

Demenzerkrankungen

Dr. med. Christian Lange-Asschenfeldt
Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie
Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

Christian Lange-Asschenfeldt
HEINRICH HEINE
UNIVERSITÄT
DÜSSELDORF

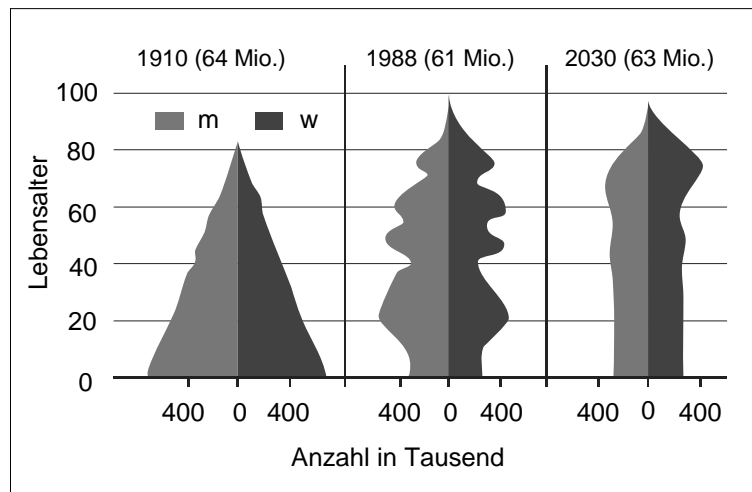
31.03.2008



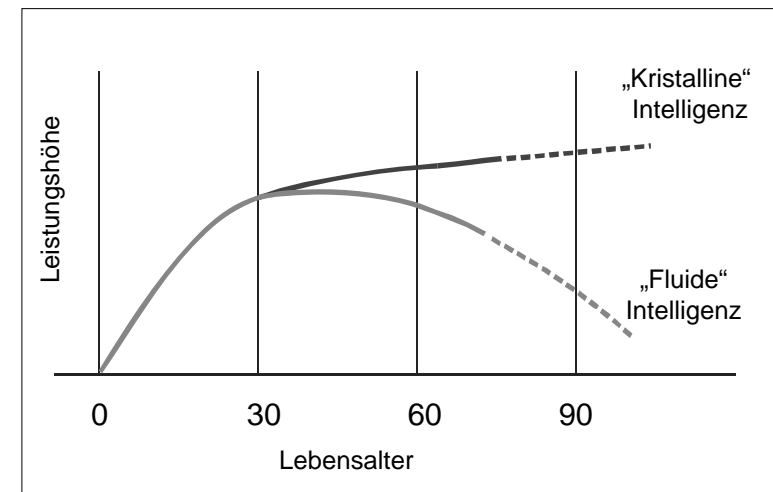




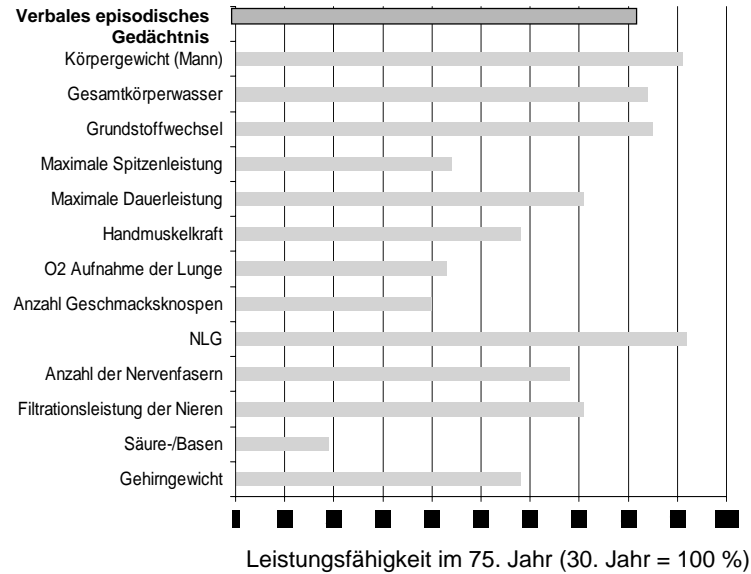
Altersstruktur 1910 - 2030



Kognitive Leistungsfähigkeit und Alter



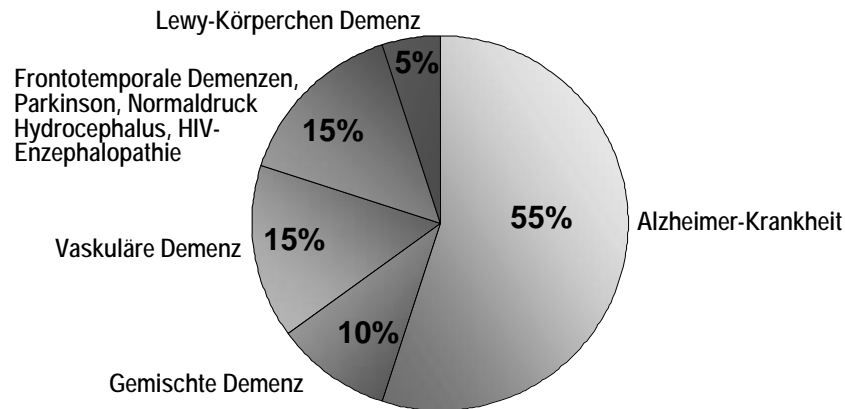
Alterung



Klinische Demenzkriterien modifiziert nach DSM-IV

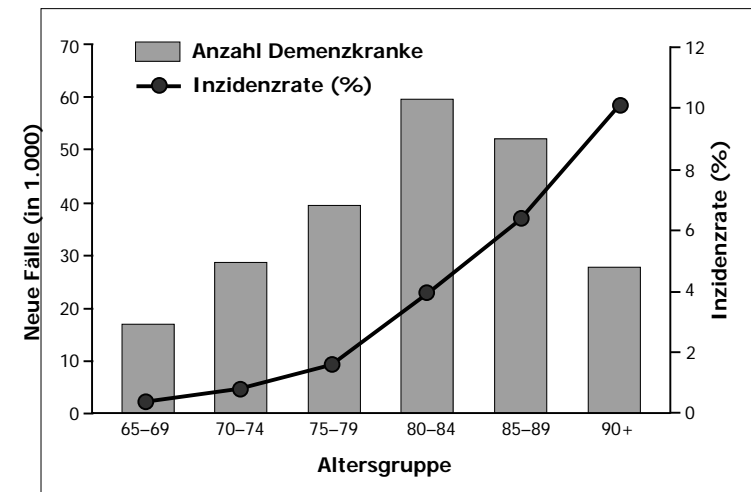
- **Gedächtnisstörung**
- **mindestens eine weitere kognitive Domäne gestört:**
 - Sprache (Aphasie)
 - motorische Geschicklichkeit (Apraxie)
 - gestörte (Wieder-) Erkennung von Objekten / Personen / Gesichtern (Agnosie)
 - Aufmerksamkeit
 - Planen, Organisieren, Abstrahieren (Dysexekutivsyndrom)
 - visuell-räumliches Denken
- **Störung ist alltagsrelevant, besteht seit > 6 Monaten und hat früher nicht bestanden**

Ursachen der Demenz

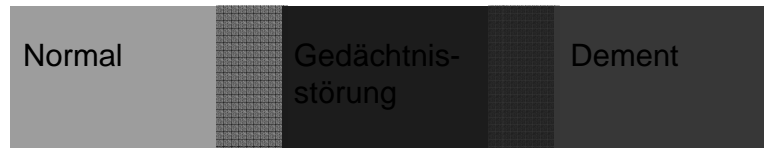


modifiziert nach Bossert M: Dementia. In: Diseases of the Nervous System; Philadelphia 1992

Inzidenzraten: Demenzen allgemein



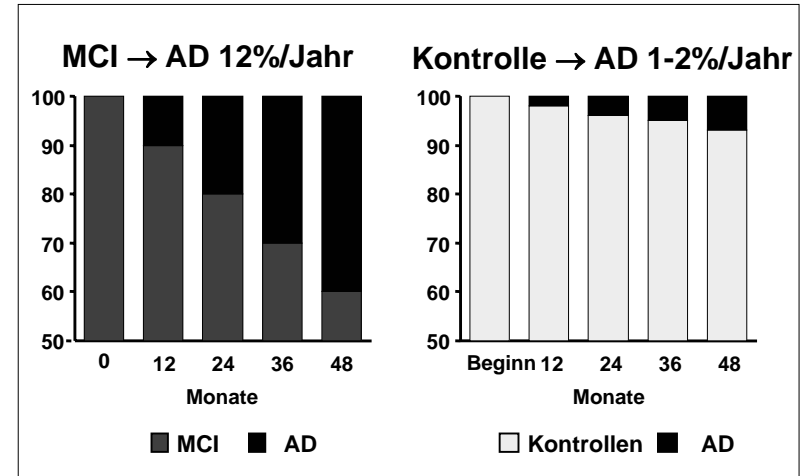
Das kognitive Kontinuum



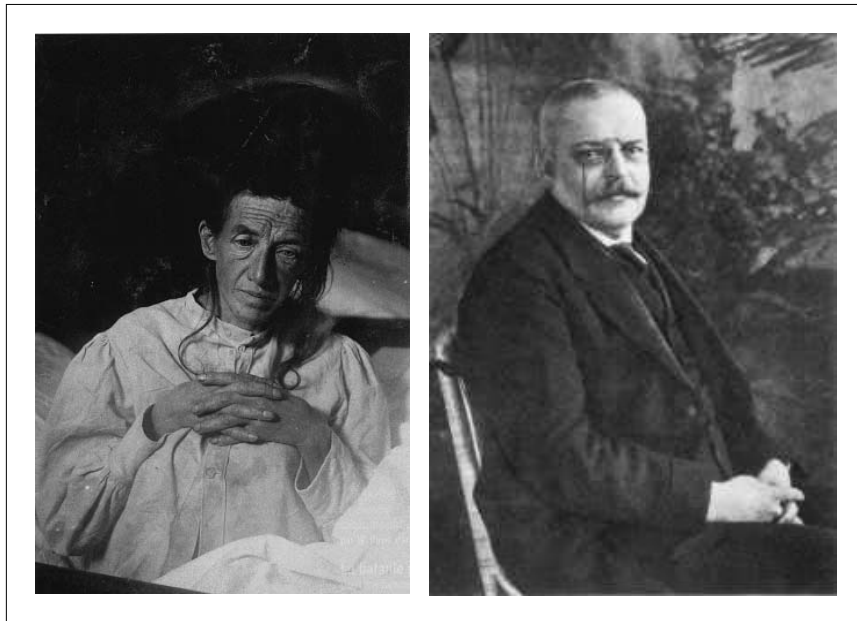
Mild cognitive impairment

- Subjektive Gedächtniseinbuße
- Fremdanamnestic Bestätigung
- Signifikante Leistungsminderung in altersgeeichten Gedächtnistests
- Normale sonstige kognitive Leistungen
- Keine Einschränkung der Alltagsfunktionen

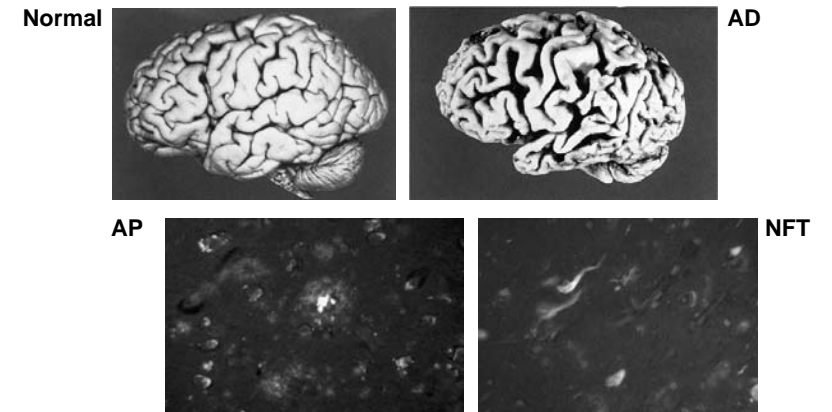
„Mild cognitive impairment“



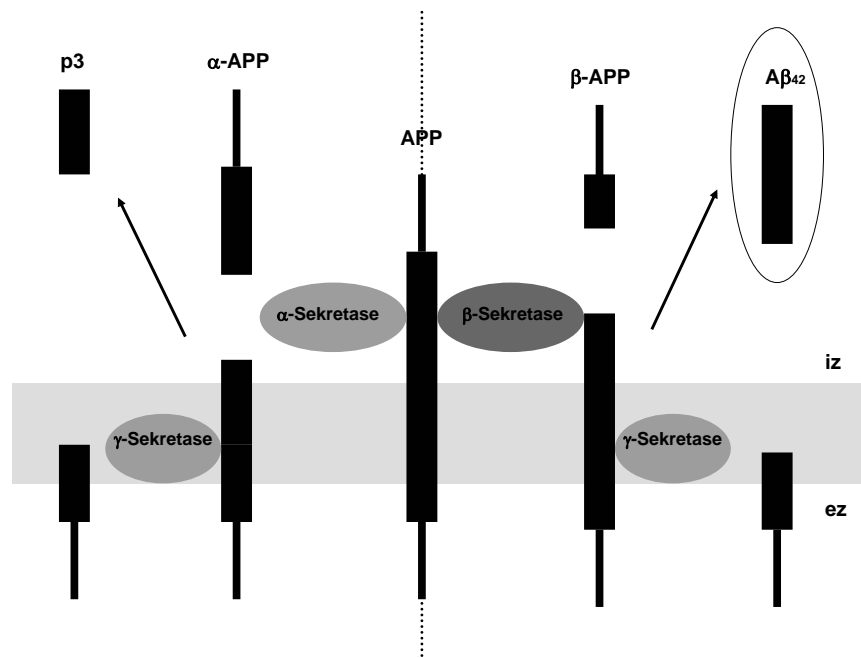
Petersen RC et al., 1999



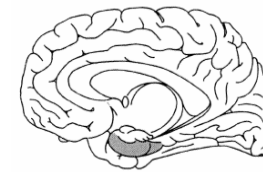
Neuropathologische Veränderungen bei Alzheimer-Demenz



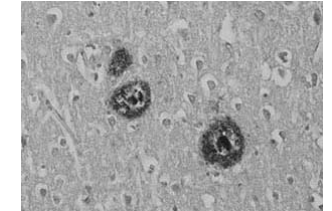
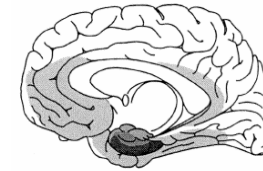
AP=Amyloid-Plaques
NFT=Neurofibrilläre Tangles (Neurofibrillen)



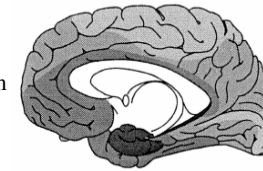
I entorhinales Stadium



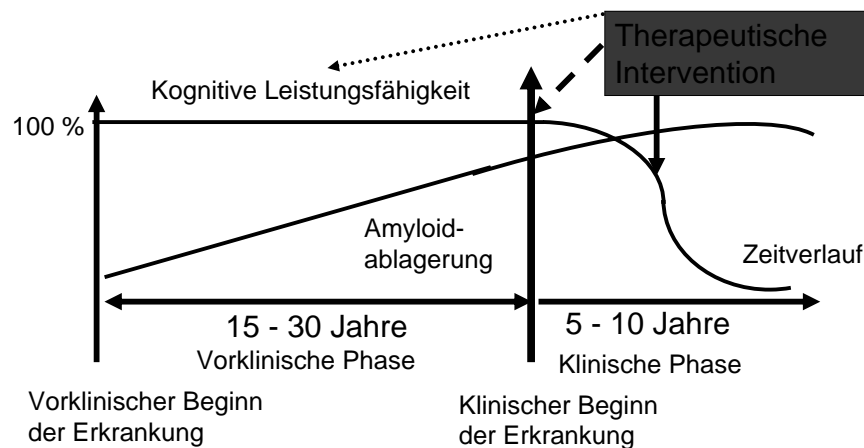
II limbisches Stadium



III neokortikales Stadium



Hypothetisches Modell: Entwicklung der Alzheimer-Demenz



Klinische Stadien I Leichte AD

- Schwierigkeiten, sich an Dinge zu erinnern oder Dinge wieder zu finden (Merkfähigkeitsstörungen)
- Schwierigkeiten, sich auszudrücken (Wortfindungsstörungen)
- Leistungsabnahme im Beruf, Schwierigkeiten mit Zahlen
- komplexe Aufgaben werden nicht mehr gut bewältigt
- zunehmende Schwierigkeiten bei zeitlicher und örtlicher Orientierung
- Depressive Verstimmung

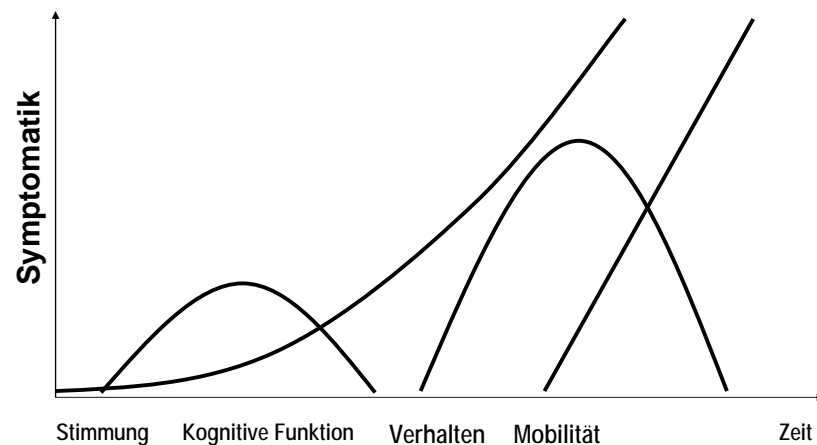
Klinische Stadien II Mittelgradige AD

- Persönlichkeitsveränderungen
- Psychomotorische Unruhe
- Psychotisches Erleben (Wahn, Halluzinationen)
- Apraxie, „Ungeschicklichkeit“, Hilfe bei alltagspraktischen Aufgaben notwendig

Klinische Stadien III Schwere AD

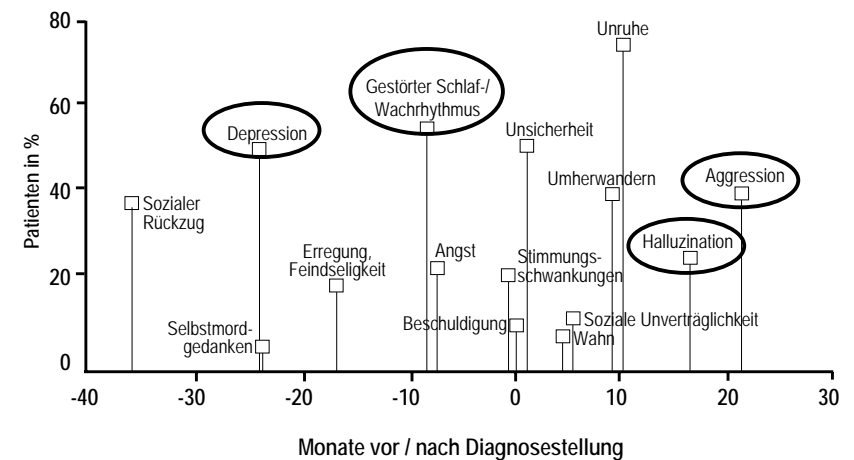
- Verlust der Körperkontrolle (Inkontinenz)
- Hilflosigkeit bei Nahrungsaufnahme
- Psychotisches Erleben (Wahn, Halluzinationen)
- Amnestische Aphasie („Sprachzerfall“)
- Bettlägerigkeit, Immobilität
- Tod durch Komplikationen (Pneumonien, Thrombosen, Lungenembolie etc.)

Symptomentwicklung im Verlauf bei Alzheimer-Demenz



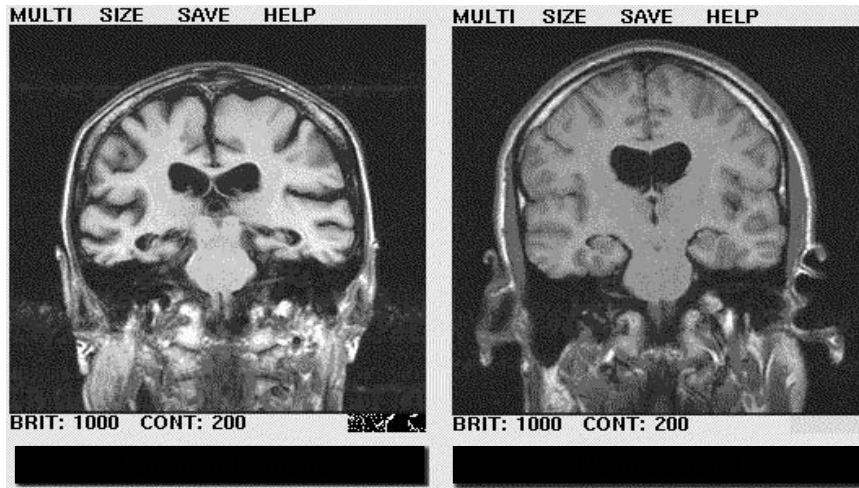
Gauthier (1999); Feldman, Kertesz (2001); Auer et al. (1996); Reisberg et al. (1996); Barclay et al. (1985)

Entwicklung von Verhaltensstörungen bei Demenz

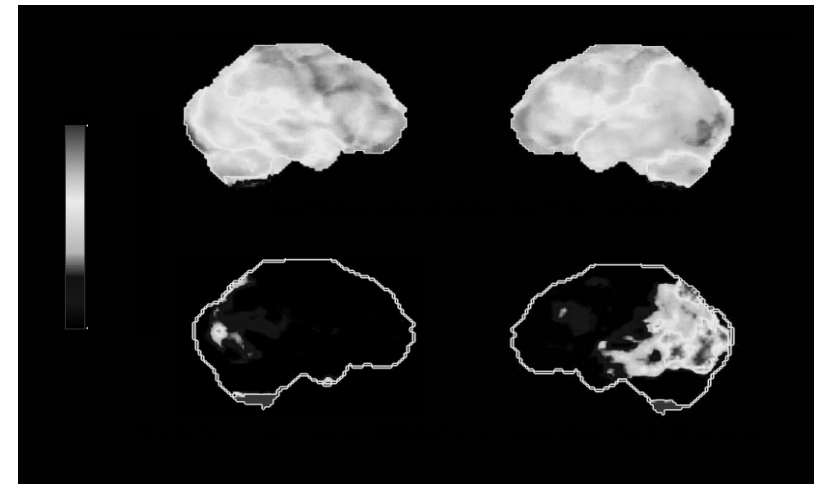


Jost, Grossberg (1996)

Alzheimer-Demenz: Kernspintomographie



Alzheimer-Demenz: FDG-PET

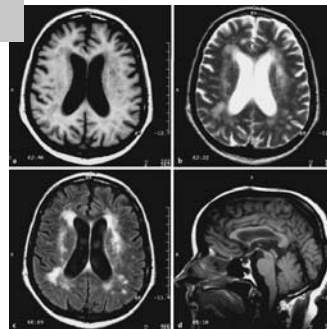


Vaskuläre Demenz

Klassifikation (n. Loeb & Meyer 1996)

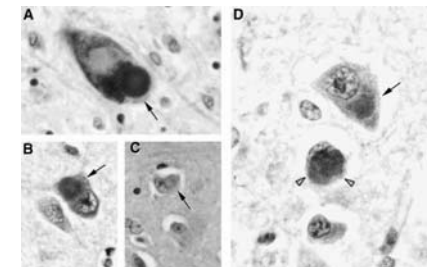
- „strategische Infarkte“ (Thalamus, Stammganglien, frontales Marklager, Gyrus angularis)
- Multiinfarktdemenz („Summationstheorie“, Demenz bei Erreichen einer kritischen Masse von untergegangenen Hirnparenchym)
- subkortikale vaskuläre Demenz (M. Binswanger)
- seltener und Mischformen

Fokalneurologische Defizite!

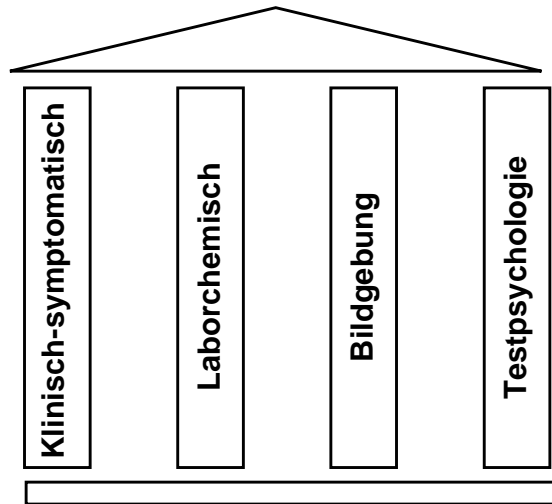


Lewy-Körperchen Demenz Parkinson-Demenz

- Demenz mit **Parkinsonsyndrom**
- Lewy-Körperchen (α -Synuklein-Einschlüsse)
- Symptomatik:
 - fluktuierende Kognition mit starken Schwankungen in Wachheit und Aufmerksamkeit
 - wiederholte visuelle Halluzinationen
 - späterer Parkinsonismus
 - wiederholte Stürze
 - Synkopen
 - vorübergehender Bewusstseinsverlust
 - Neuroleptika-Sensitivität
 - Systematische Wahnvorstellungen



4 Säulen der Demenzdiagnostik



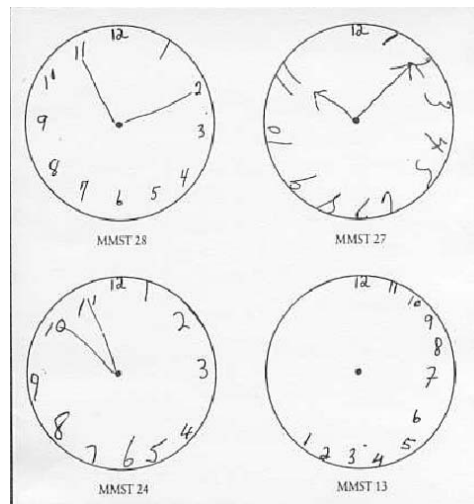
Testpsychologie: Kognitiver Status

- Wachheit, Aufmerksamkeit, Orientierung
- Allgemeine Erscheinung und Verhalten
- Stimmung und Affekt
- Sprache und Sprechen (Benennen, Kategorien, Schreiben)
- Visuell-räumliche Fkt. (dreidimensionale Struktur kopieren)
- Auswahl kortikaler Funktionen (Praxieprüfung, Stereognosie, Rechts-Links Orientierung, Neglect, motor sequences)
- Gedächtnis (sofortiges Wiederholen, Neu erlernen, Erinnern, Konfabulation, Vergeßlichkeit)
- Kognitive Leistungen (Rechnen, Ähnlichkeit/Unterschied)
- Gedankeninhalte

Uhrenzeichentest

Leicht durchzuführender Test

Auskunft über:
problemlösendes Denken,
räumliche Leistungen



1. Zitrone

2. Schlüssel

3. Ball

1.?

2.?

3.?

Fragen nach

... Jahr? Jahreszeit? Datum? Monat? Wochentag?

... Staat? Bundesland? Stadt?

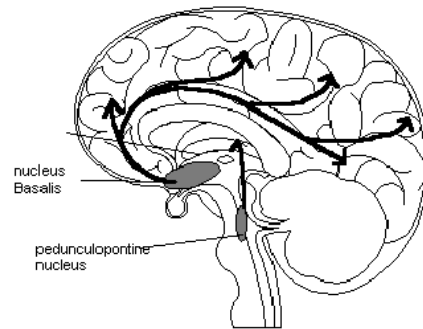
... Krankenhaus / Praxis / Heim? Stockwerk?



1.?</p></div>
<div data-bbox="191 220 309 254" data-label="Text"><p>2.?</p></div>
<div data-bbox="191 333 309 368" data-label="Text"><p>3.?</p></div>
<div data-bbox="678 105 790 140" data-label="Text"><p>1. Zitrone</p></div>
<div data-bbox="681 220 808 254" data-label="Text"><p>2. Schlüssel</p></div>
<div data-bbox="681 333 758 368" data-label="Text"><p>3. Ball</p></div>
<div data-bbox="92 596 412 912" data-label="Image">A collage of images related to medicine, including pills, a person taking medicine, and a bowl of pills, crossed out with a large black X. The collage includes a close-up of a pill bottle, a person's face as they take a pill, a bowl filled with various pills, and several individual pills scattered around. The entire collage is overlaid with a large, bold black 'X' that spans across it from corner to corner.</div>
<div data-bbox="587 535 907 597" data-label="Section-Header"><h2>Acetylcholinesterase-Hemmer und Memantin</h2></div>
<div data-bbox="555 612 937 932" data-label="Image">A collection of pharmaceutical products for Alzheimer's disease. On the left, there are two boxes of Aricept (Donepezil) in 5 mg and 10 mg strengths. In the center, there is a box of Ebixa (Exelon) 10 mg film-coated tablets. On the right, there are several boxes of Exelon (Rivastigmine) in 3 mg, 4.5 mg, and 6 mg strengths, along with a blister pack of tablets. At the bottom left, there is a logo for AXURA Memantina Merz. At the bottom right, there is a logo for Reminyl GALANTAMINE. The background is a light gray gradient.</div>

Das cholinerge System

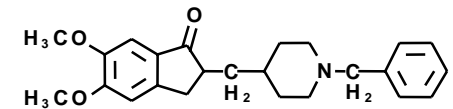
major cholinergic projections



Nucleus basalis projects to the neocortex
PPN projects to the thalamus

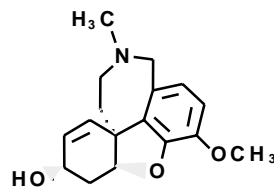
Donepezil (Aricept®)

- Reversibler AChE-Hemmer
- Tagesdosis 5 und 10 mg täglich
- Einmalgabe
- Beginn mit 5 mg, Dosissteigerung nach 4 Wochen auf 10 mg
- 10 - 17 % unerwünschte Ereignisse



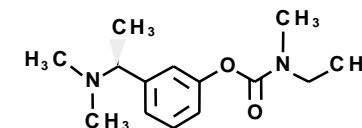
Galantamin (Reminyl®)

- Reversibler AChE-Hemmer
- Tagesdosis 16 und 24 mg
- Einmalgabe (Retardformulierung)
- Beginn mit 8 mg, Dosissteigerung nach 4 Wochen auf 16 mg, ggfs. nach 8 Wochen auf 24 mg
- 13 - 17 % unerwünschte Ereignisse



Rivastigmin (Exelon®)

- Pseudo-irreversibler AChE-Hemmer
- Tagesdosis 6 bis 12 mg
- Einnahme 2 x täglich
- Beginn mit 3 mg, Dosissteigerung alle zwei Wochen um 3 mg
- 27 - 35 % unerwünschte Ereignisse



Rivastigmin transdermal

- täglicher Pflasterwechsel
- Initialdosis 4,6 mg
- Wechsel auf 9,5 mg nach 30 d
- reduzierte Nebenwirkungsrate

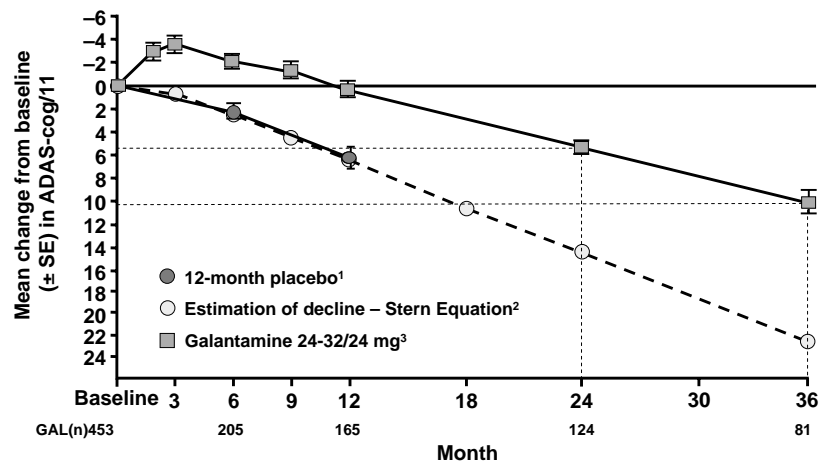


Wirkdauer der AChE-Hemmer

Nach dem Stand der Forschung haben
AChE-Hemmer einen klinischen Nutzen über
mindestens 48 Monate

Raskind et al. (2002)

Wirksamkeit AChEI: Beispiel Galantamin



1. Torfs K, Feldman H. Poster presented at the 7th International World Alzheimer Congress; 9–18 July 2000; Washington, DC.
2. Stern RG et al. *Am J Psychiatry*. 1994;151:390-396. 3. Raskind M., Truyen L. International Geneva/Springfield Symposium on Advances in Alzheimer therapy (Geneva, April 3-6 2002)

Nebenwirkungen der AChE-Hemmer

- **Cholinerg (dosisabhängig):**
 - gastrointestinale NW: Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe, Dyspepsie
 - kardiovaskulär: Bradykardie, Schwindel, Hypotonie
 - vegetativ: Müdigkeit, Schlaflosigkeit



- **selten: Krampfanfälle**

Absetzen der Medikation sorgfältig abwägen!

Beendigung der Therapie

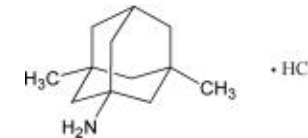


- Die Nebenwirkungen beeinträchtigen den Patienten stark.
- Nach 6 Monaten Therapie verschlechtern sich die Demenzsymptome in der gleichen oder einer schnelleren Geschwindigkeit als vor der Therapie.
- Ein medikationsfreies Intervall zeigt, dass die Medikation keine Effekte hat. Der Patient ist bettlägerig oder nicht mehr kommunikationsfähig.

http://www.evidence.de/Leitlinien/leitlinien-intern/Demenz_Start/DemenzText/demenztedemenztext34.html

Memantin (Axura[®], Ebixa[®])

- nicht-kompetitiver NMDA-Rezeptor-Antagonist
- Tagesdosis 20 mg
- Einnahme 2 x täglich
- Beginn mit 5 mg, Dosissteigerung wöchentlich um 5 mg
- unerwünschte Ereignisse (selten): Verwirrtheit, Halluzinationen, Unruhe, Kopfschmerzen



Andere Antidementiva I Ginkgo biloba (Egb 761)



- Inhaltsstoffe: Ginkgoflavonglykoside, Terpenoide
- unterschiedliche Zusammensetzungen der einzelnen Präparate
- Wirkmechanismus nicht bekannt (Radikalfänger? Antioxidans?)
- Studienlage uneinheitlich: heterogene Populationen
- in Kombination mit Gerinnungshemmern gelegentlich Blutungen

Kann aktuell in der medikamentösen Demenzbehandlung nicht empfohlen werden; allenfalls bei Unverträglichkeit anderer Antidementiva mit eindeutigem Wirknachweis – „2.Wahl“

Andere Antidementiva II Vitamin E

- Antioxidans, „Radikalfänger“
- zusätzlicher neuroprotektiver wirkungsmechanismus diskutiert
- Tagesdosis bis 2000 IE 2 x täglich



Keine ausreichende Evidenz für Wirksamkeit bei der medikamentösen Behandlung von Demenzerkrankungen – wegen erhöhter Mortalität v. a. bei älteren Menschen mit multiplen Vorerkrankungen nicht mehr empfohlen

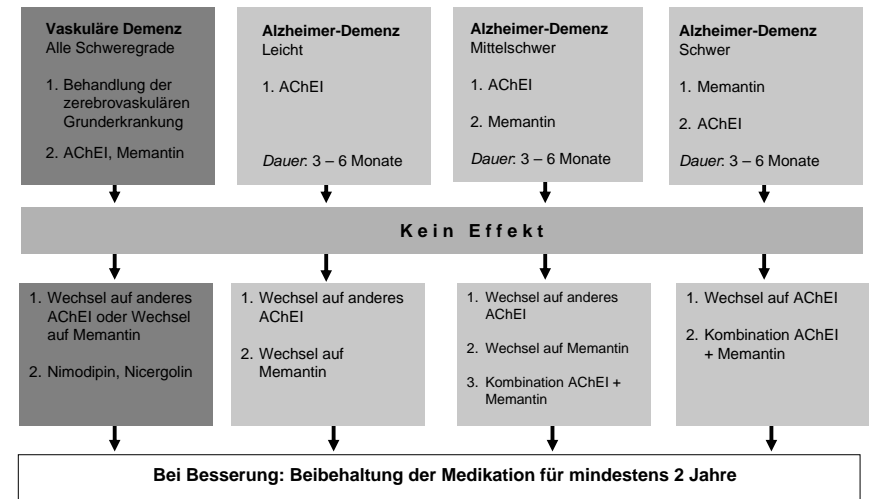
Andere Antidementiva III („Nootropika“)



- Nimodipin: Ca-Antagonist
- Co-dergocrin, Nicergolin: partieller α -Adrenozeptor-/ 5-HT-Rezeptor-Agonist
- Piracetam: kein einheitlicher Wirkmechanismus
- Selegilin: MAO-B-Hemmer / Antioxidans

Keine ausreichende Evidenz für Wirksamkeit bei der medikamentösen Behandlung von Demenzerkrankungen – allenfalls „2. Wahl“

Medikamentöser Algorithmus zur Demenzbehandlung*



*nach Benkert & Hippus (Hrsg.): Compendium der Psychiatrischen Pharmakotherapie, 6. Aufl., 2006

Risikofaktoren der Alzheimer-Demenz - Die Rotterdam-Studie -

- Alter
- Familienanamnese (Verwandte 1. Grades)
- Depressives Syndrom
- niedriger Bildungsstatus
- Schädel-Hirn-Trauma
- Alkoholkrankheit
- ApoE ϵ 4-Genotyp
- zerebrovaskuläre Erkrankung: Schlaganfall / TIA
- Bluthochdruck
- Vorhofflimmern
- koronare Herzerkrankung
- Diabetes mellitus
- Hypercholesterinämie
- Rauchen

Risikofaktoren der Alzheimer-Demenz - Die Rotterdam-Studie -

- Alter
- Familienanamnese (Verwandte 1. Grades)
- Depressives Syndrom
- niedriger Bildungsstatus
- Schädel-Hirn-Trauma
- Alkoholkrankheit
- ApoE ϵ 4-Genotyp
- zerebrovaskuläre Erkrankung: Schlaganfall / TIA
- Bluthochdruck
- Vorhofflimmern
- koronare Herzerkrankung
- Diabetes mellitus
- Hypercholesterinämie
- Rauchen



