

Therapie von Psychose, Antriebsstörung und anderen nichtkognitiven Störungen bei Demenz

Robert Perneczky, München

Demenzen gehören zu den häufigsten chronischen Erkrankungen und führen zu einer großen Belastung der Betroffenen und ihrer Bezugspersonen. Besonders Verhaltenssymptome wie Psychose, Antriebsstörung oder aggressives Verhalten schränken die Lebensqualität ein. Bei bestimmten Demenzformen wie der frontotemporalen Demenz treten nichtkognitive Symptome bevorzugt bereits früh im Krankheitsverlauf auf. Antipsychotika, Antidepressiva und andere Psychopharmaka können therapeutisch eingesetzt werden, mangelnde Evidenz aus kontrollierten Studien und Nebenwirkungen schränken den Einsatz teilweise ein. Nichtpharmakologische Interventionen sollten daher immer auch zum Einsatz kommen.

Schlüsselwörter: Alzheimer-Krankheit, frontotemporale Demenz, Halluzination, Wahn, Antipsychotika, Antidepressiva, Behandlung, Diagnose

Psychopharmakotherapie 2022;29:219–25.

Weltweite Zunahme der Demenzerkrankungen

Einer der größten Fortschritte der modernen Gesellschaft ist die ständig zunehmende Lebenserwartung. Der dadurch entstehende demographische Wandel stellt die weltweiten Sozial- und Gesundheitssysteme jedoch vor große Herausforderungen. Durch die Verschiebung der Altersstruktur zu mehr älteren Menschen werden auch bevorzugt im fortgeschrittenen Alter auftretende chronische Erkrankungen häufiger, die Leid verursachen für die Betroffenen und ihr Umfeld. Außerdem entstehen hohe Kosten für die Allgemeinheit. Unter den altersassoziierten Erkrankungen spielen Demenzen eine besondere Rolle, da sie viele Menschen betreffen und wesentlich zur Abnahme der Teilhabe und Lebensqualität im Alter beitragen. Demenzen können unterschiedliche Ursachen haben, bei etwa zwei Drittel der Fälle findet sich als Ursache die Alzheimer-Krankheit, sie ist somit die häufigste Ätiologie [37]. Im Jahr 2015 litten weltweit nach vorsichtigen Schätzungen etwa 47 Millionen Menschen an einer Demenz. Sollte sich an den präventiven und therapeutischen Möglichkeiten in den kommenden Jahren keine wesentliche Änderung ergeben, wird diese Zahl bis 2050 bis auf 131 Millionen steigen [1]. Allein



Therapy of psychosis, lack of drive, and other non-cognitive disturbances in dementia

Dementias are among the most prevalent chronic disorders and are a great burden on the affected individuals and their carers. Behavioral changes such as psychosis, lack of drive and aggressive tendencies in particular have a detrimental impact on quality of life. Certain forms of dementia such as frontotemporal dementia are characterized by behavioral symptoms early in the disease course. Antipsychotics, antidepressants and other psychopharmaceuticals can be used to treat non-cognitive symptoms in dementia, but the lack of evidence from controlled trials and side effects limit their usefulness. Therefore, non-pharmacological interventions should always be considered too.

Key words: Alzheimer's disease, frontotemporal dementia, hallucinations, delusions, antipsychotics, antidepressants, therapy, diagnosis

in den USA verursachten Demenzen im Jahr 2018 Kosten in Höhe von über einer Milliarde US-Dollar [45].

Nichtkognitiven Symptomen und Änderungen des Verhaltens kommt in der Versorgung von Menschen mit Demenz eine wichtige Rolle zu. Die Belastung der pflegenden Angehörigen hängt eng mit dem Schweregrad der Verhaltenssymptome zusammen [2, 5] und herausforderndes Verhalten ist ein wichtiger Prädiktor für die Institutionalisierung von Patienten [40]. Bei etwa 90 % der Betroffenen treten irgendwann im Lauf der Demenz nichtkognitive Symptome auf, was die Notwendigkeit einer adäquaten Behandlung unterstreicht [43].

Herausforderndes Verhalten und Lebensqualität bei Demenz

Beim Thema Demenz denkt man zuerst an progrediente Vergesslichkeit und eingeschränkte Alltagsbewältigung. Viel störender für die Betroffenen und ihr Umfeld allerdings sind Änderungen der Persönlichkeit und des Verhaltens. Unruhe, Antriebslosigkeit, depressive Verstimmung und wahnhafte Vorstellungen beeinträchtigen stark die Lebensqualität der

Univ.-Prof. Dr. med. Robert Perneczky, MBA, Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Klinikum der LMU München, Nußbaumstr. 7, 80336 München, E-Mail: robert.perneczky@med.uni-muenchen.de

Patienten und tragen wesentlich zur Belastung der unterstützenden Angehörigen bei. Vor allem unruhiges, agitiertes Verhalten führt zu schwierigen Alltagssituationen. Das kann sich in nächtlichem Umherwandern in der Wohnung äußern, was auch den Schlaf der Mitbewohner stören und zu Stürzen in der Dunkelheit führen kann. Tagsüber kann es schwierig sein, mit einem unruhigen Menschen mit Demenz zu kommunizieren. Kommen wahnhafte Symptome und optische Halluzinationen hinzu, steigt die Wahrscheinlichkeit für belastende Situationen weiter an. Um mit diesem herausfordernden Verhalten umzugehen, können Angehörige teils versuchen, Situationen zu identifizieren und somit zu vermeiden, in denen Unruhe auftritt oder die Betroffenen aggressiv reagieren. Je nach Situation kann es hilfreich sein, konfliktreiche Gesprächsthemen zu vermeiden und Gesprächsinhalte auf angenehmere Themen umzulenken, bevor wegen derselben unangenehmen Inhalte Streit entsteht. Es hat wenig Sinn, Menschen mit fortgeschrittener Demenz von ihren festen Überzeugungen abbringen zu wollen, da die Einsichts- und Urteilsfähigkeit bei Demenz eingeschränkt ist. Für Angehörige kann es hilfreich sein, sich immer wieder zu sagen, dass herausfordernde Verhaltensweisen Symptom der Erkrankung und Reaktion des Betroffenen auf normale Alltagssituationen sind, die mit eingeschränkten geistigen Fähigkeiten bewältigt werden müssen. Man kann sich als pflegende Person vorstellen, wie man sich selbst fühlen würde, wenn die Umwelt normale Alltagsfunktion erwartet, obwohl die eigenen Fähigkeiten es nicht mehr zulassen. Aggressivität lässt sich unter Umständen vermindern, wenn man beruhigende Musik abspielt, etwas vorliest oder den Betroffenen zum Tanzen oder Spazierengehen ermuntern kann. Die Aktivitäten müssen dabei nicht außergewöhnlich oder aufwendig sein. Manchmal reicht ein Sitzplatz am Fenster, damit der oder die Betroffene dem Geschehen auf der Straße zusehen kann. Ergo- oder Physiotherapie können dazu beitragen, noch erhaltene geistige und körperliche Fähigkeiten zu stärken und von schwierigen Verhaltensweisen abzulenken. Aktivitäten in der Gruppe eignen sich besonders gut, um die Gefühlswelt zu verbessern und für positive Erlebnisse zu sorgen.

Angehörige sollten unbedingt mit dem Hausarzt über die Probleme im Alltag sprechen, damit eine Überweisung zum Psychiater erfolgen und eine angemessene Behandlung begonnen werden kann. Bei schwerwiegenden Verhaltensänderungen wie Aggressivität oder wahnhaften Ängsten wird wahrscheinlich auch eine medikamentöse Therapie begonnen werden. Neuroleptika (auch Antipsychotika genannt) können vorübergehend gegeben werden. Ob die Therapie Erfolg hat und weitergeführt wird, sollte allerdings alle paar Wochen überprüft werden, da bei längerer Behandlung Nebenwirkungen auftreten können wie Gewichtszunahme, Bewegungsstörungen oder Beeinträchtigungen des Herz-Kreislauf-Systems.

Therapie nichtkognitiver Symptome bei Alzheimer-Demenz

Progrediente neurobiologische Veränderungen der Alzheimer-Demenz (AD) führen zu einem komplexen klinischen Phänotyp, der neben kognitivem Abbau und zunehmenden Alltagsbeeinträchtigungen auch andere neuropsychiatrische Symptome aufweist, die wesentlich zur Belastung der pflegenden Angehörigen beitragen. Das Spektrum neuropsychiatrischer Symptome lässt sich in mindestens zwei Syndrome unterteilen [15, 24]. Das *psychotische Syndrom* umfasst Symptome wie Halluzination und Wahn, das *affektive Syndrom* dagegen Depression, Apathie und Agitiertheit [9]. Beinahe jeder Patient mit Demenz leidet im Verlauf seiner Krankheit mindestens an einem dieser Symptome. Depressive Symptome kommen mit einer Prävalenz von 20 bis 30 % am häufigsten vor und sind in ihrem Verlauf am beständigsten. Bei etwa 30 bis 40 % der Fälle dauert die Episode über sechs Monate lang. In randomisierten, Placebo-kontrollierten Studien konnte zum Teil gezeigt werden, dass eine antidepressive Therapie auch bei Patienten mit Demenz signifikante Erfolge zeigen kann. Psychotische Symptome treten im Rahmen der AD vor allem als Wahnvorstellungen (z. B. ein Fremder hält sich im Haus auf, „phantom boarder“, bei etwa 30–40 % der Patienten), optische Halluzinationen (z. B. es stehen Personen in der Küche, bei etwa 5–20 % der Fälle) oder Verkennen auf (z. B. der Ehepartner ist ein Hochstapler, Capgras-Syndrom).

Der Nutzen von Antipsychotika bei nichtkognitiven Symptomen der AD wurde in mehreren klinischen Studien nachgewiesen. Dabei sollten dem Alter der Patienten entsprechend eher atypische Antipsychotika eingesetzt werden, da sie ein günstigeres Nebenwirkungsprofil besitzen (Tab. 1). Es muss jedoch betont werden, dass viele therapeutisch wichtige Fragen noch ungeklärt sind und weiterer Studien bedürfen. Außerdem ist zu beachten, dass neuropsychiatrische Symptome oft ein Ausdruck eines Anpassungsversuchs des Patienten sind und daher zuerst angemessene verhaltenstherapeutische Maßnahmen ergriffen werden müssen. Die antidementive Behandlung an sich führt bei manchen Patienten bereits zu einer Besserung nichtkognitiver Symptome. Das teils ungünstige Nebenwirkungsprofil der verfügbaren Antipsychotika führt außerdem dazu, dass sie Ihre Wirkung nicht voll entfalten können und mit großer Vorsicht und nur nach individueller Nutzen-Risiko-Abwägung eingesetzt werden sollten. Beispielsweise wurden in der prospektiven CATIE-AD (Clinical antipsychotic trials of intervention effectiveness–Alzheimer’s disease)-Studie 421 ambulante Patienten mit AD und Psychose, Aggression oder Agitation randomisiert mit Olanzapin, Quetiapin, Risperidon in gerontopsychiatrisch üblicher Dosierung oder Placebo behandelt und über 36 Monate beobachtet [38]. Dabei zeigte sich kein Wirksamkeitsunterschied zwischen den Antipsychotika und Placebo. Die Einnahme von Placebo wurde bevorzugt aufgrund mangelnder Wirksamkeit

Tab. 1. Antipsychotika zur Behandlung von Verhaltensauffälligkeiten bei Alzheimer-Demenz (modifiziert nach [41])

Wirkstoff	Dosierung [mg/Tag] ¹	Nebenwirkungen			
		Sedierung	Hypotension	Anticholinerge Wirkung	EPMS
Risperidon	0,25–2	+	++	+/-	+
Olanzapin	5–10	++	++	+	+/-
Quetiapin	50–200	++	++	+/-	-
Ziprasidon ²	40–120	+	+++	+/-	+/-
Aripiprazol ²	5–15	+	+	+/-	-
Clozapin	12,5–100	+++	+++	+++	-

Nebenwirkungen: - keine; +/- selten; + leichtgradig; ++ moderat; +++ ausgeprägt

¹ Es sind klinische gebräuchliche Dosierungen aufgeführt. Im Einzelfall können höhere oder niedrigere Dosierungen notwendig sein. ² Sämtliche Angaben beruhen auf limitierter klinischer Evidenz.

beendet, die Behandlung mit Antipsychotika hingegen zu meist wegen Nebenwirkungen.

Im Gegensatz zur antidementiven Therapie mit Cholinesterasehemmern und Memantin sollte die Behandlung von Verhaltensänderungen mit Antipsychotika nicht kontinuierlich, sondern je nach Bedarf erfolgen. Nichtkognitive Symptome ändern sich im Krankheitsverlauf und die Therapie sollte daher alle paar Wochen überprüft, angepasst oder beendet werden, je nach Symptomverlauf. Die medikamentöse Therapie nichtkognitiver Symptome sollte erst erwogen werden, nachdem verhaltenstherapeutische Interventionen ohne Erfolg blieben und die Symptome wesentlich zur Belastung des Patienten und seiner Angehörigen beitragen. Arzneimittel mit ungünstigem Nebenwirkungsprofil sollten vermieden werden. Eine anfängliche Sedierung beispielsweise kann therapeutisch gewünscht sein, jedoch im Verlauf zu Stürzen und Frakturen führen. Vor allem anticholinerge, hypotensive und extrapyramidale Effekte sollten vermieden werden. Die medikamentöse Behandlung sollte auf einem ausreichend hohen Dosisniveau erfolgen. Bei der Therapie nichtkognitiver Symptome ist jedoch darauf zu achten, dass Patienten mit Demenz oft bereits bei einer relativ niedrigen Dosis Nebenwirkungen zeigen. Außerdem sollte die Aufdosierung eher langsam erfolgen.

Depressionen sind bei Menschen mit Demenz nicht immer eindeutig zu diagnostizieren, es gibt aber klare Hinweise, dass Depressionen bei Demenzerkrankungen häufig sind und mit einer schlechteren Lebensqualität, einem höheren Grad der Behinderung und einer kürzeren Lebenserwartung assoziiert sind [18]. Antidepressiva werden häufig auch bei Demenz verordnet. Eine kürzlich publizierte Cochrane-Metaanalyse fand zehn Placebo-kontrollierte Studien mit insgesamt etwa 1500 Teilnehmern, die durchschnittlich über einen Zeitraum von zwölf Wochen behandelt worden waren [14]. In den älteren Studien kamen eher herkömmliche Antidepressiva wie Trizyklika zum Einsatz, während in neueren Prüfungen modernere Substanzen wie selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI) eingesetzt wurden. In dieser Literaturübersicht gab es

keine signifikanten Unterschiede zwischen Verum und Placebo, obwohl die Qualität der vorliegenden Evidenz meist hoch war. Trotz dieses negativen Ergebnisses ergab die Metaanalyse Evidenz niedrigerer Qualität, dass etwas mehr Patienten in der Verum-Gruppe remittierten als in der Placebo-Gruppe (40 vs. 21,7%). Behandlungsabbrüche und Nebenwirkungen waren in der Antidepressiva-Gruppe häufiger. Zusammengefasst gibt es also Hinweise auf die Wirksamkeit von Antidepressiva bei Demenz, die Evidenz ist allerdings weiterhin unsicher.

Frühe Verhaltensveränderungen bei frontotemporaler Demenz

Die AD ist auch bei den präsenilen Fällen (d.h. Demenzen mit Beginn vor dem 65. Lebensjahr) die häufigste Form. Bei etwa 20% der Betroffenen liegt jedoch eine frontotemporale Demenz (FTD) vor, als zweithäufigste Ursache in dieser Altersgruppe. Nach aktuellem Verständnis wird die FTD in eine (häufigere) Verhaltensvariante und mehrere (seltener) Sprachvarianten unterteilt, darunter die semantische Demenz (oder flüssige primär progressive Aphasie, PPA), die nicht-flüssige PPA und die logopenische PPA [17, 33]. Auch die Sprachvarianten zeigen im fortgeschrittenen Stadium ausgeprägte Änderungen des Verhaltens. Kognitive Symptome treten zwar auch im Verlauf der FTD auf, das wesentliche klinische Merkmal ist jedoch das frühe Auftreten von Veränderungen der Persönlichkeit und des Verhaltens. Patienten mit FTD sind schon im frühen Krankheitsstadium emotional flach, verlieren die Krankheitseinsicht oder leiden an Hyperphagie und veränderten Essgewohnheiten (und Speisenvorlieben). Die Patienten sind unangepasst in sozialen Situationen, entwickeln eine Witzelsucht, sind antriebsarm oder psychomotorisch unruhig, machen stereotype Äußerungen, entwickeln ungewöhnliche starre Tagesroutinen und werden apathisch oder aggressiv. Neben dem Verhalten kann auch die Sprachproduktion oder das Sprachverständnis beeinträchtigt sein oder komplett verloren gehen. Neurologische Symptome wie Primitivreflexe, Inkontinenz, Akinese, Rigidität und Tre-

mor treten vermehrt in fortgeschrittenen Stadien der Erkrankung auf [30].

In einem Vergleich zwischen Patienten mit mittel- bis schwergradiger Demenz unterschiedlicher Ätiologie zeigten sich grundlegende Unterschiede in der Häufigkeit nichtkognitiver Symptome [4]. Phobien und Ängste traten vor allem bei AD gehäuft auf (61,2%), Paranoia (71,9%) und Depression (46,9%) bei vaskulärer Demenz, Halluzinationen und Aggressivität bei Lewy-Körperchen Demenz (71,4%) und Antriebsmangel (71,4%) und Aggressivität (69,2%) bei FTD. In einer weiteren Untersuchung zeigte sich, dass vor allem bei FTD bereits in frühen Krankheitsstadien nichtkognitive Symptome zu finden waren [12], mit Apathie als häufigster Beschwerde bei über 90% der Patienten, Reizbarkeit, Agitation/Aggression, Appetitstörung jeweils bei etwa 50% aller Patienten und Euphorie, psychomotorische Unruhe, Depression und Wahn bei jeweils etwa 25% der Betroffenen. Es zeigte sich auch, dass sich Verhaltensauffälligkeiten in weiter fortgeschrittenen Krankheitsstadien verschlechterten. Patienten mit mittel- bis schwergradiger Demenz in dieser Stichprobe waren alle von Apathie betroffen, Depression, psychomotorische Unruhe und gestörter Appetit waren bei den leichtgradigen Demenzen häufiger zu finden.

Besonders belastend sind Verhaltensänderungen, wenn gleichzeitig mehrere nichtkognitive Symptome vorliegen. Dabei lassen sich Cluster von Beschwerden abgrenzen, die bevorzugt gemeinsam auftreten. In einer Studie waren dies bei FTD die Symptomkomplexe Agitation/Psychose (bestehend aus den Symptomen Wahn, Halluzination, Reizbarkeit und Agitation) und Affekt (Angst und Depression) neben den einzeln auftretenden Symptomen Euphorie, Enthemmung, psychomotorische Unruhe und Apathie [29]. Besonders belastend für die pflegenden Angehörigen waren vor allem Beschwerden aus dem Komplex Agitation/Psychose, gefolgt von Affektstörungen. Psychomotorische Unruhe und Enthemmung waren mit geringfügiger Belastung verbunden, die Symptome Apathie und Euphorie waren in dieser Untersuchung nicht mit der Belastung der pflegenden Angehörigen assoziiert. Die klinische Erfahrung zeigt jedoch, dass besonders bei enthemmten Patienten auch das Umfeld mitleidet und der Alltag der ganzen Familie stark beeinträchtigt sein kann. Es verwunderte nicht, dass Angehörige von zu Hause lebenden Patienten stärker belastet waren als die Angehörigen von Heimbewohnern.

Der Zusammenhang zwischen Institutionalisierung und Demenz wurde in einer weiteren Studie beleuchtet [21]. Auf der Patientenseite waren ein fortgeschrittenes Demenzstadium, eine kürzere Demenzdauer und stärker ausgeprägte Verhaltensauffälligkeiten mit einer früheren Heimunterbringung verbunden. Auf der Seite der Angehörigen hingegen führten ein jüngeres Alter und eine höhere Schulbildung der pflegenden Person und höhere Kosten der Pflege in der eigenen Wohnung zu einer früheren Institutionalisierung des Patienten.

Erwähnenswert ist auch, dass Symptomen wie der Apathie ein neurobiologisches Korrelat zugeordnet werden kann. In einer Positron-Emissions-Tomographie-Arbeit wurde bei Patienten mit FTD und Apathie im Vergleich zu solchen ohne Apathie ein erniedrigter zerebraler Glucosstoffwechsel (als Maß der neuronalen Schädigung) im posterioren orbitofrontalen Kortex festgestellt; außerdem fand sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen stärker ausgeprägter Enthemmung und größerem metabolischen Defizit in derselben Hirnregion [32]. Auch andere nichtkognitive Beschwerden bei FTD zeigen ein Korrelat im Gehirnstoffwechsel. Bei Patienten mit FTD und Harninkontinenz beispielsweise findet sich ein signifikant stärkeres Metabolismusdefizit im Vergleich zu Patienten ohne Inkontinenz in Hirnarealen, die für die Miktionskontrolle zuständig sind, wie Strukturen im prämotorischen Kortex, dem anterioren Cingulum, Putamen, Claustrum und der Inselregion [31].

Welch entscheidende Rolle Verhaltensänderungen für die Teilhabe der Patienten an einem normalen Sozialleben spielen, lässt sich mit Untersuchungen mit Alltagsbezug zeigen. Eine relevante Studie untersuchte dabei das Auftreten von delinquenten Verhaltensweisen bei FTD und AD. In der FTD-Gruppe fand sich bei etwa 70% der Teilnehmer entsprechendes Verhalten, hingegen nur bei 3% der AD-Gruppe. Bei FTD war einfacher Diebstahl das häufigste Delikt, gefolgt von Gewaltandrohungen (ohne gewalttätige Handlungen), Beschädigung von Eigentum und Urinieren in der Öffentlichkeit. Schwerwiegende Delikte waren sehr selten, nur ein einziger Patient beging eine Körperverletzung [10]. In einer weiteren Studie wurde das Fahrverhalten von Patienten mit FTD in einem Simulator im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen untersucht. Auch dabei zeigten sich die alltagsrelevanten Verhaltensänderungen bei FTD. Patienten fuhren häufiger mit überhöhter Geschwindigkeit, waren in mehr Unfälle verwickelt und überfuhren mehr Stoppschilder als die Kontrollprobanden. Insgesamt war auch die durchschnittliche Fahrgeschwindigkeit höher bei FTD und das Ausmaß der Agitation prädisponierte auffälliges Fahrverhalten [7].

Eine weitere Änderung mit Alltagsrelevanz bei FTD ist, dass die Betroffenen emotionale Gesichtsausdrücke nicht mehr richtig einordnen und ihr Verhalten danach ausrichten können. Vor allem bei negativen Emotionen wie Ekel, Angst und Trauer haben Patienten mit FTD Schwierigkeiten mit der korrekten Zuordnung. Diese Probleme fallen nicht nur im Vergleich zu gesunden Personen, sondern auch verglichen mit Patienten mit AD auf, die zwar schlechter als die Kontrollen abschnitten, aber besser als Teilnehmer mit FTD [13, 20]. Diese Unfähigkeit zur korrekten Einschätzung der Gefühle des Gegenübers tragen dazu bei, dass sich Patienten mit FTD nicht mehr sicher im sozialen Raum bewegen können.

Therapie der Verhaltensveränderungen bei frontotemporaler Demenz

Wie bei anderen Demenzformen sollten Verhaltenssymptome auch bei FTD nicht primär mit Arzneimitteln behandelt werden, sondern mit Hilfe von nichtmedikamentösen Therapieansätzen. Es liegt nur relativ wenig Evidenz über die Wirksamkeit spezifischer Verfahren bei nichtkognitiven Symptomen bei FTD vor. Die Therapie sollte möglichst der individuellen Situation jedes einzelnen Patienten angepasst werden, mit Einbeziehung der betreuenden Angehörigen. Patienten mit Antriebsmangel können von einer angemessenen Aktivierung profitieren, bei aggressiven Verhaltenstendenzen können beruhigende Maßnahmen wie Musikhören, Singen oder Malen helfen. Eine gute Tagesstruktur kann bei FTD helfen, da die Betroffenen meist stereotype Handlungsabläufe zeigen und sich besser an gleichbleibenden Abläufen orientieren können. Dadurch fällt sowohl dem Betroffenen als auch seiner Umwelt die Bewältigung des Alltags leichter. Angehörigengruppen können den Pflegenden dabei helfen, sich mit Menschen in vergleichbaren Situationen auszutauschen und damit Stress und Belastung zu reduzieren [11].

Weder die kognitiven noch die nichtkognitiven Symptome der FTD können derzeit ätiologisch behandelt werden. Auch zu den symptomatisch wirksamen Arzneimitteln liegt nur vereinzelt gute Evidenz vor. Die vorhandenen Optionen sind an die Behandlung anderer psychiatrischer und neurodegenerativer Erkrankungen angelehnt. Das ausgeprägte serotonerge Defizit bei FTD dient als Ansatzpunkt für die Therapie von Verhaltenssymptomen mit SSRI. Es wurden bisher nur wenige doppelblinde, randomisierte und kontrollierte und ein paar offene Studien und Einzelfallberichte zu SSRI bei FTD publiziert. In einer doppelblinden Studie führte die Einnahme von täglich 40 mg Paroxetin für sechs Wochen nicht zu einer signifikanten Besserung der Verhaltensstörung. Die kognitive Leistungsfähigkeit war durch die anticholinergen Eigenschaften von Paroxetin sogar schlechter als bei Studienbeginn [8]. Das Ergebnis dieser Untersuchung widerspricht allerdings Fallberichten und offenen Studien, in denen es Hinweise auf die Wirksamkeit von SSRI auf Verhaltensstörungen gibt.

In einer anderen doppelblinden Studie zur Wirksamkeit und Verträglichkeit von Trazodon, einer Substanz mit eher schwach ausgeprägter antidepressiver Wirkung und ausgeprägter Sedierung, führten 300 mg Wirkstoff zu keiner Verbesserung der kognitiven Leistungsfähigkeit, jedoch verbesserten sich die Verhaltensauffälligkeiten. Die Einnahme führte jedoch bei beinahe allen Studienteilnehmern zu Nebenwirkungen wie Schwindel und Müdigkeit [22].

Auch über die Wirksamkeit von Antagonisten am Dopaminrezeptor, also Antipsychotika, gibt es einige positive Fallberichte und Studien. Eine offene Studie mit Olanzapin [28] und ein Fallbericht über Risperidon [6] unterstreichen die mögliche Wirksamkeit dieser Wirkstoffgruppe auf Verhaltensauffälligkeiten

bei FTD, wobei Olanzapin ähnlich wirksam war wie SSRI. Wie bei Patienten mit AD sollten Antipsychotika jedoch nach individueller Nutzen-Risiko-Abwägung eingesetzt werden, da extrapyramidal-motorische und andere Nebenwirkungen auftreten können und die Sterblichkeit erhöht sein kann. Im Gegensatz zur AD bleibt das cholinerge System bei FTD länger relativ intakt und es gibt einige Berichte über kognitive Verschlechterung unter Cholinesterasehemmern. Daher sollte diese Arzneistoffgruppe bei FTD nicht eingesetzt werden.

Nichtmedikamentöse Interventionen

Schwerwiegende Änderungen des Verhaltens, wie Apathie oder Aggression, sind bei fortgeschrittenen Demenzen häufig. Diese Auffälligkeiten tragen mindestens ebenso wie die Vergesslichkeit zu Einschränkungen der Alltagsbewältigung und der Lebensqualität bei und sind auch für die Familien der Betroffenen eine große Belastung. Mit Arzneimitteln lassen sich diese Symptome häufig nur unzureichend bessern, schwerwiegende Nebenwirkungen erschweren die Therapie [38]. Nichtmedikamentöse Ansätze müssen daher eine zunehmend größere Rolle einnehmen. Interventionen wie Verhaltensmanagement, kognitive und sensorische Stimulation und körperliche Aktivierung sollten bevorzugt bei Verhaltensauffälligkeiten zum Einsatz kommen [44]. Die Wirksamkeit der einzelnen Verfahren ist zum Teil belegt und multimodale Verfahren scheinen wirksamer zu sein als Einzelerfahren [23].

Maßnahmen zur kognitiven Stimulierung wie einfache Brettspiele eignen sich teils dazu, die Merkfähigkeit für einzelne Gedächtnisinhalte zu verbessern. Meist jedoch führt dies nicht zu einer grundsätzlichen Besserung oder Aufrechterhaltung der alltagsrelevanten geistigen Fähigkeiten. Beispielsweise ist ein verbessertes Lernen von Wörtern im normalen Alltagsgeschehen eines älteren Menschen von untergeordneter Bedeutung [39], auch wenn diese Fähigkeit häufig in der Pflege trainiert wird. Spiele in der Gruppe haben durch die stärkere soziale Komponente, im Vergleich zum Einzeltraining, bedeutsamere Effekte, da sie auch zu weniger Depressivität und Angst führen und damit einen wichtigen Beitrag zur Verbesserung der Lebensqualität bei Demenz leisten [16]. Außerdem ist bekannt, dass Therapiesitzungen regelmäßig, im Idealfall mehrmals wöchentlich, stattfinden müssen, um anhaltende positive Effekte zu erzielen [34].

Sensorische Stimulierung, also die Aktivierung der Sinne für Sehen, Riechen, Schmecken, Fühlen und Hören, ist ein vielversprechender Ansatz zur nichtmedikamentösen Therapie der Demenz [3], da dadurch teilweise die Lebensqualität etwas verbessert werden kann [46]. Wie bei der Demenzprävention erscheinen wegen der multifaktoriellen Ätiologie der Demenz multimodale Therapieformen sinnvoll [23]. Die multisensorische Stimulierung beispielsweise kombiniert unterschiedliche angenehme Sinneseindrücke wie Lichteffekte, Musik, Düfte und Berührungen, um die Wirkung der Einzeleffekte zu ver-

stärken. Dadurch sollen Ruhe und Relaxation vermittelt, der Schlafrythmus verbessert und Agitation und Schmerzen vermindert werden. Zum Beispiel kann Musik in Kombination mit einem multisensorischen Entspannungsraum (sog. Snoezelen) bei manchen Menschen mit schwergradiger Demenz sowohl Depression vermindern als auch Körperfunktionen wie Pulsfrequenz und Sauerstoffsättigung verbessern [25, 27, 36]. Auch die kommunikativen Fähigkeiten scheinen teils zu profitieren [39].

Die medikamentöse Therapie von Verhaltensstörungen bei Demenz ist nicht nur häufig unwirksam und nebenwirkungsreich [38]. Die meist längerfristige Gabe von Antipsychotika, entgegen gängigen Behandlungsleitlinien [19], wird auch dem individuell sehr unterschiedlichen und fluktuierenden Verlauf der Beschwerden nicht gerecht [35]. Eine wichtige Frage ist daher auch die optimalen „Dosis“ und Dauer einer wirksamen nichtmedikamentösen Therapie. In einer Studie war beispielsweise eine Musiktherapie mit zwölf je 30-minütigen Sitzungen über sechs Wochen wirksam in der Reduktion von agitiertem Verhalten bei Demenz. Die Kombination von Musik und Bewegungstherapie über vier Wochen, mit zwei Sitzungen je Woche, in einer anderen Studie zeigte auch positive Effekte auf unerwünschtes Verhalten [42]. In einer weiteren Studie führte die vierwöchige Beschäftigung mit einem Therapiehund in einem Pflegeheim ebenfalls zu einer klinisch relevanten Reduktion von aggressivem Verhalten [26]. Letztlich ist es jedoch weiterhin schwierig, evidenzbasierte nichtmedikamentöse Therapie zu betreiben, und es besteht großer Forschungsbedarf.

Interessenkonflikterklärung

Keine Interessenkonflikte

Literatur

1. World Alzheimer report – the global impact of dementia. Alzheimer's Disease International, London, 2015.
2. Beeri MS, Werner P, Davidson M, Noy S. The cost of behavioral and psychological symptoms of dementia (BPSD) in community dwelling Alzheimer's disease patients. *Int J Geriatr Psychiatry* 2002;17:403–8.
3. Burns A, Byrne J, Ballard C, Holmes C. Sensory stimulation in dementia. *BMJ* 2002;325:1312–3.
4. Chiu MJ, Chen TF, Yip PK, Hua MS, Tang LY. Behavioral and psychologic symptoms in different types of dementia. *J Formos Med Assoc* 2006;105:556–62.
5. Cohen Y, Spirito A, Apter A, Saini S. A cross-cultural comparison of behavior disturbance and suicidal behavior among psychiatrically hospitalized adolescents in Israel and the United States. *Child Psychiatry Hum Dev* 1997;28:89–102.
6. Curtis RC, Resch DS. Case of pick's central lobar atrophy with apparent stabilization of cognitive decline after treatment with risperidone. *J Clin Psychopharmacol* 2000;20:384–5.
7. de Simone V, Kaplan L, Patronas N, Wassermann EM, Grafman J. Driving abilities in frontotemporal dementia patients. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2007;23:1–7.
8. Deakin JB, Rahman S, Nestor PJ, Hodges JR, Sahakian BJ. Paroxetine does not improve symptoms and impairs cognition in frontotemporal dementia: a double-blind randomized controlled trial. *Psychopharmacology (Berl)* 2004;172:400–8.

9. Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde, Deutsche Gesellschaft für Neurologie. S3-Leitlinie Demenzen. 2016.
10. Diehl J, Ernst J, Krapp S, Forstl H, et al. [Misdemeanor in frontotemporal dementia]. *Fortschr Neurol Psychiatr* 2006;74:203–10.
11. Diehl J, Kurz A. Frontotemporale Demenz. *WMW* 2002;3:92–7.
12. Diehl-Schmid J, Pohl C, Perneckzy R, Hartmann J, et al. Initial symptoms, survival and causes of death in 115 patients with frontotemporal lobar degeneration. *Fortschr Neurol Psychiatr* 2006;74:1–6.
13. Diehl-Schmid J, Pohl C, Ruprecht C, Wagenpfeil S, et al. The Ekman 60 Faces Test as a diagnostic instrument in frontotemporal dementia. *Arch Clin Neuro-psychol* 2007;22:459–64.
14. Dudas R, Malouf R, McCleery J, Dening T. Antidepressants for treating depression in dementia. *Cochrane Database Syst Rev* 2018;8:CD003944.
15. Finkel S. Introduction to behavioural and psychological symptoms of dementia (BPSD). *Int J Geriatr Psychiatry* 2000;15(Suppl 1):S2–4.
16. Golden J, Ronan CM, Lawlor BA. Social support network structure in older people: Underlying dimensions and association with psychological and physical health. *Psychol Health Med* 2009;14:280–90.
17. Gorno-Tempini ML, Hillis AE, Weintraub S, Kertesz A, et al. Classification of primary progressive aphasia and its variants. *Neurology* 2011;76:1006–14.
18. Gutzmann H, Qazi A. Depression associated with dementia. *Z Gerontol Geriatr* 2015;48:305–11.
19. Hogan DB, Bailey P, Black S, Carswell A, et al. Diagnosis and treatment of dementia: 4. Approach to management of mild to moderate dementia. *CMAJ* 2008;179:787–93.
20. Kessels RP, Gerritsen L, Montagne B, Ackl N, et al. Recognition of facial expressions of different emotional intensities in patients with frontotemporal lobar degeneration. *Behav Neurol* 2007;18:31–6.
21. Kim JM, Shin IS, Jeong SJ, Gormley N, Yoon JS. Predictors of institutionalization in patients with dementia in Korea. *Int J Geriatr Psychiatry* 2002;17:101–6.
22. Lebert F, Stekke W, Hasenbroeck C, Pasquier F. Frontotemporal dementia: a randomised, controlled trial with trazodone. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2004;17:355–9.
23. Lorusso LN, Bosch SJ. Impact of multisensory environments on behavior for people with dementia: A systematic literature review. *Gerontologist* 2018;58:e168–e79.
24. Lyketsos CG, Sheppard JM, Steinberg M, Tschanz JA, et al. Neuropsychiatric disturbance in Alzheimer's disease clusters into three groups: the Cache County study. *Int J Geriatr Psychiatry* 2001;16:1043–53.
25. Maseda A, Cibeira N, Lorenzo-Lopez L, Gonzalez-Abrales I, et al. Multisensory stimulation and individualized music sessions on older adults with severe dementia: Effects on mood, behavior, and biomedical parameters. *J Alzheimers Dis* 2018;63:1415–25.
26. McCabe BW, Baun MM, Speich D, Agrawal S. Resident dog in the Alzheimer's special care unit. *West J Nurs Res* 2002;24:684–96.
27. Milev RV, Kellar T, McLean M, Mileva V, et al. Multisensory stimulation for elderly with dementia: a 24-week single-blind randomized controlled pilot study. *Am J Alzheimers Dis Other Demen* 2008;23:372–6.
28. Moretti R, Torre P, Antonello RM, Cattaruzza T, Cazzato G. Olanzapine as a possible treatment of behavioral symptoms in vascular dementia: risks of cerebrovascular events. A controlled, open-label study. *J Neurol* 2005;252:1186–93.
29. Mourik JC, Rosso SM, Niermeijer MF, Duivenvoorden HJ, et al. Frontotemporal dementia: behavioral symptoms and caregiver distress. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2004;18:299–306.
30. Neary D, Snowden JS, Gustafson L, Passant U, et al. Frontotemporal lobar degeneration: a consensus on clinical diagnostic criteria. *Neurology* 1998;51:1546–54.
31. Perneckzy R, Diehl-Schmid J, Forstl H, Drzezga A, et al. Urinary incontinence and its functional anatomy in frontotemporal lobar degenerations. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2008;35:605–10.
32. Peters F, Perani D, Herholz K, Holthoff V, et al. Orbitofrontal dysfunction related to both apathy and disinhibition in frontotemporal dementia. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2006;21:373–9.
33. Rascovsky K, Hodges JR, Knopman D, Mendez MF, et al. Sensitivity of revised diagnostic criteria for the behavioural variant of frontotemporal dementia. *Brain* 2011;134:2456–77.
34. Ruthirakuhan M, Luedke AC, Tam A, Goel A, et al. Use of physical and intellectual activities and socialization in the management of cognitive decline of aging and in dementia: a review. *J Aging Res* 2012;2012: 384875.
35. Ryu SH, Katona C, Rive B, Livingston G. Persistence of and changes in neuropsychiatric symptoms in Alzheimer disease over 6 months: the LASER-AD study. *Am J Geriatr Psychiatry* 2005;13:976–83.
36. Sanchez A, Maseda A, Marante-Moar MP, de Labra C, et al. Comparing the effects of multisensory stimulation and individualized music sessions on elderly people with severe dementia: A randomized controlled trial. *J Alzheimers Dis* 2016;52:303–15.

37. Scheltens P, Blennow K, Breteler MM, de Strooper B, et al. Alzheimer's disease. *Lancet* 2016;388:505–17.
38. Schneider LS, Tariot PN, Dagerman KS, Davis SM, et al. Effectiveness of atypical antipsychotic drugs in patients with Alzheimer's disease. *N Engl J Med* 2006;355:1525–38.
39. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). SIGN guideline for the management of patients with dementia. 2006.
40. Steele C, Rovner B, Chase GA, Folstein M. Psychiatric symptoms and nursing home placement of patients with Alzheimer's disease. *Am J Psychiatry* 1990;147:1049–51.
41. Sultzer DL. Psychosis and antipsychotic medications in Alzheimer's disease: clinical management and research perspectives. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2004;17:78–90.
42. Sung HC, Chang SM, Lee WL, Lee MS. The effects of group music with movement intervention on agitated behaviours of institutionalized elders with dementia in Taiwan. *Complement Ther Med* 2006;14:113–9.
43. Tariot PN, Mack JL, Patterson MB, Edland SD, et al. The behavior rating scale for dementia of the Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease. The Behavioral Pathology Committee of the Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease. *Am J Psychiatry* 1995;152:1349–57.
44. Tible OP, Riese F, Savaskan E, von Gunten A. Best practice in the management of behavioural and psychological symptoms of dementia. *Ther Adv Neurol Disord* 2017;10:297–309.
45. Wimo A, Guerchet M, Ali GC, Wu YT, et al. The worldwide costs of dementia 2015 and comparisons with 2010. *Alzheimers Dement* 2017;13:1–7.
46. Witucki J, Samples Twibell R. The effect of sensory stimulation activities on the psychological well being of patients with advanced Alzheimer's disease. *Am J Alzheimers Dis Other Dement* 1997;12:10–5.

Erratum: Textkorrekturen und neue Quelle

Zum Beitrag „Daridorexant, ein neuer dualer Orexin-Rezeptorantagonist zur Behandlung der Insomnie“ von Axel Steiger (Psychopharmakotherapie 2022;29(4):130–7)

In dem Beitrag waren die folgenden Korrekturen bzw. Ergänzungen (*kursiv* markiert) erforderlich.

Seite 131, Spalte 2, Zeile 24 bis 30:

Eine getrennte Untersuchung von sechs-stündigen Abschnitten des 24-Stunden-Tages zeigte, dass die höchsten Dosierungen von Daridorexant auch in der zweiten Hälfte der *Dunkelphase* die Schlafdauer verlängerten. Hingegen stellte sich eine solche Wirkung weder in der ersten noch in der zweiten Hälfte der Lichtphase ein [35].

Seite 134, Spalte 1, Zeile 47 bis 52:

In Studie 2 fand sich unter 25 mg der Substanz am Ende des ersten und des dritten Monats eine Verringerung der mit PSG bestimmten Wachzeit nach Schlafbeginn und *eine Zunahme* der subjektiven totalen Schlafzeit, aber keine Veränderung der Latenz bis zu andauerndem Schlaf und der mit IDSIQ erhobenen Schläfrigkeit.

Seite 134, Spalte 2, Zeile 13 bis 20:

Die mit PSG gemessenen Werte für Wachzeit nach Schlafbeginn und La-

tenz bis zu permanentem Schlaf waren numerisch niedriger, der Wert für die subjektiv berichtete totale Schlafzeit war *höher* als die entsprechenden Ausgangswerte vor aktiver Medikation. Dies deutet darauf hin, dass keine Rebound-Insomnie auftrat. Allerdings wurde kein statistischer Vergleich durchgeführt [28a].

Die ergänzte Quelle Nr. 28a ist:

Leger D, Fietze I, Pain S, Seboek D, et al. Absence of withdrawal symptoms and rebound insomnia upon discontinuation of daridorexant in patients with insomnia. Sleep 2021;44(Suppl 2):A139.

In der Online-Version des Beitrags sind die Änderungen bereits umgesetzt.