptome entsprechend der NPI-Skala⁶⁷. Dies bedeutet nicht, dass bei Einzelnen die Symptome immer gemeinsam auftreten. Im Folgenden werden die Symptome separat dargestellt.

3.3.2.1 Agitiertes Verhalten/Aggressivität

Unter dem Begriff des agitierten Verhaltens wird Unruhe mit erhöhter Anspannung und gesteigerte Psychomotorik verstanden. Häufig tritt verstärkte Reizbarkeit mit zum Teil konfrontativen Verhaltensweisen verbaler und körperlicher Art gegenüber anderen auf. In klinischen Studien wird agitiertes Verhalten häufig gemeinsam mit dieser Art von aggressivem Verhalten untersucht, u.a. auch, weil die Messinstrumente (NPI, "Cohen Mansfield Agitation Scale") aggressives Verhalten unter agitiertes Verhalten subsumieren. Daher werden beide Symptomkomplexe im Folgenden zusammen dargestellt.

Agitiertes Verhalten und Aggressivität stellen eine sehr hohe Belastung für Pflegende dar. Meist resultieren diese Verhaltensweisen aus dem Eindruck, sich nicht verständlich machen zu können, aus Angst oder dem Gefühl, beeinträchtigt zu werden. Oft helfen bereits Verständnis, eine Änderung von Kommunikationsformen und eine Modifikation der Lebens- und Wohnsituation. Für die erfolgreiche Änderung aufrechterhaltender Umstände ist eine genaue Exploration der jeweiligen Bedingungsfaktoren notwendig. Eine pharmakologische Behandlung sollte erst in Erwägung gezogen werden, wenn alle Modifikationen der Umwelt und der Kommunikation, die möglich sind, durchgeführt und alle verfügbaren psychosozialen Interventionen eingesetzt wurden. Aufgrund der hohen Belastung des Betroffenen und der Pflegenden liegt eine im Vergleich zu anderen Verhaltenssymptomen umfangreichere Literatur zu pharmakologischen Interventionen vor.

3.3.2.1.1 Antidementiva

In dem einzigen plazebo-kontrollierten RCT bei 272 Demenzkranken mit mittelschwerer bis schwerer Demenz mit einem Antidementivum (Donepezil) zu agitiertem Verhalten als primären Endpunkt, die auf eine verhaltensmodifizierende Therapie nicht ansprachen, zeigte sich keine Wirksamkeit²²⁹. Ein ähnlicher Befund zeigte sich aus einer Analyse über drei RCTs für Demenzkranke mit leichter bis mittelschwerer Demenz für Galantamin²²⁷.

In einer retrospektiven Subgruppenanalyse des NPI-Einzelitems "Agitation" als sekundärer Endpunkt dreier plazebo-kontrollierter RCTs zu Memantin bei mittelschwer bis schwer erkrankten Betroffenen

zeigte sich ein positiver Effekt für Memantin (Responder: 55,3% Verum vs. 43,1% Plazebo zu Woche 12; 61,0% Verum vs. 45,0% Plazebo zu Woche 24/28)²³⁰ (s. auch **Abschnitt 3.1.1.2**).

3.3.2.1.2 Antipsychotika

Es liegen plazebo-kontrollierte RCTs zur Behandlung von agitiertem Verhalten und Aggression bei Demenzkranken mit Antipsychotika vor. Häufig haben die betroffenen Demenzkranken auch psychotische Symptome (Wahn/Halluzinationen) und die Substanzen wurden für beide Symptomkomplexe gleichzeitig geprüft, so dass eine exakte Auftrennung der Studien nach diesen Symptomkomplexen nicht immer möglich ist.

Die Teilnehmer an den Studien befanden sich überwiegend im mittleren bis schweren Krankheitsstadium. Die Studien sind zum Teil bei Demenzkranken im häuslichen Umfeld, aber auch bei Pflegeheimbewohnern durchgeführt worden. Das Alter der Demenzkranken lag bei den meisten Studien mit über 80 Jahren höher als das Alter der Demenzkranken in den meisten Antidementivastudien. Frauen waren mit bis zu 80% in den Studien deutlich häufiger als Männer vertreten. Das Protokoll erlaubte bei einigen Studien neben dem Einschluss von Demenzkranken mit Alzheimer-Demenz auch den Einschluss von Demenzkranken mit gemischter oder vaskulärer Demenz. Die Dauer der Studie betrug im Regelfall 6-12 Wochen (s. auch **Abschnitt 3.3.3.1**).

3.3.2.1.2.1 Haloperidol

Die Dosierung in klinischen Prüfungen zu Haloperidol bei Demenzkranken lag im Regelfall zwischen 0,5 und 2 mg. Ein Cochrane-Review zu Haloperidol zur Behandlung von agitiertem Verhalten bei Demenzkranken über fünf Studien fand keinen Hinweis für die Wirksamkeit von Haloperidol gegenüber Plazebo. Es fanden sich allerdings Hinweise für eine Abnahme von aggressivem Verhalten in drei RCTs ($d=0,31$). Unter der Behandlung mit Haloperidol zeigte sich ein erhöhtes Auftreten von extrapyramidalen Nebenwirkungen²³¹.

Im einem RCT zu Risperidon (0,5-2 mg) und Haloperidol (0,5-2 mg) bei 58 Demenzkranken mit agitiertem Verhalten zeigte Haloperidol gleiche Wirksamkeit bei vermehrten extrapyramidalen Nebenwirkungen²³². In einem weiteren RCT bei 120 Demenzkranken war Haloperidol (0,5-1,5 mg) Risperidon (0,5-1,5 mg) in der Wirksamkeit auf Agitation und aggressives Verhalten unterlegen und zeigte mehr Nebenwirkungen²³³. In einem RCT bei 58 Demenzkranken zeigte sich in Bezug auf Wirksamkeit und Nebenwirkungen kein Unterschied zwischen Olanzapin (mittlere Dosis: 4,71 mg) und Haloperidol (mittlere Dosis: 1,75 mg)²³⁴.

Bei allen Vergleichsstudien ohne Plazebo kann eine medikamentenbezogene Wirksamkeit nicht beurteilt, sondern lediglich ein Wirksamkeitsunterschied zwischen Substanzen getestet werden.

56 Haloperidol wird aufgrund fehlender Evidenz für Wirksamkeit nicht zur Behandlung von Agitation empfohlen. Es gibt Hinweise auf Wirksamkeit von Haloperidol auf aggressives Verhalten mit geringer Effektstärke. Unter Beachtung der Risiken (extrapyramidale Nebenwirkungen, zerebrovaskuläre Ereignisse, erhöhte Mortalität) kann der Einsatz bei diesem Zielsymptom erwogen werden.

Empfehlungsgrad A, Evidenzebene Ia

3.3.2.1.2.2 Atypische Antipsychotika

Ein Cochrane-Review über 15 RCTs (neun in der meta-analytischen Auswertung) berichtet eine Überlegenheit von Risperidon gegenüber Plazebo in der Behandlung von Aggressivität und Agitation²³⁵. Es zeigte sich zusätzlich ein erhöhtes Auftreten zerebrovaskulärer Ereignisse, extrapyramidaler Symptome

und weiterer Nebenwirkungen und höhere Drop-out-Raten in den Verumgruppen im Vergleich zu den plazebo-behandelten Demenzkranken sowie eine erhöhte Mortalität²³⁵.

Nach Aussage des genannten Reviews standen für weitere Antipsychotika keine ausreichenden Daten zur Verfügung, um eine Beurteilung vornehmen zu können.

In einer weiteren Meta-Analyse über 16 Studien (fünf mit Risperidon, fünf mit Olanzapin, drei mit Quetiapin, drei mit Aripiprazol) mit zum Teil überlappenden Studien der o.g. Meta-Analyse zeigte sich eine Wirksamkeit von Risperidon (0,5-2 mg) und Aripiprazol (2,5-15 mg) auf Agitation. Olanzapin (1-10 mg) und Quetiapin (25-600 mg) zeigten keine Wirksamkeit auf Agitation. Bei der Behandlung mit Antipsychotika zeigten sich vermehrt Somnolenz, Harnwegsinfektionen, Inkontinenz und zerebrovaskuläre Ereignisse. Unter Risperidon und Olanzapin traten zusätzlich extrapyramidale Symptome und Verschlechterung des Gehens auf. Die kognitive Leistung verschlechterte sich unter der Behandlung mit allen Antipsychotika²⁰⁰.

Zu Ziprazidon, Zotepin und Amisulprid liegen keine RCTs vor.

In einer Effectiveness-Studie sollten neben der Wirksamkeit auch andere Einflussfaktoren, wie z.B. Medikamenteneinnahme, unter realen Versorgungsbedingungen untersucht werden. 421 ambulante, an Alzheimer-Demenz Erkrankte wurden in die vierarmige Studie mit freier Dosiswahl (Risperidon mittlere Dosis 1,0 mg; Olanzapin mittlere Dosis 5,5 mg; Quetiapin mittlere Dosis 56,5 mg; Plazebo) eingeschlossen. Es zeigte sich kein Unterschied zwischen den Armen in der Länge der Einnahme. Hinsichtlich des Absetzens aufgrund mangelnder Wirksamkeit zeigte sich eine Überlegenheit von Olanzapin (22,1 Wochen) und Risperidon (26,7 Wochen) gegenüber Quetiapin (9,1 Wochen) und Plazebo (9,0 Wochen). Hinsichtlich Absetzens wegen Nebenwirkungen zeigte sich eine Überlegenheit von Plazebo (5%) gegenüber Olanzapin (24%), Risperidon (18%) und Quetiapin (16%)²³⁶. Bezüglich der Wirksamkeit waren die medikamentösen Therapien teilweise einer Plazebobehandlung überlegen, u.a. in Hinsicht auf den NPI-Gesamtwert [Olanzapin (n=99) d=0,15; Risperidon (n=84) d=0,42]. Olanzapin zeigte auch Wirksamkeit auf Agitation (d= 0,27) und Aggression (d=0,24) und Risperidon auf Aggression (d=0,33). Die Verumgruppen waren zum Teil mit einer signifikanten Verschlechterung des allgemeinen Funktionsniveaus (Risperidon d=0,5) und mit einer Zunahme von depressivem Rückzug assoziiert (Olanzapin d=0,33)²³⁷.

Risperidon ist zur Behandlung der schweren chronischen Aggressivität bei Demenz, durch die sich der Erkrankte selbst oder andere gefährdet, in Deutschland zugelassen.

57 Risperidon ist in der Behandlung von agitiertem und aggressivem Verhalten bei Demenz wirksam. Aripiprazol kann aufgrund seiner Wirksamkeit gegen Agitation und Aggression als alternative Substanz empfohlen werden. Olanzapin soll aufgrund des anticholinergen Nebenwirkungsprofils und heterogener Datenlage bezüglich Wirksamkeit nicht zur Behandlung von agitiertem und aggressivem Verhalten bei Patienten mit Demenz eingesetzt werden.

Empfehlungsgrad A, Evidenzebene Ia, Ib

Die Behandlung von Agitation und Aggressivität bei Demenz mit Aripiprazol ist eine Off-label-Behandlung und die Schwierigkeit des Off-label-Gebrauchs ist adäquat zu berücksichtigen.

3.3.2.1.3 Antikonvulsiva

Zu Carbamazepin sind plazebo-kontrollierte RCTs zur Behandlung von agitiertem Verhalten mit kleinen Fallzahlen (n=21, mittlere Dosis: 400 mg²³⁸; n=43, mittlere Dosis: 300 mg²³⁹) über jeweils sechs Wochen durchgeführt worden. Es zeigte sich Wirksamkeit von Carbamazepin auch bei Demenzkranken, bei denen Antipsychotika nicht zu einer Symptomverbesserung geföhrt hatten²³⁹. In den Studien zeigte

sich eine gute Verträglichkeit. Es fehlen jedoch kontrollierte Studien, die einen längeren Therapiezeitraum abbilden.

Im Gegensatz dazu zeigten kleine plazebo-kontrollierte RCTs zu Valproat keinen Hinweis für Wirksamkeit und vermehrt Nebenwirkungen²⁴⁰.

58 Es gibt Hinweise auf eine günstige Wirkung von Carbamazepin auf Agitation und Aggression. Carbamazepin kann nach fehlendem Ansprechen anderer Therapien empfohlen werden. Es ist auf Medikamenteninteraktionen zu achten.

Empfehlungsgrad C, Evidenzebene Ib

Die Behandlung von Agitation und Aggressivität bei Demenz mit Carbamazepin ist eine Off-label-Behandlung und die Schwierigkeit des Off-label-Gebrauchs ist adäquat zu berücksichtigen.

59 Eine Behandlung von Agitation und Aggression mit Valproat wird nicht empfohlen.

Empfehlungsgrad B, Evidenzebene Ib

3.3.2.1.4 Antidepressiva

In einer randomisierten Vergleichsstudie mit Citalopram und Risperidon (n=103) zeigte sich gleiche Wirksamkeit beider Medikamente auf agitiertes Verhalten²⁴¹. Die gleiche Arbeitsgruppe zeigte in einem früheren RCT eine Überlegenheit von Citalopram gegenüber Plazebo zur Behandlung von agitiertem Verhalten bei Demenzkranken (n= 85), bei einer Drop-out-Rate von über 50% in jeder der Gruppen²⁴².

In einem plazebo-kontrollierten RCT mit Trazodon, Haloperidol und psychosozialer Intervention (n=149) zeigte sich eine Abnahme von agitiertem Verhalten bei Demenzkranken in jeder Gruppe, so dass eine Überlegenheit gegenüber Plazebo für keine der Intervention gezeigt werden konnte²⁴³.

60 Es gibt eine schwache Evidenz für die Wirksamkeit von Citalopram bei agitiertem Verhalten von Demenzkranken. Ein Behandlungsversuch kann gerechtfertigt sein.

Empfehlungsgrad C, Evidenzebene IIb

Die Behandlung von Agitation und Aggressivität bei Demenz mit Citalopram ist eine Off-label-Behandlung und die Schwierigkeit des Off-label-Gebrauchs ist adäquat zu berücksichtigen.

3.3.2.2 Disinhibition/Enthemmung

Phänomene der Disinhibition können bei Demenzkranken auftreten. Dies kann u.a. Sozialverhalten inklusive sexueller Disinhibition, wie auch andere Bereiche, z.B. die Nahrungsaufnahme, betreffen.

Statement: Bei enthemmtem Verhalten im Rahmen einer Demenzerkrankung gibt es keine belastbare Evidenz für eine bestimmte Behandlung.

3.3.2.3 Euphorie

Eine euphorische Stimmungslage kann ebenfalls bei Demenzkranken auftreten. Sie führt selten zu einer Behandlungsbedürftigkeit. Es existiert aktuell keine höhergradige Evidenz für die Behandlung von Euphorie bei Demenzerkrankten.

3.3.2.4 Gesteigerte Psychomotorik

Gesteigerte Bewegung und repetitives Durchführen gleicher Bewegungsabläufe ist ein häufiges Phänomen bei Demenzkranken. Bei gesteigertem Bewegungsdrang ohne erkennbares Leid für den Betroffenen ergibt sich keine unmittelbare Interventionsnotwendigkeit. Bewegungsdrang kann aber auch zur Belastung des Erkrankten werden und z.B. zur Gewichtsabnahme führen. Umgebungsgestaltung und psychosoziale Interventionen können die gesteigerte Psychomotorik dämpfen. Bei quälendem Bewegungsdrang kann eine medikamentöse Behandlung in Erwägung gezogen werden.

Von besonderer Bedeutung ist, dass die motorische Unruhe eines Erkrankten, insbesondere in Pflegeeinrichtungen, als Belastung für die Mitarbeiter empfunden werden kann. Aus dieser Belastung leitet sich jedoch keine pharmakologische und freiheitsentziehende Indikation ab. Die Indikation einer Intervention ergibt sich generell, wenn die Unruhe für den Betroffenen leidvoll ist oder zu einer Gefährdung führt. In der häuslich-familiären Pflegesituation kann es zu starker Belastung der pflegenden Angehörigen durch gesteigerte Psychomotorik des Erkrankten kommen, was im Einzelfall und bei unzureichender Wirksamkeit anwendbarer psychosozialer Verfahren eine medikamentöse Behandlung erforderlich machen kann.

Eine Post-hoc-Analyse von plazebo-kontrollierten RCTs zu Risperidon bei Demenzkranken mit mittlerer bis schwerer Demenz zeigte eine Wirksamkeit auf repetitive Bewegungen und scheinbar zielloses Umhergehen²⁴⁴.

61 Bei schwerer psychomotorischer Unruhe, die zu deutlicher Beeinträchtigung des Betroffenen und/oder der Pflegenden führt, kann ein zeitlich begrenzter Therapieversuch mit Risperidon empfohlen werden.

Empfehlungsgrad C, Evidenzebene II

Die Behandlung der psychomotorischen Unruhe bei Demenz mit Risperidon ist eine Off-label-Behandlung und die Schwierigkeit des Off-label-Gebrauchs ist adäquat zu berücksichtigen.

3.3.3 Psychotische Symptome (Halluzination, Wahn)

Halluzinationen und Wahn sind häufige Phänomene bei Demenz. Die Beeinträchtigung des Betroffenen entsteht häufig durch die damit ausgelösten Affekte, wie z.B. Angst oder Wut. Bevor eine medikamentöse Behandlung eingeleitet wird, soll die mögliche Induktion der psychotischen Symptome durch Medikamente oder andere Ursachen (z.B. Delir) geprüft werden.

3.3.3.1 Antipsychotika

Zur Behandlung von psychotischen Symptomen müssen gelegentlich Antipsychotika eingesetzt werden. Es sind auch hier Nebenwirkungen und Risiken gegenüber dem potenziellen Nutzen abzuwägen. Die Behandlung ist kurz zu halten, regelmäßig zu kontrollieren und in der niedrigsten möglichen Dosis durchzuführen (s. auch **Abschnitt 3.3.2.1.2**).

3.3.3.1.1 Haloperidol

In einem RCT (n=256) war eine Dosierung von 2-3 mg Haloperidol einer Dosierung von 0,5-0,75 mg Haloperidol und Plazebo in der Behandlung von psychotischen Symptomen bei an Alzheimer-Demenz Erkrankten überlegen (Reduktion von $\geq 25\%$ des BPRS-Psychose-Wertes, Psychose-Item des SADS oder psychomotorischer Agitation: Responderraten: 60% bei der Standarddosis (2-3 mg), 30% bei niedriger Dosierung (0,5-0,75 mg), 30% bei Plazebo). In der Dosierung mit 2-3 mg traten bei 20% der Demenzkranken extrapyramidale Nebenwirkungen auf²⁴⁵.

3.3.3.1.2 *Atypische Antipsychotika*

In einem Review über 16 Studien, von denen neun meta-analytisch ausgewertet wurden, zeigte Risperidon eine signifikante Wirkung auf psychotische Symptome gegenüber Plazebo. Olanzapin zeigte in diesem Review keine antipsychotische Wirkung²³⁵. In einer weiteren Meta-Analyse über 16 Studien zeigte sich ebenfalls nur für Risperidon eine Wirksamkeit auf psychotische Symptome. Olanzapin, Aripiprazol und Quetiapin (Risperidon 0,5-2 mg; Aripiprazol 2,5-15 mg; Olanzapin 1-10 mg, Quetiapin 25-600 mg) zeigten keine antipsychotische Wirksamkeit bei Demenzkranken²⁰⁰.

In einem plazebo-kontrollierten RCT bei an Alzheimer-Demenz Erkrankten (n=40) zeigte Quetiapin in einer Mediansdosierung von 200 mg keine antipsychotische Wirksamkeit²⁴⁶.

In einer vierarmigen Effectiveness-Studie (s. oben) zeigte sich eine antipsychotische Wirksamkeit von Risperidon (d=0,5), nicht aber von Olanzapin und Quetiapin gegenüber Plazebo (Risperidon: mittlere Dosis 1,0 mg; Olanzapin: mittlere Dosis 5,5 mg; Quetiapin: mittlere Dosis 56,5 mg; Plazebo)²³⁷.

62 Die günstige Wirkung von Risperidon auf psychotische Symptome bei Demenz ist belegt. Falls eine Behandlung mit Antipsychotika bei psychotischen Symptomen (Wahn, Halluzinationen) notwendig ist, wird eine Behandlung mit Risperidon (0,5-2 mg) empfohlen.

Empfehlungsgrad B, Evidenzebene Ia

Risperidon ist zur Behandlung von psychotischen Symptomen bei Demenz, durch die der Demenzkranke erheblich beeinträchtigt ist, zugelassen.

In einem plazebo-kontrollierten RCT bei 487 Demenzkranken in Pflegeheimen, die in der oben aufgeführten Meta-Analyse unter Zusammenfassung aller Dosisbereiche bereits berücksichtigt wurde, zeigte sich eine dosisabhängige Überlegenheit von Aripiprazol 10 mg in Bezug auf psychotische Symptome. 5mg und 2 mg Aripiprazol zeigten keinen spezifisch antipsychotischen Effekt²⁴⁷.

63 Für die Wirksamkeit von Aripiprazol 10 mg bei psychotischen Symptomen bei Patienten mit Demenz gibt es Hinweise. Die Datenlage ist jedoch heterogen.

Empfehlungsgrad C, Evidenzebene Ib

Die Behandlung von psychotischen Symptomen bei Demenz mit Aripiprazol ist eine Off-label-Behandlung und die Schwierigkeit des Off-label-Gebrauchs ist adäquat zu berücksichtigen.

64 Für andere atypische Antipsychotika gibt es keine Evidenz für Wirksamkeit bei psychotischen Symptomen bei Demenz, daher wird der Einsatz nicht empfohlen.

Empfehlungsgrad B, Evidenzebene Ia

3.3.4 **Apathie**

Das häufigste Verhaltenssymptom bei Demenzkranken ist die Apathie, definiert durch reduzierten Antrieb und Initiative. Die Apathie führt zu einer emotionalen Belastung der Pflegenden und verhindert die Teilnahme von Demenzkranken am Alltagsleben und psychosozialen Interventionen.

Ein kleiner plazebo-kontrollierter RCT (n=13) zeigte Wirksamkeit von Methylphenhydlat, gleichzeitig aber auch eine hohe Nebenwirkungsrate, so dass die Behandlung nicht empfohlen werden kann²⁴⁸.

In einer Übersichtsarbeit zu 13 Antidementiva-RCTs²¹⁹ zeigt sich ein Hinweis für eine Wirksamkeit von Acetylcholinesterase-Hemmern auf Apathie, basierend auf Einzelitemanalysen sekundärer Endpunkte. Eine Behandlungsempfehlung lässt sich hieraus nicht ableiten.

3.3.5 Schlafstörungen

Störungen des Nachtschlafes und des Tag-Nacht-Rhythmus sind häufig bei Demenzkranken und führen insbesondere bei Pflegenden im häuslichen Umfeld zu einer erheblichen Belastung. Aufgrund von Sedierung, Sturzgefahr und Verschlechterung der Kognition sollten Hypnotika nur in Situationen angewendet werden, die durch Verhaltensempfehlungen und Interventionen²⁴⁹ nicht ausreichend verbessert werden können und die zu einer erheblichen Belastung des Betroffenen und der Pflegenden führen. Störungen von Arbeitsabläufen und Organisationsstrukturen in Heimen durch gestörten Schlaf von Betroffenen stellen keine Indikation für den Einsatz von Hypnotika dar. Es liegen keine RCTs zum Einsatz von Hypnotika bei Demenzkranken vor.

In einem doppelblinden plazebo-kontrollierten RCT führte 2,5 mg Melatonin zu einer Verkürzung der Einschlafzeit (um 8 Minuten) und einer verlängerten Gesamtschlafzeit (um 27 Minuten). Allerdings zeigte sich auch eine Zunahme von negativem und Abnahme von positivem Affekt bei den Demenzkranken sowie ein vermehrter Rückzug²⁵⁰. Helles Licht während des Tages vermindert diesen Effekt. Die Kombination aus hellem Licht und Melatonin zeigte auch positive Effekte auf die Schlafqualität und führte zu einer Abnahme von agitiertem Verhalten. In einer plazebo-kontrollierten Studie zeigten 5 mg Melatonin in Kombination mit Lichttherapie keinen Einfluss auf den Nachtschlaf. Es fand sich in dieser Studie ein positiver Einfluss auf den Wachanteil am Tag, jedoch nicht bei der Anwendung der Lichttherapie allein²⁵¹.

Weitere plazebo-kontrollierte RCTs zeigten keinen Effekt von Melatonin auf den Nachtschlaf bei Demenzkranken^{252, 253}. Zusammenfassend ist die Datenlage zum Einsatz von Melatonin bei Demenzkranken als uneinheitlich zu werten, so dass der Einsatz nicht empfohlen werden kann.

65 Melatonin ist in der Behandlung von Schlafstörungen bei Demenz nicht wirksam. Eine Anwendung wird nicht empfohlen.

Empfehlungsgrad A, Evidenzebene Ib

Für die in der Praxis häufige Anwendung von Antipsychotika oder Antidepressiva zur Schlafinduktion liegt keine höhergradige Evidenz vor. Ein RCT aus Japan mit 34 Demenzkranken konnte eine Abnahme nächtlicher motorischer Aktivität durch eine Einnahme von 1 mg Risperidon nachweisen²⁵⁴.

Es existiert keine höhergradige Evidenz für eine Behandlung von Schlafstörungen bei Demenzerkrankten mit anderen pharmakologischen Ansätzen. Eine Empfehlung kann nicht gegeben werden.

66 Für eine medikamentöse Therapie von Schlafstörungen bei Demenz kann keine evidenzbasierte Empfehlung ausgesprochen werden.

Empfehlungsgrad B, Evidenzebene IV

3.3.6 Appetit- und Essstörungen

Demenzkranken leiden häufig unter Appetitstörungen und als Folge an Gewichtsverlust.

In einem doppelblinden RCT zu Memantin als Add-on-Therapie zu Donepezil bei Demenzkranken mit moderater bis schwerer Demenz zeigte sich eine Zunahme des Appetits bei einer Einzelitemanalyse sekundärer Endpunkte²⁵⁵. Diese Datenlage reicht nicht aus, eine medikamentöse Therapieempfehlung zu formulieren.

3.3.6.1 Ernährung mittels perkutaner endoskopischer Gastrostomie (PEG)

Es liegen keine randomisierten, plazebo-kontrollierten Studien zur Verwendung von PEG-Sonden zur enteralen Ernährung im Stadium der schweren Demenz vor. Basierend auf der bisherigen Datenlage ist

eine positive Beeinflussung der Überlebenszeit, der klinischen Symptomatik, des Auftretens von Infektionen oder Dekubitalulzera durch den Einsatz der PEG nicht gegeben^{256, 257}. Bei der Anlage einer PEG sind insbesondere Patientenverfügungen zu beachten, und es ist der mutmaßliche Wille des Erkrankten zu ermitteln.

3.4 PSYCHOSOZIALE INTERVENTIONEN

Psychosoziale Interventionen sind zentraler und notwendiger Bestandteil der Betreuung von Menschen mit Demenz und deren Angehörigen. Ansätze und Ziele dieser Verfahren sind wesentlich breiter als die pharmakologischer Therapien. Gleichzeitig ist aus methodischen Gründen die Qualität der Studien zu den einzelnen Verfahren oft deutlich geringer als bei pharmakologischen Prüfungen.

Ursächlich hierfür sind methodische Schwierigkeiten (z.B. Verblindung) und auch eine geringere systematische Finanzierung von Studien, wie sie durch die Industrie auf Seiten der pharmakologischen Behandlung geleistet wird. Insbesondere in jüngerer Zeit sind allerdings hochwertige Einzelstudien zu psychosozialen Interventionen bei Demenz durchgeführt worden.

Die Schwierigkeit einer systematischen Evidenzbewertung wird in der Entwicklung von europäischen Richtlinien zur Ergebnismessung psychosozialer Interventionen aufgegriffen, die für die Zukunft eine Verbesserung der wissenschaftlichen Bewertungsgrundlagen erhoffen lassen²⁵⁸.

Aufgrund der teilweise nicht standardisierten Interventionen und Endpunkte und der großen Heterogenität der Qualität der Arbeiten ist die Evidenz für Wirkung von Interventionen oft nur begrenzt beurteilbar. Die methodischen Schwächen übertragen sich auf die Meta-Analysen und systematischen Reviews. Die Uneindeutigkeit der Wirkungsbeurteilung ist allerdings nicht auf eine generell begrenzte Wirkung der Verfahren zurückzuführen, sondern ist aktuell in der Qualität der Studienlage begründet.

Als Folge davon ist die Benennung eines Empfehlungsgrads ebenfalls limitiert. Aufgrund der hohen Relevanz psychosozialer Interventionen ist es Ziel der Leitlinie, vor diesem Hintergrund trotzdem Handlungsempfehlungen zu geben.

Eine aktuelle umfassende systematische Literaturrecherche zu psychosozialen Interventionen bei Demenz hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte wurde vom IQWiG durchgeführt (5.535 Zitate, inklusive 54 systematischen Übersichtsarbeiten)²⁵⁹. Es wurde eine Begrenzung auf Studien mit patientenbezogenen Endpunkten, entsprechend den Bewertungen der Antidementivawirkung vorgenommen (s. auch **Abschnitt 3**). Das IQWiG hat nach zuvor definierten Kriterien eine Auswahl von 28 Arbeiten als Grundlage für die Analyse herangezogen. Die Auswahlkriterien des IQWiG sind eng gefasst (z.B. Studienzeitraum von mehr als 16 Wochen) und schließen u.a. angehörigbezogene Endpunkte aus. Im Folgenden werden daher neben den vom IQWiG bewerteten Studien zu einzelnen Teilbereichen auch weitere systematische Reviews und Meta-Analysen herangezogen, die in der umfassenden IQWiG-Literaturrecherche identifiziert, aber nicht berücksichtigt wurden. Diese wurden ergänzt um systematische Reviews und Meta-Analysen, die nach dem Abschluss der IQWiG-Literaturrecherche erschienen sind. Zusätzlich sind herausragende Einzelstudien Grundlage der Empfehlungen.

Es gibt einzelne Studien zur Kombination von Verfahren (z.B. kognitive Verfahren und körperliche Aktivierung). Studien mit kombinierten Ansätzen werden in dieser Leitlinie nicht aufgenommen, da es sich um sehr spezifische und komplexe Interventionen handelt, die in der Versorgung kaum in ähnlicher Weise angeboten werden können. Generell sind sich ergänzende Effekte durch die Kombination von einzelnen Verfahren möglich.

Verschiedene Interventionen haben häufig unterschiedliche Ziele und wurden in verschiedenen Stichproben und in verschiedenen Settings untersucht. Die Gliederung richtet sich zunächst nach Interventionstyp (s. **Abbildung 5**, S. 82) und im Weiteren nach der Zielsymptomatik (s. **Abbildung 6**, S. 83).

Viele psychosoziale Interventionen verwenden Methoden der Psychotherapie als wesentliche Bestandteile, was den Stellenwert der Psychotherapie belegt. Im Rahmen der Behandlung von Depression beim Demenzkranken sowie der Reduktion von Belastung pflegender Angehöriger nehmen z.B. verhaltenstherapeutische Verfahren einen großen Raum ein. In den jeweiligen Abschnitten wird darauf verwiesen.

3.4.1 Kognitive Verfahren

Unter kognitiven Verfahren werden Interventionen verstanden, bei denen kognitive Funktionen (Gedächtnis, Aufmerksamkeit, Sprache etc.) aktiviert werden. Eine allgemeingültige Definition kognitiver Verfahren oder eine allgemeingültige scharfe Abgrenzung von Unterformen existiert nicht. Grob eingeteilt werden können diese Verfahren in

- (a) *kognitives Training*: Durchführung von Übungen kognitiver Funktionen
- (b) *kognitive Stimulation*: Anregung kognitiver Tätigkeit z.B. über Aktivierung von Altgedächtnisinhalten oder Einbindung in Konversation
- (c) *kognitive Rehabilitation*: unterschiedliche Kombination aus (a) und (b)
- (d) *Realitätsorientierung*: Förderung der Orientierung in Zeit und Raum durch Hinweise und Hilfen
- (e) *Reminiszenz/autobiographische Arbeit*: Aktivierung von autobiographischen, insbesondere emotional positiv besetzten Altgedächtnisinhalten

Die Verfahren sind nicht streng abgrenzbar und viele, auch manualisierte Interventionen enthalten übergreifend Bestandteile aus den verschiedenen Bereichen. Daher ist eine strikte Evidenzbeurteilung zu den einzelnen Komplexen kaum möglich. Alle Verfahren werden einzeln oder in der Gruppe und durch einen Therapeuten oder trainierte Angehörige durchgeführt. Zielgrößen von Studien sind häufig die kognitive Leistung, Fähigkeit in Alltagsfunktionen und Verhaltenssymptome.

In dem Bericht des IQWiG wurden insgesamt sieben randomisierte kontrollierte Studien mit weitgehend manualisierten Verfahren bei ambulant betreuten Demenzkranken mit leichter bis mittelschwerer Alzheimer-Demenz berücksichtigt, wobei diese Studien eine zum Teil geringe Studienqualität und mangelhafte Berichtsqualität aufwiesen.

In einer meta-analytischen Auswertung über drei Studien der sieben identifizierten Studien²⁶⁰⁻²⁶² wird Evidenz für Wirkung auf kognitive Leistungsfähigkeit von kognitiven Trainings- und Stimulationsverfahren, inklusive Realitätsorientierung, gegenüber keiner Behandlung berichtet (geschätzte Effektstärke über drei Studien ca. $d=0,5$). Gegenüber einer unspezifischen Behandlung zeigte sich kein Hinweis für Wirkung auf Kognition²⁶¹. In einer Studie wurde eine Überlegenheit bei leichter Demenz von kognitiver Rehabilitation gegenüber mentaler Stimulation mittels Computerübungsaufgaben in Bezug auf Kognition gezeigt²⁶³. Ein Effekt auf Alltagsfunktionen wird nach dem IQWiG-Bericht durch kognitive Verfahren nicht erreicht.

Demgegenüber kam ein Cochrane-Review über sechs RCTs zu kognitivem Training und kognitiver Stimulation von 2003 (Update 2006) zu dem Schluss, dass kein Hinweis für Wirkung auf kognitive Funktionen durch kognitives Training bzw. kognitive Stimulation bei Demenzkranken mit leichter Alzheimer-Demenz oder vaskulärer Demenz in den Studien erreicht wurde²⁶⁴.

In einer Meta-Analyse über 19 kontrollierte Studien zu kognitiven Verfahren zeigte sich ein geschätzter Effekt von $d=0,47$ über alle kognitiven Domänen hinweg²⁶⁵. In dieser Übersicht sind allerdings auch Studien von geringerer Qualität (z.B. nichtrandomisierte Studie, Wartelistenbedingung als Kontrollgruppe) eingeschlossen. Eine Subanalyse der fünf hochwertigen Studien (insbesondere mit aktiver Kontrollbedingung) zeigte eine Reduktion des geschätzten Effekts auf $d=0,16$ auf Maße für kognitive Leistung. In der Arbeit werden im Besonderen kognitive Stimulations- und Trainingsverfahren (Aktivierung von Altgedächtnisinhalten, Problemlöseaufgaben, verbale Kommunikation und kreative Aktivitäten) im Gegensatz zu stützenden Verfahren, wie Einsatz von Gedächtnishilfen, als wirksam hervorgehoben. In

sechs der 19 Studien gibt es Hinweise für überdauernde Effekte auf kognitive Leistung von mehreren Monaten.

Aus zwei Studien^{263, 266} dieser Übersichtsarbeit ergeben sich Hinweise für die wirksame direkte Trainierbarkeit von Alltagsfunktionen, wobei zur Generalisierung auf andere, nichttrainierte Alltagsfunktionen keine Aussage gemacht wird.

In einem multizentrischen, einfach-blinden RCT zeigte eine Gruppenintervention über 14 Sitzungen mit kognitiver Stimulation im Vergleich zu keiner spezifischen Intervention bei Demenzkranken mit mittelschwerer Alzheimer-Demenz (n=201) in Pflegeeinrichtungen einen signifikanten Effekt auf die Kognition (geschätzte Effektstärke d=0,37) und die Lebensqualität von Demenzkranken (geschätzte Effektstärke d=0,39) mit überdauernden Effekten²⁶⁷.

Ein "Health Technology Assessment" (HTA) des Deutschen Instituts für Medizinische Dokumentation und Information über kognitive Verfahren bei Demenz und anderen Erkrankungen mit kognitiven Störungen über insgesamt 33 RCTs zeigte bei der Realitätsorientierung bei Menschen mit schwerer Demenz kleine Effekte in Bezug auf die Kognition²⁶⁸.

In einer systematischen Übersichtsarbeit zur psychosozialen Intervention bei leichter Demenz mit engen Einschlusskriterien werden zwei Arbeiten zum Realitätsorientierungstraining berichtet, die einen kleinen, aber überdauernden Effekt auf den MMST zeigen, aber keinen Hinweis für Verbesserung von Alltagsfunktionen. Prozeduales Gedächtnistraining oder allgemeine Beratung zeigten keinen Effekt auf die kognitive Leistung²⁶⁹.

In einer Meta-Analyse zur Reminiszenztherapie über vier Studien zeigten sich auch nach Beendigung der Intervention in einer Follow-up-Untersuchung Wirkung auf Kognition und Stimmung. Es zeigte sich ferner in einer Studie eine signifikante Reduktion der Beanspruchung der pflegenden Angehörigen am Ende der Behandlungsphase. Von den Autoren wird auf die Heterogenität und begrenzte Qualität der Studien hingewiesen²⁷⁰.

Zusammenfassend ist die Studienlage für das kognitive Training bzw. die kognitive Stimulation heterogen und lässt keine eindeutige Bewertung der Wirkung zu, welche jedoch nicht primär auf eine Ineffektivität der Ansätze Rückschluss ziehen lässt, sondern die Notwendigkeit qualitativ hochwertiger Studien mit standardisierten Verfahren und Zielgrößen unterstreicht.

Für die Realitätsorientierung und Reminiszenzverfahren finden sich Hinweise auf Wirkung für alle Schweregrade der Demenz.

Die Effekte sind generell klein. Überdauernde Wirkungen nach Beendigung der Therapien können nicht überzeugend gezeigt werden. Daraus kann indirekt abgeleitet werden, dass kognitive Verfahren dauerhaft angewendet werden sollten. Es kann vermutet werden, dass hochfrequente Verfahren niederfrequenten überlegen sind und dass Einzeltherapien Gruppentherapien überlegen sind. Hochwertige Evidenz fehlt aber für diese Annahmen.

Ausreichende Evidenz für Effekte von kognitiven Verfahren auf Alltagsfunktionen oder Verhaltenssymptome gibt es nicht.

Die Datenlage ist nicht ausreichend, um im Detail einzelne Verfahren in Abgrenzung zu anderen zu empfehlen.

67 Es gibt Evidenz für geringe Effekte von kognitivem Training/kognitiver Stimulation auf die kognitive Leistung bei Patienten mit leichter bis moderater Demenz. Die Möglichkeit, an einem strukturierten kognitiven Stimulationsprogramm teilzunehmen, kann angeboten werden.

Empfehlungsgrad C, Evidenzebene IIb, Leitlinienadaptation NICE-SCIE 2007

68 Realitätsorientierung und Reminiszenzverfahren können in allen Krankheitsstadien aufgrund von geringen Effekten auf die kognitive Leistung zur Anwendung kommen.

Empfehlungsgrad C, Evidenzebene IIb

3.4.2 Ergotherapie

Die Ergotherapie ("Occupational Therapy") wird hier verstanden als Intervention zur Verbesserung und Stützung von Alltagsfunktionen und Handlungsfähigkeit mit dem Ziel der Verbesserung von Teilhabe und Lebensqualität im individuellen Alltag und Lebenskontext.

Betätigungsorientierte Ergotherapie im häuslichen Umfeld mit Anwendung von Kompensationsstrategien für die Erkrankten mit leichter bis mittelschwerer Demenz und zur Erlernung von Bewältigungsstrategien für die Angehörigen zeigte in einem einfach-blinden unizentrischen RCT signifikante Wirkung im Bereich von Alltagsfunktionen der Betroffenen (Abläufe: $d=2,5$; Ergebnisse: $d=2,3$) und der Belastung der pflegenden Angehörigen ($d=1,2$). Die Effekte waren in ähnlicher Stärke sechs Wochen nach Beendigung der Intervention noch nachweisbar^{271,272}. Bei den hohen Effektstärken in dieser Studie sind die fehlende Verblindung und die fehlende Kontrollbedingung zu berücksichtigen. Die Ergebnisse müssen in verblindeten, aktiv kontrollierten, multizentrischen Studien repliziert werden.

In einer weiteren Untersuchung mit individuell an den einzelnen Demenzkranken angepasstem Behandlungsplan im häuslichen Umfeld unter Einbeziehung der Angehörigen und mit einer Warteliste als Kontrollbedingung in einem Cross-over-Design fanden sich Hinweise für Wirkung im Bereich der Motivierbarkeit ($d=0,61$) sowie eine Reduktion von problematischem Verhalten ($d=0,72$)²⁷³.

In einem 2009 erschienenen "Health Technology Assessment" (HTA) des "Deutschen Instituts für Medizinische Dokumentation und Information" wurden die oben stehende Untersuchung²⁷¹ sowie eine weitere Studie mit positivem Ergebnis im Bereich der Alltagsaktivität²⁷⁴ und eine Studie über die Anpassung der häuslichen Umgebung mit uneinheitlichem Ergebnis über 52 Wochen²⁷⁵ zusammengefasst. In der Gesamtinterpretation wurden positive Hinweise für Wirkung von Ergotherapie, insbesondere im häuslichen Umfeld, berichtet²⁷⁶.

Eine sichere Beurteilung der Studienlage ist aufgrund der unterschiedlichen Zielgrößen und methodischer Mängel nicht möglich. Es existieren aber Hinweise für Wirkung von Ergotherapie insbesondere im häuslichen Umfeld der Betroffenen. Diese Wirkung kann sich auch auf die Durchführung basaler Alltagsfunktionen in Pflegeheimen erstrecken²⁷⁷.

69 Es gibt Evidenz, dass ergotherapeutische, individuell angepasste Maßnahmen bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer Demenz unter Einbeziehung der Bezugspersonen zum Erhalt der Alltagsfunktionen beitragen. Der Einsatz kann angeboten werden.

Empfehlungsgrad C, Evidenzebene IIb, Leitlinienadaptation NICE-SCIE 2007

3.4.3 Körperliche Aktivität

Körperliche Aktivierung und leichtes körperliches Training zeigten in einem RCT bei 20 Demenzerkrankten mit Stürzen Wirkung in Bezug auf Beweglichkeit und Balance²⁷⁸.

In einer Meta-Analyse des Cochrane-Instituts zu körperlichen Aktivierungsverfahren bei Demenzerkrankten wird betont, dass es nur eine sehr geringe Anzahl von höherwertigen Studien zu diesen Verfahren gibt. Es wurden zwei Arbeiten in eine Meta-Analyse einbezogen. Basierend hierauf fand sich kein Hinweis für Wirkung von körperlicher Aktivierung auf Kognition, Alltagsfunktionen, Verhaltenssymptome, Depressivität oder Mortalität²⁷⁹. In einer Arbeit bei 134 Demenzkranken mit leichter bis schwerer

Alzheimer-Demenz, die nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurde²⁸⁰, wird ein signifikanter Effekt in der Interventionsgruppe (eine Stunde körperliche Bewegung/Woche) auf Alltagsfunktionen nach 12 Monaten im Vergleich zur normalen Pflege beschrieben.

In einer systematischen Übersichtsarbeit, die auch Studien geringerer Qualität berücksichtigt, zeigen sich in einigen Untersuchungen positive Effekte durch körperliche Aktivität auf Stimmung, Alltagsfunktionen und Schlafverhalten bei Demenzerkrankten. Der überwiegende Teil der Studien dieser Übersichtsarbeit wurde in Pflegeheimen durchgeführt²⁸¹.

70 Es gibt Hinweise, dass körperliche Aktivierung zum Erhalt der Alltagsfunktionen, Beweglichkeit und Balance beiträgt. Der Einsatz kann angeboten werden. Es existiert jedoch keine ausreichende Evidenz für die systematische Anwendung bestimmter körperlicher Aktivierungsverfahren.

Empfehlungsgrad C, Evidenzebene IIb

3.4.4 Künstlerische Therapien

Künstlerische Therapien (u.a. Musiktherapie, Kunsttherapie, Tanztherapie, Theatertherapie) nutzen in der therapeutischen Interaktion nonverbale und prozedurale Kommunikation, um mit künstlerischen Medien und Prozessen wahrnehmungs- und gestaltungsorientiert Fähigkeiten zu stärken und Ressourcen zu aktivieren. Die Stimulation visueller, auditiver und taktiler Wahrnehmung, Aufmerksamkeit, Konzentration und Orientierung soll über nonverbale und verbale Aktivität kommunikative und soziale Kompetenz fördern.

3.4.4.1 Musiktherapie

Musiktherapie wird einerseits als aktive Beteiligung des Demenzkranken mittels Stimme oder Instrument am musikalischen Geschehen innerhalb einer therapeutischen Beziehung definiert (aktive Musiktherapie). Andererseits wird auch das gezielte Abspielen von Musik unter diesen Begriff gefasst (rezeptive Musiktherapie). Diese Verfahren nutzen emotional positiv besetzte Altgedächtnisinhalte und fördern interpersonale Erfahrungen.

In einem Cochrane-Review wurden fünf RCTs zur Musiktherapie bei Demenzerkrankten eingeschlossen. Drei der Studien verfolgten einen aktiven Ansatz, zwei einen rezeptiven. Aufgrund der Studienqualität war es nicht möglich, eine abschließende Bewertung über die Wirkung vorzunehmen²⁸².

In einem RCT bei 32 Bewohnern eines Pflegeheims mit Demenz und Apathie zeigte sich unabhängig vom Schweregrad der Demenz eine signifikante Zunahme von Teilnahme der Teilnehmer durch interaktives Musizieren im Vergleich zu einer Ruhephase (Responderrate: 69%). Hören von aufgenommener Musik zeigte keine signifikante Zunahme des Antriebs im Vergleich zur Ruhe (Responderrate: 25%)²⁸³.

In einem RCT bei 59 Bewohnern in drei Pflegeeinrichtungen mit moderater bis schwerer Demenz zeigte sich eine signifikante Verbesserung der mit dem NPI gemessenen psychischen und Verhaltenssymptome nach acht und 16 Wochen (Ende der Intervention) und vier Wochen darüber hinaus mit aktiver Musiktherapie. Positive Effekte zeigten sich insbesondere auf Wahnerleben, agitiertes Verhalten, Angst, Apathie, Reizbarkeit, Unruhezustände sowie Schlafrythmusstörungen²⁸⁴.

71 Es gibt Hinweise, dass aktive Musiktherapie geringe Effekte auf psychische und Verhaltenssymptome bei Menschen mit Demenz hat. Sie kann empfohlen werden.

Empfehlungsgrad C, Evidenzebene IIa

In einer weiteren Übersichtsarbeit wurde im Speziellen die Anwendung persönlich bevorzugter Musik ("preferred music") auf agitiertes und aggressives Verhalten bei Demenzkranken untersucht. Es wurde über sieben, vorwiegend kleine Studien berichtet, die überwiegend positive Effekte auf agitiertes Verhalten berichteten. Es wird in dieser Übersichtsarbeit ebenfalls auf die schlechte Studienqualität hingewiesen²⁸⁵.

72 Rezeptive Musiktherapie, insbesondere das Vorspielen von Musik mit biographischem Bezug ("preferred music") kann geringe Effekte auf agitiertes und aggressives Verhalten haben. Sie kann empfohlen werden.

Empfehlungsgrad C, Evidenzebene III

3.4.4.2 Kunsttherapie

In der kunsttherapeutischen Behandlung von Demenzen finden verhaltens- und tiefenpsychologische sowie heilpädagogisch-rehabilitative Ansätze Anwendung. Kunsttherapie mit Demenzerkrankten kann im stützenden, strukturierten Einzel- oder Gruppensetting die nonverbalen Ausdrucksmöglichkeiten eröffnen und erweitern, wenn kognitive Leistungen wie Sprach- und Erinnerungsvermögen beeinträchtigt sind²⁸⁶.

In einem RCT bei 45 Demenzkranken wurden Verbesserungen im Bereich der Stimmung, der Gesamtbefindlichkeit im Lebensalltag sowie der kognitiven Leistungen älterer Demenzerkrankter, die an einer psychodynamisch orientierten Kunsttherapie in der Gruppe teilnahmen, berichtet. Aufgrund der hohen Drop-out-Rate von mehr als 50% der Versuchsgruppe sind diese Effekte aber unsicher²⁸⁷.

Hochwertige RCTs für eine wissenschaftliche Bewertung der Wirkung liegen aktuell nicht vor.

3.4.4.3 Tanztherapie

In der Tanztherapie bei Demenz werden Bewegung und Tanz zur Interaktion mit dem Demenzkranken eingesetzt. Die Tanztherapie kann insbesondere bei Störungsbildern mit eingeschränkter sprachlicher Kommunikation bei Demenz einen ressourcenstärkenden Effekt haben.

Hochwertige RCTs für eine wissenschaftliche Bewertung der Wirkung liegen aktuell nicht vor.

3.4.5 Sensorische Verfahren

Unter sensorischen Verfahren werden Interventionen verstanden, die unmittelbar sensorisches Empfinden bei den Betroffenen ansprechen. Dieser Ansatz trägt insbesondere der Beeinträchtigung verbaler Kommunikation im Rahmen von Demenzerkrankungen Rechnung.

3.4.5.1 Aromatherapie

Der Einsatz von Geruchsstoffen zur positiven Beeinflussung von Verhaltenssymptomen bei Demenz wird als Aromatherapie bezeichnet. In einer Übersichtsarbeit wurden vier RCTs zur Aromatherapie identifiziert, von denen nur eine Arbeit als qualitativ ausreichend bewertet wurde²⁸⁸. In dieser cluster-randomisierten Studie²⁸⁹ wurde Melissenöl auf den Arm und das Gesicht von Pflegeheimbewohnern mit Demenz täglich über vier Wochen aufgetragen. Als Vergleichsbedingung diente Sonnenblumenöl. Es konnte eine signifikante Wirkung auf agitiertes Verhalten und allgemeine Verhaltenssymptome ("Cohen-Mansfield Agitation Inventory", CMAI) gezeigt werden.

73 Die Anwendung von Aromastoffen kann geringe Effekte auf agitiertes Verhalten und allgemeine Verhaltenssymptome bei Patienten mit mittel- bis schwergradiger Demenz haben. Sie kann empfohlen werden.

Empfehlungsgrad C, Evidenzebene Ib

3.4.5.2 Snoezelen/multisensorische Verfahren

Unter Snoezelen wird die multisensorische Anwendung beruhigender Stimuli mit dem Ziel der beruhigenden und entspannenden Wirkung auf den Demenzkranken verstanden. In einer Übersichtsarbeit wurde über zwei RCTs von ausreichender Qualität berichtet²⁹⁰. In einer zitierten Arbeit zeigen sich positive Effekte von individualisiertem und biographiebezogenem 24-Stunden-Snoezelen auf emotionale Teilaspekte wie Freude und Aktivität sowie Apathie bei einer Studie mit 120 Bewohnern von Pflegeheimen mit mittelschwerer bis schwerer Demenz²⁹¹. Die zweite Studie zeigte keine Effekte durch einen Snoezelen-Session-Ansatz²⁹². Beide Studien zeigten keine überdauernden Effekte.

74 Multisensorische Verfahren (Snoezelen) mit individualisierten, biographiebezogenen Stimuli im 24-Stunden-Ansatz können geringe Effekte auf Freude und Aktivität bei Patienten mit moderater bis schwerer Demenz haben. Sie können empfohlen werden.

Empfehlungsgrad C, Evidenzebene IIb

3.4.5.3 Massagen/Berührung

Körperliche Berührung wurde als Mittel zur Kommunikation bei Menschen mit Demenz untersucht. Eine Übersichtsarbeit kommt zu dem Schluss, dass nur sehr wenige, methodisch hochwertige Studien zu Interventionen dieser Art vorliegen²⁹³. Es wird über Wirkung durch Körperkontakt in Bezug auf agitiertes Verhalten aus einer Untersuchung²⁹⁴ und Essverhalten aus einer anderen Untersuchung²⁹⁵ berichtet. Körperliche Berührung kann als Kommunikationsmittel eingesetzt werden und kann beruhigende Wirkung haben. Es ist allerdings das individuelle Bedürfnis nach Distanz und Privatsphäre des Erkrankten zu beachten.

3.4.5.4 Lichttherapie

Durch den Einsatz von hellem Licht sollen bei Menschen mit Demenz positive Effekte auf den Schlaf-Wach-Rhythmus und auf psychische und Verhaltenssymptome erreicht werden. In einer Meta-Analyse des Cochrane-Instituts zur Lichttherapie wurden fünf RCTs identifiziert und drei aufgrund ausreichender Ergebnisdarstellung in die Analyse einbezogen. Eine Wirkung von Lichttherapie zur Behandlung der häufig auftretenden Schlafstörungen und Verhaltenssymptome (u.a. Agitation, Depression) konnte nicht gezeigt werden²⁹⁶. In einer weiteren Übersichtsarbeit, bei der fünf RCTs berücksichtigt wurden, wird über Hinweise für Wirkung auf den Schlaf-Wach-Rhythmus durch Lichttherapie berichtet. Diese Hinweise seien aber zu wenig eindeutig, um eine Empfehlung abzuleiten²⁹⁷.

75 Es gibt keine ausreichenden Hinweise für einen therapeutischen Effekt von Licht, die eine spezielle Empfehlung in der Anwendung bei Menschen mit Demenz erlauben.

Evidenzebene Ib

3.4.6 Angehörigenbasierte Verfahren mit dem Ziel der Verbesserung der Situation des Erkrankten

In dem IQWiG-Bericht zur nichtmedikamentösen Behandlung der Alzheimer-Demenz wird in einer Meta-Analyse über 14 Studien Evidenz für Wirkung von Angehörigentaining auf Verhaltenssymptome bei Erkrankten im Allgemeinen und Depressivität bei Erkrankten im Speziellen berichtet. Aufgrund der geringen Größe der Effekte und methodischen Schwächen seien diese Effekte aber unsicher²⁵⁹.

Zusätzlich zeigt ein RCT bei 406 Teilnehmern mit einer Intervention mit intensivem Angehörigentaining Evidenz für Verzögerung der Aufnahme in ein Pflegeheim²⁹⁸. In den anderen Studien zeigte sich hierfür kein Hinweis. Kein Effekt zeigte sich auf Alltagsfunktionen, Aggressivität/Agitation und Kognition des Erkrankten. Das Training umfasste Aufklärung über die Krankheit sowie verhaltenstherapeutische Elemente (z.B. Verhaltensmanagement, Stressbewältigung)²⁵⁹.

76 Angehörigentaining zum Umgang mit psychischen und Verhaltenssymptomen bei Demenz können geringe Effekte auf diese Symptome beim Erkrankten haben. Sie sollten angeboten werden.

Empfehlungsgrad B, Evidenzebene IIb

3.5 EMPFEHLUNGEN FÜR DEN EINSATZ PSYCHOSOZIALER INTERVENTIONEN BEI SPEZIELLEN INDIKATIONEN

Im Folgenden werden häufige Konstellationen beschrieben, die bei Demenzerkrankten problematisch sein können und für die im Speziellen psychosoziale Interventionen untersucht wurden.

3.5.1 Psychosoziale Interventionen bei psychischen und Verhaltenssymptomen

Psychische und Verhaltenssymptome, wie aggressives oder agitiertes Verhalten, sind häufig⁶⁷. Sie stellen oft eine besonders belastende Situation für den Erkrankten und eine schwierige Herausforderung für die Pflegenden sowie die Umgebung des Erkrankten dar. Begünstigender Faktor für das Auftreten von Verhaltenssymptomen ist die Missinterpretation der Umwelt, bedingt u.a. durch sensorische Beeinträchtigungen, Störung der zeitlich-räumlichen Orientierung und Gedächtnisstörungen²⁹⁹.

Psychische und Verhaltenssymptome entstehen ferner häufig im interaktionellen Kontext. Um die Verantwortungszuweisung an den Erkrankten zu verhindern, sind solche Symptome als herausforderndes Verhalten konzeptualisiert worden. Hiermit ist gemeint, dass die umgebenden Personen des Erkrankten gefordert sind, ihr Verhalten oder die Umgebung zu reflektieren und zu modifizieren, da das Verhalten des Erkrankten Ausdruck von einer für ihn unangenehmen, schwierigen oder ängstigenden Situation ist.

Vor diesem konzeptuellen Hintergrund und dem Umstand, dass pharmakologische Behandlung von psychischen und Verhaltenssymptomen begrenzte Wirkung zeigt und im Fall von Antipsychotika zusätzlich mit Risiken für Nebenwirkungen und erhöhter Mortalität assoziiert ist, kommt den psychosozialen Interventionen in diesem Bereich eine besondere Rolle zu.

Die prinzipielle Möglichkeit, durch Modifikation und Intensivierung psychosozialer Umgebungsfaktoren die Gabe von Antipsychotika in Pflegeheimen zu reduzieren, ist in RCTs gezeigt worden. Zum Beispiel konnte in einer cluster-randomisierten multizentrischen Studie über 12 Pflegeeinrichtungen mit insgesamt 346 Teilnehmern durch ein 10-monatiges Programm intensivierter psychosozialer Maßnahmen eine Reduktion der Antipsychotikamedikation von 42,1% auf 23% der Bewohner erreicht werden. In den Einrichtungen, bei denen die Intervention nicht durchgeführt wurde, zeigte sich im Untersuchungszeitraum eine Reduktion von 49,7% auf 47%³⁰⁰.

In einer systematischen Übersichtsarbeit über 162 Studien zu psychosozialen Interventionen bei Demenzerkrankten und psychischen und Verhaltenssymptomen wird Evidenz für einen verbessernden Einfluss von patientenzentriertem Verhaltensmanagement, von Angehörigenedukation und kognitiver Stimulation beschrieben. Diese Verfahren zeigten überdauernde Effekte. Schulungsprogramme für Mitarbeiter in Pflegeeinrichtungen zeigten ebenfalls positive Effekte³⁰¹.

Musiktherapie, Snoezelen und sensorische Stimulation zeigten Wirkung während der Anwendung, aber keine überdauernden Effekte³⁰¹. In einer weiteren Übersichtsarbeit zu psychosozialen Interventionen auf psychische und Verhaltenssymptome zeigten Programme zur Verhaltensschulung von Pflegenden Wirkung³⁰².

Im Kontext der stationären Pflege wurden im Auftrag des Bundesministeriums für Gesundheit (BMG) Rahmenempfehlungen für psychische und Verhaltenssymptome (hier konzeptualisiert als herausforderndes Verhalten) bei Demenzerkrankten entwickelt³⁰³.

Durch systematische Literaturrecherche und Expertenkonsens wurde folgende Empfehlung abgegeben:

- (a) Verstehende Diagnostik zur Identifizierung von Bedingungsfaktoren
- (b) Einsatz von Assessment-Instrumenten zur systematischen Aufdeckung und Dokumentation von herausforderndem Verhalten
- (c) Validierendes Verhalten
- (d) Erinnerungspflege
- (e) Basale Stimulation, Snoezelen, körperliche Berührung
- (f) Bewegungsförderung
- (g) Handeln in Krisensituationen mit Selbst- und Fremdgefährdung

Über diese Hinweise aus zahlreichen Untersuchungen mit sehr unterschiedlicher Methodik hinaus lassen sich keine evidenzbasierten Empfehlungen zur speziellen Kombination von Verfahren oder dem spezifischen Einsatz einzelner Verfahren in eng definierten Situationen ableiten.

Die genannten Verfahren stellen nicht nur Interventionen dar, die bei bestehenden psychischen und Verhaltenssymptomen zur Anwendung kommen sollen, um solche Symptome zu reduzieren. Es ist davon auszugehen, dass die Anwendung dieser Verfahren auch zur Prävention von psychischen und Verhaltenssymptomen beiträgt und daher allgemeiner Bestandteil der Betreuung von Demenzerkrankten und Angehörigen sein sollte.

Statement: Zur Prävention und Behandlung von psychischen und Verhaltenssymptomen (herausforderndes Verhalten) bei Demenzerkrankten kann verstehende Diagnostik, validierendes Verhalten und Erinnerungspflege eingesetzt werden. In der akuten Situation können basale bzw. sensorische Stimulation, der Einsatz von Musik, Snoezelen, körperliche Berührung und körperliche Bewegung wirksam sein. Individuelles Verhaltensmanagement, Angehörigen- und Pflegendenschulungen sowie kognitive Stimulation sind wichtige Elemente bei der Behandlung von psychischen und Verhaltenssymptomen.

3.5.2 Psychosoziale Interventionen zur Behandlung von Depression

In einer systematischen Übersichtsarbeit über RCTs zur Behandlung von Depression bei Demenzerkrankten in Pflegeheimen wurde Evidenz für Wirkung durch den Einsatz supervidierter ehrenamtlicher Kontakte, kognitiver Gruppentherapie und Therapie durch Freizeitaktivitäten beschrieben³⁰⁴.

In einer weiteren Übersichtsarbeit zur Behandlung von Depression bei Demenzerkrankten über 11 RCTs wurde im Besonderen die Wirkung von Unterstützung und Edukationsprogrammen für Pflegenden als wirksam herausgestellt. Betont wird die Wirkung durch Individualisierung der Programme, den Einsatz verschiedener kombinierter Verfahren und die Auswahl der Themen in einer Intervention (z.B. Problemlösestrategien, Durchführung angenehmer Tätigkeiten durch Angehörige)³⁰⁵.

In einem RCT bei 72 Demenzerkrankten zeigte sich Evidenz für Wirkung auf depressive Symptome durch Verhaltenstherapie (Erhöhung angenehmer Tätigkeiten) bei Demenzerkrankten³⁰⁶.

In einem weiteren RCT finden sich Hinweise für Wirkung von körperlichen Übungen auf Depressionssymptome bei Betroffenen mit mittelschwerer bis schwerer Alzheimer-Demenz in Pflegeheimen (n=45)³⁰⁷.

77 Zur Behandlung depressiver Symptome bei Demenzerkrankten sind Edukations- und Unterstützungsprogramme von Pflegenden und Betreuenden wirksam und sollten eingesetzt werden.

Empfehlungsgrad B, Evidenzebene IIb

Statement: Zur Behandlung depressiver Symptome können individualisierte patientenbezogene Interventionen und strukturierte Freizeitaktivitäten eingesetzt werden.

3.5.3 Behandlung eines erhöhten Bewegungsdrangs ("Wandering")

Viele Demenzerkrankte haben einen hohen Bewegungsdrang. Behinderungen der Bewegung können von den Betroffenen als belastend erlebt werden. Es sollte eine Umgebung geschaffen werden, die freie Bewegung ohne Gefährdung ermöglicht. Kann eine solche Umgebung nicht geschaffen werden oder kommt es bei sehr großem Bewegungsdrang zu einer Gefährdung des Erkrankten können Interventionen zur Reduktion der Bewegung erforderlich sein.

Eine systematische Übersichtsarbeit kommt zu dem Schluss, dass keine aussagekräftigen Studien zu psychosozialer Beeinflussung des Bewegungsdrangs bei Menschen mit Demenz vorliegen³⁰⁸. In einem "Health Technology Assessment" (HTA) werden 10 Studien zu verschiedenen Ansätzen der Behandlung des erhöhten Bewegungsdrangs benannt. Es wird über methodisch schwach belegte Evidenz für Wirkung für die gezielte Anwendung körperlicher Aktivität und für multisensorische Stimulation berichtet³⁰⁹.

Statement: Es lässt sich aus der aktuellen Literatur keine Empfehlung zur nichtmedikamentösen Behandlung von hohem Bewegungsdrang von Demenzerkrankten ableiten.

3.5.4 Verbesserung der Nahrungsaufnahme

Angehörige und andere an der Versorgung Demenzerkrankter beteiligte Personen (Ärzte, Pflegepersonal) müssen insbesondere auf einen Gewichtsverlust der Erkrankten achten. Sollte sich eine deutliche Gewichtsreduktion einstellen, sollte frühzeitig eine Anpassung der Ernährung mit ergänzenden hochkalorischen Nahrungsmitteln durchgeführt werden³¹⁰.

In einer kontrollierten Studie mit 151 an Alzheimer-Demenz Erkrankten konnte durch ein Trainingsprogramm für die Angehörigen zur Ernährung (neun Beratungsstunden in einem Jahr) eine positive Beeinflussung des Gewichts und der kognitiven Leistung erreicht werden. Nach einem Jahr zeigten weniger Erkrankte in der Interventionsgruppe als in der Kontrollgruppe einen deutlichen Gewichtsverlust. Die kognitive Leistung, gemessen mit dem MMST, nahm in der Interventionsgruppe weniger als in der Kontrollgruppe ab³¹¹.

Demenzerkrankte haben häufig ein deutlich verringertes Bedürfnis nach flüssiger und fester Nahrung und zeigen im Stadium der mittelschweren bis schweren Demenz Beeinträchtigungen beim selbstständigen Essen. In einer Übersichtsarbeit über Studien zur Verbesserung der Nahrungsaufnahme bei Menschen mit Demenz wurde ein RCT herausgestellt³¹². In dieser Studie wurden verbale Aufforderung und positive Verstärkung als Intervention bei 24 Demenzerkrankten eingesetzt. Es konnte eine Verbesserung des selbstständigen Essverhaltens, aber keine Zunahme der Häufigkeit des Essens erreicht werden³¹³.

In einem cluster-randomisierten RCT bei 178 Bewohnern von Pflegeheimen mit Demenz über sechs Monate wurde das Essen in einer familienähnlichen Situation (u.a. gedeckter gemeinsamer Tisch, Essen in Schüsseln serviert etc.) verglichen mit einer standardisierten krankenhaushähnlichen Essensausgabe (u.a. vorgefertigte Tablettts). Es zeigten sich durch die familienähnliche Essenssituation signifikante Effekte auf das Körpergewicht, die Feinmotorik und die Lebensqualität der Teilnehmer³¹⁴.

Ferner gibt es Hinweise darauf, dass visuelle Farbkontraste die Nahrungs- und Flüssigkeitsaufnahme von Menschen mit Demenz erhöhen³¹⁵.

78 Familienähnliche Esssituationen, verbale Unterstützung und positive Verstärkung können das Essverhalten von Menschen mit Demenz verbessern und können empfohlen werden.

Empfehlungsgrad B, Evidenzebene IIb

3.5.5 Behandlung von Schluckstörungen

Im Verlauf von Demenzerkrankungen können Schluckstörungen auftreten. Auf Grund der kognitiven Beeinträchtigung ist eine funktionelle Übungstherapie, wie sie bei kognitiv nicht beeinträchtigten Personen durchgeführt wird, meist nicht möglich. Alltagsorientierte Hilfen zur Nahrungsaufnahme können jedoch zur Anwendung kommen (Sitzhaltung, Gestaltung der Essenssituation, Führen beim Essen). Wesentlich ist auch, Nahrung mit appetitanregendem Charakter anzubieten, die ggf. individuell bestimmt werden muss. Dies ist erforderlich, da vermeintliche Schluckstörungen auch in einer Aversion des Erkrankten gegenüber der angebotenen Nahrung begründet sein könnten. Pflegende müssen darin geschult werden, das Risiko von Schluckstörungen zu erkennen, um die Häufigkeit von Aspirationspneumonien zu reduzieren. Bei Schluckstörungen im Rahmen einer Demenz sollte auch eine Anpassung mit gut schluckfähigen Nahrungsmitteln erfolgen.

Bei fortgeschrittener Demenz kann eine logopädische Abschätzung des möglichen Aspirationsrisikos erfolgen. Apparative Dysphagiediagnostik (Videoendoskopie und Videofluoroskopie) erfordern ein gezieltes Verständnis und Mitarbeit des Betroffenen und können daher bei mittlerer und schwerer Demenz im Regelfall nicht angewendet werden.

Eine logopädische Schulung von Angehörigen und Pflegekräften im Umgang mit Schluckstörungen bei Demenz kann sinnvoll sein.

3.5.6 Verbesserung des Schlafrhythmus

Veränderungen des Tag-Nacht- bzw. des Schlafrhythmus sind häufig bei Demenzerkrankten. Sie stellen in der häuslichen Pflegesituation eine große Belastung dar. In Pflegeeinrichtungen kann es auch zu Beeinträchtigungen der Qualität des Nachtschlafs von anderen Bewohnern kommen. Eine Regulierung des Tag-Nacht-Rhythmus mit Verbesserung des Nachtschlafs ist somit anzustreben. Organisatorische Abläufe in Pflegeeinrichtungen sind alleine keine Indikation für Maßnahmen zur Verbesserung des Tag-Nacht-Rhythmus.

In einem multizentrischen RCT bei 147 Menschen mit Demenz in Pflegeeinrichtungen führte ein 1- bis 2-stündiges individuelles Aktivitätsprogramm zu einer signifikanten Verminderung ($d=0,57$) des Tag-schlafes und zu einer signifikanten Abnahme des Tag-Nacht-Schlafverhältnisses ($d=0,23$)³¹⁶.

79 Angemessene strukturierte soziale Aktivierung während des Tages kann zu einer Besserung des Tag-Nacht-Schlafverhältnisses führen und sollte eingesetzt werden.

Empfehlungsgrad B, Evidenzebene IIb

3.6 SCHUTZ DER GESUNDHEIT VON PFLEGENDEN ANGEHÖRIGEN

Die psychische und körperliche Gesundheit von pflegenden Angehörigen von Demenzerkrankten sind häufig beeinträchtigt. Im Vergleich zu Kontrollpersonen berichten pflegende Angehörige über reduzierte Lebensqualität und erhöhte körperliche und psychische Morbidität^{194, 317, 318}.

Darüber hinaus existiert ein Zusammenhang zwischen Belastung der Angehörigen und Aufnahme des Erkrankten in eine vollstationäre Pflegeeinrichtung³¹⁹. Zur Erfassung von Angehörigenbelastung stehen Fragebögen zur Verfügung (z.B. CBS, "Caregiver Burden Scale", BIZA-D, Berliner Inventar zur Angehörigenbelastung-Demenz).

3.6.1 Reduktion von psychischer Belastung pflegender Angehöriger

In einer Übersichtsarbeit zu psychologischen Verfahren bei Angehörigen von Demenzerkrankten werden Hinweise für Wirkung in Bezug auf die Stimmung der pflegenden Angehörigen durch Verhaltensmanagementansätze (sechs oder mehr Stunden) und Bewältigungsstrategien bezogen auf das Verhalten des Erkrankten berichtet. Diese Verfahren hatten bei den pflegenden Angehörigen überdauernde Effekte. Gruppeninterventionen zeigen generell weniger Wirkung als Einzeltherapie. Nicht wirksam in dieser Auswahl von Studien waren Aufklärung über Demenzerkrankungen allgemein, Gruppenverhaltenstherapie und supportive Therapien³²⁰.

In einer weiteren Übersichtsarbeit über 14 RCTs zeigte sich Evidenz für Wirkung von Trainingsmaßnahmen zu Verhaltens-, Depressions- und Ärgermanagement, kognitiv-behaviorale Therapie, individuelle Beratung und Besuch von Supportgruppen³²¹.

In einer weiteren Meta-Analyse über 44 Studien zeigte sich Evidenz für Wirkung von edukativen und supportiven Gruppen auf depressive Symptome von Angehörigen Demenzerkrankter³²².

In einer Meta-Analyse über 30 Studien (21 RCTs) mit 34 unterschiedlichen Interventionen und erheblicher methodischer Variabilität wird eine mittlere geschätzte Effektstärke von $d=0,3$ für die Reduktion von psychologischem Stress sowie Effekte auf weitere, angehörigenbezogene Zielgrößen berichtet. Es wurden im Besonderen die Wichtigkeit des langfristigen Kontakts des Angehörigen mit einer Angehörigengruppe und die mögliche Einbindung des Erkrankten herausgestellt. Es zeigte sich auch der fehlende Effekt reiner Informationsgruppen oder unstrukturierter Unterstützungsgruppen³²³.

Die Wirkung auf angehörigenrelevante Zielgrößen mit ähnlicher Effektstärke, insbesondere von Psychoedukations- und Psychotherapiegruppen wird in einer weiteren Meta-Analyse über 78 Studien herausgestellt³²⁴.

Um der Situation Rechnung zu tragen, dass der pflegende Angehörige häufig die erkrankte Person nicht allein lassen kann und somit nicht in der Lage ist, an Gruppenangeboten teilzunehmen, sind telefonbasierte Interventionen erprobt worden, die ebenfalls positive Effekte auf die psychische Belastung und depressiven Symptome von pflegenden Angehörigen zeigen³²⁵.

80 Zur Prävention von Erkrankungen, die durch die Pflege und Betreuung hervorgerufen werden, und zur Reduktion von Belastung der pflegenden Angehörigen sollten strukturierte Angebote für Bezugspersonen von Demenzerkrankten vorgesehen werden.

Inhaltlich sollten neben der allgemeinen Wissensvermittlung zur Erkrankung das Management in Bezug auf Patientenverhalten, Bewältigungsstrategien und Entlastungsmöglichkeiten für die Angehörigen sowie die Integration in die Behandlung des Demenzkranken im Vordergrund stehen.

Empfehlungsgrad B, Evidenzebene IIb

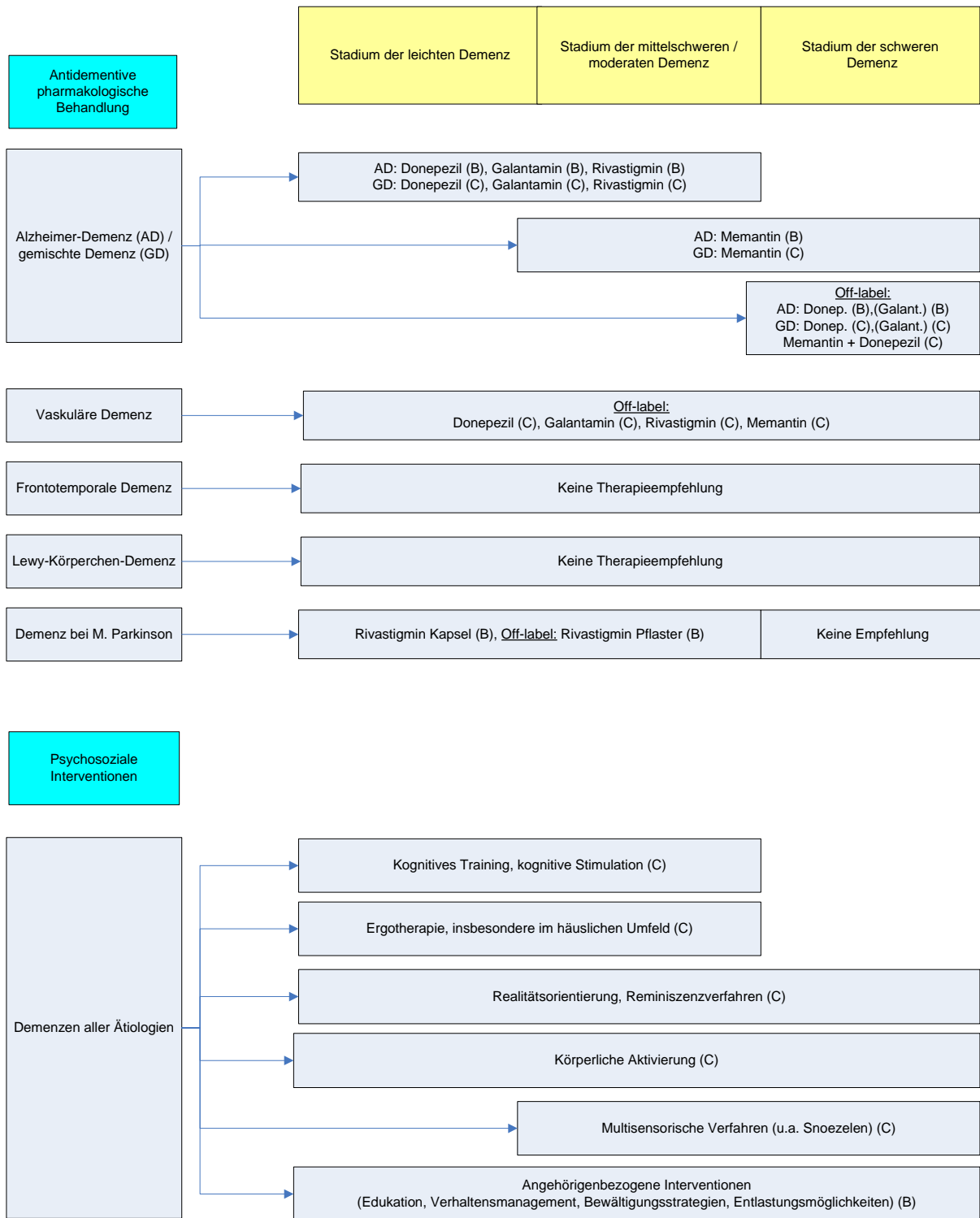


Abbildung 5: Schematische Darstellung der Behandlung von Demenzen mit Empfehlungsgraden (A, B, C)

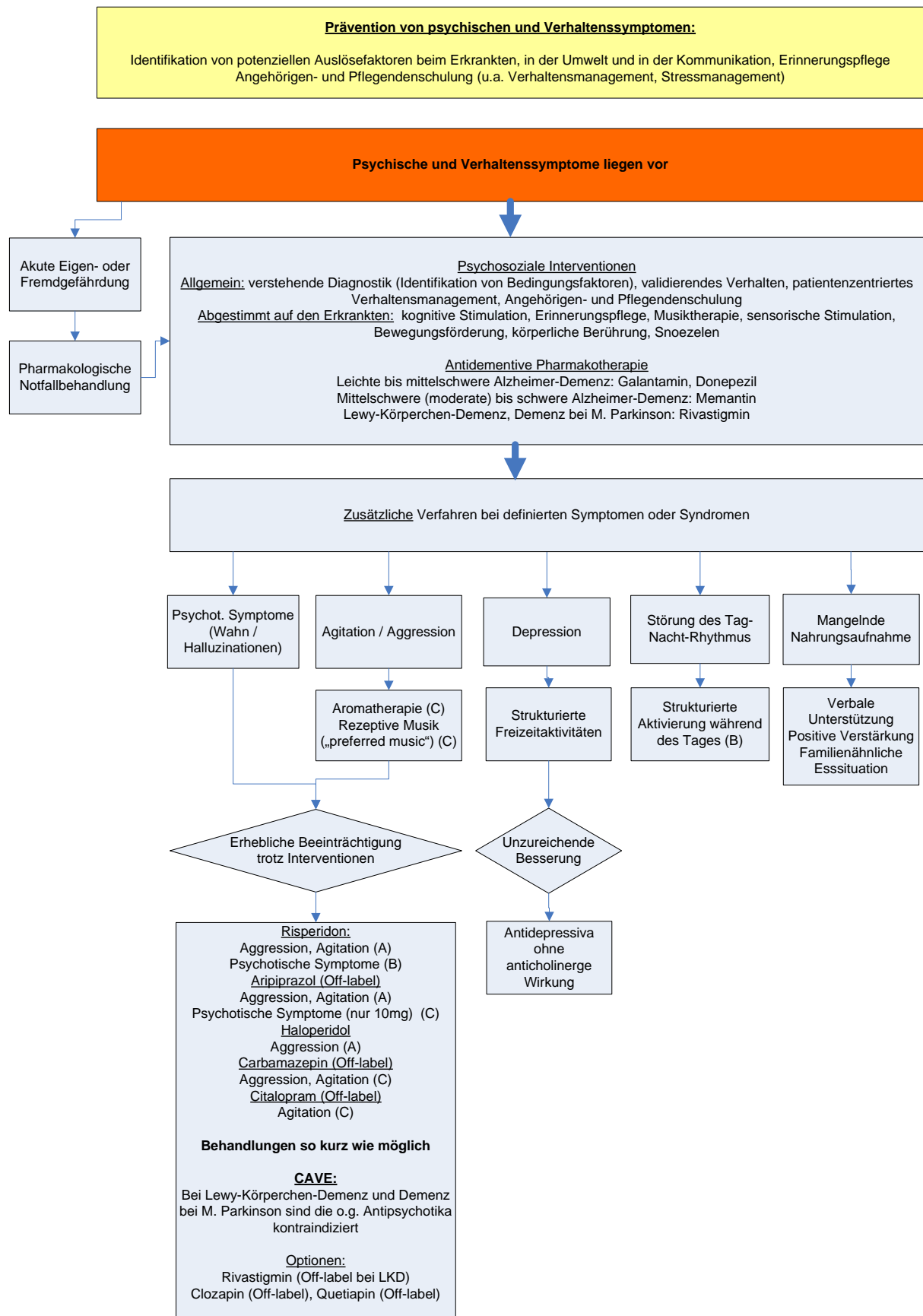


Abbildung 6: Schematische Darstellung zur Prävention und Behandlung von psychischen und Verhaltenssymptomen bei Demenz mit Empfehlungsgraden (A, B, C)

3.7 REHABILITATION BEI DEMENZ

Häufig werden Demenzkranke im Akutkrankenhaus oder in der stationären und ambulanten Altenpflege als körperlich und kognitiv so stark eingeschränkt angesehen, dass man ihnen spezifische Rehabilitations- und Übungsprogramme, die zum Behandlungsstandard bei somatischen Erkrankungen gehören, nicht mehr zukommen lässt. Personen mit einem MMST ≤ 24 Punkte werden von frührehabilitativen oder weiterführenden rehabilitativen Behandlungsprogrammen oftmals ausgeschlossen.

Bezüglich der Trainierbarkeit körperlicher Kraft verglichen Heyn et al. in einer Meta-Analyse kognitiv eingeschränkte (MMST <24) mit kognitiv nicht beeinträchtigten Personen (MMST >23), die an identischen Kraft-/Ausdauertrainingsmaßnahmen teilnahmen (mittlere Trainingsfrequenz dreimal in der Woche für 50 Minuten von zwei bis 40 Wochen Dauer). 21 RCTs mit kognitiv eingeschränkten ($n=1.411$, MMST: Mittelwert 16 Punkte) und 20 RCTs mit kognitiv nicht beeinträchtigten Personen ($n=1.510$, MMST: Mittelwert 28 Punkte) wurden eingeschlossen (mittleres Alter in beiden Gruppen: 81 Jahre). Signifikante Steigerungen wurden für die Endpunkte Kraft und Ausdauer und deren Kombination gleichermaßen für die kognitiv beeinträchtigten Personen als auch für die kognitiv nicht beeinträchtigten berichtet. Der Trainingseffekt in den Studien der kognitiv beeinträchtigten Personen wies eine größere Varianz als in den Studien der kognitiv nicht beeinträchtigten Personen auf. Beide Gruppen unterschieden sich in den Therapieerfolgen aber nicht signifikant voneinander³²⁶.

In einem unizentrischen RCT ($n=243$) wurden die Effekte multiprofessioneller, stationärer geriatrischer Rehabilitation Demenzerkrankter nach Schenkelhalsfraktur verglichen mit einer regulären Krankenhausbehandlung. Die Hauptzielgrößen waren die Dauer des Krankenhausaufenthaltes, Mortalität und Wohnsituation nach drei Monaten und nach einem Jahr. Der Median des Krankenhausaufenthaltes in der Interventionsgruppe betrug 47 Tage (MMST: 12-17 Punkte) und 29 Tage (MMST: 18-23 Punkte) im Vergleich zu 147 Tagen (MMST: 12-17 Punkte) bzw. 46 Tagen (MMST: 18-23 Punkte) in der Kontrollgruppe. Dieser Unterschied war signifikant. Nach drei Monaten lebten 63% (MMST: 12-17 Punkte) bzw. 91% (MMST: 18-23 Punkte) der Demenzkranken der Interventionsgruppe zuhause. In der Kontrollgruppe lebten nach drei Monaten 17% (MMST: 12-17 Punkte) bzw. 67% (MMST: 18-23 Punkte) unabhängig zuhause. Der Unterschied war für beide Subgruppen signifikant. Nach einem Jahr zeigten sich weiterhin numerische Unterschiede zwischen den Gruppen, die aber nicht signifikant waren. In der Gruppen der Demenzkranken mit einem MMST <12 bzw. >23 zeigten sich keine signifikanten Unterschiede in den genannten Zielgrößen³²⁷.

Statement: Etablierte diagnostische und therapeutische Verfahren, einschließlich Frührehabilitationsprogramme, sollen im Falle körperlicher Erkrankungen Demenzkranken aller Schweregrade bei entsprechender Zielformulierung nicht vorenthalten werden.

81 Spezifische Behandlungsprogramme bewirken bei leicht- bis mittelgradig betroffenen Demenzkranken ähnliche, bis nur mäßig geringfügigere Therapieerfolge hinsichtlich Mobilität und Selbstversorgungsfähigkeit wie bei kognitiv Gesunden.

Empfehlungsgrad B, Evidenzebene IIb

4 LEICHTE KOGNITIVE STÖRUNG, "MILD COGNITIVE IMPAIRMENT" (MCI)

Die pathologischen Gehirnveränderungen, die die neurodegenerativen Demenzerkrankungen charakterisieren, beginnen viele Jahre vor dem Auftreten erster klinischer Symptome. Die Symptommanifestation ist ein meist langsam progredienter Prozess mit kognitiver Leistungsverschlechterung. Darauf aufbauend wurde das Syndrom der leichten kognitiven Störung ("Mild Cognitive Impairment", MCI) als Prodromal- oder Risikosyndrom einer Demenz konzeptualisiert. MCI ist definiert als subjektive und objektivierbare kognitive Einbuße bei erhaltener Alltagskompetenz.

MCI mit Gedächtnisstörungen als Leitsymptom ("amnesic MCI") ist in besonderem Maße mit dem Risiko für eine Alzheimer-Demenz assoziiert. Die jährliche Übergangshäufigkeit von MCI zur Demenz wird je nach Untersuchungssetting und MCI-Definition mit bis zu 10% angegeben. Zum Beispiel ist die jährliche Übergangswahrscheinlichkeit von einem MCI zu einer Demenz, Alzheimer-Demenz und vaskulären Demenz nach einer Meta-Analyse von 41 Kohortenstudien im Spezialistensetting 9,6%, 8,1% und 1,9%³²⁸. In nicht spezialisierten Settings sind die Übergangsraten tendenziell niedriger.

Es ist allerdings bis heute nicht gelungen, eine exakte und allgemeingültige MCI-Definition festzulegen³²⁹. MCI ist an sich kein Syndrom mit Krankheitswert und beinhaltet keine ätiologische Zuordnung. Bei einem Teil von MCI-Betroffenen, der wiederum in der Größe in Abhängigkeit von der Untersuchungstichprobe variiert, ist MCI reversibel.

Das Syndrom MCI kann anhand des klinischen Bildes und unter Einbezug neuropsychologischer Testverfahren festgestellt werden. Kurztests wie der MMST, der DemTec und der TFDD haben keine hinreichende Sensitivität für die Feststellung des MCIs, weil sie zu Deckeneffekten führen können. Die neuropsychologische Diagnostik sollte mindestens ein Verfahren zur Messung des verzögerten Abrufs umfassen, da diese Leistung einen Frühindikator für eine beginnende Alzheimer-Demenz darstellen kann, sowie Testungen zu Aufmerksamkeitsleistung und Exekutivfunktionsleistung beinhalten⁴⁴. Wie bei der Demenzdiagnostik sollen für die Interpretation der Ergebnisse neuropsychologischer Verfahren alle aus der Anamnese sich ergebenden Informationen berücksichtigt werden, die einen Einfluss auf das Leistungsvermögen der untersuchten Person haben können, wie soziokultureller Hintergrund, Ausbildungsgrad, besondere Fähigkeiten, früheres Leistungsniveau, Sprachkompetenz, sensorische Funktionen, psychiatrische oder körperliche Erkrankungen sowie Testerfahrungen, auch wenn nicht für alle Faktoren validierte Normwerte in Bezug auf das kognitive Leistungsniveau zur Verfügung stehen.

Im Einzelfall kann eine Abgrenzung zur Demenz schwierig sein, da der Übergang von MCI zur leichten Demenz fließend ist.

82 MCI als klinisches Syndrom ist uneinheitlich definiert. Bei Hinweisen auf Vorliegen von Gedächtnisstörungen sollten diese objektiviert werden.

Good clinical practice, Expertenkonsens

83 Aufgrund des erhöhten Risikos für Demenz bedürfen Betroffene mit MCI im weiteren Verlauf erhöhter Aufmerksamkeit.

Good clinical practice, Expertenkonsens

Die zugrunde liegende Ursache von MCI kann eine beginnende neurodegenerative Demenz sein, ist es aber nicht in jedem Fall. Andere häufige mögliche Ursachen sind vaskuläre Läsionen, depressive Episoden, Medikamentennebenwirkungen und Alkoholabusus oder -abhängigkeit.

84 Mögliche Ursachen eines MCI sollten mit angemessenen diagnostischen Maßnahmen geklärt werden.

Good clinical practice, Expertenkonsens

Longitudinale Untersuchungen konnten zeigen, dass sich bei Personen mit MCI, die in der neuropsychologischen Untersuchung ein Defizit im verzögerten Abruf ("delayed recall")³³⁰ zeigen, sowie in der zerebralen Bildgebung eine Atrophie des Hippokampus oder im Liquor Veränderungen der Marker beta-Amyloid-42, Gesamt-Tau und phospho-Tau^{87, 331-333} aufweisen, ein höheres Risiko haben, an einer Alzheimer-Demenz zu erkranken, als Betroffene mit einer leichten kognitiven Störung, die diese Veränderungen nicht zeigen. Daraus leitet sich ab, dass Veränderungen der Alzheimer-Krankheit bei betroffenen Personen häufig schon im MCI-Stadium nachweisbar sein können. Wann jedoch eine Person mit Alzheimer-Krankheit vom Stadium des MCI in das der Demenz übertritt, lässt sich anhand der Marker nicht voraussagen.

Ferner liegen bis heute keine Untersuchungen zur Behandlung von MCI-Betroffenen mit o.g. biologischen Hinweisen für die Alzheimer-Krankheit vor.

Bei der Abwägung, ob eine Diagnostik bezüglich des Vorliegens einer Alzheimer-Krankheit bei Personen mit MCI durchgeführt wird, müssen also die Risikoerhöhung für Demenz, die fehlende Möglichkeit der Vorhersage des Zeitpunkts des Demenzbeginns und die fehlende Evidenz für wirksame medikamentöse Strategien zur Verhinderung einer Demenz berücksichtigt werden. Eine Entscheidung über eine solche Diagnostik kann nur nach umfassender Aufklärung und Einwilligung des Betroffenen erfolgen.

4.1 BEHANDLUNG VON MCI

Es sind große RCTs zur medikamentösen Behandlung von Personen mit einem MCI durchgeführt worden. Durch die Gabe der für die Alzheimer-Demenz zugelassenen Acetylcholinesterase-Hemmer konnte keine Verzögerung des Übergangs von MCI zu Demenz erreicht werden³³⁴.

In einem multizentrischen RCT zeigten 240 mg Ginkgo/Tag über 6,5 Jahre (Median) bei 482 MCI-Betroffenen keine Verzögerung des Übergangs zur Demenz³³⁵. Vitamin E zeigte ebenfalls keine Verzögerung des Übergangs zur Demenz bei Personen mit MCI³³⁶.

85 Es gibt keine Evidenz für eine wirksame Pharmakotherapie zur Risikoreduktion des Übergangs von MCI zu einer Demenz.

Evidenzebene Ib

Die methodische Schwierigkeit bei Studien zu nichtpharmakologischen Therapien ist bei Betroffenen mit MCI durch die Unschärfe des MCI-Konstruktes noch verstärkt, so dass sich bei der aktuellen Literaturlage keine Empfehlungen ableiten lassen.

86 Es gibt keine Evidenz für wirksame nichtpharmakologische Therapien zur Risikoreduktion des Übergangs von MCI zu einer Demenz.

Evidenzebene IV

Das Risiko einer Demenz ist bei Personen mit MCI erhöht. Es sollten daher die Maßnahmen zur Demenzprävention empfohlen werden (s. **Abschnitt 5**).

5 RISIKOFAKTOREN UND PRÄVENTION

Aus der epidemiologischen Forschung sind anhand von prospektiven Studien Risikofaktoren, insbesondere für die Alzheimer-Demenz identifiziert worden. Zu unterscheiden sind beeinflussbare und nichtbeeinflussbare Risikofaktoren.

Präventionsempfehlungen leiten sich im Wesentlichen aus den modifizierbaren Risikofaktoren ab. Prospektive Studien zur Primärprävention werden aktuell durchgeführt. Die Untersuchungen, die bisher publiziert wurden, lassen noch keine Präventionsempfehlungen zu. Möglicherweise decken die bisher durchgeführten Studien einen zu kurzen Zeitraum ab. Diese These stützt sich auf den epidemiologischen Befund, dass viele Risikofaktoren, die im mittleren Lebensalter bereits vorliegen, das Risiko einer Demenz beeinflussen. Daher gelten Präventionsempfehlungen ab dem mittleren Lebensalter.

Jüngere Publikationen aus großen epidemiologischen Longitudinaluntersuchungen haben die Relevanz von kardiovaskulären Risikofaktoren im mittleren Lebensalter für Demenz, insbesondere auch für die Alzheimer-Demenz identifiziert^{337, 338}. Rauchen wurde in longitudinalen Studien als unabhängiger Risikofaktor für Demenzerkrankungen identifiziert³³⁸.

87 Vaskuläre Risikofaktoren und Erkrankungen (z.B. Hypertonie, Diabetes mellitus, Hyperlipidämie, Adipositas, Nikotinabusus) stellen auch Risikofaktoren für eine spätere Demenz dar. Daher trägt deren leitliniengerechte Diagnostik und frühzeitige Behandlung zur Primärprävention einer späteren Demenz bei.

Empfehlungsgrad B, Leitlinienadaptation NICE-SCIE 2007

Es gibt Hinweise, dass bestimmte Ernährungsgewohnheiten (u.a. Konsum von Fisch, mediterrane Diät) protektiv bezüglich des Auftretens einer Demenz sein können. Es ist allerdings nicht möglich, aus der aktuellen Datenlage eine Ernährungsempfehlung abzuleiten, die über einer allgemein ausgewogenen Ernährung mit der Vermeidung von Übergewicht hinaus geht^{339, 340}.

Statement: Eine ausgewogene Ernährung (z.B. mediterrane Diät) wird zur allgemeinen Risikoreduktion empfohlen.

Leichter bis moderater Alkoholkonsum zeigte protektive Effekte bezüglich des Auftretens einer Demenz in einigen Studien³⁴¹. Eine individuelle Schwellendosis wie auch eine besondere Art des Alkohols kann aber nicht angegeben werden. Aufgrund der Abhängigkeitsgefahr und toxischer Eigenschaften von Alkohol wird Alkoholkonsum nicht zur Prävention von Demenz empfohlen³⁴².

Statement: Regelmäßiger Alkoholkonsum wird nicht zur Prävention einer Demenz empfohlen.

Ein aktiver Lebensstil mit körperlicher Bewegung, sportlicher, sozialer und geistiger Aktivität ist protektiv bezüglich des Auftretens einer Demenz^{343, 344}.

88 Regelmäßige körperliche Bewegung und ein aktives geistiges und soziales Leben sollten empfohlen werden.

Empfehlungsgrad B, Leitlinienadaptation NICE-SCIE 2007

In einer prospektiven, randomisierten Studie zur Prävention von Demenz zeigte Ginkgo Biloba keine Wirkung³³⁵.

89 Ginkgo Biloba wird nicht zur Prävention von Demenz empfohlen.

Empfehlungsgrad B, Evidenzebene Ib

Es gibt epidemiologische Hinweise für die Erhöhung des Demenzrisikos durch die Einnahme von Hormonersatzpräparaten³⁴⁵.

90 Hormontherapie wird zur Prävention von Demenz nicht empfohlen.

Empfehlungsgrad B, Leitlinienadaptation NICE-SCIE 2007

Übersicht über Abbildungen und Tabellen

- Abbildung 1:** Ablauf des Leitlinienentwicklungsprozesses
(s. S. 2)
- Abbildung 2:** Altersabhängige Prävalenz der Demenz. Daten aus europäischen und amerikanischen Erhebungen und Meta-Analysen
(s. S. 19)
- Abbildung 3:** Inzidenz von Demenz pro 100 gelebten Personenjahren in verschiedenen Studien
(s. S. 20)
- Abbildung 4:** Schematische Darstellung des diagnostischen Prozesses
(s. S. 40)
- Abbildung 5:** Schematische Darstellung der Behandlung von Demenzen mit Empfehlungsgraden
(s. S. 82)
- Abbildung 6:** Schematische Darstellung zur Prävention und Behandlung von psychischen und Verhaltenssymptomen bei Demenz mit Empfehlungsgraden
(s. S. 83)
- Tabelle 1:** Evidenzgraduierung: Studien zu diagnostischen Interventionen
(s. S. 7)
- Tabelle 2:** Evidenzgraduierung: Studien zu therapeutischen Interventionen
(s. S. 8)
- Tabelle 3:** Empfehlungsgrade
(s. S. 9)
- Tabelle 4:** Klinische Diagnosekriterien für die "wahrscheinliche" und "mögliche" Alzheimer-Demenz (AD) nach NINCDS-ADRDA
(s. S. 12)
- Tabelle 5:** NINDS-AIREN-Kriterien für wahrscheinliche vaskuläre Demenz
(s. S. 14)
- Tabelle 6:** Klinisch-diagnostische Konsensuskriterien der frontotemporalen Demenz (FTD)
(s. S. 15)
- Tabelle 7:** Klinisch-diagnostische Konsensuskriterien der Parkinson-Disease-Demenz (PDD)
(s. S. 17)
- Tabelle 8:** Klinisch-diagnostische Konsensuskriterien der Lewy-Körperchen-Demenz (LKD)
(s. S. 18)
- Tabelle 9:** Übersicht neuropsychologischer Untersuchungen in der Differenzialdiagnose
(s. S. 29)
- Tabelle 10:** Psychische und Verhaltenssymptome demenzieller Syndrome
(s. S. 30)
- Tabelle 11:** Beispielhafte mögliche Ursachen eines Demenzsyndroms
(s. S. 32)
- Tabelle 12:** Übersicht über Darreichungsform und Zieldosis der Acetylcholinesterase-Hemmer
(s. S. 44)
- Tabelle 13:** Übersicht über Darreichungsform und Zieldosis von Memantin
(s. S. 50)

Literaturverzeichnis

1. National Collaborating Centre for Mental Health (commissioned by the Social Care Institute for Excellence and the National Institute for Health and Clinical Excellence): *Dementia. A NICE-SCIE Guideline on supporting people with dementia and their carers in health and social care*. National clinical practice guideline, number 42. London, The British Psychological Society and Gaskell 2007
2. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN): *Management of patients with dementia*. A national clinical guideline, volume 86. Edinburgh, SIGN 2006.
3. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN): *A guideline developer's handbook*, volume 86. Edinburgh, SIGN 2008.
4. WHO, Dilling H, Mombour W, et al.: *Internationale Klassifikation psychischer Störungen*. ICD-10 Kapitel V (F), Klinisch-diagnostische Leitlinien. 6. Aufl. Bern, Huber 2008.
5. McKhann G, Drachman D, Folstein M, et al.: Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease. *Neurology* 1984; 34: 939-944.
6. Roman GC, Tatemichi TK, Erkinjuntti T, et al.: Vascular dementia: diagnostic criteria for research studies. Report of the NINDS-AIREN International Workshop. *Neurology* 1993; 43: 250-260.
7. Jellinger KA, Attems J: Neuropathological evaluation of mixed dementia. *J Neurol Sci* 2007; 257: 80-87.
8. Neary D, Snowden JS, Gustafson L, et al.: Frontotemporal lobar degeneration: a consensus on clinical diagnostic criteria. *Neurology* 1998; 51: 1546-1554.
9. Goetz CG, Emre M, Dubois B: Parkinson's disease dementia: definitions, guidelines, and research perspectives in diagnosis. *Ann Neurol* 2008; 64, Suppl 2: S81-92.
10. McKeith IG, Dickson DW, Lowe J, et al.: Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies: third report of the DLB Consortium. *Neurology* 2005; 65: 1863-1872.
11. Ziegler U, Doblhammer G: Prevalence and incidence of dementia in Germany - a study based on data from the public sick funds in 2002. *Gesundheitswesen* 2009; 71: 281-290.
12. Qiu C, De Ronchi D, Fratiglioni L: The epidemiology of the dementias: an update. *Curr Opin Psychiatry* 2007; 20: 380-385.
13. Weder ND, Aziz R, Wilkins K, et al.: Frontotemporal dementias: a review. *Ann Gen Psychiatry* 2007; 6: 15.
14. Buter TC, van den Hout A, Matthews FE, et al.: Dementia and survival in Parkinson disease: a 12-year population study. *Neurology* 2008; 70: 1017-1022.
15. Hobson P, Meara J: Risk and incidence of dementia in a cohort of older subjects with Parkinson's disease in the United Kingdom. *Mov Disord* 2004; 19: 1043-1049.
16. Aarsland D, Andersen K, Larsen JP, et al.: Risk of dementia in Parkinson's disease: a community-based, prospective study. *Neurology* 2001; 56: 730-736.
17. Zaccai J, McCracken C, Brayne C: A systematic review of prevalence and incidence studies of dementia with Lewy bodies. *Age Ageing* 2005; 34: 561-566.
18. Brayne C, Richardson K, Matthews FE, et al.: Neuropathological correlates of dementia in over-80-year-old brain donors from the population-based Cambridge City over-75s Cohort (CC75C) study. *J Alzheimers Dis* 2009 (Epub ahead of print: August 3, 2009).
19. Statistisches Bundesamt (Hrsg): *Gesundheit. Ausgaben, Krankheitskosten und Personal 2004*. Wiesbaden, Statistisches Bundesamt 2006.
20. Quentin W, Riedel-Heller SG, Lupp M, et al.: Cost-of-illness studies of dementia: a systematic review focusing on stage dependency of costs. *Acta Psychiatr Scand* 2009 (Epub ahead of print: August 19, 2009).
21. Jonsson L, Wimo A: The cost of dementia in Europe: a review of the evidence, and methodological considerations. *Pharmacoeconomics* 2009; 27: 391-403.
22. Andlin-Sobocki P, Jonsson B, Wittchen HU, et al.: Cost of disorders of the brain in Europe. *Eur J Neurol* 2005; 12, Suppl 1: 1-27.
23. Bloom BS, de Povourville N, Straus WL: Cost of illness of Alzheimer's disease: how useful are current estimates? *Gerontologist* 2003; 43: 158-164.
24. Schulenburg JMG von, Grobe-Einsler R, Bernhardt T, et al.: Kostenanalyse der Behandlung himnleistungs-gestörter Patienten. *Geriatric Forschung* 1995; 5: 31-40.

25. Schulenburg JMG von, Schulenberg I, Horn R, et al.: Cost of treatment and care of Alzheimer's disease in Germany. In: Wimo A, Jönsson B, Karlsson G, et al (eds). *Health Economics of Dementia*. Chichester, Wiley 1998: 217-230.
26. Hallauer JFS, Smala A, Berger K: Untersuchung von Krankheitskosten bei Patienten mit Alzheimer-Erkrankung in Deutschland. *Gesundheitsökon Qualitätsmanag* 2001; 5: 73-79.
27. Cohen JT, Neumann PJ: Decision analytic models for Alzheimer's disease: state of the art and future directions. *Alzheimers Dement* 2008; 4: 212-222.
28. Loveman E, Green C, Kirby J, et al.: The clinical and cost-effectiveness of donepezil, rivastigmine, galantamine and memantine for Alzheimer's disease. *Health Technol Assess* 2006; 10: iii-iv, ix-xi, 1-160.
29. Nepal B, Ranmuthugala G, Brown L, et al.: Modelling costs of dementia in Australia: evidence, gaps, and needs. *Aust Health Rev* 2008; 32: 479-487.
30. Dawson JD, Anderson SW, Uc EY, et al.: Predictors of driving safety in early Alzheimer disease. *Neurology* 2009; 72: 521-527.
31. Lukas A, Nikolaus T: Fahreignung bei Demenz. *Z Gerontol Geriatr* 2009; 42: 205-211.
32. Carriere I, Fourrier-Reglat A, Dartigues JF, et al.: Drugs with anticholinergic properties, cognitive decline, and dementia in an elderly general population: the 3-city study. *Arch Intern Med* 2009; 169:1317-1324.
33. Mitchell AJ: A meta-analysis of the accuracy of the mini-mental state examination in the detection of dementia and mild cognitive impairment. *J Psychiatr Res* 2009; 43: 411-431.
34. Kalbe E, Kessler J, Calabrese P, et al.: DemTect: a new, sensitive cognitive screening test to support the diagnosis of mild cognitive impairment and early dementia. *Int J Geriatr Psychiatry* 2004; 19:136-143.
35. Ihl R, Grass-Kapanke B, Lahrem P, et al.: Entwicklung und Validierung eines Tests zur Früherkennung der Demenz mit Depressionsabgrenzung (TFDD)]. *Fortschr Neurol Psychiatr* 2000; 68: 413-422.
36. Cullen B, O'Neill B, Evans JJ, et al.: A review of screening tests for cognitive impairment. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 2007; 78: 790-799.
37. Trenkle DL, Shankle WR, Azen SP: Detecting cognitive impairment in primary care: performance assessment of three screening instruments. *J Alzheimers Dis* 2007; 11: 323-335.
38. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (Hrsg.): *Cholinesterasehemmer bei Alzheimer Demenz*. Abschlussbericht A05-19A (Version 1.0, Stand: 7.2.2007). Köln, IQWiG 2007.
39. Hutchinson AD, Mathias JL: Neuropsychological deficits in frontotemporal dementia and Alzheimer's disease: a meta-analytic review. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007; 78: 917-928.
40. Morris JC, Heyman A, Mohs RC, et al.: The Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease (CERAD). Part I. Clinical and neuropsychological assessment of Alzheimer's disease. *Neurology* 1989; 39: 1159-1165.
41. Verhey FR, Houx P, Van Lang N, et al.: Cross-national comparison and validation of the Alzheimer's Disease Assessment Scale: results from the European Harmonization Project for Instruments in Dementia (EURO-HARPID). *Int J Geriatr Psychiatry* 2004; 19: 41-50.
42. Bickel H, Mosch E, Forstl H: Screening of cognitive functions and the prediction of incident dementia by means of the SIDAM. *Psychiatr Prax* 2007; 34: 139-144.
43. Schmitt FA, Ashford W, Ernesto C, et al.: The severe impairment battery: concurrent validity and the assessment of longitudinal change in Alzheimer's disease. The Alzheimer's Disease Cooperative Study. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 1997; 11, Suppl 2: S51-56.
44. Bondi MW, Jak AJ, Delano-Wood L, et al.: Neuropsychological contributions to the early identification of Alzheimer's disease. *Neuropsychol Rev* 2008; 18: 73-90.
45. Gainotti G, Marra C: Some aspects of memory disorders clearly distinguish dementia of the Alzheimer's type from depressive pseudo-dementia. *J Clin Exp Neuropsychol* 1994; 16: 65-78.
46. Hildebrandt H, Haldenwanger A, Eling P: False recognition helps to distinguish patients with Alzheimer's disease and amnesic MCI from patients with other kinds of dementia. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2009; 28: 159-167.
47. Jacova C, Kertesz A, Blair M, et al.: Neuropsychological testing and assessment for dementia. *Alzheimers Dement* 2007; 3: 299-317.
48. Hachinski V, Iadecola C, Petersen RC, et al.: National Institute of Neurological Disorders and Stroke-Canadian Stroke Network vascular cognitive impairment harmonization standards. *Stroke* 2006; 37: 2220-2241.
49. Rascovsky K, Salmon DP, Hansen LA, et al.: Disparate letter and semantic category fluency deficits in autopsy-confirmed frontotemporal dementia and Alzheimer's disease. *Neuropsychology* 2007; 21: 20-30.

50. Gainotti G, Marra C, Villa G: A double dissociation between accuracy and time of execution on attentional tasks in Alzheimer's disease and multi-infarct dementia. *Brain* 2001;124: 731-738.
51. Oguro H, Yamaguchi S, Abe S, et al.: Differentiating Alzheimer's disease from subcortical vascular dementia with the FAB test. *J Neurol* 2006; 253: 1490-1494.
52. Graham NL, Emery T, Hodges JR: Distinctive cognitive profiles in Alzheimer's disease and subcortical vascular dementia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004; 75: 61-71.
53. Reed BR, Mungas DM, Kramer JH, et al.: Profiles of neuropsychological impairment in autopsy-defined Alzheimer's disease and cerebrovascular disease. *Brain* 2007; 130: 731-739.
54. Garbutt S, Matlin A, Hellmuth J, et al.: Oculomotor function in frontotemporal lobar degeneration, related disorders and Alzheimer's disease. *Brain* 2008; 131: 1268-1281.
55. Marra C, Quaranta D, Zinno M, et al.: Clusters of cognitive and behavioral disorders clearly distinguish primary progressive aphasia from frontal lobe dementia, and Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2007; 24: 317-326.
56. Fukui T, Lee E: Progressive agraphia can be a harbinger of degenerative dementia. *Brain Lang* 2008; 104: 201-210.
57. Mori E, Shimomura T, Fujimori M, et al.: Visuo perceptual impairment in dementia with Lewy bodies. *Arch Neurol* 2000; 57: 489-493.
58. Williams VG, Bruce JM, Westervelt HJ, et al.: Boston naming performance distinguishes between Lewy body and Alzheimer's dementias. *Arch Clin Neuropsychol* 2007; 22: 925-931.
59. Ballard C, O'Brien J, Gray A, et al.: Attention and fluctuating attention in patients with dementia with Lewy bodies and Alzheimer disease. *Arch Neurol* 2001; 58: 977-982.
60. Troster AI: Neuropsychological characteristics of dementia with Lewy bodies and Parkinson's disease with dementia: differentiation, early detection, and implications for "mild cognitive impairment" and biomarkers. *Neuropsychol Rev* 2008;18: 103-119.
61. Lees AJ, Smith E: Cognitive deficits in the early stages of Parkinson's disease. *Brain*.1983;106: 257-270.
62. Metzler-Baddeley C: A review of cognitive impairments in dementia with Lewy bodies relative to Alzheimer's disease and Parkinson's disease with dementia. *Cortex* 2007; 43: 583-600.
63. Wahle M, Haller S, Spiegel R: Validation of the NOSGER (Nurses' Observation Scale for Geriatric Patients): reliability and validity of a caregiver rating instrument. *Int Psychogeriatr* 1996; 8: 525-547.
64. Cummings JL: The Neuropsychiatric Inventory: assessing psychopathology in dementia patients. *Neurology* 1997; 48, Suppl 6: S10-16.
65. Bouwens SF, van Heugten CM, Aalten P, et al.: Relationship between measures of dementia severity and observation of daily life functioning as measured with the Assessment of Motor and Process Skills (AMPS). *Dement Geriatr Cogn Disord* 2008; 25: 81-87.
66. Caputo M, Monastero R, Mariani E, et al.: Neuropsychiatric symptoms in 921 elderly subjects with dementia: a comparison between vascular and neurodegenerative types. *Acta Psychiatr Scand* 2008; 117: 455-464.
67. Aalten P, Verhey FR, Boziki M, et al.: Consistency of neuropsychiatric syndromes across dementias: results from the European Alzheimer Disease Consortium. Part II. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2008; 25: 1-8.
68. Toyota Y, Ikeda M, Shinagawa S, et al.: Comparison of behavioral and psychological symptoms in early-onset and late-onset Alzheimer's disease. *Int J Geriatr Psychiatry* 2007; 22: 896-901.
69. Hargrave R, Geck LC, Reed B, Mungas D: Affective behavioural disturbances in Alzheimer's disease and ischaemic vascular disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000; 68: 41-46.
70. Bozeat S, Gregory CA, Ralph MA, Hodges JR: Which neuropsychiatric and behavioural features distinguish frontal and temporal variants of frontotemporal dementia from Alzheimer's disease? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000; 69: 178-186.
71. Nyatsanza S, Shetty T, Gregory C, et al.: A study of stereotypic behaviours in Alzheimer's disease and frontal and temporal variant frontotemporal dementia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003; 74: 1398-1402.
72. Banks SJ, Weintraub S: Neuropsychiatric symptoms in behavioral variant frontotemporal dementia and primary progressive aphasia. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 2008; 21: 133-141.
73. Ballard C, Holmes C, McKeith I, et al.: Psychiatric morbidity in dementia with Lewy bodies: a prospective clinical and neuropathological comparative study with Alzheimer's disease. *Am J Psychiatry* 1999; 156: 1039-1045.

74. Engelborghs S, Maertens K, Nagels G, et al.: Neuropsychiatric symptoms of dementia: cross-sectional analysis from a prospective, longitudinal Belgian study. *Int J Geriatr Psychiatry* 2005; 20: 1028-1037.
75. Shinagawa S, Adachi H, Toyota Y, et al.: Characteristics of eating and swallowing problems in patients who have dementia with Lewy bodies. *Int Psychogeriatr* 2009; 21: 520-525.
76. Caballol N, Marti MJ, Tolosa E: Cognitive dysfunction and dementia in Parkinson disease. *Mov Disord* 2007; 22, Suppl 17: S358-366.
77. Aarsland D, Cummings JL, Larsen JP: Neuropsychiatric differences between Parkinson's disease with dementia and Alzheimer's disease. *Int J Geriatr Psychiatry* 2001; 16: 184-191.
78. Ministry of Health Singapore (ed.): *Clinical practice guidelines: dementia*. MOH clinical practice guidelines 3/2007. Singapore, Ministry of Health 2007.
79. Clarfield AM: The decreasing prevalence of reversible dementias: an updated meta-analysis. *Arch Intern Med* 2003; 163: 2219-2229.
80. Bertram L, Tanzi RE: Thirty years of Alzheimer's disease genetics: the implications of systematic meta-analyses. *Nat Rev Neurosci* 2008; 9: 768-778.
81. Mayeux R, Saunders AM, Shea S, et al.: Utility of the apolipoprotein E genotype in the diagnosis of Alzheimer's disease. Alzheimer's Disease Centers Consortium on Apolipoprotein E and Alzheimer's Disease. *N Engl J Med* 1998; 338: 506-511.
82. Working Group on Molecular and Biochemical Markers of Alzheimer's Disease: Consensus report of the Working Group on: "Molecular and Biochemical Markers of Alzheimer's Disease". The Ronald and Nancy Reagan Research Institute of the Alzheimer's Association and the National Institute on Aging Working Group. *Neurobiol Aging* 1998; 19: 109-116.
83. Sunderland T, Linker G, Mirza N, et al.: Decreased beta-amyloid1-42 and increased tau levels in cerebrospinal fluid of patients with Alzheimer disease. *JAMA* 2003; 289: 2094-2103.
84. Mitchell AJ: CSF phosphorylated tau in the diagnosis and prognosis of mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: a meta-analysis of 51 studies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2009; 80: 966-975.
85. Engelborghs S, De Vreese K, Van de Castele T, et al.: Diagnostic performance of a CSF-biomarker panel in autopsy-confirmed dementia. *Neurobiol Aging* 2008; 29: 1143-1159.
86. Frankfort SV, Tulner LR, van Campen JP, et al.: Amyloid beta protein and tau in cerebrospinal fluid and plasma as biomarkers for dementia: a review of recent literature. *Curr Clin Pharmacol* 2008; 3: 123-131.
87. Andreasen N, Blennow K: CSF biomarkers for mild cognitive impairment and early Alzheimer's disease. *Clin Neurol Neurosurg* 2005; 107: 165-173.
88. Popp J, Riad M, Freymann K, Jessen F: Ambulante Durchführung einer diagnostischen Lumbalpunktion in der Gedächtnissprechstunde. Häufigkeit und Risikofaktoren eines postpunktionellen Syndroms. *Nervenarzt* 2007; 78: 547-551.
89. Kommission "Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie", Diener H-C, Putzki N, et al. (Hrsg.): *Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie*, Abschnitt: Diagnostische Liquorpunktion. 4. Aufl. Stuttgart, Thieme 2008: 854-859.
90. Gifford DR, Holloway RG, Vickrey BG: Systematic review of clinical prediction rules for neuroimaging in the evaluation of dementia. *Arch Intern Med* 2000; 160: 2855-2862.
91. Hejl A, Høgh P, Waldemar G: Potentially reversible conditions in 1000 consecutive memory clinic patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002; 73: 390-394.
92. Patterson C, Gauthier S, Bergman H, et al.: The recognition, assessment and management of dementing disorders: conclusions from the Canadian Consensus Conference on Dementia. *Can J Neurol Sci* 2001; 28, Suppl 1: S3-16.
93. Feldman HH, Jacova C, Robillard A, et al.: Diagnosis and treatment of dementia: 2. Diagnosis. *CMAJ* 2008; 178: 825-836.
94. Dormont D, Seidenwurm DJ: Dementia and movement disorders. *AJNR Am J Neuroradiol* 2008; 29: 204-206.
95. Zakzanis KK, Graham SJ, Campbell Z: A meta-analysis of structural and functional brain imaging in dementia of the Alzheimer's type: a neuroimaging profile. *Neuropsychol Rev* 2003; 13: 1-18.
96. Likeman M, Anderson VM, Stevens JM, et al.: Visual assessment of atrophy on magnetic resonance imaging in the diagnosis of pathologically confirmed young-onset dementias. *Arch Neurol* 2005; 62: 1410-1415.
97. Krueger CE, Dean DL, Rosen HJ, et al.: Longitudinal rates of lobar atrophy in frontotemporal dementia, semantic dementia, and Alzheimer's disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2009 (Epub ahead of print: June 30, 2009).

98. Mathias JL, Burke J: Cognitive functioning in Alzheimer's and vascular dementia: a meta-analysis. *Neuropsychology* 2009; 23: 411-423.
99. Targosz-Gajniak M, Siuda J, Ochudlo S, et al.: Cerebral white matter lesions in patients with dementia - from MCI to severe Alzheimer's disease. *J Neurol Sci* 2009; 283: 79-82.
100. Whitwell JL: Longitudinal imaging: change and causality. *Curr Opin Neurol* 2008; 21: 410-416.
101. Patwardhan MB, McCrory DC, Matchar DB, et al.: Alzheimer disease: operating characteristics of PET - a meta-analysis. *Radiology* 2004; 231: 73-80.
102. Dougall NJ, Bruggink S, Ebmeier KP: Systematic review of the diagnostic accuracy of 99mTc-HMPAO-SPECT in dementia. *Am J Geriatr Psychiatry* 2004; 12: 554-570.
103. Foster NL, Heidebrink JL, Clark CM, et al.: FDG-PET improves accuracy in distinguishing frontotemporal dementia and Alzheimer's disease. *Brain* 2007; 130: 2616-2635.
104. Pimlott SL, Ebmeier KP: SPECT imaging in dementia. *Br J Radiol* 2007; 80, Spec No 2: S153-159.
105. Herholz K, Carter SF, Jones M: Positron emission tomography imaging in dementia. *Br J Radiol* 2007; 80, Spec No 2: S160-167.
106. McKeith I, O'Brien J, Walker Z, et al.: Sensitivity and specificity of dopamine transporter imaging with 123I-FP-CIT SPECT in dementia with Lewy bodies: a phase III, multicentre study. *Lancet Neurol* 2007; 6: 305-313.
107. Walker Z, Jaros E, Walker RW, et al.: Dementia with Lewy bodies: a comparison of clinical diagnosis, FP-CIT single photon emission computed tomography imaging and autopsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007; 78: 1176-1181.
108. Jelic V, Kowalski J: Evidence-based evaluation of diagnostic accuracy of resting EEG in dementia and mild cognitive impairment. *Clin EEG Neurosci* 2009; 40: 129-142.
109. Andersson M, Hansson O, Minthon L, et al.: Electroencephalogram variability in dementia with lewy bodies, Alzheimer's disease and controls. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2008; 26: 284-290.
110. Chan D, Walters RJ, Sampson EL, et al.: EEG abnormalities in frontotemporal lobar degeneration. *Neurology* 2004; 62: 1628-1630.
111. Wieser HG, Schwarz U, Blattler T, et al.: Serial EEG findings in sporadic and iatrogenic Creutzfeldt-Jakob disease. *Clin Neurophysiol* 2004; 115: 2467-2478.
112. Hogg P, Smith SJ, Scahill RI, et al.: Epilepsy presenting as AD: neuroimaging, electroclinical features, and response to treatment. *Neurology* 2002; 58: 298-301.
113. Kommission "Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie", Diener H-C, Putzki N, et al. (Hrsg.): *Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie*, Abschnitt: Diagnostik zerebrovaskulärer Erkrankungen. 4. Aufl. Stuttgart, Thieme 2008: 234-242.
114. Williamson J, Goldman J, Marder KS: Genetic aspects of Alzheimer disease. *Neurologist* 2009; 15: 80-86.
115. Boxer AL, Boeve BF: Frontotemporal dementia treatment: current symptomatic therapies and implications of recent genetic, biochemical, and neuroimaging studies. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2007; 21: S79-87.
116. Neumann M, Tolnay M, Mackenzie IR: The molecular basis of frontotemporal dementia. *Expert Rev Mol Med* 2009; 11: e23.
117. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP): *Guideline on medicinal products for the treatment of Alzheimer's Disease and other dementias* (Doc. Ref. CPMP/EWP/553/95 Rev. 1). London, European Medicines Agency 2008.
118. Kaduszkiewicz H, Zimmermann T, Beck-Bornholdt HP, et al.: Cholinesterase inhibitors for patients with Alzheimer's disease: systematic review of randomised clinical trials. *BMJ* 2005; 331: 321-327.
119. Schwabe U, Paffrath D (Hrsg.): *Arzneiverordnungsreport 2008: Aktuelle Daten, Kosten, Trends und Kommentare*. Berlin, Springer 2008.
120. Birks J: Cholinesterase inhibitors for Alzheimer's disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006(1):CD005593.
121. Winblad B, Wimo A, Engedal K, et al.: 3-year study of donepezil therapy in Alzheimer's disease: effects of early and continuous therapy. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2006; 21: 353-363.
122. Gill SS, Anderson GM, Fischer HD, et al.: Syncope and its consequences in patients with dementia receiving cholinesterase inhibitors: a population-based cohort study. *Arch Intern Med* 2009; 169: 867-873.
123. Winblad B, Grossberg G, Frolich L, et al.: IDEAL: a 6-month, double-blind, placebo-controlled study of the first skin patch for Alzheimer disease. *Neurology* 2007; 69, Suppl 1: S14-22.
124. Winblad B, Engedal K, Soininen H, et al.: A 1-year, randomized, placebo-controlled study of donepezil in patients with mild to moderate AD. *Neurology* 2001; 57: 489-495.

125. Emre M: Switching cholinesterase inhibitors in patients with Alzheimer's disease. *Int J Clin Pract Suppl* 2002; (127): 64-72.
126. Gauthier S, Emre M, Farlow MR, et al.: Strategies for continued successful treatment of Alzheimer's disease: switching cholinesterase inhibitors. *Curr Med Res Opin* 2003; 19: 707-714.
127. Winblad B, Kilander L, Eriksson S, et al.: Donepezil in patients with severe Alzheimer's disease: double-blind, parallel-group, placebo-controlled study. *Lancet* 2006; 367: 1057-1065.
128. Black SE, Doody R, Li H, et al.: Donepezil preserves cognition and global function in patients with severe Alzheimer disease. *Neurology* 2007; 69: 459-469.
129. Homma A, Imai Y, Tago H, et al.: Donepezil treatment of patients with severe Alzheimer's disease in a Japanese population: results from a 24-week, double-blind, placebo-controlled, randomized trial. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2008; 25: 399-407.
130. Burns A, Bernabei R, Bullock R, et al.: Safety and efficacy of galantamine (Reminyl) in severe Alzheimer's disease (the SERAD study): a randomised, placebo-controlled, double-blind trial. *Lancet Neurol* 2009; 8: 39-47.
131. McShane R, Areosa Sastre A, Minakaran N: Memantine for dementia. *Cochrane Database Syst Rev* 2006 (2): CD003154.
132. Winblad B, Jones RW, Wirth Y, et al.: Memantine in moderate to severe Alzheimer's disease: a meta-analysis of randomised clinical trials. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2007; 24: 20-27.
133. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (Hrsg.): *Memantin bei Alzheimer Demenz*. Abschlussbericht A05-19C (Version 1.0, Stand: 8.7.2009). Köln, IQWiG 2009.
134. Cohen J (ed): *Statistical power analysis for the behavioral sciences*. 2nd ed. Hillsdale, Erlbaum 1988.
135. Tariot PN, Farlow MR, Grossberg GT, et al.: Memantine treatment in patients with moderate to severe Alzheimer disease already receiving donepezil: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 291: 317-324.
136. Porsteinsson AP, Grossberg GT, Mintzer J, et al.: Memantine treatment in patients with mild to moderate Alzheimer's disease already receiving a cholinesterase inhibitor: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Curr Alzheimer Res* 2008; 5: 83-89.
137. Birks J, Grimley Evans J: Ginkgo biloba for cognitive impairment and dementia. *Cochrane Database Syst Rev* 2009(1): CD003120.
138. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (Hrsg.): *Ginkgohaltige Präparate bei Alzheimer Demenz*. Abschlussbericht A05-19B (Version 1.0, Stand: 29.9.2008). Köln, IQWiG 2008.
139. Birks J, Grimley EV, Van Dongen M: Ginkgo biloba for cognitive impairment and dementia. *Cochrane Database Syst Rev* 2002(4): CD003120.
140. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (Hrsg.): Blutungen unter der Gabe von Ginkgo-biloba-Extrakten - Cave Kombination mit Gerinnungshemmern! (Mitteilungen aus der UAW-Datenbank). *Dtsch Arztebl* 2002; 99(33): A-2214 / B-1886 / C-1770.
141. Boothby LA, Doering PL: Vitamin C and vitamin E for Alzheimer's disease. *Ann Pharmacother* 2005; 39: 2073-2080.
142. Isaac MG, Quinn R, Tabet N: Vitamin E for Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *Cochrane Database Syst Rev* 2008 (3): CD002854.
143. Tabet N, Feldman H: Indomethacin for the treatment of Alzheimer's disease patients. *Cochrane Database Syst Rev*. 2002 (2): CD003673.
144. Tabet N, Feldman H: Ibuprofen for Alzheimer's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2003(2): CD004031.
145. Reines SA, Block GA, Morris JC, et al.: Rofecoxib: no effect on Alzheimer's disease in a 1-year, randomized, blinded, controlled study. *Neurology* 2004; 62: 66-71.
146. Aisen PS, Schafer KA, Grundman M, et al.: Effects of rofecoxib or naproxen vs placebo on Alzheimer disease progression: a randomized controlled trial. *JAMA* 2003; 289: 2819-2826.
147. Scharf S, Mander A, Ugoni A, et al.: A double-blind, placebo-controlled trial of diclofenac/misoprostol in Alzheimer's disease. *Neurology* 1999; 53: 197-201.
148. Martin BK, Szekely C, Brandt J, et al.: Cognitive function over time in the Alzheimer's Disease Anti-inflammatory Prevention Trial (ADAPT): results of a randomized, controlled trial of naproxen and celecoxib. *Arch Neurol* 2008; 65: 896-905.
149. Hogervorst E, Yaffe K, Richards M, et al.: Hormone replacement therapy to maintain cognitive function in women with dementia. *Cochrane Database Syst Rev* 2002 (3): CD003799.

150. Gabriel SR, Carmona L, Roque M, et al.: Hormone replacement therapy for preventing cardiovascular disease in post-menopausal women. *Cochrane Database Syst Rev* 2005 (2): CD002229.
151. Farquhar C, Marjoribanks J, Lethaby A, et al.: Long term hormone therapy for perimenopausal and postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev* 2009 (2): CD004143.
152. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) (Hrsg.): S3-Leitlinie Hormontherapie in der Peri- und Postmenopause (HT). AWMF-Leitlinien-Register Nr. 015/062, Entwicklungsstufe: 3 + IDA. AWMF online 2009.
153. Flicker L, Grimley Evans G: Piracetam for dementia or cognitive impairment. *Cochrane Database Syst Rev* 2001 (2): CD001011.
154. Fioravanti M, Flicker L: Efficacy of nicergoline in dementia and other age associated forms of cognitive impairment. *Cochrane Database Syst Rev* 2001 (4): CD003159.
155. Olin J, Schneider L, Novit A, et al.: Hydergine for dementia. *Cochrane Database Syst Rev* 2001 (2): CD000359.
156. Higgins JP, Flicker L: Lecithin for dementia and cognitive impairment. *Cochrane Database Syst Rev* 2003 (3): CD001015.
157. Lopez-Arrieta JM, Birks J: Nimodipine for primary degenerative, mixed and vascular dementia. *Cochrane Database Syst Rev* 2002 (3): CD000147.
158. Birks J, Flicker L: Selegiline for Alzheimer's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2003 (1): CD000442.
159. Wei ZH, He QB, Wang H, et al.: Meta-analysis: the efficacy of nootropic agent Cerebrolysin in the treatment of Alzheimer's disease. *J Neural Transm* 2007; 114: 629-634.
160. Alvarez XA, Cacabelos R, Laredo M, et al.: A 24-week, double-blind, placebo-controlled study of three dosages of Cerebrolysin in patients with mild to moderate Alzheimer's disease. *Eur J Neurol* 2006; 13: 43-54.
161. Kavirajan H, Schneider LS: Efficacy and adverse effects of cholinesterase inhibitors and memantine in vascular dementia: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet Neurol* 2007; 6: 782-792.
162. Dichgans M, Markus HS, Salloway S, et al.: Donepezil in patients with subcortical vascular cognitive impairment: a randomised double-blind trial in CADASIL. *Lancet Neurol* 2008; 7: 310-318.
163. Sha MC, Callahan CM: The efficacy of pentoxifylline in the treatment of vascular dementia: a systematic review. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2003; 17: 46-54.
164. Parnetti L, Ambrosoli L, Agliati G, et al.: Positirelin in the treatment of vascular dementia: a double-blind multicentre study vs placebo. *Acta Neurol Scand* 1996; 93: 456-463.
165. Fischhof PK, Moslinger-Gehmayr R, Herrmann WM, et al.: Therapeutic efficacy of vincamine in dementia. *Neuropsychobiology* 1996; 34: 29-35.
166. Moller HJ, Hartmann A, Kessler C, et al.: Naftidrofuryl in the treatment of vascular dementia. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2001; 251: 247-254.
167. Frampton M, Harvey RJ, Kirchner V: Propentofylline for dementia. *Cochrane Database Syst Rev* 2003 (2): CD002853.
168. Szatmari SZ, Whitehouse PJ: Vinpocetine for cognitive impairment and dementia. *Cochrane Database Syst Rev* 2003 (1): CD003119.
169. Treves TA, Korczyn AD: Denbufylline in dementia: a double-blind controlled study. *Dement Geriatr Cogn Disord* 1999; 10: 505-510.
170. Marigliano V, Abate G, Barbagallo-Sangiorgi G, et al.: Randomized, double-blind, placebo controlled, multicentre study of idebenone in patients suffering from multi-infarct dementia. *Arch Gerontol Geriatr* 1992; 15: 239-248.
171. Cucinotta D, Aveni Casucci MA, Pedrazzi F, et al.: Multicentre clinical placebo-controlled study with buflomedil in the treatment of mild dementia of vascular origin. *J Int Med Res* 1992; 20: 136-149.
172. Fischhof PK, Saletu B, Ruther E, et al.: Therapeutic efficacy of pyritinol in patients with senile dementia of the Alzheimer type (SDAT) and multi-infarct dementia (MID). *Neuropsychobiology* 1992; 26: 65-70.
173. Arrigo A, Casale R, Giorgi I, et al.: Effects of intravenous high dose co-dergocrine mesylate ('Hydergine') in elderly patients with severe multi-infarct dementia: a double-blind, placebo-controlled trial. *Curr Med Res Opin* 1989; 11: 491-500.
174. Parnetti L, Mari D, Abate G, et al.: Vascular dementia Italian sulodexide study (VA.D.I.S.S.). Clinical and biological results. *Thromb Res* 1997; 87: 225-233.
175. Herrmann WM, Stephan K, Gaede K, et al.: A multicenter randomized double-blind study on the efficacy and safety of nicergoline in patients with multi-infarct dementia. *Dement Geriatr Cogn Disord* 1997; 8: 9-17.

176. Saletu B, Paulus E, Linzmayer L, et al.: Nicergoline in senile dementia of Alzheimer type and multi-infarct dementia: a double-blind, placebo-controlled, clinical and EEG/ERP mapping study. *Psychopharmacology (Berl)* 1995; 117: 385-395.
177. Pantoni L, del Ser T, Soglian AG, et al.: Efficacy and safety of nimodipine in subcortical vascular dementia: a randomized placebo-controlled trial. *Stroke* 2005; 36: 619-624.
178. Weyer G, Eul A, Milde K, et al.: Cyclandelate in the treatment of patients with mild to moderate primary degenerative dementia of the Alzheimer type or vascular dementia: experience from a placebo controlled multi-center study. *Pharmacopsychiatry* 2000; 33: 89-97.
179. Meyer JS, Rogers RL, McClintic K, et al.: Randomized clinical trial of daily aspirin therapy in multi-infarct dementia. A pilot study. *J Am Geriatr Soc* 1989; 37: 549-555.
180. Williams PS, Rands G, Orrel M, et al.: Aspirin for vascular dementia. *Cochrane Database Syst Rev* 2000 (4): CD001296.
181. Kommission "Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie", Diener H-C, Putzki N, et al. (Hrsg.): *Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie*, Abschnitt: Primär- und Sekundärprävention der zerebralen Ischämie. 4. Aufl. Stuttgart, Thieme 2008: 261-287.
182. Erkinjuntti T, Kurz A, Gauthier S, et al.: Efficacy of galantamine in probable vascular dementia and Alzheimer's disease combined with cerebrovascular disease: a randomised trial. *Lancet* 2002; 359: 1283-1290.
183. Kertesz A, Morlog D, Light M, et al.: Galantamine in frontotemporal dementia and primary progressive aphasia. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2008; 25: 178-185.
184. Lebert F, Stekke W, Hasenbroekx C, et al.: Frontotemporal dementia: a randomised, controlled trial with trazodone. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2004; 17: 355-359.
185. Deakin JB, Rahman S, Nestor PJ, et al.: Paroxetine does not improve symptoms and impairs cognition in frontotemporal dementia: a double-blind randomized controlled trial. *Psychopharmacology (Berl)* 2004; 172: 400-408.
186. Poewe W, Gauthier S, Aarsland D, et al.: Diagnosis and management of Parkinson's disease dementia. *Int J Clin Pract* 2008; 62: 1581-1587.
187. Emre M, Aarsland D, Albanese A, et al.: Rivastigmine for dementia associated with Parkinson's disease. *N Engl J Med* 2004; 351: 2509-2518.
188. Maidment I, Fox C, Boustani M: Cholinesterase inhibitors for Parkinson's disease dementia. *Cochrane Database Syst Rev* 2006 (1): CD004747.
189. McKeith I, Del Ser T, Spano P, et al.: Efficacy of rivastigmine in dementia with Lewy bodies: a randomised, double-blind, placebo-controlled international study. *Lancet* 2000; 356: 2031-2036.
190. Wild R, Pettit T, Burns A: Cholinesterase inhibitors for dementia with Lewy bodies. *Cochrane Database Syst Rev* 2003 (3): CD003672.
191. Aarsland D, Ballard C, Walker Z, et al.: Memantine in patients with Parkinson's disease dementia or dementia with Lewy bodies: a double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. *Lancet Neurol* 2009; 8: 613-618.
192. Savva GM, Zaccai J, Matthews FE, et al.: Prevalence, correlates and course of behavioural and psychological symptoms of dementia in the population. *Br J Psychiatry* 2009; 194: 212-219.
193. Robert PH, Verhey FR, Byrne EJ, et al.: Grouping for behavioral and psychological symptoms in dementia: clinical and biological aspects. Consensus paper of the European Alzheimer disease consortium. *Eur Psychiatry* 2005; 20: 490-496.
194. Bruce DG, Paley GA, Nichols P, et al.: Physical disability contributes to caregiver stress in dementia caregivers. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2005; 60: 345-349.
195. de Vugt ME, Stevens F, Aalten P, et al.: A prospective study of the effects of behavioral symptoms on the institutionalization of patients with dementia. *Int Psychogeriatr* 2005; 17: 577-589.
196. Birks J, Harvey RJ: Donepezil for dementia due to Alzheimer's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2006 (1): CD001190.
197. Loy C, Schneider L: Galantamine for Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *Cochrane Database Syst Rev* 2006 (1): CD001747.
198. Weintraub D, Hurtig HI: Presentation and management of psychosis in Parkinson's disease and dementia with Lewy bodies. *Am J Psychiatry* 2007; 164: 1491-1498.
199. Chew ML, Mulsant BH, Pollock BG, et al.: Anticholinergic activity of 107 medications commonly used by older adults. *J Am Geriatr Soc* 2008; 56: 1333-1341.

200. Schneider LS, Dagerman K, Insel PS: Efficacy and adverse effects of atypical antipsychotics for dementia: meta-analysis of randomized, placebo-controlled trials. *Am J Geriatr Psychiatry* 2006; 14: 191-210.
201. Gill SS, Seitz DP: Association of antipsychotics with mortality among elderly patients with dementia. *Am J Geriatr Psychiatry* 2007; 15: 983-984 (author reply 984-985).
202. Wang PS, Schneeweiss S, Avorn J, et al.: Risk of death in elderly users of conventional vs. atypical antipsychotic medications. *N Engl J Med* 2005; 353: 2335-2341.
203. Ballard C, Hanney ML, Theodoulou M, et al.: The dementia antipsychotic withdrawal trial (DART-AD): long-term follow-up of a randomised placebo-controlled trial. *Lancet Neurol* 2009; 8: 151-157.
204. Woollorton E: Risperidone (Risperdal): increased rate of cerebrovascular events in dementia trials. *CMAJ* 2002; 167: 1269-1270.
205. Woollorton E: Olanzapine (Zyprexa): increased incidence of cerebrovascular events in dementia trials. *CMAJ* 2004; 170:1395.
206. Layton D, Harris S, Wilton LV, et al.: Comparison of incidence rates of cerebrovascular accidents and transient ischaemic attacks in observational cohort studies of patients prescribed risperidone, quetiapine or olanzapine in general practice in England including patients with dementia. *J Psychopharmacol* 2005; 19: 473-482.
207. Douglas IJ, Smeeth L: Exposure to antipsychotics and risk of stroke: self controlled case series study. *BMJ* 2008; 337: a1227.
208. Ballard C, Lana MM, Theodoulou M, et al.: A randomised, blinded, placebo-controlled trial in dementia patients continuing or stopping neuroleptics (the DART-AD trial). *PLoS Med* 2008;5 (4): e76.
209. The French Clozapine Parkinson Study Group: Clozapine in drug-induced psychosis in Parkinson's disease. *Lancet* 1999; 353: 2041-2042.
210. The Parkinson Study Group: Low-dose clozapine for the treatment of drug-induced psychosis in Parkinson's disease. *N Engl J Med* 1999; 340: 757-763.
211. Ondo WG, Tintner R, Vuong KD, et al.: Double-blind, placebo-controlled, unforced titration parallel trial of quetiapine for dopaminergic-induced hallucinations in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2005; 20: 958-963.
212. Rabey JM, Prokhorov T, Miniovitz A, et al.: Effect of quetiapine in psychotic Parkinson's disease patients: a double-blind labeled study of 3 months' duration. *Mov Disord* 2007; 22: 313-318.
213. Ondo WG, Levy JK, Vuong KD, et al.: Olanzapine treatment for dopaminergic-induced hallucinations. *Mov Disord* 2002; 17: 1031-1035.
214. Breier A, Sutton VK, Feldman PD, et al.: Olanzapine in the treatment of dopaminergic-induced psychosis in patients with Parkinson's disease. *Biol Psychiatry* 2002; 52: 438-445.
215. Morgante L, Epifanio A, Spina E, et al.: Quetiapine and clozapine in parkinsonian patients with dopaminergic psychosis. *Clin Neuropharmacol* 2004; 27: 153-156.
216. Inouye SK: Delirium in older persons. *N Engl J Med* 2006; 354: 1157-1165.
217. Ozbolt LB, Paniagua MA, Kaiser RM: Atypical antipsychotics for the treatment of delirious elders. *J Am Med Dir Assoc* 2008; 9: 18-28.
218. Lonergan E, Britton AM, Luxenberg J, et al.: Antipsychotics for delirium. *Cochrane Database Syst Rev* 2007 (2): CD005594.
219. Cummings JL, Mackell J, Kaufer D: Behavioral effects of current Alzheimer's disease treatments: a descriptive review. *Alzheimers Dement* 2008; 4: 49-60.
220. Thompson S, Herrmann N, Rapoport MJ, et al.: Efficacy and safety of antidepressants for treatment of depression in Alzheimer's disease: a metaanalysis. *Can J Psychiatry* 2007; 52: 248-255.
221. Roth M, Mountjoy CQ, Amrein R: Moclobemide in elderly patients with cognitive decline and depression: an international double-blind, placebo-controlled trial. *Br J Psychiatry* 1996; 168: 149-157.
222. Nyth AL, Gottfries CG, Lyby K, et al.: A controlled multicenter clinical study of citalopram and placebo in elderly depressed patients with and without concomitant dementia. *Acta Psychiatr Scand* 1992; 86: 138-145.
223. Karlsson I, Godderis J, Augusto De Mendonca Lima C, et al.: A randomised, double-blind comparison of the efficacy and safety of citalopram compared to mianserin in elderly, depressed patients with or without mild to moderate dementia. *Int J Geriatr Psychiatry* 2000; 15: 295-305.
224. Katona CL, Hunter BN, Bray J: A double-blind comparison of the efficacy and safety of paroxetine and imipramine in the treatment of depression with dementia. *Int J Geriatr Psychiatry* 1998; 13: 100-108.

225. Taragano FE, Lyketsos CG, Mangone CA, et al.: A double-blind, randomized, fixed-dose trial of fluoxetine vs. amitriptyline in the treatment of major depression complicating Alzheimer's disease. *Psychosomatics* 1997; 38: 246-252.
226. de Vasconcelos Cunha UG, Lopes Rocha F, Avila de Melo R, et al.: A placebo-controlled double-blind randomized study of venlafaxine in the treatment of depression in dementia. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2007; 24: 36-41.
227. Herrmann N, Rabheru K, Wang J, Binder C: Galantamine treatment of problematic behavior in Alzheimer disease: post-hoc analysis of pooled data from three large trials. *Am J Geriatr Psychiatry* 2005; 13: 527-534.
228. Gauthier S, Feldman H, Hecker J, et al.: Efficacy of donepezil on behavioral symptoms in patients with moderate to severe Alzheimer's disease. *Int Psychogeriatr* 2002; 14: 389-404.
229. Howard RJ, Juszczak E, Ballard CG, et al.: Donepezil for the treatment of agitation in Alzheimer's disease. *N Engl J Med* 2007; 357: 1382-1392.
230. Wilcock GK, Ballard CG, Cooper JA, et al.: Memantine for agitation/aggression and psychosis in moderately severe to severe Alzheimer's disease: a pooled analysis of 3 studies. *J Clin Psychiatry* 2008; 69: 341-348.
231. Lonergan E, Luxenberg J, Colford J: Haloperidol for agitation in dementia. *Cochrane Database Syst Rev* 2002 (2): CD002852.
232. Chan WC, Lam LC, Choy CN, et al.: A double-blind randomised comparison of risperidone and haloperidol in the treatment of behavioural and psychological symptoms in Chinese dementia patients. *Int J Geriatr Psychiatry* 2001; 16: 1156-1162.
233. Suh GH, Son HG, Ju YS, et al.: A randomized, double-blind, crossover comparison of risperidone and haloperidol in Korean dementia patients with behavioral disturbances. *Am J Geriatr Psychiatry* 2004; 12: 509-516.
234. Verhey FR, Verkaaik M, Lousberg R: Olanzapine versus haloperidol in the treatment of agitation in elderly patients with dementia: results of a randomized controlled double-blind trial. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2006; 21: 1-8.
235. Ballard C, Waite J: The effectiveness of atypical antipsychotics for the treatment of aggression and psychosis in Alzheimer's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2006 (1): CD003476.
236. Schneider LS, Tariot PN, Dagerman KS, et al.: Effectiveness of atypical antipsychotic drugs in patients with Alzheimer's disease. *N Engl J Med* 2006; 355: 1525-1538.
237. Sultzer DL, Davis SM, Tariot PN, et al.: Clinical symptom responses to atypical antipsychotic medications in Alzheimer's disease: phase 1 outcomes from the CATIE-AD effectiveness trial. *Am J Psychiatry* 2008; 165: 844-854.
238. Olin JT, Fox LS, Pawluczyk S, et al.: A pilot randomized trial of carbamazepine for behavioral symptoms in treatment-resistant outpatients with Alzheimer disease. *Am J Geriatr Psychiatry* 2001; 9: 400-405.
239. Tariot PN, Erb R, Podgorski CA, et al.: Efficacy and tolerability of carbamazepine for agitation and aggression in dementia. *Am J Psychiatry* 1998; 155: 54-61.
240. Lonergan E, Luxenberg J: Valproate preparations for agitation in dementia. *Cochrane Database Syst Rev* 2009 (3): CD003945.
241. Pollock BG, Mulsant BH, Rosen J, et al.: A double-blind comparison of citalopram and risperidone for the treatment of behavioral and psychotic symptoms associated with dementia. *Am J Geriatr Psychiatry* 2007; 15: 942-952.
242. Pollock BG, Mulsant BH, Rosen J, et al.: Comparison of citalopram, perphenazine, and placebo for the acute treatment of psychosis and behavioral disturbances in hospitalized, demented patients. *Am J Psychiatry* 2002; 159: 460-465.
243. Teri L, Logsdon RG, Peskind E, et al.: Treatment of agitation in AD: a randomized, placebo-controlled clinical trial. *Neurology* 2000; 55: 1271-1278.
244. Rabinowitz J, Katz I, De Deyn PP, et al.: Treating behavioral and psychological symptoms in patients with psychosis of Alzheimer's disease using risperidone. *Int Psychogeriatr* 2007; 19: 227-240.
245. Devanand DP, Marder K, Michaels KS, et al.: A randomized, placebo-controlled dose-comparison trial of haloperidol for psychosis and disruptive behaviors in Alzheimer's disease. *Am J Psychiatry* 1998; 155: 1512-1520.
246. Paleacu D, Barak Y, Mirecky I, et al.: Quetiapine treatment for behavioural and psychological symptoms of dementia in Alzheimer's disease patients: a 6-week, double-blind, placebo-controlled study. *Int J Geriatr Psychiatry* 2008; 23: 393-400.

247. Mintzer JE, Tune LE, Breder CD, et al.: Aripiprazole for the treatment of psychoses in institutionalized patients with Alzheimer dementia: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled assessment of three fixed doses. *Am J Geriatr Psychiatry* 2007; 15: 918-931.
248. Herrmann N, Rothenburg LS, Black SE, et al.: Methylphenidate for the treatment of apathy in Alzheimer disease: prediction of response using dextroamphetamine challenge. *J Clin Psychopharmacol* 2008; 28: 296-301.
249. McCurry SM, Gibbons LE, Logsdon RG, et al.: Nighttime insomnia treatment and education for Alzheimer's disease: a randomized, controlled trial. *J Am Geriatr Soc* 2005; 53: 793-802.
250. Riemersma-van der Lek RF, Swaab DF, Twisk J, et al.: Effect of bright light and melatonin on cognitive and noncognitive function in elderly residents of group care facilities: a randomized controlled trial. *JAMA* 2008; 299: 2642-2655.
251. Dowling GA, Burr RL, Van Someren EJ, et al.: Melatonin and bright-light treatment for rest-activity disruption in institutionalized patients with Alzheimer's disease. *J Am Geriatr Soc* 2008; 56: 239-246.
252. Serfaty M, Kennell-Webb S, Warner J, et al.: Double blind randomised placebo controlled trial of low dose melatonin for sleep disorders in dementia. *Int J Geriatr Psychiatry* 2002; 17: 1120-1127.
253. Singer C, Tractenberg RE, Kaye J, et al.: A multicenter, placebo-controlled trial of melatonin for sleep disturbance in Alzheimer's disease. *Sleep* 2003; 26: 893-901.
254. Meguro K, Meguro M, Tanaka Y, et al.: Risperidone is effective for wandering and disturbed sleep/wake patterns in Alzheimer's disease. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 2004; 17: 61-67.
255. Cummings JL, Schneider E, Tariot PN, et al.: Behavioral effects of memantine in Alzheimer disease patients receiving donepezil treatment. *Neurology* 2006; 67: 57-63.
256. Garrow D, Pride P, Moran W, et al.: Feeding alternatives in patients with dementia: examining the evidence. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007; 5: 1372-1378.
257. Sampson EL, Candy B, Jones L: Enteral tube feeding for older people with advanced dementia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009(2): CD007209.
258. Moniz-Cook E, Vernooij-Dassen M, Woods R, et al.: A European consensus on outcome measures for psychosocial intervention research in dementia care. *Aging Ment Health* 2008; 12: 14-29.
259. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (Hrsg.): *Nichtmedikamentöse Behandlung der Alzheimer Demenz*. Abschlussbericht A05-19D (Version 1.0, Stand: 13.1.2009). Köln, IQWiG 2009.
260. Bottino CM, Carvalho IA, Alvarez AM, et al.: Cognitive rehabilitation combined with drug treatment in Alzheimer's disease patients: a pilot study. *Clin Rehabil* 2005; 19: 861-869.
261. Quayhagen MP, Quayhagen M, Corbeil RR, et al.: A dyadic remediation program for care recipients with dementia. *Nurs Res* 1995; 44: 153-159.
262. Onder G, Zanetti O, Giacobini E, et al.: Reality orientation therapy combined with cholinesterase inhibitors in Alzheimer's disease: randomised controlled trial. *Br J Psychiatry* 2005; 187: 450-455.
263. Loewenstein DA, Acevedo A, Czaja SJ, et al.: Cognitive rehabilitation of mildly impaired Alzheimer disease patients on cholinesterase inhibitors. *Am J Geriatr Psychiatry* 2004; 12: 395-402.
264. Clare L, Woods RT, Moniz Cook ED, et al.: Cognitive rehabilitation and cognitive training for early-stage Alzheimer's disease and vascular dementia. *Cochrane Database Syst Rev* 2003 (4): CD003260.
265. Sitzer DI, Twamley EW, Jeste DV: Cognitive training in Alzheimer's disease: a meta-analysis of the literature. *Acta Psychiatr Scand* 2006; 114: 75-90.
266. Zanetti O, Zanieri G, Di Giovanni G, et al.: Effectiveness of procedural memory stimulation in mild Alzheimer's disease patients: A controlled study. *Neuropsychol Rehab* 2001; 11: 263-272.
267. Spector A, Thorgrimsen L, Woods B, et al.: Efficacy of an evidence-based cognitive stimulation therapy programme for people with dementia - Randomised controlled trial. *Br J Psychiatry* 2003; 183: 248-254.
268. Frank W, Konta B: Kognitives Training bei Demenzen und andere Störungen mit kognitiven Defiziten. In: DIMDI, Rütger, A, Warda F (Hrsg.): *Schriftenreihe Health Technology Assessment, Vol. 26*. DIMDI: DAHTA-Datenbank (DAHTA), Bundesministerium für Gesundheit 2005.
269. Bates J, Boote J, Beverley C: Psychosocial interventions for people with a milder dementing illness: a systematic review. *J Adv Nurs* 2004; 45: 644-658.
270. Woods B, Spector A, Jones C, et al.: Reminiscence therapy for dementia. *Cochrane Database Syst Rev* 2005 (2): CD001120.
271. Graff MJ, Vernooij-Dassen MJ, Thijssen M, et al.: Community based occupational therapy for patients with dementia and their care givers: randomised controlled trial. *BMJ* 2006; 333: 1196.

272. Graff MJ, Vernooij-Dassen MJ, Thijssen M, et al.: Effects of community occupational therapy on quality of life, mood, and health status in dementia patients and their caregivers: a randomized controlled trial. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2007; 62: 1002-1009.
273. Gitlin LN, Winter L, Burke J, et al.: Tailored activities to manage neuropsychiatric behaviors in persons with dementia and reduce caregiver burden: a randomized pilot study. *Am J Geriatr Psychiatry* 2008; 16: 229-239.
274. Dooley NR, Hinojosa J: Improving quality of life for persons with Alzheimer's disease and their family caregivers: brief occupational therapy intervention. *Am J Occup Ther* 2004; 58: 561-569.
275. Gitlin LN, Hauck WW, Dennis MP, et al.: Maintenance of effects of the home environmental skill-building program for family caregivers and individuals with Alzheimer's disease and related disorders. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2005; 60: 368-374.
276. Rieckmann N, Schwarzbach C, Nocon M, et al.: Pflegerische Versorgungskonzepte für Personen mit Demenzerkrankungen. In: DIMDI (Hrsg.): *Schriftenreihe Health Technology Assessment, Vol. 80*. DIMDI: DAHTA-Datenbank (DAHTA), Bundesministerium für Gesundheit 2009.
277. Wells DL, Dawson P, Sidani S, et al.: Effects of an abilities-focused program of morning care on residents who have dementia and on caregivers. *J Am Geriatr Soc* 2000; 48: 442-449.
278. Toulotte C, Fabre C, Dangremont B, et al.: Effects of physical training on the physical capacity of frail, demented patients with a history of falling: a randomised controlled trial. *Age Ageing* 2003; 32: 67-73.
279. Forbes D, Forbes S, Morgan DG, et al.: Physical activity programs for persons with dementia. *Cochrane Database Syst Rev* 2008 (3): CD006489.
280. Rolland Y, Pillard F, Klapouszczak A, et al.: Exercise program for nursing home residents with Alzheimer's disease: a 1-year randomized, controlled trial. *J Am Geriatr Soc* 2007; 55: 158-165.
281. Eggermont L, Scherder E: Physical activity and behaviour in dementia. A review of the literature and implications for psychosocial intervention in primary care. *Dementia* 2006; 30: 411-428.
282. Vink AC, Birks JS, Bruinsma MS, et al.: Music therapy for people with dementia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004 (3): CD003477.
283. Holmes C, Knights A, Dean C, et al.: Keep music live: music and the alleviation of apathy in dementia subjects. *Int Psychogeriatr* 2006; 18: 623-630.
284. Raglio A, Bellelli G, Traficante D, et al.: Efficacy of music therapy in the treatment of behavioral and psychiatric symptoms of dementia. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2008; 22: 158-162.
285. Sung HC, Chang AM: Use of preferred music to decrease agitated behaviours in older people with dementia: a review of the literature. *J Clin Nurs* 2005; 14: 1133-1140.
286. Ganß M: *Kunsttherapie bei Menschen mit Demenz*. Heidelberg, München: Elsevier; 2005.
287. Rusted J, Sheppard L, Waller D: A multi-centre randomized control group trial on the use of art therapy for older people with dementia. *Group Analysis* 2006; 39: 517-536.
288. Holt FE, Birks TPH, Thorgrimsen LM, et al.: Aroma therapy for dementia. *Cochrane Database Syst Rev* 2003 (3): CD003150.
289. Ballard CG, O'Brien JT, Reichelt K, et al.: Aromatherapy as a safe and effective treatment for the management of agitation in severe dementia: the results of a double-blind, placebo-controlled trial with Melissa. *J Clin Psychiatry* 2002; 63: 553-558.
290. Chung JC, Lai CK, Chung PM, et al.: Snoezelen for dementia. *Cochrane Database Syst Rev* 2002 (4): CD003152.
291. van Weert JC, van Dulmen AM, Spreeuwenberg PM, et al.: Behavioral and mood effects of snoezelen integrated into 24-hour dementia care. *J Am Geriatr Soc* 2005; 53: 24-33.
292. Baker R, Holloway J, Holtkamp CC, et al.: Effects of multi-sensory stimulation for people with dementia. *J Adv Nurs* 2003; 43: 465-477.
293. Hansen NV, Jorgensen T, Ortenblad L: Massage and touch for dementia. *Cochrane Database Syst Rev* 2006 (4): CD004989
294. Remington R: Calming music and hand massage with agitated elderly. *Nurs Res* 2002; 51: 317-323.
295. Eaton M, Mitchell-Bonair IL, Friedmann E: The effect of touch on nutritional intake of chronic organic brain syndrome patients. *J Gerontol* 1986; 41: 611-616.
296. Forbes D, Morgan DG, Bangma J, et al.: Light therapy for managing sleep, behaviour, and mood disturbances in dementia. *Cochrane Database Syst Rev* 2004 (2): CD003946.
297. Skjerve A, Bjorvatn B, Holsten F: Light therapy for behavioural and psychological symptoms of dementia. *Int J Geriatr Psychiatry* 2004; 19: 516-522.

298. Mittelman MS, Haley WE, Clay OJ, et al.: Improving caregiver well-being delays nursing home placement of patients with Alzheimer disease. *Neurology* 2006; 67: 1592-1599.
299. Cohen-Mansfield J: Nonpharmacologic interventions for psychotic symptoms in dementia. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 2003;16: 219-224.
300. Fossey J, Ballard C, Juszczak E, et al.: Effect of enhanced psychosocial care on antipsychotic use in nursing home residents with severe dementia: cluster randomised trial. *BMJ* 2006; 332: 756-761.
301. Livingston G, Johnston K, Katona C, et al.: Systematic review of psychological approaches to the management of neuropsychiatric symptoms of dementia. *Am J Psychiatry* 2005; 162: 1996-2021.
302. Ayalon L, Gum AM, Feliciano L, et al.: Effectiveness of nonpharmacological interventions for the management of neuropsychiatric symptoms in patients with dementia: a systematic review. *Arch Intern Med* 2006; 166: 2182-2188.
303. Bartholomeyczik S, Halek M, Sowinski C, et al.: *Rahmenempfehlungen zum Umgang mit herausforderndem Verhalten bei Menschen mit Demenz in der stationären Altenhilfe*. Berlin, Bundesministerium für Gesundheit 2007.
304. Snowden M, Sato K, Roy-Byrne P: Assessment and treatment of nursing home residents with depression or behavioral symptoms associated with dementia: a review of the literature. *J Am Geriatr Soc* 2003; 51: 1305-1317.
305. Teri L, McKenzie G, LaFazia D: Psychosocial treatment of depression in older adults with dementia. *Clin Psychol - Sci Pr* 2005; 12: 303-316.
306. Teri L, Logsdon RG, Uomoto J, McCurry SM: Behavioral treatment of depression in dementia patients: a controlled clinical trial. *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci* 1997; 52: P159-166.
307. Williams CL, Tappen RM: Exercise training for depressed older adults with Alzheimer's disease. *Aging Ment Health* 2008; 12: 72-80.
308. Hermans DG, Htay UH, McShane R: Non-pharmacological interventions for wandering of people with dementia in the domestic setting. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007 (1): CD005994.
309. Robinson L, Hutchings D, Corner L, et al.: A systematic literature review of the effectiveness of non-pharmacological interventions to prevent wandering in dementia and evaluation of the ethical implications and acceptability of their use. *Health Technol Assess* 2006; 10: iii, ix-108.
310. Gillette Guyonnet S, Abellan Van Kan G, Alix E, et al.: IANA (International Academy on Nutrition and Aging) Expert Group: weight loss and Alzheimer's disease. *J Nutr Health Aging* 2007; 11: 38-48.
311. Riviere S, Gillette-Guyonnet S, Voisin T, et al.: A nutritional education program could prevent weight loss and slow cognitive decline in Alzheimer's disease. *J Nutr Health Aging* 2001; 5: 295-299.
312. Coyne ML, Hoskins L: Improving eating behaviors in dementia using behavioral strategies. *Clin Nurs Res* 1997; 6: 275-290.
313. Watson R, Green SM: Feeding and dementia: a systematic literature review. *J Adv Nurs* 2006; 54: 86-93.
314. Nijs KA, de Graaf C, Kok FJ, et al.: Effect of family style mealtimes on quality of life, physical performance, and body weight of nursing home residents: cluster randomised controlled trial. *BMJ* 2006; 332: 1180-1184.
315. Dunne TE, Nearing SA, Cipolloni PB, et al.: Visual contrast enhances food and liquid intake in advanced Alzheimer's disease. *Clin Nutr* 2004; 23: 533-538.
316. Richards KC, Beck C, O'Sullivan PS, et al.: Effect of individualized social activity on sleep in nursing home residents with dementia. *J Am Geriatr Soc* 2005;53: 1510-1517.
317. Baumgarten M, Hanley JA, Infante-Rivard C, et al.: Health of family members caring for elderly persons with dementia. A longitudinal study. *Ann Intern Med* 1994; 120: 126-132.
318. Scholzel-Dorenbos CJ, Draskovic I, Vernooij-Dassen MJ, et al.: Quality of life and burden of spouses of Alzheimer disease patients. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2009; 23: 171-177.
319. Argimon JM, Limon E, Vila J, et al.: Health-related quality-of-life of care-givers as a predictor of nursing-home placement of patients with dementia. *Alzheimer Dis Assoc Disord*. 2005; 19: 41-44.
320. Selwood A, Johnston K, Katona C, et al.: Systematic review of the effect of psychological interventions on family caregivers of people with dementia. *J Affect Disord* 2007; 101: 75-89.
321. Gallagher-Thompson D, Coon DW: Evidence-based psychological treatments for distress in family caregivers of older adults. *Psychol Aging* 2007; 22: 37-51.
322. Thompson CA, Spilsbury K, Hall J, et al.: Systematic review of information and support interventions for caregivers of people with dementia. *BMC Geriatr* 2007; 7: 18.
323. Brodaty H, Green A, Koschera A: Meta-analysis of psychosocial interventions for caregivers of people with dementia. *J Am Geriatr Soc* 2003; 51: 657-664.

324. Sorensen S, Pinquart M, Duberstein P: How effective are interventions with caregivers? An updated meta-analysis. *Gerontologist* 2002; 42: 356-372.
325. Chang BL: Cognitive-behavioral intervention for homebound caregivers of persons with dementia. *Nurs Res* 1999; 48: 173-182.
326. Heyn PC, Johnson KE, Kramer AF: Endurance and strength training outcomes on cognitively impaired and cognitively intact older adults: a meta-analysis. *J Nutr Health Aging* 2008; 12: 401-409.
327. Huusko TM, Karppi P, Avikainen V, et al.: Randomised, clinically controlled trial of intensive geriatric rehabilitation in patients with hip fracture: subgroup analysis of patients with dementia. *BMJ* 2000; 321: 1107-1111.
328. Mitchell AJ, Shiri-Feshki M: Rate of progression of mild cognitive impairment to dementia--meta-analysis of 41 robust inception cohort studies. *Acta Psychiatr Scand* 2009; 119: 252-265.
329. Matthews FE, Stephan BC, McKeith IG, et al.: Two-year progression from mild cognitive impairment to dementia: to what extent do different definitions agree? *J Am Geriatr Soc* 2008; 56:1424-1433.
330. Rivas-Vazquez RA, Mendez C, Rey GJ, et al.: Mild cognitive impairment: new neuropsychological and pharmacological target. *Arch Clin Neuropsychol* 2004; 19: 11-27.
331. Chou YY, Lepore N, Avedissian C, et al.: Mapping correlations between ventricular expansion and CSF amyloid and tau biomarkers in 240 subjects with Alzheimer's disease, mild cognitive impairment & elderly controls. *Neuroimage* 2009; 46: 394-410.
332. Morra JH, Tu Z, Apostolova LG, et al.: Automated 3D mapping of hippocampal atrophy and its clinical correlates in 400 subjects with Alzheimer's disease, mild cognitive impairment, and elderly controls. *Hum Brain Mapp* 2009; 30: 2766-2788.
333. Blom ES, Giedraitis V, Zetterberg H, et al.: Rapid progression from mild cognitive impairment to Alzheimer's disease in subjects with elevated levels of tau in cerebrospinal fluid and the APOE epsilon4/epsilon4 genotype. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2009; 27: 458-464.
334. Raschetti R, Albanese E, Vanacore N, et al.: Cholinesterase inhibitors in mild cognitive impairment: a systematic review of randomised trials. *PLoS Med* 2007; 4(11): e338.
335. DeKosky ST, Williamson JD, Fitzpatrick AL, et al.: Ginkgo biloba for prevention of dementia: a randomized controlled trial. *JAMA* 2008; 300: 2253-2262.
336. Petersen RC, Thomas RG, Grundman M, et al.: Vitamin E and donepezil for the treatment of mild cognitive impairment. *N Engl J Med* 2005; 352: 2379-2388.
337. Kivipelto M, Solomon A: Alzheimer's disease - the ways of prevention. *J Nutr Health Aging*.2008; 12: 89S-94S.
338. Alonso A, Jacobs DR, Jr., Menotti A, et al.: Cardiovascular risk factors and dementia mortality: 40 years of follow-up in the Seven Countries Study. *J Neurol Sci* 2009; 280: 79-83.
339. Feart C, Samieri C, Rondeau V, et al.: Adherence to a Mediterranean diet, cognitive decline, and risk of dementia. *JAMA* 2009; 302: 638-648.
340. Scarmeas N, Luchsinger JA, Schupf N, et al.: Physical activity, diet, and risk of Alzheimer disease. *JAMA* 2009; 302: 627-637.
341. Xu G, Liu X, Yin Q, et al.: Alcohol consumption and transition of mild cognitive impairment to dementia. *Psychiatry Clin Neurosci* 2009; 63: 43-49.
342. Panza F, Capurso C, D'Introno A, et al.: Alcohol drinking, cognitive functions in older age, predementia, and dementia syndromes. *J Alzheimers Dis* 2009; 17: 7-31.
343. Liu-Ambrose T, Donaldson MG: Exercise and cognition in older adults: is there a role for resistance training programmes? *Br J Sports Med* 2009; 43: 25-27.
344. Andel R, Crowe M, Pedersen NL, et al.: Physical exercise at midlife and risk of dementia three decades later: a population-based study of Swedish twins. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2008; 63: 62-66.
345. Shumaker SA, Legault C, Rapp SR, et al.: Estrogen plus progestin and the incidence of dementia and mild cognitive impairment in postmenopausal women: the Women's Health Initiative Memory Study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2003; 289: 2651-2662.