

Aktuelle Therapiemöglichkeiten der Alzheimer Demenz

F. Faltraco, S. J. Teipel, H.-J. Möller und H. Hampel

Forschungsgruppe Dementielle Erkrankungen, Alzheimer Gedächtnis Zentrum, Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Ludwig-Maximilians-Universität München

Zusammenfassung

Die Alzheimer Krankheit (AD) macht 60–80% der Demenzen aus. Zur Behandlung einer leichten bis mittelgradigen AD können derzeit Cholinesterasehemmer empfohlen werden, deren Wirksamkeit in großen placebo-kontrollierten Multicenterstudien nachgewiesen wurde. Eine weitere Therapieoption stellen die Nootropika dar, die sich ebenfalls in der Behandlung der AD als wirksam erwiesen haben. Mit Fortschreiten der AD treten neben den kognitiven Kernsymptomen zusätzliche psychopathologische Symptome, die sogenannten »Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia« (BPSD) in den Vordergrund. Auch für diese Symptome sind mit den nicht-trizyklischen Antidepressiva, atypischen Neuroleptika und Substanzen wie Carbamazepin und Buspiron neue Behandlungsmöglichkeiten verfügbar, welche die in ihrer Verträglichkeit nicht unproblematischen klassischen Neuroleptika und Sedativa z.T. ersetzen können. Alle genannten Therapieansätze haben, nach heutigem Kenntnisstand, das Ziel einer Verbesserung der kognitiven oder psychopathologischen Symptome (symptomatischer Ansatz). Zukünftige Therapieansätze werden auf eine Verlangsamung der Krankheitsprogression abzielen (ätiologischer Ansatz).

Schlüsselwörter: Pharmakotherapie, Antidementiva, Verhaltensstörungen

Current Therapeutical Strategies in Dementia

F. Faltraco, S. J. Teipel, H.-J. Möller und H. Hampel

Abstract

Current treatment options in Alzheimer's dementia (AD) follow two strategic decision lines, first to slow down the rate of disease progression to preserve quality of life and independence, and second to relieve cognitive dysfunction, as well as behavioral symptoms associated with dementia. The physician's armamentarium of nootropics has recently been extended. In mild to moderate dementia therapeutical efficacy of cholinesterase inhibitors has been demonstrated in large multicenter trials and these drugs can currently be recommended for AD patients. As AD progresses behavioral and psychological symptoms of dementia (BPSD) become increasingly prominent and require therapeutic interventions. Non-tricyclic antidepressants, atypical neuroleptics and substances as carbamazepine and buspirone are useful for the treatment of BPSD and may even be superior to commonly used benzodiazepines and classical antipsychotics.

Key words: pharmacological therapy, antidementive drugs, behavioral symptoms

Neurol Rehabil 2003; 9 (1): 15-22

Einleitung

Bedingt durch die demographische Entwicklung und die hieraus resultierende sozioökonomische Dringlichkeit der Auseinandersetzung mit Alterserkrankungen entwickelten sich Diagnostik und Therapie der dementiellen Erkrankungen in den letzten zehn Jahren mit großer Dynamik.

In der Bundesrepublik leiden von den mehr als 12 Millionen älteren Menschen 720.000 bis 850.000 an einer mittelschweren bis schweren Demenz. Unter Einschluß der leichten Demenzgrade erhöht sich ihre Zahl auf 1 bis 1,5 Millionen [6, 58]. Für das Jahr 2010 werden sogar bis zu 1,8 Millionen Betroffene prognostiziert; 60–80% der Demenzpatienten leiden an einer Alzheimer Krankheit (AD).

Die potentiellen Ziele einer wirksamen Behandlung der AD lassen sich abgestuft formulieren:

1. Symptomatische Behandlung ohne Veränderung der zugrundeliegenden Krankheitsprogression,
2. Verlangsamung oder Aufhalten der Krankheitsprogression,
3. Rehabilitation verlorengangener Fähigkeiten der Patienten.

Das erste Ziel kann auf der Basis der Datenlage klinischer Studien schon jetzt therapeutisch verwirklicht werden. Die letzten beiden Ziele sind hingegen bislang nur zeitlich begrenzt und vorübergehend zu erreichen. Dabei ist nicht definitiv zu unterscheiden, inwieweit die entsprechenden Behandlungen kausal in den Prozeß der Krankheitsprogression eingreifen oder nur symptomatisch wirksam sind, da man davon ausgehen muß, daß die zugrundeliegende Pathophysiologie bereits Jahre vor der eigentlichen klinischen Manifestation der Erkrankung beginnt.

In einer Konsensuserklärung [52] wurden die Kriterien festgelegt, an denen sich die aktuell angewendeten und

zukünftig entwickelten antidementiv wirksamen Substanzen werden messen lassen müssen: Eine antidementiv wirksame Substanz muß auf die kognitiven Symptome der Erkrankung wirken, eine Verbesserung oder Stabilisierung der Alltagsbewältigung leisten sowie gegenüber Placebo eine Entlastung der pflegenden Angehörigen nachweisen. Nur für wenige in der Demenzbehandlung eingesetzten Substanzen wurde eine Wirksamkeit auf allen drei Ebenen in klinischen Studien belegt.

Behandlung mit Antidementiva

Den gegenwärtig verfügbaren oder noch in der Entwicklung befindlichen antidementiven Behandlungsansätzen liegen verschiedene Konzepte zugrunde:

1. *Krankheitsprävention* – Beispiele für präventive Therapieansätze sind die Östrogensubstitution nach der Menopause oder die Behandlung mit nicht-steroidalen, anti-inflammatorischen Substanzen.
2. *Neuroprotektion* – eine Verlangsamung der neuronalen Degeneration soll durch den Einsatz von Antioxidantien, Kalziumkanalblockern, NMDA-Rezeptor-Antagonisten u. a. erreicht werden.
3. *Neuroregeneration* – neurotrophe Substanzen sollen die Ausbildung intakter Synapsen bzw. differenzierter Nervenzellen in Arealen neuronalen Untergangs bewirken.
4. *Transmittersubstitution* – durch neuronale Degeneration entstandene Defizite werden durch Substitution der entsprechenden Neurotransmitter kompensiert.

Im Vordergrund stehen hierbei v. a. cholinerge und monoaminerge Strategien, aber auch bislang weniger gut untersuchte Substanzklassen wie die AMPA-Rezeptor-Agonisten (Ampakine) werden diskutiert [36, 38]. Die Mehrzahl der genannten Therapieformen sind bislang nur in einem präklinischen oder frühen klinischen Stadium und haben daher für die Praxis bislang noch wenig Relevanz. Im Vordergrund steht daher die Behandlung mit Cholinesterasemhemmern und Nootropika, die zusammen als Antidementiva bezeichnet werden können [22, 25].

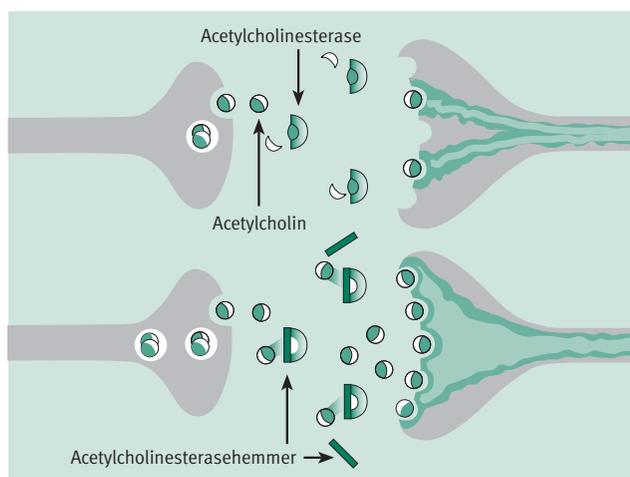


Abb. 1: Acetylcholinesterasemhemmer blockieren die Acetylcholinesterase

Cholinesterasemhemmer

Die Cholinesterase- (ChE-) Hemmer können derzeit zur Behandlung einer leichten bis mittelgradigen AD empfohlen werden. Grundlage der Wirkung ist die sogenannte »Acetylcholinmangelhypothese«. Die bei der AD betroffenen neokortikalen Gebiete sind Projektionsbereiche cholinerg Bahnen, die vom Nucleus basalis Meynert ausgehen. Im Rahmen der neuronalen Degeneration nimmt u. a. die Ausschüttung des an Erinnerungs- und Lernprozessen beteiligten Neurotransmitters Acetylcholin allmählich ab und es entsteht ein »cholinerges Defizit«. Aus dieser Hypothese ergab sich die Annahme, daß die Wiederherstellung der cholinergen Neurotransmission bei AD-Patienten ausreichen könnte, um gestörte Lern- und Gedächtnisleistungen zu verbessern. Tatsächlich führte die Gabe von Medikamenten, die im ZNS eine Zunahme des Neurotransmitters Acetylcholin bewirken, zu einer Steigerung der kognitiven Leistungsfähigkeit. Für eine derartige Substitutionstherapie, analog zur Behandlung mit dopaminergen Substanzen beim Morbus Parkinson, gibt es prinzipiell verschiedene Ansätze. Für Präkursoren des Acetylcholins konnte bislang kein klinischer Wirksamkeitsnachweis erbracht werden. AChE-Hemmer, die reversibel, pseudoirreversibel oder irreversibel die AChE und somit den Abbau des Acetylcholins im synaptischen Spalt hemmen, erwiesen sich hingegen in zahlreichen placebo-kontrollierten Studien als wirksam [42]. Evidenzbasierte Metaanalysen der Cochrane Dementia and Cognitive Improvement Group unterstreichen die klinische Relevanz dieser Befunde.

■ *Donepezil* (Aricept®): Acht Studien mit 2.664 Patienten wurden von der Cochrane Collaboration systematisch evaluiert. Bezüglich der Kognition fanden sich statistisch signifikante Verbesserungen für 5 und 10 mg/die nach 24 Wochen im Vergleich zu Placebo (1,9 bzw. 2,9 Punkte im ADAS-Cog) und für 10 mg/die nach 52 Wochen (1,7 MMSE Punkte). Drei Studien zeigten eine Verbesserung des klinischen Gesamteindrucks nach 12 und 24 Wochen im Vergleich zu Placebo [11]. Die höhere Dosierung erwies sich in zwei Phase-III Studien an 941 Patienten hinsichtlich einer Verbesserung der ADL sowie in den Ansprechraten als überlegen [27]. Studienabbrüche waren häufiger unter 10 mg als unter 5 mg/die [11].

Insgesamt erwies sich Donepezil als gut verträglich, auch bezüglich der nur gering ausgeprägten peripheren cholinergen Nebenwirkungen wie Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe und Appetitlosigkeit. Die erforderliche Einnahme einmal täglich ist für AD Patienten vorteilhaft. Im Hinblick auf eine Minimierung der Nebenwirkungen wird derzeit empfohlen, die Dosierung zunächst mit 5 mg/die zu beginnen und erst nach 4 bis 6 Wochen auf 10 mg zu steigern.

■ *Rivastigmin* (Exelon®): Der pseudo-irreversible ChE-Hemmer Rivastigmin hemmt neben der Acetylcholinesterase auch die ebenso wichtige Butyrylcholinesterase pseudo-irreversibel und wird nicht über das hepatische

Cytochrom-System abgebaut. Die Wirksamkeit der Substanz bei der Behandlung leichter bis mittelschwerer Demenzen wurde in der evidenzbasierten Metaanalyse der Cochrane Collaboration bestätigt. In sieben Studien an 3.370 Patienten führte Rivastigmin in einer Dosierung von 6–12 mg/die über einen Zeitraum von 26 Wochen zu einer Verbesserung kognitiver Funktionen um -2,1 Punkte im ADAS-Cog, um 2,2 Punkte in den ADL (Progressive Deterioration Scale) und zu einer verminderten Progression der Demenz im Vergleich zu Placebo. In Dosen unter 4 mg waren diese Effekte ebenfalls tendenziell vorhanden, aber nur bezüglich der kognitiven Funktionen signifikant. Cholinerge Nebenwirkungen wie Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe, Appetitlosigkeit, Kopfweg und abdominale Schmerzen waren dosisabhängig. Es gibt Hinweise, daß mehrere kleine Dosen diese Nebenwirkungen minimieren könnten [10]. Es wird empfohlen, mit zweimal täglich 1,5 mg zu beginnen und die Dosis bei guter Verträglichkeit alle 2 bis 4 Wochen um 3 mg/die bis auf maximal 12 mg/die zu steigern [13]. Langzeitergebnisse weisen auf eine Wirkung der Substanz bis zu 52 Wochen hin [18].

■ **Galantamin (Reminyl®)** weist zusätzlich zur AChE-Hemmung einen modulierenden Effekt auf nikotinerge Acetylcholinrezeptoren auf, welcher die Wirkung cholinerg Agonisten verstärkt. Die Metaanalyse von sieben Multicenterstudien mit an leichter bis mittelschwerer AD Erkrankten zeigte über einen Zeitraum von 3–6 Monate einen gleichbleibend positiven Effekt der Substanz. Bei unsicherer Dosis-Wirkungsbeziehung war der Effekt bei allen Dosen über 8 mg/die statistisch signifikant. Evidenzbasierte Unterschiede gegenüber Placebo ergaben sich im klinischen Gesamteindruck, bei den kognitiven Funktionen (ADAS-Cog dosisabhängig -3,3 bis -4,0) und in der Intention to Treat-Analyse der ADL Scores. Kontrollierte Studien zur Langzeitanwendung stehen noch aus [48]. Das Nebenwirkungsprofil von Galantamin ist vergleichbar dem anderer ChE-Hemmer und bezieht sich auf die cholinergen gastrointestinalen Symptome. Am besten wurden Dosen um 16 mg toleriert [48]. Galantamin sollte zweimal täglich verabreicht werden, möglichst mit den Morgen- und Abendmahlzeiten. Die Anfangsdosierung beträgt 8 mg/die über 4 Wochen; anschließend wird – abhängig von Wirksamkeit und Verträglichkeit – eine allmähliche Dosissteigerung auf maximal 24 mg/die empfohlen [22].

Glutamatmodulatoren

Ein weiterer bedeutsamer therapeutischer Ansatz beruht auf der sog. »Glutamathypothese« der AD, die von der exzitotoxischen Wirkung von Glutamat sowie der beobachteten Störung der glutamatergen Neurotransmission bei der AD ausgeht [44]. Glutamat ist im ZNS einerseits an Funktionen wie Lernen, Gedächtnis, Motorik und Wahrnehmung beteiligt, andererseits besitzt es auch neurotoxische, sog. exzitotoxische Wirkungen.

Acetylcholinesterasehemmer		
Donepezil (Aricept®)	einmal täglich 5–10 mg p.o., 5 mg-Dosierung mit Dosissteigerung auf 10 mg nach ca. vier Wochen	leichte cholinerge NW: Durchfall, Muskelkrämpfe, Müdigkeit, Schlaflosigkeit, Übelkeit, Erbrechen, Kopfschmerz
Galantamin (Reminyl®)	2mal täglich 4–12 mg p.o., langsam einschleichende Dosierung mit Dosissteigerung um 8 mg/Tag in vierwöchigen Abständen, auch als Lösung	v. a. während der Titrationsphase UAW wie Übelkeit, Erbrechen, abdominale Schmerzen, Dyspepsie, Appetitminderung, Erschöpfung, Schwindel, Kopfschmerzen, Müdigkeit
Rivastigmin (Exelon®)	2mal täglich 1,5–6 mg p.o., langsam einschleichende Dosierung mit Dosissteigerung um 3 mg/Tag mit mindestens vierwöchigen Abständen, auch als Lösung in flüssiger Form	leichte cholinerge NW: Durchfall, Muskelkrämpfe, Müdigkeit, Schlaflosigkeit, Übelkeit, Erbrechen, Kopfschmerz
Glutamatmodulatoren		
Memantine (Axura®, Ebixa®)	einschleichende Gabe: 1. Woche bis 5 mg/Tag, 2. Woche bis 10 mg/Tag, 3. Woche bis 15 mg/Tag, ab 4. Woche Erhaltungsdosis von 20 mg, 2 x 1 Tabl. täglich 1auch als Lösung	dosisabhängig Schwindel, innere und motorische Unruhe und Übererregung, Müdigkeit, Kopfdruck, Übelkeit; in Einzelfällen bei Patienten mit erhöhter Anfallsbereitschaft Absenkung der Krampfschwelle

Tab. 1: Acetylcholinesteraseinhibitoren und Memantine

■ **Memantine (Axura®, Ebixa®)** wirkt auf den NMDA-Rezeptor als nicht kompetitiver Antagonist. Durch den partiellen Antagonismus soll der NMDA-Kanal z. B. für Glutamat vermittelte Lern- und Gedächtnisvorgänge verfügbar bleiben, aber gegen die exzitotoxischen Wirkungen von erhöhtem Glutamat-Konzentrationen geschützt werden. Ein aus diesen Überlegungen abgeleitetes neuroprotektives Potential wird durch Studien an akuten und chronischen Krankheitsmodellen unterstützt. Ein Nachweis für neuroprotektive Effekte beim Menschen fehlt allerdings noch. In zwei prospektiven Studien an insgesamt 414 Patienten zeigte sich Memantine in einer Dosierung von 10 bis 20 mg/die im Vergleich mit Placebo in verschiedenen Demenzskalen und Subscores statistisch signifikant überlegen bzgl. kognitiver Funktionen, der Alltagskompetenz, der Pflegeabhängigkeit und des klinischen Gesamteindrucks. Memantine erwies sich insgesamt als gut verträglich [51, 66]. Auf der Grundlage dieser Studien erfolgte Mitte 2002 die europäische Zulassung von Memantine für die Behandlung der mittelschweren und schweren Demenz vom Alzheimer Typ – es ist damit bisher das einzige für diese Indikation zugelassene Antidementivum. In einer Cochrane Review wurden Behandlungseffekte für alle Schweregrade der Erkrankung bestätigt [1].

Nootropika

Die Nootropika im engeren Sinne wurden lange Zeit als unzureichend wirksam angesehen, weil die Ergebnisse vieler Prüfungen inkonsistent waren oder sich nur geringe Verum-Placebo-Differenzen ergaben. Diese Kritik muß heutzutage angesichts der erheblichen methodischen Fort-

Nootropika	
Piracetam (Nootrop® , Normabrain®)	
2,4–4,8 g Tagesdosis 3 x 800–1.600 mg/d oral	Psychomotorische Unruhe, Schlafstörungen, gelegentlich vegetative Reaktionen wie Schwitzen, Speichelfluß und Herzklopfen, Übelkeit, sexuelle Stimulation
Nimodipin (Nimotop®)	
90 mg täglich 3 x 30 mg/d oral	Wärme- oder Hitzegefühl, Hautrötung, Blutdrucksenkung (insbesondere bei erhöhter Ausgangslage), Herzfrequenzzunahme, Schwindelgefühl, Kopfschmerzen, Magen-Darm-Beschwerden, Schwächegefühl, periphere Ödeme; gelegentlich Schlaflosigkeit, motorische Unruhe, Erregung, Aggressivität und Schwitzen; vereinzelt Hyperkinesie und depressive Verstimmungen
Ginkgo biloba Extrakt (z. B. Tebonin® Forte)	
120–240 mg Tagesdosis 3 x 1–2 Tabletten/d oral	Magen-Darm-Beschwerden, Kopfschmerzen, allergische Hautreaktionen
Pyritinol (z. B. Encephabol®)	
600–800 mg als Drg. oder Saft	Kopfschmerzen, Schlafstörungen, Schwindel, Unruhe, Appetitmangel, Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe, allergische Hautreaktionen, Pruritus
Dihydroergotoxin (Hydergin®)	
4–8 mg täglich	leichte Kopfschmerzen, bei älteren Patienten Sedierung, aber auch Hyperaktivität und Schlafstörungen, Blutdrucksenkung mit Schwindel, Bradykardie, pektanginöse Beschwerden, Übelkeit, Brechreiz, selten Diarrhoe oder Obstipation, gelegentlich vegetative Reaktionen wie Mundtrockenheit, Gefühl einer verstopften Nase etc., Hautausschläge
Nicergolin (Sermion®)	
15–30 mg täglich	Hitzegefühl, Kopfdruck, Müdigkeit, Schlaflosigkeit, Hautrötung, Magenbeschwerden, Blutdruckabfall, Schwindelgefühl. Vorsicht bei Bradykardie

Tab. 2: »Klassische« Nootropika

schritte in der Arzneimittelpfprüfung differenzierter betrachtet werden [14, 41], da mittlerweile für etliche Nootropika die therapeutische Wirksamkeit belegt ist. Durch Nootropika soll auf verschiedenen Ebenen der Zellmetabolismus verbessert und eine Zellschädigung durch endo- oder exogene Noxen abgewendet werden. Die klinische Wirksamkeit von Piracetam, Nimodipin, Nicergolin, Pyritinol, Ginkgo biloba Extrakt EGb 761 und Dihydroergotoxin bei der AD ist soweit belegt, daß diese Präparate vom Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) im Rahmen der Aufbereitung positiv monographiert wurden und nach dem Arzneimittelgesetz zugelassen sind [2].

■ **Ginkgo Biloba Spezial Extrakt EGb761 (Tebonin®)**: Die Wirksamkeit konnte in der ersten prospektiven, randomisierten, doppelblinden, placebo-kontrollierten Multicenterstudie zu dieser Substanzklasse demonstriert werden [31]. Ergebnisse einer amerikanischen Studie mit 309 Patienten mit AD oder Multi-Infarkt-Demenz bestätigten diese Befunde und zeigten einen signifikanten Unterschied in der kognitiven Leistungsfähigkeit (ADAS-cog) sowie der Beurteilung der Patienten anhand des Geriatric Evaluation by Relatives Rating Instrument (GERRI) im Vergleich zu

Placebo. In der globalen klinischen Einschätzung (CGIC) ergab sich jedoch kein signifikanter Unterschied zwischen Verum und Placebo [33]. Eine Cochrane Metaanalyse belegt neben der guten Verträglichkeit die Wirkung auf die Kognition nach 12, 24 und 52 Wochen, eine positive Wirkung im CGIC nach 12 und 24 Wochen und eine positive Beeinflussung der ADL nach 12, 24 und 52 Wochen. Stimmung und emotionale Funktionen wurden ebenfalls positiv beeinflusst. Wegen einiger inkonsistenter Studienergebnisse werden weitere Multicenterstudien gefordert, die Intention-to-treat Analysen zulassen [9].

■ **Piracetam (z.B. Nootrop®, Normabrain®)**: Mehrere placebo-kontrollierte klinische Studien mit definierten Zielvariablen führten zu einer positiven Gesamtbewertung von Piracetam in der Behandlung dementieller Erkrankungen [29]. *Croisile et al.* [15] konnten in einer 30 AD-Patienten umfassenden placebo-kontrollierten, doppelblinden Studie unter der hohen Dosierung von 8 g/Tag Piracetam im Verlauf über ein Jahr eine Verlangsamung der Symptomprogression beobachten, die mit niedrigeren Dosierungen (2,4–4,8 g/Tag) z.T. nicht gesehen wurde [15, 24]. Allerdings konnte eine evidenzbasierte Metaanalyse nur einen Effekt auf die Clinical Global Impression of Change (CGIC) belegen, weiterführende Studien über einen Zeitraum von mehr als 6 Monaten mit differenzierten Beurteilungsinstrumenten werden als notwendig erachtet [21].

■ **Nimodipin (z.B. Nimotop®)**: In 14 Studien mit Nimodipin 90 und 180 mg/d über 12 und 24 Wochen konnte ein gewisser Behandlungseffekt bei Patienten mit AD, unklassifizierbarer Demenz, vaskulärer Demenz oder Mischformen gefunden werden. Insgesamt wurden die Daten von 2.492 Patienten bewertet. Im Vergleich zu Placebo konnte unter Nimodipin nach 12 Wochen eine Verbesserung auf der Sandoz Clinical Assessment Geriatric Scale (SCAG) im CGI, bei kognitiven Funktionen, aber nicht im Bereich der ADL gefunden werden. Die Substanz wird gut vertragen, es gab wenige Drop outs. Auf Grund der Studienlage ist es aber unklar, ob der kurzfristig beobachtbare Effekt eine Langzeitmedikation der Demenz rechtfertigt [35].

■ **Nicergolin (z.B. Sermion®)**: Die durchblutungssteigernde Wirkung aufgrund leichter adrenolytischer Effekte ist gut belegt [45]. Die Beurteilung der Studienlage ist jedoch wie bei anderen Nootropika durch methodische Probleme eingeschränkt, da unterschiedliche Bewertungsinstrumentarien verwendet wurden. Effekte bei AD und Vasculären Demenzen konnten in der SCAG an 814 Patienten gefunden werden. Eingeschränkte Aussagen sind auch zu kognitiven Effekte zu treffen. Der Effekt auf die MMSE (n=261) betrug nach 12 Monaten 2,86 Punkte. Auch der ADAS-Cog (n=342) war erst nach 12 Monaten tendenziell verbessert (-1,64 Punkte). Im CGI (921 Patienten) fand sich ein Effekt von 3,33 Punkten, aber in unterschiedlichen Zeitintervallen. Die Nebenwirkungsrate (n=1.427) lag unter Nicergolin geringfügig über der unter Placebo [19].

■ Dihydroergotoxin hat sich ebenfalls in der Praxis als Nootropikum bewährt [55]. Allerdings ist die evidenzbasierte Evaluation eingeschränkt, da die meisten placebo-kontrollierten Studien vor 1984 und vor Einführung verbindlicher diagnostischer Standards durchgeführt wurden. Unter diesem Vorbehalt konnten positive Effekte unter Hydergin beschrieben werden [49].

Behandlung akzessorischer Symptome

Neben der kognitiven Störung stellen die »nicht-kognitiven« bzw. zusätzlichen psychopathologischen Symptome (BPSD – Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia) wesentliche Faktoren für das Befinden des Patienten und oft eine erhebliche Belastung für die Angehörigen dar. Wichtig ist eine Suche nach Ursachen, da BPSD auch sekundär zu körperlichen Erkrankungen, unerwünschten Medikamentenwirkungen oder Belastungen im sozialen Umfeld entstehen können.

Mit der beginnenden kognitiven Störung kann sich bereits eine depressive Symptomatik entwickeln, die u. a. aus der Wahrnehmung der eigenen Defizite und der zunehmenden Einschränkung im Beruf und Alltagsleben resultiert. Mit Fortschreiten der Erkrankung treten Verhaltensauffälligkeiten zunehmend in den Vordergrund (Abb. 2). Bei schwer dementen Patienten stellen sie schließlich neben körperlichen Krankheitszeichen oft die wesentlichen Ziel-symptome der Behandlung dar. Diese zeitliche Abfolge kann am Beispiel der Alzheimer-Demenz (AD) besonders gut verdeutlicht werden. Dementsprechend wichtig ist auch die Beurteilung von Therapieeffekten auf den verschiedenen Ebenen (kognitiver Status, psychopathologischer Befund, Alltagsaktivitäten), die wiederum Einfluß auf das globale Funktionsniveau haben (Tab. 2).

■ **Depressive Symptome:** Bei der Behandlung depressiver Symptome (Tab. 2) haben Trizyklische Antidepressiva (TZA) den Nachteil anticholinergischer Nebenwirkungen, die sich insbesondere bei AD-Patienten in Form zusätzlicher kognitiver Leistungseinschränkungen, u. U. sogar als delirante Bilder, manifestieren können. Im allgemeinen sollten TZA bei AD-Patienten deshalb eher zurückhaltend eingesetzt werden, und Antidepressiva ohne anticholinerge Nebenwirkungen wie z. B. selektive Serotoninwiederaufnahme-Hemmer (SSRI) oder Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer sind zu bevorzugen. In einer placebo-kontrollierten Doppelblindstudie erwies sich der selektive Serotoninwiederaufnahme-Hemmer Citalopram als wirksam bei Irritabilität, Angst, Dysphorie, Ruhelosigkeit und emotionaler Teilnahmslosigkeit [47]. Auch für den SSRI Sertralin liegen positive Berichte zur Wirksamkeit bei akzessorischen Symptomen dementieller Erkrankungen vor [12]. Für das ebenfalls serotonerge Antidepressivum Trazodon konnte in Dosierungen zwischen 25 und 300 mg eine Wirkung bei Schlafstörungen, Agitation, Ängstlichkeit, Irritierbarkeit, Ruhelosigkeit und Dysphorie nachgewiesen werden [34, 61]. Aus der Substanzgruppe der reversiblen, selek-

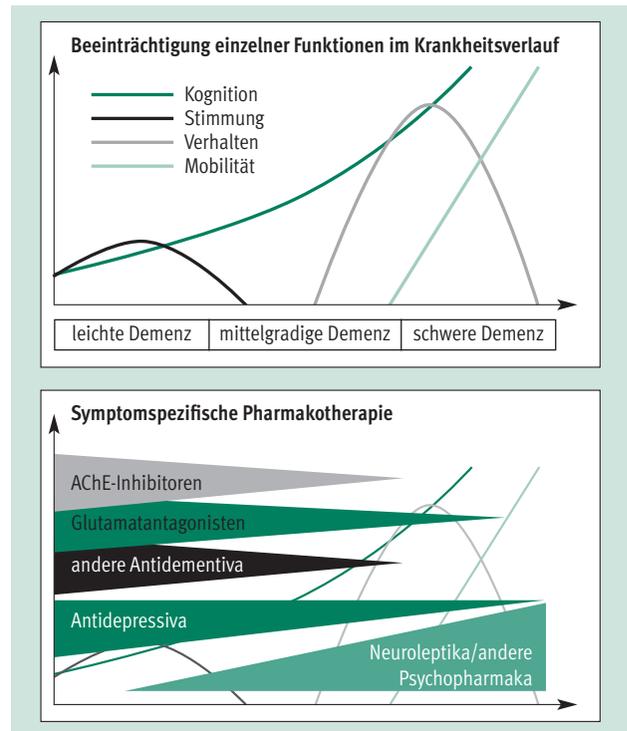


Abb. 2: Schema zur symptomorientierten und stadienabhängigen Pharmakotherapie der AD: Mit Fortschreiten der AD über die Stadien leichte, mittelgradige und schwere Demenz werden u. a. Kognition, Stimmung, Verhalten und Mobilität in unterschiedlichem Ausmaß betroffen (oben). Entsprechend den jeweils führenden Symptomen werden unterschiedliche therapeutische Interventionen erforderlich. Die Schwerpunkte pharmakologischer Behandlung sind unten dargestellt.

tiven Monoaminoxidase-A-Hemmer wurde Moclobemid in mehreren Studien bei älteren Patienten mit depressiver Symptomatik und kognitiven Beeinträchtigungen untersucht, wobei günstige Wirkungen auf beide Zielsyndrome nachgewiesen werden konnten [26].

■ **Angst:** Bei der Behandlung von Angst können ebenfalls Antidepressiva, z. B. SSRI, zur Anwendung kommen. Wenn Benzodiazepine (BZD) eingesetzt werden, sollte man Substanzen mit kurzer bis mittlerer Halbwertszeit (Lorazepam, Oxazepam) bevorzugen. Eine interessante Behandlungsalternative bei Angstsymptomen ist Buspiron, das sich in einer Dosierung von bis zu 60 mg/die zur Behandlung von Angst und Agitation bei Demenz als wirksam erwiesen hat [23].

■ **Psychotische Symptome:** Psychomotorische Unruhe, Aggressivität und psychotische Symptome treten v. a. im mittleren und späten Stadium dementieller Erkrankungen auf. Da sich in Studien kaum Unterschiede in der Wirksamkeit der einzelnen untersuchten Neuroleptika gezeigt haben, sollte bei der Wahl der Substanz vor allem auf ein möglichst günstiges Nebenwirkungsprofil geachtet werden. Beispielsweise zeigen niedrigpotente Neuroleptika wie Melperon, Prothipendyl oder Pipameron mit sehr guter Verträglichkeit bei älteren Patienten positive Effekte auf Symptome wie Erregung, motorische Unruhe, Aggressivität und Schlafstörungen. Das trizyklische Neuroleptikum Zuclopenthixol

Therapie akzessorischer Symptome	
Depression	
Serotonerge Wirkstoffe wie SSRI	Trazodon (Thombran®) Citalopram (Cipramil®), Sertralin (Gladem®, Zoloft®)
Selektive MAO-A Hemmer	Moclobemid (Aurorix®)
Trizyklische Antidepressiva (TZI)	cave!
Angst	
SSRI	Citalopram (Cipramil®), Sertralin (Gladem®, Zoloft®)
Serotonerge Wirkstoffe wie	Trazodon (Thombran®), Buspiron (Bespar®)
Selektive MAO-A Hemmer	Moclobemid (Aurorix®)
Benzodiazepine	cave!
Unruhe	
Niedrigpotente NL wie	Melperon (Eunerpan®) Pipamperon (Dipiperon®), Prothipendyl (Dominal®)
Trizyklische Neuroleptika	Zuclopenthixol (Ciatyl®)
Psychotische Symptome	
Atypische Neuroleptika wie	Clozapin (Leponex®), Risperidon (Risperdal®), Olanzapin (Zyprexa®), Sertindol (Serdolect®)
Aggressivität	
Antikonvulsiva	Carbamazepin (Tegretal®), Ergenyl® (Valproat)
Serotonerge Wirkstoffe	Thombran® (Trazodon), Bespar® (Buspiron)
SSRI wie	Cipramil® (Citalopram), Gladem®, Zoloft® (Sertralin)
Beta-Blocker	
Sonstiges	Lithium, Tiaprid, Selegilin

Tab. 3: Therapie akzessorischer Symptome

hat sich in einer Dosierung von 4–6 mg bei der Behandlung agitierter dementer Patienten bewährt und ist speziell für diese Indikation zugelassen [46]. Die neueren atypischen Neuroleptika Risperidon, Olanzapin und Sertindol erscheinen durch ihr günstiges Nebenwirkungsprofil bei guter und schneller antipsychotischer Wirksamkeit als für AD-Patienten besonders geeignete Substanzen bei entsprechender Symptomatik [43]. Risperidon, als einziges atypisches Neuroleptikum zur Behandlung von Verhaltensstörungen bei Demenz zugelassen, erwies sich in klinischen Studien in einer Dosierung von 1 mg hinsichtlich der Dämpfung psychotischer Symptome als ebenso wirksam wie Haloperidol und signifikant wirksamer als Placebo, wobei die Rate tardiver Dyskinesien im Vergleich zu Haloperidol auf 1/10 reduziert wurde [5, 32, 56].

In offenen Studien und Kasuistiken wurde die Wirksamkeit von Antikonvulsiva (Carbamazepin, Valproat) in der Behandlung von Agitiertheit und Erregungszuständen bei Demenz-Patienten beschrieben [50]. Für Carbamazepin liegt eine placebokontrollierte sechswöchigen Studie vor, die die positive Wirkung des Antikonvulsivums auf die Agitiertheit und Aggressivität dementer Patienten bei guter Verträglichkeit nachweist [65].

Verschiedenene Studien mit AChE-Hemmern konnten eine Wirksamkeit dieser Substanzen auf zusätzliche psychopathologische Symptome nachweisen [43].

Potentielle Antidementiva

Zukünftige Strategien werden sich auf die Verbesserung vorhandener und die Etablierung neuer Therapieprinzipien beziehen, wobei einerseits ätiologisch, andererseits auch symptomatisch wirksame Konzepte von Interesse sind.

Einige Medikamente sind mit anderer Indikation bereits verfügbar, z. B.:

- MAO-Hemmer: Selegilin als neuroprotektive Substanz konnte in der Metaanalyse von 17 Studien die Erwartungen nicht erfüllen, obwohl leichte Verbesserungen in verschiedenen kognitiven Tests, Gedächtnis-Tests und in den ADL beschrieben wurden [8].
- Nicht-steroidale Antiphlogistika (NSA): Sowohl epidemiologische Daten zur AD als auch die Ergebnisse einer doppelblinden, placebo-kontrollierten Studie über 6 Monate sprechen für eine gewisse protektive Wirkung der NSA [37, 53, 59]. Die hohe Drop out Rate wegen der massiven gastrointestinalen Nebenwirkungen limitiert die Aussagekraft [63]. Eine für die Behandlung der AD besonders interessante Gruppe der NSA sind die selektiven Cyclooxygenase-2 Inhibitoren, die bei gleichen anti-inflammatorischen Eigenschaften besser verträglich zu sein scheinen als die klassischen NSA [17].
- Östrogene: In ähnlicher Weise wie die NSA werden derzeit auch Östrogene für die Therapie der AD diskutiert, da auch hier epidemiologische Daten eine protektive Wirkung nahelegen [7, 64]. Studien mit Östrogen- oder Östrogen/Gestagen-Gaben konnten allerdings keine kognitive Verbesserung bei Frauen mit AD belegen. Andererseits waren positive Effekte unter konjugiertem equinen Östrogen in frühen Phasen der Demenz beschrieben worden. Es bleiben die Ergebnisse der zur Zeit in UK, USA und Kanada laufenden großen Studien abzuwarten [30].
- Vitamin E (α -Tocopherol): Die Substanz wird wegen ihrer antioxidativen Eigenschaften für die Behandlung der AD vorgeschlagen. Die einzige zu Vitamin E bislang durchgeführte Studie mit 341 mittelgradig dementen Patienten zeigte eine signifikante Verlangsamung des fortschreitenden Funktionsverlustes unter Vitamin E (2.000 IU pro Tag) im Vergleich zu Placebo [54]. Einschränkend muß jedoch gesagt werden, daß diese Ergebnisse erst nach post-hoc Angleichung der Gruppen gefunden wurden. Weitere Studien scheinen aber gerechtfertigt [62].
- Cytidinediphosphocholine: Es besteht eine gewisse Evidenz, daß CDP-choline einen positiven Kurzzeit-Effekt auf das Gedächtnis und Verhalten aufweist, wobei dieser Effekt hauptsächlich bei Patienten mit vaskulären Demenzen gesehen wurde. Langzeitstudien sind erforderlich [20].

Zahlreiche Medikamente befinden sich derzeit erst in der präklinischen oder klinischen Erprobung als Antidementiva [17]. U. a. sind dies weitere Cholinesterasehemmer (z. B. Metrifonat), selektive muskarinerge oder nikotinerge Agonisten.

Psychologische Therapieansätze

Neuere Forschungsergebnisse zeigen, daß an der Ausprägung der krankheitsassoziierten Einschränkungen bei der AD auch psychosoziale Faktoren beteiligt sind. Mangelndes Coping-Verhalten bei psychosozialen Stress und ein geringes Aktivitätsniveau werden als Risikofaktoren diskutiert. Die derzeitige Befundlage zeigt, daß ein kognitiver Abbau durch ein »Trainingsprogramm« nicht verhindert werden kann. Die Effekte eines »Gedächtnistrainings« sind limitiert [28] und haben keinen Einfluß auf das Verhalten und die Gedächtnisleistung im Alltag [39, 67]. Ein Kritikpunkt an Gedächtnistrainingsprogrammen ist zudem die Konfrontation des Demenzpatienten mit seinen wachsenden kognitiven Defiziten, ohne daß der Patient hierbei hinreichend begleitet wird. Mehrere Studien weisen dementsprechend auf die Gefahr von Enttäuschung und depressiven Reaktionen hin [3, 40, 68].

Ein sinnvolles, ergänzendes Angebot für Patienten mit einer beginnenden AD kann u. a. das sogenannte Verhaltenstherapeutische Kompetenztraining (VKT) sein [16]. Durch die dementielle Erkrankung sind die Patienten zunehmend mit Mißerfolgen im Alltag konfrontiert. Die Patienten tendieren folglich dazu, diese Situationen zu vermeiden und ihre Aktivitäten zu reduzieren, bis das Verhalten stärker beeinträchtigt ist, als es nach der Erkrankung zu vermuten wäre. Als Konsequenz für die therapeutische Praxis ergibt sich die Notwendigkeit, bei den alltagsrelevanten und noch intakten Fähigkeiten der Patienten anzusetzen. Die Behandlung hat dabei drei primäre Ziele:

1. Bewältigung von Belastungen, die sich aus der Erkrankung ergeben,
2. Mobilisierung vorhandener persönlicher Ressourcen, um eine frühzeitige Deaktivierung des Patienten zu vermeiden,
3. Vermeidung depressiver Reaktionen.

Neben dem VKT gibt es eine Reihe weiterer psychologischer Therapieansätze, die jedoch hier im einzelnen nicht vorgestellt werden können.

Zusammenfassung und Perspektiven

Entsprechend der vermutlich polyätiologischen Genese der AD stehen bereits jetzt mit verschiedenen medikamentösen und nicht-pharmakologischen Ansätzen wirksame Behandlungsmöglichkeiten zur Verfügung, deren Zahl in den nächsten Jahren noch wachsen wird. Eine Behandlung der AD sollte symptomorientiert und stadienabhängig sein, d. h. die Therapieziele ändern sich notwendigerweise im Krankheitsverlauf (Abbildung 2). Wie bereits ausgeführt, besteht die Schwierigkeit darin, sinnvoll aus der Vielzahl der Möglichkeiten auszuwählen, wobei z. Zt. leider auch Kostenüberlegungen ein limitierender Faktor sind. Entscheidende Voraussetzung einer wirkungsvollen Therapie der AD bleibt die Früherkennung der Erkrankung. Häufig wird mit einer antidementiven Behandlung erst im Stadium der mittelgradigen Demenz begonnen. Ziel wäre hingegen,

bereits Patienten mit leichtgradigen dementiellen Syndromen oder besser im Vorstadium der AD, d. h. mit leichten kognitiven Störungen (mild cognitive impairment MCI), zu behandeln, damit diese optimal von den zur Verfügung stehenden Therapiemöglichkeiten profitieren können. Zukünftige Strategien zur Therapieoptimierung werden sich auf die Verbesserung vorhandener und die Etablierung neuer Therapieprinzipien beziehen, wobei sowohl ätiologisch als auch symptomatisch ansetzende Behandlungsformen von Interesse sind. Darüber hinaus müssen auch Kombinationen verschiedener Wirkprinzipien, die in der klinischen Praxis bereits eingesetzt werden, jedoch in der Regel eine unsichere evidenzbasierte Grundlage haben, vermehrt systematisch untersucht werden.

Aktuell versuchen multizentrische internationale und nationale Netzwerke die Frühdiagnose der AD und die Behandlung zu verbessern. Zu nennen ist hier etwa das BMBF-geförderte Kompetenznetz Demenzen in Deutschland, die OESCRIPA Studie des European Alzheimer Disease Consortium (EADC) in Europa und die National Institute of Aging Initiative (Biological markers for therapeutic trials in Alzheimer's Disease, Proceedings of the biological markers working group; NIA initiative on neuroimaging in Alzheimer's Disease) in den USA.

Literatur

1. Areosa Sastre A, Sherriff F: Memantine for dementia. The Cochrane Library, Issue 1 2003
2. Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft: Empfehlungen zur Therapie der Demenz. Arzneiverordnung in der Praxis 1997; Sonderheft Therapieempfehlungen 4: 1-12
3. Baines S, Saxby P, Ehlert K. Reality orientation and reminiscence therapy. A controlled cross-over study of elderly confused people. Br J Psychiatry 1987; 151: 222-231.
4. Bauer J: Die Alzheimer-Krankheit. Neurobiologie, Psychosomatik, Diagnostik und Therapie. Schattauer, Stuttgart 1994
5. Bhana N, Spencer CM: Risperidone: a review of its use in the management of the behavioural and psychological symptoms of dementia. Drugs Aging 2000; 16: 451-471
6. Bickel H: Epidemiologie der Demenzen. Psycho 1995; 21: 716-722
7. Birge SJ: The role of estrogen in the treatment of Alzheimer's disease. Neurology 1997; 48 (Suppl.7): 36-41
8. Cochrane Library, Issue 1 2003
9. Birks J, Grimley Evans J, Van Dongen M: Ginkgo Biloba for Cognitive Impairment and Dementia. The Cochrane Library, Issue 1 2003
10. Birks J, Grimley Evans J, Iakovidou V, Tsolaki M: Rivastigmine for Alzheimer's disease. The Cochrane Library, Issue 1 2003
11. Birks JS, Melzer D, Beppu H: Donepezil for mild and moderate Alzheimer's disease. In: The Cochrane Library, Issue 1 2003
12. Burke WJ, Dewan V, Wengel SP et al: The use of selective serotonin reuptake inhibitors for depression and psychosis complicating dementia. Int J Geriatr Psychiatry 1997; 12: 519-525
13. Corey-Bloom J, Anand R, Veach J for the ENA 713 B352 Study Group: A randomized trial evaluating the efficacy and safety of ENA 713 (rivastigmine tartrate), a new acetylcholinesterase inhibitor, in patients with mild to moderately severe Alzheimer's disease. Int J Geriatric Psychopharmacology 1998; 1: 55-65
14. CPMP Working Party on Efficacy of Medical Products. Note for guidance. Antidementia medicinal products. Commission of the European Communities, Brussels, III/3705-91-EN. 1992; Draft 5
15. Croisile B, Trillet M, Fondarai J et al: Long-term and high-dose piracetam treatment of Alzheimer's disease. Neurology 1993; 43: 301-305
16. Ehrhardt T, Kötter HU, Hampel H et al: Psychologische Therapieansätze bei Demenz. Zeitschrift für Gerontopsychologie und Psychiatrie 1997; 10: 85-98

17. Farlow MR, Evans RM: Pharmacologic treatment of cognition in Alzheimer's dementia. *Neurology* 1998; 51(Suppl.1): S36-S44
18. Farlow M, Anand R, Messina J Jr, Hartmann R, Veach J. *Eur Neurology* 2000; 44 (4): 236-241
19. Fioravanti M, Flicker L: Efficacy of Nicergoline in dementia and other age associated forms of cognitive impairment. *The Cochrane Library*, Issue 1 2003
20. Fioravanti M, Yanagi M: Cytidinediphosphocholine (CDP choline) for cognitive and behavioural disturbances associated with chronic cerebral disorders in the elderly. *The Cochrane Library*, Issue 1 2003
21. Flicker L, Grimley Evans J: Piracetam for dementia or cognitive impairment. *The Cochrane Library*, Issue 1 2003
22. Fox JM: Therapie mit antidementiellen Arzneimitteln und Nootropika. In: Fox M, Rütger E (Hrsg): *Handbuch der Arzneimitteltherapie*, Band I, Psychopharmaka, Thieme 1998
23. Goldberg RJ: The use of buspirone in geriatric patients. *J Clin Psychiatry Monograph* 1994; 12: 31-35
24. Growdon JH, Corkin S, Huff FJ et al: Piracetam combined with lecithin in the treatment of Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging* 1986; 7: 269-276
25. Hampel H, Padberg F, Kötter HU et al: Diagnostik und Therapie der Demenz vom Alzheimer-Typ. *Münchner Medizinische Wochenschrift* 1997; 139: 511-517
26. Hampel H, Padberg F, Möller HJ et al: Pharmakotherapie älterer Patienten mit dem selektiven MAO-A Inhibitor Moclobemid. *Psychopharmakotherapie* 1997; 4: 59-65
27. Hampel H, Padberg F, Möller HJ: Donepezil in der Pharmakotherapie der Alzheimer-Demenz. *Psychopharmakotherapie* 1998; 2: 54-61
28. Heiss WD, Kessler J, Mielke R: Long-term effects of phosphatidylserine, pyritinol and cognitive training in Alzheimer's disease. *Dementia* 1994; 5: 88-98
29. Herrschaft H: Piracetam. In: Riederer P, Laux G, Pödingner W (Hrsg) *Neuro-Psychopharmaka*. Bd. 5: Parkinsonmittel und Nootropika. Springer-Verlag, Wien, 1992; 189-200
30. Hogervorst E, Yaffe K, Richards M, Huppert F: Hormone replacement therapy to maintain cognitive function in women with dementia. In: *The Cochrane Library*, Issue 1 2003
31. Kanowski S, Herrmann WM, 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. *Pharmacopsychiat* 1996; 29: 47-56
32. Katz IR, Jeste DV, Mintzer JE, Clyde C, Napolitano J, Brecher M: Comparison of risperidone and placebo for psychosis and behavioral disturbances associated with dementia: a random double-blind trial. *Risperidone Study Group. J Clin Psychiatry* 1999; 60: 107-115
33. LeBars PL, Katz MM, Berman N et al: A placebo-controlled, double-blind, randomized trial of an extract of ginkgo biloba for dementia. *JAMA* 1997; 278: 1327-1332
34. Lebert F, Pasquier F, Petit H: Behavioral effects of trazodone in Alzheimer's disease. *J Clin Psychiatry* 1994; 55: 536-538
35. López-Arrieta, Birks J: Nimodipine for primary degenerative, mixed and vascular dementia (Cochrane Review). *The Cochrane Library*, Issue 1 2003
36. Lynch G, Kessler M, Rogers G et al: Psychological effects of a drug that facilitates brain AMPA receptors. *Int Clin Psychopharmacol* 1996; 11: 13-19
37. Mackenzie IR, Munoz DG: Nonsteroidal anti-inflammatory drug use and Alzheimer-type pathology in aging. *Neurology* 1998; 50: 986-990
38. Marx J: Searching for drugs that combat Alzheimer's. *Science* 1996; 273: 50-53
39. McKittrick LA, Camp JC, Black FW: Prospective memory intervention in Alzheimer's disease. *J Gerontol* 1992; 47: 337-343.
40. Meier D, Ermini-Fünfschilling D, Monsch AU et al: Kognitives Kompetenztraining mit Patienten im Anfangsstadium einer Demenz. *Zeitschr Gerontopsychol* 1996; 9: 207-217
41. Möller HJ: Beispiele klinischer Prüfmodelle für den Wirksamkeitsnachweis von Nootropika. In: Lüngershausen E (Hrsg): *Demenz. Herausforderung für Forschung, Medizin und Gesellschaft*. Springer, Berlin, 1991; 147-157
42. Möller HJ: Tacrin, Möglichkeiten und Grenzen bei der Behandlung der Demenz vom Alzheimer-Typ. *Psychopharmakotherapie* 1996; 3: 103-108
43. Möller HJ: *Therapie psychiatrischer Erkrankungen*. 2., überarbeitete Ausgabe, Thieme, Stuttgart 2000
44. Müller WE, Mutschler E, Riederer P: Noncompetitive NMDA receptor antagonists with fast open-channel blocking kinetics and strong voltage-dependency as potential therapeutic agents for Alzheimer's dementia. *Pharmacopsychiat* 1995; 28: 113-124
45. Nappi G, Bono G, Merlo P et al: Long-term nicergoline treatment of mild to moderate senile dementia. *Clin Drug Invest* 1997; 13: 308-316
46. Nygaard HA, Bakke HK, Brudvik E, Elgen K, Lien GK: Dosing of neuroleptics in elderly demented patients with aggressive and agitated behaviour: a double-blind study with zuclopenthixol. *Curr Med Res Opin* 1994; 13: 222-232
47. Nyth AL, Gottfries CG: The clinical efficacy of citalopram in the treatment of emotional disturbances in dementia disorders: a Nordic multicentre study. *Br J Psychiatry* 1990; 157: 894-901
48. Olin J, Schneider L: Galantamine for Alzheimer's disease. *The Cochrane Library*, Issue 1 2003
49. Olin J, Schneider L, Novit A, Luczak S: Hydergine for dementia. *The Cochrane Library*, Issue 1 2003
50. Padberg F, Möller HJ, Stübner S, Boetsch T, Hampel H: Aktuelle Therapiemöglichkeiten der Alzheimer-Demenz. *Die Medizinische Welt* 1999; 50: 105-13
51. Reisberg B, Ferris SH, Sahin K, Windscheif U, Möbius HJ: Results of a placebo-controlled 6-month trial with memantine in moderate to severe Alzheimer's disease (AD). *European Neuropsychopharmacology* 2000; 10: 363
52. Rockwood K, Joffres C: Halifax Consensus Conference on Understanding the Effects of Dementia Treatment. Improving clinical descriptions to understand the effects of dementia treatment: consensus recommendations. *Int J Geriatr Psychiatry* 2002 Nov; 17 (11):1006-11
53. Rogers J, Kirby LC, Hempelman SR et al: Clinical trial of indomethacin in Alzheimer's disease. *Neurology*. 1993; 43: 1609-11
54. Sano M, Ernesto C, Thomas RG et al: A controlled trial of selegiline, alpha-tocopherol, or both as treatment for Alzheimer's disease. *New England Journal of Medicine* 1997; 336: 1216-1222
55. Schneider LS, Olin JT: Overview of clinical trials of hydergine in dementia. *Arch Neurol* 1994; 51: 787-798
56. Schneider LS, Pollock VE, Lyness SA: A Metaanalysis of Controlled Trials of Neuroleptic Treatment in Dementia. *JAGS* 1990; 38: 553-563
57. Schneider LS, Sobin PB: Non-neuroleptic medications in the management of agitation in Alzheimer's disease and other dementia: a selective review. *Int J Geriatr Psychiatry* 1991; 6: 691-708
58. Statistisches Bundesamt: *Statistisches Jahrbuch 1994 für die Bundesrepublik Deutschland*. Kohlhammer, Stuttgart, Mainz, 1994
59. Stewart WF, Kawas C, Corrada M et al: Risk of Alzheimer's disease and duration of NSAID use. *Neurology* 1997; 48: 626-632
60. Stoppe G, Brandt CA, Staedt JH: Behavioural problems associated with dementia: the role of new antipsychotics. *Drugs Aging* 1999; 14: 41-54
61. Sultzer DL, Gray KF, Gunay I, et al: A double-blind comparison of trazodone and haloperidol for treatment of agitation in patients with dementia. *Am J Geriatr Psychiatry* 1997; 5: 60-69
62. Tabet N, Birks J, Grimley Evans J, Orrel M, Specter A: Vitamin E for Alzheimer's disease (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 1 2003. Oxford: Update Software
63. Tabet N, Feldman H: Indomethacin for the treatment of Alzheimer's disease patients. In: *The Cochrane Library*, Issue 1 2003
64. Tang MX, Jacobs D, Stern Y et al: Effect of oestrogen during menopause on risk and age at onset of Alzheimer's disease. *Lancet* 1996; 348: 429-432
65. Tariot PN, Erb R, Podgorski CA et al: Efficacy and Tolerability of Carbamazepine for Agitation and Aggression in Dementia. *Am J Psychiatry* 1998; 155: 54-61
66. Winblad B, Poritis N: Memantine in severe dementia. Results of the M-Best Study. *Int J Geriatr Psychiatry* 1999; 14: 135-146
67. Yesavage JA, Westphal J, Rush L. Senile dementia: Combined pharmacologic and psychologic treatment. *J Am Geriatr Soc* 1981, 4: 164-171
68. Zanetti O, Frisoni GB, DeLeo D et al. Reality orientation therapy in Alzheimer Disease: Useful or not? A controlled study. *Alzheimer Disease and Associated Disorders* 1995; 9: 132-138.

Korrespondenzadresse:

Priv.-Doz. Dr. med. Harald Hampel
 Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Ludwig-Maximilians-Universität München
 Alzheimer Gedächtnis Zentrum
 Nußbaumstr. 7
 80336 München
 e-mail: hampel@psy.med.uni-muenchen.de