

Aus der Klinik für Altersmedizin und Frührehabilitation
des HELIOS Klinikum Berlin Buch

DISSERTATION

Thema: **Die Bedeutung demenzieller Erkrankungen in der Medizin
für das Individuum und die Gesellschaft**

Studie im Quer- und Längsschnitt

zur Erlangung des akademischen Grades
doctor medicinae
(Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité - Universitätsmedizin Berlin

von
Frau Jacqueline Kalide
aus Berlin

Dekanin: Prof. Dr. med. A. Grüters-Kieslich

Gutachter: 1. Prof. Dr. med. J. Schulz
2. Prof. Dr. med. H. G. Nehen
3. Prof. Dr. C. Sieber

Datum der Promotion: 05.06.2011

Inhaltsverzeichnis:

Seite:

1.	Einleitung	5
1.1.	Ziel der Studie	5
1.2.	Epidemiologie und volkswirtschaftliche Bedeutung	6
1.3.	Definition und Einteilung der Demenzerkrankungen	9
1.4.	Differentialdiagnostik demenzieller Syndrome	23
1.5.	Therapieprinzipien	26
2.	Querschnittuntersuchung	31
2.1.	Methodik und Einschlusskriterien	31
2.2.	Diagnostik	32
2.2.1	Psychometrische Tests	33
2.2.2	Labortests, Apoptosetest	35
2.2.3	Bildgebende Verfahren	37
2.2.4	Fremdanamnese, Pflegeskala	38
2.3.	Statistisches Auswertungsprinzip	39
2.4.	Ergebnisse Querschnittuntersuchung	40
2.4.1	Gruppeneinteilung nach Diagnosen	40
2.4.2	Alters- und Geschlechtsunterschiede	42
2.4.3	Wohnaufenthalt nach Diagnosegruppen	43
2.4.4	Ergebnisse des MMSE und der SCAG	45
2.4.5	Ausgewählte Laborbefunde	48
2.4.6	PET-Untersuchung	49
2.4.7	Risikofaktor Arterieller Hypertonus	50
2.4.8	Anteil der Depressionen	52
2.4.9	Medikamentöse Therapie	53
3.	Längsschnittuntersuchung	55
3.1.	Methodik und Einschlusskriterien	55
3.2.	Ergebnisse Längsschnittuntersuchung	57
3.2.1	Letalität	57
3.2.2	Bedeutung der Änderung des MMSE und der SCAG	60

3.2.3	Ergebnisse in Abhängigkeit vom Nachuntersuchungszeitpunkt, Diagnosegruppen, Therapie und der Betreuungssituation	63
3.3.	Beispielhafte Kasuistik	76
4.	Diskussion der Ergebnisse	79
4.1.	Zuordnung in Diagnosegruppen	79
4.2.	Alters- und Geschlechtsstruktur	80
4.3.	Beurteilung der Wohn- und Betreuungssituation	81
4.4.	Psychometrische Tests	82
4.5.	Labordiagnostik, Apoptosetest und Bildgebung	84
4.6.	Besonderheit des Arteriellen Hypertonus in Korrelation zur Demenz	92
4.7.	Vergleich der Längsschnitt- mit der Querschnittuntersuchung	93
4.7.1	Letalität	94
4.8.	Vergleich Längsschnittuntersuchung kleiner/ größer 2 Jahre	95
4.9.	Arzneimittelkontroverse	96
5.	Zusammenfassung	100
6.	Verzeichnisse	105
6.1.	Literatur	105
6.2.	Tabellen	121
6.3.	Abbildungen	122
6.4.	Abkürzungen	124
7.	Anlage	125
	Mini Mental Status Examination	125
	Geriatrische Depressionsskala	127
	Sandoz Clinical Assessment Geriatric Scale	128
	Anamnese	129
	Klinische Untersuchung	130
	Hachinski Ischämie Skala	131
	Lebenslauf	132
	Danksagung	133
	Erklärung an Eides Statt	134

1. Einleitung

1.1. Ziel der Studie

Die Demenzerkrankungen nehmen mit steigendem Alter zu und stellen eine Herausforderung für Betroffenen, Angehörige und Betreuende dar.

Gegenwärtig wird die Zahl der Demenzerkrankten auf 1,2 Millionen in Deutschland geschätzt, wobei sicherlich eine nicht zu unterschätzende Dunkelziffer hinzu zu rechnen ist. Experten rechnen im Jahre 2030 mit einer Verdopplung der Zahl von Demenzerkrankungen.

Die häufigste Ursache einer Demenz ist die Alzheimer-Krankheit (circa 60-70%). Die zweithäufigste Form der Demenz ist die vasculär bedingte, die jedoch auch mit der degenerativen Alzheimer Demenz als Mischform auftreten kann (circa 10-20%).

Die übrigen demenziellen Erkrankungen sind die sogenannten sekundären Formen.

Das Ziel der hier vorgelegten klinischen Studie bestand in der differenzialdiagnostischen Zuordnung der einzelnen Demenzformen mittels der nach den heute klinisch-wissenschaftlich üblichen Standards.

Zusätzlich wurde ein in unserer Einrichtung entwickelter Bluttest zur Unterscheidung der Demenzformen angewandt und mit den bisherigen Diagnoseitems verglichen. Dieser Test basiert auf einem immunpathologischen Ansatz und differenziert speziell die degenerative Form der Demenz gegenüber den anderen Demenzerkrankungen. Hierzu wurde eine Querschnittuntersuchung angelegt. Entsprechend der daraus zugeordneten Demenzform wurde eine spezifische Therapieform gewählt, die speziell für die Alzheimer-Demenz oder für die vasculäre Form der Demenz üblich war.

Nach längerer Behandlungsphase (6-65 Monate) erfolgte dann eine Nachbeurteilung. Das Mindestintervall betrug 6 Monate. Auf Grund der langen Nachbeobachtungsphase wurde dieser Längsschnitt in 2 Abschnitte eingeteilt.

Dabei sollten Aussagen über die Lebensqualität, Betreuungsangebote, physische und psychische Verfassung im Vergleich zur Erstuntersuchung, aber auch zur Letalität gemacht werden.

Die Lebensqualität im Alter umfasst sowohl die individuellen Möglichkeiten, Ressourcen, Barrieren und Grenzen sowie Betreuungs- und Hilfsangebote. Es gibt die Sicht auf objektive Potenziale aber auch die subjektive Wahrnehmung und eigene Befindlichkeiten.

Die Aussagen und Untersuchungen zur Lebensqualität subsumieren sowohl Aussagen zu Unterstützungen bei Krankheiten, gesundheitsfördernden Maßnahmen, Förderung und gesellschaftliche sowie kulturelle Aspekte in Anbetracht des Themas Alter und insbesondere dort vorherrschende Erkrankungsbilder wie die Demenzen. Geprägt ist die Sichtweise auf das Alter nicht selten als negatives, defizitäres Bild. Mit eingefasst wurden deshalb auch die privaten Umstände, die häusliche und vollstationäre sowie hausärztliche Betreuung.

1. 2. Epidemiologie und volkswirtschaftliche Bedeutung

Derzeit leiden in Deutschland mehr als 1,5 Millionen Menschen an einer demenziellen Erkrankung. Dies ist nur eine Schätzung, da die Dunkelziffer weit größer sein dürfte.

In einem industrialisierten Land wie unserem mit einem hohen und stetig wachsenden Anteil an älteren Menschen sind die Demenzerkrankungen zu einer der größten Herausforderungen des Versorgungssystems geworden. [58]

Erst in den achtziger Jahren, als die Geriatriisierung der Bevölkerung [142] ins Bewusstsein rückte und unübersehbar war, dass ein beträchtlicher Teil davon an einer Demenz litt, wurde in Betracht gezogen, dass dies, bei einem exponentiellen Anstieg an Menschen älter 65 Jahre bei gleichzeitigem Älterwerden der Bevölkerung und einer steigenden Prävalenz der Demenz mit zunehmendem Lebensalter, die absolute Zahl an Demenzerkrankungen erheblich steigen wird.

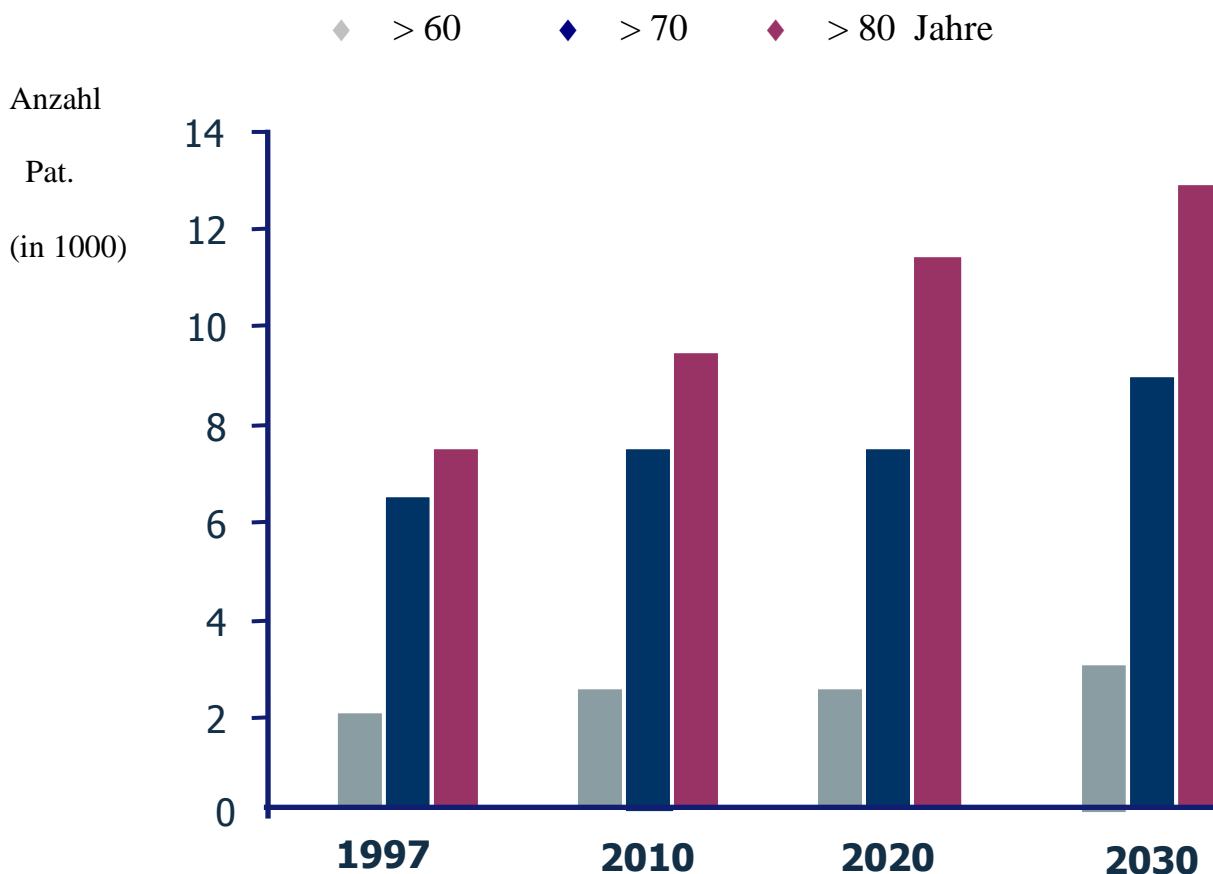


Abb.: 1 Erwartete Zunahme von Demenzerkrankungen in Deutschland

Aktuell sind ca. 13 Millionen Menschen älter als 65 Jahre, nach Schätzungen werden es 23 Millionen im Jahre 2035 sein [58], vor allem mit einem wachsenden Anteil an Hochbetagten.

Die Alterspyramide verschiebt sich damit erheblich zugunsten der älteren Bevölkerungsschichten. Hiervon sind vor allem westliche Industrieländer betroffen.

Dank in den letzten Jahren in vielen Ländern durchgeführter Feldstudien lässt sich die Prävalenz und Inzidenz der Demenzerkrankungen abschätzen. Dies ist wichtig, um den Behandlungs- und Versorgungsbedarf dieser Patienten zu veranschaulichen.

Altersgruppe	60-64	65-69	70-74	75-79	80-84	85-90	>90
Prävalenz in %	0,7	1,2	2,8	5,8	13,3	22,6	33,5
Inzidenz in %		0,24	0,88	1,85	3,88	6,5	10,42

Tab. 1: Durchschnittliche Raten zur Prävalenz und Inzidenz aus mehreren Feldstudien [15, 32]

Übereinstimmend zeigen die Studien einen steilen Altersanstieg der Prävalenzraten, der annähernd exponentiell mit einer Verdopplung nach jeweils fünf Altersjahren verläuft. In der Altersgruppe der 65-69jährigen sind ca. ein Prozent dement, bei den 80-84jährigen sind es schon dreizehn Prozent, bei den über 90jährigen mehr als ein Drittel.

Höchstbetagte über 95 Jahre sind Untersuchungen nur schwer zugänglich, daher gibt es hier nur Schätzungen, welche sich auf Demenzraten zwischen vierzig bis nahe hundert Prozent belaufen. Demenzkranke jünger als 65 Jahre tauchen in den Statistiken wegen der geringen Anzahl von unter 0,1 Prozent bei den 40-60jährigen nicht auf. Auf präsenile Demenzen entfallen somit nur wenige Prozent des gesamten Krankenbestandes, dagegen sind die Mehrheit der Betroffenen, nämlich über sechzig Prozent, hochbetagt [58].

Dies erklärt auch den hohen Anteil an Demenz erkrankter Frauen, da ihre Lebenserwartung höher liegt und ihr Bevölkerungsanteil mit dem Lebensalter steigt. So ergibt sich laut Bickel aus Gründen dieser Überrepräsentation ein Frauenanteil von bis zu siebzig Prozent.

Was die Rate an Neuerkrankungen betrifft (Inzidenz), kann nach Aussage bisher publizierter Meta-Analysen und internationaler Kooperationsstudien eine jährliche Neuerkrankungsrate bei über 65jährigen zuvor Gesunden auf 1,5 bis 2 Prozent beziffert werden. Damit sind in Deutschland pro Jahr durchschnittlich etwa 200.000 Neuerkrankungen zu erwarten. Auf die Alzheimer-Krankheit dürften pro Jahr circa 120.000 Erstdiagnosen entfallen [8].

Auf dem 22. Kongress von Alzheimer´s Disease International wurde festgehalten, dass aktuell etwa 5,4 Millionen Menschen in der Europäischen Union an einer Demenzerkrankung leiden.

Weit mehr Menschen dürften an einer Demenz leiden, da eine Tabuisierung stattfindet und demzufolge kein Arzt aufgesucht und somit keine Diagnose gestellt wird.

Bei der gegenwärtigen Lebenserwartung müssen, wie eine retrospektive Studie in Mannheim ergab, mehr als ein Drittel der Frauen und ein Viertel aller Männer, die 65 Jahre alt werden, damit rechnen, im letzten Lebensabschnitt an einer Demenz zu erkranken. Geht man davon aus, dass in der Zukunft die Lebenserwartung noch steigt, werden diese Erkrankungsraten in den kommenden Generationen noch zunehmen, da - wie bereits erwähnt - die Prävalenzrate mit zunehmendem Lebensalter steigt [9]. Gab es beispielsweise im Jahr 2000 circa 500.000 über 90jährige Menschen, werden es in den nächsten Jahrzehnten drei- bis viermal so viele sein. Die Zahl der über 80jährigen wird sich von derzeit circa 2,5 Millionen auf im Jahre 2050 über sieben Millionen erhöhen [15, 58].

Parallel nimmt die Bevölkerungsgruppe im erwerbsfähigen Alter in unserem Land stetig ab unter anderem durch die weltweit zweitniedrigste Geburtenrate. Bei gleichzeitiger Steigerung der absoluten Zahl älterer Menschen führt dies zum Zusammenbrechen gegenwärtiger sozialer Sicherungssysteme. Hierzu besagt der Altenquotient, das heißt wie viel arbeitstätige Menschen erarbeiten die Gelder für wie viele Rentner, dass aktuell etwa einhundert Personen für das Einkommen von vierzig Rentnern aufkommen. In Zukunft könnte sich dieses Verhältnis auf hundert zu siebzig bis hundert umkehren. Parallel dazu wird aber ein exponentieller Anstieg des Pro-Kopf-Verbrauches Älterer zu verzeichnen sein.

Nach Berechnungen deutscher Gesundheitsökonomien standen Demenzerkrankungen im Jahre 2002 mit 6 Milliarden Euro an zweiter Stelle, was die Kosten betrifft und sind damit kostenintensiver als Erkrankungen wie zum Beispiel Schlaganfall oder Myocardinfarkt. An vierter Stelle stehen die Sturzfolgen, welche oft im Zusammenhang mit einer demenziellen Entwicklung gesehen werden müssen und in deren Folge es in circa zwanzig Prozent zu Heimeinweisungen kommt. Demenzielle Leiden machen zurzeit 64 Prozent der Pflegekosten aus [158].

Aus Sicht des 4. **Altenberichtes** der Bundesregierung im Jahre 2004 findet derzeit in der Mehrzahl die Pflege dementer Menschen im häuslichen Bereich statt. Bis zu 90% der Pflegebedürftigen werden von Angehörigen betreut. Die Hauptlast schultern mit 33% die Ehepartner, mit 23% die Töchter und mit 10% die Schwiegertöchter. Auf sonstige Verwandte und Nachbarn entfallen circa 17%. Gute Betreuung ist sehr teuer und für viele Familien nicht finanzierbar. Daher gibt ein Teil dieser Menschen den bisher ausgeübten Beruf auf und verzichtet auf Einkommen, um die private Betreuung umfassend gewährleisten zu können. Durch die Einkommensverluste droht im Alter für diese Personen selbst das Risiko der Verarmung. Die Familien sind nicht selten physisch und psychisch überfordert, zudem noch gesellschaftlich isoliert, ehemals Pflegenden erkranken nicht selten körperlich oder seelisch. Aus diesem Grunde sind die familiären Belastungen aber auch Ressourcen von besonderer Bedeutung [34].

In der Zukunft spielen althergebrachte Familienmodelle eine immer mehr untergeordnete Rolle, Ehepaare bleiben oft nicht mehr ein Leben lang zusammen, die Kinder übernehmen immer weniger die Pflege der Eltern, ob aus Wohnort- oder Arbeitsgründen oder weil sie eine andere Lebensplanung haben. Die Töchter und Schwiegertöchter, die einen großen Anteil an der Pflege haben, sind aus existenziellen Gründen vermehrt erwerbstätig und müssen auch ortsflexibel sein.

Wir leben jetzt bereits in einer Single-Gesellschaft, wo die eigene Interessenverwirklichung im Vordergrund steht. Es werden auch weniger Nachkommen geboren, die später Pflege übernehmen könnten. Hierbei existiert ein Stadt-Land-Gefälle in der privat übernommenen Pflege.

Ein anderer Aspekt ist, dass auch zunehmend mehr Ältere nicht mehr wünschen, von den eigenen Verwandten gepflegt zu werden, sie wollen Anderen nicht zur Last fallen. Dieses Alles wird in der Zukunft eine Verschiebung des Pflegebedarfes zugunsten von Heimen, Wohngruppen oder ähnlichen Einrichtungen zur Folge haben, womit nach der bisherigen Pflegesatzberechnung eine erhebliche Ausgabensteigerung zu erwarten ist [58].

1. 3. Definition und Einteilung der Demenzerkrankungen

Eine Demenz ist eine erworbene globale Beeinträchtigung der höheren Hirnfunktionen einschließlich des Gedächtnisses, der Fähigkeit Alltagsprobleme zu lösen, sozialer und sensomotorischer Fähigkeiten, der Sprache und der Kommunikation (WHO).

Definition nach ICD 10-Katalog:

Demenz ist ein Syndrom als Folge einer meist chronischen oder fortschreitenden Erkrankung 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. Die Symptome müssen mindestens sechs 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 Symptome 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 [186].

Definition nach DSM-IV-Manual:

Die kognitiven Defizite verursachen eine signifikante Beeinträchtigung der sozialen und beruflichen Funktionen und stellen eine deutliche Verschlechterung gegenüber einem früheren Leistungsniveau dar. Sie treten nicht im Rahmen einer rasch einsetzenden Bewusstseinstörung oder eines Delirs auf.

Zur Beeinträchtigung des Gedächtnisses muss noch mindestens eine der folgenden Störungen hinzu kommen:

- Aphasie: Störung der Sprache
- Apraxie: beeinträchtigte Fähigkeit, motorische Aktivitäten auszuführen
- Agnosie: Unfähigkeit, Gegenstände zu identifizieren, wieder zu erkennen,
- Störung der Exekutivfunktionen, wie Planen, Organisieren, Reihenfolge beachten

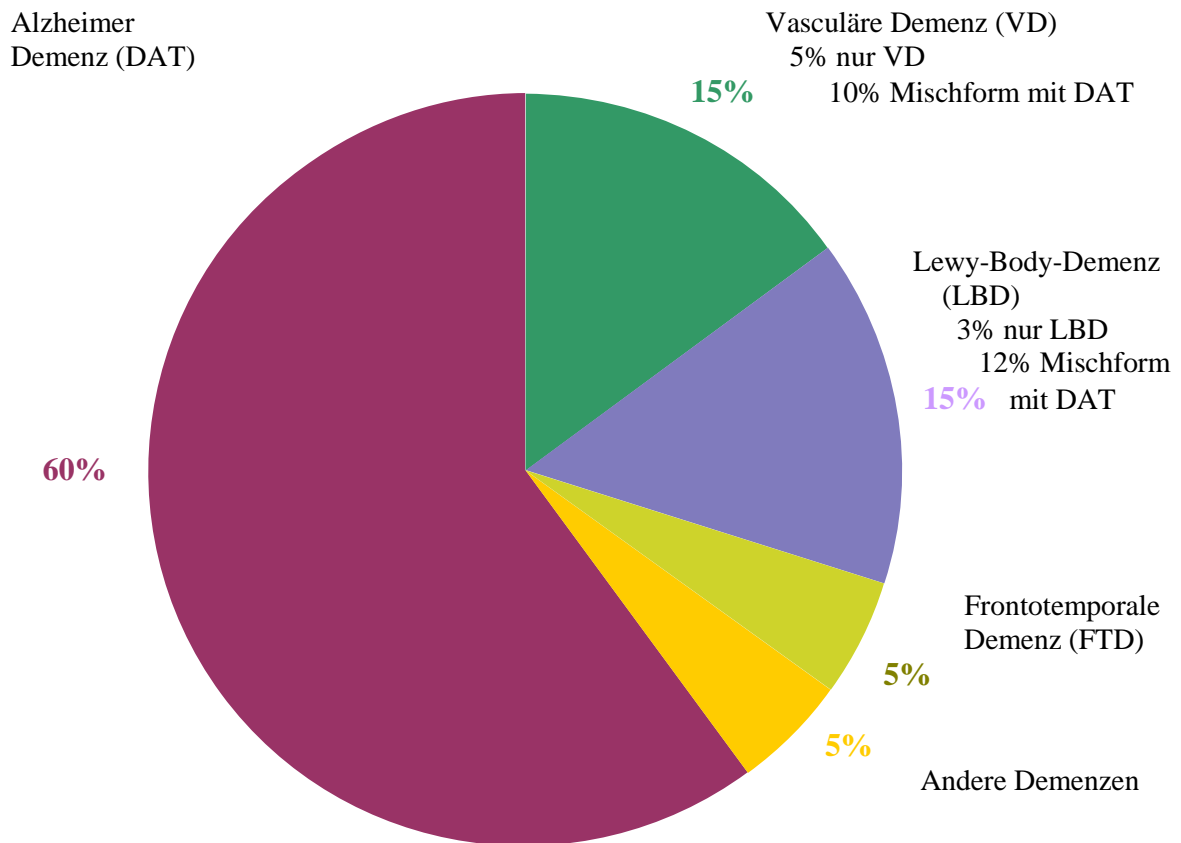
Meist ist der Prozess in unterschiedlichem Maße progredient, jedoch nicht notwendigerweise irreversibel.

Einteilung der Demenz:

Die Einteilung kann gröber in die *degenerativen* und die *vasculäre* Demenz vorgenommen werden. Etwas genauer lässt sich die Demenz klassifizieren in die Demenz vom *Alzheimer Typ*, die vasculäre Demenz, die Demenz auf der Basis einer *Pick'schen Erkrankung*, aufgrund einer *Creutzfeldt-Jakob'schen Erkrankung*, *Huntington Disease*, bei *Parkinson* und nach weiteren Ursachen. Hierzu gehören unter anderen die *HIV-Erkrankung*, nach *Schädel-Hirn-Traumen*, bei *Hirntumoren*, weitere *neurologischen Erkrankungen*, *hypoxischer* Genese, womit der Kreis über *infektiöse, endokrine, metabolische* und Organfunktionsstörungen (zum Beispiel Leber, Niere) geschlossen wird. Letztlich kann die Eingruppierung in eine Unterform so schwierig werden, dass sie vorerst als nicht näher bezeichnete Demenz bezeichnet werden muss.

Nach ICD-10 Katalog gibt es eine Kategorie für die sogenannte atypische oder gemischte Demenz. Es ist die Mischform der Alzheimer oder vasculären Demenz. Das DSM-IV Manual hat dafür keine eigene Kategorie, sondern vergibt die Diagnose-Codes in einem solchen Falle sowohl für die Alzheimer als auch für die vasculäre Form [186].

Der Morbus Alzheimer umfasst mit 41-71% den größten Teil der Demenzpatienten. Eine vasculäre Demenz wird in 15-39% der Fälle diagnostiziert. Bei weiteren 6-35% aller Demenzkranken wird eine Mischform aus Alzheimer-typischen und arteriosklerotischen Läsionen gefunden, wobei es schwer fällt, den jeweils größeren Anteil am Demenzprozess festzustellen. Die Angaben in der Literatur zum Anteil der einzelnen Demenzformen fallen unterschiedlich aus und differieren zum Teil erheblich (Gearing 1995, Kosunen 1996, Nagy 1998).



Nach neueren Ergebnissen sind Mischformen heute wesentlich häufiger vertreten.

Abb. 2 : Prävalenz der häufigsten Demenzformen

Auf Grund der Häufigkeit der Primär Degenerative Demenzen soll die Pathogenese der Alzheimer-Krankheit im Anschluss ausführlicher betrachtet werden.

Morbus Alzheimer

Die Erstbeschreibung dieses Syndroms erfolgte im Jahre 1906 durch den bayerischen Nervenarzt und Neuropathologen Alois Alzheimer, welcher sehr zutreffend und anschaulich den geistigen Verfall einer Patientin (Auguste Deter) in einer Irrenanstalt beschrieb und damit von seinem damaligen Chef der „Königlich-Psychiatrischen Universitätsklinik München“ Emil Kraepelin (1856-1926) nach histopathologischer Aufarbeitung des Gehirnes namentlich in Zusammenhang gebracht wurde. [71, 50]



Abb. 1: Foto Auguste D.

Die nach Alzheimer benannte Erkrankung basiert auf einem neurodegenerativen Prozess mit bevorzugter Lokalisation im Temporal- und Parietallappen. Klinisch kennzeichnend ist durch langsamen Nervenzellverlust ein schleicher Verlauf [48, 49].

Unbestritten ist, dass die alzheimerartigen Veränderungen wie senile Plaques, neurofibrilläre Tangles, diffuse β -Amyloidablagerungen und Amyloid-Angiopathie auch bei gesunden Älteren vorkommen und sich mit höherem Alter auch in immer mehr Hirnarealen nachweisen lassen, zum Beispiel Hippocampus, Parahippocampus, frontaler, parietaler, temporaler Assoziationscortex. Jedoch scheint der Ablagerung von β -Amyloid, welche die Entstehung von Neurofibrillen durch eine übermäßige Phosphorylierung des Tau-Proteins fördert, eine zentrale Bedeutung zuzukommen. Ob diese Erscheinungen eine pathogenetisch wichtige Rolle spielen oder als Epiphänomene zu betrachten sind, ist zum gegenwärtigen Zeitpunkt noch nicht geklärt.

Bei seltenen in circa 5-10% der Fälle familiär gehäuften, da autosomal dominanten Fällen rufen deterministische Mutationen auf den Chromosomen 21, 19 und 17 eine Überproduktion von β -Amyloid hervor. Identifiziert wurden für das Entstehen dieses Erbganges der Alzheimer Demenz das Amyloid Precursor Protein Gen (APP) auf Chromosom 21 sowie die Präsenilin-1 (PS 1) und Präsenilin-2 (PS 2) Gene auf den Chromosomen 14 und 1. Zusammen sind diese Mutationen für ungefähr 30-50 Prozent der autosomal dominanten Vererbungsfälle verantwortlich [50].

Die Ursache der weitaus häufigeren sporadischen Fälle (90%) ist zum Teil immer noch unklar. Doch auch hier gibt es genetische Komponenten. Das zeigt sich darin, dass das relative Risiko an einer Alzheimer Demenz zu erkranken für Menschen mit erkrankten Verwandten ersten Grades auf 3,5 und bei zwei Erkrankten auf 7,5 steigt [176]. Verwandte von Alzheimerkranken hätten ein Lebenszeitrisko von nahe 53 Prozent bis zum 94. Lebensjahr an selbiger zu erkranken [197], wogegen Menschen ohne Alzheimer-Demenz in der Verwandtschaft nur ein Risiko von 22 Prozent hätten [50].

Genetische Risikofaktoren wie Apolipoprotein E4 begünstigen einerseits die Ablagerung und beeinträchtigen andererseits den Abtransport von β -Amyloid. Die Amyloidablagerungen und Neurofibrillenveränderungen führen schließlich zur Vernichtung von bevorzugt im temporalen und parietalen Kortex lokalisierten Nervenzellen [50].

Apolipoprotein E ist ein Plasmaprotein für den Cholesterintransport, das auf Chromosom 19 kodiert ist. Es existieren drei Allele für dieses Gen (E2, E3, E4), woraus sich sechs Phänotypen kombinieren lassen. Je nach geographischer Lage zeigte sich angefangen von Untersuchungen bei Kaukasiern, Afrikanern, Spaniern bis hin zu Japanern mit jeweils schwächeren oder stärkeren aber signifikanten Ergebnissen, dass zum Beispiel ein Phänotyp E2/E4 ein Alzheimer Risiko von 2,6 erbrachte, wogegen beim Phänotyp E4/E4 ein Risiko von immerhin 14,9 besteht. Dagegen ist das Risiko bei E2/E2 mit 0,6 verringert. Dieser Effekt ist für alle Altersgruppen zwischen 40 und 90 Jahren nachgewiesen [39]. Die Häufigkeit des E4-Allels liegt geographisch unterschiedlich und es zeigen sich Unterschiede, je nachdem, ob das Allel hetero- oder homozygot vorliegt.

Nach derzeitigem Wissenstand scheint der Apo-E-Genotyp eher das Erkrankungsalter dieser Demenzform zu modifizieren als das allgemeine Erkrankungsrisiko [43]. Nach Bestätigung an einem größeren Kollektiv besitzt das Allel den maximalen Effekt bis zum 70. Lebensjahr [11, 106]. Bei Alzheimer-Demenz-Familien mit spätem Erkrankungsbeginn war das E4-Allel mit einem relativ niedrigeren Erkrankungsalter und einer Beschleunigung von Erkrankungsprogredienz und Ausprägung der Pathologie assoziiert. Der in circa drei Prozent vorkommende Phänotyp E4/E4 wies das höchste Vorkommen (nahe 91%) Autopsie bestätigter Alzheimer-Demenz-Pathologie auf. Bei allen anderen Kombinationen liegen die Zahlen deutlich niedriger [50].

Histopathologie:

Zu den bedeutsamen Läsionen der Alzheimer-Demenz zählen die bereits von Alois Alzheimer beschriebenen senilen Plaques. Bei einem dementen Patienten können gleichzeitig Plaques verschiedener Stadien gefunden werden. Dies sind verdichtete Proteinablagerungen mit einem Durchmesser von 10-150 μm , die extrazellulär liegen und deren Hauptbestandteil das 4,2 kD fibrilläre Peptid A β ist, das aus 39-43 Aminosäuren besteht und in einer β -Faltblattstruktur vorliegt. β -Amyloid (A β) ist das Produkt einer proteolytischen Spaltung des größeren Amyloid Precursor Proteins (APP), eines Transmembranproteins. Das APP liegt in wenigstens sieben Isoformen vor.

Der Anteil der nicht-neuronalen Isoformen nimmt gegenüber der primär neuronalen Form (APP695) im Rahmen des normalen Alterungsprozesses zu, woraus sich die Hypothese zur Veränderung der APP-Prozessierung mit wachsendem Lebensalter ergibt. Es existiert somit ein komplex reguliertes System, welches letztlich zur Bildung von Amyloidablagerungen bei der Alzheimer-Demenz führt [56, 153].

Bei der Alzheimer-Demenz finden sich in den senilen Plaques hauptsächlich die β - Amyloid Fragmente 1-42, deren Ablagerung wahrscheinlich einer der ersten Schritte bei der Plaquebildung darstellt.

Ein solcher Plaque besteht aus einem dichten amorphen Amyloidkern (Core). Zwischen Kern und äußerem fibrillärem Amyloidring ist eine helle Zone (Halo) zu erkennen.

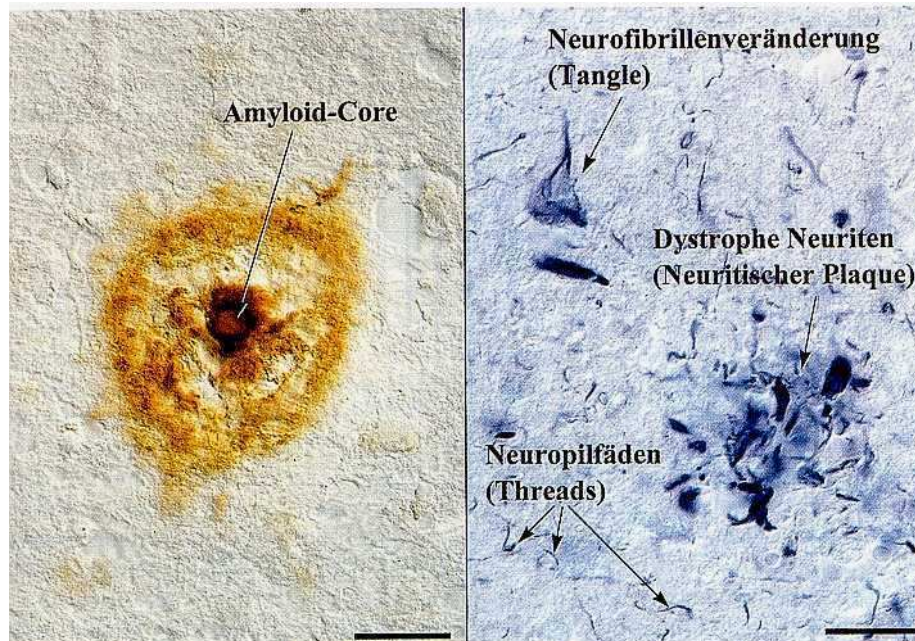


Abb. 4: Alzheimer Plaque und verschiedene Formen neurofibrillärer Degenerationen mit Antikörpern gegen phosphoryliertes Tau-Protein

Die neurotoxische Wirkung von β -Amyloid (als APP-Spaltprodukt) ist bereits seit einiger Zeit bekannt. Nach durchgeführten Tierversuchen wird vermutet, dass durch das fibrilläre β -Amyloid eine Beteiligung von aus aktivierter Mikroglia und Astrozyten freigesetzter Mediatoren ausgelöst wird. Damit könnte es eine Verbindung zwischen der Amyloidpathologie und immunologischen beziehungsweise inflammatorischen Mechanismen geben. Erst kürzlich konnte gezeigt werden, dass natürlich gebildete Oligomere von $A\beta$ inhibitorische Effekte auf die synaptische Plastizität haben und damit wesentlichen Anteil am progredienten Synapsenverlust bei der Alzheimer-Demenz besitzen könnten. Die Bildung und Ablagerung von β -Amyloid gilt gegenwärtig als zentrales Ereignis in der Pathophysiologie der Alzheimer-Demenz [150].

Näslund und Kollegen konnten vor kurzem zeigen, dass die $A\beta$ -Ablagerung der klinischen Symptomatik zum Teil vorausgeht und dass die Konversion vom präsymptomatischen zum symptomatischen Stadium mit einer Zunahme der β -Amyloidkonzentration im Gehirn verbunden ist. Das zweite wesentliche Merkmal der Alzheimer-Pathologie sind die neurofibrillären Bündel (NFT) [157].

Das Ausmaß der neurofibrillären Pathologie reflektiert den Grad der kognitiven Beeinträchtigung des Patienten. NFT sind flammenförmige Strukturen abnormer Faserbildung, welche sich zum Teil innerhalb neuronaler Zellkörper oder innerhalb neuritischer Plaques befinden. Ihr Hauptbestandteil sind gepaarte helikale Filamente; diese bestehen aus Neurofilamenten, mikrotubulär assoziiertem Protein 2, Ubiquitin, A β und Tau-Protein.

Tau-Protein sorgt für eine Bindung und Stabilisierung des intrazellulären, mikrotubulären Systems. In den neurofibrillären Bündeln liegt das Tau-Protein in hyperphosphorylierter Form vor.

Dieses pathologische Tau unterscheidet sich unter anderem durch sein höheres Molekulargewicht und seinen unlöslichen Charakter. Da hyperphosphoryliertes Tau seine Bindungsfähigkeit an die Mikrotubuli verliert, kann es seine stabilisierende Funktion nicht mehr ausüben. Daraus entwickelt sich eine Unterbrechung des axonalen Transportes mit einer resultierenden neuronalen Dysfunktion, welche schließlich in eine irreversible neuronale Degeneration mündet [173].

Zusätzlich zur Amyloidablagerung in Plaques findet sich Amyloid auch in der Wand leptomeningealer und corticaler Arteriolen und führt zur so genannten cerebralen Amyloidangiopathie (CAA). Eine ausgeprägte CAA kann ohne Vorhandensein neuritischer Plaques existieren und würde in diesem Falle nicht zu Charakteristika einer Demenz führen, sondern beispielsweise bei einer autosomal dominant vererbten Amyloidose vom Dutch-Typ auftreten [95].

Vor kurzem wurde ein weiterer Plaquetyp identifiziert, die so genannten AMY- Plaques, welche sich in großer Zahl und diffusem Verteilungsmuster im Gehirn von Alzheimerkranken finden. Sie bestehen aus einem 100 kD Protein, sie bestehen nicht aus β -Amyloid, finden sich jedoch nur in A β -positiven Gehirnen. Ihre Rolle in der Pathophysiologie der Alzheimer Demenz ist bislang noch nicht erforscht. In der Randzone der frühen Plaques finden sich Astrozyten, die als antigenpräsentierende Zellen fungieren können. Im Verlauf kommt es dann zu einer vermehrten Aktivierung der Mikroglia und es treten zeitgleich erste Amyloidfibrillen auf. In dieser Phase wird in den Astrozyten und Mikroglia unter anderem das Zytokin Interleukin-6 (IL-6) gebildet. Am Ende der Komplementkaskade, welche durch die neuritische Veränderung aktiviert wird, wird jetzt der Membran-Angriffs-Komplex (MAC) aktiviert, der die Integrität der Zellmembran zerstört. Dieser Komplex ist in neuritischen Plaques und neurofibrillären Bündeln nachweisbar. Man vermutet, dass der parallele Nachweis der Zytokine Interleukin-6, -1, Tumornekrosefaktor Alpha und des Proteaseinhibitors Alpha-2-Makroglobulin im Stadium des progredienten Nervenzellunterganges im Sinne einer Akute-Phase-Reaktion zu werten sei, um zum Beispiel anfallendes Zellmaterial aus dem Läsionsgebiet zu entfernen.

Laut Fassbender et al. 2000 belegen die bisherigen neuroimmunologischen Befunde eine zentrale Beteiligung der glialen Reaktion an der Entwicklung der Pathologie der Alzheimer-Demenz.

Weiterhin lassen neuere Befunde zur Bedeutung des IL-1 und IL-6 Gens als Risikofaktoren für die sporadische Form der Alzheimer Demenz Schlüsse auf die Relevanz inflammatorischer Mechanismen zu. Unterstützt wird die Hypothese durch Ergebnisse von Untersuchungen zur Behandlung mit nichtsteroidalen Antirheumatika und Glucocorticoiden, deren Gabe eine Verzögerung des Auftretens der Alzheimer-Demenz bei monozygoten Zwillingen und Geschwistern Erkrankter bewirkte.

Darüber hinaus konnten auch inhibitorische Effekte von NSAR auf die A β - Sekretion gezeigt werden, sodass eventuell auch ein direkter Einfluss auf die Amyloidentstehung bestehen könnte [182]. Ein wichtiger Baustein im Verständnis der Alzheimer-Pathologie sind die Veränderungen des neuronalen Glukose- und Energiestoffwechsels. Ein reduzierter Glukosemetabolismus wird im gesamten Hirn, jedoch mit Betonung im frontalen und parietotemporalen Cortex gefunden. Dazu findet sich ein Aktivitätsverlust glykolytischer Enzyme. Es wird angenommen, dass das Missverhältnis, welches durch den ungleichen cerebralen Glukose- und Sauerstoffverbrauch entsteht, durch den Verbrauch hirneigener Substrate ausgeglichen wird. Hierfür kommt unter anderem Glutamat infrage. Die anfallenden Metabolite tragen weiter zu einer Schädigungskaskade bei der Alzheimer-Demenz bei. Es kommt zu einer Lädierung der neuronalen Homöostase. Früh im Verlauf des neurodegenerativen Prozesses, bereits vor dem Nervenzellverlust, findet sich ein Untergang synaptischer Verbindungen. Zum Zeitpunkt der Autopsie ist die Dichte der präsynaptischen Endigungen oftmals bis auf 45 Prozent verringert [101]. Der Synapsenverlust korreliert zudem gut mit den kognitiven Veränderungen [50]. Der fortschreitende Zellverlust, der vor allem die corticalen Neurone betrifft, ist der abschließende Schritt zum nun irreversiblen Funktionsverlust bei der Demenz.

Der Mechanismus des Zellunterganges ist noch nicht abschließend geklärt. Es mehren sich jedoch die Hinweise, dass es sich um einen apoptotischen Prozess (programmierter Zelltod) handelt. Dieser wird durch das Tumorsuppressor-Protein p53 und Vertreter der Protooncogene (zum Beispiel Bcl-2, bax, bad) kompliziert reguliert. Im Vergleich zu Hirnen aus einer gesunden Kontrollgruppe wiesen die Neurone von Feten mit Down-Syndrom, welches mit der Alzheimer-Pathologie assoziiert ist, eine erhöhte Apoptose-Rate auf [17]. Desweiteren besitzt β -Amyloid die Eigenschaft in für A β transgenen Mäusen eine neuronale Degeneration mit apoptotischem Zelluntergang zu induzieren. Eine weitere histopathologische Veränderung, die regelmäßig bei der Alzheimer-Demenz, jedoch nur selten im normalen Alterungsprozess auftritt, ist die granulovakuoläre Degeneration [198]. Davon sind hauptsächlich die Pyramidenbahnzellen im Hippocampus betroffen.

Was die Untersuchung der Risikofaktoren betrifft, kann zum jetzigen Zeitpunkt gesagt werden, dass vor allem das Alter, das Vorliegen einer milden kognitiven Störung, eine positive Familienanamnese bei Verwandten I. Grades und das Vorhandensein des ApoE-E4-Allels das Risiko für die Ausprägung einer Alzheimer-Demenz erhöhen [59].

Da die Neuerkrankungsrate mit steigendem Alter und zunehmender Überalterung der Bevölkerung ansteigt, ist anzunehmen, dass die jetzt schon hohen Zahlen im günstigeren Fall in den nächsten vier Jahrzehnten bei weiterhin wachsender Lebenserwartung der Menschen um 40-50%, im ungünstigeren Fall auf 100-200% zunehmen werden.

Zum anderen wäre auch eine multifaktorielle Genese denkbar, die durch verschiedene Risikofaktoren oder Noxen beeinflussbar ist, unter anderem zelluläres Energie- und Glukosedefizit und oxidativem Stress [68].

Nun zu den Beteiligungen einzelner Transmittersysteme: Die typischen degenerativen Veränderungen spiegeln sich auch in der Beeinträchtigung bestimmter Neurotransmitter wider. Vor allem ist Acetylcholin als corticaler cholinerges Stoff betroffen. Die Aktivität der Cholin-Acetyltransferase, welche Acetylcholin synthetisiert, ist um 58-90% reduziert. Betroffene Regionen sind der Hippocampus sowie temporale, parietale und frontale Cortexregionen [28, 10, 54, 61].

Die Abnahme der Zahl cholinerges Neurone und der Verlust cholinerges Axone korrelieren mit dem Schweregrad der Demenz und zwar insbesondere den Lern- und Gedächtnisfunktionen. Aus der Hypothese, dass ein Acetylcholin-Mangel und somit ein „cholinerges Defizit“ entsteht, entstand die Annahme, dass der Ausgleich dieses Mangels über die Gabe von synergistischen Medikamenten eine Verbesserung der Gedächtnisfunktionen zu bewerkstelligen wäre [50]. Tatsache ist, dass Medikamente, die eine Zunahme von Acetylcholin im synaptischen Spalt bewirken, zu einer verbesserten Kognition verhelfen.

Weitere betroffene Neurotransmittersysteme sind das serotonerge als auch das noradrenerge, welche Projektionsareale im Hippocampus und Assoziationscortex besitzen. Dementsprechend finden sich in diesen Regionen verminderte Serotonin- und Noradrenalin-Konzentrationen [22, 96, 120, 23]. Ähnliche Befunde liegen für Gabapentin, Somatostatin, Dopamin und Glutamat vor [23, 68].

Krankheitsbegriff und bestehende Vorurteile:

Die Alzheimer-Demenz ist durch einen schleichenden, aber konstanten Verfall geistiger, später auch körperlicher Kräfte gekennzeichnet. Die Lebenserwartung ist deutlich verkürzt durch den vollständigen Kompetenzverlust und die Multimorbidität. Der durchschnittliche Verlauf beträgt 7-8 Jahre. Meist wird die Diagnose in einem bereits fortgeschrittenen Stadium gestellt, sodass die Patienten hier im Mittel noch 3-4 Jahre überleben. Dazu kommt, dass körperliche Erkrankungen wegen der eingeschränkten Kooperation oft weniger diagnostiziert beziehungsweise behandelt werden oder seltener auffallen, da sich diese Patienten nicht entsprechend artikulieren können [80].

Die Betroffenen und die Angehörigen erleben oft einen sozialen Rückzug, vereinsamen und werden von der Umgebung stigmatisiert, da viele Menschen mit dem Verlust der Persönlichkeit des Kranken und dem Vergessen nicht fertig werden. Lange Zeit wurde die Erkrankung von Seiten der Politik, Sozialversicherer und Medizinern verharmlost und auch tabuisiert [50].

Trotz intensiver weltweiter Forschungsarbeit besonders im letzten Jahrzehnt und zu verzeichnenden Erfolgen, sind bei Ärzten noch Vorurteile vorhanden.

Inzwischen existieren evidenzbasierte Leitlinien für die Diagnostik und Therapie der Alzheimer-Demenz, trotzdem gibt es in der Bevölkerung als auch breiten Teilen der Ärzteschaft gewisse Vorstellungen, „Mythen“, welche sich aus der Historie geprägt haben.

Es existiert die Meinung, ein geistiger Abbau mit Gedächtnis- und Orientierungsstörungen sei im Alter völlig normal und eine Demenz wird nur mit der präsenilen, also sehr früh einsetzenden Form in Verbindung gebracht, welche sowieso nicht behandelbar sei. Es bestehen Begriffe wie „Senilität“ oder „Verkalkung“, welche als normale Alterserscheinungen gedeutet werden.

Um eine gezielte Diagnostik voranzutreiben, müssen klare Begriffe für eine Diagnose existieren und über die Ausbildung der jungen Ärzte und Diskussion Unsicherheiten im Umgang mit Demenzkranken ausgeräumt werden, damit heutzutage eine Behandlung begonnen werden kann und diese Option nicht verhindert wird durch ein Ausblenden dieser Erkrankung oder Abschieben in andere Einrichtungen, weil die eigene Wahrnehmung dieser Symptome in der bisherigen Ausbildung und Lehrmeinung nur marginal eine Rolle spielte und das Befassen mit Demenzerkrankungen auch unter den eigenen Berufskollegen nur wenig Anerkennung findet.

Im Folgenden werden einzelne in der Gesellschaft bestehende Mythen aufgezählt:

- Ein geistiger Abbau ist gleichzusetzen mit Senilität und dem normalen Alterungsprozess.
- Die Alzheimer- Demenz im Besonderen setzt sehr früh, schon unter 65 Jahren ein und ist nicht behandelbar.
- Die Alzheimer- Demenz ist glücklicherweise selten und gesundheitspolitisch eher unbedeutend.
- Die Alzheimer- Demenz ist nur sehr aufwendig diagnostizierbar und eine Diagnostik lohnt sich wenig, da keine Behandelbarkeit besteht.
- Die Behandlung ist ethisch nicht vertretbar, da sie die Krankheitsprobleme nur zeitlich verschiebt.

Die Wirklichkeit sieht anders aus. Heute kann die Diagnose bereits in der Praxis eines niedergelassenen Arztes gestellt werden und über medikamentöse Möglichkeiten eine Stabilisierung und Aufhalten des Prozesses erreicht werden. Jegliche Formen von Hirnleistungsstörungen müssen sorgfältig abgeklärt und behandelt werden, um für den Betroffenen eine gewisse Lebensqualität zu erhalten und den Angehörigen die Möglichkeit zu geben, geeignete Vorsorgemaßnahmen zu treffen. Die Alzheimer Krankheit ist mit 55-70 Prozent Anteil die häufigste demenzielle Erkrankung hierzulande [142].

Frontotemporale Lobärdegeneration/ Morbus Pick:

Diese Demenzform ist durch das Auftreten von raschen Persönlichkeitsveränderungen und Aphasie gekennzeichnet. Kennzeichnend ist der zeitige Verlust sozialer Kompetenzen und gesellschaftlicher Integrationsfähigkeit. Das histopathologische Bild ist heterogen, wobei alle das Frontalhirn und vordere Temporallhorn betreffenden Demenzen unter dem Begriff des Pick-Komplexes subsumiert werden [76]. Der Morbus Pick hat als Charakteristikum die sogenannten Pick-Körperchen (Tau-positive Einschlüsse in den Neuronen des Gyrus dentatus und frontotemporalen Cortex).

Parkinson mit Demenz:

Geschätzt entwickelt circa ein Drittel der Parkinsonpatienten eine Demenz. Bei den über 80jährigen liegen bei bis zu 70 Prozent eine demenzielle Entwicklung vor. Neuropathologisch gibt es mehrere Subtypen, die zum einen der Alzheimer Demenz ähneln, die Lewy-Body-Demenz und Fälle mit vasculären Veränderungen. Zu unterscheiden sind rasch progrediente Verläufe oder wenn die Diagnose „Parkinson mit Demenz“ verwendet wird sich spät entwickelnde Formen nach jahrelang andauernder Krankheit. Abzugrenzen sind delirante und psychotische Zustände, insbesondere bei Änderungen der medikamentösen Einstellung oder Gabe von anticholinergen Substanzen, wofür Parkinsonpatienten besonders empfänglich sind.

Lewy-Body-Demenz:

Diese Demenzform gehört ebenfalls zu den neurodegenerativen Prozessen, wobei gegenwärtig noch offen ist, ob diese Demenz eine nosologische Entität ist oder eine Variante der Alzheimer-Demenz oder zwischen der Alzheimer und Parkinson-Krankheit anzusiedeln ist, wofür letztlich die Mehrheit der Befunde spricht. Diese Erkrankung hat erst in den letzten fünfzehn Jahren an Bedeutung gewonnen, davor waren lediglich Einzelfallbeschreibungen bekannt. Inzwischen nimmt sie nach Meinung einiger Autoren einen Anteil von 10-36 Prozent an der Gesamtzahl der Demenzerkrankungen ein und hat damit beträchtlich an Bedeutung gewonnen [66, 102].

Auch hier kommt es wie bei der Alzheimer Demenz zu einem kognitiven Abbau mit fluktuierenden Wach- und Aufmerksamkeitsdefiziten und detaillierten optischen Halluzinationen. Parallel treten Parkinsonsymptome auf. Die Differenzierung zwischen einem Morbus Parkinson mit demenzieller Entwicklung, Alzheimer und einer Lewy-Körper-Demenz ist auch wegen nur in der Hälfte der Fälle auftretender Halluzinationen eher schwierig. Wichtig ist deshalb die Anamnese: wenn eine Demenz innerhalb eines Jahres nach Beginn rigider und hypokinetischer Symptome einsetzt, spricht das eher für eine Lewy-Body-Demenz. Beträgt die Anamnese für Parkinsonsymptome weit mehr als ein Jahr, liegt meist ein Morbus Parkinson vor, der ebenfalls oft mit einer Demenz im fortgeschrittenen Stadium vergesellschaftet ist. Weiterhin stützen die Diagnose Lewy-Body-Demenz wiederholte Stürze, Wahnvorstellungen, bei Halluzinationen wird sich oft auf Eindringlinge in die Wohnung bezogen, Hypersensitivität für Neuroleptika, Synkopen und kurzzeitige Bewusstseinsverluste.

In einer Konsensus-Konferenz 1996 wurde der Terminus Lewy-Body-Demenz eingeführt und Kriterien für die Klinik aufgestellt, welche Parkinsonsymptome, Halluzinationen und progrediente Fluktuationen in der Kognitionsleistung als Kernsymptome umfassen. Neuropathologisch sind hier als pathognomonisch anzusehende Lewy- Körperchen, welche aus Aggregaten des präsynaptischen Proteins Alpha-Synuclein bestehen und im Hirnstamm und Cortex lokalisiert sind. Alzheimerartige Plaques und neurofibrilläre Tangles treten in unterschiedlichem Maß auf.

Vasculäre Demenzen:

Vor einigen Jahren wurde bei allen Demenzen ursächlich von Durchblutungsstörungen des Gehirnes ausgegangen, daher existierten Begrifflichkeiten wie „arteriosklerotische Demenz“ oder „cerebro-vasculäre Insuffizienz“, welche heute nicht mehr gebräuchlich sind. Subsumiert unter dem Terminus werden heute der Morbus Binswanger, die Multiinfarktdemenz, die subkortikale arteriosklerotische Encephalopathie (SAE). Pathophysiologisch können der vasculären Demenz sowohl Hirninfarkte oder Blutungen, Ischämien kleinerer und größerer Gefäße und mikroangiopathische Veränderungen multifokal zugrunde liegen. Liegt eine vakuolige Demyelinisierung des Marklagers vor, spricht man von einer Leukencephalopathie.

Nach Auswertung verschiedener Erhebungen zeichnet sich eine alters- und geschlechtsabhängige Prävalenz dieser Demenzform ab. Sie nimmt mit dem Alter erheblich zu und erreicht bei den über 80jährigen eine jährliche Inzidenz von 200-700/100.000 Einwohner [91]. Ein wichtiges Ereignis ist das Eintreten eines Schlaganfalles, wobei zu diesem Zeitpunkt bereits ein Sechstel eine Demenz hatte und bei allen Anderen circa bei jedem Vierten nach drei Monaten eine Demenz diagnostiziert wurde [163, 167]. Dies erklärt zum Einen den oft plötzlichen Beginn als auch treppenförmigen Verlauf dieser Demenzform bei erneuten vasculären Ereignissen. Schlaganfälle beruhen nicht nur auf arteriosklerotischen Veränderungen, auch cardioembolische Ursachen kommen infrage durch Herzrhythmusstörungen oder cardiale Erkrankungen mit intracardialer Thrombenbildung. Bei mit arteriosklerotischen Plaques vorgeschädigten Gefäßen können lokale Thrombosen entstehen und damit einen Verschluss provozieren, wobei daraus bei nicht vorhandener Kollateralisierung eine Ischämie resultiert. Als Begleitfaktoren sind hier die Herzinsuffizienz, Blutdruckabfälle und Volumendepletion zu nennen. Subcorticale Läsionsgebiete, welche für die vasculäre Demenz bedeutsam werden, sind das limbische System, corticale Assoziationsfelder und -bahnen, der Thalamus und der Nucleus caudatus. Cortical betrifft es hauptsächlich den Temporallappen, die Basalganglien, frontale und occipitale Regionen sowie den Hippocampus. Bisher sind als Entstehungsmechanismen eine chronische cerebrale Minderperfusion, eine hypertensive Mikroangiopathie und Strukturläsionen hämorrhagischer Art identifiziert. Nach dem Modell von Dirnagl et al. 1999 kommt es nach einem Apoplex durch die Freisetzung von Glutamat zu einer Exzitotoxizität, dann zur Depolarisierung der Infarkt-umgebungszone und damit zu einer Entzündungsreaktion mit nach Tagen einsetzender Apoptose unter anderem der Penumbra und auch entfernterer Areale. Damit kommt es nach cerebralen Ischämien zu demenziellen Entwicklungen [32].

Pathogenese der Arteriosklerose:

Der Begriff beschreibt Intimaveränderungen der Arterien, bestehend aus herdförmigen Ansammlungen von Lipiden, komplexen Kohlenhydraten, Blutbestandteilen, Bindegewebe und Calciumablagerungen, verbunden mit Veränderungen der Arterienmedia-Schicht (WHO 1957). Über eine Vorschädigung der Intima durch Hypertonus kommt es zur Einlagerung von Wasser und Plasmabestandteilen und damit zur ödematös-gelatinösen Aufquellung der Intima. Makrophagen und Myozyten versuchen, die eingepressten Lipoproteine zu phagozytieren. Es bilden sich Schaumzellen. Die Störung der Hämostase fördert die Hypertrophie umliegenden Bindegewebes, was mit der Synthese von Proteoglykanen zu einer irreversiblen Verhärtung des Gefäßes führt.

Schwer zersetzbares Cholesterin fällt aus und bildet ein Atherom mit häufig zentraler Nekrose. Wenn das Atherom die Intima durchbricht entsteht ein atherosklerotisches Ulcus. Auf diesen Defekt kann sich ein Abscheidungsthrombus auflagern. Die Mechanismen führen zur Verengung der arteriellen Gefäße. Als Risikofaktoren gelten der Arterielle Hypertonus, Nicotinabusus, Hyperlipidämie,-cholesterinämie, Adipositas inklusive Bewegungsmangel, Diabetes mellitus und eine familiäre Veranlagung.

Mischformdemenz:

Dieser Begriff meint das gleichzeitige Auftreten von Hirnveränderungen, die pathogenetisch zu einem degenerativen Abbau von Hirnsubstanz passen als auch vasculäre Veränderungen aufweisen. Es liegt zumeist eine unterschiedliche Wichtung dieser Komponenten vor. Jedoch sind beide so stark ausgeprägt und zeitlich parallel vorhanden, dass keine Einteilung in eine Alzheimer oder vasculäre Demenz möglich scheint. Bei Mischformen sind im klinischen Befund sowohl vasculäre als auch neurodegenerative Symptome vorhanden. Neuere Erkenntnisse lassen auf einen wachsenden Anteil an Mischformen aus vasculär und degenerativ schließen. Gefäßsklerose wird inzwischen als Trigger einer Alzheimer Demenz diskutiert.

Sonstige/Sekundäre Demenzen:

Von einer Demenz vom Alzheimer Typ oder vasculären Form kann immer erst nach Ausschluss anderer behandelbarer Demenzen gesprochen werden. Das heißt, bevor es zur Diagnosestellung kommt, muss nach therapierbaren Ursachen gefahndet werden. Deshalb steht allen bildgebenden Verfahren voran die Anamneseerhebung, Laborserologie und Klärung deliranter Zustände, welche akuten Verwirrtheiten entsprechen. Alle beeinflussbaren Faktoren oder Entgleisungen sollten vorerst behoben werden. Bestehen die kognitiven Defizite weiter, muss von einer primären Demenz ausgegangen werden.

therapierbare Ursachen:

-Infektionen des ZNS (Abszesse, Neurosyphilis)

-Autoimmune Entzündungsreaktionen (Multiple Sklerose, Vasculitiden, Amyloidangiopathie)

- Hirntumore** (cerebrale Filiae anderer Karzinome, alle benignen, malignen Tumoren)
- Traumen** (Hämatome, Hirnblutungen-Defektheilung mit hirnorganischem Psychosyndrom)
- Metabolisch-toxische Störungen** (Blutdruck-, Blutzuckerentgleisungen, Elektrolytverschiebungen, Nieren- und Leberfunktionsstörungen- hepatische Encephalopathie)
- Schilddrüsenfunktionsstörungen** (Hyperthyreose mit raschen Stimmungswechseln, psychomotorischer Unruhe, Angst, Psychosen; Hypothyreose mit Lethargie, Psychose, Depression) [5, 67] (die Hormone spielen eine wichtige Rolle in der Regulation der noradrenergen und GABA-Funktion)
- Normaldruckhydrocephalus** (pathologisch erweitertes Ventrikelsystem mit Symptomtrias aus Gangstörung, Inkontinenz, kognitivem rasch progredientem Defizit)
- Medikamentös induzierte** (neue Medikamente und Dosissteigerung, zum Beispiel zentral wirksame Opiate, Opioide, Neuroleptika, Benzodiazepine, Sedativa,
- Drogen-, Alkoholmissbrauch**
- Ernährungsbedingte** (Mangelernährung/Vitaminmangelzustände auf, dies betrifft in Bezug auf die Entwicklung einer Demenz die Vitamine B1 (Thiamin), B2 (Pantothemat, Nicotinsäure+Folat), B6 (Pyridoxin) und B12 (Cobalamin)-Co-Enzyme an Stoffwechselvorgängen wie Blutbildung, Nucleinsäure-Biosynthese, Phospholipid-Synthese und Aminosäurestoffwechsel) [81]
- Psychische Störungen** (cognitive Beeinträchtigung, depressive Verstimmungen, im Rahmen von zum Beispiel hyper- oder hypothyreotischen Entgleisungen mit psychomotorischer Unruhe, apathisch-lethargischen Symptomen, Psychosen, Angstzustände,

Weitere Demenzen:

spongiformen Encephalopathien, Creutzfeldt-Jakob-Krankheit (CJK). Die Infektion wird über ein Prion übertragen, welches als Partikel gilt. Der Mechanismus, wie aus einem Prion-Protein, welches körpereigen ist, ein infektiöses Protein wird, ist derzeit noch nicht geklärt.

In den allermeisten Fällen tritt die CJK sporadisch auf und der Weg ist unklar, es gibt aber auch iatrogene Übertragungen oder die bovine Form, welche durch den Verzehr von Tieren entsteht (**bovine spongiforme Encephalopathie - BSE**).

Zu einem Prozentsatz kleiner zehn wird die CJK autosomal dominant vererbt [193]. Klinisch muss dringender Verdacht bei rasch progredienter Demenz aufkommen, zumal wenn die kognitiven Defizite denen der primär degenerativen Demenzen ähneln und weitere neurologische Symptome wie Myoklonien, Gangataxien, choreatiforme Bewegungen oder akinetischer Mutismus auftreten. Untersuchungen, welche den Verdacht stützen, sind das EEG mit nicht zwangsläufig vorhandenen sharp waves oder die 14-3-3 Proteine als Liquormarker. Letztere haben nach Meinung von Zerr et al. eine hohe Sensitivität und Spezifität, treten jedoch auch bei anderen Hirnerkrankungen wie Herpes-simplex-Encephalitis, Metastasen oder hypoxischem Hirnschaden auf. Auch bis dato kann der endgültige Beweis nur durch eine Autopsie des Gehirnes post mortem erbracht werden [13]. Eine Kausaltherapie ist bisher weltweit nicht erhältlich. Nur einzelne Symptome können zum Beispiel Neuroleptika oder Antikonvulsiva behandelt werden. Der Verlauf ist kurz und endet immer tödlich.

Klinische Symptome aller Demenzerkrankungen:

<i>Kognitive Symptome</i>	Störung Kurzzeit-, Langzeitgedächtnis, Orientierung, Sprache (Aphasie), sinnvolles Handeln (Apraxie)
<i>Nicht-kognitive Symptome</i>	Verhaltensstörungen, Wahnvorstellung, Halluzinationen, Apathie, Störung Schlaf-Wach-Rhythmus, Mangelernährung, Inkontinenzen, Immobilität,

Hohe Belastung der Pflegenden durch vor allem nicht-kognitive Symptome, rezidivierende Infektionen, die letztlich zum Tode führen.

1. 4. Differentialdiagnostik demenzieller Syndrome

Die Anamnese sollte Untersuchungen, die die körperliche Verfassung berücksichtigen, beinhalten.

Hier ein Überblick:

- Anamnese, Fremdanamnese
- Stuserhebung inclusive neurologischem Status
- EKG, Blutdruck
- Röntgenthorax, Abdomensonographie
- Labor
- Bildgebung
- Doppler-/Duplexsonographie extracranielle Gefäße
- Psychometrie

Es gilt das Risikoprofil für cardiovasculäre Erkrankungen abzuschätzen:

Arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus, Nicotinabusus, Alkohol, Familienanamnese.

Laborserologisch sollte eine Aussage zur Leber-, Nieren- und Schilddrüsenfunktion, dem Lipid- und Harnsäurestatus sowie zum Blutzucker und Blutbild mit vor allem Vitamin B12 und Folsäure getroffen werden können. Auch Elektrolytentgleisungen müssen vorerst ausgeschlossen oder behoben werden. Es geht in der Diagnostik um kausal behandelbare Demenzformen, die primären Demenzen sind als Ausschlussdiagnosen zu betrachten.

Bekanntermaßen gestaltet sich die Diagnose einer Demenz schwierig und ist meist nur im Verlauf oder beweisend postmortal zu stellen.

Um aber zügig eine Therapie festlegen zu können und nicht wertvolle Zeit für den Patienten zu vergeuden, muss versucht werden, eine grobe Richtung festzulegen anhand von Ereignissen, der Zusammenschau der erhobenen Befunde, der Anamnese und Auswertung der Befunde aus der körperlichen Untersuchung. Diagnosekriterien für eine vasculäre Demenz sind zum einen das Vorhandensein spezieller Risikofaktoren und vor allem stattgehabte Ischämieereignisse.

Differenzialdiagnostik zwischen vasculärer und degenerativer Demenz ist mittels Ischämieskalen möglich: Rosen et al. oder *Hachinski-Ischämie-Skala* (1975). Letztere ist weit verbreitet, jedoch nicht ohne Zuhilfenahme anderer Instrumente, welche die Diagnose untermauern, betrachtet werden sollte [57]. Originalfassung, siehe Anlage. Maximal 18 Punkte erreichbar, wobei bei positiver Beantwortung der Frage in Richtung vasculärer Problematik mehr Punkte vergeben werden, sodass ab 7 Punkten aufwärts auf eine Multiinfarktdemenz bedingt durch Durchblutungsstörungen schließen lassen. So kann also die HIS als weiterer Hinweis für eine Demenzdiagnose dienen [71].

Untersuchungen von Swanwick et al. bezüglich Validität der HIS zeigte, dass die Trefferquote für die Alzheimer Demenz mit über 90 Prozent am höchsten lag, für die vasculäre Demenz mit unter 70 Prozent und bei den Mischformen der Demenz, die Patienten nach der Punktevergabe häufiger den degenerativen Demenzen zugeordnet wurden. Daher wird nach Meinung der Untersucher diese Ischämieskala als sensitiv für die Erkennung der Alzheimer Demenz befunden. [59]

Desweiteren gibt es die Kriterien nach **ICD 10** [WHO 1991], **DSM IV** [American Psychiatric Association 1994] oder von internationalen Gremien vorgeschlagene Kataloge, zum Beispiel die **NINDS-AIREN**-Kriterien [„National Institute of Neurological Disorders and Stroke“ und „Association Internationale pour la Recherche et l’Enseignement en Neurosciences“. Letztlich gibt es nach Expertenmeinung eine deutlich differierende Diagnosezuordnung bezüglich der vasculären Demenz im Hinblick die oben genannten Kriterienkataloge und derzeit keine eindeutige Empfehlung, welches Messinstrument nun das Beste zur Diagnosefindung der VD sei [140].

Demenz-Kriterien nach DSM-IV (Manual psychischer Störungen):

- A:** Nachweisbare Beeinträchtigung des Kurz- und Langzeitgedächtnisses
(Unfähigkeit Begriffe zu merken, eigene Lebensdaten, Allgemeinwissen zu reproduzieren)
- B:** mindestens eines der folgenden Merkmale:
 - Beeinträchtigung des abstrakten Denkens, Sinngehalt von Worten, Unterschiede von Dingen,
 - Beeinträchtigung des Kritik-, Urteils- und Planungsvermögens
 - Beeinträchtigung höherer corticaler Funktionen, wie Aphasie, Apraxie (konstruktive), Agnosie,
 - Persönlichkeitsveränderung, wie Akzentuierung präorbider Persönlichkeitszüge,
- C:** schwere Störungen (siehe oben), sodass Arbeit, Sozialleben, Alltagsaktivitäten beeinträchtigt,
- D:** die Störungen dürfen nicht kurz bestehen, ein Delir muss ausgeschlossen sein
- E:** eines von zwei nachfolgenden Merkmalen:
 - aufgrund der Anamnese, körperlicher Befunderhebung oder technischen Befunden Hinweise auf eine spezifischen Faktor, der ätiologischen Zusammenhang mit der Störung nahe legt,
 - beim Fehlen dieser Hinweise kann ätiologischer organischer Faktor angenommen werden, wenn andere psychische Störungen, wie endogene Depression mit Kognitionsdefiziten ausgeschlossen werden kann,

Schweregrade:

- Leicht: Fähigkeit unabhängig zu leben, ist erhalten, Arbeit und soziale Aktivitäten sind deutlich eingeschränkt, Urteilsfähigkeit vorhanden,
- Mittel: selbständige Lebensführung nur mit Schwierigkeiten möglich, Aufsicht zunehmend notwendig,
- Schwer: Aktivitäten des Lebens erheblich beeinträchtigt, Aufsicht kontinuierlich nötig, Unfähigkeit zur minimalen Hygiene, Mutismus [50]

Bildgebung:

Im diagnostischen Ausschlussverfahren ist eine cerebrale Bildgebung unverzichtbares Element.

In der Routine wird die craniale Computertomographie angewendet, wobei hierbei der Ausschluss eines Normaldruckhydrocephalus und Tumor sowie frischer Ischämie im Interesse steht.

Die craniale Magnetresonanztomographie kann genauer strukturelle Veränderungen und die Durchblutungssituation des Gehirns, das Volumen des Hippocampus darstellen.

Ein sensibles Verfahren zur Differentialdiagnose, welches aus Kosten- und Verfügbarkeitsgründen nicht immer angewendet werden kann, ist die Positronen-Emissions-Tomographie (PET), denn hier kann mittels verschiedener Formen des verminderten Glucosestoffwechsels mit hoher Sicherheit zwischen einer vasculären und degenerativen Demenz unterschieden werden. Nach Gambhir und Silverman läge die Sensitivität bei der Demenzdiagnose bei $> 90\%$, die Spezifität zwischen 67-97%. Silverman konnte desweiteren einen Zusammenhang zwischen Demenzprogress und pathologischem Speichermuster im FDG PET sehen [51, 152]. Laut der Deutschen Gesellschaft für Nuclearmedizin und deren Konsensus-Debatte zur Wertung der Indikationstellungen für die Neuro-PET wurde für die Frühdiagnostik, Differentialdiagnose und Therapie-Monitoring ein **1a** und für die Abgrenzung der Pseudodemenz eine **1b** vergeben.

Bei der Multiinfarktdemenz zeigen sich die multifokalen Infarktareale mit starkem Aktivitätsverlust, bei lakunären Infarkten fällt zu diesen Zonen auch ein verminderter Metabolismus in corticalen Strukturen auf (Diaschisis). Hingegen zeigt sich bei der Demenz vom Alzheimer Typ ein regional verminderter Glucosemetabolismus im Temporal- und Parietallappenbereich.

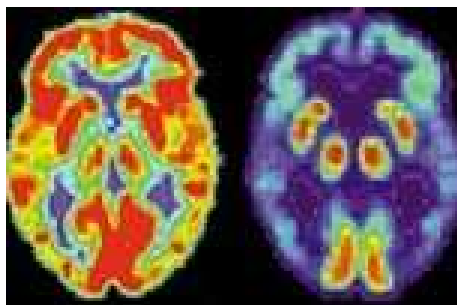


Abb. 5: PET- Darstellung eines normalen Gehirnes (links) und eines an Alzheimer Erkrankten

Pseudodemenz/Depression:

Die Depression ist gänzlich anders zu therapieren ist und hier muss mit einer erhöhten Suizidalität gerechnet werden. Ein Demenzkranker kann gerade im Anfangsstadium seiner Erkrankung depressiv sein, da er den Verlust seiner Gedächtnisfunktion und die geringere Denkflexibilität im Gespräch mit Anderen wahrnimmt. Später jedoch ist er meist in seiner eigenen Welt mit sich zufrieden und realisiert die Defizite und geminderte Lebensqualität nicht mehr. Der depressive Patient dagegen kann selbst einer objektiv zufriedenstellenden Lebenssituation wenig Positives abgewinnen und wird dies auch in Mimik und Gestik ausdrücken. Da ein depressiver Patient meist auch Symptome aufweisen kann, die als Demenz fehlinterpretiert werden können, spricht man auch von einer Pseudodemenz. Aus diesem Grund ist eine Differenzierung mittels Depressionsskala obligat, siehe Pkt. 2.2.1

1. 5. Therapieprinzipien

Die Therapie der Demenzerkrankung gliedert sich in eine (1.) medikamentöse und (2.) nicht-medikamentöse Therapie.

1. Nach der Einteilung in eine Demenzdiagnose wird je nach Zuordnung zu einer degenerativen oder vasculären Form und Stadium mit einer medikamentösen Therapie begonnen. Dazu gehören für die Demenz vom Alzheimer Typ die Acetylcholinesterasehemmer Rivastigmin, Donepezil, Galantamin und der NMDA-Antagonist Memantin. Zur Behandlung der vasculären Demenz steht Gingko biloba, Piracetam zur Verfügung. Galantamin kann auch bei der vasculären Form eingesetzt werden. Bei der Mischform aus vasculärer und Alzheimer Demenz finden sich verschiedene Kombinationen aus den Substanzen, im Wesentlichen jedoch eine Kombination aus einem AChE-Hemmer, Gingko biloba und gegebenenfalls Memantin. Zur Behandlung von Verhaltensauffälligkeiten werden Neuroleptika, Antidepressiva, Benzodiazepine, Sedativa genutzt.

2. Hierzu gehört ein psychologischer und soziologischer Ansatz. Dies beinhaltet Verhaltenstherapie, Musik-, Kunst-, Tanztherapie, Ergotherapie, Anpassen der Wohnverhältnisse und Einbeziehung der Angehörigen, zum Beispiel über Informationsaustausch in Selbsthilfegruppen, Schulungen zum Umgang mit Demenzkranken, aber auch der aktivierende Ansatz der Krankengymnastik ist unerlässlich. Alle therapeutischen Ansätze haben als gemeinsames Ziel die Verständnisbildung des Betroffenen und der Angehörigen zum Krankheitsbild, die weitgehende Erhaltung der Selbständigkeit und Unabhängigkeit des Betroffenen. Weiterhin soll die Gemütsverfassung des Betroffenen angesprochen und sein Selbstwertgefühl gestärkt werden. Nebenbei werden motorische Funktionen aktiviert und erhalten und, sodass als weiteres wichtiges Ziel die Verhinderung erhöhter Pflegebedürftigkeit zu nennen ist.

Überblick und Wirkmechanismus der verwendeten Substanzen:

Donepezil

- chemisch synthetisiertes Piperidin-Derivat
- Inhibitor der Acetylcholinesterase mit erhöhter Affinität zur Acetylcholinesterase (AChE) als zur Butyrylcholinesterase (BuChE)
- relative Selektivität, wodurch geringere Nebenwirkungsrate erklärbar [109]
- Metabolisierung in der Leber über CYP 450, 2D6, 3A4, keine Anreicherung in Organen [172]
- das Verteilungsvolumen ist bei Älteren größer als bei Jüngeren [117]
- ab 10 mg Nebenwirkungen: Vertigo, Verwirrtheit, Müdigkeit, Muskelkrämpfe, gastrointestinal [139]
- Wirksamkeitstestung in randomisierten plazebokontrollierten Multicenterstudien in Europa und den USA [139, 16, 191, 110, 41]
- in ADAScog und der CIBIC- plus sowie der MMSE signifikante Verbesserung erhobener Werte
- im ADL-Bereich große interindividuelle Unterschiede mit Tendenz zur Verbesserung mit Donepezil
- „NORDIC“- Studie [192] zeigte im Verlaufe von 52 Wochen statistisch signifikante Werte für alle untersuchten Variablen bei Gabe von 10 mg Donepezil
- in Studien wie der „U.S. functional survival study“ ermittelt, dass in der Verumgruppe statistisch signifikant länger, nämlich 357 Tage versus 208 Tage in der Plazebogruppe keine Verschlechterung der Alltagskompetenzen eintrat
- in der Analyse der 24-wöchigen plazebokontrollierten Multicenterstudien gezeigt, dass Donepezil für die Alzheimer Demenz als auch die vasculäre Form effektiv wirkt und gut verträglich ist [124]

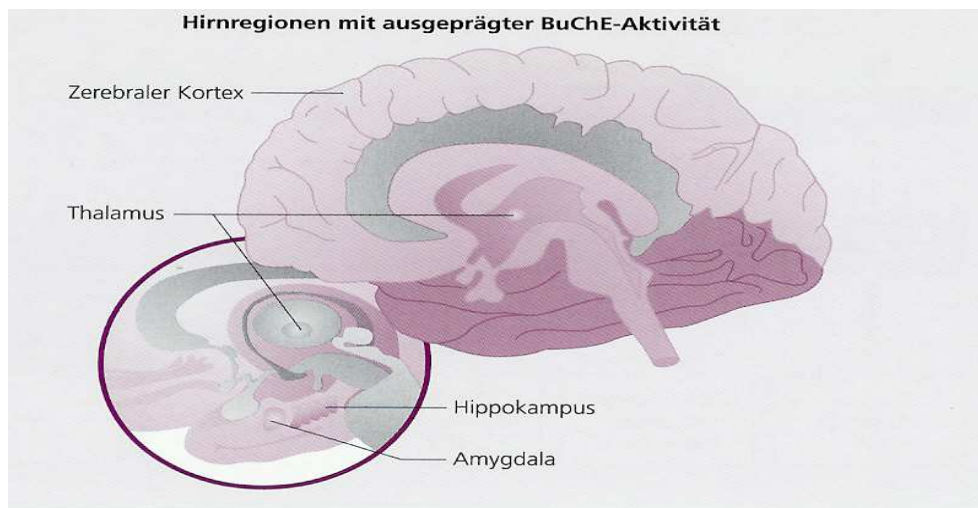


Abb. 6: Foto Hirnregionen mit höherem BuChE- Anteil

Rivastigmin

- Carbamylderivat, mit Physostigmin verwandt
- pseudo-irreversibler, nicht-kompetitiver Inhibitor der AChE, wobei die Bindung des Carbamates an die AChE stabiler ist als bei anderen Gruppen, die Lösung der Bindung benötigt im menschlichen Körper circa 10 Stunden [36]
- Rivastigmin hat relative Selektivität für die cerebrale AChE, mehr als für Herz-, Skelettmuskel [183]
- geringere anticholinerge Potenz als Vorgänger Physostigmin [1]
- Plasmaproteinbindung beträgt 40% [156], Bioverfügbarkeit von ca. 40% [126]
- bereits leichte Funktionseinschränkungen der Niere, Leber führen zu Serumspiegelanstiegen [72, 1]
- gute Verträglichkeit mit Antipsychotika, zum Beispiel Risperidon bestätigt [184]
- 2002 wurde von Wilkinson verblindete Vergleichs-Studie publiziert, zu Rivastigmin und Donepezil, hier bei keine signifikanten Unterschiede an UAW, Betreuende der 116 Patienten berichteten über größere Zufriedenheit unter Donepeziltherapie [190]
- von Corey-Bloom et al. und Rösler et al. veröffentlicht, dass signifikanter Nutzen von Rivastigmin im Dosisbereich von 6-12 mg/Tag gegeben ist im Vergleich zur Placebogruppe [21, 136]

Galantamin

- pflanzliches Alkaloid (Codein verwandt), gewonnen aus Schneeglöckchen (*Galanthus nivalis*) [24].
- synthetische Produkt ist als Galantaminhydrochlorid erhältlich [168].
- hemmt reversibel AChE durch Bindung am aktiven Zentrum, moduliert allosterisch nicotinenen Acetylcholinrezeptor, die Selektivität ist circa 50fach höher für die AChE als die BuChE [168]
- dieses relativ geringe Potential zur Inhibition der BuChE ist eventuell für die geringere Rate von peripheren anticholinergen Nebenwirkungen verantwortlich
- Tiermodelle über 15 Wochen für assoziatives Lernen zeigten Verbesserung der Kognition [196]
- bei jungen gesunden Personen verhalten sich in therapeutischer Dosierung die pharmakokinetischen Parameter linear, die Bioverfügbarkeit beträgt nahezu 100%
- bei Älteren ist die Absorptionsrate verzögert, nicht aber das Ausmaß
- die Plasmaproteinbindung ist gering, Galantamin wird über Cytochrom P450 metabolisiert
- die Clearance ist bei Frauen um circa 20% geringer
- Dosisanpassung nötig mit eingeschränkter Leber- und Nierenfunktion
- Verträglichkeit wurde in drei randomisierten placebokontrollierten Phase-III-Studien überprüft [166, 131, 189]
- in der Dosis von 8-16 mg/Tag keine erhöhten Abbruch- oder Nebenwirkungsraten beobachtet
- bei zu rascher Dosissteigerung oder Dosen bis 32 mg traten vor allem cholinerge Nebenwirkungen wie gastrointestinale Symptome, Gewichtsverlust, Schwindel, Tremor und Agitation auf
- empfohlen wird die zweimal tägliche Einnahme mit Anfangsdosis 8 mg/ Tag, Steigerung nach 4 Wochen auf 16 mg, nach weiteren 4 Wochen auf 24 mg maximal möglich
- für Dosisbereich von 8-16 mg wurde keine Effektivität nachgewiesen,

- für eine Dosis von 16- 32 mg/ Tag konnte in psychometrischen Tests ADAScog und globalen Funktionen CIBIC-plus in statistisch signifikantem Maß bei Alzheimer Patienten im leichten bis mittleren Stadium eine Verbesserung der Funktionen erzielt werden [131]
- auch Fähigkeiten der Alltagsaktivitäten und Verhaltensauffälligkeiten konnten verbessert werden, da die Alzheimerdemenz chronisch progredient verläuft
- bereits stabile Krankheitssymptomatik über Zeitraum von 6 Monaten mit einer Reduzierung der Belastung für die Pflegenden unter Behandlung mit Galantamin als Erfolg zu sehen [189].

Memantin

- Neurotransmitter Glutamat spielt wichtige Rolle bei Entstehung der degenerativen Demenzen,
- wird es chronisch erhöht freigesetzt, bewirkt es über Aktivierung kataboler Enzyme vermittelt durch Calcium den Untergang der Neurone
- Memantin ist nichtkompetitiver NMDA-Antagonist, der den Rezeptor blockiert die synaptische Aktivität verbessern kann, indem es den pathologischen Einstrom von Calcium in die Zelle verhindert, denn bei pathologischen Zuständen ist eine dauerhafte Konzentrationserhöhung von Glutamat im synaptischen Spalt
- bei erneuten Lern- und Gedächtnisinhalten, die mit einer erhöhten Freisetzung von Glutamat einhergehen, verlässt Memantine kurz den Rezeptor und ermöglicht eine Signalwahrnehmung und -verarbeitung
- damit Symptomverbesserung der Demenz, Nervenzellen vor dem Absterben durch exzitatorischen Glutamateinfluss bewahrt, somit Demenzverlauf verzögert [82], dies wurde in präklinischen Studien belegt [123]
- Zulassung für Behandlung aller Alzheimer Demenzstadien
- Memantine findet Verwendung in den fortgeschritteneren Stadien der Demenz vom Alzheimer Typ
- weiter eingesetzt bei Bewegungsstörungen: Morbus Parkinson, Chorea Huntington, Dyskinesien,
- mit 5 mg einmal täglich über eine Woche begonnen und bei guter Verträglichkeit auf bis zu zweimal täglich 10 mg gesteigert
- in verschiedenen prospektiven Studien mit Tagesdosen von 20-30 mg wurden signifikante Verbesserungen der cognitiven Leistungen, Wachheit, Antrieb und Bewältigung von alltäglichen Anforderungen nachgewiesen
- mit einer zwölfwöchigen Studie wurde die Wirksamkeit auch bei schweren Demenzen erwiesen
- Memantin erhielt im Sommer 2002 als erstes Antidementivum die Zulassung zur Behandlung der schweren Demenz [47]

Ginkgo biloba

- Trockenextrakte, welche aus den Blättern des Ginkgo-Baumes extrahiert werden

- dabei keine homogene Zusammensetzung, sodass ein Verhältnis des prozentualen Anteils der Inhaltsstoffe als Standard festgelegt wurde (3% Ginkgolide, 22-27% Flavonglykoside, 5-7% Terpenlactone etc)
- viele Studien mit dem Extrakt EGb 761 durchgeführt und bisher unklar, ob die Wirkung auf einem einzelnen Inhaltsstoff oder der Zusammensetzung im Ginkgo beruht, müssen die Ergebnisse vorsichtig interpretiert und Effekte streng genommen nur auf EGb 761 bezogen werden [43]
- Ginkgo wirkt als Membranstabilisator [79], Radikalfänger [118], Antagonist des plättchen-aktivierenden Faktors [128], womit es postischämischen Zellschaden vermindern kann
- Ginkgo-Extrakt bewirkt Verlängerung der in-vitro-Blutungszeit, kann die Wirkung von Thrombozytenaggregationshemmern verstärken, damit sind Blutungen als unerwünschte Wirkung neben sonst geringen Nebenwirkungen in Betracht zu ziehen
- trotz inkonsistenter Studienergebnisse zur Wirksamkeit von Ginkgo wurden in Teilbereichen wie Verbesserung der Kognition und Kompetenz in den Alltagsaktivitäten sowie Entlastung der Pflegenden positive Ergebnisse nachgewiesen [74, 87]
- Einsatzgebiete sind vasculäre und Mischformdemenzen, auch degenerative Formen sowie Verbesserung der Mikrozirkulation bei Erkrankungen, die arteriosklerotischen Prozess in den Gefäßen beschleunigen.
- bei geringen Nebenwirkungen/ Interaktionen bestehen keine Kontraindikationen

Piracetam

- stammt von Gamma-Aminobuttersäure (GABA) ab
- das sogenannte Nootropikum in den 60iger Jahren erstmals synthetisiert
- moduliert cerebrale Neurotransmission, kann gestörte Membranfluidität normalisieren
- zugelassen für die Behandlung von Gedächtnis-, Konzentrations-, Denk-, und Affektstörungen Antriebs- und Motivationsmangel [43]
- Nebenwirkungen sind psychomotorische Unruhe, Libidozunahme, Blutdruckschwankungen, Erniedrigung der Krampfschwelle
- in Metaanalyse von über Jahrzehnte durchgeführten plazebo-kontrollierten Studien zeigt sich Verbesserung des klinischen Gesamteindruckes, neuere klinische Studien fehlen
- Wirksamkeit von Piracetam beim frischen Schlaganfall in den letzten Jahren wieder gezeigt [26],

Zusätzlich zur medikamentösen Therapie wurde soweit möglich während des stationären Aufenthaltes ADL-Training seitens unserer Ergotherapie und Mobilisierung sowie Korrdinatonstraining durch die Physiotherapie durchgeführt. Für den ambulanten Bereich wurde Ergo-, Physiotherapie oder in geeigneten Fällen der Besuch einer Tagesstätte für Demenzkranke mehrmals in der Woche empfohlen. Angehörigengespräche zum geschulten Umgang mit Demenzkranken wurden ebenfalls durchgeführt. Inwieweit auch diese Betreuungsangebote umgesetzt wurden, galt es zu überprüfen.

2. Querschnittuntersuchung

2.1. Methodik und Einschlusskriterien

Eingeschlossen wurden 200 Personen, wobei 157 Patienten und 43 Personen aus dem in der Klinik arbeitenden Personal und -getestet- nicht demenzkranken Patienten sind. Die Patienten wurden nach der Reihenfolge ihrer stationären Aufnahme auf zwei geriatrischen Stationen rekrutiert.

Die stationäre Aufnahme erfolgt über die Rettungsstelle des Klinikums, als Direktzuweisung des Hausarztes oder als Verlegung aus verschiedenen Abteilungen. In der geriatrischen Klinik werden kardiologische, pulmologische, unfall-, allgemein- und gefäßchirurgische, neurologische als auch onkologische Patienten behandelt. Direktübernahmen erfolgen auch von verschiedenen Intensivstationen des Klinikums oder anderer Häuser. Die Patientenklientel ist multimorbide und teilweise erheblich in der Durchführung der Alltagsaktivitäten behindert.

Die geriatrische Klinik beschäftigt sich mit Demenzerkrankungen, betreibt intensive Forschungsarbeit mit einem Labordiagnostik-Institut in einem kooperierenden Biotechnologie-Park.

Zudem verfügt der Berliner Stadtbezirk Pankow über eine Vielzahl von hochbetagten Bürgern, welche in umliegenden Pflegeheimen versorgt werden. Daraus resultiert ein höherbetagtes, multimorbides Patientengut.

Eine Altersgrenze wurde bewusst nicht gewählt. Zur Verteilung der Altersklassen siehe auch Abb. 10. Frauen sind etwas häufiger vertreten (116) als Männer (84). Dies liegt an der Alterstruktur und mit zunehmendem Alter anteilig mehr vertretenden weiblichen Geschlecht.

5 Patienten wurden zur Wiederholung der Diagnostik zwecks Diagnosesicherung zweimal in die Studie aufgenommen. Für den Längsschnitt wurde die jeweilige Person nur einmal beobachtet, weshalb sich dort die Gesamtanzahl um diese 5 Personen reduziert.

Nachfolgende Abbildung zeigt die Wohnsituation der Patienten bei Aufnahme in die Querschnittuntersuchung.

Wohnort * Geschlecht Kreuztabelle

			Geschlecht		Gesamt
			m	w	
Wohnort	zuhause	Anzahl	52	41	93
		% von Wohnort	55,9%	44,1%	100,0%
		% von Geschlecht	77,6%	45,6%	59,2%
	Heim	Anzahl	15	49	64
		% von Wohnort	23,4%	76,6%	100,0%
		% von Geschlecht	22,4%	54,4%	40,8%
Gesamt	Anzahl	67	90	157	
	% von Wohnort	42,7%	57,3%	100,0%	
	% von Geschlecht	100,0%	100,0%	100,0%	

Tab.2: Verhältnis von Heimbewohnern zu in eigener Wohnung Lebenden.

Fast sechzig Prozent der Patienten wurden zuhause betreut, wobei es bei den Frauen nur 46 Prozent waren, was auch mit der Altersverteilung zu tun hat, wie spätere Abbildungen zeigen. Weitere 40 Prozent werden in einem Pflegeheim versorgt, hiervon deutlich mehr Frauen.

2.2. Diagnostik

Die in die Studie eingeschlossenen Personen durchliefen einen diagnostischen Algorithmus bestehend aus Anamnese, Fremdanamnese unter anderem mit Zuhilfenahme eines standardisierten Anamneseblattes (siehe Anlage), Labordiagnostik, um sekundäre Demenzen zu erkennen und bildgebende Verfahren. Hierzu wurden aus den am Standort vorhandenen Möglichkeiten zwingend ein Schädel-CT und eine Dopplersonographie der extracraniellen Gefäße durchgeführt. Bei unklaren diagnostischen Zuordnungen und insbesondere jüngerem Alter der Patienten wurde dann eine weitere Bildgebung wie Schädel-MRT oder PET veranlasst.

In einigen Fällen wurde eine Liquorpunktion oder EEG durchgeführt.

Bei speziellen Fragestellungen wurde mit Neurologen und/oder Psychiatern zusammengearbeitet.

Allem voran wurde eine Psychometrie mittels im unserem Hause obligat verwendeten Mini Mental Status Examination und der Geriatrischen Depressions-Skala erhoben. Im Bedarfsfall wurde die Hirnleistungsdiagnostik durch eine Psychologin vertieft.

Stufenschema bei Demenz:

1. Anamnese: Schulbildung, Ausbildung, berufliche Aktivität, familiäre und eigene psychiatrische und neurologische Vorgeschichte, Beginn und Verlauf der aktuellen Beschwerden, Nicotin, Alkohol, Diabetes mellitus, metabolisches Syndrom,
2. Psychologischer Befund: Kurzzeitgedächtnis, visuokonstruktive Leistung, Wortfindung, abstraktes Denken, Alltagskompetenz, Orientierung, Verwirrtheit, Persönlichkeitsveränderungen, Affektveränderungen,
3. Neurologischer Befund: stattgehabter Apoplex, Schädel-Hirn-Trauma, Encephalitis, transitorische ischämische Ausfälle, Diplopie, Vertigo, Synkopen, drop attacks, Morbus Parkinson, intermittierende Paresen, Sprach- und Sprechstörungen,
4. Psychometrie: MMSE, GDS, Uhrentest, SKT, SIDAM, weitere
5. Labor: kleines Blutbild, Kreatinin, TSH, Folsäure, Vitamin B 12-Spiegel, Quick, Fettstatus, Apoptosetest, Liquordiagnostik,
6. Apparative Diagnostik: EKG, Duplexsonographie der Halsgefäße, Schädel-CT, Schädel-MRT, Schädel-PET, EEG,
7. Einschätzung ADL-Bereich: Barthel-Index, SCAG,

2. 2. 1. Psychometrische Tests

Verwendet wurde der allseits gebräuchliche *Mini Mental Status Examination* nach Folstein (siehe Anlage Blatt 1). Dieser Test wurde gewählt, da er sich neben guter Praktikabilität auch zur Verlaufsbeobachtung eignet.

MMSE:

- Test zielt nicht auf das prämorbid Intelligenzniveau ab und schaltet Stressfaktoren (Zeit) aus
- maximale Punktzahl 30
- Items, welche Orientierung (10 Punkte), Lern- und Erinnerungsfähigkeit (6 Punkte), Aufmerksamkeit und Flexibilität (5 Punkte), Sprachvermögen (3 Punkte), Lesen, Schreiben, Rechnen, konstruktive Praxis und Befolgen von Aufforderungen (je 1 Punkt)
- Vorteile: Screeninguntersuchung bei älteren Menschen, rasch durchführbar, international anerkannt
- Nachteile: gewisse Schwankungen in der Tagesverfassung, Altersklassenabstufung,

Nach Folstein sollte bedacht werden, dass bei 50-60jährigen bei einem Wert von 25-29 Punkten bereits kognitive Auffälligkeiten bestehen können. Bei 70-80jährigen Personen schätzt man ab circa 25 Punkten ein normales Testergebnis, Mediane sind hier bei 26 und 27 Punkten [39].

Bei einem hohen Intelligenzgrad der untersuchten Person kann trotz unauffälligem MMSE-Score eine Demenz vorliegen, da diese Personen über gute Kompensationsmechanismen verfügen.

Es fällt auf, dass die Testung auch berufs- und trainingsabhängig ist, deshalb wurde bei mildem kognitiven Defizit (24 Punkte und mehr) oder unauffälliger Testung mit auffälliger Fremdanamnese eine psychologische Hirnleistungsdiagnostik angeschlossen.

In Einzelfällen wurde der *Uhrentest* nach Ihl angeschlossen zur Untermauerung kognitiver Defizite bei grenzwertigen Ergebnissen im MMSE, floss aber, da nicht standardmäßig durchgeführt, nicht weiter in die Auswertung mit ein. Der Uhrentest erfasst recht gut visuokonstruktive Defizite und damit auch die meist parallel bestehenden räumlichen Orientierungsstörungen [151].

Uhrentest:

- in vorgezeichneten Kreis ohne Hilfe Ziffernblatt und vorgegebene Uhrzeit mittels Zeigern eintragen
- verschiedene Auswertskalen und Punktezahlen

Zur Abgrenzung einer möglichen Pseudodemenz wurde als weitere Screeninguntersuchung die *Geriatrische Depressions-Skala* (siehe Anlage Blatt 2) gewählt. Diese wurde speziell zur Erkennung einer Depression im Alter entwickelt und besteht in der Originalversion aus 30 Fragen [69].

Bei schweren kognitiven Defiziten ist sie allerdings nicht durchführbar und hier wurde klinisch und nach Befragen der pflegenden Personen beurteilt.

GDS:

- Kurzform verwendet mit 15 Fragen, welche nur mit „ja“ oder „nein“ beantwortet werden dürfen
- Auswertung: 1 Punkt je Frage, die im Sinne einer möglichen Depression beantwortet wird
- bis 5 Punkte keine psychischen Auffälligkeiten, 6-10 depressive Verstimmung wahrscheinlich
- bei weit über 10 Punkten liegen Hinweise auf eine schwere Depression vor

Bei vor allem jüngeren Patienten, bei Entscheidungen über die Einrichtung einer amtsgerichtlichen Betreuung oder fast unauffälligem MMSE-Testergebnis bei höherem prämorbidem Intelligenzniveau erfolgte eine ausführliche Hinleistungsdiagnostik seitens einer dafür ausgebildeten Psychologin in unserem Hause. Diese bediente sich ausgewählter Tests aus einer ganzen Batterie, als Beispiele seien hier der SKT, SIDAM und ADAScog genannt.

Der *Syndrom-Kurztest (SKT)* ist ein ausführlicheres Messinstrument der kognitiven Funktionen. Er eignet sich zur Verlaufsbeobachtung und Schweregradbestimmung [37]. Es liegen Normwerte für sechs Altersklassen von 17 bis 85 Jahre vor, zur Früherkennung von Demenzen sollte dieser Test allerdings nicht alleine eingesetzt werden, da ihm hierfür einige Testelemente fehlen.

SKT:

- 9 Untertests zur Eruiierung der Gedächtnisfunktion, Aufmerksamkeit und Leistungsgeschwindigkeit
- zeitliche Begrenzung der Lösungen (Gegenstände benennen, wiedererkennen, Symbole zählen)
- Spielcharakter durch Steine und Bilder, gute Akzeptanz
- Verwendung des Testes in anderen Ländern hat ihm eine gute Validität bestätigt [90]
- zur Testauswertung und Interpretation Training mit dem Manual wichtig,
- Auswertung nur einzelner Untertests möglich, höhere Zahl bedeutet höhere cognitive Einschränkung
- Gesamtwert aus der Summe der Untertestergebnisse gebildet, dabei Zahl 0 bis 27 Punkte ermittelt
- 0-4 keine cerebrale Einschränkung, 5-8 Punkte Verdacht auf beginnendes Demenzielles Syndrom, 9-13 Punkte leichte cerebrale Einbuße wahrscheinlich, 14-18 Punkte mittelschweres hirnorganisches Psychosyndrom oder Demenz, 19-23 Punkten schweres, 24-27 Punkten sehr schwere Demenz
- zur Verlaufskontrolle verschiedene Parallelförmungen des SKT, damit kein Lerneffekt eintritt,

Für die Interpretation des SKT-Resultates liefert die Zuordnung des Gesamtscores einen Hinweis auf den Schweregrad der Gedächtnis- und Aufmerksamkeitsstörung. [88]

Parallel kann ein Profil der Unterteste erstellt werden, meist bringt diese Auswertung jedoch keinen diagnostischen Zugewinn, da die Ergebnisse meist homogen sind, falls doch, gibt es Auswertungshilfen vom Autor und es sollte klinisch hinterfragt werden [71].

Das *Strukturierte Interview für die Diagnose einer Demenz vom Alzheimer Typ, der vasculären Demenz und Demenzen anderer Ätiologie (SIDAM)* sollte insbesondere Verwendung finden bei visuell beeinträchtigten Personen, denn viele Tests können nur schlechter absolviert werden, da sie eine ausreichende Sehfähigkeit zur Voraussetzung haben. Um auch bei einem sehgeschwachen Patienten eine genaue Aussage bezüglich einer Demenz zu treffen, muss eine gewisse Anzahl von Tests durchgeführt werden, deren Ergebnis das Sehvermögen mit einrechnet, um nicht falsch positive Testergebnisse zu produzieren. Gerade unter den Hochbetagten gibt es viele visuell beeinträchtigte Menschen. In mehreren Erhebungen konnte gezeigt werden, dass der Anteil der Demenzerkrankten unter den Sehschwachen höher ist als in der Gruppe der Nichtbeeinträchtigten. Demzufolge muss gerade in dieser Personengruppe eine valide Testung möglich sein. Hierfür steht das „SIDAM-blind“.

SIDAM:

- zuerst Einleitungsgespräch für klinischer Überblick zur Testperson (Familienanamnese, Medikamentenanamnese, Vorerkrankungen)
- im Leistungsteil Orientierung, Gedächtnis, Bildung überprüft, Erhebungen zur Persönlichkeit und Intellekt sowie Persönlichkeitsveränderung
- Fremdanamnese erforderlich
- damit Aussage zu Ausmaß der Kognitionsstörung als auch Differentialdiagnose (Hachinski-Skala)
- SISCO (SIDAM-Score) beinhaltet 40 Items zu Orientierung, Kurz- und Langzeitgedächtnis, Urteilsvermögen und Abstraktion, den MMSE, erfasst Störungen wie Apraxie, Aphasie, Agnosie
- bei Cut-off-Wert von 33 und weniger Punkten von einer Demenz ausgegangen
- 34-51 Punkten wird mildem kognitiven Defizit zugeordnet, 55 Punkte entsprechen Normalbefund
- zur Interpretation der Ergebnisse kann ein Manual genutzt werden.

2. 2. 2. Labortests, Apoptose

Bei jeder Demenzdiagnostik muss unbedingt nach behandelbaren Ursachen gefahndet werden, die primären Demenzen sind eher Ausschlussdiagnosen. Aus diesem Grunde wurde unverzüglich nach stationärer Aufnahme und Einschluss in die Studie eine umfangreiche Laborserologie durchgeführt. Wir bestimmten die Schilddrüsen, Leber-, Nierenfunktionswerte, die Fett- und Cholesterinwerte und die Harnsäure. Weiterhin das Blutbild und Vitamin B12 sowie Folsäure. Auffällige Entgleisungen oder Mangelzustände wurden ausgeglichen beziehungsweise eine weitere Diagnostik angeschlossen. Desweiteren wurde untersucht, ob sich Zusammenhänge zwischen einzelnen Parametern und Demenzerkrankungen ergeben.

Mit den erhobenen Daten wurde parallel ein neuer Bluttest als Verfahren getestet. Zu näheren Details bezüglich Beschreibung des Laborverfahrens wird auf die Dissertationsschrift „Neues immunologisches Testverfahren zur Diagnostik des Morbus Alzheimer“ von Stefan Markoff verwiesen [97].

Ziel sollte die Entwicklung eines später in der klinischen Praxis einfach durchzuführenden Labortest sein, der neben der bisher gängigen Diagnostik ein zusätzliches Hilfsmittel geben könnte. Die Grundlage für diesen Bluttest bildet die Erkenntnis, das bei der Alzheimer'schen Erkrankung ein Prozess der pathologischen Produktion von spezifischen T-Lymphozyten (CD25) im Blut in Gang gesetzt wird, welcher messbar ist [149]. Nach langer Suche, welche T-Zell-Reihe eine statistisch signifikante Größe und damit Relevanz für die Diagnosefindung besitzt, wurden neben anderen die T-Lymphozyten mit den Oberflächenmerkmalen CD25 und CD95 entdeckt. Erstere werden zusammen mit dem gemessenen Annexin (Fraktion V) als Ausdruck einer verstärkt ablaufenden Apoptose (programmierter Zelltod) gewertet. Bei zunehmender Apoptose der Hirnzellen und Aktivierung der Microglia expandieren als Ausdruck der angeschobenen Phagozytose Monozyten im peripheren Blut. Diese differenzieren zu Makrophagen und phagozytieren apoptotische Zellen kompensatorisch. Eine signifikante Erhöhung der CD95-Lymphozyten wird im Zusammenhang mit anderen Autoimmunerkrankungen, wie Hyperthyreosen oder Erkrankungen aus dem Rheumatischen Formenkreis gesehen. Nachgewiesen wurde eine Korrelation zwischen der Alzheimer-Demenz und der erhöhten Rate von Annexin und CD25-T-Lymphozyten. Im Gegensatz dazu wurden bei einer vasculären Demenz keine erhöhten Annexin- und CD25-Werte gemessen [175, 147].

Interpretation Immunologische Diagnostik mittels Apoptosetest:

	<u>CD 25</u>	<u>CD 95</u>	<u>Annexin</u>	
Vasculäre Demenz	↑	↑	↑	
Morbus Alzheimer	↑	↑	↑	
Mischformdemenz	↑	↑	↑	
Autoimmunkrankheit	↑	↑	↑	
Autoimmunkr.+ DAT	↑	↑	↑	[147]

Auffallend ist die deutliche Erhöhung der CD 25 Unterfraktion beim Morbus Alzheimer. Ebenso ist hier Annexin deutlich erhöht. Wohingegen sich bei der vasculären Demenz keine Erhöhung des Annexin oder CD 25 zeigt. Bei der Mischform liegen die Werte höher als bei der vasculären Form, oft aber nicht so massiv erhöht wie bei der DAT. Gut abgrenzbar sind die Autoimmunerkrankungen, wie Rheuma oder Schilddrüsenerkrankungen, welche mit einem stark erhöhten CD 95 einhergehen.

2. 2. 3. Bildgebende Verfahren

Die Bildgebung stellt bei der Diagnostik einen unverzichtbaren Anteil dar, da es sich um eine Ausschlussdiagnose handelt und andere demenzauslösende Ursachen entdeckt werden müssen. Ganz wesentlich muss nach oftmals ersten anamnestischen Hinweisen ein Normaldruckhydrozephalus ausgeschlossen werden. Dazu empfiehlt sich eine *native Computertomographie* des Schädels. Diese wurde bei allen eingeschlossenen Personen mit Demenz durchgeführt. Daneben erhält man Hinweise auf cerebrale Durchblutungsstörungen, stattgehabte Hirninfarkte oder ausgeprägtere Hirnatrophien bzw. Zuständen nach intracerebralen Blutungen oder Tumoren. Es ist nach heutiger Kenntnis nicht unüblich, bei auch typischen Alzheimer Patienten cerebrale ischämische Läsionen zu finden [4]. Die CT-Diagnostik ist rasch durchzuführen, denn es muss die Compliance der Patienten beachtet werden. An der Universitätsklinik Charité wurde gezeigt, dass mittels Perfusions-CT, mit dem das Blutvolumen und der Fluss sowie die Transit-Zeit gemessen werden können, für die einzelnen Parameter bei Vorliegen einer Demenz signifikante Unterschiede bestehen, auch in verschiedenen Hirnregionen. Die cerebrale Perfusion verringert sich mit zunehmender Schwere der Demenz [160]. Weitere Modalitäten wie Enge des Untersuchungsgerätes, vorhandenes Metall im Körper, Kontrastmittelgabe und längere Dauer lassen nicht selten das genauere Verfahren der *Magnetresonanztomographie* scheitern. Bei speziellen Fragestellungen, wie Gefäßverläufen, Metastasensuche und kooperativen Patienten wurde dieses, wenn die craniale Computertomographie keinen weiteren Aufschluss ergab, angeschlossen.

Nach Expertenkonsens besteht für die MRT in Fragen der Demenzdiagnostik Grad C Evidenz 3, bringt also gegenüber der CT-Untersuchung keine größeren Vorteile [181]. Inzwischen konnten aber MRT-basierte Studien zeigen, dass es Gehirnregionen gibt, wie zum Beispiel der Hippocampus oder das Volumen des Entorhinalortex, anhand derer in der Frühdiagnostik der Alzheimer Demenz wertvolle diagnostische Aussagen getroffen werden können [60].

CT- und MRT-Befunde, die für den Morbus Alzheimer sprechen können sind Atrophien, vor allem temporoparietal, Erweiterung der Sulci und Ventrikel.

Idealerweise kann ein funktionelles Verfahren wie die *Positronenemissionstomographie* die diagnostische Sicherheit erhöhen und kann darüber hinaus bereits zu einem früheren Zeitpunkt, wo sich in der Schädel-CT noch keine Veränderungen zeigen, eine Diagnose stellen [50].

In dieser Studie ist aber schon aus Kosten- und Praktikabilitätsgründen eine Schädel-PET nur in ausgewählten Einzelfällen möglich gewesen, ist jedoch am Standort vorhanden.

Bei der Frage nach einer beginnenden Alzheimer-Demenz wurde vorrangig erwogen, eine Schädel-PET durchzuführen. Mittels ¹⁸F-markiertem Tracer (¹⁸FDG) und dessen Metabolismus in funktionierenden Hirnarealen zeigt sich im Falle eines Morbus Alzheimer vor allem eine Minderbelegung kortikaler Assoziationsareale im Temporal- und Parietallappenbereich. Dagegen würde sich im Falle einer eher vasculären Demenz eine gleichmäßige oder multifokale Minderung des Metabolismus zum Beispiel im Cortex, Bereich der Stammganglien oder Cerebellum zeigen [46, 108]

Obligatorisch wurde eine Ultraschalluntersuchung (*Doppler-* oder *Duplexsonographie*) der hirnversorgenden Gefäße vorgenommen. Dabei wurde Augenmerk auf haemodynamisch relevante, kritische Stenosen oder arterielle Verschlüsse gelegt oder ob sich in dem Untersuchungsgebiet keine Hinweise für eine Arteriosklerose fanden.

2. 2. 4. Fremdanamnese, Pflegeskala

Da viele Demenzpatienten eine recht gute Fassade haben und sich naturgemäß an Einzelheiten bzw. den Beginn der Symptome nicht erinnern können ist eine Fremdbefragung unabdingbar. Diese wurde mit der Person erhoben, welche den Patienten in den letzten Jahren betreut hat und mit ihm vertraut ist. Das können der Ehepartner, nahestehende Angehörige oder Personal aus dem Pflegeheim sein. Gefragt wurde nach dem Kurz- und Langzeitgedächtnis, der Orientierung, dem Sprachvermögen, der Konzentration, der Psyche und inwieweit der Patient/die Patientin noch geschäftsfähig ist. Desweiteren interessierte, ob der Patient bereits inkontinent ist oder öfters Gegenstände sucht und verlegt und ob er/sie Angehörige erkennt. (Siehe Anlage Blatt 3). Um den Aufwand der pflegerischen Betreuung einschätzen zu können, wurde eine *Skala zur Fremdbeurteilung des klinischen Zustandes des Patienten nach Venn, 1978 (SCAG)* benutzt (siehe Anlage Blatt 4).

SCAG:

- 18 Unterpunkte, geteilt durch die Fragenanzahl ergibt Ergebnis von 1,0-7,0
- Fragen zum Verhalten, Ernährung, Belastbarkeit, Motivation, Kooperation, Teilnahme, Emotionen
- je schwerer belastend für die Pflegenden ein Symptom, desto höher der Ergebniswert
- 1: Symptom ist nicht vorhanden, 2-4: relativ schwach ausgeprägt, 5-6: mittelschwer und 7 schwer
- Vorteil der Skala: eine genauere Abstufung in den leichten bis mittelstarken Ausprägungen

Die Einstufung des Patienten im ADL-Bereich (Alltagsaktivitäten) wird neben den psychometrischen Tests auch wichtiger, vor allem, was den Verlauf der Demenz anbelangt, denn hier wird auch der körperliche Pflege- und Überwachungsbedarf abgeschätzt. Es ist hilfreich, für eine frühzeitige Demenzdiagnose verschiedene Testscores zu erheben. [89]

2.3. Statistisches Auswertungsprinzip

Die statistische Auswertung des Untersuchungsmaterials erfolgte mit dem Programmsystem SPSS Version 12.0.

Zur Beschreibung der Verteilung von quantitativen Merkmalen wurden statistische Messzahlen berechnet:

- der arithmetische Mittelwert, der Median und die Quartile,
- die Standardabweichung, Minimal- und Maximalwert
zur Charakterisierung der Streuung
- die Konfidenzintervalle für die Mittelwerte

Zur graphischen Darstellung dienen Boxplots und Fehlerbalken, wobei die Balken das 95%- Konfidenzintervall des Mittelwertes ausdrücken.

Für die qualitativen Merkmale wurden die Häufigkeiten der Werte in Histogrammen, Balken- oder Kreisdiagrammen dargestellt. Bei den Vergleichen von Gruppen mit unterschiedlicher Anzahl werden relative Häufigkeiten und Summenhäufigkeiten benutzt.

Die qualitativen Merkmale werden mit der Kontingenztafelmethod und dem parameterfreien Chi²-Test ausgewertet. Die Nullhypothese H₀ geht von der Gleichverteilung der Merkmale in den einzelnen Gruppen aus. Bei Überschreitung des Tafelwertes durch den errechneten Chi²-Wert muss die Nullhypothese abgelehnt werden, es bestehen signifikante Unterschiede in den Häufigkeitsverteilungen zwischen den Gruppen. Dabei ist von einer Irrtumswahrscheinlichkeit Alpha von 5% ($p=0,05$) auszugehen. Zur Beschreibung von Zusammenhängen werden die Zeilen und Spaltenprozent mit ausgegeben.

Für die quantitativen Variablen (Messwerte, Scores) erfolgt der Gruppenvergleich mit dem t-Test nach Student und mit dem abhängigen t-Test. Voraussetzung ist die Normalverteilung der Größen, die zuvor geprüft wird.

Für die Darstellung und den Vergleich des Gesamtüberleben (overall survival) wurde die Kaplan-Meier-Schätzung genutzt, wobei die Bewertung von Unterschieden durch den Log-Rank-Test erfolgt.

2. 4. Ergebnisse Querschnittuntersuchung

2. 4. 1. Gruppeneinteilung nach Diagnosen

Die Zuordnung der Diagnosen insbesondere die Differenzierung zwischen der degenerativen (Morbus Alzheimer) und der vasculären Demenz erfolgte nach folgendem Vorgehen:

	Degenerativ	Vasculär
Ein oder mehrere Zeichen einer Demenz	positiv	positiv
Vorhandensein neurologischer Symptome	negativ	positiv
MMSE	positiv	positiv
GDS	eventuell positiv	eventuell positiv
Pathologisches Labor	negativ	positiv
Langsames Fortschreiten der Krankheit	positiv	negativ
Typische Alzheimer-Zeichen Im Schädel-CT	positiv	negativ
Pathologische Zeichen in der Duplexsonographie der hirnversorgenden Gefäße	negativ	positiv
Typische CT-Veränderungen: Ischämien, Blutungen, Mikroangiopathie	negativ	positiv

Danach wurden die einzelnen Ergebnisse der Gruppenzuordnung mit den Apoptosebefunden verglichen. Dabei konnten folgende Korrelationen gefunden werden:

	<u>Alzheimer Form</u> n= 44	<u>vasculäre Form</u> n= 48	<u>Mischform</u> n= 26	<u>Sonstige Demenz</u> n= 39	<u>Normal</u> n= 43
CD 25 ↑	42	2	14	2	--
Annexin	39	1	11	--	--
CD 95 ↑	2	4	7	21	12 [97]
			40		

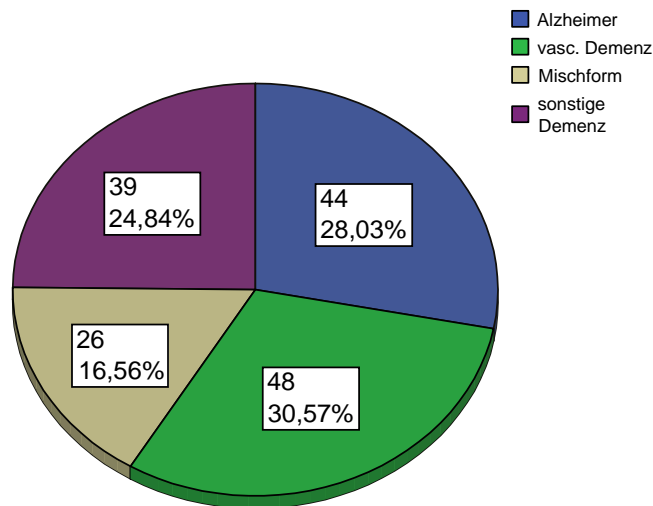


Abb. 8: Absolute und prozentuale Verteilung der Diagnose

Hier ist noch einmal im Kreisdiagramm die Verteilung der Demenzformen dargestellt. Ausgespart wurden alle nicht dementen Personen.

2. 4. 2. Alters- und Geschlechtsunterschiede

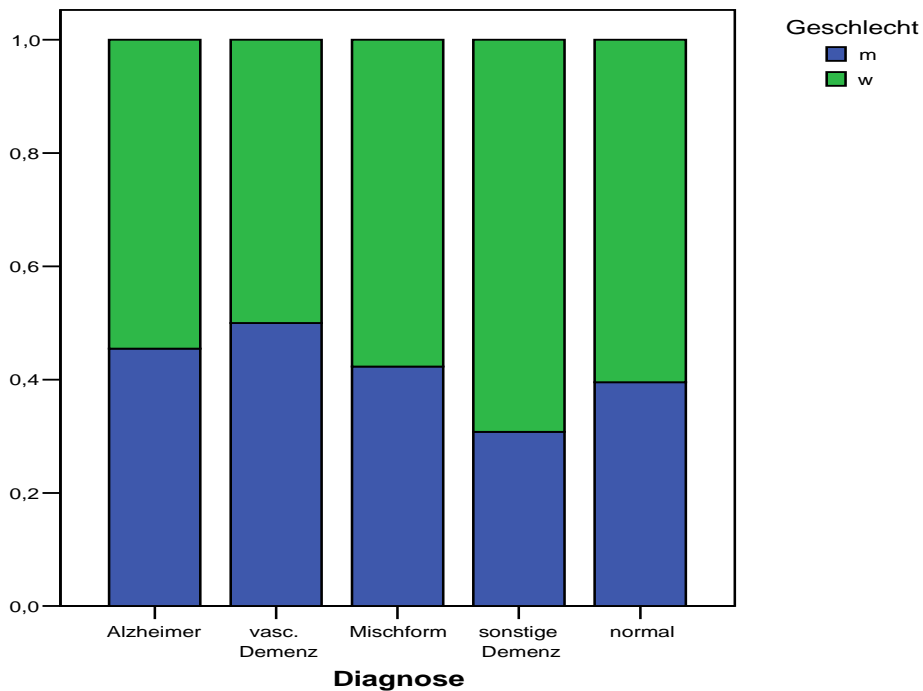


Abb. 9: Prozentuale Verteilung des Geschlechts nach Diagnosegruppen

Während die Geschlechtsverteilung in den Diagnosegruppen etwa gleich ist, unterscheidet sich die Normalgruppe beim Alter deutlich von den anderen Diagnosen, was auch die Graphiken belegen. Generell überwiegt der Frauenanteil in den Gruppen -weniger oder stärker.

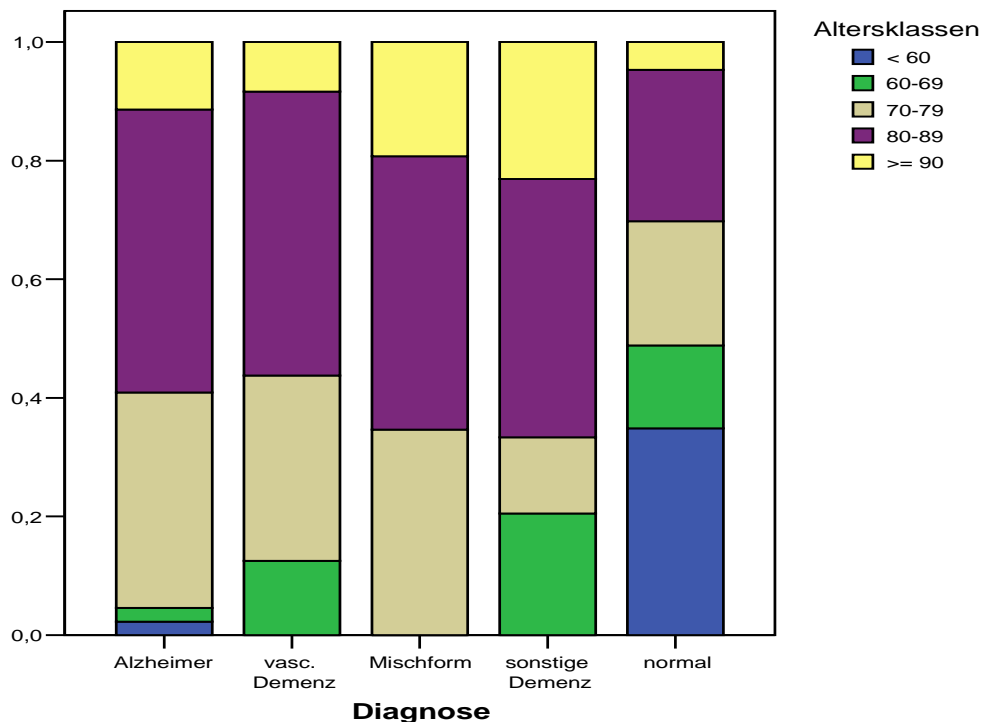


Abb. 10 : Prozentuale Verteilung der Altersklassen nach Diagnosegruppen

Zwischen den Diagnosen gibt es nur geringe Unterschiede in der Altersklassenverteilung. Aber die „Normalgruppe“ ist wesentlich jünger, da sie zum Teil aus Mitarbeitern besteht. Die meisten Patienten sind zwischen 75 und 90 Jahren alt und damit in einem bereits hohen Alter. Besonders fällt dies in der Gruppe der gemischten Demenzen auf.

Diagnose	Anzahl	Mittelwert	Standard-abweichung	Min	Max
Alzheimer Demenz	44	81,3	8,6	49	95
Vasculäre Demenz	48	80,3	7,6	63	93
Mischformsdemenz	26	83,6	7,2	71	103
Sonstige Demenz	39	81,7	10,1	62	98
Normal	43	66,2	18,9	29	97
Gesamt	200	78,2	13,1	29	103

Tab. 3: Mittleres Alter (in Jahren), Standardabweichung und Range nach Diagnosegruppen

Es ergibt sich ein Durchschnittsalter von 81,46 Jahren, wobei hier die Personen ohne Demenz herausgerechnet wurden. Der jüngste Patient findet sich in der Alzheimer-Gruppe, der Älteste in der Gruppe der Mischform-Demenz.

2.4.3. Wohnaufenthalt nach Diagnosegruppen

Es sind etwa 60 % der Patienten noch in der eigenen Wohnung.

Bezogen auf die Diagnosen ergibt sich folgendes Bild.

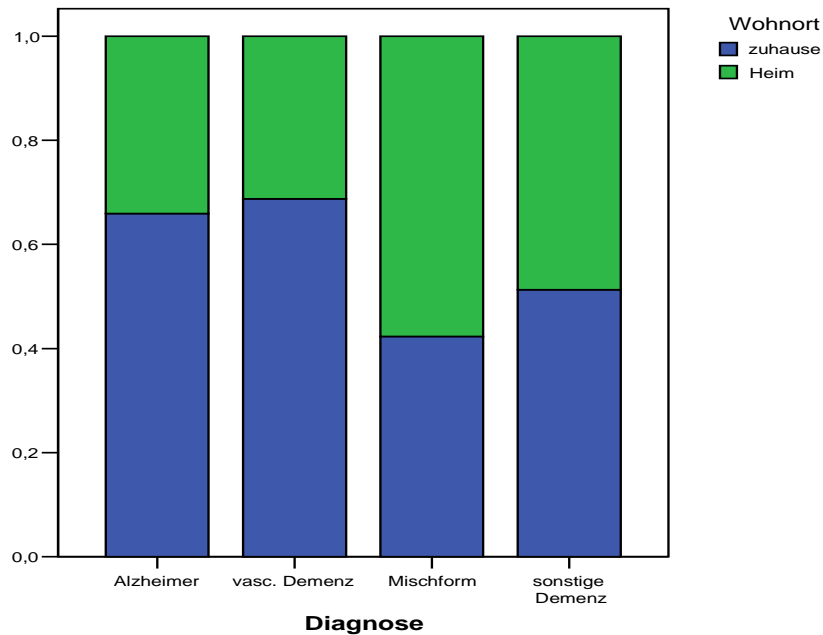


Abb. 11 : Prozentuale Verteilung des Wohnaufenthalts nach Diagnosegruppen

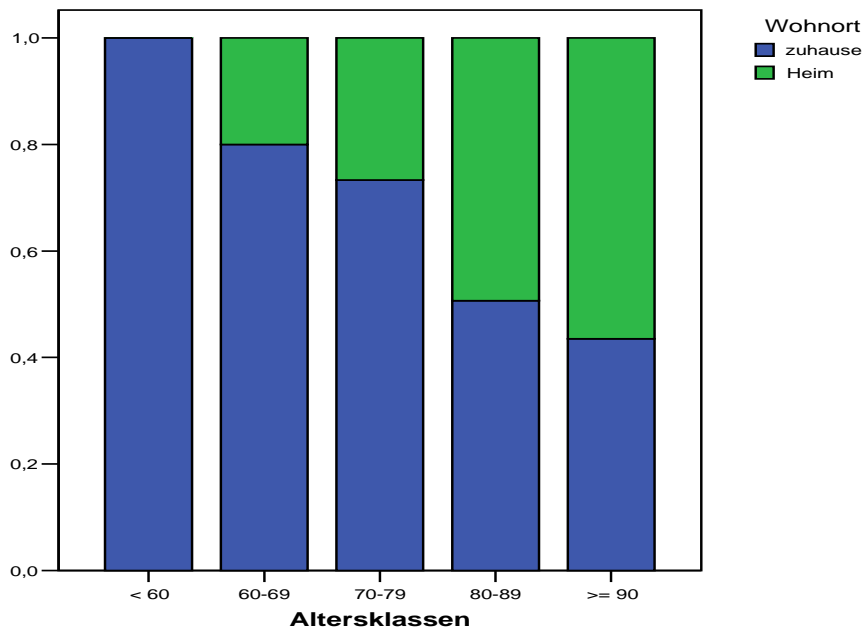


Abb. 12 : Prozentuale Verteilung des Wohnaufenthalts nach Altersklassen

Grundsätzlich wird bei dieser Diagramm-Form auf der y-Achse jede Gruppe gleich 100% gesetzt, dies entspricht hier 1,0 und dann in den Balken der Anteil der Änderungen angegeben, zum Beispiel lebten in der Altersklasse der 60-69jährigen 20 % im Pflegeheim und 80% zuhause.

Im Querschnitt gibt es nur geringe Unterschiede im Bezug auf den Wohnort nach Diagnosen. Insgesamt sind noch fast 60% der Patienten zuhause.

Deutlich ist allerdings der Alterstrend bei der Heimunterbringung, was sich dann auch bei den Geschlechtern widerspiegelt, da die Frauen ja meist älter sind.

Wie nicht anders zu erwarten, steigt mit zunehmendem Alter die Wahrscheinlichkeit für eine Pflegedürftigkeit und damit eine mögliche Heimunterbringung. Bei den unter 65jährigen ist praktisch keine Person in einem Pflegeheim, bei den über 90jährigen mehr als die Hälfte. Ein deutlicher Anstieg bei den Heimunterbringungen ist zwischen dem 80zigsten und 90zigsten Lebensjahr zu verzeichnen.

2. 4. 4. Ergebnisse des MMSE und der SCAG

Der MMSE und die SCAG wurden bei unter „N“ aufgeführten Patienten durchgeführt, deren Ergebnis sich wie folgt auf die Diagnosegruppen verteilt:

ONEWAY deskriptive Statistiken

	N	Mittelwert	Standardabweichung	Standardfehler	5%-Konfidenzintervall für den Mittelwert		Minimum	Maximum
					Untergrenze	Obergrenze		
MMSE Alzheimer	44	17,41	8,053	1,214	14,96	19,86	0	30
vasc. Demenz	47	16,02	7,491	1,093	13,82	18,22	0	27
Mischform	26	14,31	9,138	1,792	10,62	18,00	0	30
sonstige Demenz	39	15,95	8,678	1,390	13,14	18,76	0	30
normal	9	28,67	1,323	,441	27,65	29,68	26	30
Gesamt	165	16,79	8,495	,661	15,49	18,10	0	30
SCAG Alzheimer	44	3,4477	1,01213	,15258	3,1400	3,7554	1,80	6,00
vasc. Demenz	48	4,6333	6,94472	1,00238	2,6168	6,6499	1,10	51,00
Mischform	26	3,9538	,83820	,16439	3,6153	4,2924	2,60	5,40
sonstige Demenz	38	3,9553	1,06077	,17208	3,6066	4,3039	1,70	5,90
normal	5	2,8600	1,22597	,54827	1,3378	4,3822	1,50	4,50
Gesamt	161	3,9845	3,88530	,30620	3,3797	4,5892	1,10	51,00

Tab. 4: Ergebnisse des MMSE und SCAG

Insgesamt wurde bei 165 Personen der MMSE erhoben und bei 161 die SCAG. Die Differenzen ergeben sich, da in der „Normalgruppe“ nur wenige Untersuchungen durchgeführt wurden, denn bei diesen Personen war per se eine Demenz ausgeschlossen. Der Mittelwert des MMSE liegt bei allen Demenzformen recht nah beieinander zwischen 15 und 17 Punkten. Bei den getesteten Normalpersonen zeigt sich natürlich ein MMSE-Durchschnitt im Bereich über 28 Punkte, wo keine Demenz vermutet wird. In der SCAG Betrachtung zeigen sich Durchschnittswerte um 3,5 bis 4, was bereits einem erheblichen Pflegebedarf entspricht. Die Patienten mit einer vasculären Demenz sind bereits zu Beginn noch pflegebedürftiger mit einem durchschnittlichen SCAG-Wert von 4,6.

Graphisch ergibt sich folgendes Bild:

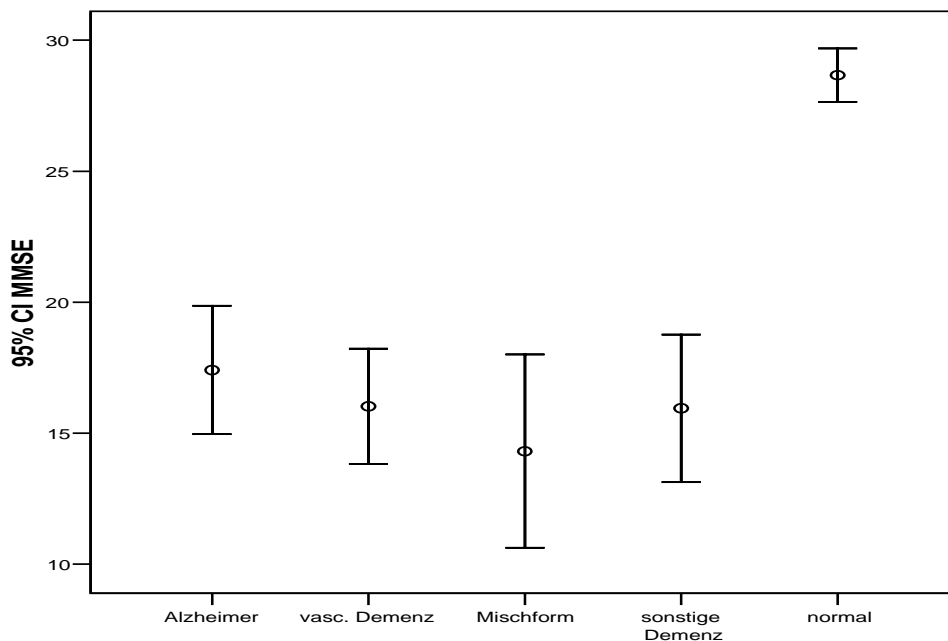


Abb. 13: Konfidenzintervalle MMSE

Die y-Achse beschreibt die erreichte Punktzahl im MMSE der einzelnen Diagnosegruppen.

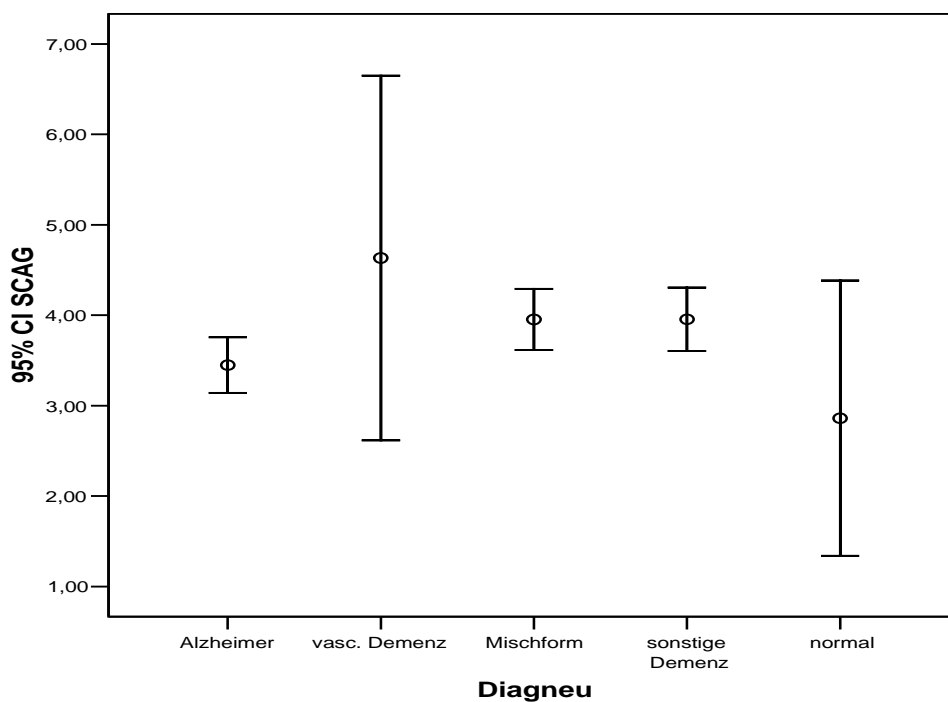


Abb. 14: Konfidenzintervalle SCAG

Die y-Achse beschreibt das Ergebnis der SCAG-Skala der einzelnen Diagnosegruppen.

Die Unterschiede zwischen den Diagnose-Gruppen sind gering. Die Normalgruppe fällt allerdings heraus. Auch das Alter zeigt keine Unterschiede beim MMSE, wobei die Normalgruppe hier herausgelassen wurde. Heraus fällt der eine Patient unter 60 Jahre.

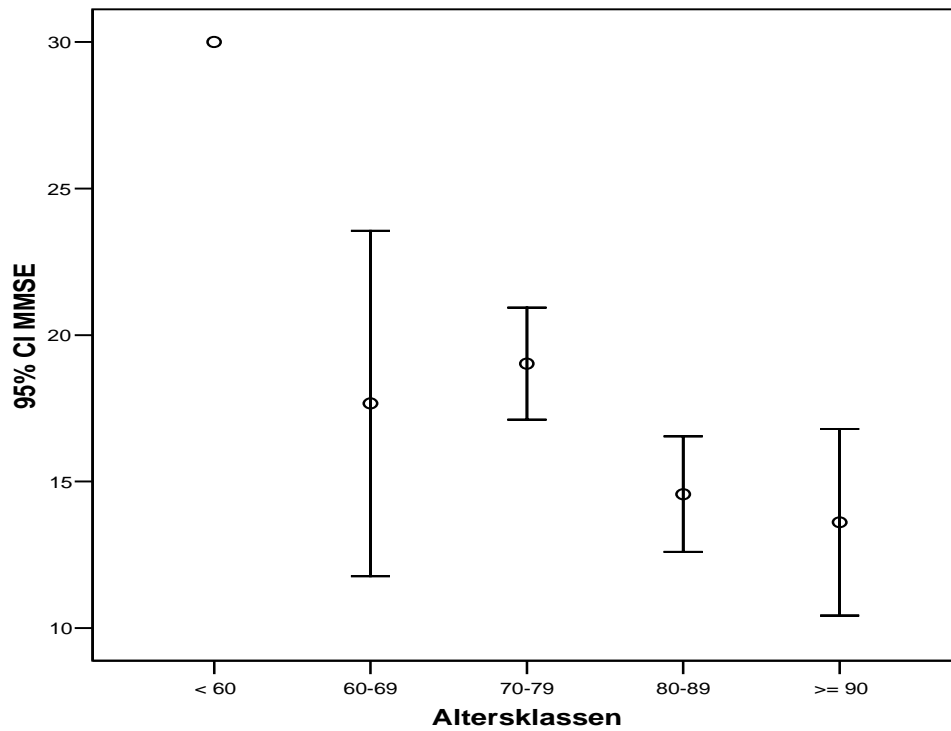


Abb. 15: Konfidenzintervalle MMSE-Ergebnis im Verhältnis zu Altersklassen

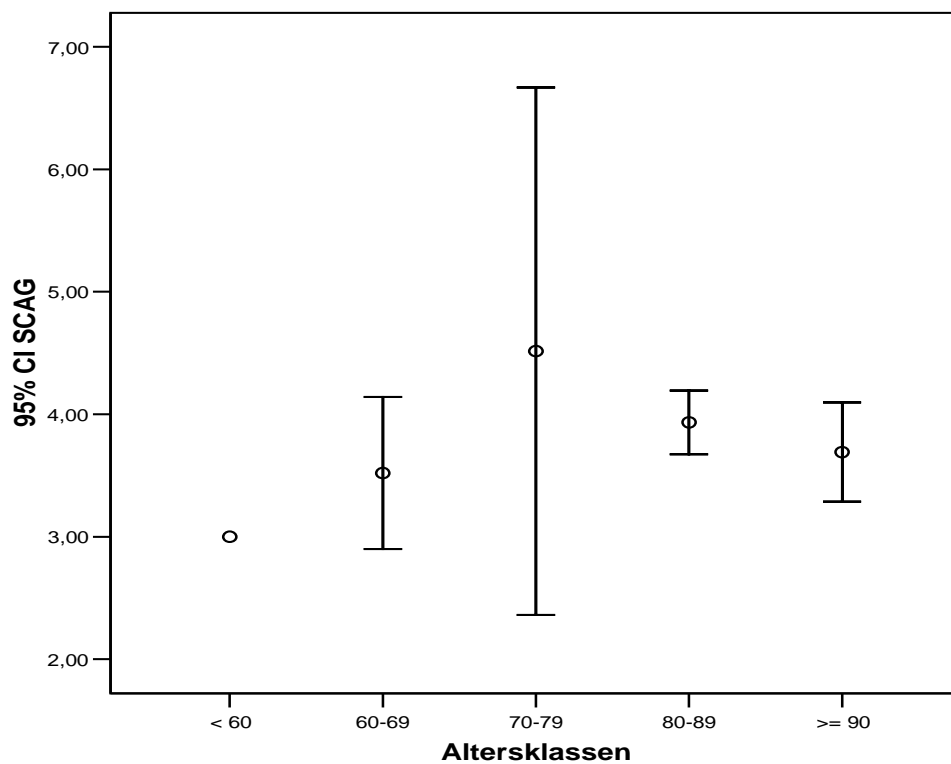


Abb. 16: Konfidenzintervalle SCAG-Ergebnis im Verhältnis zu Altersklassen

Hier zeigen sich ebenso ähnliche Werte in allen Altersklassen, allerdings ist die Streuung in der Klasse der 70-79jährigen am größten, da sie auch zahlenmäßig am stärksten vertreten ist, betrachtet man alle Personen inclusive der Nichtdementen.

2. 4. 5. Ausgewählte Laborbefunde

Die folgende Tabelle zeigt die Anzahl der auffälligen Laborbefunde nach Diagnosegruppen. Die Anzahl n=135 ist auf die Patienten bezogen, die auch bei der Längsschnittuntersuchung berücksichtigt wurden.

Diagnose	Anzahl	Anämie		Lipide		Hyperthyreose		B-12 Mangel		Folsäuremangel	
		n	N	%	n	%	n	%	n	%	n
Alzheimer Demenz	37	7	18,9	13	35,1	1	2,7	3	8,1	1	2,7
Vasculäre Demenz	44	5	11,4	25	56,8	2	4,5	6	13,6	3	6,8
Mischformsdemenz	22	5	22,7	8	36,4	0	0	1	4,5	0	0
Sonstige Demenz	32	12	37,5	9	28,1	7	21,9	10	31,2	3	9,4
Gesamt	135	29	21,5	55	40,7	10	7,4	20	14,8	7	5,2

Tab. 5: Auffällige Laborbefunde nach Diagnosegruppen

Insgesamt lag bei 55 Demenz-Patienten eine Störung des Fettstoffwechsels vor.

Besonders auffällig ist der hohe Anteil der Hyperlipidämien insbesondere bei der vasculären Demenz, was auf einen möglichen Risikofaktor für die Arteriosklerose schließen lässt. Dagegen finden sich auch beim Alzheimer-Patienten in nicht unerheblichem Maß erhöhte Fettwerte in der gleichen Größenordnung wie bei Mischform.

Ein nicht unwesentlicher Anteil der Demenzpatienten (29) leidet an einer Anämie. Die Zahlen schwanken zwischen 11,4 und 37,5% bei den jeweiligen Demenztypen, liegen im Mittel bei 21,5%. Ebenso spielt der Mangel an Vitamin B12 eine wichtige Rolle im Alter und tritt hier im Rahmen der Mangelernährung nicht selten auf (12 Patienten). Der größte Anteil findet sich in der Gruppe der Sonstigen Demenzen, da hier gerade Patienten mit ausgeprägtem Cobalaminmangel und vor allem perniziöser Anämie eingeordnet wurden, da eine reversible Demenzform infrage kam.

Die Zahlen, der an einem Folatmangel leidenden Patienten ist verschwindend gering und wird der Vollständigkeit halber, da zur Ausschlussdiagnostik gehörend, aufgeführt.

Bei der Hyperthyreose sind die Zahlen ebenfalls sehr gering (10 Patienten), auch hier wurden Verdachtsfälle für eine reversible Demenzform bei entgleisten Werten in die Gruppe der Sonstigen Demenzformen eingeordnet. Nur bei den Patienten mit Sonstiger Demenz trat zweimal eine Hypothyreose auf, daher wurde dieser Parameter nicht in der Tabelle aufgeführt.

2. 4. 6. Ergebnisse der PET-Untersuchung

Insgesamt wurden 18 PET-Untersuchungen durchgeführt, die sich -wie unten genannt- auf die Diagnosen verteilen. Hier sind die Patienten dargestellt, die auch im Längsschnitt zur Verfügung stehen. PET-A entspricht dem Alzheimer Typ, PET-V dem vasculärem und PET dem Mischtyp.

Diagnose	Anzahl	n. dgf.	PET-A	PET-V	PET-M
Alzheimer Demenz	37	31	4	0	2
Vasculäre Demenz	44	40	0	4	0
Mischformsdemenz	22	16	0	4	2
Sonstige Demenz	32	30	0	2	0
Gesamt	135	117	4	10	4

Tab. 6 : PET-Befunde nach Diagnosegruppen

Das PET-Ergebnis floss maßgeblich in die Zuordnung zu einer Diagnose mit ein.

Bei zwei Patienten mit dem PET-Ergebnis einer Mischformdemenz wurde die Diagnose Demenz vom Alzheimer Typ gestellt. Vier Patienten mit der PET-Diagnose vasculäre Demenz wurden unter selbiger Diagnose erfasst, aber weitere vier zum Mischtyp zugeordnet sowie zwei weitere unter Sonstige Demenz. Hier wurde zusammen mit der Klinik, der Bluttestung und Anamnese die Festlegung der Diagnose vorgenommen, da die Bildgebung nur einen, wenn auch wichtigen Teil der Diagnostik darstellt. Trotzdem versuchten wir eine Wichtung der degenerativen und vasculären Komponente zu erreichen, um etwas über den Verlauf vorhersagen zu können. (siehe Tab 9 und 9.1)

Schädel-CT-Befunde:

Insgesamt wurde bei 155 Patienten eine Computertomographie durchgeführt und bei 111 Patienten eine allgemeine Hirnatrophie und bei 34 Patienten regionale Atrophie festgestellt. Bei 50 Personen fanden sich regionale Minderdurchblutungen/ischämische Areale, bei 55 ausgeprägte Gefäßprozesse im Gehirn. Nur bei 8 Personen altersentsprechend unauffällige Befunde in der CT.

In der Gruppe der Alzheimer Demenzen (gesamt 44 Patienten) zeigte sich bei 39 Patienten eine allgemeine Hirnatrophie, bei 13 Patienten eine regionale Atrophie und bei 9 sowohl regionale als auch allgemeine Atrophiezeichen.

Bei der vasculären Form (gesamt 48 Patienten) zeigten sich bei jeweils 18 Patienten ein ausgeprägter allgemeiner Gefäßprozess und hypodense Areale, bei 2 Patienten zeigte sich ein geringer Gefäßprozess.

Dopplersonographie:

Bei 27,9% der Männer und 29,3% der Frauen fanden sich doppler-/duplexsonographisch ausgeprägte Stenosierungen der extracraniellen arteriellen Gefäße.

2. 4. 7. Risikofaktor Arterieller Hypertonus

Desweiteren galt es, sich einem wichtigen Risikofaktor für cardiovasculäre Erkrankungen zu widmen. Wieviele der eingeschlossenen Fälle haben einen bekannten Hypertonus und welcher Diagnoseuntergruppe gehören sie an? Gibt es einen Zusammenhang zwischen Demenzform und Bluthochdruck?

Zur Beurteilung, ob ein Hypertonus vorlag, wurde die Anamnese, die Diagnosen in den Epikrisen der Querschnittspatienten, die Bewertung des entsprechenden Items in der Hachinski-Ischämie-Skala, antihypertensive (insbesondere Mehrfach-) Medikation sowie Blutdruckwerte in der Kurvendokumentation zu Rate gezogen. Bei einigen wenigen Fällen ließen die Indizien auf eine Hypertonie schließen, diese war nicht eindeutig dokumentiert oder schriftlich fixiert, sodass hier gemutmaßt werden musste. Diese Fälle wurden als fraglicher Hypertonus eingeordnet.

	Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Gültig 0 kein	50	25,0	31,8	31,8
1 AHTN	99	49,5	63,1	94,9
2 fragl. AHTN	8	4,0	5,1	100,0
Gesamt	157	78,5	100,0	
Fehlend System	43	21,5		
Gesamt	200	100,0		

Tab. 7 : Anteil der Hypertonien an den Fällen

Von insgesamt 157 Fällen mit Demenz im Querschnitt haben 99 einen Hypertonus, bei 8 Fällen war er fraglich. Damit lag hier bei 63,1%, also der Mehrzahl der Demenzerkrankten ein einstellungsbedürftiger Bluthochdruck vor.

Von den 8 fraglichen Hypertonikern waren 4 der vasculären Demenz, 3 der Mischform und einer der Alzheimer-Demenz zugeordnet, die prozentuale Beteiligung an den Zahlen der Diagnosegruppen ist sehr gering und kann vernachlässigt werden.

		Arterieller Hypertonus		Gesamt
		0 kein	1 AHTN	
Diagnose 1 Alzheimer	Anzahl	20	23	43
	% von Diagnose	46,5%	53,5%	100,0%
	% von AHTN	40,0%	23,2%	28,9%
	Korrigierte Residuen	2,1	-2,1	
Diagnose 2 vasculär	Anzahl	5	39	44
	% von Diagnose	11,4%	88,6%	100,0%
	% von AHTN	10,0%	39,4%	29,5%
	Korrigierte Residuen	-3,7	3,7	
Diagnose 3 Mischform	Anzahl	6	17	23
	% von Diagnose	26,1%	73,9%	100,0%
	% von AHTN	12,0%	17,2%	15,4%
	Korrigierte Residuen	-,8	,8	
Diagnose 4 Sonstige	Anzahl	19	20	39
	% von Diagnose	48,7%	51,3%	100,0%
	% von AHTN	38,0%	20,2%	26,2%
	Korrigierte Residuen	2,3	-2,3	
Gesamt	Anzahl	50	99	149
	% von Diagnose	33,6%	66,4%	100,0%
	% von AHTN	100,0%	100,0%	100,0%

Tab. 8 : Kreuztabelle Arterieller Hypertonus

In der statistischen Betrachtung wurden die fraglichen Fälle, da nicht sicher bestätigt, herausgelassen. Aufgeführt sind die Gesamtfälle in den einzelnen Diagnoseuntergruppen, gesplittet in Fälle mit und ohne Hypertonus, angegeben in Absolutzahlen und Prozenten.

Der größte Unterschied besteht bei den vasculären Demenzen und Mischformen. Beim Morbus Alzheimer und den Sonstigen Demenzen sind die Zahlen von Hypertonikern und Nichthypertonikern ähnlich.

In einer Graphik lässt sich dies noch besser veranschaulichen.

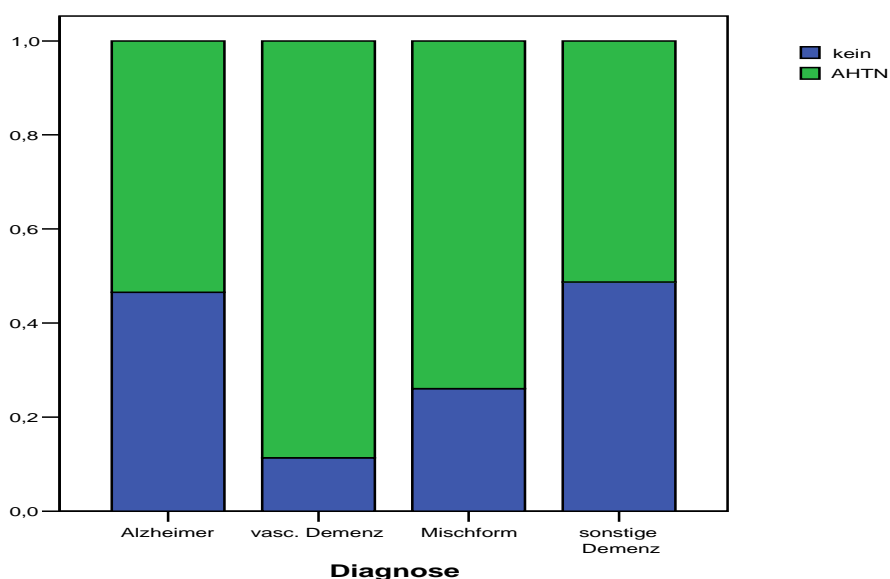


Abb. 17 : Anteil der Hypertoniker an den Diagnosegruppen

2. 4. 8. Anteil der Depressionen

Im Rahmen der Querschnittsdiagnostik wurde auch die GDS zur Anwendung gebracht, um Auskunft über Depressionen zu erhalten und sogenannte Pseudodemenzen abzugrenzen.

Es ergab sich folgende Verteilung in den Diagnosegruppen:

Über 30% haben nach den Auswertungskriterien der GDS eine leichte Depression (über 5 Punkte) und 6% eine schwere Depression (über 10 Punkte).

Wieder wurden in der Abbildung die Demenz-Unterdiagnosen mit der Depression verglichen, indem jede Untergruppe gleich 100% gesetzt wird und auf der y-Achse die Ergebnisse bezüglich nicht, leicht oder schwer depressiver Patienten eingetragen ist.

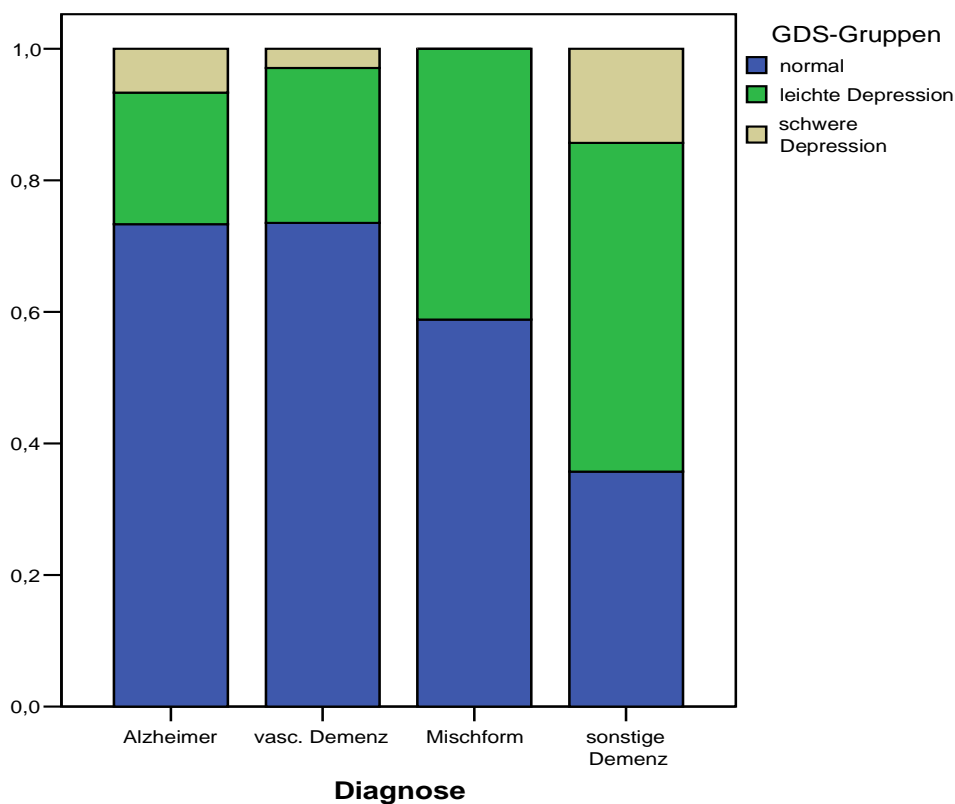


Abb. 18: Anteil der Schweregrade der Depressionen in den Diagnosegruppen

Während bei der Alzheimer und vasculären Demenzform der Anteil der Depressionen etwa gleich groß ist, ist der Anteil der Patienten mit Depressionen in der Gruppe sonstiger Demenzen über 60%, denn hier wurden insbesondere auch Patienten mit Demenz und einer schweren Depression eingeordnet. Aber auch Tumorpatienten und Patienten mit einem ausgeprägten Parkinsonsyndrom, wobei sich gerade bei diesen Patienten depressive Störungen gehäuft finden lassen, was an den Folgeerscheinungen der Krankheit selbst liegt.

2. 4. 9. Medikamentöse Therapie

Nach Festlegung der Diagnose wird stadiengerecht mit einer medikamentösen Einstellung begonnen. Es wurde im Zeitraum der Querschnitterhebung nach dem Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse eine enge Auswahl von Substanzen getroffen.

Hier wurde für die Demenz vom Alzheimer Typ Rivastigmin, Donepezil, Galantamin und Memantin verwendet. Zur Behandlung der vasculären Demenz wurde Gingko biloba in therapeutischer Dosierung und Piracetam verwendet.

Bei der Mischform aus vasculärer und Alzheimer Demenz fanden verschiedene Kombinationen aus den Substanzen, im Wesentlichen jedoch eine Kombination aus einem AChE-Hemmer, Gingko biloba und gegebenenfalls Memantin Anwendung.

Desweiteren finden sich je nach Begleitumständen Medikamente aus der Gruppe der Antidepressiva, Neuroleptika oder Benzodiazepine. Psychopharmaka wurden zur Behandlung von Agitation, Aggressionen, nächtlichen Schlafproblemen oder Halluzinationen eingesetzt.

Die hier aufgeführten Präparate sind eine Auswahl der auf dem Markt befindlichen Medikamente, welche je nach Indikation ausgewählt worden sind. Bei hochgradig fortgeschrittenen Demenzen wurde nicht mit einer Medikation begonnen, meist Symptome und Verhaltensauffälligkeiten behandelt.

Die untere Abbildung zeigt die empfohlene Therapie nach stationärer Entlassung, beispielhaft an Patienten mit PET-Bildgebung in der Diagnostik, wobei es keine statistischen Unterschiede zwischen den Gruppen gibt. Die Ausnahme bilden Sonstige Demenzen.

Insgesamt erhalten ein Drittel keine, ein Drittel eine adäquate und ein Drittel überhaupt eine Demenztherapie. Bei den PET gesicherten Fällen gab es unten in der Tabelle aufgeführte Therapieempfehlung, hierbei bedeutet die Vergabe einer Null, dass keine Therapieempfehlung erfolgte, die Vergabe einer Eins, dass überhaupt eine antidemtive Therapie stationär begonnen oder empfohlen wurde und eine Zwei, dass die nach damalig verfügbaren Standards der Therapie der Demenzsubtypen erforderliche Therapie empfohlen oder bereits begonnen worden ist

PET * Therapieempf Kreuztabelle

Anzahl		Therapieempf			Gesamt
		0	1	2	
PET	A	0	0	4	4
	V	3	3	4	10
	M	0	2	2	4
Gesamt		3	5	10	18

Tab. 9: Therapieempfehlung nach PET-Diagnose unterteilt in Diagnosegruppen

Die Tabelle spiegelt in den Gesamtzahlen der Spalten wider, dass nach einer im PET gestellten Diagnose in 5 von 18 Fällen überhaupt eine Therapie und in 10 Fällen eine adäquate Therapie angesetzt oder in der Epikrise empfohlen worden ist. 3 Patienten mit einer vasculären Demenz erhielten keine Therapieempfehlung.

Desweiteren gilt es zu betrachten, wie diese Empfehlungen ambulant umgesetzt wurden.

PET * Therapie2 Kreuztabelle

Anzahl		Therapie2			Gesamt
		0	1	2	
PET	A	0	2	1	3
	V	5	1	2	8
	M	0	1	2	3
Gesamt		5	4	5	14

Tab. 9.1: Ambulant erfolgte Therapie nach PET-Diagnose unterteilt in Diagnosen

Es konnten aus Entfernung- oder Ablehnungsgründen nicht alle 18 Patienten mit einer PET-Diagnostik im Querschnitt nachuntersucht werden, daher ist die Gesamtzahl hier 14. Im Verlauf erhielten davon 5 keine Therapie, 5 eine adäquate und 4 überhaupt eine Medikation. Alle Patienten mit einer Alzheimer- oder Mischformdemenz erhielten jedoch Medikamente.

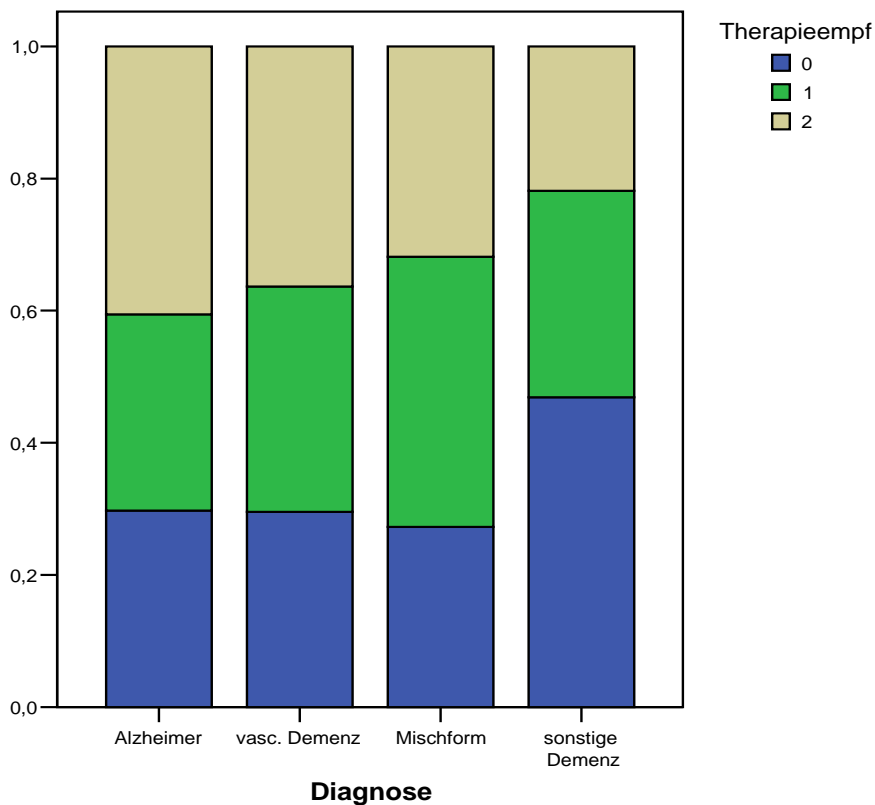


Abb. 19: Therapieempfehlungen in Bezug auf Diagnosegruppen

Die Abbildung zeigt die empfohlene Therapie noch stationärer Entlassung aller erfassten Patienten, wobei es stationär keine gravierenden Unterschiede zwischen den Gruppen gibt.

Die Ausnahme bilden Sonstige Demenzen, wo viel häufiger keine Therapieempfehlung ausgesprochen wurde, was nicht heißt, dass hier keine Therapie erfolgte, gewertet wurden aber nur Antidementiva in der Medikation. Etwaiger Ausgleich von Vitamin B12-Mangel oder Schilddrüsenmedikamente wurden nicht gewertet. Ca. 70% der Demenz-Patienten erhielten eine Therapieempfehlung, die restlichen 30% waren bereits zu weit fortgeschritten.

Insgesamt erhalten 1/3 keine, 1/3 eine adäquate und 1/3 überhaupt eine Demenztherapie.

3. Längsschnittuntersuchung

3.1. Methodik und Einschlusskriterien

Parallel zur Querschnitterhebung wurde eine Längsuntersuchung initiiert, um eine Verlaufskontrolle zu haben. Ziel sollte sein, den Verbleib und die Betreuung der ehemaligen Patienten zu eruieren, die Medikation zu prüfen sowie das ambulante Verordnungsverhalten. Auch der klinische Verlauf und der Progress der Demenz sollte beobachtet werden. Es kamen einige wenige Fälle zu einer mehrfachen Nachuntersuchung, hier ließ sich ein längeres Verlaufsbild zeichnen.

Ausgangspunkt sind die 200 Fälle des Querschnitts.

Querschnitt	200 Fälle
davon	- 5 Doppelbestimmungen Querschnitt
	- 43 Kontrollen
	- 3 Verstorbene während Querschnitt
	- 10 nicht erreichbar
	- 4 Untersuchung abgelehnt
<u>Summe</u>	= 135 Fälle

Tab. 10: Aufgliederung der Fallzahl im Längsschnitt

Damit verbleiben 135 Patienten, die im Längsschnitt stationär oder ambulant (zu Hause oder im Heim) aufgesucht und nachuntersucht wurden.

Vorher erfolgte eine schriftliche Anmeldung mit Terminvereinbarung, da eine weitere nahestehende Person für die Erhebung der Fremdanamnese wichtig war.

Ein kleiner Teil der Patienten hat selbst oder der amtsgerichtliche Betreuer die Nachuntersuchung abgelehnt oder der neue Wohnort lag zu weit entfernt beziehungsweise war nicht eruierbar.

In der Recherche wurden Hausärzte sowie das Einwohnermeldeamt befragt. Trotz aller Bemühungen konnte nicht immer der Aufenthaltsort bestimmt werden.

Anhand der Daten des Querschnittes wurde ein Einleitungsgespräch geführt, welches die aktuelle Situation, das Befinden und den Verlauf seit dem Krankenhaus-Aufenthalt sowie in diesem Intervall aufgetretene Erkrankungen klären sollte. Es sollte herausgefunden werden, was sich seitdem verändert hatte, die Medikamente abgeglichen, aber auch eine Beratung zu Fragen rund um die Demenzerkrankung möglich gemacht werden. Im Anschluss daran wurde der Mini Mental Status sowie die Geriatriische Depressionsskala erhoben. Dann erfolgte eine orientierende internistische und neurologische Untersuchung.

Bezüglich des Pflegeaufwandes wurde die Fremdanamneseskala SCAG und ein schon im Querschnitt angewendeter Fragebogen zur Fremdanamnese ausgefüllt (siehe Anlage). Alle Fakten wurden standardisiert notiert und als direkter Vergleich zu den Vordiagnosen und der Vormedikation des Querschnitts aufgeschrieben.

Überblick über Erhebungen im Längsschnitt:

1. Patienteninterview
2. Fremdbefragung
3. Erfassung Medikation
4. Verlaufs-MMSE
5. Verlaufs-GDS
6. klinische Untersuchung
7. Verlaufs-SCAG

3. 2. Ergebnisse Längsschnittuntersuchung

3. 2. 1. Letalität

Von insgesamt 135 Patienten im Querschnitt waren zum Betrachtungszeitpunkt in der Kontrolle nur noch 60 lebend, bei einer Person waren einige Daten im Längsschnitt nicht zu ermitteln, sodass er für den Längsschnitt auch herausfällt und damit 59 Patienten für den Längsschnitt auswertbar bleiben.

Ins Auge fällt der hohe Anteil vasculärer Demenzen und Sonstiger Demenzen an den Verstorbenen. In den sonstigen Demenzen werden neben möglichen sekundären Formen auch alle Karzinompatienten und solche mit zum Beispiel einer Alkoholdemenz, welche wohl nicht ursächlich aufgrund der Demenz verstorben sind, erfasst.

Diagnose	Anzahl Gesamt		lebt		verstorben	
	Abs.	%	Abs.	%	Abs.	%
Alzheimer	37	27,4	21	35,0	16	21,3
Vasculäre D.	44	32,6	17	28,3	27	36,0
Mischform	22	16,3	13	21,7	9	12,0
Sonstige D.	32	23,7	9	15,0	23	30,7
Gesamt	135	100,0	60	44,4	75	55,6

Tab. 11: Anteil Lebender und Verstorbener unterteilt nach Diagnosegruppen

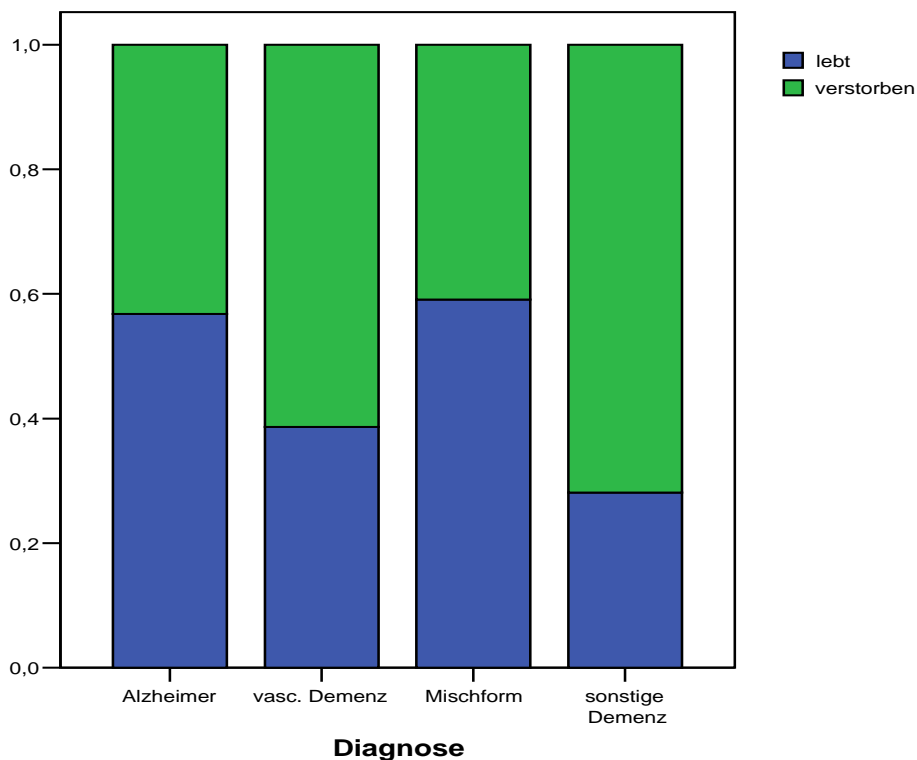


Abb. 20: Anteil Lebender und Verstorbener an den Diagnosegruppen

Weiterhin ist die erwartungsgemäß hohe Zahl der Verstorbenen betrachtenswert, zeigt sie doch die insgesamt ungünstige Prognose der Demenz bzw. von multimorbiden Patienten mit einer Demenz. Nach Recherche konnte nur für einen Teil der Verstorbenen eine Todesursache herausgefunden werden, diese sind zum Teil terminale Infektionen bei schwerer Demenz, aber auch andere internistische Ursachen. Der Anteil der Verstorbenen ist besonders hoch in der Gruppe der vasculären Demenzen, das könnte an gefäßbedingten Komplikationen mit letalem Ausgang liegen. Bei den Sonstigen Demenzen sind auch die Karzinompatienten subsumiert, sodass hier eine andere Letalität aus Gründen, die nicht der Demenz anzulasten sind, vorliegt.

Die folgenden Abbildungen (Abb. 20.1-4) zeigen das Gesamtüberleben (overall survival) nach Diagnosegruppen und dem Alter mit einer Beobachtungszeit bis zu 60 Monaten.

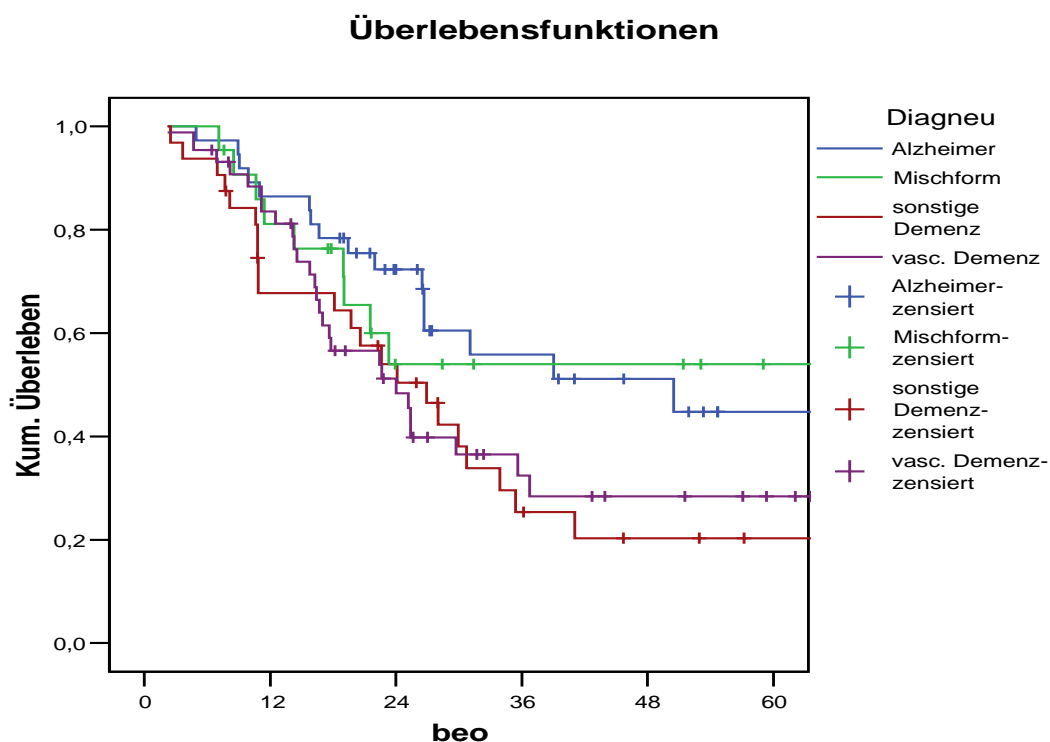


Abb. 21.1: Überlebensfunktionen für alle Diagnosegruppen

In dieser Darstellung zeigt sich ein häufigeres Überleben für Patienten mit einer Alzheimer oder Mischformdemenz als für Patienten mit einer vasculären Form.

Am schlechtesten schneiden die Patienten unter Sonstige Demenzen aus den oben genannten Gründen ab. In diesem Zusammenhang muss das Alter in den einzelnen Gruppen betrachtet werden.

Durchschnittlich am jüngsten sind in der vorgelegten Studie die Patienten mit einer vasculären Demenz, wobei die Zahlen in allen Gruppen nur gering differieren. Trotzdem haben sie ein geringeres Überleben, da sie häufiger zum Beispiel cardiovasculäre Ereignisse erleiden. Die Patienten mit einer Mischformdemenz oder vom Alzheimer Typ sind zwar etwas älter, jedoch ihr Verlauf bekanntermaßen eher linear progredient und sie sind vermutlich öfters organisch gesünder.

Überlebensfunktionen

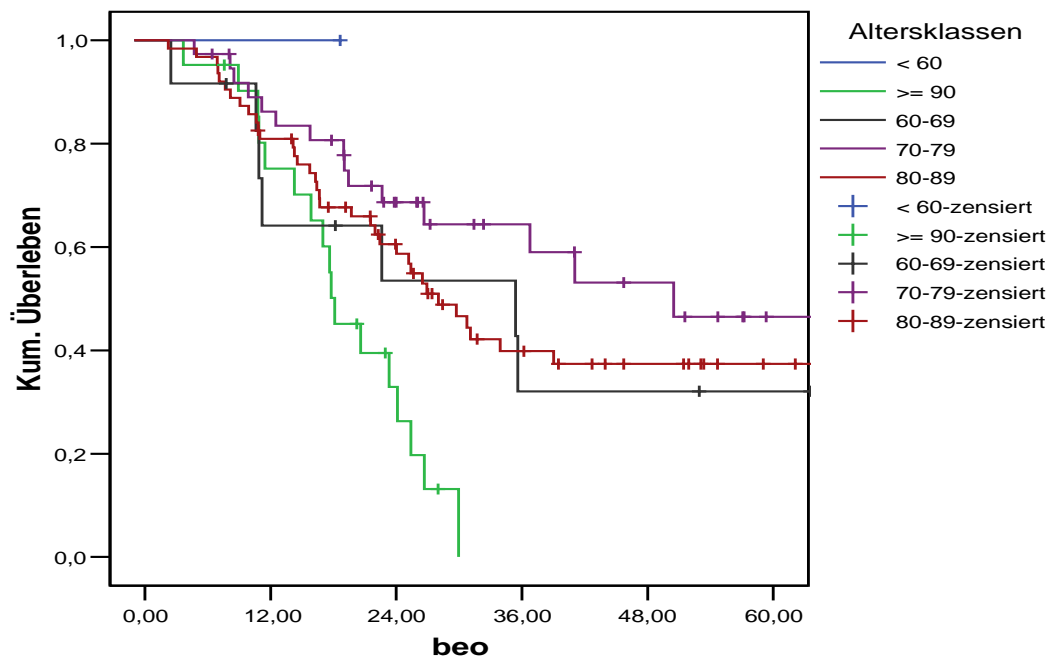


Abb. 21.2: Überlebensfunktionen nach Altersklassen

Hier wird das Gesamtüberleben nach Altersgruppen und Beobachtungszeit in Monaten (beo) dargestellt.

Die Abhängigkeit des Überlebens nach Altersklassen zeigt das erwartete Ergebnis. Die Differenzierung ist aber nicht so stark, da es sich insgesamt um Patienten im höheren Alter handelt. Wieder fällt der eine Patient jünger als 60 Jahre heraus.

Die Patienten älter als 90 Jahre haben ein Überleben von etwas über 2 Jahren.

Dass ältere Patienten eine höhere Wahrscheinlichkeit haben zu sterben, wird auch hier im Wesentlichen bestätigt.

Überlebensfunktionen

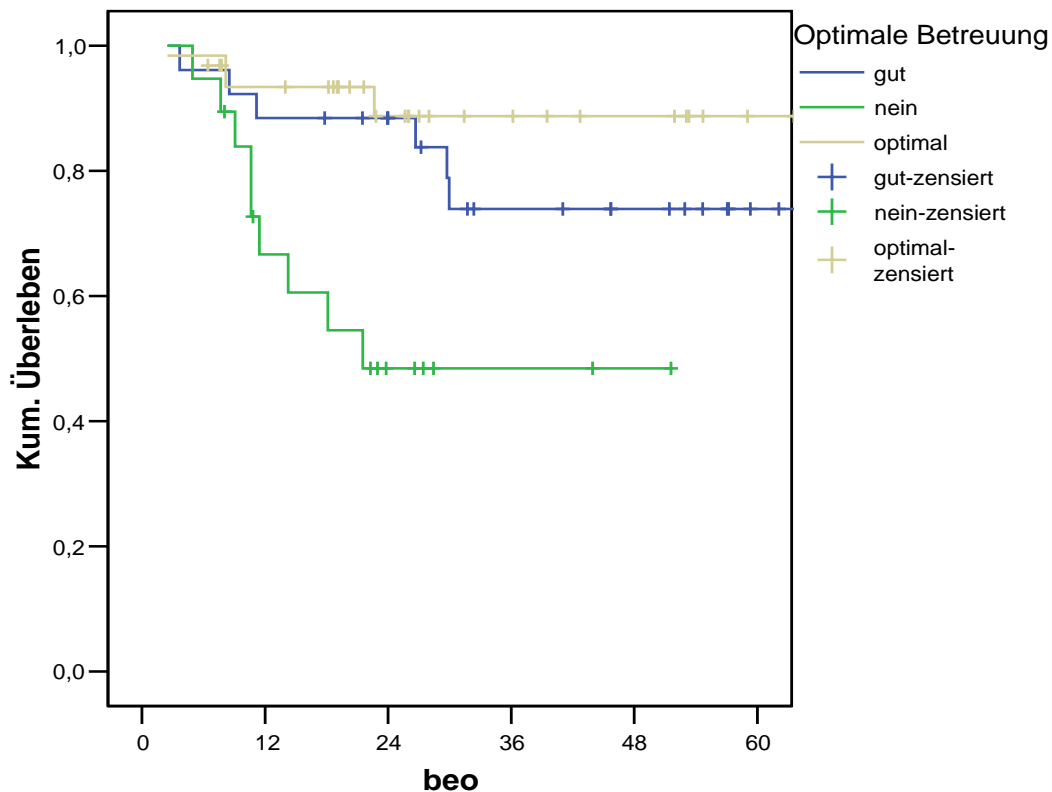


Abb. 21.3: Überlebensgruppen nach Betreuungsgraden

Wird das Gesamtüberleben nach dem Kriterium „optimale Betreuung“ analysiert, so ist zu sehen, dass eine optimale und eine gute Betreuung nach dem stationären Aufenthalt durch die Familie und den Hausarzt ein deutlich verbessertes Überleben ergibt. Siehe dazu auch Abb.36 und den Absatz darunter.

3. 2. 2. Bedeutung der Änderung des MMSE und der SCAG

Zur Beurteilung des Verlaufs haben wir die SCAG und den MMSE im Quer- und Längsschnitt berechnet und verglichen. Sowohl beim SCAG als auch beim MMSE gibt es Verschlechterungen, die aber nicht signifikant sind. Auch beim Vergleich der Diagnosegruppen gibt es keine großen Unterschiede, wie auch die folgenden Abbildungen zeigen.

Für das MMSE-Ergebnis im Quer- und Längsschnitt finden sich ähnliche Ergebnisse. Auch hier schneiden die klinisch schlechteren Patienten mit einer Demenz vom Mischtyp schlechter ab, auch hier findet sich eine größere Streubreite bei den Sonstigen Demenzen im Verlauf.

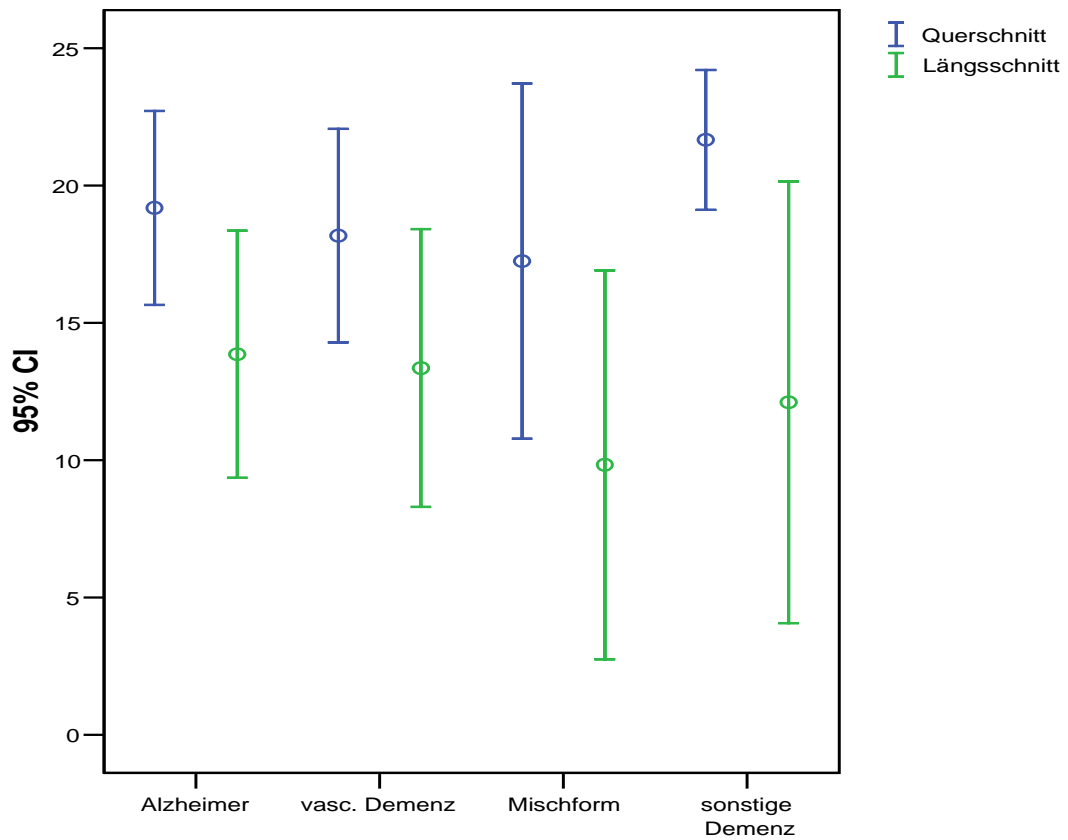


Abb. 22: Vergleich von MMSE nach Diagnosegruppen im Verlauf

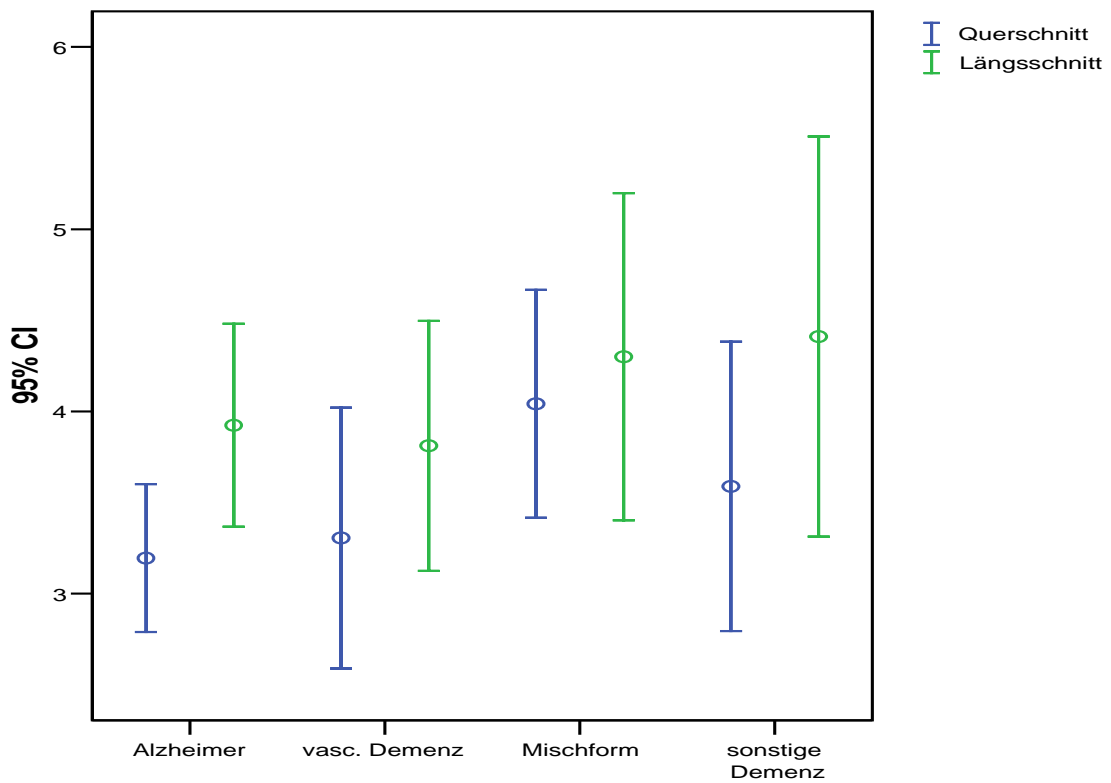


Abb. 23: Vergleich von SCAG nach Diagnosegruppen im Verlauf

Bis auf eine größere Streubreite bei der Gruppe der Sonstigen Demenzen im Verlauf liegen die SCAG-Ergebnisse mit insgesamt Tendenz zur Verschlechterung innerhalb der Gruppen recht nah beieinander und sind im Vergleich miteinander in der Gruppe der Mischformdemenz am schlechtesten.

Für die weitere Auswertung wurden die Veränderung berechnet und gruppiert.

Dabei ergeben sich folgende Verteilungen:

Punktzahl

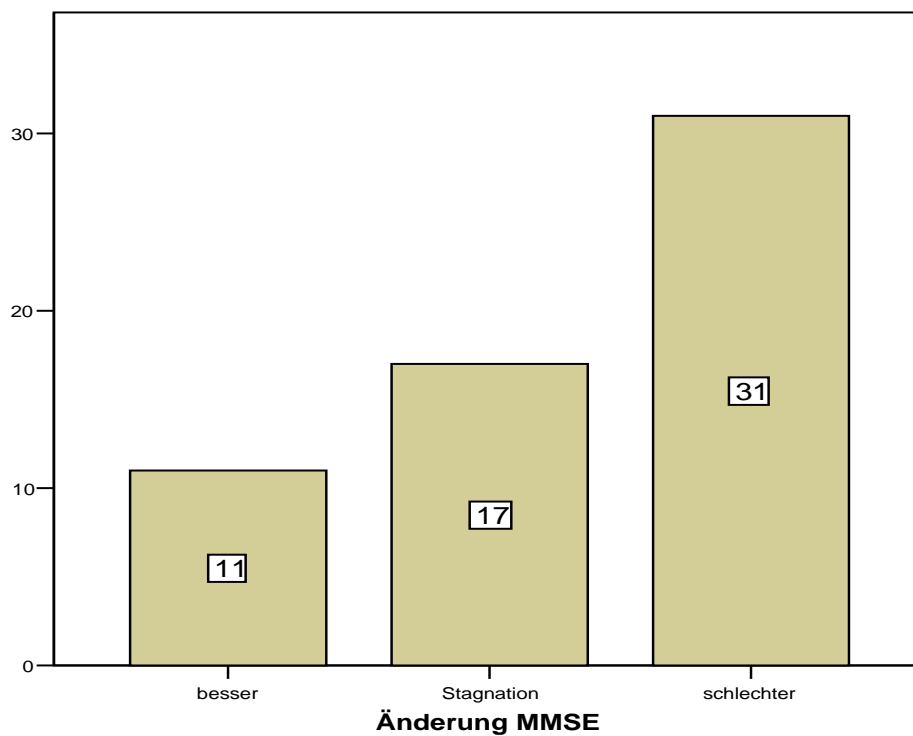


Abb. 24: Änderungen im MMSE

Dabei ergibt sich eine Verbesserung, wenn der MMSE im Verlauf besser ist als im Querschnitt, was bei 11 Patienten der Fall ist. Eine Stagnation, wenn der MMSE im Verlauf nur bis zu 3 Punkten schlechter ist. Bei den 31 schlechteren Patienten verringert sich der MMSE im Verlauf um mehr als 3 Punkte.

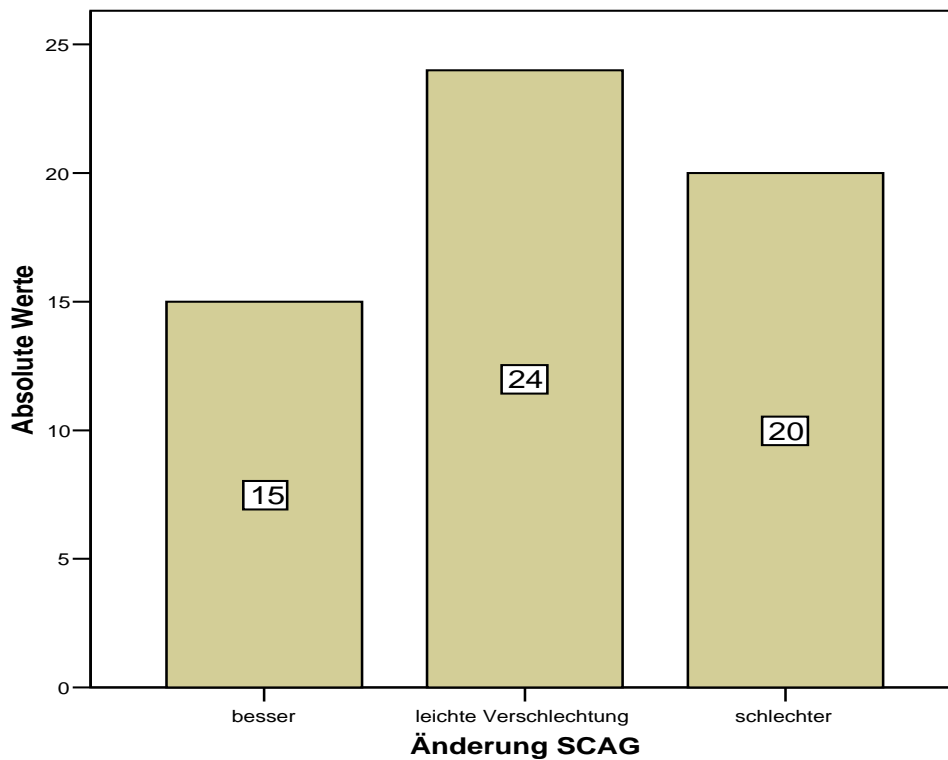


Abb. 25: Änderungen in der SCAG

Eine Verbesserung bei der SCAG bedeutet eine Verringerung der Punktzahl, was bei 15 Patienten der Fall ist. Bei der Stagnation erfolgt eine Erhöhung der Punktzahl um bis zu einem Punkt.

Bei 20 Patienten tritt eine Verschlechterung um mehr als 1,0 Punkte der SCAG ein.

Diese Bewertungen werden im Folgenden zu verschiedenen Variablen in Beziehung gesetzt.

Die Ergebnisse des MMSE und der SCAG korrelieren auch stark miteinander, das heißt Verschlechterungen im MMSE zeigen parallel Verschlechterungen im SCAG, denn oftmals verschlechtert sich bei verminderter Kognition auch die Klinik der Patienten.

3. 2. 3. Längsschnittergebnisse in Abhängigkeit vom Nachuntersuchungszeitpunkt, Diagnosegruppen, Therapie und der Betreuungssituation

Zur Klärung der Frage wovon die Änderungen im MMSE und SCAG abhängen, wurde das Alter, das Geschlecht und die gestellte Diagnose betrachtet. Bei keinem der Parameter konnten statistisch signifikante Ergebnisse gefunden werden.

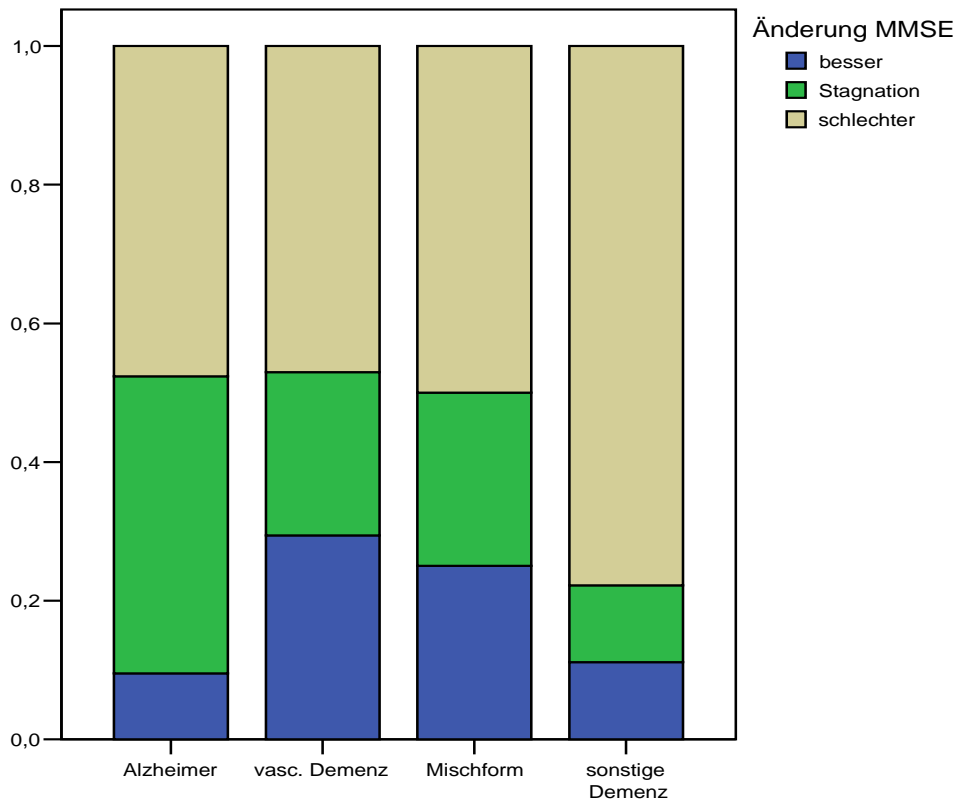


Abb. 26: Änderungen des MMSE in den Diagnosegruppen

Es zeigt sich, wie nicht anders zu erwarten, dass sich circa die Hälfte der Patienten bezüglich der Kognition verschlechtert, was auch dem progredienten Krankheitsbild entspricht. Es zeigt sich aber auch, dass ein gutes Drittel relativ stabil bleibt und je nach Gruppe bis zu einem Drittel verbessert werden konnte. Wieder fallen die Sonstigen Demenzen aus dem Bild heraus. Der große Anteil der Verbesserungen in der Gruppe der vasculären Form darf nicht zu falschen Urteilen verleiten, hier tritt eine erhebliche größere Schwankungsbreite je nach Tagesverfassung und Durchblutungssituation der Patienten auf. Dies wird in der Einzelbetrachtung augenscheinlich, denn in dieser Subgruppe verbessern sich auch Patienten in der Testung ohne Medikation und bei mäßiger Betreuung, denn hier spielen auch andere Parameter, wie die Blutdruck- und Blutzuckereinstellung zur Vermeidung weiterer vasculärer Ereignisse eine gewichtige Rolle.

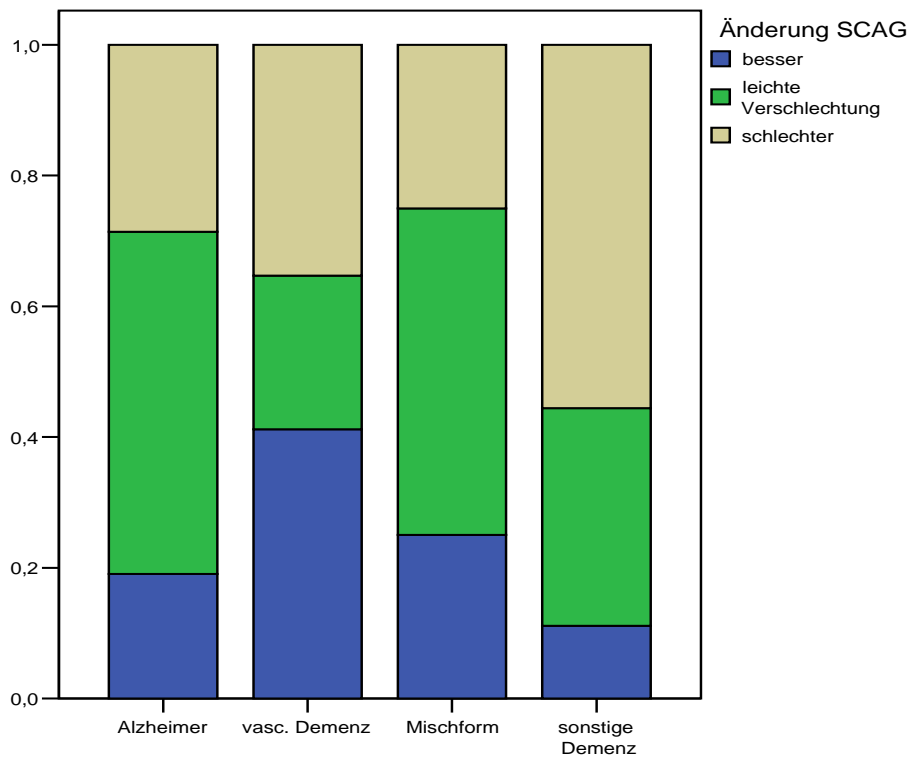


Abb.27: Änderungen des SCAG in den Diagnosegruppen

Die Patienten mit einer Sonstigen Demenz verschlechtern sich im Verlauf am stärksten. Bei den Alzheimer und Mischform-Demenzen gibt es geringere Verschlechterungen. Die größte Schwankungsbreite zeigt sich wieder bei den vasculären Demenzen.

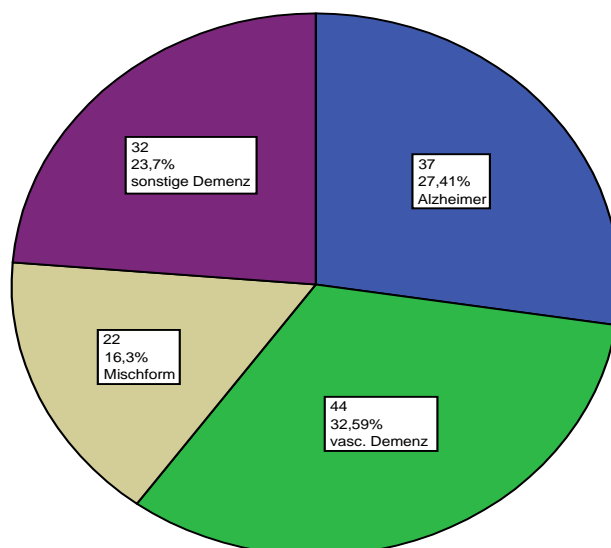


Abb. 28: Diagnosenverteilung der Längsschnittpatienten

Auch die Alters- und Geschlechtsverteilung entspricht dem Querschnitt.

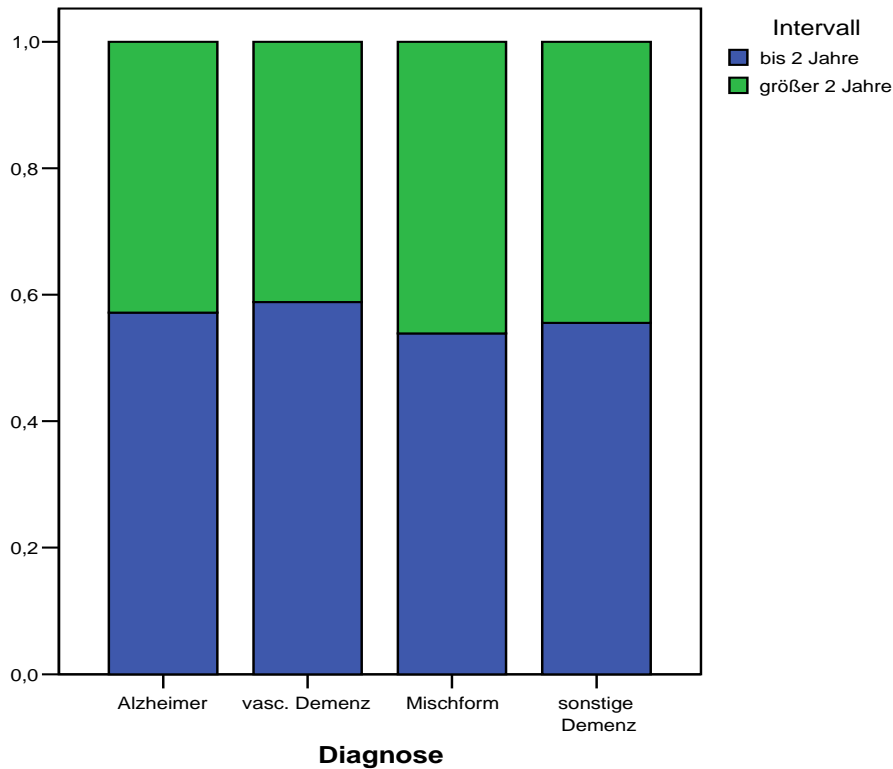


Abb. 29: Anteile der Diagnosen in den 2 Längsschnitten

Da der Zeitpunkt der Nachuntersuchung sich über einen längeren Zeitraum erstreckte, haben wir zwei Gruppen gebildet. Patienten, die in einem Intervall innerhalb von zwei Jahren nachuntersucht wurden und Patienten, die länger als zwei Jahre in der Kontrolle waren.

Die y-Achse bezieht sich wieder auf die Gesamtmenge der Patienten, die gleich 100% gesetzt wird, entspricht 1,0. Bezogen auf die Diagnosen ist der Anteil der Patienten etwa gleich groß.

Sieht man sich jetzt die Veränderung von SCAG und MMSE im Längsschnitt differenziert nach den Kontrollintervallen an, so ergeben sich für beide Variablen signifikante Unterschiede.

Nun folgen die Konfidenzintervalle. Die x-Achse zeigt jeweils den kurzen und langen Längsschnitt, kleiner und größer 2 Jahre. Die Fehlerbalken geben das Konfidenzintervall (CI) der dargestellten Variablen wider (hier Änderung des MMSE mit der internen Bezeichnung „dmmse“).

Der Punkt in der Mitte des Intervalls entspricht dem Mittelwert und die Enden stellen das 95%- Intervall dar. Während es bei dem kurzen Intervall nur Änderungen des MMSE zwischen 0 und über 5 Punkten gab, betragen diese im längeren Intervall im Mittel über 10 Punkte.

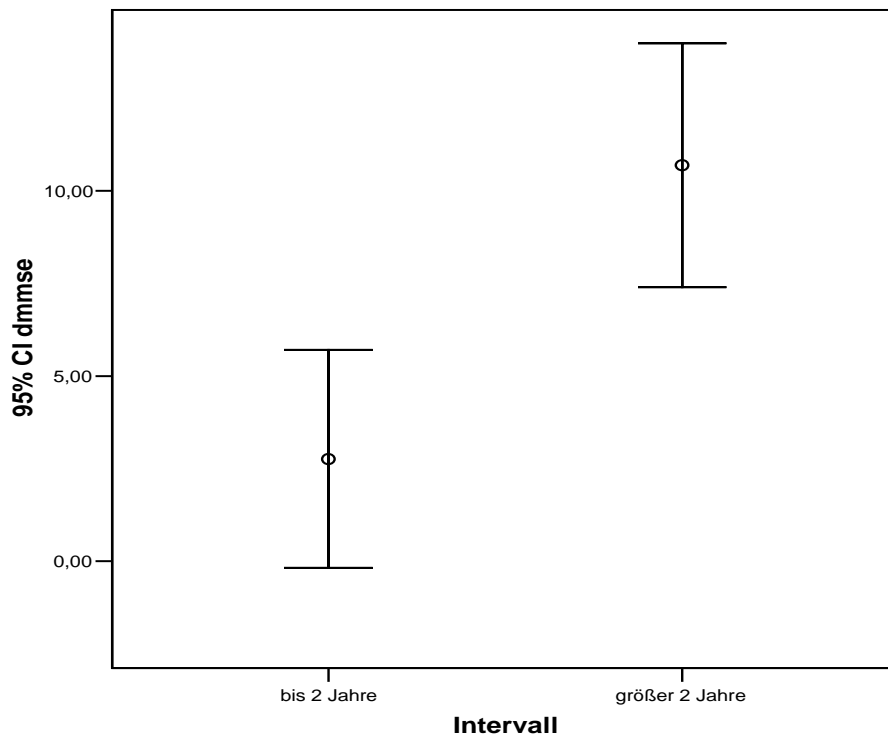


Abb. 30 : Konfidenzintervalle der Änderungen des MMSE in den Längsschnitten

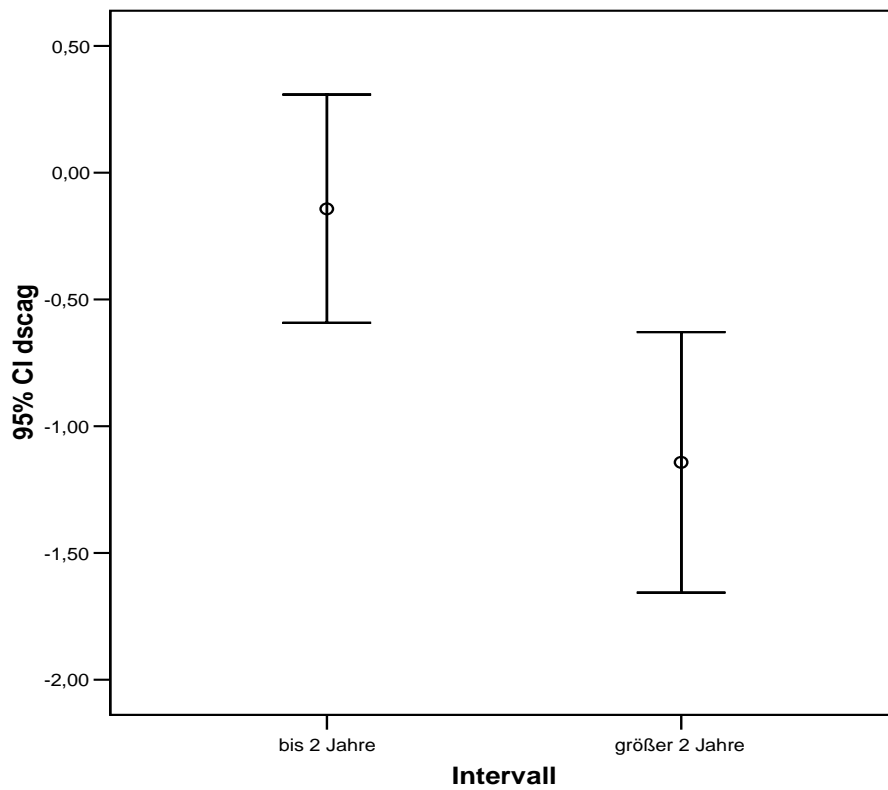


Abb. 31 : Konfidenzintervalle Änderungen des SCAG in den Längsschnitten

Bei den teilweise hochbetagten Patienten ist es sehr schwierig, das Niveau des MMSE und SCAG zu halten, so dass nach zwei Jahren bereits signifikante Verschlechterungen auftreten. Erfasst wurden alle Patienten, die nachuntersucht wurden mit der Unterteilung in ein kurzes Intervall kleiner zwei Jahre und ein längeres Intervall größer zwei Jahre. In dem längeren Intervall ist die längste Beobachtungsdauer mit 65 Monaten erfasst. Vor diesem Hintergrund muss die Verschlechterung der Durchschnittswerte auch gesehen werden.

Längsschnittergebnisse in Abhängigkeit von Therapie und Betreuung:

Entscheidend für den weiteren Verlauf sind die Einhaltung der empfohlenen Therapie und eine optimale Betreuung der Patienten, was in diesem Abschnitt belegt werden soll.

Es wurden alle Diagnosegruppen zusammen betrachtet. Steht bei der Therapieempfehlung eine 0, bedeutet dies, dass keine Demenzmedikation gegeben worden ist, bei einer 1 wurde überhaupt eine antidementive Therapie eingeleitet, jedoch nicht die nach wissenschaftlichen Standards optimale, eine 2 wurde nur vergeben, wenn für diese Diagnose die bestmögliche und oftmals eine Kombinationstherapie verabreicht worden ist.

Wie sieht es aber mit der tatsächlich durchgeführten Therapie aus?

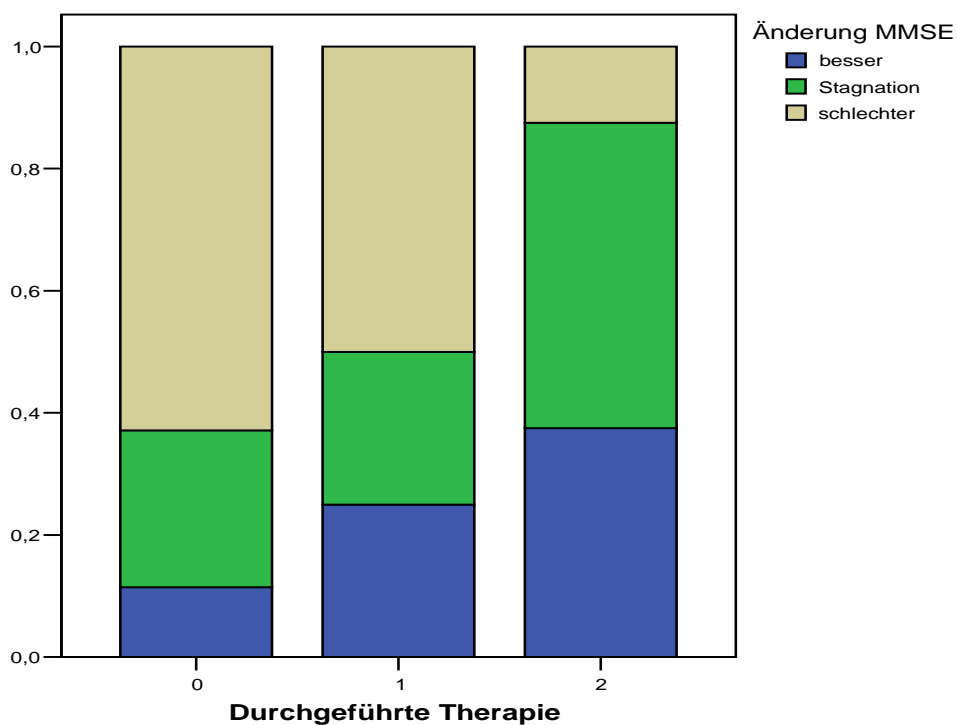


Abb. 32 : Die Änderungen des MMSE nach der tatsächlich erfolgten Therapie

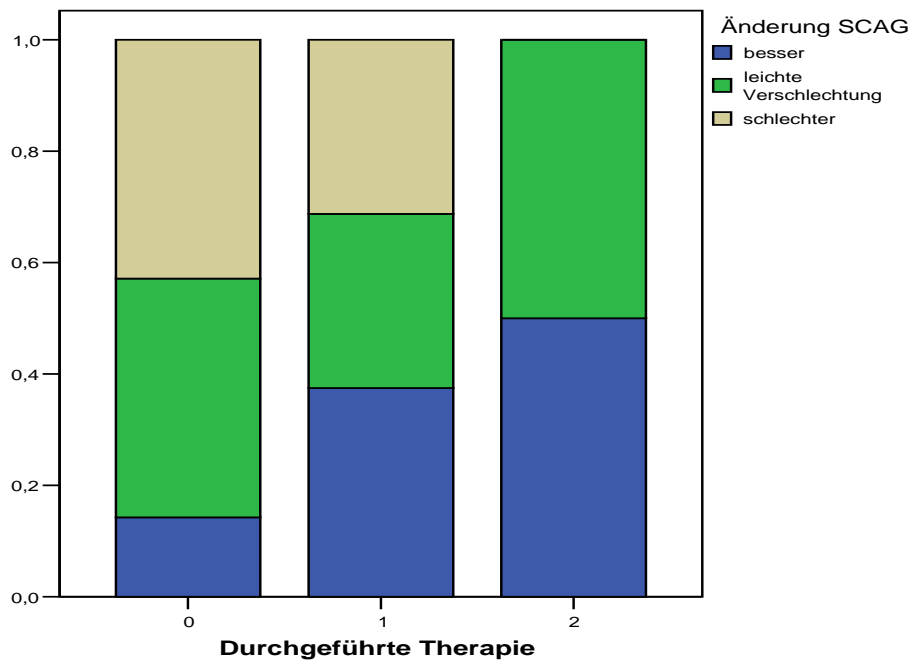


Abb. 33 : Änderungen des SCAG nach tatsächlich erfolgter Therapie

Die x-Achse zeigt die Eingruppierung mit 0 Punkten, wenn keine Therapie, 1 Punkt, wenn überhaupt eine Therapie und 2 Punkte, wenn eine adäquate Therapie durchgeführt wurde.

Die y-Achse zeigt wieder die Gesamtpatientenzahl gleichgesetzt mit 1,0, die Säulen dann die Ergebnisse der SCAG in der jeweiligen „Therapiegruppe“.

Sowohl bei dem MMSE, als auch bei der SCAG zeigt sich, dass die tatsächlich durchgeführte Therapie signifikante Unterschiede im Ergebnis bringt. Wird keine Therapie durchgeführt (0), so ist der Anteil der verschlechterten Patienten signifikant höher. Bei Therapie 2 verschlechtert sich der Zustand des Patienten bei der SCAG auch über die Zeit nicht und beim MMSE nur gering.

Zugrunde gelegt wurde für die Eingruppierung in „Verschlechterung“ beim MMSE ein Punkteverlust von mehr als 3 und bei der SCAG von mehr als 1,0.

Hier ergeben sich bei der von mir untersuchten Patientenzahl von 59 keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen einer optimalen und suboptimalen Therapie. Allerdings erhielten von 19 Patienten mit einer ausgeprägten Verschlechterung der Kognition 16 gar keine Therapie. Und von 17 Patienten, die sich verbessert haben, erhielten nur 8 keine Therapie und etwas mehr als die Hälfte erhielt eine sub- bis optimale Therapie. Ebenso verhält es sich bei der nur leichten Verschlechterung im Verlaufs-MMSE.

Hier ergaben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen der Therapieempfehlung und der Alltagskompetenz bzw. den Verhaltensauffälligkeiten.

Jedoch zeigt sich, dass bei 14 von 15 klinisch verbesserten Patienten eine medikamentöse Einstellung vorlag und relativ ähnlich ist dies auch wieder bei den Patienten mit einer nur leichten klinischen Verschlechterung. Aber auch die Hälfte, der sich erheblich Verschlechterten hatte eine optimale Therapieempfehlung.

Patientenanzahl

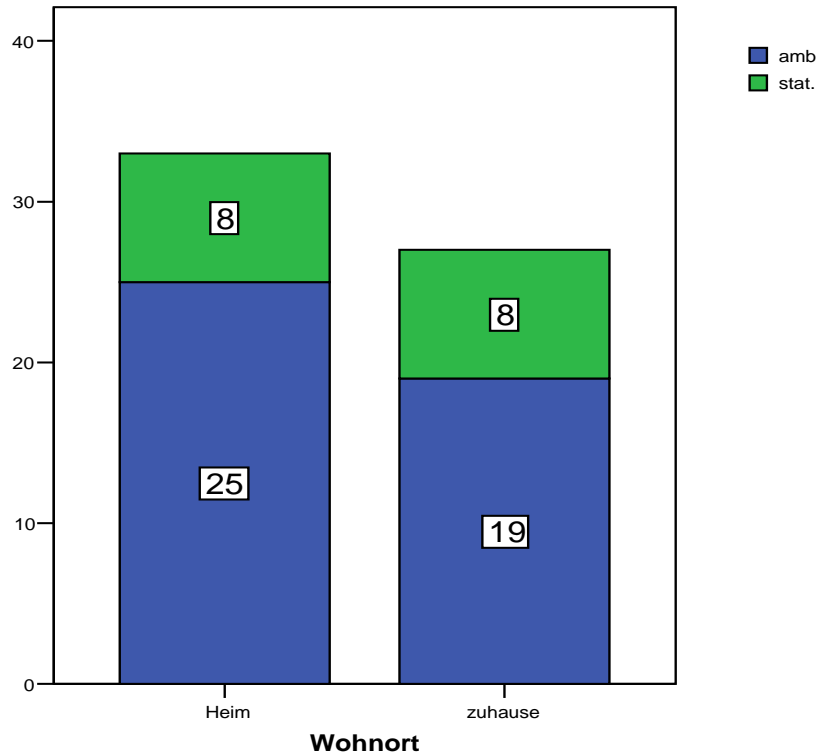


Abb. 34 : Übersicht über Wohnverhältnisse bei der Nachuntersuchung

Insgesamt waren gegenüber dem Querschnitt weitere 9 Patienten ins Heim übersiedelt. Nicht berücksichtigt sind hier die verstorbenen Patienten.

Die meisten Patienten wurden in einem Pflegeheim oder in der eigenen Wohnung besucht. Jeweils 8 Patienten wurden während eines erneuten stationären Aufenthaltes in der Klinik nachuntersucht.

Wohnort * Geschlecht Kreuztabelle

			Geschlecht		Gesamt
			m	w	
Wohnort	Heim	Anzahl	10	23	33
		% von Wohnort	30,3%	69,7%	100,0%
		% von Geschlecht	37,0%	69,7%	55,0%
	zuhause	Anzahl	17	10	27
		% von Wohnort	63,0%	37,0%	100,0%
		% von Geschlecht	63,0%	30,3%	45,0%
Gesamt	Anzahl	27	33	60	
	% von Wohnort	45,0%	55,0%	100,0%	
	% von Geschlecht	100,0%	100,0%	100,0%	

Tab. 12: Verhältnis von Wohnort und Geschlecht im Längsschnitt

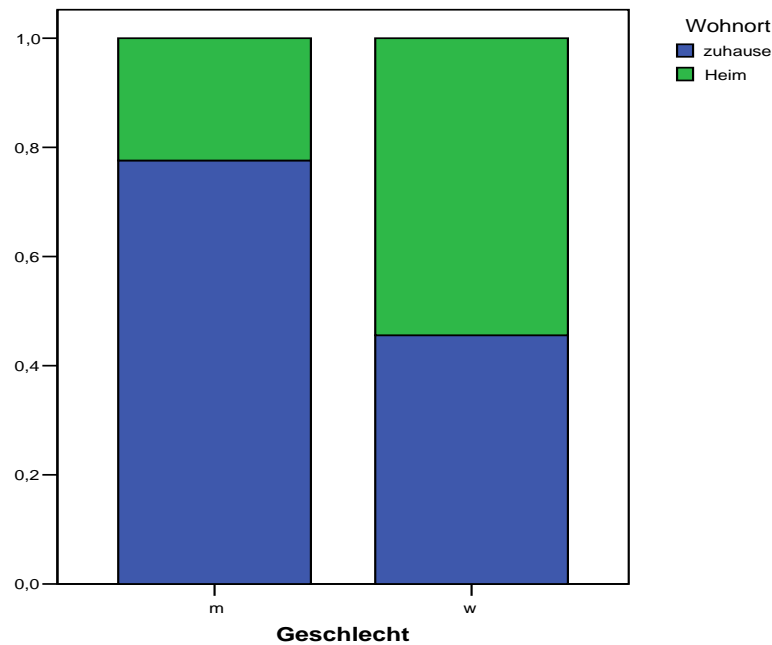


Abb. 35 : Graphik zu Wohnort und Geschlecht im Längsschnitt

Bei den Frauen ist der Anteil der Heimbewohner bei fast 70% (Männer nur etwa ein Drittel), was auch mit dem höheren Alter der Frauen zu tun hat und dem früheren Ableben von Männern.

Es leben wesentlich mehr Frauen im Heim und mehr Männer in der eigenen Wohnung. Hier kann gemutmaßt werden, dass anteilig mehr Männer von der eigenen Frau oder Familienangehörigen privat gepflegt werden und pflegebedürftige Frauen doch eher in ein Heim übersiedeln müssen.

Im Weiteren haben wir die Betreuung der Patienten beurteilt.

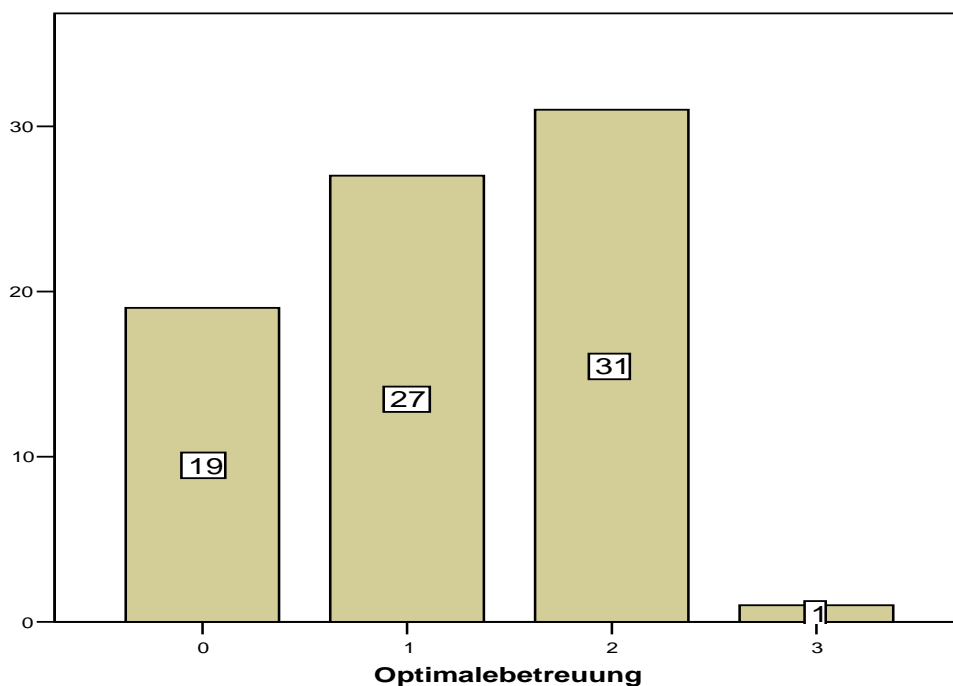


Abb. 36: Einstufung der Patienten in verschiedene Betreuungsgrade

Eine Null in der Betreuung erhielten Patienten, welche keine individuellen Förderungsangebote erhielten, ob zuhause oder in einem Heim, eine eins wurde vergeben, wenn überhaupt eine Betreuungsstruktur vorhanden war, wie Hauskrankenpflege, Pflegeheim oder selbst kranker Ehepartner, eine zwei wurde vergeben, wenn ein geistig reger Partner oder engagierte Kinder den Patienten betreuten oder dieser in einem empfehlenswerten Seniorenwohnheim mit Betreuungsangeboten untergebracht war. Eine drei wurde vergeben, sobald zu der sehr guten meist häuslichen Versorgung ambulant Physio- und/ oder Ergotherapie mit vor allem Kognitionstraining erfolgte.

Es fällt auf, dass nur ein einziger Patient optimal betreut wurde und dieser fällt damit aus der Statistik heraus. Dieser Patient wird in einer Kasuistik näher beschrieben werden.

Es zeigt sich hier, dass bei allen Patienten, bei denen sich Verbesserungen im MMSE im Verlauf ergaben, eine mittlere bis sehr gute Betreuung stattfand und zwar statistisch signifikant. Dies trifft im Wesentlichen auch auf die Patienten mit einer leichten Verschlechterung im MMSE zu. Dagegen sind 15 von 19 Patienten mit einer erheblichen Verschlechterung im MMSE kaum oder nur mäßig gut betreut. Auch dies ist signifikant (siehe unten).

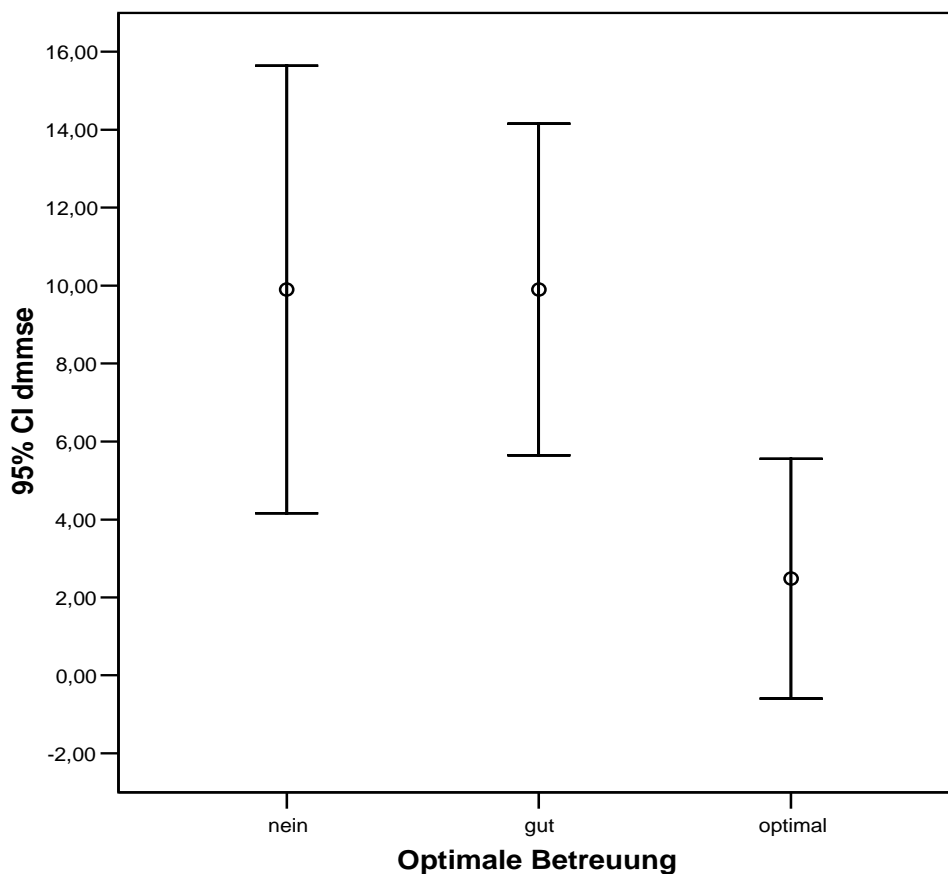


Abb. 37 : Konfidenzintervalle zwischen MMSE-Wert zu Betreuungsgrad

Berechnet wurden die Konfidenzintervalle, indem vom MMSE-Wert im Querschnitt der erreichte Wert im Längsschnitt abgezogen wurde. Ein niedrigerer Wert ergibt eine Verschlechterung. Das heißt je kleiner die Ergebnisse, desto besser war der Wert in der Verlaufskontrolle. Hier fällt ein deutlicher Unterschied bei den optimal Betreuten auf mit einer zum Teil erheblichen Verbesserung im MMSE. Es folgen dieselben Auswertungsmaßstäbe für die Pflegeskala SCAG.

Auch hier ergaben sich in Bezug auf Alter, Geschlecht und Diagnosegruppen keine statistisch signifikanten Werte. Auf die Darstellung dieser Tabellen wird verzichtet.

Die Änderungen der SCAG-Skala in Anbetracht der Betreuungssituation:

Wieder wurde in Abhängigkeit von der Qualität der Betreuung geschaut, ob dies eine Auswirkung auf die Klinik des Patienten hat. In diesem Falle zeigt sich, dass die gebesserten Patienten meist auch eine qualitativ hochwertigere Betreuung erhalten hatten und dies trifft wiederum auch für die Fälle status idem bis leichte Verschlechterung zu. Von den 20 stark beeinträchtigten Patienten hatten nur ein Viertel eine sehr gute Therapie erhalten, aber bei 15 fand nur eine unzureichende Fürsorge statt. Die hier aufgeführten Beispiele sprechen doch für eine Erhaltung bestimmter Alltagskompetenzen und Umgangsformen bei entsprechender Förderung.

Auch hier findet sich der einzige Patient mit optimaler also auch durch einen Therapeuten erfolgten Förderung, welcher sich erwartungsgemäß bei den klinisch gebesserten Patienten wieder findet.

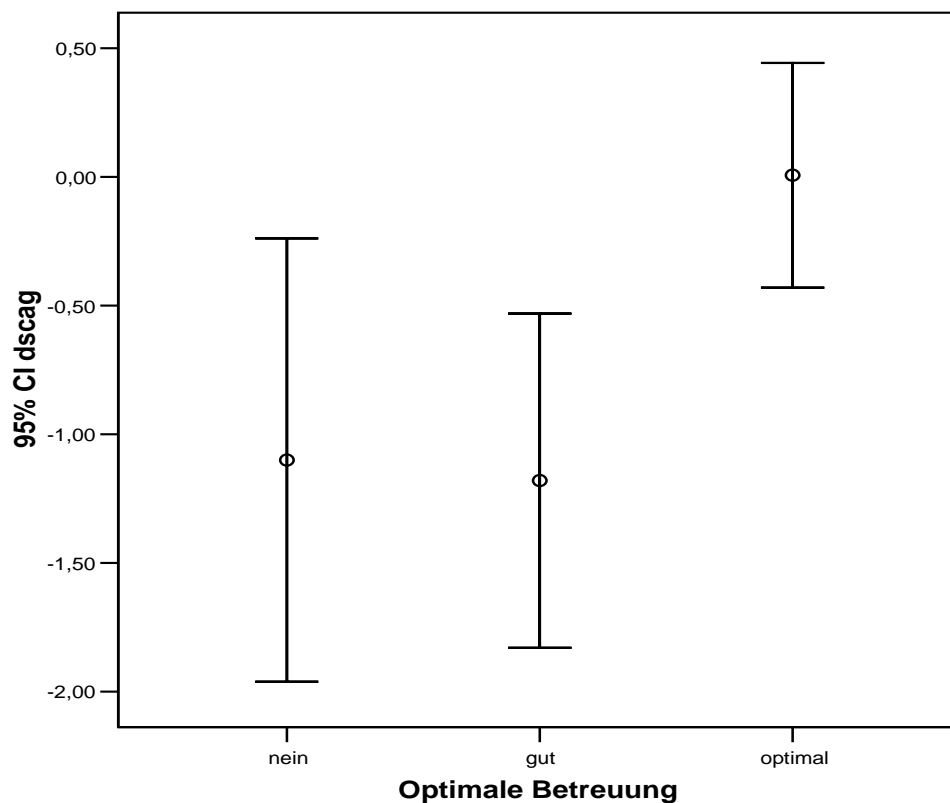


Abb. 38 : Konfidenzintervalle zwischen SCAG zu Betreuungsgrad

Anhand der Konfidenzintervalle zeigt sich der Unterschied der Verbesserung in der SCAG bei optimaler Betreuung.

Dies errechnet sich aus dem Wert im Querschnitt, welcher vom Wert im Längsschnitt subtrahiert wird.

In der SCAG-Skala entspricht eine größere Zahl einem schlechteren Wert. Je größer das Ergebnis, desto eindrucksvoller ist die klinische Verbesserung.

Im Folgenden ist die Änderung des MMSE und des SCAG in Abhängigkeit von der optimalen Betreuung und dem Zeitintervall der Nachuntersuchung dargestellt.

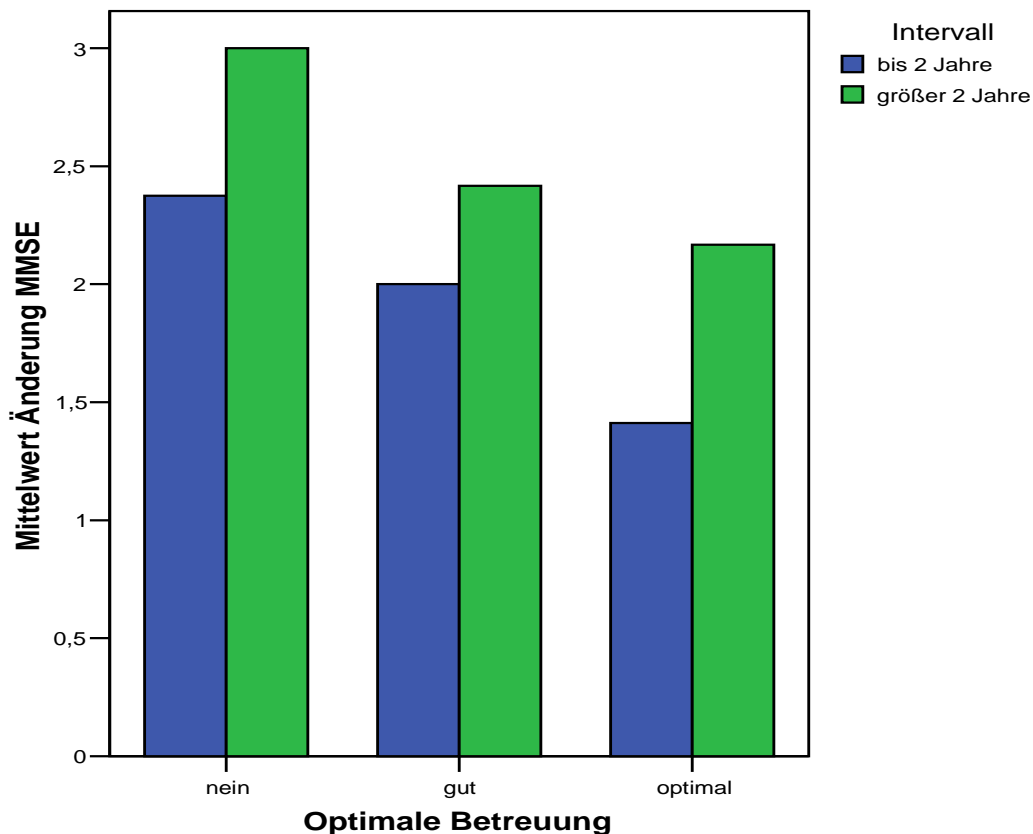


Abb. 39 : Änderung des MMSE in Abhängigkeit von der optimalen Betreuung und dem Zeitintervall der Nachuntersuchung

Die y-Achse zeigt den Mittelwert der MMSE-Änderung von Null, desto größer der Ausschlag, desto negativer die Änderung unterteilt in den kurzen und längeren Zeitraum.

Die Änderung (Abnahme = Verschlechterung bzw. in dieser Graphik Zunahme der Abweichung vom Mittelwert) ist bei optimaler Therapie geringer. Außerdem sieht man die deutlichen Unterschiede in Abhängigkeit vom Untersuchungsintervall.

Die Änderung vom Mittelwert des MMSE ist bei optimaler Betreuung am geringsten.

Letztlich verschlechtern sich alle unterschiedlich betreuten Patienten nach mehr als zwei Jahren auf jeden Fall nur in unterschiedlichem Ausmaß.

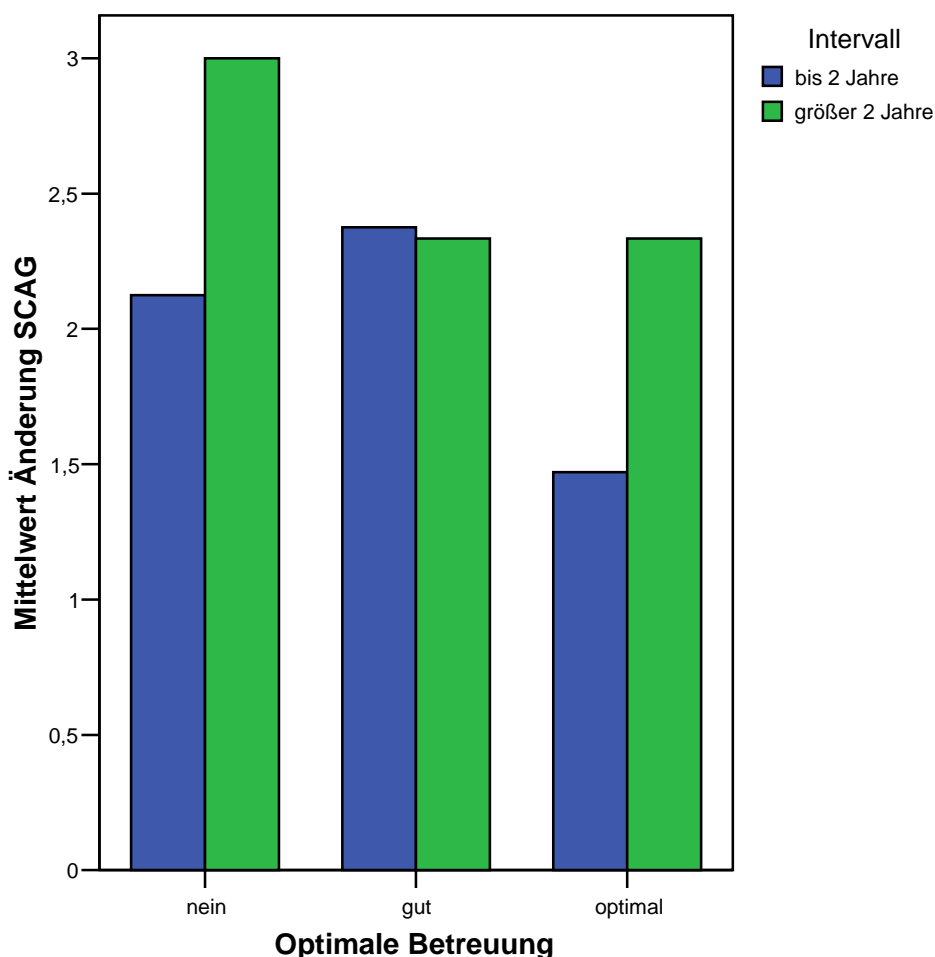


Abb. 40 : Änderung des SCAG in Abhängigkeit von der optimalen Betreuung und dem Zeitintervall der Nachuntersuchung

Die y-Achse zeigt wieder die Mittelwert Änderung in der Pflegeskala. Je größer der Ausschlag, desto schlechter das Ergebnis.

Bezogen auf die Änderung des SCAG fallen die Ergebnisse nicht so deutlich aus.

(Hier ist Zunahme= Verschlechterung). Aber bei der optimalen Therapie gibt es wieder den signifikanten Unterschied zwischen den Intervallgruppen.

Das beste Ergebnis wurde bei optimal betreuten Patienten kleiner 2 Jahre Intervall gemessen.

Insgesamt ist bei dem betagten Klientel eine Verschlechterung im SCAG logisch, vor allem in einem Intervall von größer 2 Jahren, wobei doch das schlechte Ergebnis bei denen über eine größere Zeitspanne wenig Betreuten auffällt.

3.3. Beispielhafte Kasuistik

Kasuistik 1:

Stationär wurde bei dem männlichen 72jährigen Patienten anhand psychometrischer Tests und einer PET- Untersuchung Morbus Alzheimer im Stadium I diagnostiziert.

Differentialdiagnostisch wurde bei einem milden Arteriellen Hypertonus auch eine Demenz vom Mischtyp in Betracht gezogen.

Im Mini Mental Status Examination erreichte der Patient 21/30 Punkte. Auffällig waren neben Störungen des Kurzzeitgedächtnisses vor allem die zeitliche und räumliche Desorientierung. Nach 13,5 Monaten besuchte ich den Patienten, der mit seiner Ehefrau bei der Familie der Tochter im neugebauten Eigenheim lebte.

Vom Hausarzt wurde Rivastigmin nach Schema aufdosiert und der Patient wurde in viele Haushaltsaufgaben miteinbezogen, verrichtete Handwerksangaben selbständig (jedoch Arbeiten an der Elektroinstallation darf der ehemalige Elektriker aus Sicherheitsgründen nicht mehr ausführen). Um sich alles zu merken, schreibt sich der Patient Zettel, welche er bei seiner Ehefrau abrechnet. Kalender- und Uhrenablesen trainiert die Ehefrau mehrfach täglich mit ihm. Das Ehepaar war gemeinsam im Urlaub und der Patient findet sich bei seinen geliebten Waldspaziergängen gut zurecht. In der Gedächtnistestung bei der Kontrolluntersuchung sowohl im häuslichen Umfeld als auch stationär zwei Monate zuvor beweist sich der Patient als clever und versucht Gedächtnislücken mit „Schummeln“ zu kompensieren. Immerhin erreicht er noch 20 bzw. 23 Punkte im MMSE. Die Orientierung war gebessert, das Rechenvermögen gering verschlechtert und das Kurzzeitgedächtnis status idem. Aufgrund der hier optimalen familiären Betreuung gelang es, die Aufmerksamkeit, Konzentration und Orientierungsfähigkeit des Patienten zu verbessern und den Gedächtnisverlust aufzuhalten. Der Patient hat nach Befragen der Ehefrau keine Wesensveränderung, fühlt sich in seiner Umgebung wohl und gebraucht. Er erkennt alle Angehörigen, kann deren Namen reproduzieren und unterhält sich mit allen. Noch vor einem Jahr erkannte er einige nicht und wendete sich selbst von guten Bekannten ab, mit denen er jahrelang zusammengearbeitet hatte.

Die Dosis von Rivastigmin war in guter Zusammenarbeit mit dem Hausarzt bis auf zweimal 4,5 mg gesteigert und im Verlauf zusätzlich mit Memantine begonnen worden.

Weitere 23 Monate später kam der Patient wegen synkopaler Anfälle und Myoklonien stationär. Rivastigmin wurde- da differentialdiagnostisch eine unerwünschte Arzneimittelwirkung infrage kam- abgesetzt und auf eine Umstellung auf Galantamin verzichtet. Im MMSE schaffte der Patient noch 13 Punkte, in der SCAG wurde er mit 3,7 eingestuft. Einer psychologischen Hirnleistungstestung war er nicht mehr zugänglich, die Demenz war jetzt weit fortgeschritten. Nach Absetzen der Präparate kam es nicht mehr zu diesen Anfällen. Wegen erheblicher Unruhezustände mit rastlosem Umherlaufen und teilweiser vor allem abendlicher Aggressivität musste ein mildes Neuroleptikum gegeben werden.

Wegen einer tiefen Venenthrombose wurde der Patient weitere 6 Monate später stationär aufgenommen. Es zeigte sich eine zunehmende Immobilität, Nahrung wurde nicht mehr selbständig aufgenommen. Bis auf das Wort „ja“ war das Sprachvermögen vollkommen verloren worden. Die Ehefrau übernahm nun weiterhin sehr engagiert die vollständige Pflege ihres Mannes. Im MMSE wurden nur 2 Punkte erreicht, in der SCAG 4,4.

Nur einen Monat später musste der Patient wegen eines zweimaligen Grand-Mal-Anfalles in die neurologische Abteilung unseres Krankenhauses aufgenommen werden. Er wurde auf Carbamazepin eingestellt, danach kam es zu keinen weiteren Krampfanfällen mehr. Auch bei diesem Patienten fand sich neben erhöhtem Tau-Protein im Liquor das Protein 14-3-3, welches aber bei mehr als vierjährigem Verlauf untypisch für das Vorliegen einer CJK wäre.

Noch weitere Male bis dato sahen wir den Patienten wegen verschiedener internistischer Erkrankungen, unter anderem Infekten, stationär. Er ist vollständig immobil, spricht nicht, lächelt freundlich und musste wegen der Rund-um-Pflegebedürftigkeit und nach dem tragischen Tod seiner Frau in ein Pflegeheim eingewiesen werden.

Kasuistik 2:

Von einem Hausarzt wurde uns ein 62jähriger Mann eingewiesen zur Abklärung einer seit circa zwei Monaten auffälligen Gedächtnisstörung. Der Mann war als Busfahrer in einer Kleinstadt tätig und hier ging es unter anderem um die Entscheidung bezüglich des Entzuges der Erlaubnis der Personenbeförderung. Von der Ehefrau wurden Gedächtnisverlust, Fehlhandlungen, Schwindel, Schwäche der linken Hand, verstärktes Schwitzen beschrieben. Besonders auffallen würden ihr auch die Sprachstörungen, Einsilbigkeit und Floskeln Ihres Mannes. Die psychometrischen Tests überforderten den Patienten so sehr, dass sie als nicht durchführbar gewertet wurden. In der SCAG wurde die Zahl 3,5 vergeben. In der nativen Computertomographie des Schädels fielen keine Besonderheiten auf. Ebenso schloss das craniale Kernspin Raumforderungen oder Durchblutungsstörungen des Gehirns aus.

Mehr Aufschluss brachte das Elektroencephalogramm, welches eine Woche später wiederholt wurde. Hier fielen neben einer allgemeinen Verlangsamung bilaterale periodische Komplexe als Ausdruck einer schweren diffusen Hirnfunktionsstörung auf. Unter Einbeziehung der Klinik wurde nun von einem rasch progredienten Demenzprozess und damit am ehesten von einer Creutzfeldt-Jakob-Erkrankung ausgegangen. Allein in dieser kurzen Zeit hatte sich eine gravierende Befundverschlechterung im EEG ergeben. Die Lues- und HIV-Testung erwiesen sich als negativ. Die Liquoruntersuchung zeigte deutlich erhöhtes NSE (neuronenspezifische Enolase), Tau-Protein von > 1200 (66-276), kein Protein, keine Lactat, keine Zellen. Protein 14-3-3 wurde ebenfalls nachgewiesen. Damit wurde nach Auswertung von Blutproben in Zusammenarbeit mit der Göttinger Prion-Forschungsgruppe der Georg-August-Universität die Diagnose Creutzfeldt-Jakob-Erkrankung gestellt. Innerhalb kürzester Zeit konnte der Patient nicht mehr sprechen (Aphasie), entwickelte Myoklonien im Bereich der oberen Extremitäten und eine ausgeprägte Standunsicherheit mit Fallneigung nach hinten.

Es kam im Verlauf von circa fünf Wochen im Rahmen der Immobilität, flachen Atmung zu einer nosokomialen Bronchopneumonie, welche trotz Zweifach-Antibiotikatherapie letal endete.

Erwähnenswert bleibt noch die Tatsache, dass der Patient in seiner Freizeit gejagt und das Wild auch mit Innereien selbst verzehrt hatte. Es könnte sich also demzufolge um die bovine Form handeln.

Kasuistik 3:

Der männliche Patient wurde wegen eines akuten Schlaganfalles stationär aufgenommen. Mehrere transitorische ischämische Attacken hatte der Patient bereits durchlitten, an Nebendiagnosen waren ein Arterieller Hypertonus, eine Koronare Herzkrankheit sowie ein lange bestehender insulinpflichtiger Diabetes mellitus, ein Harnblasen-Karzinom und Morbus Parkinson bekannt. Der Patient fiel durch häufigere Verwirrheitszustände und Schwindelsymptomatik auf. Es bestand eine inkomplette Hemiparese links und eine Dysarthrie. Die Demenzdiagnostik erbrachte hochgradige Stenosen in den hirnversorgenden arteriellen Gefäßen. Die craniale Computertomographie zeigte eine vasogene Encephalopathie, flauere Hypodensitäten im Marklager und eine allgemeine Atrophie. Im MMSE erreichte er 21 Punkte, in der SCAG wurde er auf eine 4,0 eingestuft. Die Hachinski-Skala ergab 15 Punkte. Aufgrund der Risikokonstellation und nach Zusammenschau aller Befunde wurde der Patient unter Sonstige Demenzen eingeordnet mit vasculärer Komponente, Morbus Parkinson und Vitamin-B12-Mangel. Der Patient wurde auf Memantin und ein hochdosiertes Gingko-Präparat eingestellt. Desweiteren wurde eine Neueinstellung des Diabetes vorgenommen. Mittels Physio- und Ergotherapie konnte zum Entlassungszeitpunkt das mehrstündige Sitzen im Rollstuhl über den aktiven Stand erreicht werden. Es war aber ausführliche Hilfestellung im ADL-Bereich vonnöten.

In der Nachuntersuchung 21 Monate später erreichte der Patient 28 Punkte und verbesserte sich in der SCAG auf 1,5 Punkte. Der Patient lebte mit seiner Ehefrau in einer behindertengerechten Wohnung, welche sich aufopferungsvoll um ihn kümmerte und es kam regelmäßig eine Physiotherapeutin in die Häuslichkeit, um den Patienten zu trainieren. Die Betreuung wurde von der Untersucherin als optimal und individuell eingeschätzt. Die empfohlene Medikation war abgesetzt worden. Es bestand eine suffiziente Blutdruck- und Diabetes-Einstellung. Nach Angaben der Ehefrau steht der Patient mit Hilfe auf, nimmt im Rollstuhl an Spaziergängen teil, ist kooperativ, orientiert, erzählt viel und sei sehr bemüht. Zwischenzeitlich war wegen des Parkinson eine Einstellung auf Levodopa erfolgt, zum Abend wurde ein mildes Neuroleptikum gegeben.

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass bei so einem komplexen Krankheitsmuster eine ebenso komplexe Therapieschiene gefahren werden muss. Hier spielen Antidementiva, welche der Patient einige Monate erhalten hatte eine wahrscheinlich untergeordnete Rolle im Vergleich zur straffen Führung des Diabetes, und Blutdruckes zur Vermeidung weiterer vasculärer Ereignisse.

Am entscheidendsten für den Erhalt des Allgemeinzustandes und die Verbesserung der Mobilität muss jedoch die Physiotherapie und die Aktivierung durch die Ehefrau angesehen werden. Sie bezog ihren kranken Ehemann in alles mit ein, gab ihm Aufgaben. Der Patient konnte sogar den kompletten Visusverlust eines Auges recht gut kompensieren. Insgesamt ein zufriedenstellender Verlauf.

4. Diskussion der Ergebnisse

4.1. Zuordnung in Diagnosegruppen

Mit dieser Studie sollte das durchgeführte Procedere der Demenzdiagnostik überprüft werden und anhand der gestellten Diagnose und der Eingruppierung in das Stadium leichte-mäßige-schwere Demenz eine Medikation verordnet werden. Bei sehr fortgeschrittenen Demenzen wurde eher keine medikamentöse Einstellung vorgenommen, da echte Interventionen kaum zu erwarten sind.

Es wurden insgesamt 200 Fälle mit 43 zufällig gewählten Kontrollpersonen und Patienten untersucht. Die Patienten kamen entweder direkt zur Demenzdiagnostik zur stationären Aufnahme oder im Rahmen eines stationären Aufenthaltes fielen Fehlverhalten und Kognitionsstörungen auf und die Personen wurden in die Erhebung eingeschlossen.

Nach einem Zeitintervall von mindestens sechs Monaten sollte der Verlauf der Demenzerkrankung anhand psychometrischer Untersuchungen und des klinischen Verlaufs verfolgt und insbesondere der Therapieerfolg beobachtet werden.

In der hier vorgelegten Studie zeigt sich folgende Verteilung der Demenzformen:

28,03% (44 Fälle) entfallen auf die Alzheimer Demenz,

30,57% (48 Fälle) auf die vasculäre Demenz und

16,56% (26 Fälle) auf den Mischtyp aus vasculär/degenerativ.

24,84% (39 Fälle) sind unter dem Begriff Sonstige Demenzen subsumiert und wurden den sekundären Formen zugeordnet.

Damit zeigen sich einige Unterschiede in der hier erfassten Gruppe von Demenzkranken. In vielen Erhebungen liegt der Anteil der Alzheimer Demenzen mit 42-49% am höchsten, dann folgen entweder die Mischformen mit 10-16% oder die vasculäre Form mit 12-31% [64]. Die reversiblen Demenzen gehören mit um 2% zu den seltenen Formen. In der vorgelegten Auswertung betrug dieser Anteil schätzungsweise 1%.

Weiterhin sind erfasst der Einzelfall einer Erkrankung an einem Borna-Virus und ein Patient mit Creutzfeld-Jakob-Erkrankung, der während des stationären Aufenthaltes innerhalb weniger Wochen verstarb.

Im Literaturvergleich zeigt sich in dieser Untersuchung ein außergewöhnlich hoher Anteil an vasculären und Misch-Formen, dagegen ein niedrigerer Anteil an Alzheimer Erkrankten. Vermutlich kommen Patienten mit einer vasculären Form der Demenz häufiger in stationäre Behandlung, da hier aufgrund der Risikokonstellation gehäuft vasculäre Ereignisse auftreten, welche wiederum Komplikationen nach sich ziehen, die Krankenhausaufenthalte erforderlich machen, zum Beispiel Infarkte, Synkopen, Koronare Herzkrankheit, Arterienverschlüsse.

Die Follow up Diagnosen stimmen nach Einschätzung verschiedener Demenzkliniken in fast 90% mit der Erstdiagnose überein. Ähnliche Ergebnisse zeigen Memory-Klinken in der Schweiz, welche sich mit Demenzerkrankungen beschäftigen.

In dieser Studie wurde, wenn sich eine andere Diagnose ergab, die Diagnoseänderung bei der Erfassung im Querschnitt durchgeführt, im Längsschnitt jedoch wurden keine Änderungen der Zuordnung mehr vorgenommen. So muss auch, die in wenigen Fällen erfolgte „sub-optimale“ medikamentöse Einstellung für die jeweilige Diagnose interpretiert werden, da die Patienten dann bereits entlassen waren. In einigen Fällen wurde die Diagnose revidiert oder bestätigt und eine Überprüfung der Wirksamkeit der Medikation vorgenommen. Die Medikation wurde in Abhängigkeit vom Therapieerfolg fortgesetzt oder umgestellt.

Da mit einer ansteigenden Rate an Demenzerkrankungen in den nächsten Jahren zu rechnen ist, wird es immer wichtiger, frühzeitig eine Diagnose zu finden, denn wichtig ist die rechtzeitige diagnostische Zuordnung, um eine adäquate Therapie und Versorgung einleiten zu können [159]. Diese sollte optimalerweise in einem Team von verschiedenen zu diesem Krankheitsbild spezialisierten Ärzten und Psychologen gestellt werden [64].

4.2. Alters- und Geschlechtsstruktur

Es fällt auf, dass das Durchschnittsalter, in der hier untersuchten Gruppe für männliche Patienten bei 78,2 Jahren, für weibliche bei 83,9 Jahren und insgesamt bei 81,5 Jahren liegt und somit relativ hoch ist. In vergleichbaren Studien liegt das Durchschnittsalter oft bei 70-74 Jahren. Als Beispiel sei hier eine Erhebung der Memory-Klinik in St.Gallen mit einem Durchschnittsalter von 74,5 Jahren genannt. Die vorgelegte Studie zeigt realistische Bedingungen, es gab keine Selektionierung der Patienten, das Alter ist oft hochbetagt, es bestehen viele Begleiterkrankungen mit daraus folgender Multimedikation. Dem entsprechend ist die Sterberate hoch und bereits die Ausgangssituation des Demenzstadiums höher als in ausgewählten Studienpopulationen. [18]

Probleme in der Verlaufsbeobachtung ergaben sich auch wegen des höheren Alters, Komorbidität mit Begleitmedikation, die meist in Arzneizulassungsstudien nicht vorherrschen.

Innerhalb der Diagnoseuntergruppen finden sich keine wesentlichen Unterschiede, neben der Normalgruppe mit einem Altersdurchschnitt von 66,2 Jahren und der Gruppe der vasculären Demenzen mit 80,3 Jahren als „jüngste“, sind in der Gruppe der Mischformdemenzen Patienten im Durchschnitt 83,6 Jahre alt.

Aufgrund des erhöhten Frauenanteils bei Älteren und exponentiellem Anstieg der Erkrankungsrate mit zunehmendem Alter sind auch mehr Frauen von einer Demenzerkrankung betroffen. Dies bestätigt sich auch in dieser Studie.

Die Leipziger Altenstudie LEILA 75+, welche 1997 begonnen wurde und über mindestens einen Zehnjahreszeitraum Erhebungen in der Leipziger Altenbevölkerung zum Thema Entwicklung einer Demenz, Altersstruktur und Verlauf in mindestens 7 Erhebungswellen zeigen soll, können repräsentative Daten gesammelt werden. Sie schließt 1692 höherbetagte demente und multimorbide Stadtbewohner ein, verfolgt deren Verlauf und zeigt auch auf, dass die Altersgruppe der über 90jährigen am schnellsten wächst und hier das Demenzrisiko am größten ist. [3]

4.3. Beurteilung der Wohn- und Betreuungssituation

Was das soziale Umfeld angeht, zeigten sich sehr unterschiedliche Situationen.

93 Personen wurden zuhause gepflegt und 64 Personen lebten bereits zum Diagnosezeitpunkt in einem Pflegeheim. Von den im Heim lebenden waren mehr als zwei Drittel Frauen.

Im Verlauf der Untersuchungen sind dann noch 9 Personen in ein Heim übergesiedelt. Es ergibt sich ein Verhältnis von circa zwei Dritteln zuhause zu einem Drittel im Heim Betreuer, was sich mit Angaben aus der Literatur in etwa deckt (Institutionalisierungsrate 33% in LEANDER II [58, 53, 145]. Es konnte gezeigt werden, dass das Alter mit der Aufnahme in ein Pflegeheim korreliert. Bei den unter 60jährigen ist praktisch keiner dieser Patienten in einem Heim lebend, bei den 65- bis 85jährigen in steigender Zahl weniger als ein Drittel und bei den über 90jährigen schon etwa 65%.

Es ist hinlänglich bekannt, dass der fortgeschrittene Demenzprozess auch einen massiven körperlichen Abbau nach sich zieht. Insbesondere das gestörte Essverhalten und die Harn- und Stuhlinkontinenz und die Beaufsichtigung überfordert die pflegenden Angehörigen im häuslichen Bereich [145].

Allerdings fand sich eine wirklich optimale Betreuung, worunter man ein vom Lebenspartner gut durchstrukturierten Tagesablauf mit Aufgaben und Hilfestellungen und zusätzlich regelmäßige physio- oder ergotherapeutische Behandlungen versteht, leider nur ein einziges Mal in den hier untersuchten Fällen. Aktuellere Erhebungen aus der Pflegeversicherung zeigen, dass circa 730.000

Demenzpatienten Leistungen erhalten und circa 408.000 Erkrankte zuhause betreut werden. Weitere 325.000 Erkrankte erhalten Leistungen für die stationäre Versorgung. Zudem sind inzwischen die Demenzen einer der häufigsten Gründe für eine Heimunterbringung. Andersherum wird für circa 80% der Demenzerkrankten im Laufe ihrer Erkrankung eine Heimunterbringung unumgänglich. Durch die Gabe von Antidementiva kann der Zeitpunkt einer Heimeinweisung verzögert werden, hierdurch würden monatlich bis mehrere tausend Euro pro Patient eingespart. Als erwiesen gilt inzwischen, dass je länger Patienten mit einem AChE-Hemmer behandelt wurden, desto später erfolgte die Einweisung in ein Pflegeheim [42, 18]. Einen großen Teil der Gesamtkosten für Demenzerkrankte tragen damit die vollstationären Pflegeheime.

Nach Aussage von Jean Georges, Direktor von der europäischen Organisation Alzheimer Europe in Luxemburg, werden in Deutschland und Italien zwei Drittel der Patienten, in Großbritannien und Frankreich rund ein Drittel zuhause betreut. Dabei verbringen rund die Hälfte der Pfleger/innen mit der Pflege von schwer Dementen bis zu zehn Stunden pro Tag.

Die pflegenden Angehörigen sparen dem Gesundheitswesen viele Kosten ein, dies muss in Zukunft mehr Würdigung finden [53]. Eine Befragung der pflegenden Angehörigen zeigte, dass der weitaus größere Teil mit dem derzeitigen Betreuungsangebot unzufrieden ist. Als die größten Problemfelder in der Pflege werden von den Angehörigen die Kommunikation, körperliche Pflege, Alleingelassenwerden, die Inkontinenz und die allgemeine Bewegungsunruhe benannt. Hier fällt auf, dass nicht die Kognitions-Defizite das Problem darstellen, sondern die Verhaltensstörungen und der Verlust des vollwertigen Partners [145].

Die Situation, dass sich der Lebenspartner aufopferungsvoll und mit ideenreichen Tagesstrukturierungen im Sinne einer optimalen Betreuung um den Betroffenen kümmerte, fand sich in einigen Fällen in dieser Arbeit. Hier zeigte sich auch meist eine fruchtbare Zusammenarbeit zwischen den Pflegenden und den behandelnden Ärzten.

4. 4. Psychometrische Tests

Bewertet werden hier aus der Auswahl an neuropsychologischen Testmöglichkeiten diejenigen, welche in der Hauptzahl Verwendung fanden.

Für den Syndrom-Kurztest nach Erzigkeit (SKT) wurde von Kranzhoff und Fürwentsches erstmals 1995 eine fundierte kritische Bewertung erstellt. Zusammen mit späteren Beurteilungen wurde festgestellt, dass dieser Test allein nicht angewendet werden sollte, die kognitiven Defizite zu diagnostizieren oder auszuschließen, um nachteilige Fehlschlüsse für den Patienten zu vermeiden [85]. Dieser Test ist relativ kurz, die Fragen verständlich und nachvollziehbar. Er schließt wenige, aber wichtige neuropsychologische Fragestellungen ein. Wegen der einfachen Handhabbarkeit hat er eine weite Verbreitung gefunden. Durch eine Stoppuhr und die Aufgaben mit Zahlen ist der Test von den Personen als Hirnleistungstest einfach zu erkennen. Patienten mit schwerer Aphasie werden ausgeschlossen. Der Test gibt Hinweise auf Störungen wie Neglect, des räumlichen Sehens, der Konstruktion, des Umgangs mit Geld oder Apraxie. Er ist bei der Kürze jedoch störanfällig, weil sich Stimmungs- oder Motivations-Schwankungen stärker auswirken können. Objektivität ist bei der Auswertung gegeben, die Reliabilität wird 1992 von Overall und Schaltenbrand als gut beurteilt. Kritisch beurteilt werden muss die eventuell ungleiche Bewertung von Personen verschiedener Intelligenzgrade. Prämorbid Intelligente könnten als gesund eingestuft, wobei Hirngesunde, weniger intelligente als hirnleistungsgemindert eingestuft werden könnten. Als Kurztest zur Erhebung von erworbenen Hirnleistungsstörungen in verschiedenen Schweregraden hat der SKT kaum Konkurrenz. Zudem korreliert er gut mit Screening-Methoden wie dem MMSE oder ärztlichen Einschätzungen der Kognitionsdefizite. Wegen der unexakten Abbildung des prämorbidem und aktuellen Leistungsniveaus und unzureichend erbrachter wissenschaftlicher Untermauerung des Konzeptes wird der SKT von Neuropsychologen kontrovers beurteilt, als Siebtest jedoch von Klinikern gern genutzt. [37, 85] Ein wichtiger Hirnleistungstest (im Rahmen der psychologischen Hirnleistungsdiagnostik bei 19 Patienten erhoben) ist das hier gewählte Strukturierte Interview für die Diagnose der Demenzen unterschiedlicher Ätiologie (SIDAM).

In einer Langzeitbeobachtung der alternden Leipziger Bevölkerung von 1997/98 kam eine an Sehschwäche adaptierte Version zur Anwendung (SIDAM-blind). Diese Form ist unabdingbar, weil Sehstörungen ein häufiges Problem der Älteren darstellt und ihre Leistungen im Ergebnis unterschätzt. Fundierte psychologische Einschätzungen möchten dies verhindern. Getestet werden können hiermit die Orientierung, das Gedächtnis, intellektuelle, verbale und rechnerische Fähigkeiten. Die Ergebnisse des SIDAM-blind müssen dann auf die Originalversion transformiert werden, was bei stärker Hirnleistungsgeminderten nach Sicht der Arbeitsgruppe um Prof. Angermeyer et al. die Gefahr inadäquater Einschätzungen birgt [2].

Es wurden sogenannte Cutoff-Werte zur Markierung Demenzkranker und Gesunder festgesetzt und Vergleiche zu einer Version des MMSE ohne Items mit erforderlichem Sehvermögen vorgenommen. Eine Vergleichbarkeit ist gegeben und auch eine Bewertbarkeit der Hirnleistungsminderung, da der Gesamtscore die Summe aus den Items für Sehschwache und einer Schätzung der restlichen Teilergebnisse durch den geschulten Psychologen bildet. Es bleibt allerdings eine Schätzung. Der SIDAM-blind wird nach Busse et al. für den Bereich der geringen Leistungseinbußen als beeinträchtigt eingeschätzt. So könnte zu leichtfertig eine Demenzdiagnose gestellt werden. Für Cut-off-Werte von 27 für die 75 bis 84jährigen und 26 für die über 85jährigen wurde eine hohe Sensitivität und Sensibilität festgestellt. Bei gering belastbaren oder motorisch beeinträchtigten Untersuchungspersonen ist die kürzere Testversion anwendbar, jedoch sollte wenn möglich der ausführliche SIDAM angewendet werden.

Der Mini Mental Status Examination ist international weit verbreitet als Screening-Test, rasch durchzuführen und erfasst mit seinen Items verschiedene Hirnfunktionen. Für Aphasiker und Patienten mit starken motorischen Störungen ist er nicht geeignet. Kritisch zu bemerken ist die erhebliche Ergebnisbreite je nach Tagesverfassung, wo Schwankungen von bis zu 10 Punkten bei ein und derselben Testperson innerhalb weniger Tage möglich sind. Desweiteren erfasst er Personen mit hoher präorbider Intelligenz oder nur sehr geringer kognitiver Einschränkung unzureichend. Um eine gewisse Vergleichbarkeit zu erreichen, sollte derselbe Untersucher möglichst zu einer ähnlichen Tageszeit, am besten vormittags in abgeschirmter Situation den Test erheben. Lerneffekte bei Wiederholung in kürzeren Abständen sind durch geeignetes Austauschen von Wörtern oder Zahlen zu vermeiden. Wegen seiner Kürze und Vergleichbarkeit ist er besonders zur Verlaufskontrolle in Klinik und Praxis geeignet. In dieser Arbeit war, wie bereits zuvor dargelegt, bei Ersttestung bei vielen Personen die Demenz fortgeschritten und hier im MMSE-Ergebnis ablesbar (Durchschnitt 16,8 Punkte). Personen mit milder kognitiver Einschränkung wurden wegen des im MMSE nicht abgebildeten Leistungsdefizits rasch einer psychologischen Leistungstestung zugeführt.

Die Auswertung verschiedener psychometrischer Testmethoden in Verbindung mit der Erfassung von Skalierungen der Selbständigkeit (zum Beispiel Sandoz Clinical Assessment Geriatric Scale) sollte nach kritischer Auseinandersetzung der Teamkollegen eine relevante Zuordnung zu einer Demenzdiagnose ergeben. Dies konnte in der hier vorgelegten Arbeit gezeigt werden.

4.5. Labordiagnostik, Apoptose und Bildgebung

Augenmerk in der Auswertung der Laborwerte wurde auf die Parameter gelegt, deren Änderung differentialdiagnostisch auf eine reversible Demenz schließen lassen könnte.

Die Rolle des Vitamin B12 und der Folsäure soll hier gemeinsam betrachtet werden, da sich jüngere Forschungsarbeiten beiden Substanzen und ihrer Bedeutung in der Entwicklung von Demenzen widmen.

Der Begriff Folsäure leitet sich von lateinisch „folium“ das Blatt ab und ist ein Sammelbegriff für verschiedene Vitamine der B-Gruppe. Ausreichendes Vorhandensein dieser Stoffe soll einer Arteriosklerose vorbeugen helfen.

Folat und Vitamin B12 spielen eine wichtige Rolle im zentralen Nervensystem, indem sie besonders bei der Methionin-Synthase vermittelten Konversion von Homocystein zu Methionin, welches essentiell ist für die Nucleidsynthese der DNA, als Co-Faktoren mitwirken, und damit Fehlfunktionen des ZNS entgegenwirken können.[135]

Vitamin B12 (Cobalamin) liegt in drei Subgruppen vor, wovon nach bisherigen Kenntnissen nur eine in dem hier betrachteten Zusammenhang wichtig ist- das Holotranscobalamin II. Bestimmt wird in den Laboren üblicherweise nur der Gesamt-Vitamin B12-Gehalt. Nur wenige Forschungslabore bieten die exakte Bestimmung des Holotranscobalamins II mit einem Mikropartikel-Enzymimmunoassay an. [194]

In dieser vorgelegten Studie wurden routinemäßig der Folsäurespiegel und Gesamt-Vitamin B12-Gehalt im Serum bei Aufnahme bestimmt. Es zeigte sich bei 14,8%, also 20 Patienten der im Längsschnitt berücksichtigten Patienten ein Vitamin B12-Mangel. Dabei mit 10 Patienten erwartungsgemäß am häufigsten in der Gruppe der Sonstigen Demenzen, wo diese Patienten mit Verdacht auf reversible Demenzform eingeordnet wurden.

6 Patienten von insgesamt 44 mit einer vasculären Demenz wiesen einen Vitamin B12-Mangel auf, bei den degenerativen Demenzen und Mischformen nur verschwindend geringe Zahlen (3/31 und 1/22). Ein Mangel an Folsäure wurde nur in ganz seltenen Fällen, nämlich bei 5,2% der getesteten Personen gefunden, auch hier am häufigsten in der Gruppe der Sonstigen Demenzen. Homocysteinspiegel wurden im Rahmen dieser Studie nicht bestimmt. Damit ist zu diesem komplexen Thema der Risikokonstellation hier keine Aussage möglich, da die geringen Zahlen keine statistische Aussage erlauben.

Da bis zu 30% der über 60jährigen Menschen eine Gastritis entwickeln und in diesem Falle nur eine ungenügende Bildung von intrinsic-factor entsteht, kann das aus dem Eiweiß herausgelöste Vitamin B12 nicht aufgenommen und absorbiert werden. Neben einer Gastritis können auch gastrointestinale Erkrankungen, Alkoholabusus und Medikamente wie Protonenpumpeninhibitoren Ähnliches bewirken. So können auch Menschen, die sich normal ernähren und ausreichend Vitamine mit der Nahrung aufnehmen, in einen Mangelzustand an Vitamin B12 geraten.

Des Weiteren ist ein Mangel an Vitamin B12 mit anderen Erkrankungen assoziiert wie zum Beispiel einer chronisch myeloischen Leukämie, wo 10fach erhöhte Werte für Cobalamin gemessen werden, jedoch ein Mangel an biologisch verfügbarem Vitamin B12 vorliegt [33].

Inzwischen ist bekannt, dass es bei einem Mangel an Cobalamin zu einer Anreicherung des Stoffwechsel-Zwischenproduktes Homocystein kommt, welchem eine gefäßschädigende Wirkung nachgesagt wird. So könnte es durch das vermehrt anfallende Homocystein zu einer Minderdurchblutung verschiedener Hirnareale kommen. Neuere Studien wollen den Beweis liefern, dass Vitamin B12-Mangel über diesen Weg mit einem erhöhten Demenzrisiko behaftet ist [194].

Die Auswertung von 12 groß angelegten Studien mit über 52.000 Teilnehmern und derzeit verfügbaren Ergebnissen von 4 Erhebungen mit 14.000 Personen lassen in der Meta-Analyse einen Zusammenhang zwischen Vitamin B12-, Folsäuremangel und vasculären Komplikationen wie das Auftreten Koronarer Herzkrankheit sowie Apoplex nicht erkennen.

Nach einer Erhebung von 1041 Einwohnern Chicagos, welche im Alter um 65 Jahre ohne Demenz im Rahmen einer prospektiven Kohortenstudie untersucht wurden, zeigt sich im Hinblick auf die Auswirkung von Vitamin B6-, B12-, Folsäureaufnahme und der Entwicklung einer Alzheimer Demenz innerhalb des Zeitraumes von circa 3,5 Jahren auch kein Zusammenhang [112].

Bisher wird eine Assoziation zwischen erniedrigten Folatspiegeln und Demenzerkrankungen vermutet. Seit 1998 werden Getreideprodukte in den USA mit Folsäure angereichert, was die Mangelzustände und die Hyperhomocysteinämie erheblich reduziert haben. An einer Kohorte älterer Latinos wurde eine Prävalenz des Folsäuremangels von kleiner 1% festgestellt. Dieser Mangel war jedoch direkt assoziiert mit durch den MMSE getesteten Kognitionsstörungen. Das relative Risiko für eine Demenz stieg mit sinkendem Folatspiegel (< 160 ng/ml). Hier konnte aber kein Zusammenhang zu Homocysteinkonzentration und Demenz hergestellt werden [129].

Eine weitere Forschungsgruppe beschäftigte sich mit der Assoziation zwischen Verhaltenssymptomen bei Demenzerkrankten und deren Serumspiegeln von Vitamin B12, Homocystein und Folat. Dazu wurden 23 Alzheimer-Patienten mit auffälligen Verhaltensstörungen und 27 Alzheimer-Patienten ohne gravierende Verhaltensauffälligkeiten getestet. Als Fazit wurde festgestellt, dass es keine signifikanten Unterschiede zwischen Verhaltenssymptomen und Serumspiegeln oben genannter Parameter gab. Ebenso entkräftete diese Studie eine Korrelation zwischen Verhaltenssymptomen und Hyperhomocysteinämie [164].

Eine Studie, die sich mit Alzheimer Erkrankten und Patienten mit Major Depression beschäftigte und deren Symptome in Korrelation zu deren Vitamin B12-Spiegeln untersucht wurde, fand wiederum heraus, dass es bei einem Vitamin B12-Mangel zu einer Verstärkung der Symptome wie Delir, Wahn und Depression kommt.

Dieses wurde bereits bei Spiegeln zwischen 150- 500 pg/ml beobachtet, wo oft noch nicht von einem Mangel gesprochen wird. Es wurde festgestellt, wenn diese Patienten zusätzlich einen Vitamin B12-Mangel aufwiesen, entwickelten sich bei ihnen die Symptome verstärkter und es traten auch mehr kognitive Probleme auf. Bedient wurde sich zur Feststellung des MMSE und SIDAM. Die Autoren schlussfolgern, dass demzufolge ein schon leichter Vitamin B12-Mangel ausgeglichen werden sollte [104].

Dass hohe Homocysteinkonzentrationen im Blut mit einem erhöhten Alzheimerdemenz-Risiko behaftet sind, vermuten Wissenschaftler der Universität Michigan, USA. Haan et al. untersuchten 2007 in einer Kohortenstudie 1779 mexikanische Amerikaner im Alter von 60-101 Jahren in bezug auf das Vorhandensein einer Demenz oder eines Milden Cognitiven Defizits und maßen deren Vitamin B12-, Folsäure- und Homocysteinspiegel. Sie fanden heraus, dass die Risikorate für eine Demenz höher war mit erhöhten Homocysteinspiegeln, egal ob die Vitamin B12-Spiegel bei den betreffenden Patienten sich in der niedrigsten oder höchsten Verlaufskurve befanden und verdächtigten damit Homocystein als unabhängigen Risikofaktor für die Entwicklung einer Demenz.

Ähnliche Ergebnisse fanden auch eine Arbeitsgruppe der Universität zu Athen, in der bei 37 Personen mit Demenz und 33 gesunden Kontrollpersonen die Vitamin B12, Folat- und Homocysteinkonzentrationen gemessen wurden. Die Demenzpatienten hatten signifikant niedrigere Folat- und Vitamin B12-Spiegel, aber parallel waren die Homocysteinkonzentrationen signifikant höher. Damit sieht diese Arbeit einen Zusammenhang zwischen kognitiver Dysfunktion und niedrigeren Serumspiegeln von Vitamin B12 und Folsäure [31].

Auch italienische Wissenschaftler konnten zeigen, dass erhöhte Homocysteinspiegel und niedrige Folat Spiegel vermutlich unabhängige Faktoren für die Demenz und speziell Alzheimer Demenz sind, jedoch für Vitamin B12 kein Zusammenhang erkannt wurde [132].

Und in Leiden in den Niederlanden, wo fast 600 Patienten getestet wurden, vertritt man ebenso die Meinung, dass es einen Zusammenhang zwischen erniedrigter Folsäure, erhöhter Homocysteinkonzentration und kognitiver Beeinträchtigung gibt. Man glaubt eher nicht an einen kausal-pathologischen Zusammenhang. [111]

Um die Komplexität des Problemfeldes darzustellen, soll noch eine Studie genannt werden, welche die bislang präferierte Substitution von insbesondere Vitamin B12- und Folsäuremangel infrage stellt. Eine Studie der University of Chicago beobachtete bei 3.718 Personen (älter 65 Jahre) über sechs Jahre die Essgewohnheiten. In dieser Zeit erfolgten drei psychologische Testungen und die Personen wurden eingeteilt nach Folsäureaufnahme normal mit der Nahrung oder als feste Tabletten substitution. Als Ergebnis wurde festgestellt, dass unabhängig von der Art der Folsäurezufuhr eine Korrelation zwischen zunehmender Menge der Folsäureeinnahme und einer schnelleren kognitiven Einschränkung besteht.

Im Gegensatz dazu war kurz zuvor von der Universität Californien eine Studie mit genau anderem Ergebnis veröffentlicht worden. Dort schnitten alle mit höherer Folsäureaufnahme auch mit deutlich besseren Gedächtnisleistungen nach sieben Jahren ab. M. C. Morris zieht den Schluss, dass auch wenn vieles noch unklar ist, nach derzeitigen Kenntnisstand eher Vitamin B12 substituiert werden oder statt an der Folsäure zu sparen besser ausreichend Vitamin B12 zu sich genommen werden sollte. [112]

Eine weitere Studie zur Folsäure wurde in Italien durchgeführt, in der Monzino 80-plus-Studie wurden bei 471 Personen mit dem Durchschnittsalter 87,4 Jahre die Folsäure- und Vitamin B12-Spiegel bestimmt und der Mini Mental Status und die Skala Instrument der Aktivitäten des täglichen Lebens sowie ein Interview über das spontane Verhalten im Alltag erhoben. Im Ergebnis waren alle Testresultate mit den Folsäurespiegeln signifikant korreliert, jedoch traf dies nicht für Vitamin B12 zu. Hier wird vermutet, dass auch subklinische Folat- Mangelzustände und grenzwertig niedrige Spiegel zu einer Demenzentwicklung oder Verschlechterung der Kognition führen können. [169]

Letztlich soll noch eine Arbeit zitiert werden, die die eigenen Ergebnisse widerspiegelt. An 1982 gerontopsychiatrischen Patienten wurde in Schweden neben dem Verhalten die Vitamin B12, Folsäure und Homocysteinspiegel evaluiert und die Anzahl der vasculären Erkrankungen festgestellt. Das Fazit: die Mängel an Folsäure und Vitamin B12 spielen keine größere Rolle bezüglich der Kognition, da sie nur bei circa 7% der Studienpatienten auftraten. Des weiteren traten sie bei den unter Siebzigjährigen noch seltener auf. Diese Zahl deckt sich mit den Ergebnissen dieser Arbeit, wo sich auch keine besondere Relevanz für die Demenzentwicklung ergibt.

In der schwedischen Studie zeigte sich weiterhin auch keine Korrelation zwischen der Demenz vom Alzheimer Typ und Hyperhomocysteinämie oder Mangelzuständen der B-Vitamine. Nach Auswertung der Daten wird ein möglicher Zusammenhang gesehen zwischen dem Auftreten von Depression und Mildem Kognitiven Defizit mit dem Vorhandensein vasculärer Erkrankungen [115].

Eine in Neuseeland über 2 Jahre durchgeführte doppel-blinde, randomisierte, placebo-kontrollierte Studie mit 273 gesunden über 65jährigen zeigte, dass es bei Patienten mit gemessenem Homocysteinspiegel $> 13 \mu\text{mol/l}$ und einer täglichen Supplementierung von $1000 \mu\text{g}$ Folsäure und $500 \mu\text{g}$ Vitamin B12 und 10mg Vitamin B6 zu keiner signifikanten Änderung der kognitiven Leistungen kommt [103].

Der Einfluss von Schilddrüsenhormonen auf die Gedächtnis- und Verhaltensfunktion ist allgemein bekannt. Insbesondere den Schilddrüsenfunktionsstörungen wie Über- oder Unterfunktion werden verschiedenen Auswirkungen auf das zentrale Nervensystem nachgesagt. Die Hypothyreose kann eine Depression oder Demenz begünstigen, Hyperthyreote dagegen zeigen öfters kleinere psychiatrische Symptome, Verwirrtheit bis hin zur Psychose, ebenfalls Depression, Demenz, Anfälle, zum Beispiel choreatiforme, bis hin zur thyreotoxischen Krise.

Die Spanne reicht über periphere Störungen wie Polyneuropathie über Myopathien hin zum Myxödem Koma. Damit sind noch nicht alle möglichen mit der Schilddrüse in Verbindung gebrachten das Nervensystem betreffende Störungen genannt [5]. Die Datenlage zu diesem Thema ist nicht sehr umfangreich und gegensätzlich.

Eine Arbeit untersuchte 297 Einwohner in 2 geriatrischen Institutionen auf deren Schilddrüsenfunktion. Im Ergebnis wurde festgestellt, dass es keinerlei signifikante Unterschiede bezüglich normaler Schilddrüsenfunktion oder -störung bei Patienten mit Demenz, mit chronischer Psychose, Alter per se und normaler Kognition gab. Es wurde aber ein hoher Prozentsatz an subklinischen Dysfunktionen der Schilddrüse bei Älteren gesehen. Aufgrund der hohen Prävalenz von erhöhten oder erniedrigten Schilddrüsenhormonen im Alter sollte insbesondere bei psychiatrisch auffälligen Patienten ein Screening der Schilddrüsenfunktion vorgenommen werden.

Die Erfahrung zeigt, dass sich unter entsprechender Schilddrüsen-Medikation Symptome wie zum Beispiel die psychomotorische Unruhe verbessern lassen [180].

In Pittsburgh hatte eine Studie zum Ziel, Schilddrüsen-Fehlfunktionen bei 31 Gesunden und 31 Alzheimer Demenz-Erkrankten zu dokumentieren. Die Zahl der über Jahre verfolgten Schilddrüsenfunktionsstörungen unterschied sich nicht signifikant zwischen dementen und nichtdementen Personen, sodass hier keine Zusammenhänge zwischen der Schilddrüse und speziell der Demenz vom Alzheimer Typ gesehen werden konnten [93].

Eine weitere Studie negiert einen Zusammenhang zwischen Thyroidea stimulierendem Hormon und Alzheimer Demenz oder temporal betonter Hirnatrophie in der Schädel-MRT. Die Ergebnisse dieser Studie an 1025 Personen aus den Niederlanden über 10 Jahre spricht gegen eine vermutete Rolle der Schilddrüsenfunktion bei der Entwicklung der Alzheimer Demenz. Dies gilt für TSH, und die peripheren Hormone und zeigte auch keine Signifikanz bezüglich des erhöhten Risikos für eine Demenz [27].

Kapaki und Kollegen sehen eine wichtige Beziehung zwischen den Schilddrüsenhormonen und dem cholinergen System, welches bei der Alzheimer Demenz früh in Mitleidenschaft gezogen wird. Diese Arbeit sollte zum Ziel haben, die Schilddrüsenfunktion bei Alzheimer Patienten vor und nach Gabe von Acetylcholinesterase-Hemmern zu testen. Dazu wurden bei 28 Alzheimer Erkrankten und 24 Kontrollpersonen entsprechende Untersuchungen der Paraklinik vorgenommen. Bei 19 Personen konnte nach 4 Monaten Donepezilgabe reevaluiert werden. Alle waren euthyreot, die Personen mit anfangs höherem fT4 Level hatten 4 Monate nach Therapie mit Aricept signifikant gesenktere T4, fT3, fT4-Spiegel (gilt für Responder). Daraus schlussfolgern die Autoren, dass höhere T4 und fT4-Spiegel ein besseres Ansprechen von Donepezil bedeuten können [34].

Die Hypercholesterinämie als möglicher Risikofaktor für eine Demenz, insbesondere vom Alzheimer Typ wird in der Literatur ebenfalls kontrovers diskutiert. In der hier vorgelegten Arbeit fanden sich bei insgesamt 40,7% der auch im Längsschnitt berücksichtigten Personen erhöhte Cholesterinspiegel. Mit fast 57% fallen hier die Werte bei den Patienten mit vasculärer Demenz auf. Die Anteile bei der Mischform und Alzheimer Demenz liegen mit 35-36% in etwa gleich hoch. Es lässt sich sagen, dass bei Älteren zu einem beachtlichen Prozentsatz mit pathologisch erhöhten Blutfettwerten gerechnet werden muss.

Inwieweit dies neben der Bedeutung als anerkannter cardiovascularer Risikofaktor auch das Risiko für eine Demenz steigert, steht seit wenigen Jahren auch in der Erforschung.

Der Gesamtcholesterinspiegel und das Risiko für eine Alzheimer Demenz wurde in verschiedenen Studien untersucht, parallel wurde auch geprüft, ob es überhaupt einen statistischen Zusammenhang zwischen Cholesterin und cognitiver Störung gibt [29].

Es wird inzwischen vermutet, dass Statine (3-Hydroxy-3-Methyl-glutaryl Coenzym A Reductasehemmer) einer Alzheimer Demenz vorbeugen können, da sie durch ihre Wirkungsweise den Metabolismus des β -Amyloid unterdrücken sowie vasculäre Störungen verbessern und antiinflammatorisch wirken. Die Arbeiten, die seit 1994 in diese Richtung gehen, behaupten, dass Patienten mit Hypercholesterinämie, wenn sie bereits ab dem mittleren Alter Statine einnehmen, im Alter weniger häufig eine Demenz vom Alzheimer Typ entwickeln als Unbehandelte [154].

Andere Studien wie die groß angelegte italienische Langzeitstudie mit 2963 Individuen (ILSA), beschreibt, dass keine Zusammenhänge zwischen Gesamtcholesterin und Entwicklung einer Demenz bei Individuen mit milder cognitiver Störung gesehen wurden. Hier wurde nur das Alter als Risikofaktor für ein Mildes Cognitives Defizit identifiziert [155, 121].

Insgesamt werden als Risikofaktoren der Demenz vom Alzheimer Typ auch vasculäre Faktoren wie der Bluthochdruck, die Hypercholesterinämie, Rauchen und Diabetes mellitus ebenso wie das Epsilon4-Allel des ApoE Genes gewertet. Die Kombination von 4 cardiovascularen Risikofaktoren erhöht das Demenzrisiko im Alter um den Faktor 2,37. Dies wurde in einer Kohortenstudie an über 8800 Personen über viele Jahre untersucht [187].

Hohes Cholesterin im mittleren Alter erhöht das Risiko einer Alzheimer Demenz, demzufolge senken es Statine, da diese auch Enzyme inhibieren, wie die Beta-Sekretase und das Amyloid Precursor Protein beeinflusst [154, 77, 122]. Hier wird das Potential für eine pharmakologische Intervention möglichst frühzeitig in Richtung Blutdruck- und Cholesterinsenkung gesehen [78].

Entgegen dieser Meinung zeigte die Studie an 1026 ausgesuchten Patienten aus der originalen Framingham-Studie keinen Zusammenhang zwischen Alzheimer Demenz und Cholesterin [165, 195]. Auch eine Kohortenstudie mit über 2300 Teilnehmern in Seattle lässt diesen Schluss zu [92].

Ärzte an der Hopkins Universität in Baltimore gehen sogar noch weiter und behaupten, dass nach ihren Untersuchungen hohes Cholesterin im Alter das Demenzrisiko verringert, dies steht im Kontrast zu anderen Studien [107].

Eine Forschungsgruppe in New York teilte jeweils 50 Patienten in eine Gruppe mit Arteriosklerose und Hyperlipoproteinämie, eine Gruppe mit Arteriosklerose ohne Demenz, eine Gruppe mit Demenz ohne Arteriosklerose und eine Gruppe ohne Demenz und ohne Gefäßerkrankungen ein. Im Ergebnis stellten sie fest, dass erhöhtes LDL und erniedrigtes HDL signifikant höher ist bei Älteren mit Gefäßsklerose und Demenz, Gefäßerkrankungen ohne Demenz und Demenz ohne cardiovasculäre Erkrankung als keine Demenz und keine cardiovasculäre Erkrankung [162].

Eine weitere Studie an 1251 Patienten, unterteilt in vier Gruppen: Alzheimer Demenz, vasculäre Demenz, Mildes Kognitives Defizit und normale Kognition zeigte bezüglich des Lipoprotein a keine Korrelation zur Demenz. Signifikant war die Beziehung zwischen erhöhtem Gesamtcholesterin und Alzheimer Demenz, wie auch Mildem Kognitivem Defizit. Wurde das Cholesterin in HDL und LDL aufgesplittet, zeigte sich wieder keine signifikante Beziehung zur Demenz.

In der Berliner Altersstudie konnte durch ein Beobachten von gesunden älteren Personen (70-100 Jahre) über einen längeren Zeitraum ein signifikanter Zusammenhang zwischen erhöhtem LDL-Cholesterin und Diabetes zu arteriosklerotischen Plaques der Carotiden und Alter herausgestellt werden. Das heißt, dass hier bei gesunden Älteren ein verringertes vasculäres Risikoprofil gesehen werden konnte [65].

Betrachtet man die Mortalität durch cardiovasculäre Erkrankungen in unserem Land und des weiteren die Hyperlipidämie als einen Hauptrisikofaktor der Arteriosklerose, so kann das chronologische Alter allein kein Argument mehr gegen eine lipidsenkende Therapie sein, zumal in der Forschung zu immer mehr Krankheiten eine Beziehung zu erhöhten Cholesterinwerten herausgestellt wird [178].

Apoptosetest:

Bestimmt wurde bei den Patienten im Querschnitt sowohl in der gesunde Kontrollgruppe als auch den Patienten Annexin, CD25 und CD 95, da sich hier Korrelationen zu den Demenzuntergruppen zeigten. Für die CD 25 wurde eine Sensitivität von 86,5%, für Annexin 89,2% bei der Erkennung von Alzheimer Demenzen erfasst. Damit wird eine hohe Aussagekraft erreicht, die mit denen der Bildgebung mindestens vergleichbar ist. [147]

Die Effizienz des Tests, also der Anteil richtiger Testresultate, ergab für CD 25 75% und für Annexin 70,5%. [97]

Die CD 25 war in der Gruppe der vasculären Demenzen und gesunden Kontrollpersonen in etwa gleich hoch (circa 100 cells/ μ l). Bei den Alzheimer Demenzpatienten fielen sie mit circa 350 cells/ μ l deutlich und damit statistisch signifikant höher aus.

Bei der Längsschnittuntersuchung erfolgte keine neue Apoptosetestung, sodass eine Korrelation nicht möglich war.

Cerebrale PET-Bildgebung:

Insgesamt 18 vor allem jüngere Patienten erhielten eine Positronenemissionstomographie zur möglichst frühen Diagnosestellung. In Auswertung der Bildgebung und Gesamtkonstellation wurden alle 4 Patienten mit der PET-Diagnose Alzheimer auch so eingeordnet, 4 Patienten mit der PET-Diagnose vasculäre Demenz in diese Diagnosegruppe, jedoch 2 Pat. mit im PET diagnostizierte Diagnose vasculär in die Gruppe Sonstiger und 4 in die Gruppe Mischformdemenz mit vasculärer Betonung eingeordnet. 2 Patienten mit der PET-Diagnose Mischformdemenz wurden so eingeordnet und 2 Pat in die Gruppe Demenz vom Alzheimer Typ. Somit wurde bei 10 Patienten die Diagnose aus dem PET übernommen. Die vergebene Diagnose und das PET-Ergebnis für den jeweiligen Patienten zeigen die Differentialdiagnosen. 5 Patienten verstarben im Verlauf, ihr Werdegang konnte trotz Recherche nicht nachvollzogen werden. Darunter befinden sich alle Demenzformen, 4 Patienten im Demenz-Stadium III und einer im Stadium II.

Bei 4 Patienten wurde auch in Zusammenarbeit mit den Hausärzten eine optimale Therapie gegeben und in diesen Fällen war auch eine sehr gute Betreuung zu verzeichnen.

Aus der sich daraus ergebenden Behandlungsoption wurde 5 Patienten eine optimale, 5 Patienten eine Therapie und 4 Patienten keine Therapie zuteil. Im Längsschnitt zur Kontrolle bzgl. der Weiterführung der Medikation verblieben nur 14 Patienten mit einem PET, da die restlichen 4 Patienten nicht nachuntersucht werden konnten.

Aus neueren Erhebungen nach Magnet Resonanz Tomographien wird ersichtlich, dass offensichtlich cerebrovasculäre Erkrankungen relativ häufig bei der Demenz vom Alzheimer Typ auftreten. Nach einer japanischen Untersuchung wurden 143 Patienten mit der klinisch wahrscheinlichen Alzheimer Demenz in zwei Gruppen eingeteilt. Eine Gruppe hatte im Schädel-MRT nachweislich eine abgelaufene cerebrale Ischämie, die zweite nicht. Insgesamt fand sich bei 32,9% dieser Patienten in der Bildgebung eine ältere ischämische Läsion. Des weiteren konnte in dieser Erhebung herausgefunden werden, dass das Auftreten dieser cerebralen, meist stummen Ischämien nicht mit dem Vorhandensein eines Arteriellen Hypertonus zusammenhing, aber mit significant erhöhten Homocysteinspiegeln [4]. Als Fazit stellten die japanischen Forscher heraus, dass stumme Hirninfarkte mit der Alzheimer Demenz coexistieren, wobei hier die Hyperhomocysteinämie eine wichtige Rolle spielen könnte. Sie bemerken weiterhin, dass es wichtiger sein könnte hier zu therapieren, als mit Blutdrucksenkern zu arbeiten [100].

4. 6. Besonderheit des Arteriellen Hypertonus in Korrelation zur Demenz

Hier wurde ein gewichtiger cardiovascularer Risikofaktor, der vor allem in unseren Breiten eine Rolle spielt, näher betrachtet. Alle Demenzpatienten, die in die Querschnittsstudie eingeschlossen wurden, wurden dahingehend betrachtet, ob bei ihnen ein behandlungsbedürftiger Bluthochdruck vorlag. Es wurden international gültige Kriterien der WHO angewendet. Bei insgesamt eingeschlossenen 157 Patienten lag bei 99 Patienten ein Arterieller Hypertonus vor und bei 8 Patienten ist er zumindest nach eigenen Recherchen anzunehmen. In diesen 8 Fällen, wurde die Diagnose nicht explizit aufgeführt oder in die Hachinski Skala miteinberechnet, es gab jedoch hypertensive Werte oder entsprechende Medikamente oder vasculäre Ereignisse wie einen Schlaganfall ohne Diabetes und ohne Nicotinabusus in der Vorgeschichte, sodass ein hoher Blutdruck in der Anamnese wahrscheinlich schien. Diese Fälle wurden daher auch in der Statistik als fraglich eingestuft, in der Korrelation aber jeweils extra betrachtet, um das Gesamtergebnis nicht zu verfälschen. Bei 50 Patienten lag ein normaler Blutdruck vor. Das entspricht 33,6% der Fälle ohne Hypertonus und 66,4% mit Arterielltem Hypertonus. Bei der Betrachtung der Patienten mit langjährigem Nachweis einer Hypertonie und den Diagnoseuntergruppen der Demenz konnte herausgefunden werden, dass bei 53,5% der Alzheimer-Patienten und bei 73,9% der Patienten mit einer Mischformdemenz ein Bluthochdruck vorlag, bei den Patienten mit einer vasculären Form waren es jedoch 88,6%. Bei 46,5% der AD-Patienten und damit ähnlich vielen lag kein Hypertonus vor, hier ist eher kein wirklicher Zusammenhang zu sehen. Bei den Mischformen sieht es etwas anders aus, hier hatten 26,1% keinen Hypertonus, also schon im Vergleich mehr Hypertoniker, was sich mit der vasculären Komponente dieser Demenzform erklären ließe. Und bei den Patienten mit der vasculären Demenz finden sich nur 11,4% mit einem Normal-Blutdruck. Hier lässt sich ein eindeutiger Zusammenhang bzw. eine positive Korrelation zwischen dieser Demenzform und der anerkannten Hypertonie herausstellen. Auch hier waren von den 8 fraglichen Hypertonikern 4 anzutreffen. Die weiteren 3 bei der Mischform und einer bei der Alzheimer-Demenz. Die Gruppe der Sonstigen Demenzen wurde der Vollständigkeit halber mitberechnet, jedoch ist sie für die Bewertung eher unwichtig, da sie sehr inhomogen wegen der verschiedenen Diagnosen ist. Hier lagen bei 51,3% ein Hypertonus und bei ähnlich vielen, nämlich 48,7% kein arterieller Hypertonus vor. Hier spielt er als Risikofaktor keine wirkliche Rolle. Zusammenfassend ergab die statistische Prüfung einen signifikanten Zusammenhang zwischen den Diagnosegruppen und dem Arteriellen Hypertonus, wobei die Alzheimer Patienten signifikant weniger Bluthochdruck haben als die Patienten mit vasculären Demenzen. Inzwischen kommt bei der Behandlung des Bluthochdruckes der Kognition eine größere Bedeutung zu. Einige Studien unterstützen die These, dass es einen Zusammenhang zwischen Bluthochdruck und verminderter Gedächtnisleistung gibt [35].

Arterieller Hypertonus ist ein wichtiger Risikofaktor für Schlaganfälle und vasculäre Demenz. Inzwischen wird aber auch hier eine Rolle in der Entwicklung der Alzheimer-Demenz gesehen; untermauert in zahlreichen Schädel-MRT's, in welchen „white matter lesions“ auffallen. Zukünftige Arbeiten könnten die These der Demenzprävention durch Blutdrucksenkung bestätigen helfen [174]. Weiterhin muss aber betrachtet werden, was eigene Erfahrungen widerspiegelt, dass zu niedriger systolischer Blutdruck ebenfalls die kognitive Leistung mindert. Dies betrifft insbesondere die Hochbetagten [116].

Auf der Basis epidemiologischer Längsschnittstudien werden signifikante Zusammenhänge zwischen Alzheimer-Demenz und Hypertonus, Diabetes und Hypercholesterinämie, also cardiovasculären Risikofaktoren erkannt. Vieles scheint aber auch altersabhängig zu sein. Hier lassen inflammatorische Mechanismen und freie Radikale die Vermutung zu, dass arteriosklerotische Gefäßerkrankungen und Alzheimer-Demenz nicht gegensätzlich betrachtet, sondern kausal ähnliche Pathomechanismen zugrunde liegen haben [145].

4. 7. Vergleich der Längsschnitt- mit der Querschnittuntersuchung

Ein wesentlicher Unterschied besteht in der erreichten Patientenmenge (157), im Längsschnitt konnten mortalitätsbedingt (75) und aus anderen Gründen wie Wegzug (10) nur noch 60 Patienten nachbesucht werden. Im Querschnitt betrachtete Normalpersonen wurden bis auf zwei Ausnahmen nicht nachbesucht.

Die Anteile an den jeweiligen Diagnoseuntergruppen unterscheiden sich fast gar nicht. Zum Zeitpunkt der Längsschnitterhebung lebten 9 der noch lebenden Patienten mehr in einem Pflegeheim. Im Längsschnitt wurden die Patienten zum großen Teil in ihrer eigenen Wohnung oder Zimmer nachbesucht, damit konnte ein Eindruck von den persönlichen Lebensbedingungen gewonnen werden. Im Querschnitt fanden die Gespräche und Untersuchungen unter Klinikbedingungen statt. Eine zweite Labordiagnostik oder Bildgebung konnte nur bei im Längsschnitt stationären Patienten (16) erfolgen. Bei den geringen Zahlen wurde hier keine Auswertung erhoben, da sich hiermit keine statistisch verwertbaren Aussagen treffen lassen.

Insgesamt sind sehr viele Patienten (75) in teilweise kurzen Zeiträumen gestorben. Nach Recherche ist ein Teil der rekrutierten Patienten wenige Wochen bis zwei Monate nach Entlassung aus der stationären Behandlung gestorben und hat noch nicht mal das Mindestintervall von sechs Monaten bis zur Nachuntersuchung überlebt. Dies traf jedoch weitgehend auf Patienten in einem fortgeschrittenen Demenzstadium zu und betraf mehr Patienten mit einer Mischform- und vasculären Demenz. Zu erwarten ist eine höhere Sterblichkeit mit zunehmendem Lebensalter, dies bestätigt sich hier auch. Interessant ist die Beobachtung, dass eine gute Betreuung ein längeres Überleben ergibt.

Gleiches gilt für das Outcome der überlebenden Patienten mit gutem Betreuungsangebot, zu sehen an der geringeren Verschlechterung der Kognition und im ADL-Bereich. Dies konnte in der vorgelegten Arbeit eindeutig dargelegt werden und zeigt hier auch einen maßgeblichen Stellenwert im Vergleich zur Arzneimitteltherapie.

Im Vergleich zum Querschnitt schnitten 11 Patienten besser, und 31 Patienten schlechter im Mini Mental Status ab, bei 17 Patienten blieben die Ergebnisse gleich. Für die SCAG-Skala, die den Pflegeaufwand beschreibt, zeigt sich meistens eine Stagnation (24) oder Verschlechterung (20), bei nur 15 Patienten konnte eine Verbesserung erreicht werden, damit unterscheiden sich die Ergebnisse bezüglich der kognitiven und körperlichen Leistungsfähigkeit nicht sehr. Die große Zahl der Verschlechterungen lässt sich durch das Intervall von bis zu fünf Jahren in der Nachuntersuchung und den bekannten Progress der Demenzerkrankungen erklären. Es sind auch Patienten darunter, welche nur sehr wenig individuelle Förderung über die letzten Jahre erfahren hatten.

4. 7. 1. Letalität

Wie nicht anders zu erwarten, sind Demenzerkrankungen, da unheilbar, mit einer hohen Mortalität behaftet. Dies liegt zum Einem am höheren und sehr hohen Alter und zum Anderen an Begleitkomplikationen, die sich aus der Demenz und der Folge der Immobilisation ergeben wie terminale Infektionen, Stürze mit Frakturen oder anderes. Dementsprechend sind in dieser Patientengruppe 75 Patienten im Verlauf verstorben, teilweise kurze Zeit nach Entlassung aus der stationären Behandlung. Dies ist nicht verwunderlich, weiß man doch, dass in den letzten Lebenswochen und -monaten die Verweildauer im Krankenhaus zunimmt, sich die Intervalle für notwendige stationäre Aufenthalte verkürzen und die Ausgaben für Gesundheit in der letzten Lebensphase eines Menschen am größten sind. Die hohe Ausfallrate wird in der vom Bundesministerium geförderten LEANDER II-Studie über einen Zeitraum von 36 Monaten mit 75% ähnlich verzeichnet [145].

Für die Längsschnittstudie hingegen war es fatal, weil selbst die sechs Monate Mindestintervall öfters nicht erreicht wurden. Damit musste aber bei der betagten Klientel gerechnet werden. Umso bemerkenswerter ist es, dass 60 Patienten überhaupt bis zu 5 Jahren Nachbetrachtungszeit überlebt haben und nach besucht werden konnten. In den Abbildungen 21.1-3 ist das Gesamtüberleben in Abhängigkeit von der Diagnosegruppe dem Alter und der optimalen Betreuung mit der Kaplan-Meier-Schätzung berechnet worden. Bei den Diagnosen haben Patienten mit Alzheimer-Demenz oder einer Mischform ein besseres Gesamtüberleben als Patienten mit vasculärer oder Sonstiger Demenz, wobei dieser Unterschied nicht durch den ermittelten Altersdurchschnittswert der Diagnosegruppe zu erklären ist. Die Altersklassen selbst zeigen allerdings deutliche Unterschiede im Gesamtüberleben. Die Analyse des Gesamtüberlebens nach dem Betreuungsgrad zeigt ein signifikant besseres Überleben für Patienten, die eine gute bis optimale Betreuung erhalten. Ist die Versorgung weniger gut, so verringert sich das Überleben direkt. Auch hier bestätigt sich die Kernaussage über die Korrelation zwischen Betreuungsqualität und Überleben. 94

4. 8. Vergleich Längsschnittuntersuchung kleiner/ größer 2 Jahre

Die insgesamt 60 lebenden Patienten verteilen sich mit 34 im kurzen und 26 im langen Längsschnitt recht gleichmäßig. Ebenso verhält es sich mit den Diagnosegruppen.

Die Einteilung in die zwei Längsschnittbetrachtungen wurde erst später vorgenommen. Nicht selten verzögerten sich die Besuche durch lange Recherchearbeit, Umzug in ein Pflegeheim, Erlaubnis durch den amtsgerichtlichen Betreuer oder Nichtbeantwortung der Schreiben. Selbst betreuende Hausärzte waren schon verstorben oder wurden gewechselt. So ergab sich durch spätere zufällige Klinikeinweisungen oder Anfragen in den umliegenden Heimen beziehungsweise in den Einwohnermeldeämtern in einigen Fällen viel später eine Besuchsmöglichkeit.

Es wurde in der Auswertung aus sinnvollen Gründen eine Teilung der Längsbetrachtung vorgenommen. Die Gründe liegen in den bereits bekannten relativ kurzen Zeitspannen einer möglichen positiven Wirkung der Antidementiva und der realistischeren Auswertbarkeit beziehungsweise geringeren Verzerrung der Ergebniswerte. Würde bei der Wirksamkeitsbetrachtung der Medikamente jedes mal die gesamte Zeitspanne von 65 Monaten in Betracht gezogen werden, wären die Ergebnisse erheblich schlechter und es träten keine Verbesserungen oder Stabilitäten auf, was nicht der Wahrheit entspräche bzw. nicht den bereits publizierten Ergebnissen von einer Wirksamkeit insbesondere der Cholinesterasehemmer über ein halbes bis circa zwei Jahre. Durch die Trennung konnte diese Tatsache besser belegt werden.

Oftmals konnte nämlich beim längeren Längsschnitt nicht geklärt werden bis wann oder ob es überhaupt nach Einstellung auf ein Präparat innerhalb dieser Zeitspanne zu einer Verbesserung der Kognition gekommen war. Es wurde der Ist-Moment zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung festgehalten, nur manchmal konnte der Absetzzeitpunkt der Medikamente festgehalten, jedoch keine auswertbaren Vergleiche zum Ist-Zustand im Querschnitt gezogen werden.

Bereits im Auswertungsteil wurde beschrieben, dass sich letztlich alle hier untersuchten Patienten nach der größeren Zeitspanne verschlechtert, teilweise sogar erheblich verschlechtert haben. Patienten die mehrmals nachuntersucht wurden, wurden nur in den Längsschnitt ihrer ersten Nachuntersuchung eingeschlossen, ein Patient, der am häufigste, nämlich insgesamt fünfmal nachbetrachtet wurde, wird -da Einzelfall- in einer Kasuistik näher beschrieben. Er nahm den häufigen Verlauf einer kognitiven und Verhaltensverbesserung innerhalb der ersten zwei Jahre nach Bekanntwerden der Demenz und einer sukzessiven Verschlechterung in den Folgejahren trotz optimaler Betreuung durch die Klinik, den Hausarzt, die Familie und medikamentöser Behandlung.

Diese Arbeit zeigt naturalistische Gegebenheiten bezüglich Diagnosefindung bei multimorbiden, nicht vorselektiertem Patientengut, dem Demenzverlauf mit hoher Mortalität-nicht nur demenzbedingt- und der realistischen Therapie, die häufig abgesetzt oder nicht konsequent aufdosiert wurde und den unzureichenden ambulanten und vollstationären Betreuungsangeboten [18].

4. 9. Arzneimittelkontroverse

Des Weiteren hatten die Patienten bei Erstkontakt in 22 Fällen, also 14,0 Prozent eine leichte Demenz, in 47 Fällen, also 29,9 Prozent eine mittelschwere Demenz. 88 Patienten hatten bereits bei Aufnahme eine schwere Demenz, das entspricht 56,1 Prozent. Bei nur sehr wenigen Patienten wurde mittels psychologischer Hirnleistungstestung eine milde kognitive Störung diagnostiziert.

Der MMSE-Durchschnitt lag bei der Patientengruppe in der Ersttestung bei 16,1 Punkten (Minimum 0 Punkte, Maximum 30 Punkte). Getestet wurden 157 Personen, darin enthalten sind nicht die Kontrollpersonen und die doppelt aufgeführten.

Der SCAG-Durchschnitt lag hier bei 3,73 Punkten (Minimum 1,10 Punkte, Maximum 6,30 Punkte), was bereits eines nicht unerheblichen Pflegebedarfs entspricht. Damit sind bereits die Ausgangswerte niedriger als in vielen Studienpopulationen, in denen eine günstigere Selektion getroffen wurde (jüngere, gesündere, weniger demente Probanden) [191, 138, 113]. Somit müssen zu erwartende Therapieeffekte der verschriebenen Medikation auch niedriger angesetzt werden.

In der Gesamtbetrachtung erhielten 17 der auch noch im Längsschnitte lebenden Patienten keine Antidementiva mehr aufgrund ihres erheblich fortgeschrittenen Demenzstadiums.

Es ging in der hier vorgelegten Studie ja nicht primär um die Testung verschiedener Präparate, sondern um eine zufällig ausgewählte Patientenpopulation, welche im Verlauf beobachtet und nach den geltenden Standards eingestellt werden sollte. Nach den Leitlinien der Demenztherapie wurden Präparate verwendet [6].

Damit ist aus Sicht der Autorin die Erhebung wesentlich näher an der Realität, als zum Beispiel von Herstellerfirmen angelegte Studien. In diesen wird oft eine jüngere, gesündere Klientel mit einem höheren Ergebniswert in der Gedächtnistestung zu Beginn und einem wesentlich kürzeren Beobachtungszeitraum verfolgt.

Wie bereits mehrfach publiziert worden ist, können vor allem die Acetylcholinesterasehemmer in den ersten Monaten bis zu drei Jahren zu einer gleichbleibenden oder verbesserten Kognition und Verhalten verhelfen. Vor allem der frühzeitige Einsatz der AChE-Hemmer kann den Patienten helfen, ein Jahr länger selbständig zu leben. [3]

Aus offenen Folgestudien über mehrere Jahre liegen für Donepezil, Rivastigmin und Galantamin positive Ergebnisse vor; für Gingko biloba Spezialextrakt EGb 761 und verschiedene AChE-Hemmer plazebokontrollierte Langzeit-Daten über ein Jahr [87, 110, 191]. In diesen Studien wurde neben der Wirkung auf die Kognition auch eine positive Wirkung auf den globalen klinischen Eindruck und die Alltagsaktivitäten sowie Verhaltensauffälligkeiten gezeigt [119].

In einer retrospektiven Follow-up-Studie aus drei Zulassungsstudien wirkte sich Galantamin positiv auf die Symptome der Alzheimer Demenz aus und verzögerte die Einweisung in ein Pflegeheim über zum Teil viele Monate. Nach Auswertung der Daten von 596 Patienten wurde herausgefunden, dass pro Jahr konsequenter Galantamineinnahme das Risiko einer Heimaufnahme um 27% reduziert werden konnte. [42]

Ein guter Studienansatz wurde in einer multizentrischen prospektiven parallelen Anwendungsbeobachtung-Reminder genannt- auf einer Pressekonferenz in Wiesbaden im April 2006 (Veranstalter Janssen Cilag GmbH) mit 2000 Patienten in vielen neurologischen und internistischen Praxen gezeigt. Mittels Psychometrie, Erfassung von Vitalwerten, Begleitmedikation, unerwünschten Ereignissen, Symptomen, Belastung der Pflegenden und Zeitpunkte der Heimeinweisung unter entweder der Therapie mit Galantamin oder Gingko biloba, wobei die Therapieentscheidung dem Behandler überlassen war, wurde in dieser Studie überprüft. Die noch nicht vollständig ausgewerteten Daten dürften sicherlich ein naturalistisches Bild über den Demenzprogress, Therapieverlauf und Pflegebelastung liefern.

Die Ergebnisse dürften auch bewertungsneutraler und firmenunabhängiger ausfallen und den hier vorgelegten Ergebnissen mit relativ schlechtem Outcome mit hoher Sterblichkeit und Progress der Demenz mit rasch zunehmendem körperlichen Verfall entsprechen.

Die Bestätigung der Wirksamkeit dieser Substanzen und auch von Gingko EGb 761 wurde nach Auswertung von Plazebokontrollierten Studien im Bericht zur Nutzenbewertung der Acetylcholinesterasehemmer des Institutes für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen festgehalten [64]. Nach neueren Erkenntnissen hilft Gingko zur Vorbeugung der Demenz nicht, es gibt jedoch Hinweise, dass von der Substanz in der hohen Dosierung mit 240 mg Tagesdosis auch an Alzheimer Erkrankte profitieren. Positive Effekte konnten vor allem in den Aktivitäten des täglichen Lebens und psychopathologische Begleitsymptome sowie Lebensqualität der Angehörigen gezeigt werden. [30] Da es allerdings keine konsistente Studienlage gibt, wird derzeit keine Empfehlung für Gingko vom IQWiG für die Alzheimerdemenz-Therapie ausgesprochen.

In kürzer angelegten Verlaufsbeobachtungen lässt sich die positive Wirkung besser herausstellen, da die Krankheit auch mit Therapie später einen progredienten Verlauf nimmt. In dieser Studie wurden in einer Zeitspanne von mindestens 6 Monaten bis maximal 65 Monaten Verlaufskontrollen vorgenommen, deshalb differieren die Ergebnisse auch zum Teil erheblich von kürzer angelegten Veröffentlichungen zum Beispiel der Herstellerfirmen der Antidementiva.

In der hier vorgelegten Studie wurde auch betrachtet, wie viele Patienten als Therapieempfehlung einen AChE-Hemmer (Rivastigmin, Donepezil, Galantamin) erhielten und diesen auch ambulant weiterverordnet bekamen sowie deren Outcome. Aufgrund der zu geringen Zahl der am Ende auswertbaren Fälle ließ sich keine Statistik erstellen.

Insgesamt wurde bei 26 Personen eine entsprechende Empfehlung in der Entlassungsmedikation vorgenommen. Davon wurde in 11 Fällen das Präparat sofort beziehungsweise später abgesetzt. In 5 Fällen ohne ersichtlichen Grund meist relativ rasch durch den Hausarzt, in 6 Fällen war der Grund des Absetzens der Autorin aufgrund eigener Recherchen nachvollziehbar (Progress der Demenz). Als mögliche Gründe für Absetzen der Antidementiva wird die hohe Kostennote der Präparate mit Angst vor Regressverfahren oder Unkenntnis über die Wirksamkeit der Präparate vermutet.

In einem Fall wurde auf ein neueres Präparat durch den ambulanten Arzt umgesetzt wegen vermuteter besserer Wirksamkeit. In einem weiteren Fall wurde stadiengerecht auf Memantine umgestellt.

Nur 8 Patienten erhielten auch während der Nachuntersuchung die Substanz weiter. Davon wurde aber nur in 4 Fällen die empfohlene Dosissteigerung vorgenommen.

Bei einem Patienten ist das Präparat unmittelbar vor der durchgeführten Kontrolluntersuchung abgesetzt worden, sodass dieser Fall in die Betrachtung mit eingehen kann. Bei einem Patienten, bei denen eine Weitergabe erfolgte, zeigte sich bei einem Patienten eine Verschlechterung in der Kognition und Klinik, wobei hier die Einstellung in einem fortgeschrittenen Stadium erfolgt war. Bei 5 Patienten ergaben sich ähnliche Ergebnisse im MMSE und SCAG in einer Intervallspanne von 13-33 Monaten. Davon wurde bei einem Patienten eine adäquate Dosissteigerung vorgenommen. Bei 3 Patienten fiel eine Verbesserung in der Gedächtnisleistung und Pflegebedarf in der Kontrolle auf, einer von 3 hatte eine Steigerung der Dosis des Präparates bekommen. Die Intervalle betragen 6 und 14 Monate.

Dies entspricht den Daten in verschiedenen Studien, wo sich bei Dosissteigerung der Substanzen innerhalb von sechs Monaten zu einer Verbesserung der Kognitionsleistung getestet im Mini Mental Status Examination erreichen lässt. Bei längeren Intervallen zeigt sich eine Stagnation bis es dann nach circa 2-3 Jahren zu einer Verschlechterung kommt. Hier konnte nur eine Einzelbetrachtung erfolgen, statistisch signifikante Ergebnisse ließen sich bei der geringen Zahl nicht ermitteln.

Inzwischen gibt es neuere Erkenntnisse zu den Cholinesterase-Hemmern bei der Alzheimer Demenz. Laut Dr. S. Darvesh, Kanada haben die einzelnen Cholinesterase-Hemmer verschiedene Wirkprofile und daher auch verschiedene unerwünschte Wirkungen. Donepezil hat die Acetylcholinesterase (AChE) als Angriffspunkt, Rivastigmin dagegen die AChE und die Butyrylcholinesterase (BuChE). Auch die letztgenannte hat großen Anteil am Abbau von Acetylcholin und ist in fast allen mit dem Thalamus in Verbindung stehenden neuronalen Bereichen vertreten. Bekannt ist, dass mit Progress der Alzheimer Erkrankung die Aktivität der AChE nachlässt und die der BuChE zunimmt [125]. Deshalb scheint eine Hemmung beider Acetylcholin abbauender Enzyme zusätzlichen Nutzen zu bringen [55]. Laut Dr. Z. Rakonczay existieren 3 Subtypen der Acetylcholinesterase: G1, G2, G4.

G1 befindet sich hauptsächlich im Hippocampus, Amygdala und im Cortex, es könnte in der Pathophysiologie eine Schlüsselfunktion besitzen. Für den G1 Subtyp ist Rivastigmin als einziger AChE-Hemmer hoch selektiv.

Damit ließen sich die geringen extrapyramidal-motorischen Nebenwirkungen erklären. Galantamin und Donepezil sind eher für andere Subtypen selektiv, welche in den Basalganglien oder in der Peripherie angesiedelt sind. Daher müssen heute auch innerhalb der AChE-Hemmer-Gruppe Überlegungen angestellt werden, welches Präparat in welchem Fall gewählt werden könnte. Nach der derzeitigen Studienlage scheinen Alzheimer Patienten durch das geringere Nebenwirkungsspektrum, den dualen Ansatz von Rivastigmin zu profitieren [130] sowie vom Umsetzen auf diese Substanz bei Unverträglichkeit von zum Beispiel Donepezil.

Bei Indikation für eine Behandlung mit einem AChE-Hemmer und Unverträglichkeit desselben sollte nach heutiger Expertenmeinung unbedingt das Umsetzen auf ein gleichwertiges Präparat versucht und ausreichend lange beibehalten werden [177, 38, 14].

Kontroverse:

Nach Auswertung der AD-2000-Studie, in der 565 Patienten vier Jahre randomisiert gegen Placebo getestet worden waren, muss der Einsatz von AChE-Hemmer auch kritisch betrachtet werden, angesichts massiv steigender Ausgaben im Gesundheitssystem. Der Tagesdosispreis eines AChE-Hemmers liegt bei etwa 3,9 Euro versus 0,7 Euro für Gingko biloba Extrakt. Nach Erhebungen eines Institutes für Medizinische Statistik in Frankfurt wurden im Jahre 2004 etwa 70.000 Patienten mit einem AChE-Hemmer behandelt versus etwa 900.000 mit einem Gingko biloba-Extrakt (GBE) meist selbst bezahlt. Bei Hochrechnung auf ca. 1,5 Millionen Betroffene mit einem ungefähren Anteil von 50% Alzheimer-Kranken macht dies Ausgaben in der Höhe von einer Milliarde Euro im Jahr aus. Betrachtet man berufsethisch das Individualwohl, gilt es dem Einzelnen verpflichtet zu handeln und ihm humanitäre Hilfe zuteil werden zu lassen. Für Antidementiva ist die Wirksamkeit evidenzbasiert nachgewiesen, jedoch haben sie keine heilende Wirkung, sie können die Lebensqualität (auch die der Angehörigen) verbessern, jedoch nicht unmittelbar retten. Auf der gesamtgesellschaftlichen Makroebene dagegen stehen der Verpflichtung dem Einzelnen gegenüber wirtschaftliche Interessen, gerade in Anbetracht stetig steigender Erkrankungszahlen und Budgetierungen. Demzufolge ist es für den einzelnen niedergelassenen Arzt/Ärztin sehr schwierig abzuwägen, ob er eine kostenintensive Behandlung einleitet, zumal er vielleicht das bei Demenzkranken eingesparte Geld für andere somatisch Erkrankte einsetzen könnte [62].

Neben den hohen Kosten und zu erwartenden Mehrausgaben in den kommenden Jahren müssen auch die Nebenwirkungen berücksichtigt werden, wenn sich zu einer solchen Therapie entschieden wird, denn auch die Nebenwirkungsrate liegt um ein Vielfaches höher als unter GBE.

Durch Kaduszkiewicz et al. wurden kürzlich Beanstandungen an der Qualität der randomisierten Studien vorgenommen, die in die Auswertung zur positiven Wirksamkeitsbeurteilung durch die IQWiG mit einfließen. Würde man nach seiner Aussage rigorose Bewertungsmaßstäbe anlegen, müsste die inzwischen allgemein propagierte Verordnung von AChE-Hemmern teilweise zurückgenommen und durch individuellere Empfehlungen ersetzt werden.

Hier werden insbesondere die zum Teil schwerwiegenden Nebenwirkungen und der teilweise nur geringe Nutzen in die Waagschale geworfen. Als sehr schwierig wird auch von verschiedenen Kritikern die Einschätzung der Wirksamkeit in der Verlaufsbeurteilung durch neuropsychologische Tests gesehen. In der Anfangsbeurteilung werden als valides Mittel eingestuft, in der Verlaufskontrolle sollen sie wegen der Schwankungsbreite möglichst nicht zum Einsatz kommen beziehungsweise nicht über das Absetzen von Antidementiva entscheiden [73]. Hier ist noch viel Diskussion nötig, wie dieses Thema in der alltäglichen Praxis umgesetzt werden kann.

5. Zusammenfassung

Die Bedeutung Demenzieller Erkrankungen wird uns in den letzten Jahren zunehmend bewusster, zum Einen durch die Zunahme der Lebenserwartung des Individuums und damit das größere Risiko eine Demenz zu erwerben und zum Anderen durch die pilzförmige Verschiebung der Alterspyramide in unserem Land.

Ältere kranke Menschen bilden keine Randerscheinung, sondern fordern das Gesundheits- und Pflegesystem heraus. Die Demenzerkrankungen gehören durch die kognitiven und psychischen Störungen zu den stigmatisierten und negativ belegten Krankheitsbildern.

Dies betrifft insbesondere auch die Angehörigen und soziale Kontaktpersonen.

Es ist im privaten Bereich noch weitgehend ein Tabu-Thema. Keiner setzt sich gern mit der Vorstellung auseinander, dass der Partner oder ein Elternteil dement und pflegebedürftig wird. Deshalb ist es in der täglichen Praxis auch oft auffällig, dass keine entsprechenden Vorsorgen wie Vollmachten, Patientenverfügungen oder -testamente getroffen wurden.

Die Demenzen sind, da sie aufgrund der vielen Beeinträchtigungen mittelbar zur Pflegebedürftigkeit und zum Tod führen und erhebliche soziale Auswirkungen wie Berufsunfähigkeit, Umsiedeln in ein Pflegeheim, Verlust sozialer Kompetenzen haben, in mehreren Dimensionen zu betrachten. Denn dadurch entsteht eine immense Summe an durch die Versorgungssysteme zu erbringenden Leistungen.

Es sollte eine Identifikation mit Menschen mit Demenz erreicht und die Erkrankung ernst genommen beziehungsweise ins Bewusstsein gerückt werden.

Wichtig ist die allgemeine Verfügbarkeit von praktikablen Screeningtests in Praxis und Klinik, denn nur eine frühzeitige Diagnosestellung sichert Monate oder Jahre mit Erhaltung einer gewissen Lebensqualität nicht nur für den an Demenz Erkrankten sondern vor allem auch für die Partner und Familienangehörigen. Dies konnte anhand einiger Patientenbeispiele mit guter hausärztlicher Betreuung, Arzneimitteltherapie und vorbildlicher Umsorgung durch den Partner demonstriert werden.

Genauso wichtig ist aber auch die viel zu selten in Anspruch genommene Verlaufsdagnostik und damit Sicherung der Diagnose und Überprüfung der Wirksamkeit der verordneten Präparate. Damit könnte dann auch die Dosis überprüft oder bei Verschlechterung der Symptome auf für fortgeschrittene Stadien zugelassene Präparate umgestellt oder erweitert werden.

Dies lässt sich besonders gut in Einrichtungen mit Zentrumsstruktur verwirklichen, wo neben Ärzten auch Psychologen und Sozialarbeiter vor Ort Hilfestellungen anbieten können.

Es musste in dieser Arbeit festgestellt werden, dass nur in sehr wenigen Fällen dieses von uns gemachte Angebot der Verlaufsdagnostik und Nachsorge in Anspruch genommen wurde, obwohl in der Epikrise fixiert und mit Angehörigen besprochen. Die stärkere Vernetzung von ambulanter und stationärer Versorgung der Demenzpatienten und Einbeziehung sowie Schulung der Angehörigen scheint zusammen mit der konsequenten Behandlung einen günstigeren Verlauf der progredienten Erkrankung zu bewirken und die Pflegelast zu reduzieren.

Die meisten stationär erhobenen Nachuntersuchungen geschahen im Rahmen anderer Einweisungsdiagnosen. Da die Demenzdiagnose mit letzter Sicherheit erst postmortal durch histopathologische Untersuchung des Gehirns gestellt werden kann, bleibt sie bis dahin eine Verdachts- und Ausschlussdiagnose. Im Verlauf können sich Umstände ergeben, welche eine andere Differentialdiagnose wahrscheinlicher werden lassen, gerade deshalb bleibt die Nachuntersuchung in einem halben oder ganzen Jahr und auch später wichtig.

Es wäre wünschenswert, wenn eine bessere Zusammenarbeit mit den niedergelassenen Ärzten gelänge und in diesem Zusammenhang die Weiterverordnung und wenn nötig adäquate Dosissteigerung des einzelnen Präparates vorgenommen würde. Öfters wurde erlebt, dass das verordnete Präparat sofort nach Entlassung des Patienten aus der stationären Behandlung durch den Hausarzt abgesetzt wurde.

Wichtig ist ebenso die Einsschätzung des körperlichen Status, da mit zunehmendem Progress der Kognitions- und Verhaltensstörungen der körperliche Zerfall einsetzt, wie zum Beispiel Verwahrlosung durch mangelnde Fähigkeit zur Hygiene, Kachexie durch Mangel- und Fehlernährung und nicht zuletzt die häufig zu beobachtenden Inkontinenzen.

Insbesondere hier müssen zu den bisher schon kreativen Ansätzen bestehender professioneller Hilfs- und Pflegeangebote mehr Angebote zu einer individuellen Pflege erfolgen, was nicht möglich ist, solange alles nach standardisierten Leistungskomplexen abgerechnet wird. Es gibt im europäischen Ausland bereits nachahmenswerte Modelle.

Auch in den Pflegeheimen und im Betreuten Wohnen muss individueller auf die Bewohner eingegangen werden, was nur über Qualifizierung und Aufstockung des dort tätigen Personals erreicht werden kann. Sollten Patienten oder Betreuer direkt mit den Pflegekassen abrechnen dürfen, wird sich ein vermehrter Wettbewerb und darüber auch eine Angebotsverbesserung ergeben.

Controlling und Qualitätsüberprüfungen mit TÜV-Siegel erleichtern die Suche nach geeigneten und zuverlässigen Pflegeheimen.

Es sollte nicht nur qualifiziertes und im Umgang mit Demenzen geschultes Personal sondern auch ergo- und physiotherapeutisch ausgebildetes Personal vorhanden sein. Aus Erfahrung wissen wir um die Wirksamkeit und den Unterhaltungs- und Belebungswert von Musik- und Tanztherapeuten, es wäre wünschenswert, so etwas allgemein und nicht nur in Vorzeigeobjekten zu etablieren.

Ausblick in die Zukunft:

Auf der 22. Internationalen Alzheimer-Konferenz im Jahr 2006 in Berlin wurde festgehalten, dass es aktuell noch keine gezielten Präventivpräparate gibt aus bisheriger Unkenntnis über die genauen Ursachen. Auch die Therapie ist bisher nur symptomatisch und nicht kausal ansetzend. Durch das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) wurde in diesem Jahr die Wirksamkeit der auf dem Markt zur Verfügung stehenden Acetylcholinesterasehemmer bestätigt [70].

Es werden noch viele Jahre der intensiven Forschungsarbeit vonnöten sein, um aus der Pathogenese dann zur Entwicklung ursächlich wirkender Medikamente zu kommen.

Weltweit befinden sich 28 Substanzen in der Forschung, dabei sei laut Prof. C. Hoch, Zürich „die Immuntherapie ein vielversprechender Ansatz“.

Ziel sollen fertige Antikörper sein, welche die Amyloid-Plaques abbauen, damit es nicht zu einer Überhäufung mit diesen kommt, welche den chronisch-entzündlichen Prozess unterhält.

Viele große Pharmaunternehmen forschen an Substanzen für eine wirksame Bekämpfung der Alzheimer-Demenz, zum Beispiel werden auch Verfahren zur passiven Immunisierung getestet.

Hierbei werden humanisierte monoklonale Antikörper eingesetzt, die sich gegen einzelne Peptidabschnitte von A β richten. Andere Ansätze sind die Modulierung der Signaltransduktion im cholinergen und glutamatergen System, die chemische Neutralisierung oder die Hemmung der Bildung des Peptids durch Proteaseinhibitoren.

In der Kausaltherapie der Immunisierung könnte das Eiweißfragment A β Schlüsselfunktion besitzen, es bildet die charakteristische Plaque im Gehirn und könnte durch Induktion einer entsprechenden Immunantwort abgebaut werden; damit könnte der Circulus vitiosus des chronischen Entzündungsprozesses durchbrochen werden [105].

Es bestünde auch die Möglichkeit, dass A β direkt mit Immunzellen eine Interaktion eingeht, demzufolge die Microglia stimuliert würde, um A β direkt abzubauen.

Hierzu fanden bereits Experimente mit transgenen Mäusen statt. Untermauert wird diese These auch durch in postmortalen Hirnen zuvor immunisierter Personen gefundenen Arealen, wo vorher wahrscheinlich Plaques waren und diese jetzt von Microglia umgeben sind. Weiterhin gibt es Erkenntnisse aus Versuchen, dass im Umkehrschluss A β direkt eine verminderte Gedächtnisleistung zur Folge hatte, nachdem es Mäusen intracerebral injiziert worden war. Dagegen führte die Injektion von Anti-A β -Antikörpern bei Mäusen zu einer kurzfristigen kognitiven Verbesserung. Mit diesen Erkenntnissen wurde eine Impfstudie mit 372 Alzheimer-Patienten initiiert durch die amerikanische Firma Elan.

Nach bisherigem Stand zeigten die Patienten, die eine Immunantwort auf A β entwickelten, eine geringe, wohl aber statistisch signifikante Verbesserung der Gedächtnisleistung. Probat scheint diese Methode nicht zu sein, da bis zu 6 Prozent der Teilnehmer eine Meningoencephalitis bekamen, was letztlich zum Abbruch der Studie führte. Aktuell wird eine kleine Patientengruppe beobachtet, um den weiteren Krankheitsverlauf zu verfolgen. Allerdings sind die bisherigen Erfolge nicht so groß, wie nach den Versuchen erhofft.

Nach bisher erfolgter histopathologischer Untersuchung einzelner Hirne vorher geimpfter Patienten wurden bei schwerer Demenz weniger Amyloidplaques gefunden als in vergleichbaren Hirnen umringt von Microglia, was auf eine mögliche Wirksamkeit hindeutet, jedoch wiesen diese Verstorbenen genauso Neurofibrillen und eine cerebrale Amyloid-Angiopathie auf.

Hierzu müssen noch mehr und vor allem frühzeitiger einsetzende Versuche unternommen werden, um den Zusammenhang zwischen den pathologischen Hirnbefunden und dem Fortschreiten der Demenz herauszufinden.

Laut Prof. A. Kurz, Vorstandsmitglied der Deutschen Alzheimer-Gesellschaft konzentriert sich die Forschung auch darauf, in der Diagnostik von Demenzerkrankungen voranzukommen und einen Blutmarker zu finden [86].

Nach dem derzeitigen Stand der Wissenschaft sollen ausreichende körperliche und auch geistige Bewegung und Fitness einer Demenz vorbeugen helfen, indem sie das Gehirn widerstandsfähiger gegen einen solchen Krankheitsprozess machen sollen.

Auch mit der Ernährung soll einer Demenz vorgebeugt werden, hier werden insbesondere die Vitamine B, C, E und Folsäure positiv bewertet. Was das cardiovasculäre Risikoprofil anbelangt, sind von herausragender Wichtigkeit der streng eingestellte Blutdruck, das gilt ebenso für den Blutzucker. Positive Effekte werden auch den Omega-3-Fettsäuren zugeschrieben. Hier bleiben aber Beobachtungen über die nächsten Jahrzehnte abzuwarten, ob diese Maßnahmen wirklich zu einer messbar effektiv niedrigeren Rate an Neuerkrankungen führen bei Menschen, die sie regelmäßig angewendet haben.

Resümee:

Gerade die Alzheimer-Demenz muss als eine fulminant verlaufende, chronisch-progrediente Erkrankung mit am Ende totalem Verlust der Persönlichkeit und Kompetenzen sowie absoluter Pflegebedürftigkeit gesehen werden. Zudem ist sie, wie berichtet, mit über 1,3 Millionen Erkrankter in Deutschland inzwischen zu einem erheblichen gesundheitspolitischen Problem geworden, Tendenz steigend.

Das Wissen um die Diagnose und die daraus entstehenden Konsequenzen für den Einzelnen und die Gesellschaft sollte zu einem entschiedenen Umdenken führen, um sich auf anstehende Probleme vorbereiten und Lösungsansätze sowie Versorgungsstrategien erarbeiten zu können.

Jetzt sind über 100 Jahre vergangen, seit Alois Alzheimer im Jahre 1906 vor einer Ärzteversammlung eine bis dahin nicht bekannte Erkrankung der Hirnrinde vorstellte, mit einer breitgefächerten Symptomkombination, die er keiner ihm bekannten Nervenerkrankung zuordnen konnte. Er hätte sich damals wahrscheinlich nicht träumen lassen, dass diese Erkrankung zu einer der größten gesundheitspolitischen Probleme des beginnenden neuen Jahrtausends werden würde und auch über einhundert Jahre später noch als unheilbar gilt.

6. Verzeichnisse

6.1. Literaturverzeichnis

- [1] Anand, R., Gharabawi, G., Enz, A. et al.:
Efficiency and safety results of the earlyphase studies with exelon (ENA-713) in Alzheimer's disease: an overview. J Drug Dev Clin Pract, 1996 (a)
- [2] Angermeyer, M.C., Busse, A., Aurich, C. et al.:
Adaptation eines Demenztest zur Anwendung bei visuell beeinträchtigten Personen am Beispiel des SIDAM. Z Gerontol Geriatr 2002, 35; 21-31
- [3] Angermeyer, M.C., Riedel-Heller, S.G., Matschinger, H., Hensel, A.:
Mild cognitive impairment and dementia: epidemiology, outcome and risk factors/
Leipzig Longitudinal Study of the Aged (LEILA75+)
Forschungsbericht 2006
- [4] Arai, H.:
Importance of vascular aspects in Alzheimer's disease
Nippon, Ronen Igakkai Zasshi, 2006 Jul. 43(4): 449-52,
- [5] Aszalos, Z.:
Some neurologic and psychiatric complications in endocrine disorders: the thyroid gland
Orv Hetil, 2007 Febr. 148(7): 303-10
- [6] AWMF-Leitlinien-Register. Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie.
3. überarbeitete Aufl. 2005, Georg Thieme Verlag Stuttgart
- [7] Arzneimittelbrief
Donepezil, Ausgabe 10, S.76
- [8] Bickel, H.:
Demenzsyndrom und Alzheimerkrankheit: Eine Schätzung des Krankenbestandes und der jährlichen Neuerkrankungen in Deutschland. Gesundheitswesen 2000, 62, 211-218
- [9] Bickel, H.:
Pflegebedürftigkeit im Alter. Ergebnisse einer populationsbezogenen retrospektiven Längsschnittstudie. Gesundheitswesen, 58, Sonderheft 1, 56-62, 1996
- [10] Bierer, L.M., Harontunian, V., Gabriel, S. et al.:
Neurochemical correlates of dementia severity in Alzheimer's disease:
relative importance of the cholinergic deficits. J Neurochem 1995, 64, 749-750
- [11] Blacker, D., Haines, J.L., Rodes, L. et al.:
ApoE-4 and age at onset of Alzheimer's disease: the NIMH genetics initiative.
Neurology 48, 139-147, 1997
- [12] BMBF
10 Jahre Kompetenznetzwerke in der Medizin 2005-Langzeitstudie Alzheimer

- [13] Bürger, K., Teipel, S., Hampel, H. et al.:
Alzheimer-schon Jahre vor den ersten Symptomen erkennbar?
MMW-Fortschritt Med. 142, 338-342, 2000
- [14] Bullock, R. Connolly, C.:
Switching cholinesterase inhibitor therapy in Alzheimer´s disease- donepezil to rivastigmine,
is it worth it? Int J Geriatr Psychiatry 2002; 17: 288-289
- [15] Bundesministerium für Familie, Senioren, Frauen und Jugend:
Vierter Bericht zur Lage der älteren Generation. Berlin, April 2002
- [16] Burns, A., Rossor, M., Hecker, J. et al.:
The effects of donepezil in Alzheimer´s disease-results from a multinational trial.
Dement Geriatr Cogn Disord 1999, 10(3): 237-44
- [17] Busciglio, J., Yankner, B.A.:
Apoptosis and increased generation of reactive oxygen species in Down´s
syndrome neurons in vitro. Nature 1995, 378, 776-779
- [18] Calabrese, P.:
Alzheimer Demenz-Langzeitbeobachtung mit Galantamin unter Praxisbedingungen
Thieme e journals, Georg Thieme Verlag KG Stuttgart, Psychoneuro 2006; 32(5): 232-233
- [19] Cankurtaran, M., Yavus, B.B., Halil, M. et al.:
Are serum lipid and lipoprotein levels related to dementia?
Arch Gerontol Geriatr, 2005 Jul-Aug, 41(1): 31-9
- [20] Clarke, R., Lewington, S., Sherliker, P. et al.:
Effects of B-vitamins on plasma homocysteine concentrations and on risk of cardiovascular
disease and dementia. Curr Opin Clin Nutr Metab Care 2007 Jan, 10(1): 32-39
- [21] Corey-Bloom, J., Anand, R., Veach, J. et al.:
A randomized trial evaluating the efficacy and safety of ENA 713 (rivastigmine tartrate),
a new acetylcholinesterase inhibitor, in patients with mild to moderate severe Alzheimer´s
disease. Int J Geriatr Psychopharmacol 1998, 1: 55-65
- [22] Cross, A.J., Crow, T.J., Perry, R.H. et al.:
Reduced dopamin-beta-hydroxylase activity in Alzheimer´s disease
Brit Med J 282, 93-94, 1981
- [23] Cummings, J.L., Vinters, H.V., Cole, G.M. et al.:
Alzheimer´s disease. Etiologies, pathophysiology, cognitive reserve and
treatment opportunities. Neurology 51(Suppl. 1), S.2-17, 1998
- [24] Czollner, L., Frantsits, W., Küenburg, B. et al.:
New kilogram-synthesis of the anti-Alzheimer drug galanthamine
Tetrahedron Lett 1998; 39(15): 2087-8
- [25] Darvesh, S., Hopkins, D.A., Geula, C.:
Neurobiology of Butyrylcholinesterase. Nature REVIEWS, volume 4 no. 2, february 2003

- [26] de Deyn, P.P., De Reuck, J., Deberdt, W. et al. :
Treatment of acute ischemic stroke with piracetam. *Stroke* 28; 2347-2352, 1997
- [27] de Jong, F.J., den Heijer, T., Visser, T.J. et al.:
Thyroid hormones, dementia, and atrophy of the medial temporal lobe
J Clin Endocrinol Metab, 2006 Jul, 91(7): 2569-73
- [28] DeKosky, S.T., Harbaugh, R.E., Schmitt, F.A. et al.:
Cortical biopsy in Alzheimer's disease: diagnostic accuracy and neurochemical, neuropathological and cognitive correlates. *Ann Neurol* 32, 625-632, 1992
- [29] DeKosky, S.T.:
Statin therapy in the treatment of Alzheimer disease: What is the rationale?
Am J Med, 2005, 118(Suppl.12A): 48-53
- [30] DeKosky, S.T.:
Ginkgo biloba for Prevention of Dementia
JAMA 2008, 300 (19): 225-228
- [31] Dimopoulos, N., Piperi, C., Salonicioti, A. et al.:
Association of cognitive impairment with plasma levels of folate, Vitamin B12 and homocysteine in the elderly. *In Vivo* 20 (6B): 895-9, Nov. 2006
- [32] Dirnagl, U., Iadecola, C., Moskowitz, M.A.:
Pathobiology of ischaemic stroke: an integrated view. *Trends Neurosci* 22, 391- 397, 1999
- [33] Eberhard, A.:
Holo TC (Holotranscobalamin) und Methylmalonsäure: Neue Marker für das metabolisch verfügbare, aktive Vitamin B12. *Labmedletter, Laborinformation* Nr. 81, September 2006
- [34] Ebert, D.:
Psychiatrie systematisch. UniMed Verlag AG Bremen, 4. Aufl., 2001
- [35] Engels, R., Beier, W., Erzigkeit, H.:
Hypertension and disorders of cognitive function. *Fortschr Med* 111 (33): 522-5, Nov 1993
- [36] Enz, A., Floersheim, P.:
Cholinesterase inhibitors: an overview of their mechanisms of action. In Becker, R. Giacobini, E., editors. *Alzheimer disease: from molecular biology to therapy*
Boston: Birkhäuser 211-5, 1996
- [37] Erzigkeit, H.:
SKT. Ein Kurztest zur Erfassung von Gedächtnis- und Aufmerksamkeitsstörungen. *Manual*
Beltz, Weinheim, 4. Aufl., 1989
- [38] Etemad, B.:
Behavioral and cognitive benefits of rivastigmine in dementias: a 26-week follow up.
Int Psychogeriatr 2001; 13(Suppl 2) : 241 (Abstract P246)

- [39] Farrer, L.A., Cupples, L.A., Haines, J.L. et al.:
Effects of age, sex and ethnicity on the association between apolipoprotein E
Genotype and Alzheimer disease. A meta-analysis. *JAMA* 278, 1349-1356, 1997
- [40] Fassbender, K., Masters, C., Beyreuther, K. et al.:
Alzheimer's disease: an inflammatory disease? *Neurobiol Aging* 21, 433-436, 2000
- [41] Feldman, H., Gauthier, S., Hecker, J. et al.:
A 24-week, randomized, double-blind study of donepezil in moderate to severe
Alzheimer's disease. *Neurology* 57, 613-620, 2001
- [42] Feldmann, H. et al:
Poster zum 8th European Federation of Neurological Societies
Paris, Sept. 2004
- [43] Förstl, H.:
Antidementiva. Urban & Fischer Verlag München Jena, 2002
- [44] Förstl, H.:
Demenzen in Theorie und Praxis. Springer Verlag Berlin Heidelberg, 2001
- [45] Folstein M.F., Folstein S.E., McHugh P.R.:
Mini Mental State. A practical method for grading the cognitive state of patients
for the clinician. *J Psychiatr Res* 12, 189-198, 1975
- [46] Friedland, R.P., Koss, E., Jagust, W.J. et al.:
Familial subcortical arteriosclerotic encephalopathy (SAE) in two families:
Studies with X-ray CT, NMR and PET. *Neurology* 1986, 36, Suppl. 1, 102
- [47] Fuchsberger, T., Möller, H.-J., Hampel, H.:
Demenzkranken steht eine moderne Therapie zu
MMW-Fortschritte Medizin, Sonderheft 02, 145.Jg, 2003
- [48] Füsgen I.:
Demenz- Praktischer Umgang mit Hirnleistungsstörungen
MMV Medizin Verlag GmbH München, 4. Aufl., 2001
- [49] Füsgen, I.:
Demenz- Praktischer Umgang mit der Hirnleistungsstörung. *Geriatric Praxis
Medizin Verlag GmbH München, 3. Aufl., 1995*
- [50] Füsgen, I.:
Der ältere Patient. Urban & Fischer Verlag München Jena, 2000
- [51] Gambhir, S.S., Czernin, J., Schwimmer, J. et al.:
A tabulated summary of the FDG PET literature.
J Nucl Med 2001 May; 42(5 Suppl): 1S-93S
- [52] Gauggel, S., Birkner, B.:
Validität und Reliabilität einer deutschen Version der Geriatrischen Depressionsskala.
Zeitschrift für Klinische Psychologie 28, 18-27, 1999

- [53] Georges, J.:
Who cares? The state of dementia care in Europe. Alzheimer Europe, 2006
- [54] Geula, C.:
Abnormalities of neural circuitry in Alzheimer's disease. Hippocampus and cortical cholinergic innervation. Neurology 51(Suppl.1), S.18-29, 1998
- [55] Greig, N., Utsuki, T., Yu Q-S et al.:
A new therapeutic target in Alzheimer's disease treatment: attention to butyrylcholinesterase. Cur Med Res Opin 2001; 17(1):1-7
- [56] Haass, C., Selkoe, D.J.:
Cellular processing of β -amyloid precursor protein and the genesis of amyloid β -peptide Cell 75, 1039-1042, 1993
- [57] Hachinski, V.C.:
Cerebral blood flow in dementia. Archives of Neurology 1975, 32, 632-637
- [58] Hallauer, J.F., Kurz, A.:
Weißbuch Demenz. Versorgungssituation relevanter Demenzerkrankungen in Deutschland Georg Thieme Verlag Stuttgart New York, 2002
- [59] Hampel, H., Padberg, F., Möller, H.-J.:
Alzheimer Demenz. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH Stuttgart, 2003
- [60] Hampel, H.:
MRT als Früherkennungsmarker für Alzheimer Demenz.
Erkenntnisse aus dem Kompetenznetz Demenzen
- [61] Hansen, L.A., De Teresa, R., Davies, P. et al.:
Neocortical morphometry, lesions counts and choline acetyltransferase levels in the age spectrum of Alzheimer's disease. Neurology 38, 48-54, 1988
- [62] Helmchen, H.:
Antidementiva in Allokationsethischer Perspektive
Deutsches Ärzteblatt, Jg. 104, Heft 36, 7.Sept.2007
- [63] Herholz, K.:
FDG PET and differential diagnosis of dementia. Alzheimer Dis Assoc Disord 9, 6-16, 1995
- [64] Heuft, G., Nehen, H.G., Haseke, J. et al.:
Early and differential diagnosis of 1,000 patients examined in a memory clinic
Nervenarzt 68(3): 259-69, Mar 1997
- [65] Hillen, T., Nieczaj, R., Münzberg, H. et al.:
Carotid atherosclerosis, vascular risk profile and mortality in a population-based sample of functionally healthy elderly subjects: the Berlin ageing study
J Intern Med 247(6): 679-88, Jun 2000

- [66] Holmes, C., Cairus, N., Lantos, P. et al.:
Validity of current clinical criteria for Alzheimer's disease, vascular dementia and dementia with Lewy bodies. *Br J Psychiatry* 1999 Jan; 174, 45-50
- [67] Hotze, L.A. :
Schilddrüse und Psyche, *Schilddrüsenforum*, 6. Arzt-Patienten-Seminar, 28.05.2005
- [68] Hoyer, S., Frölich, L., Sandbrink, R.:
Molekulare Medizin der Alzheimer-Krankheit. In: *Handbuch der molekularen Medizin, Erkrankungen des Zentralnervensystems*, Vol 5 Springer Berlin Heidelberg 1999, S.195-236
- [69] Ihl, R., Frölich, L.:
Die Reisbergskalen GDS, BCRS, FAST. Beltz-Verlag, 1992
- [70] Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen: Cholinesterasehemmer bei Alzheimer Demenz. Vorbericht A05/19-A. Köln September 2006. 5. Therapieempfehlungen der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, Demenz, 3. Aufl. 2004
- [71] Ivemeyer, D., Zerfaß, R.:
Demenztests in der Praxis. Urban & Fischer Verlag München Jena, 2002
- [72] Jann, M.W.:
Rivastigmine, a new-generation cholinesterase inhibitor for the treatment of Alzheimer's disease. *Pharmacotherapy* 20(1): 1-12. Review, 2000
- [73] Kaduszkiewicz, H., Zimmermann, T., Beck-Bornholdt, H.P. et al.:
Cholinesterase inhibitors for patients with Alzheimer disease: systematic review of randomized clinical trials. *BMJ* 331: 321-327, 2005
- [74] Kanowski, S., Herrmann, W.M., Stephan, K. et al.:
Proof of efficacy of the Ginkgo Biloba Special Extract Egb 761 in outpatients Suffering from mild to moderate primary degenerative dementia of the Alzheimer type or multi-infarct dementia. *Pharmacopsychiatry* 29, 47-56, 1996
- [75] Kapaki, E., Pavaskevas, G.P., Tzerakis, N.G. et al.:
Thyroid function in patients with Alzheimer disease: implications on response to anticholinesterase treatment. *Alzheimer Dis Assoc Disord*, Oct-Dec 2006, 20(4): 242-7
- [76] Kertesz, A., Munoz, D.G.:
Pick's disease, frontotemporal dementia, and Pick complex. *Arch Neurol* 55, 302-304, 1998
- [77] Kivipelto, M., Helkala, E.L., Laakso, M.P. et al.:
Midlife vascular risk factors and Alzheimer's disease in later life: longitudinal, population based study. *BMJ* 322 (7300): 1447-51, Jun 2001
- [78] Kivipelto, M., Laakso, M.P., Tuomilehto, J. et al.:
Hypertension and hypercholesterolaemia as risk factors for Alzheimer's disease: potential for pharmacological intervention. *CNS Drugs* 2002, 16(7): 435-44

- [79] Klein, J., Chatterjee, S.S., Löffelholz, K.:
Membrane breakdown and choline release under hypoxic conditions: inhibition by bilobalide, a constituent of Ginkgo biloba. *Brain Res* 1998; 755: 347-350
- [80] Kötter, H.U., Hampel, H.:
Komorbidität dementieller Erkrankungen. *Fortschritte der Medizin* 116(9), 44-46, 1998
- [81] Koolman, J.:
Taschenatlas der Biochemie. Georg Thieme Verlag Stuttgart New York, 1994
- [82] Kornhuber, J.:
Blickpunkt Memantine. Aesopus Verlag Stuttgart, 2001
- [83] Kraepelin, E.:
Lehrbuch der Psychiatrie. Barth Verlag Leipzig, 8. Aufl., 1913
- [84] Krämer, G.:
Alzheimer Krankheit. Georg Thieme Verlag Stuttgart, 2. Aufl., 1993
- [85] Kranzhoff, E., Fürwentsches, P.:
Der Syndrom-Kurztest nach H. Erzigkeit. Darstellung des Verfahrens und kritische Anmerkungen. *Zeitschrift für Neuropsychologie* 6, 143-151, 1995
- [86] Kurz, A.:
A patient journey: From diagnosis to decisions
22. Kongress von Alzheimer's Disease International, Berlin, 2006
- [87] Le Bars, P.L., Katz, M.M., Berman, N. et al.:
A placebo-controlled, double-blind, randomized trial of an extract of ginkgo biloba for dementia. *J Am Med Assoc* 278, 1327-1332, 1997
- [88] Lehfeld, H., Erzigkeit, H.:
The SKT- a short cognitive performance test for assessing deficits of memory and attention
Int Psychogeriatr, 9 Suppl 1: 115-21, 1997
- [89] Lehfeld, H., Erzigkeit, H.:
Loss of activities of daily living function (ADL) and cognitive impairment in various stages of dementia. A comparison of ADL informant ratings, ADL self ratings and psychometric test results. *Fortschr Neurol Psychiatr* 2000 Jun, 68(6): 262-9
- [90] Lehfeld, H., Rudinger, G., Rietz, C. et al. :
Evidence of the cross-cultural stability of the factor structure of the SKT short-test for assessing deficits of memory and attention. *Int Psychogeriatr* 1997 Jun, 9(2): 139-53
- [91] Leys, D., Pasquier, F., Parnetti, L.:
Epidemiology of vascular dementia. *Haemostasis* 28(3-4), 134-150, 1998
- [92] Li, G., Shofer, J.B., Kukull, W.A. et al.:
Serum cholesterol and risk of Alzheimer disease: a community-based cohort study
Neurology 2005 Oct 11; 65(7): 1045-50

- [93] Lopez, O., Huff, F.J, Martinez, A.J. et al.:
Prevalence of thyroid abnormalities is not increased in Alzheimer´s disease
Neurobiol Aging 1989 May-June; 10(3): 247-51
- [94] Lippa, M., Luck, T., Matschinger, H., König, H.H., Riedel-Heller, S.G.:
Institutionalisierung bei Demenzerkrankungen: Häufigkeit, Zeitpunkt und Einflussfaktoren
von Heimübergängen
Dibelius, O., Maier, W. (Hrsg.). Versorgungsforschung für demenzerkrankte Menschen
Stuttgart: Kohlhammer 2010
- [95] Maat-Schiemann, M.L., van Duinen, S.G., Bornebroek, M. et al.:
Hereditary cerebral hemorrhage with amyloidosis-Dutch type (HCHWA-D):
IIA review of histopathological aspects. Brain Pathol 1996 Apr; 6(2): 115-120
- [96] Mann, D.M., Yates, P.O.:
Neurotransmitter deficits in Alzheimer´s disease and in other dementing disorders
Hum. Neurobiol. 1986; 5(3): 147-158
- [97] Markoff, S.:
Neues immunologisches Testverfahren zur Diagnostik des Morbus Alzheimer
Dissertation, Berlin, Dez. 2004
- [98] Masuhr, K.F., Neumann, M.:
Neurologie Duale Reihe Hippokrates Verlag Stuttgart, 4. Aufl., 1998
- [99] Masuhr, K.F.:
Gesundheitsbericht für Deutschland, 1998
- [100] Matsui, T., Nemoto, M., Maruyama, M. et al.:
Plasma homocysteine and risk of coexisting silent brain infarction in Alzheimer´s disease.
Neurodegener Dis 2005; 2(6): 299-304
- [101] McGeer, P.L., Rogers, J., McGeer, E.G.:
Neuroimmune mechanisms in Alzheimer disease pathogenesis
Alzheimer Dis Assoc Disord 1994; 8(3), 149-158
- [102] McKeith, I.G., O'Brien, J.T., Ballard, C.:
Diagnosing dementia with Lewy bodies. Lancet 1999 Oct 9; 354(9186), 1227-1228
- [103] McMahon, J.A., Green, T.J., Skeaff, C.M. et al.:
A controlled trial of homocysteine lowering and cognitive performance
New England Journal Med 2006 Jun 29; 354(26): 2764-1772
- [104] Mehnert, C.:
Der Einfluß von Vitamin B12-Mangel auf Schweregrad und Krankheitsverlauf bei Morbus
Alzheimer und Major Depression. Dissertation, Universitätsbibliothek Münster, März 2007
- [105] Mertens, St.:
Immunisierung als kausale Therapie auf dem Prüfstand
Deutsches Ärzteblatt, Jahrg. 103, Heft 39, 2183-2184, Sept. 2006

- [106] Meyer, M.R., Tschanz, J.T., Norton, M.C. et al.:
APOE genotype predicts when-not whether-one is predisposed to develop Alzheimer's disease
Nature Genet 1998 Aug; 19(4): 321-322
- [107] Mielke, M.M., Zandi, P.P., Sjögren, M. et al.:
High total cholesterol levels in late life associated with a reduced risk of dementia
Neurology 2005 May; 64(10): 1689-95
- [108] Mielke, R., Heiss, W.D.:
Positron emission tomography for diagnosis of Alzheimer's disease and vascular dementia
J Neural Transm Suppl 53, 237-250, 1998
- [109] Mihara, M., Ohnishi, A., Tomono, Y. et al.:
Pharmacokinetics of E2020, a new compound for Alzheimer's disease, in healthy male
volunteers. Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol 1993 My; 31(5): 223-9
- [110] Mohs, R.C., Doody, R.S., Morris, J.C. et al.:
A 1-year, placebo-controlled preservation of functional survival study of donepezil in AD
patients. Neurology 2001 Aug 14 ; 57, 481-488
- [111] Mooijaart, S.P., Gussekloo, J., Frölich, M. et al.:
Homocysteine, vitamin B-12, and folic acid and the risk of cognitive decline in old age:
the Leiden 85-Plus study. Am J Clin Nutr 2005 Oct; 82(4): 866-871
- [112] Morris, M.C., Evans, D.A., Schneider, J.A. et al.:
Dietary folate and vitamins B-12 and B-6 not associated with incident Alzheimer's disease.
J Alzheimers Dis 2006 Aug; 9(4): 435-43
- [113] Müller, W.E.:
Neue Therapiestudien zu Antidementiva. Pharmazie in unserer Zeit Nr. 4, 31.Jahrg., 2002
- [114] Nehen, H.G.:
Patient assessment in suspected dementia. Ther Umsch 1997 Jun; 54(6): 309-13
- [115] Nilsson, K., Gustafson, L., Hultberg, B.:
Plasma homocysteine, cobalamin/folate status, and vascular disease in a large population of
psychogeriatric patients. Dement Geriatr Cogn Disord 2006 Sept; 22(4): 358-66
- [116] Nilsson, S.E., Read, S., Berg, S. et al.:
Low systolic blood pressure is associated with impaired cognitive function in the oldest old:
longitudinal observations in a population-based sample. 80 years and older
Aging Clin Exp Res 2007 Febr; 19(1): 41-7
- [117] Ohnishi, A., Mihara, M., Kamakura, H. et al.:
Comparison of the pharmacokinetics of E2020, a new compound for Alzheimer's disease,
in healthy young and elderly subjects. J Clin Pharmacol 1993 Nov; 33(11): 1086-1091
- [118] Oyama, Y., Chikahisa, L., Keha, T. et al.:
Ginkgo biloba extract protects brain neurons against oxidative stress induced by hydrogen
Peroxide. Brain Res 1996; 712: 349-352

- [119] Padberg, F., Hampel, H., Möller, H.-J.:
Alzheimer-Demenz Patienten behandeln trotz unbeantworteter Fragen
Fortschritte der Medizin 119. Jahrg. - Originalien Nr. III-IV, S. 141-143, 2001
- [120] Palmer, A.M., Stratmann, G.C., Procter, A.W. et al.:
Possible neurotransmitter basis of behavioral changes in Alzheimer's disease
Ann Neurol 1988 Jun; 23(6), 616-620
- [121] Panza, F., Capurso, C., D'Introno, A. et al.:
Total cholesterol levels and the risk of mild cognitive impairment and Alzheimer's disease
J Am Geriatr Soc 2007 Jan; 55(1):133-35
- [122] Papolla, M.A., Bryant-Thomas, T.K., Herbert, D. et al.:
Mild hypercholesterolemia is an early risk factor for the development of Alzheimer
amyloid pathology. Neurology 2003 Jul 22; 61(2): 199-205
- [123] Parsons, C.G., Danysz, W., Quack, G. et al.:
Memantine is a clinically well tolerated N-methyl-D-aspartate (NMDA)
Receptor antagonist-a review of preclinical data. Neuropharmacology 1999, 38(6), 735-767
- [124] Passmore, A.P., Bayer, A.J., Steinhagen-Thiessen, E.:
Cognitive, global, and functional benefits of donepezil in Alzheimer's disease and vascular
dementia: results from large-scale clinical trials. J Neurol Sci 2005 Mar; 229-230: 141-6,
- [125] Perry, E.K., Perry, R.H., Blessed, G. et al.:
Changes in brain cholinesterases in senile dementia of Alzheimer type
Neuropathol Appl Neurobiol 1978 Jul-Aug; 4(4): 237-277
- [126] Polinsky, R.J.:
A New-Generation Acetylcholinesterase Inhibitor for the Treatment of Alzheimer's Disease
Clinical Therapeutics Vol. 20 (4), 1998
- [127] Pozzi, A., Gadola, M., Maira, G. et al.:
Evaluation of the thyroid function in healthy aged patients residing in 2 geriatric institutions
Recenti Prog Med 1992 Sept; 83(9): 506-9
- [128] Prehn, J.M., Kriegelstein, J.:
Platelet-activating factor antagonists reduce excitotoxic damage in cultured neurons from
Embryonic chick telencephalon and protect rat hippocampus and neocortex from ischemic
Injury in vivo. J Neurosci Res 1993; 34: 179-188
- [129] Ramos, M.I., Allen, L.H., Mungas, D.M.:
Low folate status is associated with impaired cognitive function and Dementia in the
Sacramento Area Latino Study on Aging. Am J Clin Nutr 2005 Dec; 82(6): 1346-1352
- [130] Rakonszay, Z.:
7. Internationales Geneva/Springfield Symposium on Advances in Alzheimer Therapie
3.-6. April 2002, Genf

- [131] Rashkind, M.A., Peskind, E.R., Wessel, T. et al.:
Galantamine in AD : A 6-month randomized, placebo-controlled trial with a 6-month extension. The Galantamine USA-1 Study Group. *Neurology* 2000, 27; 54(12): 2261-2268
- [132] Ravaglia, G., Forti, P., Maioli, M. et al.:
Homocysteine and folate as risk factors for dementia and Alzheimer disease
Am J Clin Nutr 2005 Sept; 82(3): 636-643
- [133] Reischies, F.M., Geiselman, B., Geßner, R., et al.:
Demenz bei Hochbetagten. Ergebnisse der Berliner Altersstudie. *Nerv* 1997, 68, 719-729
- [134] Reynolds, E.:
Vitamin B12, folic acid, and the nervous system. *Lancet Neurol* 2006 Nov; 5(11): 949-960
- [135] Robert, P.:
Understanding and Managing Behavioral Symptoms in Alzheimer´s disease and related Dementias: focus on Rivastigmine. *Curr Med Res Opin*; 18(3): 156-171, 2002
- [136] Rösler, M., Anand, R., Cicin-Sain, A. et al.:
Efficacy and safety of rivastigmine in patients with Alzheimer´s disease: international randomized cotrolled trial. *BMJ* 1999, 6; 318(7184): 633-8
- [137] Rogers, S.L., Doody, R.S., Mohs, R.C. et al.:
Donepezil improves cognition and global function in Alzheimer´s disease: a 15-week, double-blind, placebo-controlled study.
Donepezil Study Group. *Arch Intern Med* 1998 (a); 158(9):1021-31
- [138] Rogers, S.L., Farlow, M.R., Doody, R.S.:
A 24-week, double-blind, placebo-controlled trial of donepezil in patients with Alzheimer´s disease. Donepezil Study Group. *Neurology* 1998 (b); 50(1): 136-145
- [139] Rogers, S.L., Friedhoff, L.T.:
The efficiacy and safety of donezepil in patients with Alzheimer´s disease:
Results of a US multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled trial.
The Donepezil Study Group. *Dementia* 1996; 7(6): 293-303
- [140] Román, G.C., Tatemichi, T.K., Erkinjuntti, T. et al.:
Vascular dementia: Diagnostic criteria for research studies,
Report of the NINDS-AIREN International workshop. *Neurology* 1993 Feb; 43(2): 250-260
- [141] Rosendorff, C., Beeri, M.S., Silverman, J.M.:
Cardiovascular risk factors for Alzheimer´s disease
Am J Geriatr Cardiol 2007 May-Jun; 16(3): 143-9
- [142] Rudolf, G.A.E.:
Praxisleitfaden Psychiatrie. Der psychogeriatrisch Kranke in der ärztlichen Sprechstunde
Vieweg Verlag Braunschweig Wiesbaden, 1993

- [143] Sano, M. et al:
The effects of galantamine treatment in caregiver time in alzheimer disease
Int J Geriatr Psychiatr; 10: 945-950, 2004
- [144] Sachs, L.:
Angewandte Statistik. Springer Verlag Berlin Heidelberg New York, 11. Aufl., 2004
- [145] Schneekloth, U., Wahl, H.-W.:
Möglichkeiten und Grenzen selbständiger Lebensführung in privaten Haushalten (MUG III).
Integrierter Abschlussbericht. Bundesministerium f. Fam., Senioren, Frauen und Jugend. 2005
- [146] Schröder, S.G.:
Psychopathologie der Demenz
Schattauer Verlag, 2006
- [147] Schulz, J., Bendzko, P., Heymann, S.:
Morbus Alzheimer- viele Fragezeichen-wenig frühe Anzeichen.
Biospektrum 2/2008, 14. Jahrg., 157-158
- [148] Schulz, J., Schachtschnabel, D.O., Ullmann, R.:
Einführung in die Gerontologie und Geriatrie. Fischer Druck, Leipzig, 2003
- [149] Schulz, J., Ullmann, R., Hartwig, M., et al.:
Immunpathogenesis of Alzheimer´s disease. Geriatrie Fortbildung 1999 Jan; 12-14
- [150] Selkoe, D.J.:
The origins of Alzheimer disease: a is for amyloid.
JAMA 2000 Mar 22-29; 283(12), 1615-1617
- [151] Shulman, K., Shedletsky, R., Silver, I.:
The challenge of time. Clock drawing and cognitive function in the elderly.
International Journal of Geriatric Psychiatry 1: 135-140, 1986
- [152] Silverman, D.H., Small, G.W., Chang, C.Y. et al.:
Positron emission tomography in evaluation of dementia: Regional brain metabolism and
Long-term outcome. JAMA 2001; 286: 2120-2127
- [153] Sisodia, S.S., St. George-Hyslop, P.H.:
Gamma-Secretase, Notch, Abeta and Alzheimer´s disease: Where do the presenilins fit in?
Nat Rev Neuroscience 2002 Apr; 3(4): 281-290
- [154] Sjögren, M., Blennow, K.:
The link between cholesterol and Alzheimer´s disease
World J Biol Psychiatry 2005; 6(2): 85-97
- [155] Solfrizzi, V., Panza, F., Colaccio, A.M. et al.:
Vascular risk factors, incidence of MCI, and rates of progression to dementia
Italian Longitudinal Study on Aging Working Group. Neurology 63: 1882-1891, 2004
- [156] Spencer, C.M., Noble, S.:
Rivastigmine. A review of its use in Alzheimer´s disease. Drugs Aging 1998; 13(5): 391-411

- [157] Spillantini, M.G., Goedert, M.:
Tau pathology in neurodegenerative diseases. *Trends Neuroscience* 1998 Oct; 21(10), 428-433
- [158] Statistisches Bundesamt
Bevölkerungsentwicklung Deutschlands bis zum Jahr 2050. Ergebnisse der 9. Koordinierten
Bevölkerungsvorausberechnung. Statistisches Bundesamt, Wiesbaden, 2000
- [159] v. Steinbüchel, N.:
Forschungsbericht: Behandlung der Alzheimer Demenz
Zentrum für psychosoziale Medizin, Univ.klinik Freiburg, 2003
- [160] Streitparth, F., Wieners, G., Kämena, A. et al.:
Diagnostic value of multislice perfusion CT in dementia patients.
Radiologe 2008 Feb; 48(2): 175-184
- [161] Sturm, A., Largiader, F., Wicki, O.(Hrsg.):
Checkliste Geriatrie. Georg Thieme Verlag Stuttgart New York, 1997
- [162] Suryadevara, V., Storey, S.G., Aronow, W.S. et al.:
Association of abnormal serum lipids in elderly persons with atherosclerotic vascular
disease and dementia, atherosclerotic vascular without dementia, dementia without
atherosclerotic vascular disease and no dementia or atherosclerotic vascular disease.
J Gerontol A Biol Sci Med Sci 2003 Sept; 58(9): M859-861
- [163] Suzuki, K., Kutsuzawa, T., Nakajima, K. et al.:
Epidemiology of vascular dementia and stroke in Akita, Japan. In: *Cerebral Ischemia and
Dementia*. pp. 16-24, Hartmann, A. et al. Springer Verlag, Berlin, 1991
- [164] Tabet, N., Rafi, H., Weaving, G. et al. :
Behavioral and psychological symptoms of Alzheimer type dementia are not correlated with
plasma homocysteine concentration.
Dement. Geriatr. Cogn. Disord 2006 Sept 15; 22(5-6): 432-438
- [165] Tan, Z.S., Seshadri, S., Beiser, A. et al.:
Plasma total cholesterol level as a risk factor for Alzheimer disease: the Framingham Study
Arch Intern Med 2003 May 12; 163(9): 1053-1057
- [166] Tariot, P.N., Solomon, P.R., Morris, J.C. et al.:
A 5-month, randomized, placebo-controlled trial of galantamine in AD.
The Galantamine USA-10 Study Group. *Neurology* 2000 Jun 27; 54(12): 2269-2276
- [167] Tatemichi, T.K., Desmond, D.W., Mayeux, R. et al.:
Dementia after stroke: baseline frequency, risks, and clinical features
In a hospitalized cohort. *Neurology* 1992 Jun; 42(6), 1185-1193
- [168] Thomsen, T., Zendej, B., Fischer, J.P. et al.:
In vitro effects of various cholinesterase inhibitors on acetyl- and Butyrylcholinesterase of
healthy volunteers. *Biochem Pharmacol* 1991 Jan; 41(1):139-41, 1991

- [169] Tettamanti, M., Garri, M.T., Nobili, A. et al.:
Low folate and the risk of cognitive and functional deficits in the very old:
The Monzino 80-plus study. *J Am Coll Nutr* 2006 Dez; 25(6): 502-8
- [170] Tiseo, P.J., Rogers, S.L., Friedhoff, L.T.:
Pharmacokinetic and Pharmacodynamic profile of donepezil HCl following
evening administration. *Br J Clin Pharmacol* 46 Suppl. 1: 13, Nov 1998
- [171] Tiseo, P.J., Foley, K., Friedhoff, L.T.:
An evaluation of the pharmacokinetics of donepezil HCl in patients with moderately to
severely impaired renal function. *Br J Clin Pharmacol* 46 Suppl. 1: 56-60, Nov 1998
- [172] Tiseo, P.J., Vargas, R., Perdomo, C.A. et al.:
An evaluation of the pharmacokinetics of donepezil HCl in patients with impaired hepatic
function. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 46 Suppl. 1: 51, Nov. 1998
- [173] Trojanowski, J.Q., Shin, R.W., Schmidt, M.L. et al.:
Relationship between plaques, tangles and dystrophic processes in Alzheimer's disease
Neurobiol Aging 1995 May-Jun; 16, 335-345
- [174] Tzurio, C.:
Hypertension, cognitive decline, and dementia: an epidemiological perspective
Dialogues Clin Neurosci, 9(1): 61-70, 2007
- [175] Ullmann, R., Schulz, J., Schaarschmidt, K.:
A simple blood test for Alzheimer's disease derived from its immunological pathogenesis
Helios Centers for acute and rehabilitative Geriatrics and Pediatric Surgery
Euro J Ger Vol 6, 2004, Nr.2: 82-87
- [176] Van Duijn, C.M., Clayton, D., Chandra, V. et al.:
Familial aggregation of Alzheimer's disease and related disorders: a collaborative re-analysis
of case-control. EU-RODEM Risk Factors Research Group.
Int J Epid 20 Suppl. 2, 1997: 13-20
- [177] Vellas, B., Inglis, F., Potkin, S. et al.:
Interim results from an international clinical trial with rivastigmine evaluating a 2-week titra-
tion rate in mild to severe Alzheimer's disease patients. *Int J Geriatr Psychoph* 1998; 1:140-44
- [178] Vogt, A., Nieczaj, R., Thomas, H.P. et al.:
Primary and secondary prevention in dyslipidemia in the elderly
Ther Umsch 2002 Jul; 59(7): 341-4
- [179] Volz, H.-P.:
Blickpunkt Risperidon. Aesopus Verlag Stuttgart, 2001
- [180] Wagner, H.:
Thyroid gland disorders in elderly psychiatric patients. *Z Gerontol* 2002 Sep-Oct; 25(5): 335-8
- [181] Wallesch, C.-W.:
Leitlinien zur Diagnostik bei Patienten mit Demenz. *Akt Neurol* 28: 201-207, 2001

- [182] Weggen, S., Eriksen, J.L., Das, P. et al.:
A subset of NSAIDs lower amyloidogenic A-beta-42 independently of cyclooxygenase activity. *Nature* 2001 Nov 8; 414(6860), 212-216
- [183] Weinstock, M., Razin, M., Chorev, M. et al.:
Pharmacological evaluation of phenyl-carbamates as CNS-selective Acetylcholinesterase inhibitors. *J Neural Transm Suppl* 43: 219-25, Review, 1994
- [184] Weiser, M., Rotmensch, H.H., Korczyn, A.D. et al.:
A pilot, randomized, open-label trial assessing safety and pharmacokinetic parameters of co-administration of rivastigmine with risperidone in dementia patients with behavioral disturbances. *Int J Geriatr Psychiatry* 2002 Apr; 17(4): 343-6
- [185] Weitbrecht, W.-U.:
Dementielle Erkrankungen, Diagnose, Differentialdiagnose und Therapie
Springer Verlag Berlin Heidelberg, 1988
- [186] Weltgesundheitsorganisation, Internationale Klassifikation psychischer Störungen ICD-10
Kap.V (F). Dilling, H., Mombour, W., Schmidt, M.H. (Hrsg.)
Verlag hans Huber, Bern, Göttingen, Toronto 1991
- [187] Whitmer, R.A., Sidney, S., Selby, J. et al.:
Midlife cardiovascular risk factors and risk of dementia in late life
Neurology 2005 Jan 25; 64(2): 277-81
- [188] Wilcock, G.K., Lilienfeld, S., Gaens, E.:
Efficacy and safety of galantamine in patients with mild to moderate Alzheimer's disease: multicentre randomized controlled trial. Galantamine International-1 Study group
BMJ 2000 Dec 9; 321(7274): 1445-9
- [189] Wilcock, G.K., Lilienfeld, S.:
Galantamine alleviates caregiver burden in Alzheimer's disease: A 6-month placebo-controlled study (poster). Seventh World Alzheimer Congress: Washington, DC Jul. 9-18, 2000
- [190] Wilkinson, D.G., Passmore, A.P., Bullock, R. et al.:
A multinational, randomized, 12-week, comparative study of donepezil and Rivastigmine in patients with mild to moderate Alzheimer's disease. *Int J Clin Pract* 2002 Jul; 56(6): 441-446
- [191] Winblad, B., Engedahl, K., Soininen, H. et al.:
A 1-year, randomized, placebo-controlled study of donepezil in patients with mild to moderate AD. *Neurology* 57, 489-495, 2001
- [192] Winblad, B., Poritis, N.:
Memantine in severe dementia: results of the M-Best study (Benefit and efficiency in severely demented patients during treatment with memantine) *Int J Geriatr Psych* 14, 135-146, 1999
- [193] Windl, O., Giese, A., Schulz-Schaeffer, W. et al.:
Molecular genetics of human prion diseases in Germany.
Human Genetics 1999 Sept; 105(3), 244-252

- [194] Winkler,T.:
Demenz und Vitamin B12. Quarks & Co, Archiv, Sendung v. 04.11.2003
- [195] Wood, W.G., Igbavboa, U., Eckert, G.P. et al.:
Is hypercholesterolemia a risk factor for Alzheimer´s disease?
Mol Neurobiol 2005; 31(1-3): 185-92
- [196] Woodruff-Pak, D.S., Vogel, R.W. 3rd, Wenk, G.L.:
Galantamine: effect of nicotinic receptor binding, acetylcholinesterase inhibition,
and learning. Proc Natl Acad Sci 2001 Febr 13; 98(4): 2089-94
- [197] Wu, Z., Kinslow, C., Pettigrew, K.D. et al.:
Role of familial factors in late onset Alzheimer´s disease as a function of age
Alzheimer Disease Assoc Disorders 1998 Sept; 12(3), 190-197
- [198] Xu, M., Shibayama, H., Kobayashi, H. et al.:
Granulovacuolar degeneration in the hippocampal cortex of aging and demented patients
- a quantitative study. Acta Neuropathol 1992; 85(1), 1-9

6. 2. Tabellenverzeichnis

Nr.:

1	Prävalenz- und Inzidenzraten zu Demenzerkrankungen	6
2	Verhältnis von Heimbewohnern zu in eigener Wohnung Lebenden	31
3	Mittleres Alter, Standardabweichung, Range nach Diagnosegruppen	43
4	Ergebnisse des MMSE und SCAG	45
5	Anzahl auffällige Laborbefunde nach Diagnosegruppen	48
6	Ergebnisse PET-Untersuchung	49
7	Anteil der Hypertonien an den Fällen	50
8	Kreuztabelle Arterieller Hypertonus	51
9	Therapieempfehlung nach PET-Diagnose unterteilt in Diagnosegruppen	54
9.1	Ambulant erfolgte Therapie nach PET-Diagnose unterteilt in Diagnosen	54
10	Aufgliederung der Fallzahl im Längsschnitt	56
11	Anteil Lebender und Verstorbener unterteilt nach Diagnosegruppen	57
12	Verhältnis zu Wohnort und Geschlecht im Längsschnitt	70

6.3. Abbildungsverzeichnis

Nr.:

1	Erwartete Zunahme von Demenzerkrankungen in Deutschland (Quelle:A.O. Kern, F. Beske 2000, Daten u.Fakten zur Prävalenz. ZNS& Schmerz.S:6-8)	6
2	Prävalenz der häufigsten Demenzformen (Quelle: Gearing 1995, Kosunen 1996, Nagy 1998)	11
3	Foto: Auguste Deter (Quelle: www.uni-heidelberg.de/presse/rucal)	12
4	Foto: Alzheimer Plaque und verschiedene Formen neurofibrillärer Degenerationen mit Antikörpern gegen phoshoryliertes Tau-Protein (Quelle: Arendt, Th.: in: Förstl, H., Bickel, H., Kurz, A. (Hrsg): Alzheimer Demenz: Grundlagen, Klinik und Therapie: Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag 1999: 87-106	14
5	PET-Darstellung normales Gehirn und eines Alzheimer Erkrankten (Quelle: Medizin Medien Austria, Geriatrie Praxis Archiv, 06/2006)	25
6	Foto: Hirnregionen mit erhöhtem BuChE-Anteil (Quelle: Psychopharmakotherapie (PPT Extra) 13. Jahrgang Nr 19, 2006)	27
7	Patientenzahl für die einzelnen Diagnosegruppen	41
8	Absolute und prozentuale Verteilung der Diagnose	42
9	Prozentuale Verteilung des Geschlechtes nach Diagnosegruppen	42
10	Prozentuale Verteilung der Altersklassen nach Diagnosegruppen	43
11	Prozentuale Verteilung des Wohnaufenthaltes nach Diagnosegruppen	44
12	Prozentuale Verteilung des Wohnaufenthaltes nach Altersklassen	45
13	Konfidenzintervalle MMSE	46
14	Konfidenzintervalle SCAG	46
15	Konfidenzintervalle MMSE-Ergebnis im Verhältnis zu Altersklassen	47
16	Konfidenzintervalle SCAG-Ergebnis im Verhältnis zu Altersklassen	47
17	Anteil der Hypertoniker an den Diagnosegruppen	51
18	Anteil der Schweregrade der Depression auf die Diagnosegruppen	52
19	Therapieempfehlungen in Bezug auf einzelne Diagnosegruppen	55
20	Anteil Lebender und Verstorbener an den Diagnosegruppen	57
21.1	Überlebensfunktionen für alle Diagnosegruppen	58
21.2	Überlebensfunktionen nach Altersklassen	59
21.3	Überlebensfunktionen in Bezug auf die Betreuungssituation	60
22	Konfidenzintervalle Änderung MMSE in den Diagnosegruppen	61
23	Konfidenzintervalle Änderung SCAG in den Diagnosegruppen	61
24	Änderungen im MMSE	62
25	Änderungen in der SCAG	63

26	Änderungen des MMSE in den Diagnosegruppen	64
27	Änderungen der SCAG in den Diagnosegruppen	65
28	Diagnoseverteilung der Längsschnittpatienten	65
29	Anteile der einzelnen Diagnosen in den 2 Längsschnitten	66
30	Konfidenzintervalle Änderungen MMSE in den Längsschnitten	67
31	Konfidenzintervalle Änderungen SCAG in den Längsschnitten	67
32	Änderungen des MMSE nach tatsächlich erfolgter Therapie	68
33	Änderungen der SCAG nach tatsächlich erfolgter Therapie	69
34	Übersicht über Wohnverhältnisse bei der Nachuntersuchung	70
35	Graphik zu Wohnort und Geschlecht im Längsschnitt	71
36	Einstufung der Patienten in verschiedene Betreuungsgrade	71
37	Konfidenzintervalle zwischen MMSE-Wert zu Betreuungsgrad	72
38	Konfidenzintervalle zwischen SCAG-Wert zu Betreuungsgrad	73
39	Änderungen MMSE in Abhängigkeit von der optimalen Betreuung und dem Zeitpunkt der Nachuntersuchung	74
40	Änderungen SCAG in Abhängigkeit von der optimalen Betreuung und dem Zeitpunkt der Nachuntersuchung	75

6.4. Abkürzungsverzeichnis (alphabetisch geordnet)

AChE	Acetylcholinesterase
ADAS-cog	Alzheimer´s Disease Assessment Scale
ADL	Activities of daily living
BSE	Bovine Spongiforme Encephalopathie
BuChE	Butyrylcholinesterase
CAA	Amyloidangiopathie
cCT	craniale Computertomographie
CIBIC-plus	Clinical Interview Based of Change Plus
CJK	Creutzfeld-Jakob-Krankheit
cMRT	craniale Magnetresonanztomographie
DAT	Demenz vom Alzheimer Typ
DSM	Diagnostisches und Statistisches Manual Psychischer Störungen
ECHO	Echocardiographie
EEG	Elektroencephalogramm
EKG	Elektrokardiogramm
FDT	Frontotemporale Demenz
GDS	Geriatrische Depressionsskala
GABA	Gabapentin
HIS	Hachinski-Ischämie-Skala
HOPS	Hirnorganisches Psychosyndrom
ICD	International Classification of Diseases
M	Mischform (degenerativ-vasculär)
MAC	Membran-Angriffs-Komplex
MMSE	Mini Mental Status Examination
NFT	neurofibrilläre Bündel
NMDA	N-Methyl-Dopamin-Antagonist
NSAR	nichtsteroidale Antirheumatika
PET	Positronenemissionstomographie
S	Sonstige Demenz
SAE	Subcorticale Arteriosklerotische Encephalopathie
SCAG	Sandoz Clinical Assessment Geriatric Scale
SIDAM	Strukturiertes Interview für die Diagnose einer Demenz
SISCO	SIDAM-Score
SKT	Syndrom-Kurztest
TNF	Tumornekrosefaktor
VD	Vasculäre Demenz
WHO	World Health Organisation
ZNS	Zentrales Nervensystem 124

7. Anlage (MMSE, GDS, SCAG, Anamneseblatt, HIS, Untersuchungsblatt)

Anlage 1

Objektivierung kognitiver Funktionen (in Anlehnung an den MMSE)

Name: _____ Datum: _____ Aufn. Entl. _____

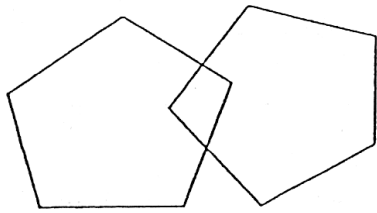
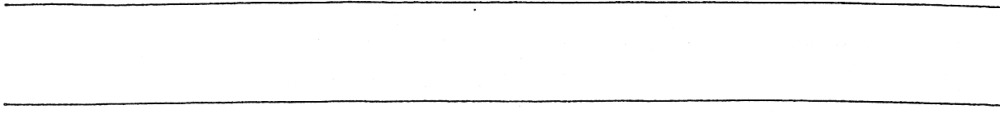
I.	Orientierung maximal 10 Punkte	Wochentag/Monat/Jahr/Jahreszeit/ungefähre Uhrzeit/ Wohnort/Straße/Stadtbezirk/Land/ Wohnort eines Kindes oder nahen Verwandten	_____	_____
II.	Aufnahmefähigkeit (5 zulässige Wiederholungen) maximal 3 Punkte	Auto - Blume - Kerze	_____	_____
III.	Aufmerksamkeit und Rechnen (jede richtige Antwort ein Punkt) maximal 5 Punkte	100 - 7 oder Radio rückwärts 93 / 85 / 79 / 72 / 65 o - i - d - a - r	_____	_____
IV.	Erinnerungsfähigkeit (nach den bei II. genannten Wörtern fragen) maximal 3 Punkte	Auto - Blume - Kerze	_____	_____
V.	Sprache maximal 3 Punkte	Armbanduhr benennen Bleistift benennen Nachsprechen des Satzes: „Ich schalte den Fernseher aus.“	_____	_____
VI.	Aufforderungen befolgen maximal 3 Punkte	„Nehmen Sie ein Blatt Papier in die rechte Hand, falten es in der Mitte, legen Sie es zur Seite.“	_____	_____
VII.	Lesen 1 Punkt, wenn beides ausgeführt	Anweisung lesen und befolgen	_____	_____
VIII.	Schreiben 1 Punkt	Schreiben eines <u>vollständigen</u> Satzes. (ohne Vorgabe)	_____	_____
IX.	Konstruktive Praxis (Zerem und Verdrehen nicht werten, alle 10 Winkel müssen vorhanden sein, 2 Winkel müssen sich überschneiden.) 1 Punkt	Vorlage exakt kopieren	_____	_____

Gesamtpunkte: _____

Auswertung: <16 Punkte = erhebliche Demenz
 16 bis 24 Punkte = mäßige Demenz
 25 bis 30 Punkte = keine Demenz

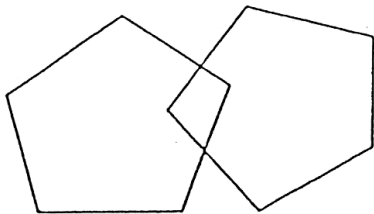
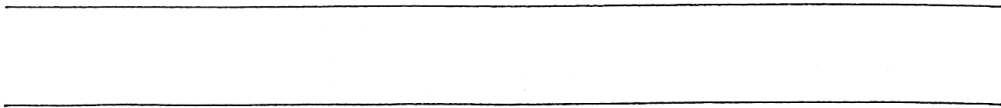
Aufnahme:

Bitte schließen Sie die Augen!



Entlassung:

Bitte schließen Sie die Augen!



GDS-Kurzform

1. Sind Sie grundsätzlich mit Ihrem Leben zufrieden ?	ja	nein
2. Haben Sie viele Ihrer Aktivitäten und Interessen aufgegeben ?	ja	nein
3. Haben Sie das Gefühl, daß Ihr Leben leer ist ?	ja	nein
4. Sind Sie oft gelangweilt ?	ja	nein
5. Sind Sie die meiste Zeit guten Mutes ?	ja	nein
6. Haben Sie manchmal Angst, dass Ihnen etwas Schlechtes zustößt ?	ja	nein
7. Fühlen Sie sich die meiste Zeit glücklich ?	ja	nein
8. Fühlen Sie sich oft hilflos ?	ja	nein
9. Ziehen Sie es vor, zu Hause zu bleiben, anstatt auszugehen und neue Dinge zu tun ?	ja	nein
10. Haben Sie das Gefühl, mit dem Gedächtnis in letzter Zeit mehr Probleme zu haben ?	ja	nein
11. Haben Sie das Gefühl, dass es schön ist, jetzt in dieser Zeit zu leben ?	ja	nein
12. Fühlen Sie sich ziemlich überflüssig in der Welt, so wie Sie im Moment sind ?	ja	nein
13. Fühlen Sie sich voller Energie ?	ja	nein
14. Haben Sie den Eindruck, dass Ihre Situation hoffnungslos ist ?	ja	nein
15. Haben Sie den Eindruck, dass es den meisten Menschen besser geht als Ihnen ?	ja	nein

Es zählen: ja- Antworten bei : 2, 3, 4, 6, 8, 9, 10, 12, 14, 15

nein- Antworten bei : 1, 5, 7, 11, 13

Bewertung : weniger als 5 Punkte normal, keine Depression
 5- 10 Punkte leichte- mäßige Depression
 mehr als 10 Punkte schwere Depression

Anlage 3:

1. Verwirrtheit	Falsche Assoziationen in bezug auf Umwelt, Personen, Zeit, Denkverlangsamung, Probleme bei Erkennen, Verstehen	
2. Herabgesetzte geistige Klarheit	Reduktion der Aufmerksamkeit, Konzentration, Reaktion, Beeinträchtigung der Urteilsfähigkeit, Klarheit der Gedanken	
3. Beeinträchtigt Kurzeitgedächtnis	Reduktion der Erinnerungsfähigkeit für kürzlich wichtige Ereignisse, Änderung der Umgebung, eigene Taten, Speisen	
4. Gestörte Orientierung	Gestört in Raum und Zeit, Verkennung von Personen und sich selbst sowie der Situation	
5. Depressive Verstimmung	Niedergeschlagen, verzagt, ohne Hoffnung, hypochondrische Klagen, Gefühl der Zurückgewiesenheit, Funktionelles	
6. Labile Stimmung	Labile und inadäquate Reaktionen wie Lachen/ Weinen oder andere übertriebene Reaktionen, die unbeabsichtigt waren	
7. Mangelnde Hygiene und Selbständigkeit	Reduzierte Fähigkeit zur Hygiene, Pflege, Kleidung und sich zurechtzufinden im Alltag	
8. Ängstlichkeit	Kummer, übermäßiges Besorgtsein um die Gegenwart und Zukunft, Symptome wie Kopfweh, Zittern, Schwitzen, Mundtrockenheit	
9. Fehlende Initiative, Motivation	Fehlender spontaner Antrieb, etwas zu beginnen bzw. durchzuführen z.B. tgl. Pflichten, persönliche Angelegenheiten	
10. Missmut, Reizbarkeit	Verdriesslich, kratzbürstig, leicht enttäuscht, geringe Belastbarkeit bei Schwierigkeiten/ in anspruchsvollen Situationen	
11. Feindseligkeit	Verbale Aggressivität, Ressentiments, abschätzige Bemerkungen, Streitsucht, Angriffigkeit	
12. Aufdringlichkeit	Häufige unnötige Bitten um Rat oder Hilfe, Einmischen in Angelegenheiten anderer, ruhelose Aktivität	
13. Gleichgültigkeit geg. der Umgebung	Mangelndes Interesse an Tagesereignissen, Zeitvertreib und Umgebung, das vorher bestand (Wetter, Fernsehen, Rätsel)	
14. Ungeselligkeit	Wenig Kontakt zu anderen, abweisende Reaktionen, geg. soz. und gemeinschaftlichen Programmen, Zurückgezogenheit	
15. Unkooperatives Verhalten	Wenig Bereitschaft zur Befolgung von Bitten zur Zusammenarbeit, unwillig erbrachte Leistungen, kaum Rücksichtnahme	
16. Müdigkeit	Träge, gleichgültig, müde, erschöpft, erledigt, nur Kurzzeitig belastbar	
17. Appetitlosigkeit	Abneigung gegen Essen, ungenügende Nahrungszufuhr und Gewichtsverlust, die eine Zusatzernährung nötig machen	
18. Schwindel	Ausser wahren Vertigo v. a. Gleichgewichtsstörungen, Gangunsicherheiten, Leere im Kopf, Schweben, (kein Kopfweh)	
19. Gesamturteil	Zusammenfassende Beurteilung des Schweregrades der Symptome unter Berücksichtigung phys./psych./ment. Verfg.	

SCAG- Skala zur Fremdbeurteilung des klinischen Zustandes eines Patienten (Venn 1978)
 1- nicht; 2- sehr schwach; 3- schwach; 4- mittelschwach; 5- mittel; 6- mittelschwer; 7- schwer

A n a m n e s e

Symptom	Antwort	Immer ?	Seit wann bzw. wie lange ?
Ist das Kurzzeitgedächtnis vermindert ?			
Ist das Langzeitgedächtnis vermindert ?			
Ist der Patient orientiert : Zur Person ? Zur Zeit ? Zu Ort u. Raum ? Zur Situation ?			
Kann der Patient schwierige Sachverhalte lösen ?			
Kann der Patient einfache Sachverhalte erkennen und erklären ?			
Hat der Patient Wortfindungsstörungen oder andere Sprachstörungen ?			
Verlegt oder sucht der Patient häufig Gewohnte Gegenstände ?			
Erkennt der Patient seine Angehörigen ?			
Hat der Patient Probleme beim Benennen von Personen oder Gegenständen ?			
Ist der Patient inkontinent ?			
Hat der Patient Probleme sich zu konzentrieren ?			
Ist der Patient depressiv ?			
Kann der Patient seine geschäftlichen Angelegenheiten selbst regeln ?			

Anlage 5 :

Klinische Untersuchung

Gesamteindruck:	Haltung:
Bewegung:	Hilfsmittel:
Subjektives Befinden:	Probleme:
AZ:	EZ:
Vigilanz:	Psyche:
Denken:	Konzentration:
Kooperation:	Orientierung:
Antrieb:	Mimik/Gestik:
Sprache/Dysarthrie:	Aphasie:
Haut:	Schleimhäute:
Wasserhaushalt:	Dekompensationszeichen:
Atemfkt:	Husten/Auswurf:
Appetit:	Nausea/Emesis:
Essen:	Trinken:
Diabetes:	Diät/Tbl/Insulin:
Gewicht :	Ab-/Zunahme :
Nikotin:	Alkohol:
Wasserlassen:	Stuhlgang:
Schlaf:	Nykturie:
Caput/Collum:	Meningismus:
Augen:	Brille:
Ohren:	Hörgerät:
Gebiss:	Zahnprothese:
Mund:	Zunge:
Schilddrüse:	Lymphknoten:
Thorax:	Auffälligkeiten:
Pulmo:	Auskultation:
Cor:	Auskultation:
Vitien:	Klappenersatz:
Rhythmus:	HSM:
Synkopen:	Orthostase:
Strömungsgeräusche:	Blutdruck:
Radialispuls:	Leistenpulse:
Fusspulse:	Belastbarkeit:
Abdomen:	Resistenz:
Schmerzen:	Abwehrspannung:
Narben:	Hernien:
Hepar:	Lien:
Intestinum:	Rektum:
Uro:	Gyn:
WBS:	Gelenke:
Hände/Finger:	Beine/Füße:
Reflexe:	path. Reflexe:
Parsen:	Kraft:
Sensibilität:	Koordination:
Stand/Gang:	Romberg:

1. Plötzlicher Beginn der Erkrankung	
Eine auffällige Verhaltensänderung, wie z.B. plötzliche Verwirrtheit, Desorientiertheit oder Verlust des Sprachvermögens, die möglicherweise nach einem Schlaganfall auftraten und nicht im Zusammenhang mit einer anderen Krankheit stehen.	2
2. Schrittweise Verschlechterung	
Mindestens ein Ereignis, dem ein Verlust kognitiver Fähigkeiten folgte mit vollständiger Restitution zum ursprünglichen Funktionszustand.	1
3. Wechselhaft Verlauf der Symptomatik	
a) nach einer anfänglichen Abnahme kognitiver Fähigkeiten erfolgt eine vollständige oder partielle Remission, oder	
b) zeitweilig unterbrochene Phasen der Verwirrtheit oder Desorientiertheit.	2
4. Nächtliche Verwirrtheit	
Mehr als eine einmalige Episode der psychomotorischen Unruhe, Verwirrtheit oder Erregtheit nachts.	1
5. Persönlichkeit ist eher erhalten.	1
6. Depression	
Der Patient wird von dem ihn betreuenden und behandelnden Personal (Ärzte, Pflegepersonal u.a.) als depressiv beschrieben.	1
7. Somatische Beschwerden	
Wiederholte Klagen über körperliche Beschwerden, die ärztlich behandelt wurden und trotzdem ohne offenkundige Erklärung weiterbestanden.	1
8. Emotionale Inkontinenz	
Unangemessenes Lachen und/ oder Weinen.	1
9. Anamnestisch Hypertonie	
a) Bekannte Hypertonie vor (stationärer) Aufnahme oder	
b) hypertone Blutdruckwerte, nach Gutdünken definiert als Überschreiten des systolischen Blutdrucks von 170 mmHg oder des diastolischen Blutdruckes von 100 mmHg, gemessen mindestens zweimal während des Aufenthaltes in der gewohnten Umgebung.	1
10. Anamnestisch Schlaganfall/ Schlaganfälle	
Medizinische oder neurologische Untersuchung erbrachte die Diagnose eines Schlaganfalls oder Vorgeschichte von Schlaganfällen in der Anamnese.	2
11. Vorliegen einer extracerebralen Arteriosklerose.	1
12. Neurologische Herdsymptome	
Vorhandensein von Symptomen, die im allgemeinen mit neurologischen herdförmigen Erkrankungen in Zusammenhang gebracht werden, wie beispielsweise Aphasie, unilaterale Schwäche oder Tremor.	2
13. Neurologische Herdzeichen	
Herdhinweise bei der neurologischen Untersuchung, wie beispielsweise der Babinski- Reflex, Gesichtsfeldanomalie usw.	2

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

Danksagung

Ich bedanke mich herzlich bei meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. med. J. Schulz für das zur Verfügung gestellte Thema und die spätere Übertragung der Querschnittstudie an mich und das darin gesetzte Vertrauen.

Er setzte den wissenschaftlichen Rahmen und half mit konstruktiver Kritik in der Bearbeitung und Auswertung.

Mein ganz besonderer Dank gilt Herrn Dr. Schicke, der sehr geduldig und unermüdlich an der statistischen Aufarbeitung der Daten und der Erstellung der tabellarischen und graphischen Darstellungen arbeitete und bei allen Fragen hilfreich zur Verfügung stand.

Von Frau Dr. Ullmann habe ich eine umfangreiche Unterstützung bei der Patientenrekrutierung, der Gestaltung der Studien sowie der praktischen und theoretischen Erarbeitung erfahren und erhalten.

Ihr gilt ein ganz besonderes Dankeschön für ihre Ausdauer.

Herzlich danke ich allen Patienten und Patientinnen, deren Angehörigen und Betreuenden sowie den Pflegeeinrichtungen, ohne deren Unterstützung die Arbeit in diesem Umfang nicht möglich gewesen wäre.

Weiterhin danke ich allen zuarbeitenden ärztlichen Kollegen/innen, den Psychologinnen und Mitarbeitern/innen der Pflege und des Labors.

Eidesstattliche Erklärung

Hiermit versichere ich an Eides statt, dass die vorliegende Dissertation
von mir selbst, ohne unzulässige Hilfe Dritter verfasst wurde und
keine Kopie anderer Arbeiten darstellt.

Benutzte Hilfsmittel sowie Literatur sind im Quellenverzeichnis aufgeführt.
Die Dissertationsschrift ist noch von keiner anderen Fakultät abgelehnt worden.

Berlin, den 08.08. 2010

