

Alzheimer-Demenz

Frühe Diagnostik – frühe Therapie

Johannes Pantel



2. aktualisierte Auflage 2025

Stadien der Alzheimer-Demenz • Diagnostik und Differentialdiagnosen • Therapie • Psychosoziale Verfahren • Pharmakologische Behandlung

Die Alzheimer Demenz ist die bei weitem häufigste Form der Demenz. In der Praxis sind viele der evidenzbasierten psychosozialen, medikamentösen und versorgungsbezogenen Maßnahmen bei zahlreichen Patienten noch nicht ausgeschöpft oder setzten erst ein, wenn die Krankheit bereits fortgeschritten ist. Dies hat teilweise auch mit einem Gefühl der Unsicherheit zu tun, das viele Ärzte in der Frühdiagnostik und frühen Therapie der Alzheimer Demenz begleitet. Die Verfügbarkeit neuer krankheitsmodifizierender Anti-Amyloid-Therapien hat darüber hinaus weitere Fragen aufgeworfen.

Daher wird in dem vorliegenden Themenheft eine fundierte Übersicht des diagnostischen und therapeutischen Vorgehens mit besonderem Fokus auf die frühe Phase der Erkrankung gegeben.

Mit dieser Ausgabe können Sie 4 CME-Punkte erwerben.



FACHAUTOREN



Prof. Dr. med. Johannes Pantel

Leiter des Arbeitsbereichs Altersmedizin mit Schwerpunkt Psychogeriatric
und klinische Gerontologie
Arzt für Psychiatrie und Psychotherapie – Geriatrie

Institut für Allgemeinmedizin
Johann Wolfgang Goethe-Universität /
Theodor-Stern-Kai 7
D-60590 Frankfurt
Tel.: ++49-(0)69-6301-6134
Fax.: ++49-(0)69-6301-6428
eMail: Pantel@allgemeinmedizin.uni-frankfurt.de

IMPRESSUM

Herausgeber

InfectoPharm Arzneimittel und Consilium GmbH
Von-Humboldt-Straße 1
64646 Heppenheim

Telefon: 06252 95-7000
E-Mail: consilium-publikationen@infectopharm.com
Web: www.infectopharm.de

Redaktion

Dr. Yvonne Bauer
Dr. Kristin Brendel-Walter
InfectoPharm Arzneimittel und Consilium GmbH

ISSN

2365-7618

Alzheimer-Demenz

Frühe Diagnostik – frühe Therapie

Prof. Dr. Johannes Pantel

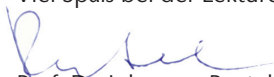
Liebe Leserinnen und Leser*,

wie die kürzlich vorgelegte Revision der S3-Leitlinie „Demenzen“ eindrucksvoll belegt, ist die Phase des therapeutischen Nihilismus bei der Alzheimer-Demenz längst überwunden. Neben vielen langjährig bewährten Interventionen haben sich in diesem Indikationsgebiet in den vergangenen Jahren zahlreiche neue Evidenzen und Möglichkeiten ergeben. Die spektakulärste davon ist sicherlich die Verfügbarkeit neuartiger krankheitsmodifizierender Anti-Amyloid-Therapien, mit deren Einsatz aktuell auch in Deutschland erste Erfahrungen gesammelt werden. Aber auch jenseits dieser pharmakologischen Innovationen gilt heute mehr denn je: Eine frühe Diagnostik und frühe kontinuierliche Behandlung der Alzheimer-Demenz ist mit zahlreichen Vorteilen für den Patienten und sein familiäres sowie betreuendes Umfeld verbunden. Hierzu zählen eine Linderung der kognitiven und nicht-kognitiven Symptome, eine Verbesserung der Alltagsfunktionen sowie eine positive Beeinflussung des Gesamtverlaufs.

Viele diesbezügliche Empfehlungen der Ende 2023 erschienenen, vollständig überarbeiteten S3-Leitlinie, die seitdem im Sinne einer „living guideline“ kontinuierlich revidiert und aktualisiert wird, können bereits im Bereich der primären Versorgung berücksichtigt bzw. eingeleitet werden, andere setzen eine vertrauensvolle und kooperative Zusammenarbeit zwischen Allgemeinarzt und Facharzt voraus.

Bei der Bewältigung dieser Aufgabe möchte Sie das vorliegende Themenheft mit zahlreichen praxisorientierten Hinweisen unterstützen.

Viel Spaß bei der Lektüre wünscht Ihnen


Prof. Dr. Johannes Pantel

INHALT

1	Einleitung	4
2	Diagnostik der Alzheimer-Demenz	7
3	Therapeutische Maßnahmen	18
4	Fazit	29
5	Literatur und Abkürzungen	29
6	CME und <i>consilium</i> Service	34

* Alle Leserinnen und Leser sind uns unabhängig von ihrem Geschlecht gleichermaßen wichtig und willkommen. Zur besseren Lesbarkeit verwenden wir in diesem Heft überwiegend die männliche Form. Wir danken für Ihr Verständnis.

1 Einleitung

Die Demenzen zählen heute zu den häufigsten Erkrankungen im Alter. Mit Prävalenzen von 3-4% bei den 70-74-Jährigen, ca. 16% bei den über 80-84-Jährigen und mehr als 40% bei den über 90-Jährigen sind bereits heute ca. 1.800.000 Menschen in Deutschland von diesem Syndrom betroffen (Deutsche Alzheimer Gesellschaft 2024). Damit ist bereits heute etwa jeder 10. Mensch über 65 Jahre an einer Demenz erkrankt. Unter Berücksichtigung des demografischen Wandels - d.h. eines zunehmenden Anteils älterer und hochaltriger Menschen an der Bevölkerung und ohne die Berücksichtigung möglicher Fortschritte in Prävention und krankheitsmodifizierender Therapie - wird die Zahl der Betroffenen bis 2050 auf mindestens 2.300.000 ansteigen. Dies entspricht für Deutschland einem Anstieg der Zahl der Erkrankten um 20.000 pro Jahr oder um mehr als 55 pro Tag. Der Hausarzt ist meist der erste Ansprechpartner bei Demenzverdacht und die überwiegende Zahl der Betroffenen wird auch im weiteren Verlauf ausschließlich vom Hausarzt versorgt, deutlich weniger als die Hälfte der Erkrankten erfährt eine kontinuierliche (Mit-) Behandlung durch einen Spezialisten (Godemann et al., 2013).

In der folgenden Darstellung soll der Schwerpunkt auf die Frühdiagnostik und frühe Therapie der häufigsten Ursache der Demenz, der Alzheimer-Demenz, gelegt werden. Der Terminus *Frühdiagnostik* wird häufig unscharf gebraucht und nicht ausreichend von dem Begriff der *prädiktiven Diagnostik* abgegrenzt (Klöppel et al., 2016). Letzterer bezeichnet die Durchführung diagnostischer Tests zur Bestimmung des Risikos einer Konversion zur manifesten Demenz bei Personen, die sich (noch) in einem präklinischen oder prodromalen (s.u.) Stadium der Erkrankung befinden. Dagegen zielt Frühdiagnostik im engeren Sinne auf die frühe Sicherung der Diagnose bei Patienten, bei denen bereits eine leichtgradige, aber *klinisch manifeste* Symptomatik vorliegt. Mit geeigneten Biomarker-Tests lässt sich grundsätzlich auch bereits im präklinischen oder prodromalen Stadium das Vorliegen einer *Alzheimer-Krankheit* wahrscheinlich machen. Von einer Alzheimer-Demenz sollte dagegen erst dann gesprochen werden, wenn die klinische Demenzschwelle symptomatisch bereits überschritten ist.

In Fällen, in denen ein Ratsuchender eine entsprechende Risikoabschätzung bzw. prädiktive Diagnostik ausdrücklich wünscht, sollte diese bevorzugt vom Spezialisten durchgeführt werden (DGN/DGPPN 2025). Dagegen kann die Diagnosesicherung bei der leichtgradigen Alzheimer-Demenz in vielen Fällen auch in der Hausarztpraxis gelingen und erfordert nicht obligat die Überweisung zum Fachspezialisten. Dies gilt auch für die Einleitung und Überwachung einer Therapie z.B. mit herkömmlichen Antidementiva (z.B. Acetylcholinesterase -Hemmer).

Nach pathoanatomischen Studien sind bis zu zwei Drittel aller Demenzerkrankungen auf die Alzheimer-Demenz zu beziehen, die zu den neurodegenerativen Demenzen gezählt wird. Die Alzheimer-Demenz ist damit bei weitem die häufigste Form

der Demenz (Schröder et al, 2010). Die neurodegenerativen Demenzen nehmen überwiegend einen schleichenden und langsam progredienten Verlauf, der im Folgenden prototypisch am Beispiel der Alzheimer-Demenz beschrieben werden soll.

1.1 Die prodromale Phase der Alzheimer-Demenz

Vor dem Eintritt in das Stadium der leichtgradigen Demenz – d.h. vor dem Auftreten deutlicher Beeinträchtigungen der Alltagsfunktion – durchlaufen viele Patienten ein prodromales Stadium (Prädemenzstadium), das häufig nur sehr schwer von Normvarianten des kognitiven Alterns zu unterscheiden ist (Schröder und Pantel, 2011). In diesem Stadium klagen Patienten über zunehmende Gedächtnisstörungen, sind jedoch noch in der Lage, ihren Alltag ohne fremde Hilfe weitgehend zu bewältigen. Lassen sich bei diesen Personen mithilfe standardisierter Verfahren (s.u.) keine kognitiven Defizite objektivieren, wird der Begriff einer *subjektiven Gedächtnisstörung* (*subjective memory complaint/ SMC*) verwendet (Lautenschlager et al., 2005). Können jedoch bei erhaltener Alltagskompetenz mit geeigneten Tests konsistent (leichtgradige) kognitive Defizite nachgewiesen werden, dann sind die Kriterien einer *leichten kognitiven Beeinträchtigung* (*LKB; mild cognitive impairment/MCI*) erfüllt. Die S3-Leitlinie „Demenzen“ empfiehlt daher, die Diagnose einer leichten kognitiven Störung (leichte neurokognitive Störung) basierend auf dem klinischen Befund und dem neuropsychologischen Nachweis einer kognitiven Störung bei vollständig oder weitgehend erhaltener Alltagskompetenz und vollständiger Selbstständigkeit zu stellen. Falls eine Ätiologie (z.B. zerebrovaskuläre Erkrankung oder Alzheimer-Krankheit) festgestellt werden kann, sollte diese der Diagnose hinzugefügt werden.



Im klinischen Alltag ist zu beachten, dass die gängigen Kurztests wie etwa der MMST (s.u.) keine ausreichende Sensitivität für eine zuverlässige Diagnose der LKB/MCI besitzen, weil sie zu Deckeneffekten führen können (DGN/DGPPN 2025). Da im hausärztlichen Setting jedoch in der Regel nur Kurztests zur Verfügung stehen, schlägt die S3-Leitlinie vor, zur Objektivierung einer leichtgradigen kognitiven Störung im nicht-spezialisierten, z.B. hausärztlichen Setting wegen höherer Sensitivität eher den MOCA als den MMST einzusetzen.

Weder SMI noch LKB/MCI sind notwendigerweise krankheitswertig. Allerdings weisen sie häufig auf ein erhöhtes prospektives Demenzrisiko hin, insbesondere dann, wenn sie von einer konsistent und spontan vorgetragenen Sorge des Patienten und subtilen Beeinträchtigungen bei den instrumentellen Aktivitäten des täglichen Lebens begleitet sind (Jessen et al., 2011; Luck et al., 2015).

Selbst wenn Patienten mit LKB/MCI aktuell keine vertiefende Diagnostik wünschen, sollte den kognitiven Beeinträchtigungen im weiteren Verlauf zumindest erhöhte Aufmerksamkeit geschenkt werden. Dieses Vorgehen sollte vorab mit dem Patienten ausführlich besprochen werden (s.u.) und könnte in einem regelmäßigen, z.B. im Abstand von 6 Monaten durchgeführten kognitiven Re-Assessment bestehen.

Die prodromalen Veränderungen bleiben dann manchmal über Jahre kompensiert, um sich mit klinischer Manifestation der demenziellen Symptomatik exponentiell zu verstärken (Schröder und Pantel 2011). Psychopathologisch können sie von Depressivität oder Ängstlichkeit begleitet sein, so dass eine klinisch manifeste Depression als wichtige behandelbare Differentialdiagnose frühzeitig in Erwägung gezogen werden sollte. Die S3-Leitlinie Demenzen schlägt hierzu vor, bei Personen mit leichter kognitiver Störung oder Demenz Symptome einer Depression mittels klinischen Interviews und Fragebogen standardisiert zu erfassen (DGN/DGPPN 2025).

In jeden Fall sollten die kognitiven Klagen des Patienten ernstgenommen werden. Dies schließt auch eine Ursachensuche mit angemessenen diagnostischen Maßnahmen mit ein (s.u.), z.B. ein Laborscreening zum Ausschluss internistisch/metabolischer Ursachen oder die Überprüfung der laufenden Medikation auf dementive Arzneimittel (Pantel 2016).

1.2 Die drei Stadien der manifesten Demenz

Treten erste Hinweise auf Einschränkungen bei der selbstständigen Lebensführung in Erscheinung hat sich die Unterscheidung der drei Verlaufsstadien leichtgradige, mittelschwere bzw. moderate und schwere Demenz bewährt (Schröder et al., 2010):

Stadien der Demenz

Stadium	Leichtgradige Demenz	Mittelschwere Demenz	Schwere Demenz
Selbstständige Lebensführung	geringgradig eingeschränkt	hochgradig eingeschränkt	nicht möglich
Unterstützungsbedarf	bei anspruchsvollen Tätigkeiten	bei einfachen Tätigkeiten und Selbstversorgung	bei allen Tätigkeiten

Abb. 1: Stadien der Demenz (nach: Deutsche Alzheimer Gesellschaft 2024)

Im Stadium der *leichten* Alzheimer-Demenz ist die selbstständige Lebensführung nur geringfügig eingeschränkt. Unterstützungsbedarf besteht bei anspruchsvollen Tätigkeiten, so z.B. der Zubereitung einer größeren Mahlzeit, der Durchführung der Bankgeschäfte oder der Einhaltung eines komplexen Medikationsplanes (Abb. 1) (MMST s.u.)

Charakteristisch für die *mittlere* Alzheimer-Demenz ist eine bereits hochgradige Vergesslichkeit, die nicht nur auf neuere Gedächtnisinhalte und autobiographische Episoden beschränkt ist, sondern auch mehr und mehr Altgedächtnis und autobiographische Fakten einschließt. Das analytische Denken mit Erkennen von Zusammenhängen und Planen von Handlungsabläufen ist erheblich eingeschränkt und zunehmend aufgehoben, die sprachlichen Äußerungen verarmen. Häufig sind ideomotorische und ideatorische Apraxie, die Bewegungsabläufe und Handlungsfolgen auch bei alltäglichen Verrichtungen stören und schließlich unmöglich machen. Agnosie (Störungen des Erkennens), Alexie und Akalkulie (Störungen der Lese- bzw. Rechenfähigkeit) bilden weitere, häufige kognitive Störungen. Unterstützungsbedarf besteht daher nun bereits bei einfachen Alltagstätigkeiten und der Selbstversorgung (Tagesstrukturierung, Körperpflege, adäquates Ankleiden etc.).

Im Stadium der *schweren* Alzheimer-Demenz sind schließlich alle höheren psychischen und kognitiven Funktionen stark beeinträchtigt. Die selbstständige Lebensführung ist unmöglich geworden. Unterstützungsbedarf besteht bei allen alltäglichen Verrichtungen. Dennoch bleiben die Patienten auch in diesem fortgeschrittenen Stadium insbesondere für nonverbale Kommunikation empfänglich und können in nachvollziehbarer Weise Freude und Leid empfinden, wenngleich nicht immer in angemessener Weise zum Ausdruck bringen. Entgegen einer landläufigen Ansicht lassen sich jedoch selbst im schweren Stadium durch eine adäquate Behandlung und Betreuung noch vorhandene Ressourcen erschließen und damit sowohl das Funktionsniveau als auch die Lebensqualität stabilisieren und optimieren (Haberstroh und Pantel, 2011).

1.3 Ist die leichtgradige Alzheimer-Demenz unterdiagnostiziert?

Die Übergänge zwischen den dargestellten Stadien sind bei der Alzheimer-Demenz fließend. Dies gilt auch für den Übergang von der prodromalen Phase in das Stadium der manifesten leichten Demenz. Aktuelle Therapieentwicklungen zur Alzheimer-Krankheit umfassen das Stadium der leichten kognitiven Störung (LKB/MCI) und der leichten Demenz bei der Alzheimer-Krankheit als eine Zielgruppe, die zusammengefasst als frühe Alzheimer-Krankheit (*early Alzheimer's disease*) bezeichnet wird (DGN/DGPPN 2025). Es stellt sich daher die Frage, wie viel Alzheimer-Betroffene es jenseits der von der *Deutschen Alzheimer Gesellschaft* regelmäßig veröffentlichten Schätzungen tatsächlich gibt.

Namhafte Epidemiologen vermuten, dass die Häufigkeit der leichtgradigen Demenz insbesondere in Studien, die sich auf Zahlen der real im GKV-System diagnostizierten Fälle stützen, systematisch unterschätzt wird (Ziegler und Doblhammer, 2009). Demnach könnte insbesondere die Zahl der von leichtgradiger Demenz betroffenen Personen in Deutschland real um mehrere Hunderttausend bis zu annähernd einer Million höher liegen, als die dokumentierten Diagnosen es belegen. Diese Untererfassung könnte zum einen auf eine nicht ausreichende Sensitivität der diagnostischen Instrumente (ICD 10, MMST etc.) zurückzuführen sein (Ziegler und Doblhammer, 2009). Jedoch auch das Verhalten des Patienten mag eine Rolle spielen. Zwar gibt es auch in den prodromalen oder leichtgradigen Stadien der Erkrankung viele Patienten, die ausdrücklich eine diagnostische Abklärung wünschen. Der Umgang mit den eigenen subjektiv wahrgenommenen kognitiven Defiziten kann jedoch auch geprägt sein von einer Verleugnung bzw. Verharmlosung der Beeinträchtigung bei mangelnder Krankheitseinsicht. Andere Betroffene versuchen, defizitäre Bereiche zu meiden, woraus ein „fassadäres Verhalten“ mit stereotypen bzw. floskelhaften Kommunikationsstilen entstehen kann. Häufig werden Leistungseinbußen zunächst von nahestehenden Personen bemerkt. Die Verleugnung der Defizite kann eine psychologische Ursache haben, so z.B. die Angst vor der Diagnose oder vor einer dadurch hervorgerufenen Stigmatisierung.

Obwohl Hausärzte – ebenso wie Spezialisten für Psychiatrie, Neurologie und Geriatrie – überwiegend positiv gegenüber der Behandlung von Demenzpatienten in ihrer Praxis eingestellt sind (Kaduszkiewicz et al, 2008), stehen sie in dieser Situation u.U. vor einem Dilemma. Denn in der Spezialsprechstunde oder Demenzambulanz stellen sich überwiegend Patienten vor, die bereits selbst oder auf Wunsch der nächsten Angehörigen die Frage nach erweiterter Diagnostik und Beratung gestellt haben. Dagegen ist der Beratungsanlass in der Hausarztpraxis häufig nicht so eindeutig. Eine Demenz-Diagnostik im Sinne eines *case-finding* sollte daher nur im Einverständnis mit und nach Information der Betroffenen im Sinne einer partizipativen Entscheidungsfindung durchgeführt werden. Dabei soll das

Für- und Wider einer (frühen) Diagnosestellung (s.u.) sowie der Grundsatz berücksichtigt werden, dass es auch ein Recht auf Nicht-Wissen gibt.

In der S3-Leitlinie Demenzen heißt es hierzu (DGN/DGPPN 2025): „In der internationalen Diskussion zum richtigen Zeitpunkt der Diagnose einer Demenzerkrankung hat sich das Konzept der „timely diagnosis“ (zeitgerechte Diagnose) durchgesetzt. Unter dem Begriff wird ein Diagnosezeitpunkt verstanden, der eine bestmögliche weitere Behandlung und Versorgung der betroffenen Person ermöglicht. Dies bedeutet unter anderem, dass die Diagnose zu einem Zeitpunkt gestellt werden sollte, an dem wirksame Interventionsmöglichkeiten eingesetzt werden können, von denen die betroffenen Personen profitieren, z. B. i. S. einer Verbesserung der Symptome oder einer Verzögerung des Fortschreitens des Krankheitsverlaufs. Eine bestmögliche Behandlungsqualität bedeutet auch die Ermöglichung eigenständiger informierter Entscheidungen in Bezug auf die eigene Lebensplanung (z.B. Advance Care Planning). Eine zeitgerechte Diagnose ist nicht grundsätzlich, aber häufig eine Diagnose im frühen Krankheitsstadium („early diagnosis“).“

Ein geduldig-verständnisvoller, keinesfalls konfrontativer Gesprächsstil kann in solchen Situationen gerade Patienten helfen, die aufgrund einer starken Ambivalenz die Symptome der beginnenden Erkrankung verleugnen. Denn die oben erwähnte Angst vor der Diagnose ist häufig auch gespeist aus einem Unwissen über die heute bereits verfügbaren Therapie- und Unterstützungsmöglichkeiten, während andererseits sowohl ein Krankheitsgefühl und damit der Wunsch nach Hilfe besteht, als auch die Bereitschaft vorhanden ist, diese vom Arzt des Vertrauens anzunehmen.



Bild eines Menschen mit Demenz gemeinsam mit einem Angehörigen im Rahmen des ARTEMIS Projektes gemalt

2 Diagnostik der Alzheimer-Demenz

2.1 Entwicklung der kognitiven Leistungsfähigkeit im Alter

Ein Nachlassen kognitiver Fähigkeiten kann Teil des physiologischen Alterungsvorgangs sein (Schröder und Pantel, 2011). Dies betrifft jedoch überwiegend die Geschwindigkeit und Effizienz der Informationsverarbeitung, berührt jedoch in der

Eine frühzeitige Diagnostik von Demenzerkrankungen ist im Sinne des Patienten zu empfehlen.

Regel nicht das grundsätzliche Vermögen neue Informationen zu erwerben und diese im Zusammenwirken mit bereits bestehenden Wissens- und Fertigkeitsbeständen für eine erfolgreiche Bewältigung der alltäglichen Anforderun-

gen einzusetzen. Die Kognitionsforschung hat gezeigt, dass insbesondere die sogenannte *fluide Intelligenz* (= kognitive Speed-Funktionen) im Alter physiologisch abnimmt, während die sogenannte *kristalline Intelligenz* (= Erfahrung, Weltwissen) zunimmt. Im günstigen Fall kann im Laufe der Altersentwicklung der Verlust fluider Intelligenz durch den Zugewinn kristalliner Intelligenz vollständig kompensiert werden. Manche ältere Menschen nehmen jedoch das Nachlassen ihrer fluiden Intelligenz-Funktionen in stärkerem Maße wahr und leiden darunter. Insbesondere unter ungünstigen Umgebungsbedingungen (z.B. Zeitdruck, Stress, Multitasking-Situationen, neue komplexe Anforderungen) erleben diese Personen, dass sowohl bekannte Informationen nicht mehr so rasch und vollständig abrufbar sind, als auch neue Informationen nicht mehr so mühelos behalten werden können. Diese subjektive Wahrnehmung wird als „Vergesslichkeit“ beschrieben und u.U. mit großer Sorge belegt. Führt man bei diesen Personen unter entspannten und ablenkungsfreien Bedingungen einen kognitiven Test durch (s.u.), so erzielen sie in der Regel normale Ergebnisse.

Im Rahmen einer dementiellen Entwicklung geschieht jedoch etwas grundsätzlich anderes. So geht z.B. bei der Alzheimer-Demenz die Fähigkeit, neue Informationen zu enkodieren, bereits früh im Verlauf krankheitsbedingt verloren. Mit weiterer Progredienz der Erkrankung stehen dann wesentliche Inhalte der im Laufe des Lebens erworbenen semantischen und biografischen Wissensbestände nicht mehr zur Verfügung. Und dies gilt auch für diejenigen Informationen, die für eine reibungslose Bewältigung des Alltags essentiell sind. Diese für die Alzheimer-Demenz zentralen kognitiven Defizite haben ein definiertes neuropathologisches Korrelat (amyloide Plaques, Neurofibrillenbündel, synaptische Dysfunktion und Nervenzellverlust in relevanten Hirnarealen) und sie lassen sich mit geeigneten Testverfahren (s.u.) standardisiert beschreiben. Demenzen sind daher *immer* Ausdruck einer schwerwiegenden in der Regel chronischen Hirnerkrankung mit

zumeist sehr ungünstiger Prognose und eben *nicht* ein normaler Vorgang des Alterns, wie dies in populärwissenschaftlichen Darstellungen bisweilen behauptet wird. In diesem Sinne hat die Diagnostik von Demenzerkrankungen heute einen vergleichbaren Stellenwert wie z.B. die Frühdiagnostik von Krebserkrankungen in der Onkologie oder einer koronaren Herzerkrankung in der Kardiologie. Die S3-Leitlinie weist daher mit Recht darauf hin, dass sie *auch* dazu dient, den Erkrankten und die Angehörigen über die Ätiologie, die Symptomatik, die Prognose, die Therapie und über (sekundär)präventive Maßnahmen aufzuklären (DGN/DGPPN 2025). Sie stellt damit die Grundlage der Behandlung und Betreuung von Erkrankten und Angehörigen dar. Da es sich bei der Symptomatik von Demenzerkrankungen um einen dynamischen und progredienten Prozess handelt und viele therapeutische und präventive Ansätze gerade im Frühstadium der Erkrankung Belastung und Pflegebedürftigkeit verzögern können, ist eine frühzeitige Diagnostik von Demenzerkrankungen im Sinne des Patienten zu empfehlen.

Zu Bedenken ist in diesem Zusammenhang auch, dass am Ende des diagnostischen Prozederes der *Ausschluss* einer schwerwiegenden Hirnerkrankung und damit die Erleichterung und Entlastung des besorgten Patienten stehen kann. Umgekehrt kann eine falsch-positive Diagnose mit erheblichen psychologischen Nachteilen für den Patienten verbunden sein. Da gerade in der Frühphase der Alzheimer-Krankheit das Risiko einer falsch-positiven Diagnose relativ groß ist, sollte die Diagnostik mit großer Sorgfalt durchgeführt werden.

2.2 Wann sollte eine Demenzdiagnostik durchgeführt werden?

Eine zeitgerechte Diagnose ist Grundlage der Behandlung und Versorgung von Menschen mit Demenz und soll jedem Betroffenen ermöglicht werden (DGN/DGPPN 2025). Dagegen ist bei beschwerdefreien älteren Personen ein *Screening* auf das Vorliegen einer Demenz, z.B. durch eine systematische oder routinemäßige Untersuchung mittels gängiger Kurztests (s.u.), aus mehreren Gründen abzulehnen (DGN/DGPPN 2025). Insbesondere besteht hierdurch das Risiko, eine hohe Anzahl falsch-positiver Verdachtsdiagnosen mit nachteiligen Folgen für den Patienten zu produzieren.

Die gute Nachricht ist: Obwohl die Inzidenz und Prävalenz von Patienten mit rein subjektiven Gedächtnisstörungen (subjective memory complaint/SMI) oder mit leichtgradigen, aber nicht alltagsrelevanten leichten kognitiven Störungen (LKB/MCI) bei den über 70-jährigen Patienten einer typischen Hausarztpraxis relativ hoch ist, ist zumindest die kurz- bis mittelfristige Prognose in der überwiegenden Zahl dieser Fälle positiv. In der multizentrischen AgeCoDe-Studie remittierten die kognitiven Störungen bei 41,5% der mit MCI diagnostizierten über 75-jäh-

rigen Patienten im Verlauf von 3 Jahren spontan, 21,3% der Fälle zeigten einen fluktuierenden Verlauf und bei 14,8% blieben die Symptome stabil (Kaduszkiewicz et al., 2014). Eine Progression zur Demenz wurde dagegen nur bei 22,4% der LKB-Fälle beobachtet. Allerdings ist die Risikoabschätzung hinsichtlich einer Prädiktion der Alzheimer-Demenz im Einzelfall komplex und erfordert entsprechende klinische Erfahrung. Sie sollte daher durch einen Experten erfolgen (DGN/DGPPN 2025).

Andererseits gilt: Wenn bei älteren Patienten ein SMI oder eine LKB/MCI *neu auftreten, persistieren oder gar zunehmen*, ist ein genaueres Hinschauen und u.U. proaktives Vorgehen auch in der Hausarztpraxis sinnvoll. Denn leichtgradige kognitive Beschwerden können neben einer beginnenden Alzheimer-Demenz zahlreiche andere u.U. gut modifizierbare Ursachen haben. In diesen Fällen wird das folgende praktische Vorgehen empfohlen:

- **Medikamenten-Check:**

Auf die Vulnerabilität hochbetagter Menschen für unerwünschte Arzneimittelwirkungen und die Risiken der Polypharmazie wurde wiederholt hingewiesen (Pantel 2016). Einige der am häufigsten auch beim alten Patienten verschriebenen Pharmaka sind sowohl mit kurz- als auch mit langfristigem Schädigungspotential für die kognitive Gesundheit assoziiert. So besteht auch beim primär kognitiv gesunden älteren Menschen insbesondere nach längerer Einnahme dieser Medikamente die Gefahr einer bedeutsamen Verschlechterung von Aufmerksamkeit, Konzentrationsvermögen, verbalem Gedächtnis, Reaktionszeit und sprachlicher Kompetenz, so dass die klinischen Kriterien einer LKB erfüllt sind (Ancelin et al., 2006). Die beste Präventionsmaßnahme zum Erhalt der kognitiven Leistungsfähigkeit besteht hier also in einem *Vermeiden* oder Absetzen dieser Medikamente, insofern diese Substanzen therapeutisch verzichtbar sind bzw. durch weniger schädliche Alternativen ersetzt werden können. Eine über das Internet niederschwellig verfügbare Orientierungshilfe zu potentiell für ältere Patienten schädliche Arzneimittel sowie zu möglichen Alternativen bieten im deutschsprachigen Raum die im Expertenkonsens erstellte FORTA-Liste (Wehling und Burkhart, 2013) und die PRISCUS Liste (Mühlberg und Sieber, 2014). Insbesondere Arzneimittel mit *anticholinerg* Wirkkomponente können Verwirrheitszustände bis hin zum manifesten Delir induzieren. Dies gilt z.B. für zahlreiche Substanzen aus den Gruppen der tri- und tetrazyklischen Antidepressiva, der (klassischen und atypischen) Neuroleptika, der Antihistaminika, der Kardiaka (Antiarrhythmika, Antihypertensiva), der Antiparkinsonmittel und der Spasmolytika (**Tabelle 1**). Auch die regelmäßige Einnahme von *Benzodiazepinen* und anderen Tranquilizern (z.B. auch Z-Substanzen) können eine erhebliche Verschlechterung kognitiver Funktionen bewirken. Diese Beeinträchtigungen gelten nach Dosisreduktion oder Absetzen im Allgemeinen als reversibel.



- **Laborkontrollen:**

Neu aufgetretene kognitive Beeinträchtigungen bei einem zuvor kognitiv unauffälligen älteren Patienten sollten *immer* Anlass zu einer Überprüfung gängiger Laborwerte geben. Dies gilt insbesondere bei bestehender Multimorbidität. Transiente kognitive Störungen können u.a. bei metabolischen Dysbalancen (z.B. Hyponatriämie), endokrinologischen Störungen (z.B. Hypothyreose) oder Hypovitaminosen beobachtet werden. Beim Vorliegen einer laborchemisch gesicherten Hypovitaminose ergeben sich hieraus für die Demenzprävention rationale pharmakologische Ansatzmöglichkeiten (s.u.). Aus bisher vorliegenden Interventionsstudien lässt sich bisher jedoch keine belastbare Evidenz für die primärpräventive Wirkung einer Vitaminsupplementierung im Sinne einer Nahrungsergänzung ableiten.

- **Optimierung medizinischer Risikofaktoren:**

Häufige internistische Erkrankungen zählen zu den bekannten *medizinischen Risikofaktoren* der Demenz und der leichten kognitiven Beeinträchtigung (LKB) (**Tabelle 2**). Die arterielle Hypertonie, die Hypercholesterinämie und der Diabetes mellitus sind überwiegend einer pharmakologischen Behandlung zugänglich und unbehandelt mit einem erhöhten Risiko sowohl für die vaskulären Demenzformen als auch für die Alzheimer-Demenz assoziiert. Vermittelt über eine Hyperhomocysteinämie bestehen darüber hinaus indirekte Zusammenhänge zwischen einem Mangel der Vitamine B6, B12 und Folsäure und der allgemeinen (und damit auch zerebralen) Gefäßgesundheit, der Entstehung der Alzheimer-Demenz, aber auch zu anderen Demenzformen.

- **Beratung zu beeinflussbaren Risikofaktoren der Demenz:**

Neben den medizinischen Risikofaktoren wurden in umfangreichen, bevölkerungsbasierten Beobachtungsstudien konsistent eine Reihe von Verhaltens- und lebensstilbezogenen Risikofaktoren für kognitive Beeinträchtigung im Alter beschrieben (Pantel und Schröder, 2011). Hierzu zählen Bewegungsmangel, kognitive Unterstimulation, einseitige bzw. ungesunde Ernährungsweise, eine nicht oder unzureichend korrigierte Schwerhörigkeit, übermäßiger Alkoholkonsum und Rauchen. Vergleichen Sie hierzu auch den aktuellen Bericht der Lancet Commission zur Demenz-Prävention (Livingston et al. 2024). Neben der direkten und persönlichen Beratung kann der Patient zur Lektüre der einschlägigen Ratgeberliteratur ermuntert werden (z.B. „Geistig fit in jeden Alter“ /Pantel 2009). Ziel ist es, dem Patienten einen möglichen Zusammenhang zwischen seiner kognitiven Leistungsfähigkeit und seinem Verhalten zu vermitteln und damit seine Selbstwirksamkeit zu stärken.

**Arzneimittel mit delirogenem und dementivem
Nebenwirkungspotenzial**

Pharmakagruppe/ Indikationsgebiet	Beispielsubstanzen
Klassische tri- und tetrazyklische Antidepressiva	Amitriptylin, Doxepin, Imipramin, Clomipramin, Maprotilin, Trimipramin
Klassische Neuroleptika	Fluphenazin, Haloperidol (>2 mg), Levomepromazin, Perphenazin, Promethazin, Thioridazin
Atypische Neuroleptika	Clozapin, Olanzapin, Quetiapin, Risperidon
Antihistaminika	Chlorphenamin, Clemastin, Dimetinden, Hydroxyzin, Promethazin
Spasmolytika (urologische)	Oxybutinin, Tolderodin
Langwirksame Benzodiazepine	Chlordiazepoxid, Diazepam, Flurazepam, Clorasepat, Bromazepam, Prazepam, Clobazam, Nitrazepam, Flunitrazepam, Melazepam
Kurzwirksame Benzodiazepine	Temazepam, Triazolam, Lorazepam (>2 mg/die), Oxazepam (>60 mg/die), Loremetazepam, Brotizolam
Z-Substanzen	Zolpidem (>5 mg/die) Zopiclon (>3,75 mg/die) Zaleplon (>5 mg/die)
Andere Sedativa	Doxylamin Diphenhydramin Chloralhydrat
Opioid-Analgetika	Pethidin
Kardiaka	Digoxin, Furosemid
Antiparkinsonmittel (Anticholinergika)	Biperiden
Antiasthmatika	Theophyllin
Muskelrelaxantien	Baclofen, Tetrazepam

Tab. 1: modifiziert nach Pantel 2016

**Medizinisch beeinflussbare Risikofaktoren der Demenz
(modifiziert nach Pantel 2016)**

- Arterielle Hypertonie
- Diabetes mellitus
- Hypercholesterinämie
- Nicht korrigierte Schwerhörigkeit/Hypakusis
- Nicht korrigierter Visusverlust
- Adipositas (im mittleren Lebensalter)
- Einnahme von dementiven Arzneimitteln
- Hypovitaminosen
- Mangelernährung
- Rauchen
- übermäßiger Alkoholkonsum

Tab. 2: aus Pantel 2016

Wenn der Patient oder seine Angehörige über kognitive Störungen berichtet, die zu persistierenden und deutlichen Beeinträchtigungen der Alltagskompetenz führen, oder wenn diese durch den Arzt im Rahmen eines Hausbesuches beobachtet werden, ist in der Regel (mindestens) das Stadium der leichten Demenz erreicht, gegebenenfalls auch bereits das mittelschwere Stadium. Spätestens jetzt sollte eine *gezielte Diagnostik* zur Bestätigung oder zum Ausschluss eines Demenzsyndroms angeboten werden. Im Folgenden sind Kriterien, die bei einem älteren Patienten hoch aussagekräftig für das Vorliegen einer beginnenden aber klinisch bereits manifesten Hirnerkrankung sind und damit auf jeden Fall Anlass für eine weiterführende Diagnostik geben sollten, aufgeführt. (vgl. Karakaya et al., 2021; Jessen et al. 2011):

- Persistierend vorgetragene Beschwerden, die von einer offensichtlichen Sorge der Betroffenen und/oder der Angehörigen begleitet sind
- Anamnestiche und/oder klinische Hinweise auf Progredienz
- MMST-Score < 27
- Beeinträchtigte (instrumentelle) Aktivitäten des täglichen Lebens
- Höheres Alter (> 80 Jahre)
- Relevante körperliche Begleiterkrankungen (s. Tabelle 2)

Selbstverständlich ist der Wunsch des Patienten zu respektieren, wenn dieser keine weitere diagnostische Abklärung wünscht. Umgekehrt sollte der Arzt auch nicht in der Annahme, den Patienten vor einer schwerwiegenden Diagnose vermeintlich schonen zu müssen, erforderliche diagnostische Schritte zurückstellen oder gar verweigern. Denn während die Eröffnung der Diagnose einer neurodegenerativen Erkrankung mit schlechter Prognose nur in seltenen Fällen zu schweren seelischen Krisen führt (Klöppel et al. 2016), eröffnet die Frühdiagnostik der Alzheimer-Demenz für den Patienten eine Reihe von potentiellen Vorteilen. Hierzu zählen:

- Psychologische Entlastung:
Während in der prädiktiven Diagnostik die (quälende) Unsicherheit über das Vorliegen der Erkrankung zumeist nicht

vollständig aufgelöst werden kann, da immer eine prognostische Unsicherheit verbleibt, ist im Stadium einer klinisch bereits manifesten Demenz die Eröffnung der Diagnose eher mit einem Rückgang psychischer Belastungssymptome verbunden (Mormont et al., 2014; Klöppel et al. 2016). Auch die (pflegenden) Angehörigen bewerten die Diagnosesicherung nach einem zeitlichen Abstand von drei Monaten in über 90% der Fälle neutral oder positiv (Mormont et al., 2014). Denn zu diesem Zeitpunkt bietet die Diagnoseeröffnung oft eine Erklärung für vom Umfeld und eventuell vom Betroffenen wahrgenommenen (negativen) Veränderungen (Klöppel et al., 2016). Auch zu einer Stigmatisierung durch das soziale Umfeld durch die Diagnose wird es heutzutage in den meisten Fällen nicht mehr kommen. Vielmehr ist auch hier eher das Gegenteil der Fall und die Kenntnis der Diagnose löst in Nachbarschaft und Bekanntenkreis eher Verständnis und ggf. sogar Hilfsbereitschaft aus.

Die valide Frühdiagnostik der Alzheimer-Demenz eröffnet für den Patienten eine Reihe von potenziellen Vorteilen.

- Selbstbestimmte Lebensplanung:
Je früher die Diagnose erfolgt, desto besser kann der Betroffene seine weitere Lebensplanung danach ausrichten. Darüber hinaus räumt dies dem Patienten die Möglichkeit ein, Vorkehrungen für die Zeit zu treffen, in der er zu einer selbstbestimmten Entscheidung nicht mehr in der Lage ist (z.B. in Form von Vorverfügungen).
- Einleitung einer evidenzbasierten Therapie:
Erst eine frühe Diagnose ermöglicht die frühzeitige Einleitung einer evidenzbasierten Behandlung. Insbesondere für die Alzheimer-Demenz stehen heute bewährte pharmakologische Therapieoptionen zur Verfügung, die den neurodegenerativen Krankheitsprozess zwar nicht aufhalten, jedoch nachweislich einen positiven Einfluss auf den Krankheitsverlauf nehmen können (s.u.). Die seit 2025 in der EU und damit auch in Deutschland erstmals zugelassenen krankheitsmodifizierenden pharmakologischen Therapieansätze (sogenannte *disease modifying therapies*/DMT) sind sogar ausdrücklich nur den frühen Krankheitsstadien der Alzheimer-Krankheit vorbehalten und bieten bei sorgfältiger Indikationsstellung neue Chancen für eine kausal ansetzende Verzögerung der Krankheitsprogression. Darüber hinaus gibt es einige nicht-pharmakologische Interventionen, deren Verordnung zulasten der GKV an eine gesicherte Diagnose gebunden ist. Für einige dieser Interventionen (z.B. Ergotherapie) ist die Wirksamkeit insbesondere für die leicht- bis mittelgradigen Stadien der Demenz nachgewiesen und sie können hier zu einer Stabilisierung der Alltagsfunktionen beitragen (DGN/DGPPN 2025).
- Zugänglichkeit zu hilfreichen Beratungs- und Unterstützungsangeboten:
Erst die ärztliche gesicherte Diagnose schafft für den Patienten und seine Angehörigen sozialrechtliche Ansprüche. Dies betrifft z.B. die Inanspruchnahme von Leistungen aus der

Pflegeversicherung sowie von wohnortnahen Angeboten der Beratung und Unterstützung.

2.3 Diagnostik der Alzheimer-Demenz: Ein mehrstufiger Prozess

Die Demenzdiagnostik verfolgt drei wichtige aufeinander aufbauende Ziele:

- Feststellung oder Ausschluss eines Demenzsyndroms
- Einschätzung des Schweregrades bzw. des Stadiums der Demenz
- Klärung der Differentialdiagnose des Demenzsyndroms
- Einleitung adäquater therapeutischer oder psychosozialer Maßnahmen

Grundlage des sich daraus ergebenden mehrstufigen Vorgehens ist eine ausführliche Exploration und klinische Untersuchung. Nur so können wichtige anamnestische Angaben bzw. Befunde verlässlich erhoben werden. Zur *Basisdiagnostik* zählen darüber hinaus eine zumindest orientierende psychometrische Untersuchung (z.B. MOCA-Test, DEMTEC, MMST, Uhrentest), ein Screening relevanter Laborparameter sowie eine Strukturbildgebung des Gehirns, wobei die S3-Leitlinie vorschlägt, einer Magnetresonanztomografie (MRT) gegenüber einer Computertomografie (cCT) im Rahmen der ätiologischen Demenzdiagnostik den Vorzug zu geben, da die MRT für viele Fragestellungen eine höhere Sensitivität besitzt (DGN/DGPPN 2025). Weiterführende und aufwändigere Untersuchungen – zu denen u.a. Lumbalpunktion mit Liquoranalyse oder eine Funktionsbildgebung mit der Positronen-Emissions-Tomographie (PET) zählen – bleiben speziellen Fragestellungen bzw. dem Spezialisten vorbehalten (z.B. zur Überprüfung der Indikation für eine Antikörpertherapie oder zum Ausschluss entzündlicher Demenzursachen, sofern sich aus Anamnese und klinischem Bild hierfür Hinweise ergeben).

2.3.1 Basisdiagnostik

Die *Basisdiagnostik* kann bei Verdacht auf eine beginnende oder manifeste Demenz ohne größeren Aufwand auch in der Hausarztpraxis durchgeführt werden. Eine Übersicht des Procederes gibt die **Tabelle 3** (Karakaya et al., 2021). Weitere Untersuchungsschritte ergeben sich je nach klinischem Erfordernis.

Basisdiagnostik bei (Verdacht auf) Demenz in Anlehnung an die S3-Leitlinie „Demenzen“

- Eigen- und Fremdanamnese (insbesondere ausführliche Beschwerdeschilderung)
- Medikamenten- und Krankheitsanamnese
- Klinisch-körperliche Untersuchung (incl. Neurostatus)
- Kognitives Assessment, Depressions-Screening und Erfassung der Alltagsfunktionen mittels Kurztests (z.B. MMST (*Mini Mental Status Test*), Uhren-Test, DemTect (*Demenz-Detektion*), GDS (*Geriatric Depression Scale*), IADL (*Instrumentelle Aktivitäten nach Lawton/Browdy*))
- Laborscreening
- Strukturbildgebung des Gehirns (bevorzugt cMRT)

Tab. 3: Karakaya et al, 2021

Eigen- und Fremdanamnese

Anhand einer genauen *Eigen- und Fremdanamnese* werden Art, Beginn und Dauer der Beschwerden bzw. Symptome erhoben (Karakaya et al., 2016). Hier finden sich bereits wichtige Informationen, beispielsweise über das *Erstsymptom* und über den bisherigen *Verlauf*. Bei der Alzheimer-Demenz sind dies typischerweise Merkfähigkeitsstörungen und/oder Wortfindungsstörungen. Diese kognitiven Leistungsbeeinträchtigungen beginnen schleichend und schreiten langsam voran. Wie die kognitiven Defizite den Alltag beeinflussen, ist genauso zu erfragen, wie mögliche Bewältigungsstrategien, Fluktuationen der Symptomatik, Antrieb und Stimmung (z.B. gibt es Hinweise für Depressivität) oder Veränderung von Denken und Wahrnehmung (z.B. gibt

es Hinweise für Wahnbildungen oder Sinnestäuschungen), oder des Verhaltens sowie Änderungen des Appetits und des Schlafrhythmus. Hinweise zur Unterscheidung der wichtigsten syndromalen Differentialdiagnosen für eine beginnende Demenz finden sich in **Tabelle 4**.

Auf die Bedeutung der *Fremdanamnese* zum Funktionsniveau der betroffenen Person im nicht-spezialisierten, z.B. hausärztlichen Setting mittels einer Befragung von Angehörigen und nach Zustimmung des Betroffenen weist die S3-Leitlinie ausdrücklich hin (DGN/DGPPN 2025).

Zur Vervollständigung der Diagnose und zur Erfassung geriatrisch relevanter Problembereiche hat sich der Einsatz des *Geriatrischen Screenings nach Lachs* bewährt. Die Anwendung kann im Rahmen des Hausärztlich-Geriatrischen Basisassessments über den EBM abgerechnet werden. (Zeitaufwand ca. 5-12 Minuten; online abrufbar im Info-Serviceteil des Kompetenz-Centrum Geriatrie unter www.kcgeriatrie.de)

Medikamenten und Krankheitsanamnese

Neben dem psychischen Befund und dem *Ausschluss psychischer Vorerkrankungen*, wie einer Depression, Schizophrenie, Intelligenzminderung oder Suchterkrankungen, kommt auch der genauen *Anamnese der somatischen Vorerkrankungen* und der *Medikamentenanamnese* eine besondere Bedeutung zu. Bei langjährig durch den Hausarzt betreuten Patienten liegen diese Information in der Regel bereits vor, was einen Vorteil gegenüber der Erstdiagnostik in einem spezialisierten Setting darstellt. Ein rascher Beginn spricht eher gegen das Vorliegen einer Alzheimer-Demenz. Akut beginnende Verwirrheitszustände mit starker Fluktuation können durch zahlreiche somatische Erkrankungen verursacht sein (z.B. Exsikkose, Blutzuckerentgleisungen, postoperative Durchgangssyndrome oder Infektionen). (**Tabelle 5**).

Differenzialdiagnose von Demenz, Delir und Depression

	Demenz	Delir	Depression
Bewusstsein	Klar	Getrübt	Meist klar
Orientierung	Gestört	Schwer gestört (zeitlich)	Selten gestört (örtlich, zeitlich)
Wahn	Selten	Häufig	Selten
Halluzinationen	Selten	Häufig (optisch)	Sehr selten
Psychomotorik	Eher reduziert	Gesteigert/reduziert	Reduziert, auch Agitation
Denken/Sprechen	Wortfindungsstörungen	Teils unzusammenhängend, teils verlangsamt	Verlangsamung
Symptombeginn	Schleichend	Akut	Schleichend, seltener akut
Symptomverlauf am Tag	Beständig (außer bei Lewy-Body-Demenz, hier fluktuierend)	Stark fluktuierend	Beständig, ggf. „Morgentief“
Affekt	Meist verflacht	Ängstlich	Niedergedrückt, teils unbetroffener Affekt

Tab. 4: aus Karakaya et al. 2021

Aber auch chronisch überdauernde kognitive Störungen bis hin zur Demenz können durch derartige somatische Erkrankungen verursacht werden (sogenannte *sekundäre Demenz*).

Internistische und neurologische Ursachen einer kognitiven Störung im Alter (nach S3-Leitlinie „Demenzen“)

Elektrolytstörungen	Hyponatriämie (z. B. bei diuretischer Behandlung) Hypernatriämie
Endokrine Störungen	Hypo-/Hyperthyreose Hypo-/Hyperparathyreoidismus
Vitaminmangelkrankheiten	B ₁₂ -Mangel Folsäuremangel B ₁ -Mangel B ₆ -Mangel
Stoffwechselerkrankungen (metabolische Enzephalopathien)	chronisch hypoxische Zustände chronische Lebererkrankungen (M. Wilson, Leberzirrhose, Hämochromatose) chronische Nierenerkrankungen (Dialyse-Enzephalopathie)
Hämatologisch bedingte Störungen	Anämie Polyzythämie Hyperlipidämie
Intoxikationen	Alkohol Medikamente (Psychopharmaka, Kardiaka, Antihypertensiva) Industriegifte
Chronische Infektionskrankheiten	bakteriell: Neurosyphilis, Neuroborreliose, M. Whipple viral: Zytomegalie, HIV-Enzephalitis, progressive multifokale Leukenzephalitis
Weitere neurologische Ursachen	Normaldruckhydrozephalus (NPH) Hirntumore und -metastasen, Meningiosis carcinomatosa
Sonstiges	Schlafapnoe-Syndrom

Tab. 5: aus Karakaya et al. 2021

Neben Medikamenten, die selbst die Kognition verschlechtern oder Verwirrheitszustände auslösen können (siehe **Tabelle 1**), führt die bei älteren Patienten häufige Polypharmazie zu unvorhersehbaren Interaktionen. Vor diesem Hintergrund schlägt die S3-Leitlinie vor, neben einer strukturierten Evaluation und Erfassung von Multimorbidität und Komorbiditäten bei Menschen mit Demenz auch eine regelmäßige Evaluation der Medikation durchzuführen, um Polypharmazie, Arzneimittelinteraktionen und Nebenwirkungen zu reduzieren (DGN/DGPPN 2025).

Fallbeispiel 1 ¹

Die 81-jährige Frau L. stellt sich in Begleitung ihrer Tochter in der Praxis ihres langjährigen Hausarztes Dr. Steiner vor. Sie berichtet, dass sie in letzter Zeit „etwas vergesslich“ geworden sei. Die Tochter zieht die Augenbrauen in die Höhe und bemerkt, dass das wohl „etwas“ untertrieben sei. Zwar komme ihre Mutter im Alltag noch zurecht, aber in der vergangenen Woche habe sie zum ersten Mal die regelmäßig stattfindende Verabredung mit einer langjährigen Freundin verpasst, obwohl ihr diese eigentlich sehr wichtig sei. Zudem habe sie ihre Mutter kürzlich am Telefon als regelrecht „verwirrt“ erlebt. Frau L. erklärt hierzu abwehrend, dass ihr Gedächtnis noch nie besonders gut war und dass sie ja „nicht dumm“ sei. Vorbekannt sind ein Diabetes Mellitus Typ II (zuletzt gut eingestellt: HbA1c 7%), eine arterielle Hypertonie, ein intermittierendes Vorhofflimmern, eine Hypothyreose, die aktuell mit Metformin, Amlodipin, Ramipril, Furosemid, Bisoprolol, Rivaroxaban und L-Thyroxin behandelt werden.

Vor der Diagnose „Alzheimer“ hat Frau L. große Angst und ist gegenüber der von der Tochter gewünschten „Demenzabklärung“ ambivalent eingestellt. Daher schlägt ihr Dr. Steiner einen „Check up“ vor mit dem Ziel, behandelbare Ursachen ihrer Vergesslichkeit aufzudecken und ggf. entsprechende Gegenmaßnahmen (wie z.B. eine Neueinstellung ihrer Medikamente) einzuleiten. Im DemTect erreicht die Patientin 10 Punkte (leichte kognitive Beeinträchtigung); GDS: kein Hinweis für Depression; IADL: 5 Punkte (noch unauffällig); somatischer Befund: beginnende Exsikkose; RR: 100/65; darüber hinaus ist die klinische Untersuchung (incl. Neurostatus) opB; EKG: Sinusrhythmus; Bradykardie (HF 55); ansonsten opB.

Da die kognitiven Störungen von Frau L. über eine rein subjektive Beeinträchtigung hinausgehen (DemTect = 10 Punkte), jedoch (noch) nicht die Kriterien einer Demenz erfüllen, diagnostiziert Herr Dr. Steiner eine leichte kognitive Beeinträchtigung (MCI). Aufgrund klinischer Einschätzung kann er ein manifestes Delir und eine Depression ausschließen.

Die zwischenzeitlich vorliegenden Laborbefunde zeigen eine mäßiggradige Hyponatriämie (128 mmol/Liter). Die übrigen Parameter sind incl. TSH und HbA1c unauffällig.

Von den eingenommenen Medikamenten kann insbesondere das Furosemid kognitive Störungen und Verwirrheitszustände hervorrufen. Herr Dr. Steiner kommt daher zu der diagnostischen Einschätzung, dass die MCI von Frau L. Folge der bestehenden Hyponatriämie ist, die wiederum als unerwünschte Wirkung des Furosemids erklärt werden kann. Er entscheidet, dass Furosemid abzusetzen, zumal

1

die arterielle Hypertonie bei aktuell festgestellter Hypotonie (RR: 100/55) mit der eingesetzten Dreier-Kombination zu „scharf“ eingestellt ist. In der folgenden Zeit bilden sich die Hyponatriämie, die Hypotonie und die kognitiven Störungen vollständig zurück. Drei Wochen nach der Erstvorstellung erzielt Frau L. auf dem DemTect einen Punktwert von 18 (Normalbefund). Sie berichtet, dass sie sich wieder viel tatkräftiger fühle und einen besseren Appetit habe.

1 Modifiziert nach: Pantel J (2022): Multimorbidität und Kognition. In: Muth C, Van den Akker M (Hrsg.): Multimorbide Patienten in der Hausarztpraxis. Verlag Elsevier/Urban und Fischer. S. 209-221.

Eine *Familienanamnese* gibt Hinweise auf eine mögliche genetische Belastung, was vor allem bei Erkrankungen jüngerer Patienten von Bedeutung sein kann (z.B. seltene frühe bzw. familiäre Formen der Alzheimer-Erkrankung). Die familiäre Form der Alzheimer-Demenz ist mit ca. 5% aller Alzheimer-Fälle sehr selten. Bei der häufigeren sogenannten sporadischen Alzheimer-Demenz des höheren Lebensalters ist die hereditäre Komponente in der Regel sehr gering.

Klinisch-körperliche Untersuchung

Die *klinisch-körperliche Untersuchung* kann Hinweise auf internistische Grunderkrankungen geben. Bei der Alzheimer-Demenz kann diese vollständig unauffällig ausfallen. Neurologische Auffälligkeiten wie fokale-neurologische Zeichen, ein Parkinsonoid oder Gang- und/oder Blasenstörungen zählen nicht zum klinischen Erscheinungsbild einer Alzheimer-Demenz, sondern lenken den Verdacht auf andere Demenzursachen (z.B. vaskuläre Demenz oder Multiinfarktdemenz, Lewy-Körperchen-Demenz bzw. Demenz bei Morbus Parkinson, Demenz bei Normaldruckhydrozephalus).

Kognitives Assessment und Depressions-Screening und Erfassung der Alltagsfunktionen mittels Kurztests

Info-Service des Kompetenz-Centrum Geriatrie

Alle im folgenden aufgeführten Kurztests können incl. Hinweisen zur Durchführung und Interpretation bequem und lizenzfrei im Info-Serviceteil des Kompetenz-Centrum Geriatrie unter www.kcgeriatrie.de abgerufen und ggf. nach entsprechender Schulung an eine Versorgungsassistentin oder eine Medizinische Fachangestellte delegiert werden.

Die Anwendung dieser Skalen kann im Rahmen des Hausärztlich-Geriatriischen Basis-Assessments über den EBM abgerechnet werden.

Defizite wie Orientierungs-, Aufmerksamkeits- oder Gedächtnisstörungen können und sollten schon bei der ersten Untersuchung mittels *kognitiver Kurztests* erfasst werden (DGN/DGPPN 2025). Sie ersetzen keine Diagnose, dienen jedoch der standardisierten Erfassung diagnostisch relevanter Leitsymptome, der Schweregradeinschätzung und der Verlaufsbeurteilung.

Hierzu zählt der am weitesten verbreitete *Mini Mental Status Test* (MMST) (Aufwand ca. 5-15 Minuten), der jedoch aufgrund möglicher Deckeneffekte gerade für die Aufdeckung von leichtgradigen kognitiven Defiziten nicht besonders geeignet ist.

Als eine gute mit vergleichbarem Aufwand durchzuführende Alternative mit deutlich besserer Sensitivität kann der *Montreal-Cognitive-Assessment-Test* (MOCA) gelten, der auch von der S3-Leitlinie empfohlen wird.

Auch der *DemTect* ist eine häufig genutzte Alternative zum MMST und ebenfalls besser als dieser für die Abbildung leichterer kognitiver Störungen geeignet. (Aufwand ca. 10-20 Minuten)

Ein weiteres häufig eingesetztes Instrument ist der sogenannte *Uhren-Test*, der neben einer gestörten Visuokonstruktion auch Sprachverständnis, Planung und abstrakt-logisches Denken erfasst und gut mit anderen Demenzskalen korreliert. (Aufwand ca. 2-3 Minuten)

Die *Geriatrische Depressions-Skala* (GDS) wurde spezifisch zur Erfassung depressiver Symptome entwickelt. Dabei erlauben 15 einfache Ja-Nein Fragen, die der Patient selbst ankreuzen kann, das Vorliegen eines depressiven Syndroms einzuschätzen und ggf. eine erste Schweregradeinschätzung der Depression. (Aufwand: Selbstausfüller)

Die Skala *Instrumentelle Aktivitäten des täglichen Lebens* (IADL Skala nach Lawton und Brody) ist ein Assessmentinstrument zur standardisierten Erfassung von Alltagsaktivitäten und ggf. relevanten Funktionseinschränkungen. Sie umfasst 8 bis 10 Bereiche des täglichen Lebens, deren Bewältigung komplexe Anforderungen stellt. Sie dient damit auch zur Erfassung des Unterstützungsbedarfes und ggf. des Pflegeaufwandes. (Aufwand ca. 5-10 Minuten)

Laboruntersuchungen

Durch die Bestimmung von Blutparametern können potenziell reversible demenzielle Syndrome, beispielsweise metabolische Störungen, ausgeschlossen werden (DGN/DGPPN 2025). Als Basisdiagnostik zur Abklärung kognitiver Störungen empfiehlt die S3-Leitlinie folgende Blutuntersuchungen durchzuführen:

Blutbild, Elektrolyte (Na, K, Ca), GOT, Gamma-GT, Kreatinin, Harnstoff, CRP, TSH, Vitamin B12 und eGFR.

Bei der beginnenden Alzheimer-Demenz können diese Laborwerte vollkommen unauffällig sein. Auffällige Werte schließen diese Diagnose aber auch nicht aus.

Zerebrale Bildgebung

Bei jeder ersten diagnostischen Abklärung von demenziellen Syndromen soll eine zerebrale *Bildgebung* (bevorzugt cMRT, zweite Wahl: cCT) durchgeführt werden (DGN/DGPPN 2025). Fokal betonte Atrophiemuster sind in der Differenzialdiagnose der Alzheimer-Demenz genauso bedeutsam wie der Ausschluss von Blutungen, Raumforderungen oder vaskulären Läsionen. Der Nachweis einer mesiotemporalen Atrophie bzw. Hippocampus-Atrophie ist typisch für die Alzheimer-Demenz und prognostisch bedeutsam für die Konversion einer leichten kognitiven Beeinträchtigung (LKB/MCI) zur manifesten Demenz (Schröder und Pantel 2011; Pantel und Schröder 2006). In der Basisdiagnostik dient die strukturelle Bildgebung jedoch in erster Linie dem Ausschluss sekundärer Demenzursachen, von denen einige kurativ behandelbar sind. Es wurde daher gelegentlich argumentiert, dass auf eine Strukturbildgebung des Gehirns verzichtet werden kann, wenn es keine Hinweise für das Vorliegen solcher behandelbaren Demenzursachen gibt bzw. wenn diese aufgrund klinischer Kriterien ausgeschlossen werden können. Dieser Standpunkt lässt jedoch außer Acht, dass der Ausschluss sekundärer Demenzursachen auf *rein klinischer* Basis eine sehr ausführliche und sorgfältige klinische Untersuchung (incl. komplettem und sorgfältigem Neurostatus) erfordern würde, für die in der Hausarztpraxis häufig weder die Zeit noch die erforderliche klinisch-neurologische Expertise zur Verfügung steht. Darüber hinaus haben sich die gängigen klinischen Kriterien zum Ausschluss einer sekundären Demenz in prospektiven Untersuchungen als sehr unzuverlässig erwiesen, so dass die Gefahr eines Übersehens von potenziell reversiblen Demenzursachen relativ groß ist (DGN/DGPPN 2025). Da die MRT gegenüber der CT eine höhere Sensitivität für die Entdeckung entzündlicher oder vaskulärer Läsionen besitzt, ist sie u.a. besser für die Differentialdiagnose von Alzheimer-Demenz und vaskulärer Demenz geeignet. Und dies ist auch eine entscheidende Information für die therapeutische Indikationsstellung (s.u.). Auch vor dem Hintergrund der europaweiten Zulassung von spezifisch in den Krankheitsprozess der Alzheimer-Krankheit eingreifenden Arzneimittel (sogenannte *disease modifying therapies*/DMT) gewinnt die Strukturbildgebung des Gehirns mittels MRT neue Bedeutung, da sie zum einem die Positivdiagnostik der Alzheimer-Krankheit unterstützt, zum anderen wichtige Ausschlussdiagnosen für die neuen Therapien (z.B. zerebrovaskuläre Erkrankung) etablieren kann.

Fallbeispiel 2²

Die 75-jährige Frau B. stellt sich in Begleitung ihres Ehemanns wegen einer seit einem Jahr schleichend progredienten Gedächtnisstörung ambulant vor. Seine Frau, so der Ehemann, sei zunehmend vergesslich geworden. Früher habe sie alles »geschmissen«, seit einer Hüftoperation könne sie sich nicht mehr genauer an Ereignisse, z. B. aus einem gemeinsamen Urlaub, erinnern. Die Erzählungen seien weniger flüssig und detailreich, gelegentlich fielen ihr die passenden Worte nicht ein. Tätigkeiten im Haushalt würden ihr zunehmende Schwierigkeiten bereiten; die

früher gute Köchin könne nur noch sehr einfache Gerichte zubereiten und müsse oft Dinge suchen, die sie verlegt habe. Sie selbst gibt an, dass sie unter ihrem »Schwindel« sehr leide, weswegen sie sich nicht mehr allein auf die Straße traue, sie gehe überhaupt nicht mehr allein einkaufen. Trotzdem bemerke sie keine wesentlichen Beeinträchtigungen im Alltag, sei aber leicht erschöpfbar. Die medizinische Anamnese ist bis auf einen diätetisch und mit Metformin gut eingestellten Diabetes mellitus leer. Eine kürzlich HNO-ärztlicherseits durchgeführte Schwindelabklärung blieb ohne pathologischen Befund. In der Exploration ist Frau B. zeitlich nicht, örtlich unscharf, situativ und zur Person voll orientiert und kann weder ihr genaues Alter noch den Geburtstag des ersten Sohnes erinnern. Die offensichtlichen Beeinträchtigungen werden bagatellisiert und „überspielt“.

Im MMST erreicht die Patientin 21 von 30 Punkten. IADL Skala nach Lawton und Brody: 4 Punkte; Körperliche Untersuchung: BMI 28, unauffälliger internistischer und neurologischer Status. Laborscreening: unauffällig. Das cMRT zeigt eine leichtgradige globale Atrophie mit Alzheimer-typischer mesiotemporaler und parietaler Betonung. Es wird eine mittelgradig ausgeprägte wahrscheinliche Alzheimer-Demenz (ICD 10 F00.1) diagnostiziert und die Einleitung einer Therapie mit Donepezil empfohlen. Darüber hinaus werden die Patientin und der Ehemann an die örtlichen Angebote zur psychosozialen und sozialrechtlichen Beratung und Unterstützung (Pflegetützpunkt, örtliche Alzheimer Gesellschaft, Wohlfahrtsverbände) angebunden.

² Modifiziert nach Karakaya et al. 2021

2.3.2 Weiterführende diagnostische Spezialuntersuchungen

Die folgenden diagnostischen Verfahren sind nicht Teil der Basisdiagnostik, jedoch Grundlage einer ausführlicheren Differenzialdiagnostik. Ihre Durchführung und Interpretation sollte daher in der Hand des Spezialisten liegen.

Erweiterte neuropsychologische Diagnostik

Sie dient der Differenzialdiagnostik und Profildagnostik der kognitiven Leistungseinbußen (Karakaya et al., 2021) und ist in der Regel dem spezialisiertem Setting vorbehalten: so erfasst z.B. der FCSRT (Free and Cued Selective Reminding Test) sehr sensitiv Störungen der Merkfähigkeit, die für die beginnende Alzheimer Demenz sehr typisch sind. Mit dem CERAD-NP (die Testbatterie des amerikanischen Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease) lassen sich mehrere kognitive Domänen einbeziehen und ein Überblick über den kognitiven Status erstellen. Die Befunde können wichtige Hinweise in der Differenzialdiagnose zwischen z.B. Alzheimer-Demenz und Vasku-

lärer Demenz geben, jedoch gerade auch in den frühen Stadien der Demenz wichtige Hinweise auf speziellen Übungsbedarf ergeben (z.B. Logopädische Therapien bei einem Vorherrschen sprachlich-kognitiver Defizite). Eine differenziertere Einteilung des Schweregrads kann über das Clinical Dementia Rating (CDR) oder die Global Deterioration Scale (Reisberg-Skala) erfolgen. Neuropsychiatrische Auffälligkeiten (z.B. Wahnbildungen oder Sinnestäuschungen) lassen sich über das Neuropsychiatrische Inventar (NPI) standardisiert erfragen. Nach entsprechender Schulung kann dieses Instrument auch von Pflegekräften angewandt werden, wodurch auch eine zuverlässigere Therapiekontrolle (z.B. beim Einsatz von Psychopharmaka im Heimbereich) möglich ist (Pantel et al., 2009).

Erweiterte Labordiagnostik

Eine weiterführende Labordiagnostik kann diagnostische Hinweise bei z.B. Verdacht auf Infektionen (Neurolues, Neuroborreliose) oder seltene Stoffwechselerkrankungen geben.

Zum Einsatz blutbasierter Biomarker der Alzheimer-Krankheit führt die S3-Leitlinie Demenzen aus (DGN/DGPPN 2025): „Es sind verschieden blutbasierte Biomarker für die Alzheimer-Krankheit in Entwicklung und einige bereits CE-zertifiziert. Einzelne werden bereits für Selbstzahler angeboten. Bei sehr guten diagnostischen Werten in Studien ist die Einführung der ersten blutbasierten Marker für die Alzheimer-Krankheit in die klinische Versorgungspraxis neu. Daher sollte die Bestimmung von Amyloid oder anderen neuropathologischen Veränderungen zum aktuellen Zeitpunkt nicht ausschließlich auf blutbasierten Markern fußen, sondern sollte durch etablierte Marker im Liquor oder PET abgesichert werden. Da die Interpretation eines Wertes klinische Informationen, die konkrete Fragestellung und Kenntnisse über einzelne Essays einbeziehen muss, sollte aktuell die diagnostische Interpretation nur unter Einbindung eines Experten für die Biomarker-basierte Diagnostik der Alzheimer-Krankheit erfolgen.“

Nur mittels Liquordiagnostik können Entzündungen des zentralen Nervensystems mit großer Zuverlässigkeit ausgeschlossen werden (Karakaya et al., 2021). In der Erstdiagnostik einer Demenz sollte die Liquordiagnostik zum Ausschluss einer entzündlichen Gehirnerkrankung durchgeführt werden, wenn sich dafür Hinweise aus der Anamnese, dem körperlichem Befund oder der Zusatzdiagnostik ergeben. Darüber hinaus kann die Bestimmung der neurochemischen Biomarker A β 42 und A β 40, Gesamt-Tau-Protein (t-Tau) und Phospho-Tau (p-Tau) auch in frühen, subklinischen Stadien der Erkrankung Hinweise auf eine Alzheimer-Demenz oder andere neurodegenerative Demenzformen geben. In der Differenzialdiagnostik unterschiedlicher neurodegenerativer und/oder vaskulärer Demenzformen sind diese Biomarker nach gegenwärtigem Kenntnisstand nicht aussagekräftig (DGN/DGPPN 2025). Die Biomarker können jedoch bei Patienten mit einer LKB/MCI schon Jahre vor der Konversion in eine Alzheimer-Demenz deutlich erhöht sein. Die kombinierte Bestimmung der Parameter A β 42, A β 40, t-Tau und p-Tau ist der Bestimmung nur eines einzelnen Parameters überlegen, insbesondere dann, wenn Quotienten (d.h. Ratio A β 42/A β 40 bzw. A β 42/p-Tau bzw. t-Tau)

anstelle von Einzelparametern für die Beurteilung herangezogen werden (DGN/DGPN 2025).

Erweiterte Bildgebungs-Diagnostik

Spezielle nuklearmedizinische Verfahren wie die FDG-PET (Fluorodeoxyglukose-Positronenemissionstomographie) können bei klinisch unklaren Fällen und in der Differenzialdiagnose zwischen Alzheimer-Demenz, Vaskulärer-Demenz oder frontotemporaler Demenz hilfreich sein. Bei der frühen Alzheimer-Demenz findet sich häufig bereits ein ausgeprägter parieto-temporaler Hypometabolismus, wenn die Strukturbildgebung (cCT oder cMRT) noch einen weitgehend unauffälligen Befund zeigt (Döbert et al. 2004). Die S3-Leitlinie empfiehlt die Durchführung einer FDG-PET-Untersuchung, wenn die Ursache einer Demenz oder leichten kognitiven Störung nach Ausschluss reversibler Ursachen und nach klinischer und neuropsychologischer Untersuchung und ggf. Liquorbiomarkern unklar ist und durch die Differenzialdiagnostik ein Effekt auf das klinische Management zu erwarten ist (DGN/DGPPN 2025). Gleiches gilt für die Durchführung eines FP-CIT-SPECT (DaTSCAN®) zum Nachweis einer Lewy-Body-Demenz oder Parkinson-Demenz, oder für den direkten Nachweis einer Amyloidose des Gehirns mittel Florbetaben-PET bzw. anderen gleichwertigen Amyloid-PET-Verfahren. Ein Effekt auf das klinische Management könnte z.B. durch die Überprüfung der Indikation für die Einleitung einer spezifischen krankheitsmodifizierenden Antikörpertherapie (s.u.) gegeben sein.

2.3.3 Feststellung des Demenzsyndroms

Die oben dargestellte Basisdiagnostik stellt alle wesentlichen Informationen zur Feststellung (bzw. zum Ausschluss) eines Demenzsyndroms zur Verfügung.

Hierfür werden die in **Tabelle 6** aufgeführten Kriterien zugrunde gelegt. Aus der Tabelle wird deutlich, dass die Diagnose eines Demenzsyndroms ganz wesentlich auf Informationen beruht, die ohne umfangreichere Spezialuntersuchungen erhoben werden können.



Klinische Kriterien der Demenz und ihre Feststellung im Praxisalltag

Kriterium	Informationsquelle, Beurteilungsebene
A Fortschreitende <u>Gedächtnisstörung</u> (z. B. Merkfähigkeit/ Kurzzeitgedächtnis, biographisches und semantisches Gedächtnis)	Anamnese, Fremdanamnese, klinische Beurteilung, MOCA, MMST oder, DemTect (CERAD-NP/ Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease- Neuropsychologischen Testbatterie FCSRT/ Free and Cued Selective Reminding Test)
B <u>Zusätzlich</u> mindestens eines der folgenden Merkmale: • Beeinträchtigung des abstrakten Denkens und Urteilsvermögens sowie der Orientierung • Beeinträchtigung anderer höherer kognitiver Funktionen (Aphasie, Apraxie, Agnosie, Alexie) • Persönlichkeitsveränderungen und andere sogenannte nicht-kognitive Störungen (emotionale Labilität, depressive Symptome, Sinnestäuschungen, Wahn)	Anamnese, Fremdanamnese, klinische Beurteilung, MMST, DemTect, Uhrentest, GDS (CERAD-NP, NPI)
C A und B sind so schwer ausgeprägt, dass sie zu einer <u>deutlichen Beeinträchtigung der Alltagskompetenz</u> und der Sozialbeziehungen führen	Anamnese, Fremdanamnese, klinische Beurteilung IADL-Skala (CDR, GDS)
D Chronizität und fehlende Einschränkung des Bewusstseinszustandes (Wachzustand)	Anamnese, Fremdanamnese, klinische Beurteilung
E Andere Ursachen der kognitiven und psychopathologischen Auffälligkeiten (z. B. Delir, depressive Pseudodemenz) wurden <u>ausgeschlossen</u>	Anamnese, Fremdanamnese, klinische Beurteilung, cCT/MRT Laboruntersuchungen: Blutbild, Elektrolyte, BZ, TSH, CRP, Leber- und Nierenwerte, Vitamin B ₁₂ (PET, Liquorpunktion)

2.3.4 Einschätzung des Demenzschweregrades

Eine orientierende Quantifizierung des Schweregrads der Demenz kann anhand des MMST Scores vorgenommen werden.

In Anlehnung an das NICE und das IQWiG werden in der S3 Leitlinie „Demenzen“ (DGN/DGPPN 2025) die folgenden Abstufungen empfohlen:

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

Obwohl MMST Score und Alltagsfunktionen eine gute Korrelation zeigen, wird der Schweregrad der Demenz tatsächlich jedoch nicht durch den MMST Score, sondern durch das Ausmaß der alltagsrelevanten Funktionseinschränkungen und des Unterstützungsbedarfs definiert (siehe **Abbildung 1**). Daher empfiehlt es sich bei der Beurteilung auch die mittels der IADL Skala (s.o.) erfassten Informationen mit einzubeziehen.

2.3.5 Differentialdiagnose der Alzheimer-Demenz

Alzheimer-Demenz (AD), vaskuläre Demenz (VD) und ihre Mischformen (Misch-Demenz/MD) machen zusammengekommen bis zu 90% der in Praxis beobachteten Demenzdiagnosen aus (AD: ca. 60%, reine VD: ca. 15%; MD: ca. 15%) (Schröder et al., 2010). Nach Durchführung der oben beschriebenen Basisdiagnostik sollte auch der Nicht-Spezialist in der Lage sein, zumindest einen gut begründeten Verdacht für das Vorliegen einer dieser Diagnosegruppen zu haben.

Die Diagnose einer möglichen oder wahrscheinlichen Alzheimer-Demenz orientiert sich an den Konsensus-Kriterien der NIA-AA (**Tabelle 7**). Zentrale Kriterien sind das Vorliegen eines Demenzsyndroms, ein schleichender Beginn und ein langsam progredienter Verlauf, sowie der Ausschluss einer sonstigen Ursache der Symptome (z.B. zerebrovaskuläre Schädigungen).

Bei den *Vaskulären Demenzen* sind vereinfacht drei Formen – die subkortikale arteriosklerotische Enzephalopathie, die Multiinfarkt-Demenz und Demenzen nach Infarkten in „strategisch“ wichtigen Arealen, etwa im Thalamus – zu unterscheiden (Schröder et al., 2010) Bei der Multiinfarkt-Demenz ist oft ein fluktuierender Verlauf, vaskuläre Risikofaktoren, fokale neurologische Befunde, z.T. auch eine depressive Färbung der Symptomatik sowie eine Affektinkontinenz und -labilität nachweisbar. Eine vaskuläre Demenz setzt den gleichzeitigen Nachweis einer Demenz und einer zerebrovaskulären Schädigung voraus, wobei zwischen beiden ein ursächlicher Zusammenhang wahrscheinlich sein sollte (z.B. Demenzeintritt nach multiplen Hirninfarkten).

Eine *Mischdemenz* ist dagegen dann anzunehmen, wenn die klinischen Kriterien für eine AD erfüllt sind und gleichzeitig z.B. in der bildgebenden Untersuchung Hinweise für eine zerebrovaskuläre Schädigung besteht, ohne dass diese eindeutig mit der Demenz in einer kausalen Beziehung steht. Allerdings ist die nosologische Stellung der Mischformen - eigenständige Entität oder zufällige Koinzidenz zweier für sich genommen selbst häufiger Erkrankungen - noch weitgehend ungeklärt.

Klinische NIA-AA-Kriterien für die Demenz bei Alzheimer-Krankheit**Wahrscheinliche Demenz bei Alzheimer-Krankheit**

1. Allgemeine Demenzkriterien erfüllt (s. Tabelle 4a)
2. Langsamer Symptombeginn über Monate bis Jahre
3. Eindeutige anamnestiche oder beobachtete kognitive Verschlechterung
4. Erste und deutliche Symptome sind
 - a. anamnestiche Variante (häufigste Form): Defizit der episodischen Gedächtnisfunktionen, zusätzlich sollte ein Defizit in einer weiteren der oben genannten Domänen bestehen
 - b. non-anamnestiche Varianten
 - sprachbezogene Variante
 - visuell-räumliche Variante
 - exekutive Variante

Ausschlusskriterien:

1. Substanzielle zerebrovaskuläre Erkrankung (Schlaganfall mit zeitlicher Verbindung zum Beginn der kognitiven Störung oder multiple oder große Infarkte oder schwere Veränderungen der weißen Substanz)
2. Deutliche Symptome für die Lewy-Körperchen-Demenz
3. Deutliche Symptome der frontotemporalen Demenz
4. Hinweis für andere Ursachen der kognitiven Störung

Mögliche Demenz bei Alzheimer-Krankheit

1. Atypischer Verlauf: Typische kognitive Symptomausprägung, aber plötzlicher Beginn oder nicht ausreichende anamnestiche Angaben zum Verlauf der kognitiven Verschlechterung oder nicht ausreichende objektive Dokumentation der Verschlechterung.
2. Ätiologisch gemischte klinische Präsentation: Typische Symptomausprägung, aber mit zerebrovaskulärer Erkrankung (Schlaganfall mit zeitlicher Verbindung zum Beginn der kognitiven Störung oder multiple oder große Infarkte oder schwere Veränderungen der weißen Substanz) oder zusätzlich deutliche Symptome der Lewy-Körperchen-Demenz oder zusätzlich Hinweis für andere Erkrankungen oder Medikamenteneinnahmen mit erheblichen Effekten auf die Kognition.

Demenz, wahrscheinlich nicht durch die Alzheimer-Krankheit bedingt

1. Klinische Kriterien für die Demenz bei Alzheimer-Krankheit treffen nicht zu.
- 2a. Klinische Kriterien für die wahrscheinliche oder mögliche Demenz bei Alzheimer-Krankheit treffen zu, es liegen aber ausreichende Hinweise für eine andere Ursache der Demenz vor (z.B. HIV-Demenz, M. Huntington).
- 2b. Klinische Kriterien einer möglichen Demenz bei Alzheimer-Krankheit treffen zu, aber sowohl die Amyloid-Marker als auch die Marker für neuronale Schädigung sind negativ.

Tab. 7: Alzheimer's Disease Dementia, AD dementia nach der S3-Leitlinie „Demenzen“ (DGN/DGPPN 2025)

Klassifikation der Diagnose

Die im niedergelassenen Bereich immer noch viel zu häufig gewählte Diagnosekategorie „Demenz, nicht näher bezeichnet“ (ICD 10 F 03) (Kaduszkiewicz et al., 2014b) ist weder für den Patienten noch für den behandelnden Arzt hilfreich, da sie viel zu große Unsicherheit über die tatsächliche Ursache des Demenzsyndrom lässt und streng genommen keine ausreichende Indikationsstellung für die Einleitung einer antidementiven Therapie bietet (s.u.). In diesem unsicheren Fällen sollte also eine Überweisung zum Neurologen, Psychiater oder Geriater erfolgen, um die Differentialdiagnose zu sichern.

Revidierte bzw. erweiterte Kriterien für die Diagnose einer Alzheimer Demenz, die auch den Einsatz von Biomarkern bzw. der o.g. vertiefenden diagnostischen Informationen mit einbeziehen, sind eher für den Einsatz durch den Spezialisten und weniger für den hausärztlichen Bereich geeignet. Die revidierten NINCDS-ADRDA-Kriterien sind in **Tabelle 8** dargestellt. Aber auch ohne Biomarker lässt sich die Diagnose einer möglichen oder wahrscheinlichen Alzheimer-Demenz mit einer für den klinischen Gebrauch ausreichenden Sicherheit stellen.

Revidierte NINCDS-ADRDA-Kriterien zur Diagnose der Alzheimer-Demenz**Hauptkriterium**

- Episodische Gedächtnisstörungen
- Allmähliche und progrediente Verschlechterung über die letzten sechs Monate (berichtet durch Patient oder Angehörige(n))
- Signifikante Beeinträchtigung in neuropsychologischer Testung (meist Abrufdefizit)
- Isolierte Beeinträchtigung oder zusätzliche andere kognitive Defizite

Unterstützende Befunde

- Mesiotemporale Atrophie (cMRT)
- Abnormale CSF-Biomarker
 - Aβ 1-42 ↓
 - Gesamt-Tau ↑
 - Phospho-Tau ↑
- Abnormer PET-Befund
 - bilateraler temporoparietaler Hypometabolismus (FDG-PET)
 - Amyloid-Positivität im Amyloid-PET

Tab. 8: modifiziert aus Karakaya et al. 2021

Weitere Demenzformen

Frontotemporale Demenzen sind klinisch durch Wesensänderungen, „Frontalhirnzeichen“ mit (sozialer) Enthemmung, Antriebsstörungen und Störungen der Exekutivfunktionen charakterisiert

(Schröder et al., 2010). Aufgrund der frühen neuropathologischen Beteiligung von Frontal- und Temporallappen gehören Störungen von Sprachproduktion und Sprachverständnis (Aphasie) häufig zu den ersten Auffälligkeiten. In typischen Fällen ist, zumal in Anfangsstadien, das deklarative Gedächtnis nur diskret betroffen. Konfabulationen werden häufig beobachtet. Bei Erkrankungsbeginn sind die Betroffenen häufig jünger als der „typische“ Patient mit Alzheimer-Demenz.

Achsensymptome der Demenz mit *Lewy-Körperchen* sind fluktuierende Leistungsfähigkeit, optische Halluzinationen mit manchmal szenischer Ausgestaltung sowie eine u.U. nur diskret ausgeprägte Parkinson-Symptomatik (Hypokinese, Rigor, Tremor) (Schröder et al., 2010).

Die frontotemporalen Degenerationen, die Demenz bei Parkinsonsyndrom, die Lewy-Körperchen-Demenz oder die Creutzfeld-Jakob Erkrankung zählen wie die Alzheimer-Demenz zu den neurodegenerativen Demenzen sind aber wesentlich seltener. Nach heutigem Wissensstand sind die neurodegenerativen Demenzen vermutlich jeweils auf molekulare Fehlfaltungen hirneigener Proteine zurückzuführen, die einen physiologischen Abbau dieser Proteine verhindert und damit deren Anreicherung und Ablagerung im Hirngewebe begünstigt (Pantel und Haberstroh, 2016). Unterschiede ergeben sich jeweils hinsichtlich der spezifischen von der Fehlfaltung betroffenen Proteine (z.B. A-Beta Protein bei der Alzheimer-Demenz; tau-Protein bei der frontotemporalen Demenz; alpha-Synuclein bei der Lewy-Körperchen Demenz; Prion-Protein bei der Creutzfeld-Jakob Demenz) sowie hinsichtlich der Lokalisation ihrer bevorzugten Ablagerung im Gehirn (sogenannte Prädispositionsstellen).

Neurodegenerative Demenzen und vaskuläre Demenzen werden auch als *primäre Demenzen* zusammengefasst und den sogenannten sekundären Demenzen gegenüber gestellt. Die Ursachen dieser ca. 10% aller Demenzen ausmachenden sekundären Demenzen sind vielfältig. Unter anderem zählen diverse Stoffwechselerkrankungen (z.B. Hypothyreose), chronisch entzündliche Ursachen (z.B. Lues oder Neuroborreliose), Tumore (z.B. Meningeom) oder Umweltfaktoren (z.B. Alkohol und andere Giftstoffe) dazu.



3 Therapeutische Maßnahmen

3.1 Ziel der Therapie

Bislang galt, dass für die überwiegende Zahl der Demenzbetroffenen keine ursachenbezogene, d.h. effektiv in den Krankheitsprozess eingreifende Therapieoption zur Verfügung steht. Diese Aussage hat auch nach der Markteinführung krankheitsmodifizierender Antiamyloid-Therapien (disease modifying therapies/DMT) weiterhin Bestand, insofern die neuen Therapieoptionen nur für einen kleineren Teil der Betroffenen geeignet sein werden (vgl. hierzu den Exkurs zu den neuen Therapien im Abschnitt 3.4.7).

Neben den DMTs gibt es jedoch bereits heute vielfältige hinsichtlich ihrer Wirksamkeit belegte Therapiemaßnahmen, die sowohl zu einer Linderung der Symptome, als auch zu einer Stabilisierung und Verbesserung der Kommunikationsfähigkeit, der Alltagsfunktionen und der Lebensqualität beitragen können (Pantel, 2016).

Die einzelnen Therapiemaßnahmen sollten in ein individuell abgestimmtes therapeutisches Gesamtkonzept eingebettet sein (Karakaya et al., 2021). Dieses bezieht die Betreuungs- und Versorgungssituation ebenso mit ein, wie den jeweiligen Schweregrad der Erkrankung. Patientenrelevante Therapieziele sind:

- Verbesserung der Kognition und des alltäglichen Funktionsniveaus
- Ggf. eine Linderung psychopathologischer Symptome (Depressivität, Wahn)
- Eine allgemeine Verbesserung der Lebensqualität.
- ggf. Verlangsamung der Krankheitsprogression

Die Ziele können im Krankheitsverlauf variieren. Während im Frühstadium einer Demenz der Verbesserung und Stabilisierung der Kognition in der Regel noch eine größere Bedeutung zukommt, können im Spätstadium palliative Maßnahmen, die z.B. über soziale Teilhabe oder Schmerzfreiheit großen Einfluss auf Lebensqualität und Wohlbefinden haben, in den Vordergrund treten.

Basis für spezifische Therapiemaßnahmen ist immer auch eine Stabilisierung des Allgemeinzustandes auf der Basis einer guten allgemeinmedizinischen und pflegerischen Betreuung. Der adäquaten Behandlung somatischer Komorbidität kommt hierbei eine besondere Rolle zu (Pantel, 2016). Schließlich kann sich diese auch positiv auf die Kognition und das allgemeine Funktionsniveau auswirken.

Zu den anerkannten Therapieoptionen der Alzheimer Demenz zählen heute neben einer adäquaten Basistherapie (d.h. gute allgemeinmedizinische und geriatrische Betreuung, Behandlung von Begleiterkrankungen, Optimierung der Umwelt- und Betreu-

ungsbedingungen) auch der Einsatz psychosozialer Maßnahmen und eine medikamentöse Behandlung mit herkömmlichen Antidementiva. Die folgenden Ausführungen legen einen Fokus auf die Therapie der leichtgradigen Alzheimer-Demenz.

3.2 Dementia Care Management

Als neue und starke Empfehlung wurde in die revidierte S3-Leitlinie Demenzen die Empfehlung aufgenommen, ein *Dementia Care Management* in der Behandlung von Menschen mit Demenz zu etablieren. Hierzu wird folgendes ausgeführt: „Die Versorgung von Menschen mit Demenz ist komplex. Sie ist stadienabhängig und wird durch verschiedene Berufsgruppen erbracht. Sie umfasst neben pharmakologischen und nicht pharmakologischen Behandlungen beispielhaft auch Beratungen der Angehörigen zum Umgang mit der Erkrankung, zu sozialrechtlichen Fragen, zur Pflege und zu Betreuungsmöglichkeiten. In der Versorgungsrealität ist häufig das Wissen um verfügbare Angebote und die Koordination der Versorgung unzureichend, sodass Betroffene erforderliche und vorhandene Angebote nicht adäquat in Anspruch nehmen können. Eine Koordinierung der Versorgung durch eine hierfür zuständige Person oder Institution kann potenziell die Inanspruchnahme vorhandener Angebote verbessern und damit positive Effekte für die Betroffenen erzielen. Unter dem Begriff Dementia Care Management werden Ansätze zusammengefasst, die eine solche Koordinierung bieten. Im deutschen Sprachraum wird die Koordination der Versorgung von Menschen mit Demenz und ihren Angehörigen unter verschiedenen Begriffen und durch verschiedene Akteure erbracht. Das wesentliche Charakteristikum eines solchen Angebots sollten die Beratung und Leitung der Betroffenen und Angehörigen zu den jeweils erforderlichen Angeboten sein.“ Gleichzeitig wird darauf hingewiesen, dass ein koordinierendes Angebot dieser Art flächendeckend als Krankenkassenleistung in Deutschland noch nicht verfügbar.



Bild eines Menschen mit Demenz gemeinsam mit einem Angehörigen im Rahmen des ARTEMIS Projektes gemalt

3.3 Nicht-Pharmakologische und psychosoziale Verfahren

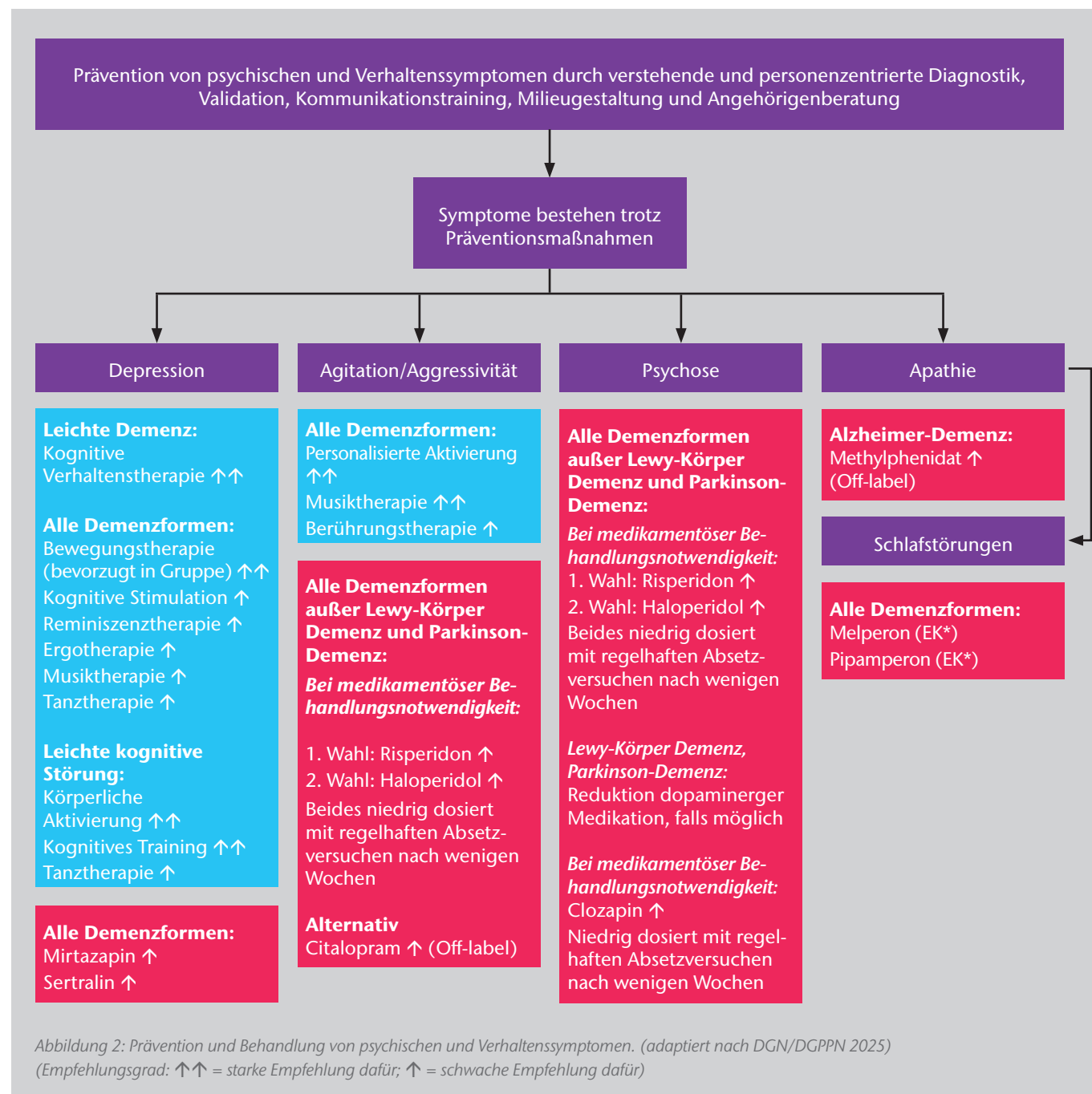
Allgemein können die nicht-pharmakologischen Verfahren zur Therapie der Demenz wie folgt eingeteilt werden (Tesky et al. 2023; Karakaya et al., 2021):

- Kognitive Verfahren (incl. kognitives Training, kognitive Stimulation, kognitive Rehabilitation, Realitätsorientierung, Reminiszenztherapie/Biographiearbeit, Selbsterhaltungstherapie)
- Ergotherapie
- Körperliche Aktivität
- Kreative Therapie (incl. Kunsttherapie, Musiktherapie, Tanztherapie)
- Sensorische Verfahren (incl. Aromatherapie, Snoezelen, (multi-)sensorische Stimulation, Massagen, Lichttherapie)
- Angehörigenbasierte Verfahren (incl. Trainingsgruppen und psychoedukative Gruppen)

Eine aktuelle Übersicht zu den diesbezüglichen Empfehlungen der aktualisierten S3-Leitlinie Demenzen (DGN/DGPPN 2025) ggf. in Kombination mit pharmakologischen Interventionen gibt **Abbildung 2**.

Eine strikte Trennung der Wirkkomponenten der verschiedenen Ansätze ist nicht immer möglich, da diese zum Teil unterschiedliche Elemente zu komplexen Interventionen kombinieren. Dies gilt zum Beispiel für die *kognitive Rehabilitation*, die Ergotherapie oder die Selbsterhaltungstherapie. In Abhängigkeit von dem jeweiligen Verfahren lassen sich Wirkungen auf die Kognition, die Alltagsfunktionsfähigkeit, auf psychopathologische und Verhaltenssymptome und auf die Lebensqualität beschreiben. Viele Therapieformen wurden und werden auf ihre Wirksamkeit hin untersucht, u.a. kognitives Training, Biographie Arbeit, multisensorische Stimulation und Musiktherapie. Sie setzen entweder direkt bei den Betroffenen oder bei den Pflegepersonen und Angehörigen an. Viele der untersuchten Maßnahmen sind manualisiert und lassen sich daher auch je nach Versorgungskontext auch außerhalb der Wirksamkeitsstudien gut in der Versorgungspraxis einsetzen. So steht z.B. zur Durchführung eines gruppenbasierten Kommunikationstrainings für pflegende Angehörige und für professionelle Betreuungskräfte von Demenzkranken das Manual „Kommunikation bei Demenz“ (TANDEM-Training; Haberstroh und Pantel 2011 b) zur Verfügung, dessen Einsatz durch den gleichnamigen Ratgeber ergänzt werden kann (Haberstroh et al. 2011).

Die Effektstärken für die Wirksamkeit der nicht-pharmakologischen Verfahren in Therapiestudien sind teilweise vergleichbar mit denen in pharmakologischen Studien (Haberstroh und Pantel 2011). Evidenzbasierte Empfehlungen bemängeln jedoch häufig die Qualität der Studien, die die Wirksamkeit der nicht-pharmakologischen Verfahren belegen sollen. Dies verweist auf die Notwendigkeit qualitativ hochwertiger Studien



in diesem Bereich und nicht auf die unzureichende Wirksamkeit des Verfahrens. Der Nutzen kann im Einzelfall erheblich sein. Bei Patienten mit leichter bis mittelgradiger Alzheimer-Demenz sind insbesondere diejenigen Verfahren wirksam, deren Anwendung eine ausreichende (verbale) Kommunikationsfähigkeit voraussetzen. Hierzu zählen neben den kognitiven Verfahren auch die Ergotherapie (S3 Leitlinie). Körperliche Aktivität, kreative Therapien und Angehörigenbasierte Verfahren sind in allen Stadien der Demenz sinnvoll und wirksam. Das Vorliegen einer kognitiven Beeinträchtigung bzw. Demenz ist per se noch

kein Ausschlussgrund für die Einleitung einer (geriatrischen) Reha Behandlung (Gogol 2021). Diese ermöglicht auch häufig erstmals ein umfangreiches geriatrisches Assessment des Patienten mit wertvollen Hinweisen für das weitere therapeutische Management. Gleichwohl wird empfohlen, ein geriatrisches Assessment bei Menschen mit Demenz in regelmäßigen Abständen auch außerhalb von geriatrischen Reha-Maßnahmen oder stationären Aufenthalten, d.h. auch im hausärztlichen Setting durchzuführen (DGN/DGPPN 2025). Gerade bei Patienten mit leichter Alzheimer-Demenz kann ein ausreichendes Reha-Potential

vorhanden sein und damit kann die Durchführung umfangreicherer Reha-Maßnahmen sogar zu nachhaltigen Verbesserungen im alltäglichen Versorgungskontext beitragen.

Im ambulanten Bereich können viele der genannten Interventionen für Demenzkranke durch einen Facharzt oder einen Allgemeinmediziner als Heilmittel ärztlich verordnet werden (Voigt-Radloff 2011; Karakaya et al., 2021). Die Behandlung wird dann z.B. durch örtliche Ergotherapie Praxen durchgeführt, die neben der Ergotherapie im engeren Sinne häufig auch „Hirnleistungstraining“ sowie andere Maßnahmen i.R. der sogenannten „Psychisch-funktionellen Behandlung“ anbieten. Nach Maßgabe des gesetzlichen Heilmittelkatalogs sollte hierzu unter der Diagnose „Dementielles Syndrom“ eine „psychisch funktionelle Behandlung“ z.B. ein bis zweimal pro Woche zum „Erhalt und zur Verbesserung der Selbstversorgung“ rezeptiert werden (Voigt-Radloff 2011). Die regionalen oder lokalen Alzheimer-Gesellschaften verfügen häufig über eine gute Übersicht der örtlichen Angebotsstruktur.

3.4 Pharmakologische anti-dementive Behandlung in der frühen Phase der Alzheimer-Demenz

3.4.1 Behandlung mit herkömmlichen Antidementiva (Acetylcholinesterase-Inhibitoren, Memantine)

Für eine therapeutische Wirksamkeit der herkömmlichen Antidementiva bei der leichten kognitiven Beeinträchtigung/LKB liegt keine Evidenz vor (Pantel 2016). Entsprechend gibt es auch für die Verschreibung dieser Medikamente bei der LKB/MCI keine Zulassung. Als pharmakologische Intervention ist hier jedoch die Indikation für die Durchführung einer Anti-Amyloid-Therapie mit monoklonalen Antikörpern zu überprüfen (vgl. 3.4.7) ggf. mit Überleitung des Patienten an einen mit der Durchführung dieser Therapie vertrauten Spezialisten. In der Praxis verbleiben darüber hinaus eine adäquate Beratung und Verlaufsbeobachtung des Patienten, die allgemeinen Empfehlungen zur Sekundärprävention durch Ausschaltung von Risikofaktoren, wie sie oben skizziert und an anderer Stelle ausführlich dargestellt wurden (Schröder und Pantel, 2011).

Dagegen wird der Einsatz der Acetylcholinesterase-Hemmer Donepezil, Galantamin und Rivastigmin bei Patienten mit *leichter bis mittelschwerer Alzheimer Demenz* in Übereinstimmung mit anderen Leitlinien (z.B. NICE-SCIE) auch in der kürzlich vorgelegten revidierten Fassung der S3 Leitlinie „Demenzen“ aufgrund positiver Wirkungen auf die Fähigkeit zur Verrichtung von Alltagsaktivitäten, auf die Besserung kognitiver Funktionen und auf den ärztlichen Gesamteindruck als Behandlung der Wahl empfohlen (DGN/DGPPN 2025).

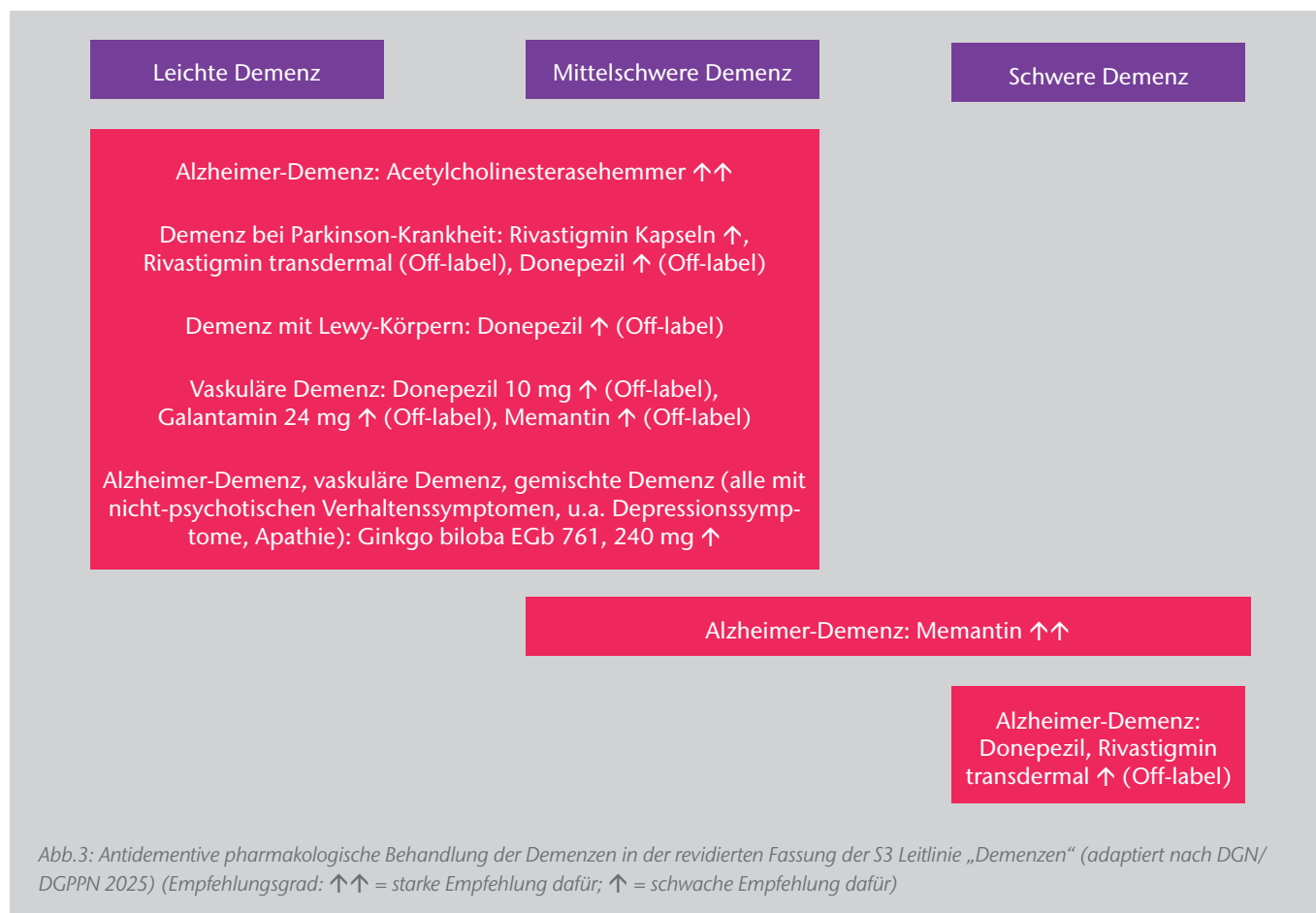


Bild eines Menschen mit Demenz gemeinsam mit einem Angehörigen im Rahmen des ARTEMIS Projektes gemalt

Bei Patienten mit gleichzeitigem Vorliegen von Alzheimer Demenz und vaskulärer Demenz (Misch-Demenz) sollte genauso verfahren werden, wie bei Patienten, die ausschließlich unter einer Alzheimer-Demenz leiden. Patienten mit subkortikaler vaskulärer Demenz kann im Einzelfall eine Behandlung mit den verfügbaren Antidementiva empfohlen werden.

Eine Übersicht der aktuellen Empfehlungen zur antidementiven pharmakologischen Behandlung der Demenz bezogen auf Schweregrad und verschiedene Demenzursachen gibt **Abbildung 3**.





3.4.2 Was spricht für eine frühzeitige Behandlung?

Festzuhalten gilt zunächst, dass eine Therapie mit herkömmlichen Antidementiva (Acetylcholinesterase-Hemmer, Memantine) für diejenigen Patienten, für die aus verschiedenen Kontraindikationen eine krankheitsmodifizierende Therapie mit monoklonalen Antikörpern nicht in Frage kommt, bis auf weiteres die einzige zugelassene pharmakologische Behandlung der Demenz darstellt (Stand: März 2025). Darüber hinaus spricht selbst bei Patienten unter einer krankheitsmodifizierenden Anti-Amyloid-Therapie nichts gegen eine Kombinationsbehandlung mit herkömmlichen Antidementiva, da synergistische positive Effekte nach heutigem Wissensstand nicht auszuschließen sind.

Weitere bedeutsame Argumente für die möglichst frühe Einleitung einer Behandlung sind:

- **Positive Beeinflussung des Gesamtverlaufs**
Die positiven Behandlungseffekte der Acetylcholinesterase-Hemmer sind vielfach repliziert und heute als gesichertes medizinisches Wissen anzusehen, wenngleich die Effektstärken im Gruppenmittel aller Behandelten im niedrigen bis allenfalls mittleren Bereich angesiedelt sind. Gleichwohl kann ein ange-

messener Einsatz dieser Medikamente im Einzelfall erstaunliche Verbesserungen bzw. Stabilisierungen der Symptome bewirken. Dabei profitieren Patienten mit einer leichtgradigen Demenz vermutlich noch stärker von der Behandlung, als Patienten, bei denen die Demenz bereits mittelgradig ausgeprägt ist (Molinuevo JL et al., 2011). Lediglich ein Drittel der Patienten zählt zu den Non-Respondern, so dass über 60 Prozent mehr oder weniger von einer Behandlung profitieren (EMA, 2000). Evidenzbasierte klinische Kriterien zur Prädiktion der Therapiereponse stehen bei Beginn der Behandlung nicht zur Verfügung, so dass zunächst bei allen Patienten im Indikationsbereich eine möglichst frühe Behandlung anzustreben ist (S3 Leitlinie). Für eine möglichst früh einsetzende und langfristige Behandlung mit Acetylcholinesterase-Hemmern sprechen auch Ergebnisse von prospektiven Langzeitstudien, die bislang überwiegend für Donepezil (z.B. Molinuevo et al., 2011; Wallin et al., 2007; Winblad et al., 2006), teilweise auch für Galantamin (Wallin et al., 2011) und Rivastigmin (Su et al., 2015) vorgelegt wurden, so dass es sich vermutlich um einen pharmakologischen Gruppeneffekt handelt. In einer von Winblad et al. (2006) durchgeführten Studie profitierten Patienten mit einer leicht bis mittelschweren Demenz, die über einen Zeitraum von 3 Jahren kontinuierlich mit Donepezil behandelt wurden, im höheren Maße in Bezug auf kognitive und funktionelle Zielparameter als

Patienten, bei denen die Behandlung erst ein Jahr später eingeleitet wurde. Aber auch Patienten mit moderater bis schwerer Alzheimer-Demenz profitieren noch von einer Weiterführung der Therapie. In der vom britischen Medical Research Council und UK Alzheimer's Society finanzierten DOMINO-AD Studie (Howard et al., 2015) war das Absetzen von Donepezil im fortgeschrittenen Krankheitsstadium im prospektiven 1-Jahres-Verlauf signifikant häufiger mit einer Pflegeheimweisung assoziiert, als eine kontinuierliche Behandlung, unabhängig davon, ob Donepezil durch Memantin ersetzt wurde, oder ob der Patient ohne jegliche medikamentöse Behandlung blieb.

- **Wirtschaftlichkeit**

Betrachtet man die Versorgungskosten, die für einen Patienten mit Demenzdiagnose jährlich anfallen, so fällt auf, dass der GKV-Anteil, der auch die adäquate Arzneimittelversorgung umfasst, bis dato (d.h. vor der Einführung krankheitsmodifizierender Therapieoptionen) sehr gering ist. Auf diesen entfielen nämlich nur weniger als 5% der Gesamtkosten in Höhe von jährlich über 40.000 Euro, während der Anteil im Bereich des SGB XI mit ca. 30% zehnmal höher ist (Hallauer et al., 2002; König et al., 2014). Gerade in diesem Bereich können jedoch nach pharmakoökonomischen Untersuchungen Kosten gespart werden. Sowohl für das britische (Gestios et al., 2010, Gestios et al., 2012), als auch für das deutsche (Hartz et al., 2012) Gesundheitssystem durchgeführte Modellrechnungen kamen zu dem Schluss, dass durch eine kontinuierliche Behandlung von leichtgradig bis moderat betroffenen AD-Patienten mit Donepezil im Versorgungssystem Kosten eingespart werden können, auch wenn durch eine Intensivierung der Diagnostik und die Verschreibung des Arzneimittels initial zunächst etwas höhere Kosten anfallen. In der oben bereits erwähnten DOMINO-AD-Studie konnte dieser Effekt sogar für die Fortführung der Behandlung über das mittelschwere in das schwere Erkrankungsstadium bestätigt werden (Knapp et al., 2016). Dabei steigt die Kosteneffektivität sogar an, wenn die Behandlung bereits in einem leichten und nicht erst in einem moderaten Stadium der Demenz beginnt (Gestios et al., 2010). Entsprechend kommen auch die Autoren der britischen NICE-Leitlinie zu dem Schluss, dass die Pharmakotherapie der Alzheimer-Demenz mit Antidementiva insgesamt kosteneffektiv ist.

3.4.3 Auswahl des Präparates und Applikationsform

Die Auswahl des Präparates richtet sich in erster Linie nach bevorzugter Applikationsart (oral oder transdermal), individueller Verträglichkeit und Kosten. Ausreichende Hinweise für klinisch relevante Unterschiede in der Wirksamkeit der verfügbaren Substanzen liegen nicht vor (DGN/DGPPN 2025). Häufige Nebenwirkungen der Acetylcholinesterase-Hemmer sind vor allem in der Eindosierungsphase Übelkeit, Erbrechen und Durchfall. Seltener kann es zu Bradykardie und AV-Überleitungsstörungen kommen, insbesondere bei kardialen Vorerkrankungen und Komedikation mit frequenzsenkenden Pharmaka (z.B. Betablo-

cker). Initial sind daher EKG-Kontrollen unerlässlich. Darüber hinaus sollte die Medikation langsam eingeschlichen werden. Die Nebenwirkungen sind häufig transient und nach Reduktion bzw. Absetzen in der Regel voll reversibel.

Pflegende und betreuende Angehörige legen großen Wert auf die Einfachheit der Applikation, wie zum Beispiel die Häufigkeit der täglichen Einnahme und die Verfügbarkeit einfach zu schluckender Darreichungsformen (Sevilla et al., 2009). Ein weiteres klinisches Kriterium, das Einfluss auf die Applikationsart bei Patienten mit Alzheimer-Demenz haben sollte, ist demnach das Vorliegen einer Dysphagie. Dysphagie ist bei älteren Patienten, die nicht selten 5-10 unterschiedliche Tabletten und/oder Kapseln schlucken müssen, ein häufig unterschätztes Problem. Die negativen Folgen reichen vom Verschlucken und dem Risiko einer Aspirationspneumonie bis hin zum Vermeidungsverhalten des Patienten mit damit einhergehender schlechter Compliance. Entgegen einer allgemeinen Annahme ist Dysphagie nicht nur bei Patienten mit z.B. Parkinson-assoziierten Demenz oder Zustand nach Schlaganfall eine häufige Komorbidität, sondern auch bei Patienten mit Alzheimer-Demenz (Hanke et al., 2014). Ihre Ausprägung ist hier mit der Schwere der Demenz assoziiert, d.h. bei Patienten mit schwerer AD ist diese gravierender und auch häufiger anzutreffen (Affoo et al., 2013). Mit einer Prävalenz von 84% bis 93% ist sie in dieser Patientengruppe nahezu ubiquitär. Aber auch bei Patienten mit leichtgradiger AD wird Dysphagie regelmäßig beschrieben und hier mit funktionalen Veränderungen in prä- und postzentralen sowie frontalen kortikalen Arealen in Verbindung gebracht (Affoo et al., 2013). Um abwendbare Risiken für den Patienten zu vermeiden, sollte also auch bei diesen Patienten und ihren Angehörigen das Vorliegen von Schluckbeschwerden explizit erfragt werden. Ergeben sich entsprechende Hinweise, dann empfiehlt es sich bei der Auswahl des Präparates transdermalen oder flüssigen Darreichungsformen den Vorzug zu geben.



3.4.4 Dosisfindung

Die Acetylcholinesterase-Hemmer wirken dosisabhängig. Daher sollte bei gegebener Verträglichkeit langsam bis zur zulässigen

Dysphagie ist bei Patienten mit Alzheimer-Demenz eine häufige Komorbidität, bereits auch schon bei leichtgradiger AD.

Maximaldosis aufdosiert werden. Die zugelassene tägliche orale Maximaldosis beträgt bei Donepezil 10 mg, bei Galantamin 24 mg und bei Rivastigmin 2 x 6 mg (bzw. 13, 3mg

bei transdermaler Applikation) (DGN/DGPPN 2025). Die minimale tägliche Dosis, ab der ein Wirksamkeitsnachweis besteht beläuft sich für Donepezil bei 5 mg, für Galantamin bei 16 mg und für Rivastigmin bei 2 x 3mg (bzw. 9,5 mg bei transdermaler Applikation). Einzelheiten zu Fragen z.B. der Aufdosierung, des Vorgehen bei Komorbiditäten, Kontraindikationen und möglichen Interaktionen mit anderen Arzneimitteln sind in den jeweiligen Fachinformationen beschrieben.

Fallbeispiel 3

Der 84-jährige Herr R. stellt sich bei seinem Hausarzt Dr. Bauch zur Verlaufsuntersuchung bei mittelschwer ausgeprägter Alzheimer Demenz vor. Seit der Erstdiagnose vor sechs Monaten (MMST: 18) wird er mit 10 mg Donepezil behandelt. Die Ehefrau berichtet, dass er das Medikament gut verträgt, aber dass sie Zweifel an dessen Wirksamkeit habe. Denn der Zustand ihres Mannes habe sich nicht verbessert. Es sei immer noch sehr vergesslich und brauche auch im Alltag immer noch viel Unterstützung, eher noch etwas mehr als früher. Auf Nachfrage verneint sie jedoch eine sehr starke Verschlechterung, sowohl in Bezug auf die Leistungsfähigkeit als auch in Bezug auf die soziale Teilnahme. Auch Herr R. selbst kann nicht bestätigen, dass sich sein Gedächtnis und sein Wohlbefinden in den letzten Monaten sehr stark verschlechtert haben. Die Frage, ob er immer noch gelegentlich der Arbeit im Garten nachgehe wie früher, wird sowohl von ihm als auch der Ehefrau bejaht. Im MMST erzielt Herr R. heute einen Wert von 16 Punkten, was einem etwas niedrigerem Score als bei der Voruntersuchung entspricht. Sowohl aufgrund des klinischen Eindrucks, als auch aufgrund des kognitiven Scores kommt Herr Dr. Bauch zu der Einschätzung, dass bei Herrn R. im Verlauf nicht von einer übermäßigen Verschlechterung des Demenzsyndroms gesprochen werden kann. Er empfiehlt eine Weiterführung des Antidementivums und erklärt dem Ehepaar R., dass unter der laufenden Behandlung bereits eine Stabilisierung des Zustands als Therapieerfolg gewertet werden kann und dass Schwankungen im Therapieverlauf nicht notwendigerweise eine fehlende Wirksamkeit bedeuten. Die Wiedervorstellung soll in spätestens sechs Monaten erfolgen.

3.4.5 Dauer der Behandlung

Die Arzneimittelrichtlinie (AM-RL) gibt in ihrer Anlage III vor, dass eine Weiterverordnung der zur Behandlung zugelassenen Antidementiva über einen Zeitraum von 24 Wochen zulässig ist, sofern die Therapie erfolgreich war (KBV 2016). Art, Dauer und Ergebnis des Einsatzes des Medikamentes sind zu dokumentieren. Allerdings finden sich in der AM-RL keine Vorgaben dazu, welche Messinstrumente zur Erfolgskontrolle eingesetzt werden. Vorgeschlagen wird, zur Überprüfung der kognitiven Leistung z.B. den MMST oder den ADAS-cog und zur Überprüfung der Alltagsbewältigung die gebräuchlichen ADL-Skalen heranzuziehen. Die Beurteilung des Therapieerfolges obliege letztlich dem ärztlichen Ermessen. Im Übrigen verweist die AM-RL auf die Empfehlungen der einschlägigen Leitlinien.

Die revidierte S3-Leitlinie „Demenzen“ weist allerdings zu Recht darauf hin, dass bislang keine evidenzbasierten Therapieerfolgskriterien zur Verfügung stehen, die eine Entscheidung über die Therapiereponse im Einzelfall zuverlässig gestatten und empfiehlt eine Weiterführung der Therapie auch bei Verschlechterung der klinischen Symptomatik (DGN/DGPPN 2025). Denn wie bei anderen chronischen Erkrankungen kann eine Progredienz der Erkrankung unter laufender Behandlung nicht als Therapieversagen interpretiert werden. Ein Absetzen ist daher selbst bei Eintreten des Erkrankten in das schwere Erkrankungsstadium nur bei Zweifeln an einem günstigen Verhältnis von Nutzen und Nebenwirkungen rational zu begründen, zumal Hinweise für die Wirksamkeit von Donepezil und Galantamin auch bei Patienten mit Alzheimer Demenz im schweren Stadium vorliegen und beim Absetzen darüber hinaus immer mit dem Risiko einer klinischen Verschlechterung zu rechnen ist (vgl. hierzu auch die Ergebnisse der oben genannten DOMINO-AD Studie) (Howard et al., 2012). Dieses Vorgehen erscheint für viele verschreibende Ärzte jedoch nicht wirklich zufriedenstellend, zumal in der Anlage III der Arzneimittel-Richtlinie eine regelmäßige Therapieerfolgskontrolle verlangt wird.

Riepe et al. (2008) schlagen daher vor, sich im Therapieverlauf von einer strukturierten klinischen Gesamteinschätzung leiten zu lassen, die neben evidenzbasierten Erkenntnissen auch auf Erfahrung, Analogiebildung und Extrapolation beruht. (Abbildung 4): In halbjährlichen Abständen findet die Durchführung eines MMST statt, der die klinischen Abweichungen zum Vorbefund zu erfassen hilft. Solange es bei dieser Messung keinen Hinweis auf eine „übermäßige Verschlechterung“ gibt und bei weiterhin gegebener Verträglichkeit, sollte die Medikation unverändert bleiben. Der MMST Grenzwert, ab dem von einer übermäßigen Verschlechterung gesprochen werden kann, wird von den Autoren mit sechs und mehr Punkten im MMST innerhalb eines halben Jahres angegeben. In diesen Wert geht wissenschaftliche Evidenz über die erwartete Verschlechterung (Naturverlauf der Krankheit), die Schwankung der durch den Verlauf der AD bedingten (individuellen) Variabilität, die Schwankung durch die kurzfristige Variabilität des MMST (mögliche Messverzerrungen) und die studienbelegte Änderung in der Gruppe der mit Antidementiva behandelten Patienten ein. Liegt das Ergebnis

Praktisches Vorgehen bei der medikamentösen Therapie der Alzheimer-Demenz mit Antidementiva

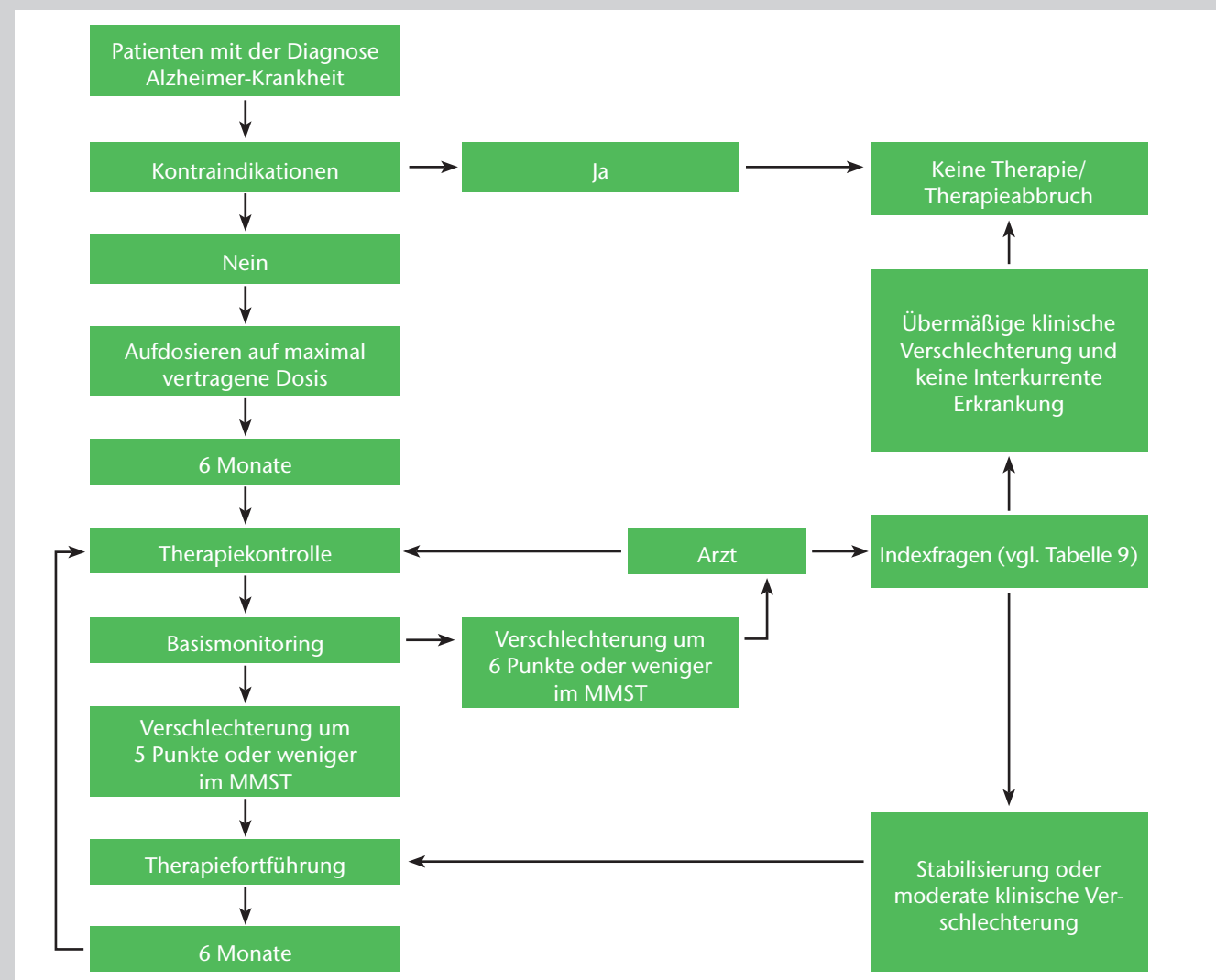


Abb. 4: aus Riepe et al. 2008

innerhalb des Korridors von 5 MMST-Punkten, sollte man die Therapie fortsetzen, wenn es keine Hinweise auf Unverträglichkeit und Kontraindikationen gibt.

Das weitere Vorgehen wird von Riepe et al. wie folgt beschrieben: Bei einer deutlichen Progression im Basismonitoring, also einer Verschlechterung von sechs und mehr Punkten im MMST in einem halben Jahr, sollten zunächst mögliche Ursachen der Verschlechterung – zum Beispiel interkurrente Erkrankungen, psychosoziale Belastungssituationen, iatrogene Ursachen – erfasst und behandelt werden. Fehlen solche Faktoren oder handelt es sich um Begleitumstände, die nicht beeinflussbar sind, führt der Arzt mit dem Patienten ein Interview (**Tabelle 9**). Dieses Vorgehen trägt der Tatsache Rechnung, dass bei der überwiegenden Mehrheit der Patienten eine Änderung in all-

tagssensitiven Bereichen nachweisbar ist, wenn die Krankheit fortschreitet. Gestützt durch das Interview bildet sich der Arzt einen Gesamteindruck.

Indexfragen zur Ermittlung des klinischen Gesamteindrucks unter einer Therapie mit Antidementiva

Fragen an den Patienten:	Ja*	Nein
Mein Gedächtnis hat sich sehr stark verschlechtert.		
Meine Leistungsfähigkeit insgesamt hat sich stark verschlechtert.		
Mein gesamtes Befinden hat sich stark verschlechtert.		
Ich bin sehr viel weniger im Alltag beschäftigt (z. B. Hobbys, Haushalt)		
Fragen an den Betreuer des Patienten:	Ja	Nein
Die Leistungsfähigkeit hat sich sehr stark verschlechtert.		
Das Verhalten ist sehr viel störender geworden (z. B. Aggressivität, Unruhe, Angst)		
Die Teilnahme am sozialen Umfeld hat sich deutlich verringert.		

* Wenn nur Antworten in dieser Spalte vorliegen, hat eine übermäßige Verschlechterung stattgefunden. Spricht für Therapieabbruch.

Tab. 9: aus Riepe et al. 2008

Dieses Vorgehen ist zwar insgesamt etwas aufwendiger als das häufig allein auf klinischer Intuition beruhende unstrukturierte Vorgehen, es basiert jedoch auf einer klar, wissenschaftlich begründbaren Rationale und wird daher der möglichen Tragweite der Entscheidung eher gerecht.

3.4.6 Kombinationsbehandlung

Aufgrund der aktuellen Evidenzlage wird eine Kombinationsbehandlung aus einem Acetylcholinesterase-Hemmer und Memantin zur Behandlung von Kognition und der Fähigkeit zur Verrichtung von Alltagsaktivitäten in der revidierten Fassung der S3-Leitlinie nicht empfohlen (DGN/DGPPN 2025).

3.4.7 Exkurs: Neue krankheitsmodifizierende Therapien der Alzheimer-Krankheit¹

Nach entsprechenden Zulassungen in den USA, Japan, China, Südkorea und dem Vereinigten Königreich sprach sich auch die Europäische Arzneimittelbehörde EMA im November 2024 erstmals für die Zulassung eines gegen das Protein Amyloid-Beta gerichteten Arzneimittels aus. Damit wird erstmals auch in Deutschland ein krankheitsmodifizierender Therapieansatz der Alzheimer-Krankheit zur Verfügung stehen. Da in diesem Indikationsbereich seit über 20 Jahren keine wesentlichen Innovationen

mehr zu verzeichnen waren, könnte dies tatsächlich den Beginn einer neuen Ära in der pharmakologischen Demenzbehandlung markieren.

Ergebnisse aus der Grundlagenforschung sowie der klinisch-pharmazeutischen Forschung ließen die Entwicklung innovativer krankheitsmodifizierender Medikamente (sogenannte disease modifying therapies/DMT) zur Behandlung der Alzheimer-Krankheit bereits seit einigen Jahren möglich erscheinen. Der Wirkmechanismus der meisten aktuell in Entwicklung befindlichen DMTs basiert auf der in der Grundlagenforschung führenden Amyloid-Kaskaden-Hypothese der Alzheimer-Demenz. Demnach können der fortschreitende Nervenzellverlust und damit die Demenz ursächlich auf die Bildung und Ablagerung einer neurotoxischen Form des Amyloid-Beta-Proteins im Gehirn erklärt werden. Daten aus präklinischen und klinischen Studien zeigten, dass spezifisch gegen Amyloid-Beta gerichtete monoklonale Antikörper die Ablagerung dieses „toxischen“ Proteins im Gehirn hemmen bzw. verhindern können und sogar in der Lage sind, bereits vorhandenes Amyloid-Beta aus dem Gehirn wieder zu entfernen.

Die monoklonalen Antikörper Lecanemab und Donanemab

Dass dieser pharmakologische Mechanismus auch klinisch zu bedeutsamen Effekten führt, konnte in der 2022 publizierten Lecanemab-Zulassungsstudie *Clarity AD* empirisch belegt werden. Demnach führte die 18-monatige intravenöse Verabreichung des monoklonalen Antikörpers Lecanemab bei Patientinnen und Patienten mit durch eine Alzheimer-Krankheit verursachte leichte kognitive Beeinträchtigung (MCI) bzw. mit leichtgradiger Alzheimer-Demenz zu einer signifikanten Verlangsamung der Krankheitsprogression sowohl in Bezug auf die Schwere der Erkrankung als auch hinsichtlich der kognitiven Leistungsfähigkeit und der Alltagsfunktionsfähigkeit. Parallel mitlaufende Amyloid-PET-Untersuchungen zeigten, dass das Medikament tatsächlich in der Lage war, überschüssiges Amyloid-Beta aus den Gehirnen der Studienteilnehmer herauszuwaschen. Auf Basis dieser Daten ist Lecanemab in den USA seit Juli 2023 für die Behandlung der Alzheimer-Krankheit zugelassen.

Etwa zeitgleich wurde bekannt, dass der Wirkstoff Donanemab in der Phase III Studie *TRAILBLAZER-ALZ 2* ebenfalls die klinischen Endpunkte erreicht hatte. Auch bei Donanemab handelt es sich um einen monoklonalen Antikörper, der bezüglich des Wirkmechanismus, der Indikation, der klinischen Wirksamkeit und des Nebenwirkungsprofils mit Lecanemab durchaus vergleichbar ist. Auch für Donanemab wurde bei der EMA die europäische Zulassung beantragt, in den USA wurde das Medikament im Juli 2024 bereits zugelassen.

¹ Es handelt sich um eine aktualisierte und komprimierte Fassung des Artikels: Pantel (2024): Neue krankheitsmodifizierende Therapien für Alzheimer: Kurz vor der europäischen Zulassung? Hessisches Ärzteblatt 85: 426-429

Nebenwirkungen von Lecanemab und Donanemab

Mikroblutungen des Gehirns (*Microbleeds*) und passagere regionale Hirnödeme stellen die häufigsten und bedeutsamsten Nebenwirkungen unter einer Behandlung mit Lecanemab und Donanemab dar. Allerdings verlaufen *Microbleeds* und Ödembildung bei der Mehrzahl der betroffenen Patienten asymptomatisch (Lecanemab: 78 %, Donanemab 75%) und sind dann lediglich in der MRT in Form sogenannter *amyloid related imaging abnormalities* (ARIA) nachweisbar. In der *Clarity AD* Studie traten Ödembildungen (sogenannte ARIA-E) bei etwa einem Achtel (12,6%) der mit Lecanemab behandelten Patienten auf (Placebo: 1,7%). Unter Donanemab wurden sie in der *TRAILBLAZER-ALZ-2* Studie mit 24% sogar doppelt so häufig beobachtet (Placebo: 2,1%). Blutaustritte ins Hirngewebe (sogenannte ARIA-H, überwiegend in Form von *Microbleeds*) wurden unter Lecanemab bei 17,3% der Patienten (Placebo: 9%) und unter Donanemab bei 31,4% (Placebo: 13,6%) der Patienten beobachtet. Werden ARIAs symptomatisch, treten sie typischerweise in Form von mild bis mäßig ausgeprägten Kopfschmerzen, Schwindel, Übelkeit, Sehstörungen und Antriebsminderung in Erscheinung, es werden jedoch auch schwerwiegende Symptome wie Verwirrheitszustände, Gangstörungen und Krampfanfälle beobachtet. Unter Lecanemab traten über zwei Drittel der ARIAs in den ersten drei Monaten der Behandlung auf und wurden im weiteren Verlauf immer seltener beobachtet. Ein ähnliches Muster zeigte sich auch unter der Behandlung mit Donanemab. Sowohl die symptomatischen als auch die asymptomatischen ARIAs sind in der Regel innerhalb von 2-3 Monaten rückläufig, wobei dies ggf. ein Absetzen bzw. eine Dosisreduktion erforderlich macht. Letale Verläufe infolge größerer Hirnblutungen waren unter einer Behandlung mit Lecanemab unter Studienbedingungen bislang bei zwei von ca. 900 Patienten zu beklagen (Placebo: 1 von 897; Ergebnis der *Clarity open label extension study*). Beide Patienten standen unter einer laufenden antikoagulativen Behandlung. Auch unter einer Behandlung mit Donanemab verstarben 3 von 860 Studienprobanden infolge größerer intrazerebraler Blutungsereignisse (Placebo: 2 von 874). Bedeutsam sind darüber hinaus immunologisch bedingte Infusions-bezogene Reaktionen (*infusion-related reactions*) in Form von Temperaturerhöhungen und anderen grippeartigen Symptomen (Lecanemab: 24,7%; Donanemab: 8,7%). Diese Symptome waren überwiegend mild bis mäßig ausgeprägt, spontan rückläufig und trugen überwiegend während einer der ersten Infusionsgaben auf. Schwerere (anaphylaktische) Immunreaktionen waren unter Behandlung mit beiden Wirkstoffen vergleichsweise selten (Lecanemab: 1,2%; Donanemab: 0,4%).

Eine zerebrovaskuläre Vorerkrankung (und hier insbesondere das Vorliegen einer zerebralen Amyloid-Angiopathie (CAA), die Behandlung mit gerinnungshemmenden Substanzen und das Vorhandensein eines Apolipoprotein-Epsilon-4-Allels (APOE4) stellen die wichtigsten Risikofaktoren für das Auftreten von ARIAs während der Behandlung mit den monoklonalen Antikörpern dar. Hieraus ergibt sich die Notwendigkeit, diese Risikofaktoren vor Beginn einer Behandlung sorgfältig zu überprüfen, da sie ggf. sogar eine Kontraindikation darstellen.

Für welche Patienten kommt eine Therapie in Frage und was ist bei der Behandlung zu beachten?

Aus der für die Behandlung mit Lecanemab in den USA verbindlichen Verordnungsrichtlinie (*prescribing information*) und der diese spezifizierenden Anwendungsempfehlungen (*appropriate use recommendations*) ergeben sich Hinweise auf Indikationsstellung und Sicherheitsvorschriften, unter denen die Anwendung von Lecanemab und Donanemab (im Falle einer Zulassung) auch in Deutschland voraussichtlich stehen wird.

Die wichtigsten Einschlusskriterien für eine Behandlung sind demnach:

- Klinischer Nachweis einer leichten kognitiven Beeinträchtigung (MCI) bei Alzheimer-Krankheit oder einer (wahrscheinlichen) leichtgradigen Alzheimer-Demenz jeweils orientiert an den NIA-AA-Kriterien
- Mini-Mental-Score (MMSE) > 22
- Obligator Nachweis einer Amyloid-Beta-Pathologie im Amyloid-PET oder im Liquor
- Vorhandensein einer zuverlässigen Betreuungsperson
- Ausführliche Aufklärung des Patienten und der Betreuungsperson bzgl. des Behandlungsablaufs sowie bzgl. des möglichen Nutzens und der möglichen Nebenwirkungen der Behandlung

Die wichtigsten Ausschlusskriterien für eine Behandlung sind:

- Kognitive Beeinträchtigungen, die nicht durch eine Alzheimer-Krankheit bedingt sind
- Ausgeprägte zerebrovaskuläre Erkrankung (definiert durch klar operationalisierte MRT-Kriterien und/oder Schlaganfälle bzw. TIAs in den vergangenen 12 Monaten)
- Psychische Störungen, die die Einwilligungsfähigkeit oder das Kooperationsvermögen erheblich beeinträchtigen
- Immunologische Erkrankungen (z.B. rheumatoide Arthritis, Lupus Erythematoses) oder eine laufende Behandlung mit Immunsuppressiva, Immunglobulinen oder monoklonalen Antikörpern
- Laufende Behandlung mit gerinnungshemmenden Substanzen bzw. Antikoagulantien
- Nicht adäquat kontrollierte Gerinnungsstörungen
- Homozygotie für das Apolipoprotein-Epsilon-4-Allels (APOE4)

Die gleichzeitige Behandlung mit herkömmlichen Antidementiva (Acetylcholinesterase-Inhibitoren oder Memantine) stellt keine Kontraindikation dar.

Praktisch bedeutet dies u.a., dass vor Beginn einer Behandlung neben einer ausführlichen klinischen Demenzdiagnostik auch eine gründliche neuroradiologische Diagnostik mittels MRT stattfinden muss, bei der die Frage nach dem Vorliegen möglicher zerebrovaskulärer Ausschluss- bzw. Risikofaktoren (u.a. vorbestehende *Microbleeds* oder Hinweise auf eine CAA) im Mittelpunkt steht. Zusätzlich ist der Nachweis einer Amyloid-Pathologie, entweder mittels Amyloid-PET oder mithilfe einer Biomarker-Bestimmung

im Rahmen einer Lumbalpunktion, unverzichtbar. Auch eine APOE-Genotypisierung wird als wichtige Grundlage für die Risikoeinschätzung obligat sein.

Um potentielle Nebenwirkungen in Form von zerebralen Mikroblutungen und Hirnödemen adäquat kontrollieren zu können, sind insbesondere im ersten halben Jahr der Behandlung regelmäßige MRT-Kontrollen durch einen mit der Erkennung und Quantifizierung von ARIAs vertrauten (Neuro-)Radiologen erforderlich. So wird für die Behandlung mit Lecanemab in den USA aktuell die Durchführung von mindestens 5 MRT-Untersuchungen in den ersten 12 Monaten der Behandlung vorgegeben, von denen allein 4 in den ersten 6 Behandlungsmonaten anzusetzen sind.

Kosten der Behandlung und Frage der Kostenübernahme

Die Jahrestherapiekosten für Lecanemab belaufen sich in den USA auf über 25.500 \$. Rechnet man die begleitenden Kosten für das Sicherheits-Monitoring (MRTs etc.) hinzu, so ergeben sich geschätzte Gesamt-Kosten i.H. von über 30.000 \$ pro Jahr (entsprechend ca. 30.000 Euro/Jahr). Im Falle einer Zulassung in Deutschland wäre zunächst unklar, in welcher Höhe die gesetzlichen Krankenkassen und privaten Krankenversicherungen die vermutlich vergleichbar hohen Kosten übernehmen würden und falls ja, in welcher Höhe. Hier haben bekanntlich das IQWiG und der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) auch noch ein Wort mitzureden.

Logistische Herausforderungen: Ist das Gesundheitssystem auf die neuen Therapien ausreichend vorbereitet?

Schon die Eingangsdiagnostik (s.o.) und das erforderliche Sicherheits-Monitoring unter der laufenden Therapie sind im Vergleich zu einer herkömmlichen Behandlung mit Antidementiva mit einem hohen organisatorischen und logistischen Aufwand verbunden, der darüber hinaus eine reibungslose Kommunikation und Zusammenarbeit der beteiligten Fachgebiete (u.a. Neuropsychiatrie, Geriatrie, Neuroradiologie, ggf. Nuklearmedizin und Humangenetik) voraussetzt. Auch die Behandlung selbst, die alle 14 Tage (Lecanemab) bzw. alle vier Wochen (Donanemab) *per infusionem* erfolgt, ist an entsprechende logistische Voraussetzungen u.a. die adäquate Überwachung der Patienten gebunden. Allein deswegen wird die Indikationsstellung und Durchführung der Behandlung dem fachärztlichen Sektor bzw. spezialisierten Zentren vorbehalten sein. Allerdings dürfte dem primärärztlichen Bereich eine wichtige Rolle bei der Information, Beratung und ggf. auch bei einer Vorauswahl der für eine Behandlung geeigneten Patienten zukommen. Denn es ist zu erwarten, dass sich nach einer Zulassung zahlreiche von Demenz betroffene Patienten mit ihren diesbezüglichen Fragen zunächst an ihre Hausärztin bzw. ihren Hausarzt wenden werden. Hierbei ist auch zu berücksichtigen, dass die neue Behandlungsform aufgrund der strengen Einschlusskriterien für sehr viele Patienten mit einer Demenzdiagnose gar nicht in Frage kommt.

Fazit und Ausblick

Mit der europäischen Zulassung von Lecanemab und Donanemab stünde erstmals auch in Deutschland ein therapeutischer Ansatz der Alzheimer-Krankheit zur Verfügung, der an entscheidender

Stelle in die Pathogenese der Erkrankung eingreift und damit ein klinisch relevantes Abbremsen des neurodegenerativen Prozesses bewirken kann. Obgleich keine Heilung, ist dies zumindest aus Sicht derjenigen Betroffenen, die sich noch in einem sehr frühen Stadium der Erkrankung befinden, als echter therapeutischer Fortschritt zu werten.

3.5 Pharmakologische Behandlung nicht-kognitiver (verhaltensbezogener) Symptome

Nicht-kognitive psychopathologische Symptome und Syndrome (z.B. Depressivität, Apathie, Agitation, Angst, Schlafstörungen, Wahnbildungen, Halluzinationen) treten in allen Stadien der Demenz auf, sind jedoch mit der Schwere des Demenzsyndroms assoziiert (Tanaka et al., 2015; Köhler et al., 2016). Sie lassen sich aber durchaus bereits bei Patienten mit leichtgradiger Alzheimer-Demenz schon regelmäßig beobachten. Ihre Diagnostik ist anspruchsvoll und erfordert entsprechende Erfahrung. So sollten z.B. einfache Verkennungen oder Fehlinterpretationen der Realität in Alltagssituationen nicht vorschnell als Wahn interpretiert werden. Viele dieser Symptombildungen lassen sich situativ ableiten. Der Einsatz von Psychopharmaka sollte aufgrund häufig unklarer Evidenzlage zu ihrer Wirksamkeit bei Patienten mit Demenz sowie der damit einhergehenden Risiken nicht in erster Linie erfolgen. Entsprechende Empfehlungen der S3-Leitlinie hierzu (in Kombination mit nicht-pharmakologischen Maßnahmen) finden sich in **Abbildung 2** zusammengefasst. Es wird empfohlen, vor dem Einsatz von Psychopharmaka einen psychopathologischen Befund zu erheben. Die medizinischen, personen- und umweltbezogenen Bedingungsfaktoren müssen identifiziert und soweit wie möglich behandelt bzw. modifiziert und präventive Maßnahmen im Versorgungskontext so früh wie möglich implementiert werden (DGN/DGPPN 2025). Eine Indikation für eine psychopharmakologische Intervention besteht erst, wenn psychosoziale Interventionen (s. Abschnitt 3.2) nicht effektiv, nicht ausreichend oder nicht verfügbar sind. Bei Eigen- oder Fremdgefährdung, die nicht anders abwendbar ist, kann jedoch eine unmittelbare pharmakologische Intervention erforderlich sein. Global können Verhaltenssymptome bei leichter bis mittelschwerer Demenz auch durch die Gabe eines Acetylcholinesterase-Hemmers positiv beeinflusst werden. Die diesbezügliche Evidenz ist jedoch unklar.

Nach sorgfältiger Indikationsstellung kann bei der Demenz auch eine zeitlich begrenzte Behandlung der psychopathologischen Symptome mit ausgewählten Psychopharmaka therapeutisch sinnvoll sein. Hierbei ist aber insbesondere eine Dauerbehandlung von Verhaltensauffälligkeiten mit Neuroleptika bzw. Antipsychotika und anderen primär sedierenden Pharmaka tunlichst zu vermeiden, da diese nach heutigem Kenntnisstand mehr Schaden als

Nutzen kann (z.B. DAT-AD Trial, Ballard et al., 2009). Dagegen gibt es Hinweise für die Wirksamkeit einer medikamentösen antidepressiven Therapie bei Patienten mit Demenz und komorbider depressiver Störung (DGN/DGPPN 2025). Bei Ersteinstellung und Umstellung sollten insbesondere trizyklische Antidepressiva aufgrund des Nebenwirkungsprofils (z.B. anticholinerge Nebenwirkungen) vermieden werden (Pantel, 2016). Die Diagnostik und Behandlung komplexerer psychopathologischer Störungen (z.B. Wahnbildungen und Halluzinationen) sollte jedoch in der Hand des Spezialisten (Psychiater, Gerontopsychiater) verbleiben bzw. in enger Abstimmung mit diesem erfolgen.



4 Fazit

Eine frühe Diagnostik und frühe kontinuierliche Behandlung der Alzheimer-Demenz ist mit zahlreichen Vorteilen für den Patienten und sein familiäres und betreuendes Umfeld verbunden. Hierzu zählen eine Linderung der kognitiven und nicht-kognitiven Symptome, eine Verbesserung der Alltagsfunktionen sowie eine positive Beeinflussung des Gesamtverlaufs. In der Praxis sind viele der verfügbaren psychosozialen, medikamentösen und versorgungsbezogenen Maßnahmen bei vielen Patienten noch nicht ausgeschöpft. Die revidierte S3-Leitlinie „Demenzen“ zählt zahlreiche evidenzbasierte diagnostische Verfahren und Einzelinterventionen auf, die teilweise allein im Bereich der primären Versorgung durchgeführt werden können und nicht obligat die Überweisung zum Fachspezialisten erfordern. Eine vertrauensvolle und kooperative Zusammenarbeit zwischen Allgemeinarzt und Facharzt wird gleichwohl auch hier immer im Sinne des Patienten sein. Dies gilt neuerdings auch für die Indikationsstellung und ggf. Überleitung hierfür geeigneter Patienten an den Fachspezialisten zur Einleitung einer krankheitsmodifizierenden Anti-Amyloid-Therapie.

5 Literatur

AFFOO, Rebecca H., et al. Swallowing dysfunction and autonomic nervous system dysfunction in Alzheimer's disease: a scoping review of the evidence. *Journal of the American Geriatrics Society*, 2013, 61. Jg., Nr. 12, S. 2203-2213.

ALMQVIST, Elisabeth W., et al. A worldwide assessment of the frequency of suicide, suicide attempts, or psychiatric hospitalization after predictive testing for Huntington disease. *The American Journal of Human Genetics*, 1999, 64. Jg., Nr. 5, S. 1293-1304.

ANCELIN, Marie L., et al. Non-degenerative mild cognitive impairment in elderly people and use of anticholinergic drugs: longitudinal cohort study. *BMJ*, 2006, 332. Jg., Nr. 7539, S. 455-459.

BALLARD, Clive, et al. The dementia antipsychotic withdrawal trial (DART-AD): long-term follow-up of a randomised placebo-controlled trial. *The Lancet Neurology*, 2009, 8. Jg., Nr. 2, S. 151-157.

BAUSCH, Jürgen: Hindernisse für eine angemessene Arzneimitteltherapie bei Demenz und Parkinson. *Hessisches Ärzteblatt* 2004, 65. Jg., Nr. 11, S. 632-635.

DEUTSCHE ALZHEIMER GESELLSCHAFT, 2025: Die Häufigkeit von Demenzerkrankungen. (Zugriff am 10.03.2025). Verfügbar unter: https://www.deutsche-alzheimer.de/fileadmin/alz/pdf/factsheets/infoblatt1_haeufigkeit_demenzerkrankungen_dalzg.pdf

DGN e. V. & DGPPN e. V. (Hrsg.), 2025: S3-Leitlinie Demenzen, Version 4.1, verfügbar unter: <https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/038-013>

DÖBERT, Natascha, et al. Diagnostic value of FDG-PET and HMPAO-SPET in patients with mild dementia and mild cognitive impairment: metabolic index and perfusion index. *Dementia and geriatric cognitive disorders*, 2005, 20. Jg., Nr. 2-3, S. 63-70.

EUROPEAN MEDICINES AGENCY (EMA): Committee for Proprietary Medicinal Products. European Public Assessment Report 2000 (EPAR).

GETSIOS, Dennis et al. Cost effectiveness of donepezil in the treatment of mild to moderate Alzheimer's disease: a UK evaluation using discrete-event simulation. *Pharmacoeconomics*, 2010, 28. Jg., Nr. 5, S. 411-427.

GETSIOS, Dennis et al. An economic evaluation of early assessment for Alzheimer's disease in the United Kingdom. *Alzheimer's & Dementia*, 2012, 8. Jg., Nr. 1, S. 22-30.

GODEMANN Frank, Christoph SIEVERS und Natalie HACKEL: Die Qualität der Behandlung von Menschen mit demenziellen Stö-

rungen in Deutschland. In: REPSCHLÄGER Uwe, Claudia SCHULTE und Nicole OSTERKAMP (Hrsg.): *BARMER GEK - Gesundheitswesen aktuell* 2013. Köln: BARMER GEK, 2013, S. 288-312.

GOGOL, Manfred: Rehabilitation. In: BOLLHEIMER, Cornelius, Johannes PANTEL und Cornel SIEBER. *Praxishandbuch Altersmedizin: Geriatrie-Gerontopsychiatrie-Gerontologie*. Stuttgart: Kohlhammer Verlag, 2021, S. 895-903. ISBN 978-3-17-021756-0

HABERSTROH, Julia und Johannes PANTEL (Hrsg.). *Demenz psychosozial behandeln*. Heidelberg: Akademische Verlagsgesellschaft AKA, 2011a, ISBN 978-3-89838-638-8

HABERSTROH, Julia und Johannes PANTEL (Hrsg.). *Kommunikation bei Demenz - TANDEM-Trainingsmanual*. Berlin, Heidelberg: Springer Verlag, 2011b, ISBN 978-3-642-16921-2

HABERSTROH Julia, Katharina NEUMEYER und Johannes PANTEL. *Kommunikation bei Demenz. Ein Ratgeber für Angehörige und Pflegende*. Berlin, Heidelberg: Springer Verlag, 2011. ISBN 978-3-642-16842-0

HALLAUER, Johannes.; BERGER, Karin; RUCKDÄSCHEL, Stephan Nationale und internationale Untersuchungsergebnisse. In: Johannes HALLAUER und Alexander KURZ (Hrsg.) *Weißbuch Demenz*. Stuttgart: Thieme, 2002, S. 20-23. ISBN 9783131328212

HANKE, Frank, et al. Konsensuspapier—Bedarfsgerechte Medikation bei neurologischen und geriatrischen Dysphagie-Patienten. *MMW-Fortschritte der Medizin*, 2014, 156. Jg., Nr. 13, S. 64-71.

HARTZ, Susanne, et al. Evaluating the cost effectiveness of donepezil in the treatment of Alzheimer's disease in Germany using discrete event simulation. *BMC neurology*, 2012, 12. Jg., Nr. 1, S. 1.

HERRUP, Karl. The case for rejecting the amyloid cascade hypothesis. *Nature neuroscience*, 2015, S. 794-799.

HOWARD, Robert, et al. Donepezil and memantine for moderate-to-severe Alzheimer's disease. *New England Journal of Medicine*, 2012, 366. Jg., Nr. 10, S. 893-903.

HOWARD, Robert, et al. Nursing home placement in the Donepezil and Memantine in Moderate to Severe Alzheimer's Disease (DOMINO-AD) trial: secondary and post-hoc analyses. *The Lancet Neurology*, 2015, 14. Jg., Nr. 12, S. 1171-1181.

HUBER, M., et al. Antipsychotic drugs predominate in pharmacotherapy of nursing home residents with dementia. *Pharmacopsychiatry*, 2012, 45. Jg., Nr. 05, S. 182-188.

JESCHKE, Elke, et al. Prescribing patterns in dementia: a multicentre observational study in a German network of CAM physicians. *BMC neurology*, 2011, 11. Jg., Nr. 1, S. 1.

JESSEN, Frank, et al. Prediction of dementia in primary care patients. *PLoS One*, 2011, 6. Jg., Nr. 2, S. e16852.

KADUSZKIEWICZ, Hanna; WIESE, Birgitt; VAN DEN BUSSCHE, Hendrik. Self-reported competence, attitude and approach of physicians towards patients with dementia in ambulatory care: results of a postal survey. *BMC health services research*, 2008, 8. Jg., Nr. 1, S. 1.

KADUSZKIEWICZ, Hanna, et al. Prognosis of mild cognitive impairment in general practice: results of the German AgeCoDe study. *The Annals of Family Medicine*, 2014, 12. Jg., Nr. 2, S. 158-165.

KADUSZKIEWICZ, Hanna, et al. [Diagnosing and diagnosis coding of dementias in claims data from German statutory health insurance]. *Psychiatrische Praxis*, 2014, 41. Jg., Nr. 6, S. 319-323.

KARAKAYA Tarik, Fabian FUSSEK und Johannes PANTEL. Demenz und leichte kognitive Beeinträchtigung in: BOLLHEIMER, Cornelius, Johannes PANTEL und Cornel SIEBER. *Praxishandbuch Altersmedizin: Geriatrie-Gerontopsychiatrie-Gerontologie*. Stuttgart: Kohlhammer Verlag, 2021, S. 335-369. ISBN 978-3-17-021756-0

Kassenärztliche Bundesvereinigung/KBV (2016): http://www.kbv.de/media/sp/FAQ_Anlage_III_AM_RL.pdf (Zugriff am 10.10.2016)

KLÖPPEL, Stefan et al. Frühdiagnostik neurodegenerativer Erkrankungen. Nur mit umfassender Beratung. *Deutsches Ärzteblatt* 2016; 113 (29): A 1376–80

KNAPP, Martin, et al. Cost effectiveness of donepezil and memantine in moderate to severe Alzheimer's disease (the DOMINO AD trial). *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 2016. doi: 10.1002/gps.4583.

KÖHLER, C. A., et al. Neuropsychiatric Disturbances in Mild Cognitive Impairment (MCI): a Systematic Review of Population-Based Studies. *Current Alzheimer research*, 2016;13(10):1066-82

KÖNIG, Hans-Helmut, et al. The costs of dementia from the societal perspective: is care provided in the community really cheaper than nursing home care?. *Journal of the American Medical Directors Association*, 2014, 15. Jg., Nr. 2, S. 117-126.

LAUTENSCHLAGER, Nicola T., et al. Subjective memory complaints with and without objective memory impairment: relationship with risk factors for dementia. *The American journal of geriatric psychiatry*, 2005, 13. Jg., Nr. 8, S. 731-734.

LIVINGSTON G et al. Dementia prevention, intervention, and care: 2024 report of the Lancet standing Commission. *Lancet*. 2024 Aug 10;404(10452):572-628. doi: 10.1016/S0140-6736(24)01296-0. Epub 2024 Jul 31. PMID: 39096926.

LUCK, T., et al. Incident subjective memory complaints and the risk of subsequent dementia. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 2015, 131. Jg., Nr. 4, S. 290-296.

MOLINUEVO, J. L.; BERTHIER, M. L.; RAMI, L. Donepezil provides greater benefits in mild compared to moderate Alzheimer's di-

sease: implications for early diagnosis and treatment. *Archives of gerontology and geriatrics*, 2011, 52. Jg., Nr. 1, S. 18-22.

MÜHLBERG Wolfgang und Cornel Sieber. Iatrogene Schäden durch Polypharmazie im Alter. In: BOLLHEIMER, Cornelius, Johannes PANTEL und Cornel SIEBERI. *Praxishandbuch Altersmedizin: Geriatrie-Gerontopsychiatrie-Gerontologie*. Stuttgart: Kohlhammer Verlag, 2014, S 245-261. ISBN 978-3-17-021756-0

MORMONT, Eric; JAMART, Jacques; JACQUES, Denis. Symptoms of depression and anxiety after the disclosure of the diagnosis of Alzheimer disease. *Journal of geriatric psychiatry and neurology*, 2014, Dec;27(4):231-6. doi: 10.1177/0891988714532021.

PANTEL, Johannes und Johannes SCHRÖDER. Zur Therapie der Demenzen. In: HARTWICH, Peter und Arnd BAROCKA (Hrsg.): *Organisch bedingte Störungen: Diagnostik und Therapie*. Sternenfels: Verlag Wissenschaft und Praxis, 2006, S. 165-174. ISBN 9783896732910

PANTEL, Johannes et al. Optimierung der Psychopharmakotherapie im Altenpflegeheim („OPTIMAL“). Eine kontrollierte Interventionsstudie. In PANTEL, Johannes (Hrsg.): *Psychosoziale Interventionen zur Prävention und Therapie der Demenz*. Berlin: Bd. 3. Logos Verlag, 2009. ISBN 978-3-8325-2151-6

PANTEL, Johannes und Julia Haberstroh: Medizinische Grundlagen und Behandlungsmöglichkeiten der Demenz. In: HOFFMANN, Gerd et al. Demenz – eine wachsende Herausforderung für die ärztliche Praxis. 6. Ärztetag am Dom des Arbeitskreises „Ethik in der Medizin im Rhein-Main-Gebiet“. Frankfurt am Main, 02.02.2013. (Zugriff am 08.11.2016). Verfügbar unter: <http://www.egms.de/static/de/meetings/eth2013/13eth01.shtml>

PANTEL, Johannes (2024): Neue krankheitsmodifizierende Therapien für Alzheimer: Kurz vor der europäischen Zulassung? Hessisches Ärzteblatt 85: 426-429

Entsprechende dazu zitierte Literaturstellen sind:

Pantel J. Alzheimer-Demenz von Auguste Deter bis heute : Fortschritte, Enttäuschungen und offene Fragen. *Z Gerontol Geriatr*. 2017 Oct;50(7):576-587. German. doi: 10.1007/s00391-017-1307-2. Epub 2017 Sep 18. PMID: 28924872.

van Dyck CH, Swanson CJ, Aisen P, Bateman RJ, Chen C, Gee M, Kanekiyo M, Li D, Reyderman L, Cohen S, Froelich L, Katayama S, Sabbagh M, Vellas B, Watson D, Dhadda S, Irizarry M, Kramer LD, Iwatsubo T. Lecanemab in Early Alzheimer's Disease. *N Engl J Med*. 2023 Jan 5;388(1):9-21. doi: 10.1056/NEJMoa2212948. Epub 2022 Nov 29. PMID: 36449413.

Sims JR, Zimmer JA, Evans CD, Lu M, Ardayfio P, Sparks J, Wessels AM, Shcherbinin S, Wang H, Monkul Nery ES, Collins EC, Solomon P, Salloway S, Apostolova LG, Hansson O, Ritchie C, Brooks DA, Mintun M, Skovronsky DM; TRAILBLAZER-ALZ

2 Investigators. Donanemab in Early Symptomatic Alzheimer Disease: The TRAILBLAZER-ALZ 2 Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2023 Aug 8;330(6):512-527.

Honig LS, Sabbagh MN, van Dyck CH, Sperling RA, Hersch S, Matta A, Giorgi L, Gee M, Kanekiyo M, Li D, Purcell D, Dhadda S, Irizarry M, Kramer L. Updated safety results from phase 3 lecanemab study in early Alzheimer's disease. *Alzheimers Res Ther*. 2024 May 10;16(1):105. doi: 10.1186/s13195-024-01441-8. PMID: 38730496; PMCID: PMC11084061.

Cummings J, Apostolova L, Rabinovici GD, Atri A, Aisen P, Greenberg S, Hendrix S, Selkoe D, Weiner M, Petersen RC, Salloway S. Lecanemab: Appropriate Use Recommendations. *J Prev Alzheimers Dis*. 2023;10(3):362-377. doi: 10.14283/jpad.2023.30

Ebell MH, Barry HC, Baduni K, Grasso G. Clinically Important Benefits and Harms of Monoclonal Antibodies Targeting Amyloid for the Treatment of Alzheimer Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Ann Fam Med*. 2024 Jan-Feb;22(1):50-62. doi: 10.1370/afm.3050. PMID: 38253509.

RIEPE, Matthias W., et al. Therapiekontrolle mit Struktur. *Dtsch Arztebl*, 2008, 105. Jg., Nr. 41, S. 2155-6.

SCHRÖDER Johannes, HABERSTROH Julia und Johannes PANTEL. Früherkennung und Diagnostik demenzieller Erkrankungen. In Andreas KRUSE (Hrsg.): *Lebensqualität bei Demenz*. Heidelberg: Akademische Verlagsanstalt AKA, 2010, ISBN 9783898386272

SCHRÖDER, Johannes und Johannes PANTEL., *Die leichte kognitive Beeinträchtigung: Klinik, Diagnostik, Therapie und Prävention im Vorfeld der Alzheimer-Demenz; mit 25 Tabellen*. Stuttgart: Schattauer Verlag, 2011, ISBN 978-3-7945-2656-7

SCHWABE, Ulrich: Antidementiva. In: SCHWABE, Ulrich und Dieter PFAFFRATH (Hrsg.): *Arzneiverordnungsreport 2016*. Berlin, Heidelberg: Springer, 2016, S.293-300, ISBN 978-3-662-50350-8.

SEVILLA, C., et al. Current treatments of Alzheimer disease: are main caregivers satisfied with the drug treatments received by their patients? *Dementia and geriatric cognitive disorders*, 2009, 28. Jg., Nr. 3, S. 196-205.

STOPPE, G.; PIRK, O., HAUPT, M. Therapie der Alzheimer-Demenz mit der besten verfügbaren Evidenz-eine Utopie?. *Das Gesundheitswesen*, 2005, 1. Jg., Nr. 01, S. 20-26.

SU, Jiangli, et al. Long-term effectiveness of rivastigmine patch or capsule for mild-to-severe Alzheimer's disease: a meta-analysis. *Expert review of neurotherapeutics*, 2015, 15. Jg., Nr. 9, S. 1093-1103.

TANAKA, Hibiki, et al. Relationship between dementia severity and behavioural and psychological symptoms in early onset Alzheimer's disease. *Psychogeriatrics*, 2015, 15. Jg., Nr. 4, S. 242-247.

TESKY Valentina, Schall A, Pantel J. Nichtmedikamentöse Interventionen für Menschen mit Demenz. *Innere Medizin (Heidelb)*. 2023 Feb;64(2):139-146. German. doi: 10.1007/s00108-022-01446-1

VAN DEN BUSSCHE, H., et al. Verschreibungsmuster und Wirksamkeitsvermutung von Antidementiva. *Nervenheilkunde*, 2005, 24. Jg., Nr. 6, S. 485-492.

VOIGT-RADLOFF, Sebastian: Ergotherapie bei Demenz. In Julia HABERSTROH, und Johannes PANTEL (Hrsg.) *Demenz psychosozial behandeln*. Heidelberg: Akademische Verlagsanstalt AKA, 2011, S. 135-149. ISBN 978-3898386388

WALLIN, Åsa K., et al. Donepezil in Alzheimer's disease: what to expect after 3 years of treatment in a routine clinical setting. *Dementia and geriatric cognitive disorders*, 2006, 23. Jg., Nr. 3, S. 150-160.

WALLIN, Åsa; WATTMO, Carina; MINTHON, Lennart. Galantamine treatment in Alzheimer's disease: response and long-term outcome in a routine clinical setting. *Neuropsychiatric disease and treatment*, 2011, 7. Jg., S. 565-576.

WINBLAD, B., et al. 3-year study of donepezil therapy in Alzheimer's disease: effects of early and continuous therapy. *Dementia and geriatric cognitive disorders*, 2006, 21. Jg., Nr. 5-6, S. 353-363.

ZIEGLER, Uta; DOBLHAMMER, Gabriele. Prävalenz und Inzidenz von Demenz in Deutschland—Eine Studie auf Basis von Daten der gesetzlichen Krankenversicherungen von 2002. *Das Gesundheitswesen*, 2009, 71. Jg., Nr. 05, S. 281-290.

EKG	Elektrokardiogramm
FCSRT	Free and Cued Selective Reminding Test
FDG-PET	Fluorodeoxyglukose-Positronenemissionstomographie
Gamma-GT	Gamma-Glutamyl-Transferase
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GDS	Geriatric Depression Scale
GOT	Glutamat-Oxalacetat-Transaminase
IADL	Instrumental Activities of Daily Living (Instrumentelle Aktivitäten nach Lawton/Browdy)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
LKB/MCI	leichte kognitive Beeinträchtigung; Mild Cognitive Impairment
MOCA	Montreal Cognitive Assessment
MMSE	Mini-Mental State Examination
MMST	Mini-Mental Status Test
NIA-AA	National Institute on Aging – Alzheimer's Association
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NPI	Neuropsychiatrisches Inventar
opB	ohne pathologischen Befund
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
SMI	Subjective Memory Complaint
TIA	Transitorische ischämische Attacke
TSH	Thyreoida-stimulierendes Hormon
VD	vaskuläre Demenz

Verwendete Abkürzungen:

Abkürzung Erläuterung

AD	Alzheimer Demenz
ADAS-cog	Alzheimer's Disease Assessment Scale-Cognitive Subscale
ADL	Activities of Daily Living
ARIA	Amyloid-related Imaging Abnormality
CAA	zerebrale Amyloid-Angiopathie
cCT	cranial Computed Tomography
CERAD-NP	Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease - Neuropsychologische Testbatterie
CDR	Clinical Dementia Rating
cMRT	cardiovasculäre Magnetresonanztomographie
CRP	C-reaktives Protein
DemTect	Dementia Detection
DGN	Deutschen Gesellschaft für Neurologie e. V.
DGPPN	Deutschen Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde e. V.
DMT	Disease Modifying Therapies
EBM	Evidenzbasierte Medizin
eGFR	geschätzte glomeruläre Filtrationsrate

Bilder via shutterstock

S. 4: cunaplus
S. 8: ayarx oren
S. 21: XiXinXing
S. 29: Ocskay Mark

Bilder via Getty Images

S. 15: LightFieldStudios / iStock / Getty Images Plus
S. 18: FredFroese / E+

Die preisgünstigste
Blutungsprophylaxe



Phytomenadion
(Vitamin K₁)

Ka-Vit®

Der „Ka-O-Schlag“ für Blutungen

- Einfache Dosierung: 2 mg Vitamin K₁ \triangleq 2 Tropfen Ka-Vit®
- Idealer Sprechstundenbedarf: 3 Monate haltbar nach Anbruch
- Hoch signifikanter Preisvorteil gegenüber Konakion® MM



Den Pflichttext zu dem beworbenen Präparat erhalten Sie durch Scannen des QR-Codes.

InfectoPharm Arzneimittel und Consilium GmbH
Von-Humboldt-Str. 1, 64646 Heppenheim · Tel. 06252 95-7000
www.infectopharm.com · kontakt@infectopharm.com

 **INFECTOPHARM**
Wissen wirkt.

A8002483-01 / 210x297

consilium-Beratung

Unser wissenschaftliches *consilium*-Team nimmt Ihre medizinischen Anfragen persönlich entgegen. Es bearbeitet Ihre Anfrage und recherchiert in einer umfassenden Datenbank mit über 30.000 Publikationen und über 10.000 Expertenstellungnahmen.

Einen Informationsfilm zu unserer *consilium*-Beratung sehen Sie hier:



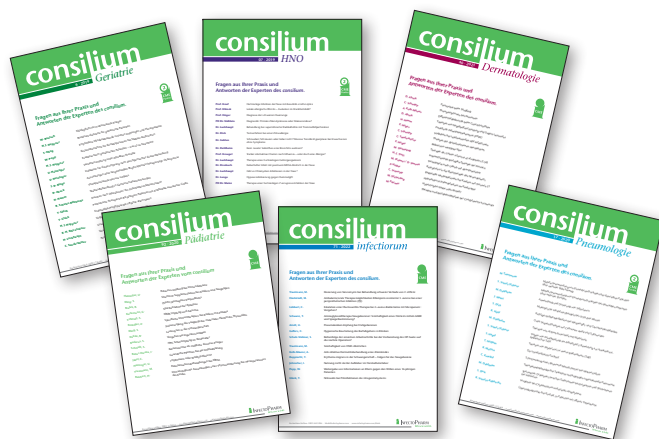
www.infectopharm.de/consilium/beratung

Auch Sie können Ihre Frage an das *consilium* stellen!

- Telefonisch: 06252 95-7000
- Über die Homepage
www.infectopharm.de/consilium
- Per E-Mail an
consilium@infectopharm.com

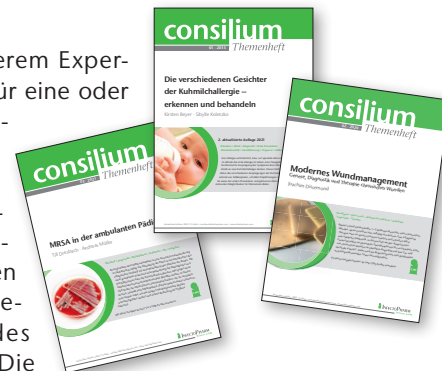
Fragen & Antworten-Hefte

In unserem Beratungsservice werden durch unser wissenschaftliches Team individuelle Antworten auf Anfragen von Ärztinnen und Ärzten vermittelt. Über 300 unabhängige medizinische Expertinnen und Experten nehmen zu den Fragen Stellung. Ausgewählte Stellungnahmen publizieren wir regelmäßig in den Fragen und Antworten-Heften.



Themenhefte

Im Dialog mit unserem Expertenboard werden für eine oder mehrere Facharztgruppen themenspezifische Hefte zu wichtigen Indikationsgebieten entwickelt. Sie beleuchten ausführlich alle relevanten Aspekte des Themengebietes. Die kompletten Ausgaben unserer Themenheft-Reihe finden Sie online auf der *consilium*-Homepage.



CME-Punkte online erwerben

Alle Hefte enthalten ein von der Landesärztekammer Hessen zertifiziertes CME-Modul, mit dem Fortbildungspunkte erworben werden können. Auf der Lernplattform www.wissenwirkt.com finden Sie neben dem Heft selbst zehn Multiple-Choice-Fragen zum Heftinhalt. Von den fünf Antwortmöglichkeiten trifft jeweils eine zu. Beantworten Sie mindestens sieben Fragen richtig, können Sie mehrere CME-Punkte erwerben.

Loggen Sie sich dazu mit Ihrem persönlichen InfectoPharm-Login ein unter:

www.wissenwirkt.com

Mit einem DocCheck-Login ist es nicht möglich, die Fragen zu beantworten.

Nach dem Absenden Ihrer Antworten erhalten Sie unmittelbar das Ergebnis. Ihre Antworten werden vertraulich ausgewertet. Eine Speicherung der Daten erfolgt nur, soweit es für die zertifizierte Fortbildung notwendig ist. Eine Weitergabe der Daten an Dritte ist ausgeschlossen. Unsere Datenschutzerklärung können Sie einsehen unter:

www.infectopharm.de/datenschutz

Ihre CME-Punkte übermitteln wir anschließend automatisch an den elektronischen Informationsverteiler der Ärztekammern. Gleichzeitig erhalten Sie nach der Beantwortung in Ihrem Benutzerprofil ein Zertifikat als Beleg der erfolgreichen Teilnahme, das Sie sich herunterladen und ausdrucken können.

Zusätzlich haben Sie die Möglichkeit, sich die Lernplattform als App auf Ihr Smartphone zu laden. Suchen Sie in Ihrem App-Store unter „Wissen wirkt.“ oder scannen Sie mit Ihrem Smartphone die Pixel-Codes (QR-Codes), die auf der nächsten Seite abgebildet sind.

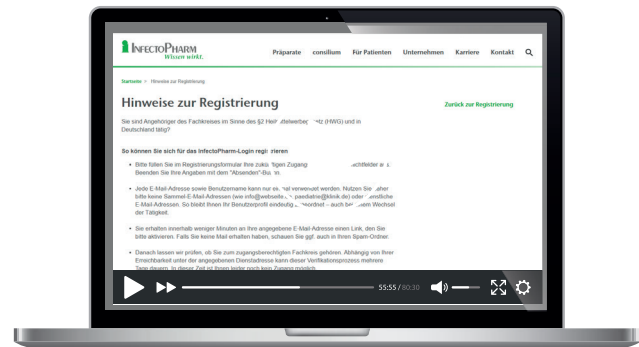
Persönliche Online-Registrierung

Mit Ihrem persönlichen InfectoPharm-Zugang sind Sie für folgende Aktivitäten berechtigt:

- Sie können sich online schnell und unkompliziert für unsere Digital- und Präsenzfortbildungen anmelden.
- Sie können sich personalisiert auf der Lernplattform anmelden und Fortbildungspunkte zu all unseren *consilium*-Heften erwerben.

Verfügen Sie über noch keinen personalisierten Online-Zugang, ist eine einmalige Registrierung unter www.infectopharm.de/register erforderlich. Unter diesem Link können Sie sich erstmalig registrieren:

www.infectopharm.de/register



Hier geht es zur App „Wissen wirkt.“ und den CME-Punkten für dieses Heft:

Beispiel für CME-Fragen



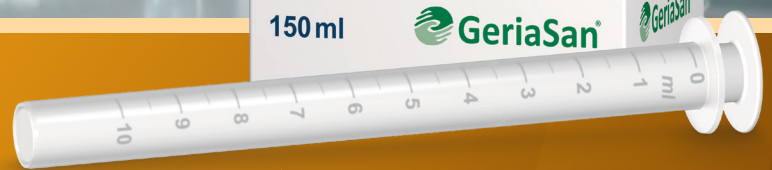
FRAGE 5: Welche Aussagen zur Basisdiagnostik bei Verdacht auf eine Alzheimer-Demenz trifft NICHT zu (NUR eine Aussage ist FALSCH)?

- Erweiterte Labordiagnostik (inclusive Gesamt-Tau-Protein und Phospho-Tau).
- Auf Grundlage einer genauen Eigen- und Fremdanamnese werden Art, Beginn und Dauer der Beschwerden bzw. Symptome erhoben.
- Medikamenten- und Krankheitsanamnese.
- Strukturbildgebung des Gehirns (eCT oder CMRT).
- Kognitives Assessment, Depressions-Screening und Erfassung der Alltagsfunktionen mittels Kurztests (z.B. MOCA, MMST, DemTect, IADL, GDS)

Die Teilnahme an dieser Fortbildungsmaßnahme ist für Sie kostenfrei aufgrund der Unterstützung durch die Firma InfectoPharm in Höhe von zweitausendzweihundertfünfzig Euro. Die Autoren haben sich dazu verpflichtet, ihre Beiträge produkt- und firmenneutral zu halten und erklären, dass keinerlei Interessenkonflikt einer Publikation im Wege steht.

Der benannte wissenschaftliche Leiter Herr Prof. Dr. Pantel und Gutachter, Herr Prof. Dr. med. Hans Jürgen Heppner, Direktor der Klinik für Geriatrie am Klinikum Bayreuth und Inhaber des Lehrstuhls für Geriatrie an der Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg (FAU), haben das *consilium* Themenheft 01/2025 „Alzheimer-Demenz Frühe Diagnostik – frühe Therapie“ geprüft und bestätigt, dass der Inhalt wissenschaftlich korrekt ist und dem aktuellen Stand des medizinischen Wissens entspricht.

Sondengängig



GabaLiquid

Die Lösung bei Neuropathie

- Gabapentin in flüssig-oraler Form
- Einfach und sicher bei Dysphagie ^{1,2}
- Erhöhte Compliance, individuell dosierbar, verordnungsfähig ³⁻⁵

¹ STEGEMANN, S., et al. Geriatriische Arzneimitteltherapie. Dtsch Apoth Ztg, 2011, 151 Jg., Nr.31, S. 44–62. ² GREENER, Mark. Endocrinology-Improving compliance in treating type-2 diabetes mellitus. Geriatric Medicine (London), 2008, 38. Jg., Nr. 11, S. 617. ³ HANKE, Frank, et al. Konsensuspapier—Bedarfsgerechte Medikation bei neurologischen und geriatrischen Dysphagie-Patienten. MMW-Fortschritte der Medizin, 2014, 156. Jg., Nr. 13, S. 64-71. ⁴ Arzneimittel-Richtlinie Anlage III: Übersicht über Verordnungseinschränkungen und -ausschlüsse; Stand: 11.11.2023. ⁵ Dysphagie-Patienten: Ausnahme in der AM-RL erlaubt Verordnung von Saftzubereitungen Rp Dialog, Oktober 2015, Nr. 7, S. 20.



Den Pflichttext zu dem beworbenen Präparat erhalten Sie durch Scannen des QR-Codes.

GeriaSan® von InfectoPharm Arzneimittel und Consilium GmbH
Von-Humboldt-Str. 1, 64646 Heppenheim · Tel. 06252 95-7000
www.geriasan.de · kontakt@geriasan.de

 **GeriaSan®**
Lösungen bei Dysphagie

A8000289-06 / 21.0x297