

Neuro- psychiatrie

Psychiatrie, Psychotherapie, Public Mental Health und Sozialpsychiatrie

Wissenschaftliches Organ der
pro mente austria, ÖAG, ÖGKJP, ÖSG

This journal is indexed in Current Contents / Science Citation Index /
MEDLINE / Clinical Practice and EMBASE/Excerpta Medical
Abstract Journals and PSYINDEX

Konsensusstatement „Demenz 2010“

Mild Cognitive Impairment

Depression & Kosten

Redardiertes Morphin & Drogensituation

Alkohol-Entzugsbehandlung

Memantin & Alzheimer-Demenz

Anti-Stigma-Intervention



24/2



Dustri-Verlag Dr. Karl Feistle

<http://www.dustri.de>

Konsensusstatement

Konsensusstatement „Demenz 2010“ der Österreichischen Alzheimer Gesellschaft

R. Schmidt, J. Marksteiner, P. Dal Bianco, G. Ransmayr, C. Bancher, T. Benke, J. Wancata, P. Fischer, C.F. Leblhuber, G. Psota, M. Ackerl, C. Alf, K. Berek, A. Croy, M. Delazer, P. Fasching, T. Frühwald, G. Frühwürrth, B. Fuchs-Nieder, G. Gatterer, J. Grossmann, H. Hinterhuber, B. Iglseder, D. Imarhiagbe, C. Jagsch, K. Jellinger, M. Kalousek, P. Kapeller, G. Ladurner, C. Lampl, A. Lechner, A. Lingg, T. Nakajima, M. Rainer, F. Reisecker, J. Spatt, T. Walch, M. Uranüs, A. Walter

Übersicht

Konversion von MCI (Mild Cognitive Impairment) zur Alzheimer-Demenz: Diagnostische Möglichkeiten und Prädiktoren

M. DeFrancesco, M. Schocke, H. J. Messner, E. A. Deisenhammer, H. Hinterhuber, J. Marksteiner, E. M. Weiss

Originalarbeit

Kosten und Kostenverläufe von Versicherten mit Depressionsdiagnose und ohne psychische Störung im Vergleich – eine Sekundäranalyse von Routinedaten einer Betriebskrankenkasse

K. Stamm, I. Reinhard, H. J. Salize

Der Einfluss von retardiertem Morphin auf die Drogensituation in Österreich

B. Beer, W. Rabl, K. Libiseller, S. Giacomuzzi, Y. Riemer, M. Pavlic

Zur Bedeutung der funktionellen sozialen Unterstützung für den Abstinenzverlauf nach Alkohol-Entzugsbehandlung

J. Mutschler, A. Kobiella, M. Grosshans, F. Kiefer

Konsensusstatement

Consensus statement „Dementia 2010“ of the Austrian Alzheimer Society

R. Schmidt, J. Marksteiner, P. Dal Bianco, G. Ransmayr, C. Bancher, T. Benke, J. Wancata, P. Fischer, C.F. Leblhuber, G. Psota, M. Ackerl, C. Alf, K. Berek, A. Croy, M. Delazer, P. Fasching, T. Frühwald, G. Frühwürrth, B. Fuchs-Nieder, G. Gatterer, J. Grossmann, H. Hinterhuber, B. Iglseder, D. Imarhiagbe, C. Jagsch, K. Jellinger, M. Kalousek, P. Kapeller, G. Ladurner, C. Lampl, A. Lechner, A. Lingg, T. Nakajima, M. Rainer, F. Reisecker, J. Spatt, T. Walch, M. Uranüs, A. Walter

Review

88 Conversion from MCI (Mild Cognitive Impairment) to Alzheimer's disease: Diagnostic options and predictors

M. DeFrancesco, M. Schocke, H. J. Messner, E. A. Deisenhammer, H. Hinterhuber, J. Marksteiner, E. M. Weiss

Original

99 Long-term health insurance payments for depression in Germany – a secondary analysis of routine data

K. Stamm, I. Reinhard, H. J. Salize

108 Impact of slow-release oral morphine on drug abusing habits in Austria

B. Beer, W. Rabl, K. Libiseller, S. Giacomuzzi, Y. Riemer, M. Pavlic

118 Impact of functional social support for abstinence after inpatient detoxification

J. Mutschler, A. Kobiella, M. Grosshans, F. Kiefer

Psychiatrie, Psycho-
therapie, Public Mental
Health und Sozial-
psychiatrie

Zeitungsgründer

Franz Gestenbrand, Innsbruck
Hartmann Hinterhuber, Innsbruck
Kornelius Krysin-Exner †

Redaktion

Hartmann Hinterhuber, Innsbruck
Ullrich Meise, Innsbruck
Johannes Wancata, Wien

Wissenschaftliches Organ

- pro mente austria
Dachverband der Sozialpsychiatrischen Gesellschaften
- Österreichische Alzheimer Gesellschaft
- Österreichische Gesellschaft für Kinder- und Jugendpsychiatrie
- Österreichische Schizophreniengesellschaft



Memantin in der Behandlung von Verhaltensauffälligkeiten und psychotischen Symptomen bei moderater bis mittelschwerer Alzheimer-Demenz: Eine naturalistische Studie im ambulanten Bereich in Österreich

R. Schmidt, U. Baumhackl, K. Berek, Th. Brücke, P. Kapeller, A. Lechner, M. Rainer, E.-M. Stögerer

Verändert der Unterricht über Depression die Einstellung gegenüber Schizophrenie? Eine zielgruppenorientierte Anti-Stigma-Intervention

D. Kohlbauer, U. Meise, M. Schenner, H. Sulzenbacher, B. Frajo-Apor, Harald Meller, V. Günther

Fallbericht

Erythema ab igne (Livedo reticularis e calore) bei drei Patientinnen mit Essstörung

J. Fischer, K. Rein, C. Erfurt-Berge, M. de Zwaan

Akute Psychose induziert durch eine Heliobakter pylori (*H. pylori*) – Eradikationstherapie mit Amoxicillin, Clarithromycin und Pantoprazol

R.-M. Laßnig

125 Memantine for treatment of behavioral disturbances and psychotic symptoms in moderate to moderately severe Alzheimer dementia: a naturalistic study in out-patient services in Austria

R. Schmidt, U. Baumhackl, K. Berek, Th. Brücke, P. Kapeller, A. Lechner, M. Rainer, E.-M. Stögerer

132 Does education focusing on depression change the attitudes towards schizophrenia? A target-group oriented anti-stigma-intervention

D. Kohlbauer, U. Meise, M. Schenner, H. Sulzenbacher, B. Frajo-Apor, Harald Meller, V. Günther

Case report

141 Three cases of erythema ab igne (EAI) in patients with eating disorders

J. Fischer, K. Rein, C. Erfurt-Berge, M. de Zwaan

144 Acute psychosis induced by a *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) – eradication treatment with amoxicillin, clarithromycin and pantoprazole

R.-M. Laßnig

Neuro- psychiatrie

**Psychiatrie, Psycho-
therapie, Public Mental
Health und Sozial-
psychiatrie**

2

10

Zeitungsgründer

Franz Gestenbrand, Innsbruck
Hartmann Hinterhuber, Innsbruck
Kornelius Kryspin-Exner †

Redaktion

Hartmann Hinterhuber, Innsbruck
Ullrich Meise, Innsbruck
Johannes Wancata, Wien

Wissenschaftliches Organ

- pro mente austria
Dachverband der Sozialpsychiatrischen Gesellschaften
- Österreichische Alzheimer Gesellschaft
- Österreichische Gesellschaft für Kinder- und Jugendpsychiatrie
- Österreichische Schizophreniegesellschaft



Dustri-Verlag Dr. Karl Feistle
<http://www.dustri.de>
ISSN 0948-6259

Zeitungsgründer

Franz Gerstenbrand, Innsbruck
Hartmann Hinterhuber, Innsbruck
Kornelius Kryspin-Exner †

Herausgeber

Hartmann Hinterhuber, Innsbruck
Ullrich Meise, Innsbruck
(geschäftsführend)
Johannes Wancata, Wien

Wissenschaftlicher Beirat

Hans Förstl, München
Andreas Heinz, Berlin
Wulf Rössler, Zürich

Günter Klug, Graz
Katharina Purtscher, Graz
Reinhold Schmidt, Graz
Werner Schöny, Linz

Erweiterter wissenschaftlicher Beirat

Josef Aldenhoff, Kiel
Michaela Amering, Wien
Jules Angst, Zürich
Christian Bancher, Horn
Ernst Berger, Wien
Wilfried Biebl, Innsbruck
Karl Dantendorfer, Wien
Peter Falkai, Göttingen
Max Friedrich, Wien
Armand Hausmann, Innsbruck

Redaktionsadresse

Univ.-Prof. Dr. Ullrich Meise, Universitätsklinik für Psychiatrie Innsbruck, Anichstraße 35,
A-6020 Innsbruck, Telefon: +43-512-504-24284, Fax: +43-512-504-23628,
Email: ullrich.meise@uki.at

Lizenz für die österreichische Ausgabe
VIP-Verlag Integrative Psychiatrie Innsbruck
Anton-Rauch-Straße 8 c, A-6020 Innsbruck, Email: vip-verlag@aon.at
www.vip-verlag.com – Tel. +43 (0) 664 / 38 19 488

Dustri-Verlag Dr. Karl Feistle, Postfach 1351, © 2010 Jörg Feistle.
D-82032 München-Deisenhofen, Dustri-Verlag Dr. Karl Feistle.
Tel. +49 (0) 89 61 38 61-0, Telefax +49 (0) 89 6 13 54 12 ISSN 0948-6259
Email: info@dustri.de

Regularly indexed in Current Contents/Science Citation Index/MEDLINE/Clinical Practice and
EMBASE/Excerpta Medical Abstract Journals and PSYINDEX

Mit der Annahme des Manuskriptes und seiner Veröffentlichung durch den Verlag geht das Verlagsrecht für alle Sprachen und Länder einschließlich des Rechts der photomechanischen Wiedergabe oder einer sonstigen Vervielfältigung an den Verlag über.

Die Wiedergabe von Gebrauchsnamen, Handelsnamen, Warenbezeichnungen usw. in dieser Zeitschrift berechtigt auch ohne besondere Kennzeichnung nicht zu der Annahme, daß solche Namen im Sinne der Warenzeichen- und Markenschutz-Gesetzgebung als frei zu betrachten wären und daher von jedermann

Wolfgang Gaebel, Düsseldorf
Verena Günther, Innsbruck
Reinhard Haller, Frastanz
Ulrich Hegerl, Leipzig
Isabella Heuser, Berlin
Florian Holsboer, München
Christian Humpel, Innsbruck
Kurt Jellinger, Wien
Hans Peter Kapfhammer, Graz
Siegfried Kasper, Wien
Heinz Katschnig, Wien
Ilse Kryspin-Exner, Wien
Wolfgang Maier, Bonn
Karl Mann, Mannheim
Josef Marksteiner, Rankweil
Hans-Jürgen Möller, München
Heidi Möller, Kassel
Walter Pieringer, Graz
Roger Psyscha, Bruneck
Anita Riecher-Rössler, Basel
Peter Riederer, Würzburg
Hans Rittmannsberger, Linz
Wolfgang Rutz, Uppsala
Hans-Joachim Salize, Mannheim
Alois Saria, Innsbruck
Norman Sartorius, Genf
Heinrich Sauer, Jena
Gerhard Schüssler, Innsbruck
Josef Schwitzer, Brixen
Ingrid Sibitz, Wien
Christian Simhandl, Wien
Gernot Sonneck, Wien
Marianne Springer-Kremser, Wien
Thomas Stompe, Wien
Gabriela Stoppe, Basel
Elisabeth M. Weiss, Graz
Hans Georg Zapotoczky, Graz

benutzt werden dürften. Für Angaben über Dosierungsanweisungen und Applikationsformen wird vom Verlag keine Gewähr übernommen. Jede Dosierung oder Applikation erfolgt auf eigene Gefahr des Benutzers. Die Neuro-psychiatrie erscheint vierteljährlich.

Bezugspreis jährlich € 84,-. Preis des Einzelheftes € 23,- zusätzlich € 6,- Versandgebühr, inkl. Mehrwertsteuer. Einbanddecken sind lieferbar. Bezug durch jede Buchhandlung oder direkt beim Verlag. Die Bezugsdauer verlängert sich jeweils um 1 Jahr, wenn nicht eine Abbestellung bis 4 Wochen vor Jahresende erfolgt.

Neuro- psychiatrie

*Psychiatrie, Psycho-
therapie, Public Mental
Health und Sozial-
psychiatrie*

Zeitungsgründer

Franz Gestenbrand, Innsbruck
Hartmann Hinterhuber, Innsbruck
Kornelius Kryspin-Exner †

Redaktion

Hartmann Hinterhuber, Innsbruck
Ullrich Meise, Innsbruck
Johannes Wancata, Wien

Wissenschaftliches Organ

- **pro mente austria**
Dachverband der Sozialpsychiatrischen Gesellschaften
- **Österreichische Alzheimer Gesellschaft**
- **Österreichische Gesellschaft für Kinder- und Jugendpsychiatrie**
- **Österreichische Schizophreniegesellschaft**



Dustri-Verlag Dr. Karl Feistle
<http://www.dustri.de>
ISSN 0948-6259

Hinweise für AutorInnen:

Sämtliche Manuskripte unterliegen der wissenschaftlichen und redaktionellen Begutachtung durch Schriftleitung und Reviewer.

Allgemeines:

Bitte die **Texte unformatiert im Flattersatz** (Ausnahme: Überschrift und Zwischenüberschriften, Hervorhebungen) und **keine Trennungen** verwenden!

Manuskripte – verfasst im Word – sind am besten per Email an die Redaktion (Adresse siehe unten) zu übermitteln. Sie können auch elektronisch auf CD oder Diskette an die Redaktionsadresse gesandt werden. Die Zahl der Abbildungen und Tabellen sollte sich auf maximal 5 beschränken.

Manuskriptgestaltung:

• Länge der Arbeiten (bitte beachten):

- Übersichtsarbeiten: bis ca. 50.000 Zeichen inkl. Leerzeichen
- Originalarbeiten: bis ca. 35.000 Zeichen inkl. Leerzeichen
- Kasuistiken, Berichte, Editorials: bis ca. 12.000 Zeichen inkl. Leerzeichen

• Titelseite: (erste Manuskriptseite)

- Titel der Arbeit:
- Namen der Autoren (vollständiger Vorname vorangestellt)
- Klinik(en) oder Institution(en), an denen die Autoren tätig sind
- Anschrift des federführenden Autors (inkl. Email-Adresse)

• Zusammenfassung: (zweite Manuskriptseite)

- Sollte 15 Schreibmaschinenzeilen nicht übersteigen
- Gliederung nach: Anliegen; Methode; Ergebnisse; Schlussfolgerungen;
- Schlüsselwörter (mindestens 3) gesondert angeben

• Titel und Abstract in englischer Sprache (3. Manuskriptseite)

- Kann ausführlicher als die deutsche Zusammenfassung sein
- Gliederung nach: Objective; Methods; Results; Conclusions
- Keywords: (mindestens 3) gesondert angeben

• Text: (ab 4. Manuskriptseite)

Für wissenschaftliche Texte Gliederung wenn möglich in Einleitung, Material und Methode, Ergebnisse, Diskussion, evtl. Schlussfolgerungen, evtl. Danksagung, evtl. Interessenskonflikt

• Literaturverzeichnis: (mit eigener Manuskriptseite beginnen)

- Literaturangaben sollen auf etwas 20 grundlegende Werke und Übersichtsarbeiten beschränkt werden. Das Literaturverzeichnis soll nach Autoren alphabetisch geordnet werden und fortlaufend mit arabischen Zahlen, die in [eckige Klammern] gestellt sind, nummeriert sein.
- Im Text die Verweiszahlen in [eckiger Klammer] an der entsprechenden Stelle einfügen.

Beispiele:

Arbeiten, die in Zeitschriften erschienen sind:

- [1] Rittmannsberger H., Sonnleitner W., Kölbl J., Schöny W.: Plan und Wirklichkeit in der psychiatrischen Versorgung. Ergebnisse der Linzer Wohnplatzerhebung. *Neuropsychiatr* 15, 5-9 (2001). (Abkürzung **Neuropsychiatr**)

Bücher:

- [2] Hinterhuber H., Fleischhacker W.: Lehrbuch der Psychiatrie. Thieme, Stuttgart 1997.

Beiträge in Büchern:

- [3] Albers M.: Kosten und Nutzen der tagesklinischen Behandlung. In: Eikelmann B., Reker T., Albers M.: Die psychiatrische Tagesklinik. Thieme, Stuttgart 1999.

• Abbildungen und Tabellen: (jeweils auf eigener Manuskriptseite)

- Jede Abbildung und jede Tabelle sollte mit einer kurzen Legende versehen sein.
- Verwendete Abkürzungen und Zeichen sollten erklärt werden.
- Die Platzierung von Abbildungen und Tabellen sollte im Text durch eine Anmerkung markiert werden („etwa hier Abbildung 1 einfügen“).
- **Abbildungen und Grafiken sollten als separate Dateien gespeichert werden und nicht in den Text eingebunden werden!**
- Folgende Dateiformate können verwendet werden: **Für Farb-/Graustufenabbildungen: .tiff, .jpg, (Auflösung: 300 dpi); für Grafiken/Strichabbildungen (Auflösung: 800 dpi)**

Ethische Aspekte:

Vergewissern Sie sich bitte, dass bei allen Untersuchungen, in die Patienten involviert sind, die Zustimmung der zuständigen **Ethikkommission** beachtet worden ist. Besteht ein **Interessenskonflikt** gemäß den Richtlinien des International Committee of Medical Journal Editors, muss dieser gesondert am Ende des Artikels ausgewiesen werden.

Korrekturabzüge:

Nach Anfertigung des Satzes erhält der verantwortliche Autor einen Fahnenabzug des Artikels elektronisch als pdf-Datei übermittelt. Die auf Druckfehler und sachliche Fehler durchgesehenen Korrekturfahnen sollten auf dem Postweg an die Verlagsadresse zurückgesandt werden.

Manuskript-Einreichung:

Ausserhalb von Österreich:

Univ.-Prof. Dr. Ullrich Meise, Universitätsklinik für Psychiatrie,
Medizinische Universität Innsbruck, Anichstraße 35, A-6020 Innsbruck,
Email: ullrich.meise@uki.at

Innerhalb von Österreich:

Univ.-Prof. Dr. Johannes Wancata, Universitätsklinik für Psychiatrie,
Medizinische Universität Wien, Währingergürtel 18-20, A-1090 Wien,
Email: johannes.wancata@meduniwien.ac.at

Neuro- psychiatrie

**Psychiatrie, Psycho-
therapie, Public Mental
Health und Sozial-
psychiatrie**

Zeitungsgründer

Franz Gestenbrand, Innsbruck
Hartmann Hinterhuber, Innsbruck
Kornelius Kryspin-Exner †

Redaktion

Hartmann Hinterhuber, Innsbruck
Ullrich Meise, Innsbruck
Johannes Wancata, Wien

Wissenschaftliches Organ

- **pro mente austria**
- **Dachverband der Sozialpsychiatrischen Gesellschaften**
- **Österreichische Alzheimer Gesellschaft**
- **Österreichische Gesellschaft für Kinder- und Jugendpsychiatrie**
- **Österreichische Schizophreniegesellschaft**



Dustri-Verlag Dr. Karl Feistle
<http://www.dustri.de>
ISSN 0948-6259

Konsensusstatement „Demenz 2010“ der Österreichischen Alzheimer Gesellschaft

Reinhold Schmidt¹, J. Marksteiner², P. Dal Bianco³, G. Ransmayr⁴, C. Bancher⁵, T. Benke⁶, J. Wancata⁷, P. Fischer⁸, C.F. Leblhuber⁹, G. Psota¹⁰, M. Ackerl¹¹, C. Alf¹², K. Berek¹³, A. Croy¹⁴, M. Delazer⁶, P. Fasching¹⁵, T. Frühwald¹⁶, G. Fruhwürth¹⁷, B. Fuchs-Nieder¹⁸, G. Gatterer¹⁹, J. Grossmann²⁰, H. Hinterhuber²¹, B. Iglseder²², D. Imarhiagbe²³, C. Jagsch²⁴, K. Jellinger²⁵, M. Kalousek²⁶, P. Kapeller²⁷, G. Ladurner²⁸, C. Lampl²⁹, A. Lechner¹, A. Lingg³⁰, T. Nakajima⁵, M. Rainer⁸, F. Reisecker³¹, J. Spatt³², T. Walch²¹, M. Uranüs²⁴, A. Walter³³

¹ Universitätsklinik für Neurologie, Medizinische Universität Graz, Graz

² Abteilung für Psychiatrie, Landeskrankenhaus Rankweil, Rankweil

³ Universitätsklinik für Neurologie, Medizinische Universität Wien, Wien

⁴ Abteilung für Neurologie und Psychiatrie, AKH Linz GmbH, Linz

⁵ Abteilung für Neurologie, Landeskrankenhaus Waldviertel Horn – Allentsteig, Horn

⁶ Universitätsklinik für Neurologie, Medizinische Universität Innsbruck, Innsbruck

⁷ Universitätsklinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Medizinische Universität Wien, Wien

⁸ Psychiatrische Abteilung, Sozialmedizinisches Zentrum Ost – Donauespital, Wien

⁹ Abteilung für Neurologisch-Psychiatrische Gerontologie, Landes-Nervenlinik Wagner-Jauregg, Linz

¹⁰ Kuratorium für Psychosoziale Dienste (PSD), Wien

¹¹ Facharzt für Neurologie und Psychiatrie, Oberpullendorf

¹² 1. Neurologische Abteilung, Krankenhaus Hietzing mit Neurologischem Zentrum Rosenhügel, Wien

¹³ Abteilung für Neurologie, Bezirkskrankenhaus Kufstein (BHK), Kufstein

¹⁴ Selbsthilfegruppe „Alzheimer Angehörige Austria“, Wien

¹⁵ 5. Medizinische Abteilung mit Rheumatologie, Stoffwechselerkrankungen und Rehabilitation, Wilhelminenspital, Wien

¹⁶ Abteilung für Akutgeriatrie, Krankenhaus Hietzing mit Neurologischem Zentrum Rosenhügel, Wien

¹⁷ Psychiatrische Abteilung, Krankenhaus der Barmherzigen Brüder, Eisenstadt

¹⁸ Geronto Psychiatrisches Zentrum (GPZ), Graz

¹⁹ Abteilung für Psychosoziale Rehabilitation und Psychologisch-Psychotherapeutische Ambulanz, Geriatriezentrum Am Wienerwald, Wien

²⁰ Abteilung für Neurologie, Bezirkskrankenhaus Lienz, Lienz

²¹ Universitätsklinik für Allgemeine Psychiatrie und Sozialpsychiatrie, Medizinische Universität Innsbruck, Innsbruck

²² Universitätsklinik für Geriatrie, Christian-Doppler-Klinik, Salzburg

- ²³ *Psychiatrisches Krankenhaus des Landes Tirol, Hall in Tirol*
- ²⁴ *Gerontopsychiatrische Abteilung, Landesnervenklinik Sigmund Freud, Graz*
- ²⁵ *Ludwig Boltzmann Institut für Klinische Neurobiologie, Wien*
- ²⁶ *Sozialmedizinisches Zentrum Baumgartner Höhe Otto-Wagner-Spital und Pflegezentrum, Wien*
- ²⁷ *Abteilung für Neurologie und Psychosomatik, Landeskrankenhaus Villach, Villach*
- ²⁸ *Universitätsklinik für Neurologie, Christian-Doppler-Klinik, Salzburg*
- ²⁹ *Abteilung für Allgemeine Neurologie mit Schmerzmedizin, Krankenhaus der Barmherzigen Brüder Linz, Linz*
- ³⁰ *Abteilung für Psychiatrie II, Krankenhaus Rankweil, Rankweil*
- ³¹ *Neurologische Abteilung, Krankenhaus der Barmherzigen Brüder Graz-Eggenberg, Graz*
- ³² *2. Neurologische Abteilung des Neurologischen Zentrums Rosenhügel, Wien*
- ³³ *Gerontopsychiatrische Abteilung und Psychiatrische Ambulanz, Geriatriezentrum Am Wienerwald, Wien*

Schlüsselworte:

Demenz – Alzheimer Krankheit – Nicht-Alzheimer Demenz – Richtlinien – Diagnostik – Therapie

Keywords:

dementia – Alzheimer's disease – non-Alzheimer dementia – guidelines – diagnosis – treatment

genommen wurde. Zweck der Leitlinien ist der rationale und kosteneffektive Einsatz diagnostischer und therapeutischer Verfahren bei Demenzerkrankungen. Zielgruppen für dieses Konsensstatement sind alle medizinischen aber auch alle anderen in die Versorgung von Demenzkranken eingebundenen Berufsgruppen und GrundversorgerInnen in Österreich.

dementing illnesses. Users are physicians and all other providers of care for patients with dementia in Austria.

Konsensusstatement „Demenz 2010“ der Österreichischen Alzheimer Gesellschaft

Die Österreichische Alzheimer Gesellschaft entwickelte Evidenz-basierende Richtlinien aufgrund einer systematischen Literaturrecherche und einer Kriterien-geleiteten Beurteilung mit nachfolgender transparenter Festlegung des klinischen Empfehlungsgrades. Die AutorInnen evaluierten verfügbare Therapieansätze für die häufigsten Formen der Demenz und fokussierten sich auf Diagnostik und pharmakologische Intervention, wobei auf die nationalen Gegebenheiten Rücksicht

Consensus statement „Dementia 2010“ of the Austrian Alzheimer Society

The Austrian Alzheimer Society developed evidence-based guidelines based on a systematic literature search and criteria-guided assessment with subsequent transparent determination of grades of clinical recommendation. The authors evaluated currently available therapeutic approaches for the most common forms of dementia and focused on diagnosis and pharmacological intervention, taking into consideration the situation in Austria. The purpose of these guidelines is the rational and cost-effective use of diagnostic and therapeutic measures in

A. Einleitung

Der Inhalt dieses Konsensuspapiers wurde von den TeilnehmerInnen der Konsensuskonferenz „Demenz“ der Österreichischen Alzheimer Gesellschaft nach medizinischen und epidemiologischen Kriterien erstellt, die zum Publikationszeitpunkt allgemein anerkannt sind. Ein Update der Empfehlungen in absehbarer Zeit ist geplant.

Ziel dieses Konsensusstatements ist die Beurteilung derzeit verfügbarer Therapieansätze für die häufigsten Formen der Demenz entsprechend wissenschaftlicher Evidenz. Das Statement fokussiert auf Diagnostik und pharmakologische Intervention. Nicht-pharmakologische Behandlungsansätze werden in einem Folgestatement ausführlich abgehandelt werden. Auf Basis dieses Evidenzgrades geben die TeilnehmerInnen der

Konsensuskonferenz klinische Empfehlungen für den Einsatz von diagnostischen und therapeutischen Verfahren an die österreichische Ärzteschaft. Das Konsensuspapier berücksichtigt spezifische nationale Gegebenheiten und bezieht sich auf PatientInnen mit Alzheimer Demenz, vaskulären Demenzen, Parkinson-assoziierten Demenzen und frontotemporaler Degeneration. Zweck der Leitlinien ist der rationale und kosteneffektive Einsatz diagnostischer und therapeutischer Verfahren bei Demenzerkrankungen. Die Entwicklung der Leitlinien wurde durch NeurologInnen und PsychiaterInnen in Österreich durchgeführt, die Gruppe der AnwenderInnen beinhaltet alle medizinischen aber auch alle anderen in die Versorgung von Demenzkranken eingebundenen Berufsgruppen und GrundversorgerInnen. Die Suche nach Evidenz wurde durch systematische Literatursuche der MEDLINE unter Verwendung von PubMed von 1990-2010 durchgeführt. Die Kriterien zur Beurteilung wissenschaftlicher Evidenz und die Definition der unterschiedlichen Empfehlungsgrade sind im Folgenden dargestellt:

Bezüglich redaktioneller Unabhängigkeit ist offenzulegen, dass die Österreichische Alzheimer Gesellschaft an die Firmen Pfizer, Novartis, Janssen, Merz Austria, Lundbeck, Ever Pharma und Austroplant herantrat, um einen *unrestricted Grant* für die Abwicklung des Projektes „Konsensusstatement 2010“ zu erhalten. Von Seiten der Österreichischen Alzheimer Gesellschaft wurde mit jeder einzelnen Firma vertraglich festgelegt, dass durch diese Unterstützung keine Einflussnahme auf den Inhalt des Konsensusstatements möglich ist, dass keine der an der Konsensuskonferenz teilnehmenden Personen für die Teilnahme an der Konferenz oder Erstellung des Statements mit Ausnahme von Reisegebühren Honorare erhalten darf und dass von Seiten der Unternehmen

keinerlei Erwartungen in Hinblick auf Bevorzugung der jeweiligen Produkte bestehen. Im Sinne einer Erhebung vollständiger Evidenz wurde den Unternehmen die Möglichkeit geboten, alle ihnen zur Verfügung stehenden Arbeiten zu ihren Produkten an die Österreichische Alzheimer Gesellschaft zu senden. Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass Mitglieder der Entwicklungsgruppe des Konsensusstatements Interessenskonflikte haben, da eine Reihe der Mitglieder von pharmazeutischen Firmen Unterstützung wissenschaftlicher Arbeiten oder Honorare im Rahmen von Vortragstätigkeiten oder für Tätigkeiten in Beratungsgremien erhielten. Sämtliche AutorInnen des Konsensusstatements haben sich zu möglichen Interessenskonflikten in schriftlicher Form geäußert.

B. Graduierung der wissenschaftlichen Evidenz und der klinischen Empfehlungen [1]

1. Wissenschaftliche Evidenz

- 1a: Evidenz durch mehrere randomisierte, kontrollierte Studien und/oder Metaanalysen
- 1b: Evidenz durch eine randomisierte, kontrollierte Studie
- 2a: Evidenz durch zumindest eine methodisch einwandfreie, kontrollierte aber nicht randomisierte Studie
- 2b: Evidenz durch eine methodisch einwandfreie, quasi experimentelle Studie. Intervention außerhalb der Kontrolle der UntersucherInnen (z.B. Anwendungsbeobachtung).
- 3: Evidenz durch methodisch einwandfreie, nicht experimentelle Beobachtungsstudien (z.B. Fallberichte, epidemiologische Studien)
- 4: Evidenz durch Expertenstatements

2. Klinische Empfehlung

- A: empfohlen mit überzeugender klinischer Zuverlässigkeit
- B: empfohlen mit mäßiger klinischer Zuverlässigkeit
- C: empfohlen auf Basis individueller Umstände
- D: kann klinisch aufgrund bestehender Datenlage nicht empfohlen werden

C. Epidemiologie

Inzidenz und Prävalenz von Demenzerkrankungen steigen mit dem Alter an. Im Jahr 2000 litten in Österreich etwa 90.500 Personen unter einer demenziellen Erkrankung. Neuere demographische Daten zeigen, dass Demenzerkrankungen in stärkerem Ausmaß ansteigen, als noch vor wenigen Jahren angenommen. Während Hochrechnungen auf Basis der Bevölkerungsprognosen des Jahres 1999 im Jahr 2050 etwa 233.800 Demenzerkrankte erwarten ließen [2], muss nun mit einem Anstieg auf etwa 262.300 gerechnet werden [3, 4]. Die Alzheimer-Krankheit stellt die häufigste Demenzform (60%-80%) gefolgt von vaskulärer Demenz (10%-25%) und Lewy-Körperchen-Demenz (7-25%) dar. Andere Demenzformen sind selten und machen einen Anteil von höchstens 10% aus. Mischformen sind häufig [5].

Demenzerkrankungen führen häufig zu Pflegebedürftigkeit und erhöhen das Risiko einer Aufnahme ins Pflegeheim [6]. Eine Literaturübersicht von Studien in Pflegeheimen berichtet Prävalenzraten zwischen 39% und 87% [6]. Dies verursacht bedeutende Kosten, die in beträchtlichem Ausmaß von der erwerbsfähigen Bevölkerung getragen werden müssen. Auch die medizinische Behandlung und professionelle Pflege muss von Angehörigen der erwerbsfähigen Bevölkerung geleistet werden. Die informelle häusliche Pflege wird vorwiegend von Familienangehörigen geleistet, wobei heute bereits mehr

Jahr	Österreichische Bevölkerung (60+ Jahre)	Alle Demenzen	Alzheimer Demenz	Vaskuläre Demenz
		Krankenzahlen	Krankenzahlen	Krankenzahlen
		N (in 1.000)	N (in 1.000)	N (in 1.000)
2000	1684,5	90,5	59,5	15,7
2010	1983,3	112,6	74,3	19,7
2020	2311,9	139,2	93,3	24,3
2030	2841,6	174,7	117,3	30,2
2040	2972,6	216,1	147,9	37,9
2050	3002,7	262,3	182,7	44,4

Tabelle 1: Hochrechnung der Zahl Demenzkranker (alle Demenzkrankheiten, Alzheimer-Demenz, vaskuläre Demenz) in Österreich (Angaben in 1.000) basierend auf den Bevölkerungsprognosen 2004 [3]

Jahr	Hochrechnung basierend auf den Bevölkerungsprognosen 1999		Hochrechnung basierend auf den Bevölkerungsprognosen 2004	
	Mittlere Krankenzahlen	Mittlere Prävalenz ^(a)	Mittlere Krankenzahlen	Mittlere Prävalenz ^(a)
	N (in 1.000)	%	N (in 1.000)	%
2000	90,5	5,41	90,5	5,37
2010	108,4	5,62	112,6	5,68
2020	129,6	5,76	139,2	6,02
2030	163,4	5,88	174,7	6,15
2040	199,8	6,97	216,1	7,27
2050	233,8	8,28	262,3	8,73

^(a) Mittlere Gesamtprävalenz in der Altenbevölkerung des jeweiligen Jahres nach Standardisierung auf die Alterszusammensetzung der über 60-Jährigen in den jeweiligen Jahren in Österreich

Tabelle 2: Hochrechnung der Zahl Demenzkranker (alle Demenzkrankheiten) in Österreich (Angaben in 1.000) im Vergleich der Bevölkerungsprognosen 1999 und 2004 [2, 3]

Jahr	Hochrechnung basierend auf den Bevölkerungsprognosen 1999	Hochrechnung basierend auf den Bevölkerungsprognosen 2004
	Erwerbsfähige pro Demenzkrankenem	Erwerbsfähige pro Demenzkrankenem
	N	N
2000	56,0	60,7
2010	46,0	49,5
2020	36,7	39,4
2030	26,0	28,9
2040	20,5	21,6
2050	16,7	17,2

Tabelle 3: Demenzkranke in Relation zur erwerbsfähigen Bevölkerung (15-60-Jährige) in Österreich [2, 3]

als ein Viertel aller BetreuerInnen über 60 Jahre alt ist [7]. Dieser Bereich der informellen Pflege teilt sich also zwischen der erwerbsfähigen und der älteren Bevölkerung. Insgesamt ist aber aufgrund der Zunahme Demenzkranker mit einer deutlichen Zunahme der Belastung der erwerbsfähigen Bevölkerung zu rechnen. Berechnungen aufgrund einer Meta-Analyse ergeben, dass in Österreich jährlich etwa 1,1 Milliarden Euro für die Versorgung Demenzkranker anfallen [8]) Etwa drei Viertel davon machen nicht-medizinische Kosten aus, während die medizinischen Kosten nur etwa ein Viertel betragen. Die Kosten, die durch die medikamentöse Behandlung entstehen, machen nur 6% der Gesamtkosten für die Versorgung Demenzkranker aus. Studien zur

Epidemiologie der Demenzen sind in Österreich dringend erforderlich.

D. Diagnostik

Die Diagnostik von Demenzerkrankungen basiert auf Anamnese (Eigen- und Außenanamnese), klinischen Befunden und Zusatzuntersuchungen. Während Diagnosekriterien für wissenschaftliche Zwecke in der Vergangenheit überwiegend auf klinischen Befunden basierten, haben mit dem technischen Fortschritt biologische Marker und bildgebende Verfahren an Bedeutung gewonnen. Neue Diagnosekriterien der Alzheimer-Demenz basieren auf dem klinischen Symptom einer frühen und signi-

fikanten Störung des episodischen Gedächtnisses (insbesondere des Einspeicherns neuer Inhalte) und der Forderung nach zumindest einem positiven Zusatzbefund. Relevante Zusatzbefunde beinhalten strukturelles Imaging mit MRT unter besonderer Berücksichtigung der Hippocampusatrophie, molekulares Imaging mit PET und die Liquormarker Tau, Phospho-Tau und Amyloid- β -42 [9]. Die Diagnosestellung sollte so früh wie möglich im Verlauf erfolgen, da sie dem Nachweis eventueller heilbarer Demenzursachen dient und Grundlage der Behandlung, Betreuung und Beratung ist.

Zu Lebzeiten kann in der Regel eine „wahrscheinliche“ oder „mögliche“ Diagnose gestellt werden. In der Klinik wird eine diagnostische Treffsicherheit von 80-90% erzielt [10, 11].

Obligatorische diagnostische Schritte (I, A)	Optionale diagnostische Schritte (I,C)
<ul style="list-style-type: none"> ❖ Anamnese <ul style="list-style-type: none"> ➢ Eigenanamnese ➢ Außenanamnese ➢ Familienanamnese ➢ Sozialanamnese ❖ Neurologischer Status ❖ Psychiatrischer Status <ul style="list-style-type: none"> Erfassung von Psychosen und Verhaltensstörungen ❖ Internistischer Status ❖ Neuropsychologie¹ <ul style="list-style-type: none"> ➢ Kognitive Tests ➢ Depressionsskalen ➢ Erfassung von auffälligem Verhalten ❖ Laborparameter <ul style="list-style-type: none"> ➢ Komplettes Blutbild ➢ Elektrolyte (Na,K,Cl,Ca, PO4) ➢ Nierenfunktionsparameter ➢ Leberfunktionsparameter ➢ Blutzucker ➢ Schilddrüsenfunktionsparameter (TSH, T4) ➢ Vitamin B₁₂/ Folsäure ❖ CCT, besser cMRT <ul style="list-style-type: none"> ➢ Koronare Schichten ➢ Atrophiemuster 	<ul style="list-style-type: none"> ❖ EEG ❖ SPECT (Stoffwechsel, Dopamin-Transporter) ❖ PET (Glucosemetabolismus, Amyloid²) ❖ Dopamin-Transporter SPECT oder PET³ ❖ Genetik³ <ul style="list-style-type: none"> ➢ Apolipoprotein E ➢ Autosomal dominante Mutationen⁴ ➢ CADASIL ➢ Huntington ❖ Liquoranalyse^{5,6} <ul style="list-style-type: none"> ➢ Tau-Protein, Phospho-Tau-Protein ➢ Amyloid-β-42-Peptid ➢ 14-3-3-Protein ❖ Serologie <ul style="list-style-type: none"> ➢ Luesserologie ➢ HIV ➢ Parathormon ➢ Antineuronale Antikörper ➢ Schilddrüsenantikörper (TAK/MAK)

Anmerkungen zur Diagnostik:

1. Als Screening-Test und als orientierende Hilfe in der Verlaufsbeobachtung wird als Minimalerfordernis die Mini-Mental State Examination (MMSE) empfohlen. Bei leichten und schweren Demenzgraden sowie bei frontotemporalen Demenzen hat die MMSE aber diagnostische Unschärfen. Hier sind Fremdbeurteilungsskalen und andere neuropsychologische Untersuchungen besser geeignet. Es liegt im Ermessen der erfahrenen Fachärzteschaft, in Zusammenarbeit mit klinischen PsychologInnen/NeuropsychologInnen zur Differentialdiagnose und Verlaufsbeobachtung zusätzlich andere, aufwendigere, validierte Tests oder Skalen (z.B.: MOCA, SLUMS etc) zu verwenden. Zur klinischen Erfassung des Demenzschweregrades eignen sich vor allem fremdanamnestiche Fragelisten, wie z.B. Clinical Dementia Rating (CDR) [12].
2. Funktionelle Imagingverfahren können vor allem in Frühstadien differentialdiagnostisch hilfreich sein.
3. Der Dopamintransporter kann mittels FP-CIT-SPECT dargestellt werden. In einer Multicenterstudie wurde eine Sensitivität von 77,7% und eine Spezifität von 90,4% in der Differenzierung von PatientInnen mit Lewy-Körperchen-Demenz von PatientInnen mit Nicht-Lewy-Körperchen-Demenz erreicht [13]. In einer post mortem validierten Stichprobe an 20 Demenzkranken wurden eine Sensitivität von 88% und eine Spezifität von 100% für die ante mortem durchgeführte FP-CIT-SPECT-Messung bezüglich der Differenzierung von Lewy-Körperchen-Demenz und Alzheimer Krankheit berichtet [14]. Der Einsatz dieses Verfahrens ist insbesondere dann zu empfehlen, wenn die Diagnosestellung einer Lewy-Körperchen-Demenz anhand der klinischen Kriterien nicht gelingt (z.B. bei Fehlen eines Parkinson-Syndroms).
4. Prädiktive genetische Testung kann bei Risikopersonen mit autosomal dominanter Familienanamnese veranlasst werden, wird aber aus ethischen

Gründen nicht empfohlen. Genetisches Screening des Apolipoprotein E-Status (APOE) wird wegen zu niedriger Spezifität und Sensitivität nicht empfohlen [15-17].

5. Liquormarker können in diagnostisch unklaren Fällen zusätzliche diagnostische Hinweise erbringen. Die kombinierte Auswertung von Tau, Phospho-Tau und Amyloid- β -42 im Liquor zeigt für die Abgrenzung des Morbus Alzheimer von anderen Erkrankungen eine Sensitivität und Spezifität von 85-90%.
6. Rezente Studien weisen darauf hin, dass mit Kombinationen diagnostischer Verfahren, besonders von Liquormarkern und MR-Variablen, höchste Diagnosezuverlässigkeit zu erzielen ist [18, 19].

Andere Verfahren wie Magnetresonanztomographie, evozierte Potentiale, quantitatives EEG, Bestimmung spezifischer Proteine aus Urin und Serum, die Pupillometrie, Riechtests sowie Biopsien aus der Nasenschleimhaut sind nicht validiert; ihre diagnostische Aussagekraft ist noch offen (D). Die Hirnbiopsie ist informativ aber belastend; nur in besonderen Ausnahmefällen ist sie erforderlich und zulässig (4, C).

E. Medikamentöse Therapie kognitiver Symptome

E.1 Alzheimer-Krankheit

E.1.1 Leichte bis mittelschwere Alzheimerdemenz (Richtwert MMSE 11-26)

Statement:

Cholinesterasehemmer sind als Mittel der ersten Wahl in der Behandlung leichter und mittelschwerer Alzheimerdemenz zu empfehlen (1a, A).

Donepezil (Tagesdosis: 5-10mg), Galantamin (Tagesdosis: 16-24mg) und Rivastigmin (Tagesdosis: 6-12mg/d)

zeigen eine günstige Beeinflussung kognitiver Funktionen, der Alltagsaktivitäten und des globalen klinischen Eindruckes (1a). Diese Effekte sind moderat und vorwiegend durch dosisabhängige Verbesserungen oder Stabilisierung der Behandlungsgruppen bei fortlaufender Verschlechterung der Placebogruppen bedingt. Die Behandlungseffekte sind alltagsrelevant. Die Wirksamkeit ist für eine Behandlungsdauer von 6-12 Monaten belegt [20-32]. Ein Cochrane Review fasst die Daten für alle Cholinesterasehemmer zusammen und inkludiert 13 Studien [33]. Diese Meta-Analyse bestätigt ebenso die Effektivität von Cholinesterasehemmern im leichten und mittleren Schweregrad der Alzheimerdemenz.

Statement:

Die tägliche Einmalgabe von Cholinesterasehemmern wird zur Verbesserung der Compliance empfohlen (1a, A).

Alle Daten bezüglich Einnahmetreue von Acetylcholinesterase-Inhibitor (AChEI) zeigen sehr ungünstige Ergebnisse. In Österreich gibt es dazu bisher keine Studie, ein Versäumnis dem möglichst rasch Rechnung getragen werden sollte. Internationale Daten zeigen, dass bereits nach 3 Monaten nur ein Bruchteil der PatientInnen Antidementiva tatsächlich einnimmt. Eine Untersuchung in der klinischen Routine berichtet, dass nur etwa 40% der PatientInnen nach 3 Monaten an mehr als 80% aller Tage die Medikation tatsächlich genommen hatten und nach einem Jahr nur noch zirka 20% der Behandelten regelmäßig AChEI einnahmen (Tabelle 4) [34].

Compliance für Medikamente wird durch eine ganze Reihe von Prädiktoren beeinflusst [35]. Jene PatientInnen-bezogenen Faktoren, die bei PatientInnen mit kognitiven Störungen eine besondere Rolle spielen, sind in der Tabelle 5 aufgelistet. Ein wichtiger Faktor sind komplexe Verordnungschemata.

	3 Monate		6 Monate		12 Monate	
	<i>Donepezil</i>	<i>Rivastigmin Kapseln</i>	<i>Donepezil</i>	<i>Rivastigmin Kapseln</i>	<i>Donepezil</i>	<i>Rivastigmin Kapseln</i>
PatientInnen-Zahl	1871	563	1414	412	641	161
Einnahme >80% der Beobachtungszeit in %	44	35	20	27	23	19

Tabelle 4: Compliance für AChEI in einer retrospektiven Kohortenstudie [34]

• Kognitive Beeinträchtigung
• Verhaltensauffälligkeiten einschließlich Depressionen
• Medikamentennebenwirkungen
• Fehlender Glaube an Medikamentenwirkung durch PatientIn und BetreuerIn
• Fehlende Krankheitseinsicht
• Komplexe Verordnungsschemata

Tabelle 5: PatientInnen-bezogene Prädiktoren für schlechte Compliance bei DemenzpatientInnen

Donepezil wurde bereits in den originalen Zulassungsverfahren in Einmalgabe angeboten. Eine als Schmelztablette angebotene Darreichungsform ist entsprechend pharmakokinetischer Untersuchungen bioäquivalent zur Filmtablette und weist identes Einsatzgebiet zur Filmtablette auf. Galantamin steht in einer Retardform („prolonged-release formulation“) für die tägliche Einmalgabe zur Verfügung. Die Wirkdosis von 16mg/24mg wird durch Hochdosieren über 8mg in vier/acht Wochen erreicht. Galantamin in Retardform war mit signifikanter Verbesserung am ADAS-Cog aber nicht auf CIBIC-plus oder NPI-Score assoziiert [36]. Die TeilnehmerInnen der Konsensuskonferenz sehen aber auch hier Übertragbarkeit der bisherigen Galantamin Ergebnisse auf die geänderte Darreichungsform. Verträglichkeit und Sicherheit waren für die Einmalgabe von 16mg oder 24mg pro Tag Galantamin Retardform ähnlich jener der Zweimalgabe [36]. Allerdings berichtete eine post hoc Analyse über einen signifikant geringeren Einsatz

von Antiemetika unter der Retardform [37].

Rivastigmin kann transdermal mittels Pflaster 1x täglich verabreicht werden. Die Wirkdosis von 9,5mg wird im Monatsschritt über das 4,6mg-Pflaster erreicht. In der IDEAL-Studie wurden 1.195 Alzheimer-PatientInnen im Rahmen einer doppelblinden, randomisierten, placebo-kontrollierten Studie mit Rivastigmin 10cm² (9.5mg/24Stunden)- oder 20cm² (17.4mg/24Stunden)-Pflaster einmal täglich oder 6mg-Kapseln zweimal täglich behandelt [38]. Die Studie belegte, dass das 10cm²-Pflaster ähnliche Wirksamkeit wie 2mal 6mg Rivastigmin in Form von Kapseln aufwies. Die Häufigkeit von Nebenwirkungen war beim 10cm²-Pflaster nahezu ident zur Placebogruppe und signifikant niedriger als bei jenen PatientInnen, die Kapseln erhielten. Das 20cm²-Pflaster brachte keine Vorteile gegenüber der oralen Medikation in Hinblick auf Nebenwirkungen bei vergleichbarer Wirksamkeit. Die Hautverträglichkeit des

Pflasters war im Allgemeinen gut, ausgeprägte Erytheme traten bei 8% und Pruritus bei 7% auf. Die Zahl von PatientInnen, welche die Behandlung aufgrund von Hautirritationen abbrechen, lag beim 10cm²-Pflaster bei 2%. In einer österreichischen naturalistischen Studie wurden lokale Hautreaktionen bei etwa 23% festgestellt. Das Ausmaß der Hautveränderungen war meist gering und führte bei 6,8% der TeilnehmerInnen zu Therapieabbruch. Sie wurden meist erst nach 3-monatiger Therapiedauer beobachtet [39].

Statement:

Cholinesterasehemmer sind als Langzeittherapie einzusetzen (2a, A).

Placebokontrollierte Studien liegen bis zu einem Jahr vor. Offene Extensionsstudien wurden mehrfach durchgeführt und weisen auf Wirksamkeit über mehr als ein Jahr hin. Die Ergebnisse von Extensionsstudien sind mit Vorsicht zu beurteilen, da Selbstselektion in die Studien erfolgt

und Vergleiche mit hypothetischem Placebodecline bzw. Extrapolierung der randomisierten Phase erfolgt [33, 40].

Statement:

Therapieunterbrechungen sollen vermieden werden (2b, A).

Subanalysen aus doppelblind geführten Studien zeigen, dass PatientInnen, die eine kürzere Therapieunterbrechung erfuhren, nach Re-Titrierung auf höherem funktionellem Niveau liegen als jene, die längere Unterbrechungen hatten.

Statement:

Ein Absetzen der Therapie mit Cholinesterasehemmern bei einem MMSE ≤ 10 Punkten ist abzulehnen (1a, A).

Doppelblinde, randomisierte, placebokontrollierte Donepezilstudien bei PatientInnen mit MMSE-Werten von 1-10 zeigten verbesserte Kognition und Alltagsfunktionalität im Vergleich zu Placebo [41-43]. Derzeit liegt keine europäische Zulassung für Cholinesterasehemmertherapie bei schwerer Demenz vor. Daten für die anderen Cholinesterasehemmer liegen nicht vor, die KonsensuskonferenzteilnehmerInnen gehen aber von einem Klasseneffekt auch bei schwerer Alzheimerdemenz aus, die angeführte 1a Evidenz existiert aber nur für Donepezil.

Statement:

Der Versuch eines Präparatwechsels bei Unverträglichkeit wird empfohlen (A), bei mangelnder Wirksamkeit ist er möglich (C).

Cholinesterasehemmer haben unterschiedliche pharmakologische Eigenschaften. Ein Präparatwechsel kann daher bei Unverträglichkeit oder Unwirksamkeit sinnvoll sein.

Statement:

Es besteht keine eindeutige Evidenz für Überlegenheit eines Cholinesterasehemmers gegenüber dem anderen (1b, B).

Direkte Vergleichsstudien bestehen in offener Form für Donepezil versus Galantamin und für Donepezil versus Rivastigmin [33]. Eine randomisierte Studie verglich Donepezil und Rivastigmin über einen 2-Jahreszeitraum, wobei für den primären Endpunkt keine Unterschiede bestanden [44].

Statements:

Memantin wird bei Patienten mit mittelschwerer Alzheimer Demenz (MMSE-Richtwert 11-19) empfohlen (1a, B).

Bei Unverträglichkeit von Cholinesterasehemmern wird bei PatientInnen mit leichter und mittelschwerer Alzheimer Demenz Memantin empfohlen (MMSE 11-19 1a, 20-22 1b, B).

Bei Verdacht auf mangelnde Wirksamkeit von Cholinesterasehemmern ist ein Wechsel auf Memantin bei leichter bis mittelschwerer Alzheimer Demenz ebenfalls empfehlenswert (2b, B).

Für den MMSE-Bereich 11-19 gibt ein Cochrane Review [45], in dem die Daten von drei Studien im leichten bis mittelschweren Alzheimerstadium gepoolt werden, einen signifikanten Behandlungseffekt nach 6 Monaten für Kognition und klinischen Gesamteindruck an. Kein signifikanter Effekt bestand für Alltagskompetenz. Memantin ist seit Oktober 2005 zur Therapie des mittelschweren Alzheimerstadiums (MMSE 11-19) von der EMEA zugelassen.

E.1.2 Schwere Formen der Alzheimerdemenz (Richtwert MMSE 1-10)

Statement:

Memantin und Donepezil sind in der Behandlung der schweren Demenz als Mittel erster Wahl zu empfehlen (1a, A). Ein positiv abgeschlossenes europäisches Zulassungsverfahren besteht nur für Memantin. Wie bei Cholinesterasehemmern wird auch bei Memantin die tägliche Einmalgabe zur Verbesserung der Compliance empfohlen (1b, A).

Die Wirksamkeit von Memantin in der schweren Alzheimerdemenz ist durch zwei Studien in diesem Segment belegt [46, 47]. Diese Wirksamkeit bezieht sich auf Alltagsaktivitäten, globalen klinischen Eindruck und kognitive Fähigkeiten. Die einmal tägliche Gabe von Memantin wurde im Mai 2008 von der EMEA basierend auf einer Studie von Jones et al [48] zugelassen und wird empfohlen, um die Compliance der Medikamenteneinnahme möglichst hoch zu halten. Zwischenzeitlich besteht ein identer wissenschaftlicher Evidenzgrad auch für Donepezil [41-43]. Dies führt zu gleicher Einschätzung der Studienlage für Memantin und Donepezil bei schwerer Demenz. Eine Zulassung von Donepezil für schwere Alzheimerdemenz durch die EMEA besteht derzeit nicht.

Statement:

Die Kombinationstherapie von Memantin und Cholinesterasehemmern ist bei PatientInnen mit schwerer oder mittelschwerer Alzheimerdemenz (MMSE Richtwert 5-14) anzustreben (1b, A).

In einer randomisierten Studie von Tariot et al [49] erwies sich die Kombination von Memantin und Donepezil gegenüber einer Monotherapie mit Donepezil als überlegen. Weiters bestehen offene Studien [50, 51], welche zeigen, dass die Kombinationsthera-

pie von Rivastigmin und Memantin gegenüber Monotherapie ebenfalls überlegene Wirksamkeit hat. Eine weitere Studie belegt den positiven Effekt der Kombinationstherapie gegenüber alleiniger Verwendung von Cholinesterasehemmern über einen mehrjährigen Zeitraum [52].

E.1.3 Weitere Antidementiva

Eingegangen wird nur auf die in Österreich derzeit verfügbaren Substanzen in alphabetischer Reihenfolge: *Cerebrolysin*

Statement:

Cerebrolysin kann bei Unverträglichkeit oder Verdacht auf Unwirksamkeit bei leichten und mittelschweren Fällen nach dem Versuch eines Wechsels zwischen den einzelnen Cholinesterasehemmern und bei mittelschweren Fällen nach einem Wechsel auf Memantin eingesetzt werden (Ia, B). Die Tatsache, dass Cerebrolysin i.v. zu verabreichen ist, ist zu berücksichtigen.

Intravenöse Applikation von Cerebrolysin zeigte in einzelnen Studien mit kleinen bis mittelgroßen Fallzahlen, die ansonsten den heutigen Anforderungen an das Studiendesign entsprachen, im Vergleich zu Placebo Verbesserungen in einzelnen neuropsychologischen Tests, verbesserte globale Funktion und verbesserte Alltagsfunktion (Ia) [53]. In einer 2006 publizierten Arbeit wurde 279 Patienten Cerebrolysin in Dosierungen von 10ml, 30ml und 60ml 5 Tage/Woche für 4 Wochen und danach 2mal pro Woche über 8 Wochen verabreicht [54]. Nach 24 Wochen wurde eine signifikante Verbesserung der kognitiven Leistungen unter der 10ml Dosierung beobachtet. Der globale klinische Eindruck war bei allen 3 Dosierungen signifikant besser als in der Placebogruppe und für die 60ml Dosis wurde eine signifikante Besserung neuropsychiatrischer Symptome beschrieben. Die Studie entspricht im

Design einer Dosisfindungsstudie. *Ginkgo biloba*

Statement:

Ginkgo biloba kann bei Unverträglichkeit oder Verdacht auf Unwirksamkeit bei leichten und mittelschweren Fällen nach dem Versuch eines Wechsels zwischen den einzelnen Cholinesterasehemmern und bei mittelschweren Fällen nach einem Wechsel auf Memantin eingesetzt werden (Ia, B).

In einer kontrollierten hochrangig publizierten Studie wurde in einer gemischten Population von AlzheimerpatientInnen und PatientInnen mit vaskulärer Demenz, aber auch in den Subgruppenanalysen der inkludierten AlzheimerpatientInnen, eine Wirksamkeit von Ginkgo biloba hinsichtlich neuropsychologischer Funktionen und anderer klinischer Aspekte beschrieben. Die Effekte waren bezüglich des globalen klinischen Eindruckes nicht signifikant [55]. Weitere placebokontrollierte Studien mit positiven Effekten wurden publiziert [56-59].

Diese Studien beinhalten ebenfalls Mischpopulationen und entsprechen in Hinblick auf ihre Effektivitätsmaße nur bedingt den derzeitigen Anforderungen der regulatorischen Agenturen [60] (<http://www.ema.europa.eu/pdfs/human/ewp/055395en.pdf>). In einer explorativen Studie [49] wurde Ginkgo biloba mit Donepezil und Kombinationstherapie verglichen, ohne dass signifikante Gruppenunterschiede bestanden. Die Studie ist zu klein, um zuverlässige Aussagen machen zu können (61).

Zwei Meta-Analysen im Rahmen von Cochrane Reviews, welche 33 und 36 Studien mit meist kleinen Fallzahlen in oft ätiologisch heterogenen Demenzgruppen inkludierten, erbrachten unterschiedliche Statements. Der frühere Review beschreibt Wirksamkeit auf kognitive Funktionen von Ginkgo biloba gegenüber Pla-

cebo (Ia) [56]. Der 2009 publizierte größere Review beschreibt, dass die neueren Studien zu Ginkgo biloba im Allgemeinen von adäquater Größe sind und einen vernünftigen Standard aufweisen [57]. Der Review beinhaltet PatientInnen mit Demenz ebenso wie PatientInnen mit Hirnleistungsstörungen unterschiedlicher Genese, er unterscheidet nicht zwischen unterschiedlichen Ginkgo-Produkten. Die Ergebnisse der rezenten Studien weisen inkonsistente Ergebnisse für Kognition, Alltagsaktivitäten, Stimmung, Depression und Belastung für BetreuerInnen auf. Von vier rezenten Studien finden drei keine signifikanten Unterschiede zu Placebo und eine Untersuchung zeigt sehr große Therapieeffekte [62]. Diese Studie wurde in einer selektiven Demenzgruppe mit neuropsychiatrischen Symptomen durchgeführt. Insgesamt ist zu betonen, dass auch im 2009 publizierten Cochrane Review [57] heterogene Patientenkollektive inkludiert wurden die direkte Studienvergleiche nur bedingt zulassen. Derzeit beruht die Studienlage zu Ginkgo biloba auf Studien die den Anforderungen regulatorischer Agenturen nicht voll entsprechen. Die Evidenz für signifikante Therapieeffekte von Ginkgo biloba bei DemenzpatientInnen ist trotz Vorliegen einiger negativer Studien überwiegend positiv.

Hydergin, Nicergolin, Piracetam und Pyritinol

Zur Wirksamkeit dieser Substanzen liegen für Kollektive dementer PatientInnen ohne differentialdiagnostische Zuordnung positive Ergebnisse vor. Eine Aussage zur Wirksamkeit bei AD ist nicht möglich (D).

Statement:

Die Anwendung von Hydergin, Nicergolin, Piracetam und Pyritinol bei AlzheimerpatientInnen kann derzeit nicht empfohlen werden.

Selegilin und Vitamin E

Vitamin E und Selegilin zeigten in einer Studie eine die Progredienz der Alzheimerkrankheit verzögernde Wirkung (1b). In weiteren Studien konnte keine klinische Wirksamkeit gezeigt werden [63].

Statement:

Eine allgemeine Empfehlung kann für Vitamin E und Selegilin nicht ausgesprochen werden.

E.1.4 Risikofaktoren

Statement:

Behandlung begleitender vaskulärer Risikofaktoren bei AlzheimerpatientInnen beeinflusst den Verlauf der Erkrankung möglicherweise günstig [3] und ist anzuraten (B) [64, 65].

E.1.5 Nahrungsergänzungsmittel

Statement:

Weder für Lecithin noch für NADH gibt es Evidenz einer klinischen Wirksamkeit. Die Anwendung wird nicht empfohlen (D).

E.1.6 Östrogene, nicht steroidale Antirheumatika, Statine

Statement:

Östrogene, nichtsteroidale Antirheumatika oder Statine können derzeit weder zur Prävention noch zur Behandlung der AD empfohlen werden (D) [66].

E.1.7 Ressourcen und Kosten

Statement:

Bei der derzeitigen Unsicherheit pharmakoökonomischer Modelle ist es unverantwortlich, Entscheidungen über die Erstattung von in qualitativ hochwertigen Studien als wirksam ausgewiesenen Antidementiva auf der Grundlage von ökonomischen Argumenten

zu treffen, die auf Vermutungen basieren (A).

Begründung:

Aus den vorliegenden Studien ist eine Kostenerhöhung für die Gesamtversorgung von DemenzpatientInnen durch Anwendung aller medikamentösen Therapiemöglichkeiten nicht ableitbar. Die Ergebnisse sind länderspezifisch. Für Österreich gibt es keine entsprechenden Publikationen. Alle pharmakoökonomischen Einschätzungen beruhen auf statistischen Modellen basierend auf extrapolierten Krankheitsprogression aus Kurzzeitstudien und epidemiologischen Daten sowie Daten über Ressourcennutzung. Ohne Langzeitdaten sind diese Modelle nicht valide [33].

E.2 Milde Kognitive Beeinträchtigung (Mild Cognitive Impairment, MCI)

Statement:

PatientInnen mit milder kognitiver Beeinträchtigung (MCI) können derzeit keine Medikamente zur Verhinderung der Konversion zu Alzheimerdemenz empfohlen werden. Eine ApoE4 Genotypisierung zur Definition einer Respondergruppe ist auch bei MCI PatientInnen nicht gerechtfertigt (1a, D).

Milde kognitive Beeinträchtigung ist ein Zwischenstadium zwischen normalem kognitivem Altern und Demenz. Bisherige symptomatische Studien testeten Donepezil, SGS-742, und Piracetam. Keine symptomatische Studie zeigte klinisch überzeugende Unterschiede zwischen Placebo und Studienmedikation. Studien zur Modifikation der Krankheitsprogression mit einer Dauer von 2 bis 4 Jahren wurden für Donepezil, Vitamin E, Rivastigmin, Galantamin und Rofecoxib durchgeführt. Auch diese erbrachten keine eindeutig positiven Ergebnisse. Methodische Probleme sind Heterogenität der Entität

MCI, langsame Progressionsraten, und insensitive Messinstrumente. Zukünftige Studien könnten von der Anwendung von Apolipoprotein E (APOE4), Liquormarkern, Amyloidimaging und sensitiveren neuropsychologischen Testinstrumenten profitieren [67].

E.3 Prävention der Alzheimer Demenz

E.3.1 Vaskuläre Risikofaktoren:

Statement:

Für die primäre Prävention der Alzheimerdemenz besteht gute Evidenz aus epidemiologischen Studien, Observationsstudien und Sekundäranalysen von therapeutischen Trials, dass Kontrolle vaskulärer Risikofaktoren vor allem im mittleren Lebensalter zu einer Reduktion des Alzheimerrisikos führt (2a-3, B), die Daten für Lebensstilmodifikation sind weniger konsistent (3, B).

Blutdruck

Bisherige longitudinale Kohortenstudien weisen zwar größtenteils auf ein erhöhtes Risiko einer Alzheimerdemenz und anderer Demenzen bei erhöhtem systolischem Blutdruck hin [68], aber ein höheres Risiko wurde auch bei bereits gering erhöhtem systolischem Blutdruck <140mmHg berichtet [69]. Die randomisierte, kontrollierte SYST-EUR (Systolic Hypertension in Europe) Studie an über 3.000 über 60-jährigen PatientInnen zeigte wiederum klar, dass eine blutdrucksenkende Therapie zu einer Reduktion des Demenzrisikos führt. Eine Meta-Analyse von vier weiteren Studien konnte aber keine signifikante Reduktion des Demenzrisikos nach Antihypertensivabehandlung nachweisen [70]. Ein rezente Beobachtungsstudie an mehr als 800.000 Männern zeigt, dass der Einsatz von Angiotensin-Rezeptorblockern im Vergleich zum Angiotensin Converting Enzym- (ACE-)

Hemmer Lisinopril und einer cardio-vaskulären Referenzgruppe mit einer signifikanten Reduktion der Inzidenz und Progression der Alzheimerdemenz und Demenz im Allgemeinen einhergeht [71].

Hyperlipidämie

Epidemiologische Studien belegen einen Zusammenhang zwischen Hyperlipidämie und späterer Demenz, longitudinal wurden vor allem erhöhte Serumcholesterinwerte im mittleren Lebensabschnitt als Alzheimerisiko beobachtet [68]. Allerdings konnten zwei große, randomisierte, kontrollierte Studien den Einfluss von Statinen auf die Demenzinzidenz nicht nachweisen. Eine placebokontrollierte Studie mit Pravastatin (40 mg täglich) bei 6.000 PatientInnen im Alter zwischen 70 und 80 Jahren und mit Baseline-Gesamtcholesterinwerten von 4.0–9.0 mmol/L zeigte keine signifikanten Unterschiede in Demenztests in der Pravastatin- versus Placebogruppe [72]. Die andere Studie mit Simvastatin (40 mg täglich) mit über 20.000 PatientInnen zwischen 40 und 80 Jahren demonstrierte eine vergleichbare Demenzinzidenz von 0.3% in beiden untersuchten Gruppen [73].

Tabak

Entgegen früheren Fallkontrollstudien belegen Longitudinalstudien ein signifikant erhöhtes Risiko an Alzheimer- oder anderen Demenztypen zu erkranken, bei TabakraucherInnen [74]. Eine gepoolte Analyse aus vier europäischen populationsbasierten Studien mit über 28.000 Personen kam zum Ergebnis, dass ein höheres Alzheimer-Risiko nur für derzeitige, jedoch nicht für ehemalige RaucherInnen besteht [75]. Klare Evidenz für eine Reduktion des Alzheimerrisikos nach Einstellen des Rauchens fehlt.

Diät

Epidemiologische Studien weisen auf ein erhöhtes Demenzrisiko abhängig

vom Gesamtfettkonsum und niedrigen Omega-3-Fettsäure-Werten hin [76]. Kürzlich wurde in einer Longitudinalstudie auch eine mediterrane Diät [77] und bereits früher eine fischreiche [68] Diät für die Reduktion des Alzheimerrisikos postuliert. Mangels Evidenz aus randomisierten, kontrollierten Studien kann keine eindeutige Empfehlung von Diät für die Primärprävention von Demenz abgegeben werden.

Körperliche Aktivität

Erhöhte körperliche Aktivität wurde mit niedrigerem Risiko einer späteren Demenz assoziiert. Die Canadian Study of Health and Aging belegte dies für regelmäßige körperliche Aktivität [78], und eine andere Analyse aus dieser Studie auch für häufigere körperliche Aktivität [79]. In der Cardiovascular Health Study wiesen TeilnehmerInnen, die bei der körperlichen Aktivität den höchsten Energieverbrauch hatten, ein niedrigeres Risiko für Alzheimer- und andere Demenzformen auf als jene Personen, die den geringsten Energieverbrauch hatten [80].

Geistige Aktivität

Intellektuell fordernde Tätigkeiten wurden in longitudinalen Studien mit einer Reduktion des Demenzrisikos in Zusammenhang gebracht und dieser Effekt wurde für alle Demenztypen berichtet [81]. Die Washington Heights Studie zeigte auch, dass mehr geistige Aktivität zu einer Risikoreduktion für alle Demenzen führt [82]. Ein aktuelles Follow-up einer randomisierten, kontrollierten Studie über präventiv eingesetztes kognitives Training zeigte eine bis zu 5 Jahre anhaltende Verbesserung der kognitiven Leistung [83]. Ob auf diese Weise auch das Demenzrisiko reduziert werden kann, muss noch untersucht werden.

Wein-/Alkoholkonsum

Epidemiologische Studien weisen auf einen positiven Effekt moderaten Weinkonsums (250–500 mL täglich,

verglichen mit höheren bzw. niedrigeren Mengen) auf das Risiko von Alzheimer- und anderen Demenzen hin [84]. Empfehlungen bezüglich Alkoholkonsums müssen jedoch im Hinblick auf die bekannten neurologischen und organischen Risiken eines Überkonsums bzw. die Gefahr einer Vergiftung restriktiv gehandhabt werden.

Kopfverletzung

Eine Langzeitstudie an Kriegsveteranen, die während ihres Einsatzes im Krankenhaus gewesen waren, konnte ein erhöhtes Alzheimerisiko bei jenen nachweisen, die aufgrund von mittelschweren oder schweren Kopfverletzungen mit Bewusstseinsverlust behandelt worden waren im Vergleich zur Gruppe, die aus anderen Gründen stationär aufgenommen worden war [85].

E.3.2 Medikamente zur Prävention von Alzheimer:

Statement:

Es besteht ungenügende Evidenz für protektive Effekte von nicht steroidalen Entzündungshemmern (3, D) [86], Vitaminen (1b, D) [87], Statinen (3, D) [88], und Ginkgo biloba (1b, D)

Von besonderer Aktualität ist in diesem Zusammenhang die Ginkgo Evaluation of Memory (GEM) Studie, eine randomisierte, doppelblinde Studie an 3.069 Personen aus der Bevölkerung im Alter von 72 bis 96 Jahren. Zweimalgabe von 120-mg Ginkgo biloba Extrakt hatte keinen Effekt auf den kognitiven Abbau bei Personen mit normaler Kognition und Personen mit MCI [89].

Statement:

Es besteht keine Evidenz für protektive Effekte von Östrogenen oder/und Progesteronen [90, 91] in Hinblick auf Demenzentwicklung (3, D).

E.4 Vaskuläre Demenzen

E.4.1 Risikofaktoren und Sekundärprävention

Statement:

Sekundärprävention von Schlaganfällen wird empfohlen, da die Rezidivrate neuerlicher Insulte reduziert wird (A, 1a). Inwieweit die Behandlung von Risikofaktoren neben sekundärpräventiven Effekten auch direkte Auswirkungen auf die kognitiven Leistungen der PatientInnen hat ist unklar.

E.4.2 Pharmakologische Therapie:

Statement:

Donepezil oder Memantin sind neben der Sekundärprävention (Verhinderung des Schlaganfallrezidivs) bei vaskulären Demenzen Mittel der ersten Wahl. Der globale klinische Eindruck wird nicht beeinflusst (1a, B).

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Donepezil wurde durch zwei Studien belegt [92, 93] und kürzlich bestätigt [94]. Insgesamt wurden 1.219 PatientInnen mit vaskulärer Demenz (VaD) nach NINDS-AIREN-Kriterien für die Dauer von 24 Wochen in eine von drei Gruppen (Placebo, Donepezil 5mg täglich, oder Donepezil 10mg täglich) eingeschlossen. Beide Behandlungsgruppen zeigten ab der Woche 6 bis zur Woche 24 statistisch signifikante Verbesserung der kognitiven, globalen Funktion, und der ADL im Vergleich zur Placebogruppe.

Memantin ist eine weitere Therapieoption mit guter Verträglichkeit. Einige Studien bei VaD zeigen eine Verbesserung gemessen anhand neuropsychologischer Scores, sowie bessere Funktion und weniger Pflegeabhängigkeit verglichen mit Placebo. Effekte auf globale klinische Änderungen wurden nicht nachgewiesen. Auffallend war der größere positive

Effekt von Memantin auf die Kognition in der Gruppe mit zerebraler Kleingefäßkrankung [95-97].

Statement:

Galantamin kann mit niedrigerer Zuverlässigkeit empfohlen werden und ist wahrscheinlich auch bei Mischformen der Demenz effektiv (1b, B). Weitere kontrollierte Studien zu den häufigen Mischformen der Demenz werden dringlich angeregt.

Galantamin hemmt Cholinesterase und moduliert Nikotinrezeptoren. In einer sechsmonatigen, multizentrischen, doppelblinden, randomisierten, kontrollierten Studie bei vermutterter VaD oder AD mit CVD wurde Galantamin oder Placebo verabreicht. Primäre Endpunkte waren Kognition und globale Funktion, sekundäre Endpunkte waren die Verhaltenssymptomatik gemessen mittels Neuropsychiatric Inventory (NPI) und die ADL gemessen mittels Disability Assessment in Dementia (DAD) [98]. Insgesamt erwies sich Galantamin versus Placebo als wirksamer hinsichtlich aller Endpunkte (ADAS-cog, CIBIC-plus, ADL, Verhaltenssymptomatik [99]. Obwohl für die Gesamtpopulation eine Verbesserung beobachtet werden konnte, war diese für die VaD-Subgruppe nicht signifikant. Weitere große, randomisierte, kontrollierte VaD-Studien mit Galantamin demonstrierten einen positiven Effekt von Galantamin auf exekutive Funktion und Kognition, jedoch nicht auf globale Endpunkte [100].

Statements:

Rivastigmin kann mit niedrigerer Zuverlässigkeit empfohlen werden (2b, C), auch besteht für Mischformen der Demenz geringere Evidenz für Wirksamkeit (2b, C).

Nimodipin zeigt kurzzeitige Effekte in einzelnen kognitiven Domänen (2b, C).

Eine doppelblinde, placebokontrollierte VaD-Studie untersuchte den Kalzium-Antagonisten, Nimodipin, der für seine besondere Wirkung auf Kleingefäße bekannt ist. Obwohl kein allgemeiner Wirksamkeitsnachweis in VaD möglich war, hatte Nimodipin einen positiven Effekt auf Aufmerksamkeit und psychomotorische Leistung in der subkortikalen Gruppe [101]. Allerdings war der Effekt von kurzer Dauer.

Statement:

Der Einsatz von Ginkgo biloba zeigt Effekte in einzelnen kognitiven Funktionen in gemischten Demenzpopulationen, welche auch vaskuläre PatientInnen beinhalten (2b, C).

Nahezu alle Studien zu Ginkgo biloba untersuchen gemischte Patientenpopulationen, welche auch vaskuläre DemenzpatientInnen beinhalten [56, 57]. Separate Analysen dieser Studien zeigen großteils auch Effekte bei PatientInnen mit vaskulären Demenzen, die Größe dieser Populationen ist meist klein bis mittelgroß, die diagnostischen Kriterien für vaskuläre Demenz sind über die Studien heterogen.

Statement:

Cerebrolysin zeigt in einer Studie signifikante Verbesserungen in Kognition und klinischem Eindruck (1b, C).

Cerebrolysin zeigt in einer doppelblinden placebokontrollierten Studie an 242 PatientInnen deutliche Verbesserungen am ADAS-Cog. Verbesserungen wurden auch am CIBIC+ und in Responderanalysen beschrieben. Die Ergebnisse sind derzeit im Druck und erwarten Replikation [102].

E.5 Demenz mit Lewy-Körperchen

Statement:

Rivastigmin ist bei Lewy-Body-Demenz zu empfehlen (Ib, A).

Neben einigen kleinen Pilotstudien wurde die Wirksamkeit von Rivastigmin (12mg/Tag) in einer großen placebokontrollierten Studie bei 120 PatientInnen über 20 Wochen untersucht. Rivastigmin-behandelte PatientInnen zeigten im Vergleich zu Placebo signifikante Verbesserungen bezüglich Apathie, Angst, Verwirrtheit und Halluzinationen. Die Unterschiede für globale klinische Änderung und MMSE waren nicht signifikant im Vergleich zur Placebogruppe [103]. Eine spätere Subanalyse zeigte Hinweise darauf, dass bei PatientInnen mit Halluzinationen die Verbesserungen im Bereich der Aufmerksamkeit deutlicher waren als bei nicht halluzinierenden PatientInnen [104], und eine prospektive Studie bestätigte signifikant bessere kognitive Ergebnisse bei halluzinierenden PatientInnen [105].

Statement:

Donepezil kann mit niedrigerer Zuverlässigkeit als Rivastigmin empfohlen werden (2b, C).

Diesem Statement liegen nur Fallstudien zugrunde.

E.6 Demenz im Rahmen der Parkinsonerkrankung

Statement:

Rivastigmin ist bei Parkinson-assoziiertes Demenz als Mittel der ersten Wahl zu empfehlen (Ib, A).

In einer großen placebokontrollierten, doppelblinden Studie mit 541 PatientInnen bestand signifikant bessere Wirksamkeit bezüglich Kognition, Verhaltensauffälligkeiten und globalem klinischem Eindruck. Auf der Unified Parkinson's Disease

Rating Skala (UPDRS) kam es zu keiner Verschlechterung der Motorik, allerdings berichteten signifikant mehr mit Rivastigmin als mit Placebo behandelte PatientInnen über Tremor als Nebenwirkung [106].

Für Donepezil gibt es bei der Parkinsondemenz eine kleine randomisierte, placebokontrollierte Cross-over-Studie. Unter 10mg Donepezil kam es zu einer signifikanten Besserung im Mini-Mental State Examination (MMSE) Score und im Caregiver Interview Based Impression of Change Score gegenüber Placebo, während sich das Neuropsychiatric Inventory nicht signifikant unterschied. Die UPDRS-Skala zeigte auch hier keine motorische Verschlechterung unter dem Cholinesterasehemmer [107].

Bei DLB wurde Donepezil in mehreren offenen Studien und Fallberichten untersucht, die Hinweise auf kognitive Verbesserungen aber auch auf mögliche motorische Verschlechterungen gaben.

Statement:

Donepezil und Memantin sind bei Parkinson-assoziierten Demenzen Mittel zweiter Wahl (Ib, B).

Trotz Vorliegen mehrerer Studien reichen die Donepezilstudien nicht an die Qualität der Rivastigminstudie heran, womit der untergeordnete Empfehlungsgrad erklärt ist. Donepezil erwies sich in randomisierten, placebokontrollierten Studien mit kleinen Fallzahlen gegenüber Placebo überlegen [107, 108]. In einer mittelgroßen Studie an 72 PatientInnen mit Parkinson-assoziiertes oder Lewy-Körperchen-Demenz wurde die Wirksamkeit von Memantin untersucht und für globalen klinischen Eindruck gegenüber Placebo ein signifikant besseres Ergebnis gesehen. Alle sekundären Outcome-Maße zeigten mit Ausnahme von Speedtests keine signifikanten Unterschiede [109]. Eine zweite kleine Sicherheitsstudie an 25

PatientInnen gibt ebenfalls Hinweise auf Effektivität von Memantin in diesem Einsatzgebiet [110].

E.7 Frontotemporale Degenerationen:

Statements:

Cholinesterasehemmer sind bei frontotemporalen Demenzen nicht zu empfehlen (2a, D).

SSRIs können günstige Wirkungen auf die affektiven Symptome dieser Demenzformen haben und werden daher empfohlen (3, B).

Memantin ist eine Second-line-Option (3, C).

Eine Studie mit 16 PatientInnen mit entweder frontotemporaler oder semantischer Demenz, die über sechs Monate mit Memantin therapiert wurden, konnte keine Verbesserung im Verhalten und eine Verschlechterung der kognitiven Funktion nach sechs Monaten feststellen [111]. Einzelne Fallberichte beschreiben Effekte in Hinblick auf Verhaltensauffälligkeiten [112].

E.8 Reversible oder aufhaltbare Demenzen

Statement:

Dem Basisprinzip medizinischer Kunst folgend muss die Behandlung dieser Demenzen immer ursächlich orientiert sein (A).

Ob Behandlungsstrategien, welche die sekundäre kognitive Dysfunktion zum Ziel haben, bei diesen Patienten ebenso effektiv sind, ist nicht adäquat untersucht und bleibt Ziel zukünftiger Studien.

F. Medikamentöse Therapie nicht-kognitiver Symptome

Statement:

Die Behandlung nicht-kognitiver Symptomatik durch Psychopharmaka ist nur dann indiziert, wenn andere Maßnahmen nicht zum Ziel geführt haben (A).

F.1 Pharmaka zur Therapie von Verhaltensstörungen bei Demenz verschiedener Ursache

F.1.1 Cholinesterasehemmer

Statements:

Cholinesterasehemmer sind in der Behandlung von Verhaltensauffälligkeiten und psychotischen Symptomen wirksam und werden in dieser Indikation empfohlen (1a, A).

Eine Monotherapie mit Cholinesterasehemmer reicht oft nicht aus. Eine Kombination der Cholinesterasehemmer mit Antipsychotika ist häufig erforderlich (A).

Eine placebokontrollierte Studie untersuchte die Wirksamkeit von Donepezil in der Behandlung schwerer Verhaltensauffälligkeiten. Donepezil führte zu einer signifikanten Reduktion der Verhaltensauffälligkeiten [113]. In Sekundäranalysen der Donepezil-Sertraline Study Group wird auf Wirksamkeit auch bei relativ schweren Verhaltensstörungen hingewiesen [114]. Für Rivastigmin sind positive, offene Studien publiziert [115]. Für Galantamin konnte in zwei Studien gezeigt werden, dass im Vergleich zu Placebo nicht nur bestehende Verhaltensstörungen, sondern auch die Entstehung neuer Verhaltensänderungen reduziert wird [116, 117]. Bei Therapie mit Cholinesterasehemmern konnte auch der Pflegeaufwand reduziert werden [118]. Eine zusammenfassende Übersicht zur Effektivität von Cholinesterasehemmern in

diesem Einsatzgebiet wurde kürzlich publiziert [119].

F.1.2 Memantin

Statement:

Memantin ist in der Behandlung von Verhaltensauffälligkeiten insbesondere für Aggression/Agitiertheit wirksam und wird in dieser Indikation empfohlen (1a, A).

Es liegen drei positive Studien vor, welche Effekte besonders in Hinblick auf Reizbarkeit, Agitiertheit, Aggressivität und Psychosen über 3-6 Monate beschreiben [45, 120, 121]. Eine rezente, doppelblinde, randomisierte Studie zeigte, dass PatientInnen mit mittelschwerer bis schwerer Alzheimerkrankheit, die mit Donepezil behandelt wurden und zusätzlich Memantin bekamen, eine signifikante Reduktion von Agitiertheit/Aggression und Irritabilität aufwiesen [122].

F.1.3 Antipsychotika

Statements:

Psychotische Symptome (Halluzinationen, Wahn) bessern sich durch die Gabe von Antipsychotika bei jeder Demenzart. Antipsychotika sind daher eine unter strengen Kautelen anwendbare therapeutische Option (1a, A).

Jede Antipsychotikatherapie bei dementen PatientInnen muss niederdosiert starten (A), darf nur langsam erhöht werden (3, A) und muss initial wöchentlich, später monatlich überprüft werden (3, A).

F.1.3.1 Neuere Antipsychotika

Statement:

Risperidon ist das Antipsychotikum der ersten Wahl bei psychotischen Symptomen und Verhaltensauffälligkeiten bei DemenzpatientInnen (1a, A).

Risperidon ist bei psychotischen Symptomen (Halluzinationen, Wahn) und Verhaltensauffälligkeiten (aggressives Verhalten, Agitiertheit, paranoide Reaktionsbereitschaft) wirksam. Es ist in dieser Indikation in Österreich als einziges atypisches Antipsychotikum folgendermaßen zugelassen: „Risperidon ist zur Behandlung von schweren Verhaltensstörungen bei PatientInnen mit Demenz nur indiziert, wenn Symptome auftreten, die den PatientInnen selbst oder seine Umwelt gefährden und die durch andere Maßnahmen nicht zu beherrschen sind“. Die empfohlene Dosis beträgt 0,5mg bis 2mg täglich, wobei dosisabhängig extrapyramidale-motorische Nebenwirkungen auftreten können.

Statement:

Der Einsatz von Olanzapin (1a), Aripiprazol (1a), Quetiapin (1b), Ziprasidon (2b), Clozapin (1b) ist unter Berücksichtigung der spezifischen Nebenwirkungen und unter Berücksichtigung der Sicherheitskautelen im Einzelfall als off-label Verschreibung zu erwägen (C).

Olanzapin verbessert psychotische Symptome und Verhaltensauffälligkeiten bei Demenz, wobei die optimale Dosis bei 2,5-5mg pro Tag liegt [123]. Aripiprazol verbessert psychotische Symptome und Verhaltensauffälligkeiten bei Demenz. Eine randomisierte Studie an 208 dementen PatientInnen mit psychotischen Symptomen zeigte nach 10 Wochen (mittlere tägliche Dosis: 10mg) schwache Wirksamkeit gegen psychotische Symptome [124]. Auch die intramuskuläre Applikation von Aripiprazol zeigte Wirksamkeit [125]. Quetiapin verbessert wahrscheinlich psychotische Symptome und Verhaltensauffälligkeiten bei Demenz [126]. Es gibt Hinweise aus Fallstudien, dass auch Ziprasidon bei psychotischen Symptomen von Demenzkranken wirksam sein könnte [127]. Olanzapin, Aripiprazol, Quetiapin, Ziprasidon

don und Clozapin sind in dieser Indikation in Österreich nicht zugelassen. Für die off-label Verschreibung gelten die gleichen Warnhinweise wie bei Risperidon und Haloperidol. Darüber hinaus besteht bei off-label Verschreibungen eine gesteigerte Aufklärungspflicht gegenüber den PatientInnen.

Statement:

Antipsychotika mit einer relativ geringeren Blockade des Dopaminrezeptors (Quetiapin, Clozapin) sind wahrscheinlich bei Demenz mit Lewy-Körperchen und Parkinsondemenz von Vorteil, können jedoch mangels ausreichend großer kontrollierter Untersuchungen derzeit nicht generell empfohlen werden (2a, C). Für alle Antipsychotika besteht allerdings eine erhöhte Neuroleptikaisensitivität in dieser Indikation.

PatientInnen mit Lewy-Körperchen-Demenz reagieren wie auch ParkinsonpatientInnen mit oder ohne Demenz sehr empfindlich auf die Gabe von Antipsychotika. Bei PatientInnen mit Parkinsonkrankheit und Demenz mit psychotischer Symptomatik, wie auch bei Demenz mit Lewy-Körperchen, sind aus der Gruppe der Antipsychotika Clozapin und Quetiapin [128] am ehesten einsetzbar (2a). Clozapin ist bei Parkinson und psychotischer Symptomatik wirksam (2a). Bei parkinsonmedikationsbedingter Psychose ist niedrig dosiertes Clozapin als wirksam nachgewiesen [129] (1a, B). Das Nebenwirkungsprofil (Agranulozytose, Verschlechterung der Kognition) ist bei Clozapin jedenfalls zu beachten. Für Clozapin bestehen außerdem umfangreiche *black-box warnings* bzgl. des Risikos der Auslösung von Agranulozytose, Myokarditis und Kardiomyopathie (Fachinformation Clozapin).

F.1.3.2 Ältere Antipsychotika

Statement:

Der Einsatz von Haloperidol als Mittel zweiter Wahl nach modernen Antipsychotika kann unter Berücksichtigung oben angeführter Warnhinweise nur in Einzelfällen empfohlen werden (1a, C).

Die Wirksamkeit von niedrig dosiertem Haloperidol bei Verhaltensstörungen bei Alzheimerdemenz oder vaskulärer Demenz ist belegt [130]. Auch für Haloperidol sind schwerwiegende Nebenwirkungen und einzelne Todesfälle beschrieben. Haloperidol hat schwere extrapyramidalmotorische Nebenwirkungen und verschlechtert die Kognition.

F.1.3.3 Sicherheit von Antipsychotika in der Indikation Demenz

Statements:

Unter neueren Antipsychotika sind zerebrovaskuläre Ereignisse (TIA, Schlaganfall) häufiger als unter Placebo (1a). Die Ereignisse sind selten, dennoch signifikant (1a). Die Mortalität ist unter neueren Antipsychotika gegenüber Placebo geringfügig, aber signifikant erhöht (1a).

Die älteren Antipsychotika haben zumindest das gleiche Risikoprofil wie die neueren Antipsychotika (1a).

In den letzten Jahren wurde das Nutzen-Risiko-Verhältnis der neueren Antipsychotika in der Indikation Verhaltensstörung bei demenzieller Erkrankung stark diskutiert. Sowohl von der FDA als auch der EMEA gab es Warnungen, dass die neueren Antipsychotika zu vermehrtem Auftreten von Herzversagen oder zerebrovaskulären Ereignissen und so gegenüber Placebo zu einer erhöhten Sterblichkeit führen. Diese Warnhinweise bezogen sich zunächst auf Olanzapin, dann auf Risperidon und seit April

2005 auf alle neueren Antipsychotika. Mehrere Metaanalysen haben das erhöhte Risiko wiederholt bestätigt [131, 132].

Die alten Neuroleptika (Haloperidol) haben ein ähnlich hohes Risiko für zerebrovaskuläre Ereignisse und Mortalität [133]. Die Diskussion hat zu Verunsicherung geführt, wie die klinisch bedeutsamen Verhaltensstörungen bei demenziellen Erkrankungen zu behandeln sind.

F.1.3.4 Allgemeine Empfehlung zur Behandlung von DemenzpatientInnen mit Antipsychotika unter Berücksichtigung der Sicherheitsdiskussion

Statements:

Alle Antipsychotika sollten nur eingesetzt werden, wenn die Symptome beträchtlich sind und andere Maßnahmen wie Ausschluss physischer Ursachen oder Ausschluss einer Beziehung zu Begleitmedikation nicht ausreichend sind (A).

Vor dem Einsatz von Antipsychotika wird der Einsatz von Cholinesterasehemmern (1a, A) oder Memantin (1a, A) empfohlen.

Außer mit Risperidon kann nur off-label behandelt werden. Vor Antipsychotikaeinsatz sind folgende Voraussetzungen zu erfüllen (A):

- Wirkungslosigkeit nicht-medikamentöser Maßnahmen
- Überprüfung der Indikationsstellung (Symptomschwere, Symptomauswirkung)
- Exakte Dokumentation (Dosis, Behandlungsbeginn)
- Aufklärung der PatientInnen bzw. Angehörigen über Nutzen/Risiko
- Regelmäßige Kontrollen mit Überprüfung des Risikoprofils

F.1.4 Antidepressiva

Statements:

Bei dementen PatientInnen mit Depressionen sind SSRIs (2b) oder der reversible MAO-A-Hemmer Moclobemid (1b) als Mittel der ersten Wahl zu empfehlen (A). Eine Kombination von Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmern und Moclobemid kann schwere Nebenwirkungen verursachen und ist daher nicht zu empfehlen (A).

Mirtazapin kann bei dementen PatientInnen mit depressiven Symptomen empfohlen werden (2b, B).

Trazodon bessert den Schlaf dementer PatientInnen in niedrigerer Dosis zwischen 50mg bis 150mg abends (2b, B).

Venlafaxin, Milnacipran, Duloxetin, Escitalopram, Tianeptin, und Reboxetin sollten nur bei Unwirksamkeit von besser untersuchten Therapiemöglichkeiten in niedrigerer Dosis versucht werden (3, C). Die Zugabe von SSRI zur Cholinesterasehemmertherapie kann Verhaltensstörungen dementer PatientInnen in Einzelfällen bessern (1b, C).

Eine randomisierte, placebokontrollierte Studie untersuchte die Zugabe von Sertralin zu einer Cholinesterasehemmertherapie bei schwererer Demenz und Verhaltensauffälligkeiten [134] und zeigte schwache positive Effekte der Sertralingabe.

Eine randomisierte, placebokontrollierte Doppelblindstudie an 131 PatientInnen mit leichter bis mäßiger Alzheimer Demenz und Depression (MMSE 10-26) zeigte keine antidepressive Wirksamkeit von 100mg Sertralin innerhalb von 12 Wochen [135].

F.1.5 Benzodiazepine

Statement:

Bei Angst und Agitiertheit kann ein Therapieversuch mit einem Benzodiazepin (Oxazepam, Lorazepam, Alprazolam) durchgeführt werden [3], wobei auf die Nebenwirkungen (Muskelschwäche, Doppelbilder, Sturzneigung, Schläfrigkeit, paradoxe Reaktion mit Verwirrtheit) mit häufig negativer Gefahren-Nutzen-Analyse geachtet werden muss (C).

Benzodiazepine werden wahrscheinlich zu oft verschrieben, oft liegen als Verordnungsgrund Symptome einer nicht erkannten Depression vor [136]. Benzodiazepine können die kognitiven Fähigkeiten von DemenzpatientInnen verschlechtern [137]. Vor Enthemmungsphänomenen bei Gabe in höherer Dosierung ist zu warnen [138].

Statements:

Benzodiazepine sollen in den Indikationen Halluzination oder Wahn nicht verabreicht werden (A).

Benzodiazepine mit besonders hoher Gefahr der Substanzakkumulation (HWZ über 24h und/oder aktive Metabolite) wie zum Beispiel Diazepam oder Flunitrazepam sollten alten dementen PatientInnen nicht verordnet werden (D).

Als Schlafhilfe eignet sich bei Demenz jeden Schweregrades wegen der kurzen Wirkdauer besonders Zolpidem (B) oder es wird die beruhigende oder sedierende Nebenwirkung von bestimmten Antidepressiva oder Neuroleptika, sofern diese indiziert sind, ausgenützt (A).

Auch Antiepileptika (Valproinsäure, Carbamazepin, Gabapen-

tin) können bei agitierten dementen PatientInnen in Einzelfällen eingesetzt werden, sind aber nicht Mittel der ersten Wahl (C).

G. Nichtpharmakologische therapeutische Maßnahmen

G.1 Nichtpharmakologische therapeutische Maßnahmen bei Demenzen

Zur nichtpharmakologischen Therapie (in weiterem Sinn Rehabilitation, Training, Stimulation etc.) und Intervention von PatientInnen mit Alzheimerdemenz oder vaskulärer Demenz im frühen und mittleren Erkrankungsstadium liegen nur wenige gut kontrollierte Studien vor [139-148]. Einige dieser Studien zeigten einen mäßiggradigen Behandlungseffekt in Bezug auf kognitive Funktionen, Stimmungslage, oder Lebensqualität. Die meisten Studien sind jedoch wissenschaftlich unzureichend. In vielen Studien wird zwischen Behandlung und Nichtbehandlung verglichen, es ist daher schwierig, den Beitrag der spezifischen Intervention von allgemeinen Effekten (höhere Motivation, Gelegenheit zur Kommunikation, Zuwendung durch TherapeutInnen u.a.) abzugrenzen. Weiters sind langfristige Effekte der Interventionen bisher kaum erfasst.

Statement:

Einige Studien belegen den Effekt einer nicht-pharmakologischen Intervention bei PatientInnen mit Demenz (1a, B). Multisensorische Stimulation erscheint effektiver als spezifisch kognitives Training. Die Kombination verschiedener Behandlungsansätze (pharmakologisch, nichtpharmakologisch) erscheint zielführend, obwohl erst wenige kontrollierte Studien verfügbar sind. Psychosoziale Aktivierung in verschiedener Form (z.B. Musik- und Kunst-

therapie) oder sozialer Kontakt kann in Einzelfällen zur Verbesserung von Verhaltensauffälligkeiten und Befinden führen (1a, C) [149]. Wesentlich ist die psychosoziale Unterstützung für PatientInnen und Angehörige.

G.2 Nichtpharmakologische therapeutische Maßnahmen bei MCI

Statement:

Einige Studien belegen den Effekt einer kognitiven Intervention und des körperlichen Trainings bei Personen mit MCI (1a, C).

Bei Personen mit MCI zeigen einige Studien eine Verbesserung einzelner Gedächtnis- oder Alltagsleistungen durch kognitives Training [83, 150-153]. Auch regelmäßiges körperliches Training kann einen positiven Effekt zur Erhaltung der kognitiven Leistung haben [154]. Wegen methodischer Probleme der bisher vorliegenden Studien können jedoch keine sicheren Empfehlungen ausgesprochen werden.

Literatur

- [1] Hughes RA, Barnes MP, Baron JC, Brainin M. Guidance for the preparation of neurological management guidelines by EFNS scientific task forces. *Eur J Neurol.* 2001 Nov;8(6):549-50.
- [2] Österreichisches Statistisches Zentralamt. Demographisches Jahrbuch Österreichs 1998. Wien: Kommissionsverlag; 2000.
- [3] United Nations Population Division. World Population Prospects - The 2004 Revision (Vol. I, II and III). New York: United Nations; 2004.
- [4] Wancata J, Musalek M, Alexandrowicz R, Krautgartner M. Number of dementia sufferers in Europe between the years 2000 and 2050. *Eur Psychiatry.* 2003 Oct;18(6):306-13.
- [5] Jellinger KA. The enigma of mixed dementia. *Alzheimers Dement.* 2007 Jan;3(1):40-53.
- [6] Wancata J, Windhaber J, Krautgartner M, Alexandrowicz R. The consequences of non-cognitive symptoms of dementia in medical hospital departments. *Int J Psychiatry Med.* 2003;33(3):257-71.
- [7] Kaiser G, Krautgartner M, Alexandrowicz R, Unger A, Marquart B, Weiss M, et al. Die Übereinstimmungsvalidität des „Carers' Needs Assessment for Dementia“ (CNA-D). *Neuropsychiatrie.* 2005;19:134-40.
- [8] Wancata J, Sobocki P, Katschnig H. [Cost of disorders of the brain in Austria in the year 2004]. *Wien Klin Wochenschr.* 2007;119(3-4):91-8.
- [9] Dubois B, Feldman HH, Jacova C, Dekosky ST, Barberger-Gateau P, Cummings J, et al. Research criteria for the diagnosis of Alzheimer's disease: revising the NINCDS-ADRDA criteria. *Lancet Neurol.* 2007 Aug;6(8):734-46.
- [10] Alf C, Bancher C, Benke T, Berek K, Bodner T, Croy A, et al. Konsensusstatement "Demenz" der Österreichischen Alzheimer Gesellschaft - Update 2006. *Neuropsychiatrie.* 2006;20(4):221-31.
- [11] Waldemar G, Dubois B, Emre M, Georges J, McKeith IG, Rossor M, et al. Recommendations for the diagnosis and management of Alzheimer's disease and other disorders associated with dementia: EFNS guideline. *Eur J Neurol.* 2007 Jan;14(1):e1-26.
- [12] Hughes CP, Berg L, Danziger WL, Coben LA, Martin RL. A new clinical scale for the staging of dementia. *Br J Psychiatry.* 1982 Jun;140:566-72.
- [13] McKeith I, O'Brien J, Walker Z, Tatsch K, Boonij J, Darcourt J, et al. Sensitivity and specificity of dopamine transporter imaging with 123I-FP-CIT SPECT in dementia with Lewy bodies: a phase III, multicentre study. *Lancet Neurol.* 2007 Apr;6(4):305-13.
- [14] Walker Z, Jaros E, Walker RW, Lee L, Costa DC, Livingston G, et al. Dementia with Lewy bodies: a comparison of clinical diagnosis, FP-CIT single photon emission computed tomography imaging and autopsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2007 Nov;78(11):1176-81.
- [15] Campion D, Dumanchin C, Hannequin D, Dubois B, Belliard S, Puel M, et al. Early-onset autosomal dominant Alzheimer disease: prevalence, genetic heterogeneity, and mutation spectrum. *Am J Hum Genet.* 1999 Sep;65(3):664-70.
- [16] Cupples LA, Farrer LA, Sadovnick AD, Relkin N, Whitehouse P, Green RC. Estimating risk curves for first-degree relatives of patients with Alzheimer's disease: the REVEAL study. *Genet Med.* 2004 Jul-Aug;6(4):192-6.
- [17] Hsiung GY, Sadovnick AD. Genetics and dementia: risk factors, diagnosis, and management. *Alzheimers Dement.* 2007 Oct;3(4):418-27.
- [18] Clark CM, Davatzikos C, Borthakur A, Newberg A, Leight S, Lee VM, et al. Biomarkers for early detection of Alzheimer pathology. *Neurosignals.* 2008;16(1):11-8.
- [19] Jack CR, Jr., Knopman DS, Jagust WJ, Shaw LM, Aisen PS, Weiner MW, et al. Hypothetical model of dynamic biomarkers of the Alzheimer's pathological cascade. *Lancet Neurol.* Jan;9(1):119-28.
- [20] Burns A, Rossor M, Hecker J, Gauthier S, Petit H, Moller HJ, et al. The effects of donepezil in Alzheimer's disease - results from a multinational trial. *Dement Geriatr Cogn Disord.* 1999 May-Jun;10(3):237-44.
- [21] Courtney C, Farrell D, Gray R, Hills R, Lynch L, Sellwood E, et al. Long-term donepezil treatment in 565 patients with Alzheimer's disease (AD2000): randomised double-blind trial. *Lancet.* 2004 26 Jan 2004;363(9427):2105-15.
- [22] Forette F, Anand R, Gharabawi G. A phase II study in patients with Alzheimer's disease to assess the preliminary efficacy and maximum tolerated dose of rivastigmine (Exelon). *Eur J Neurol.* 1999 Jul;6(4):423-9.
- [23] Karaman Y, Erdogan F, Koseoglu E, Turan T, Ersoy AO. A 12-month study of the efficacy of rivastigmine in patients with advanced moderate Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord.* 2005;19(1):51-6.
- [24] Mohs RC, Doody RS, Morris JC, Ieni JR, Rogers SL, Perdomo CA, et al. A 1-year, placebo-controlled preservation of function survival study of donepezil in AD patients. *Neurology.* 2001 Aug 14;57(3):481-8.
- [25] Raskind MA, Peskind ER, Wessel T, Yuan W. Galantamine in AD: A 6-month randomized, placebo-controlled trial with a 6-month extension. The Galantamine USA-1 Study Group. *Neurology.* 2000 Jun 27;54(12):2261-8.
- [26] Rockwood K, Mintzer J, Truyen L, Wessel T, Wilkinson D. Effects of a flexible galantamine dose in Alzheimer's disease: a randomised, controlled trial. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2001 Nov;71(5):589-95.
- [27] Rogers SL, Farlow MR, Doody RS, Mohs R, Friedhoff LT. A 24-week, double-blind, placebo-controlled trial of donepezil in patients with Alzheimer's disease. Donepezil Study Group. *Neurology.* 1998 Jan;50(1):136-45.
- [28] Rösler M, Anand R, Cicin-Sain A, Gauthier S, Agid Y, Dal-Bianco P,

- et al. Efficacy and safety of rivastigmine in patients with Alzheimer's disease: international randomised controlled trial. *BMJ*. 1999 6 March 1999;318(7184):633-8.
- [29] Sramek JJ, Anand R, Wardle TS, Irwin P, Hartman RD, Cutler NR. Safety/tolerability trial of SDZ ENA 713 in patients with probable Alzheimer's disease. *Life Sci*. 1996;58(15):1201-7.
- [30] Wilcock GK, Lilienfeld S, Gaens E. Efficacy and safety of galantamine in patients with mild to moderate Alzheimer's disease: multicentre randomised controlled trial. Galantamine International-1 Study Group. *BMJ*. 2000 Dec 9;321(7274):1445-9.
- [31] Wilkinson D, Murray J. Galantamine: a randomized, double-blind, dose comparison in patients with Alzheimer's disease. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2001 Sep;16(9):852-7.
- [32] Winblad B, Engedal K, Soininen H, Verhey F, Waldemar G, Wimo A, et al. A 1-year, randomized, placebo-controlled study of donepezil in patients with mild to moderate AD. *Neurology*. 2001 Aug 14;57(3):489-95.
- [33] Birks J. Cholinesterase inhibitors for Alzheimer's disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006(1):CD005593.
- [34] Mauskopf JA, Paramore C, Lee WC, Snyder EH. Drug persistency patterns for patients treated with rivastigmine or donepezil in usual care settings. *J Manag Care Pharm*. 2005 Apr;11(3):231-51.
- [35] Osterberg L, Blaschke T. Adherence to medication. *N Engl J Med*. 2005 Aug 4;353(5):487-97.
- [36] Brodaty H, Corey-Bloom J, Potocnik FC, Truyen L, Gold M, Damaraju CR. Galantamine prolonged-release formulation in the treatment of mild to moderate Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2005;20(2-3):120-32.
- [37] Dunbar F, Zhu Y, Brashear HR. Post hoc comparison of daily rates of nausea and vomiting with once- and twice-daily galantamine from a double-blind, placebo-controlled, parallel-group, 6-month study. *Clin Ther*. 2006 Mar;28(3):365-72.
- [38] Winblad B, Grossberg G, Frolich L, Farlow M, Zechner S, Nagel J, et al. IDEAL: a 6-month, double-blind, placebo-controlled study of the first skin patch for Alzheimer disease. *Neurology*. 2007 Jul 24;69(4 Suppl 1):S14-22.
- [39] Schmidt R, Alf C, Bancher C, Benke T, Berek K, Dal-Bianco P, et al. [Transdermal rivastigmine patch in outpatient services in Austria: a naturalistic study in 103 patients with Alzheimer dementia]. *Neuropsychiatr*. 2009;23(1):58-63.
- [40] Birks J. The evidence for the efficacy of cholinesterase inhibitors in the treatment of Alzheimer's disease is convincing. *Int Psychogeriatr*. 2008 Feb 6:1-7.
- [41] Feldman H, Gauthier S, Hecker J, Vellas B, Subbiah P, Whalen E. A 24-week, randomized, double-blind study of donepezil in moderate to severe Alzheimer's disease. *Neurology*. 2001 Aug 28;57(4):613-20.
- [42] Winblad B, Black SE, Homma A, Schwam EM, Moline M, Xu Y, et al. Donepezil treatment in severe Alzheimer's disease: a pooled analysis of three clinical trials. *Curr Med Res Opin*. 2009 Nov;25(11):2577-87.
- [43] Winblad B, Kilander L, Eriksson S, Mintho L, Batsman S, Wetterholm A, et al. Donepezil in patients with severe Alzheimer's disease: double-blind, parallel-group, placebo-controlled study. *Lancet*. 2006 1 Apr 2006;367(9516):1057-65.
- [44] Bullock R, Touchon J, Bergman H, Gambina G, He Y, Rapatz G, et al. Rivastigmine and donepezil treatment in moderate to moderately-severe Alzheimer's disease over a 2-year period. *Curr Med Res Opin*. 2005 Aug 2005;21(8):1317-27.
- [45] McShane R, Areosa Sastre A, Minakaran N. Memantine for dementia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006(2):CD003154.
- [46] Reisberg B, Doody R, Stoffler A, Schmitt F, Ferris S, Mobius HJ. Memantine in moderate-to-severe Alzheimer's disease. *N Engl J Med*. 2003 Apr 3;348(14):1333-41.
- [47] Winblad B, Poritis N. Memantine in severe dementia: results of the 9M-Best Study (Benefit and efficacy in severely demented patients during treatment with memantine). *Int J Geriatr Psychiatry*. 1999;14:135-46.
- [48] Jones RW, Bayer A, Inglis F, Barker A, Phul R. Safety and tolerability of once-daily versus twice-daily memantine: a randomised, double-blind study in moderate to severe Alzheimer's disease. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2007 Mar;22(3):258-62.
- [49] Tariot PN, Farlow MR, Grossberg GT, Graham SM, McDonald S, Gergel I. Memantine treatment in patients with moderate to severe Alzheimer disease already receiving donepezil: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2004 Jan 21;291(3):317-24.
- [50] Dantoine T, Auriacombe S, Sarazin M, Becker H, Pere JJ, Bourdeix I. Rivastigmine monotherapy and combination therapy with memantine in patients with moderately severe Alzheimer's disease who failed to benefit from previous cholinesterase inhibitor treatment. *Int J Clin Pract*. 2006 Jan;60(1):110-8.
- [51] Lopez OL, Becker JT, Wahed AS, Saxton J, Sweet RA, Wolk DA, et al. Long-term effects of the concomitant use of memantine with cholinesterase inhibition in Alzheimer disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2009 Jun;80(6):600-7.
- [52] Atri A, Shaughnessy LW, Locascio JJ, Growdon JH. Long-term course and effectiveness of combination therapy in Alzheimer disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord*. 2008 Jul-Sep;22(3):209-21.
- [53] Wei ZH, He QB, Wang H, Su BH, Chen HZ. Meta-analysis: the efficacy of nootropic agent Cerebrolysin in the treatment of Alzheimer's disease. *J Neural Transm*. 2007;114(5):629-34.
- [54] Alvarez X, Cacabelos R, Laredo M, Couceiro V, Sampedro C, Varela M, et al. A 24-week, double-blind, placebo-controlled study of three dosages of Cerebrolysin in patients with mild to moderate Alzheimer's disease. *Eur J Neurol*. 2006 Jan 2006;13(1):43-54.
- [55] Le Bars PL, Katz MM, Berman N, Itil TM, Freedman AM, Schatzberg AF. A placebo-controlled, double-blind, randomized trial of an extract of Ginkgo biloba for dementia. North American EGB Study Group. *JAMA*. 1997 Oct 22-29;278(16):1327-32.
- [56] Birks J, Grimley EV, Van Dongen M. Ginkgo biloba for cognitive impairment and dementia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2002(4):CD003120.
- [57] Birks J, Grimley Evans J. Ginkgo biloba for cognitive impairment and dementia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009(1):CD003120.
- [58] Kanowski S, Herrmann WM, Stephan K, Wierich W, Horr R. Proof of efficacy of the ginkgo biloba special extract EGB 761 in outpatients suffering from mild to moderate primary degenerative dementia of the Alzheimer type or multi-infarct dementia. *Pharmacopsychiatry*. 1996 Mar;29(2):47-56.
- [59] Napryeyenko O, Borzenko I. Ginkgo biloba special extract in dementia with neuropsychiatric features. A randomized, placebo-controlled, double-blind clinical trial. *Arzneimittelforschung*. 2007;57(1):4-11.
- [60] Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Guideline on Medicinal Products for the Treatment of Alzheimer's Disease and Other Dementias. London, UK: European Medicines Agency; 2008.
- [61] Yancheva S, Ihl R, Nikolova G, Panayotov P, Schlaefke S, Hoerr R. Ginkgo biloba extract EGB 761(R), donepezil or both combined in the treatment of Alzheimer's disease with neu-

- ropsychiatric features: a randomised, double-blind, exploratory trial. *Aging Ment Health*. 2009 Mar;13(2):183-90.
- [62] Napryeyenko O, Sonnik G, Tartakovskiy I. Efficacy and tolerability of Ginkgo biloba extract EGb 761 by type of dementia: analyses of a randomised controlled trial. *J Neurol Sci*. 2009 Aug 15;283(1-2):224-9.
- [63] Sano M, Ernesto C, Thomas RG, Klauber MR, Schafer K, Grundman M, et al. A controlled trial of selegiline, alpha-tocopherol, or both as treatment for Alzheimer's disease. The Alzheimer's Disease Cooperative Study. *N Engl J Med*. 1997 Apr 24;336(17):1216-22.
- [64] Qiu C, Kivipelto M, von Strauss E. Epidemiology of Alzheimer's disease: occurrence, determinants, and strategies toward intervention. *Dialogues Clin Neurosci*. 2009;11(2):111-28.
- [65] Viswanathan A, Rocca WA, Tzourio C. Vascular risk factors and dementia: how to move forward? *Neurology*. 2009 Jan 27;72(4):368-74.
- [66] Feldman HH, Doody RS, Kivipelto M, Sparks DL, Waters DD, Jones RW, et al. Randomized controlled trial of atorvastatin in mild to moderate Alzheimer disease. LEADe. *Neurology*. Mar 3.
- [67] Farlow MR. Treatment of mild cognitive impairment (MCI). *Curr Alzheimer Res*. 2009 Aug;6(4):362-7.
- [68] Patterson C, Feightner J, Garcia A, MacKnight C. General risk factors for dementia: a systematic evidence review. *Alzheimers Dement*. 2007 Oct;3(4):341-7.
- [69] Qiu C, von Strauss E, Fastbom J, Winblad B, Fratiglioni L. Low blood pressure and risk of dementia in the Kungsholmen project: a 6-year follow-up study. *Arch Neurol*. 2003 Feb;60(2):223-8.
- [70] Forette F, Seux M, Staessen J, Thijs L, Birkenhager W, Babarskiene M, et al. Prevention of dementia in randomised double-blind placebo-controlled Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) trial. *Lancet*. 1998 24 October 1998;352(9137):1347-51.
- [71] Li NC, Lee A, Whitmer RA, Kivipelto M, Lawler E, Kazis LE, et al. Use of angiotensin receptor blockers and risk of dementia in a predominantly male population: prospective cohort analysis. *BMJ*. 340:b5465.
- [72] Shepherd J, Blauw G, Murphy M, Bollen E, Buckley B, Cobbe S, et al. PROspective Study of Pravastatin in the Elderly at Risk. Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2002 23 November 2002;360(9346):1623-30.
- [73] MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2002 Jul 6;360(9326):7-22.
- [74] Almeida OP, Hulse GK, Lawrence D, Flicker L. Smoking as a risk factor for Alzheimer's disease: contrasting evidence from a systematic review of case-control and cohort studies. *Addiction*. 2002 Jan;97(1):15-28.
- [75] Launer L, Andersen K, Dewey M, Letenneur L, Ott A, Amaducci L, et al. Rates and risk factors for dementia and Alzheimer's disease: results from EURODEM pooled analyses. EURODEM Incidence Research Group and Work Groups. *European Studies of Dementia. Neurology*. 1999 1 Jan 1999;52(1):78-84.
- [76] Kalmijn S, Launer LJ, Ott A, Witteman JC, Hofman A, Breteler MM. Dietary fat intake and the risk of incident dementia in the Rotterdam Study. *Ann Neurol*. 1997 Nov;42(5):776-82.
- [77] Scarmeas N, Stern Y, Mayeux R, Luchsinger JA. Mediterranean diet, Alzheimer disease, and vascular mediation. *Arch Neurol*. 2006 Dec;63(12):1709-17.
- [78] Lindsay J, Laurin D, Verreault R, Hebert R, Helliwell B, Hill GB, et al. Risk factors for Alzheimer's disease: a prospective analysis from the Canadian Study of Health and Aging. *Am J Epidemiol*. 2002 Sep 1;156(5):445-53.
- [79] Laurin D, Verreault R, Lindsay J, MacPherson K, Rockwood K. Physical activity and risk of cognitive impairment and dementia in elderly persons. *Arch Neurol*. 2001 Mar;58(3):498-504.
- [80] Podewils LJ, Guallar E, Kuller LH, Fried LP, Lopez OL, Carlson M, et al. Physical activity, APOE genotype, and dementia risk: findings from the Cardiovascular Health Cognition Study. *Am J Epidemiol*. 2005 Apr 1;161(7):639-51.
- [81] Wang HX, Karp A, Winblad B, Fratiglioni L. Late-life engagement in social and leisure activities is associated with a decreased risk of dementia: a longitudinal study from the Kungsholmen project. *Am J Epidemiol*. 2002 Jun 15;155(12):1081-7.
- [82] Scarmeas N, Levy G, Tang MX, Manly J, Stern Y. Influence of leisure activity on the incidence of Alzheimer's disease. *Neurology*. 2001 Dec 26;57(12):2236-42.
- [83] Willis SL, Tennstedt SL, Marsiske M, Ball K, Elias J, Koepke KM, et al. Long-term effects of cognitive training on everyday functional outcomes in older adults. *JAMA*. 2006 Dec 20;296(23):2805-14.
- [84] Larrieu S, Letenneur L, Helmer C, Dartigues JF, Barberger-Gateau P. Nutritional factors and risk of incident dementia in the PAQUID longitudinal cohort. *J Nutr Health Aging*. 2004;8(3):150-4.
- [85] Plassman BL, Havlik RJ, Steffens DC, Helms MJ, Newman TN, Drosdick D, et al. Documented head injury in early adulthood and risk of Alzheimer's disease and other dementias. *Neurology*. 2000 Oct 24;55(8):1158-66.
- [86] De Craen A, Gussekloo J, Vrijzen B, Westendorp R. Meta-analysis of nonsteroidal antiinflammatory drug use and risk of dementia. *Am J Epidemiol*. 2005;161:114-20.
- [87] Aisen PS, Schneider LS, Sano M, Diaz-Arrastia R, van Dyck CH, Weiner MF, et al. High-dose B vitamin supplementation and cognitive decline in Alzheimer disease: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2008 Oct 15;300(15):1774-83.
- [88] McGuinness B, Craig D, Bullock R, Passmore P. Statins for the prevention of dementia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009(2):CD003160.
- [89] Snitz BE, O'Meara ES, Carlson MC, Arnold AM, Ives DG, Rapp SR, et al. Ginkgo biloba for preventing cognitive decline in older adults: a randomized trial. *JAMA*. 2009 Dec 23;302(24):2663-70.
- [90] Shumaker SA, Legault C, Kuller L, Rapp SR, Thal L, Lane DS, et al. Conjugated equine estrogens and incidence of probable dementia and mild cognitive impairment in postmenopausal women: Women's Health Initiative Memory Study. *JAMA*. 2004 Jun 23;291(24):2947-58.
- [91] Kivipelto M, Ngandu T, Laatikainen T, Winblad B, Soininen H, Tuomilehto J. Risk score for the prediction of dementia risk in 20 years among middle aged people: a longitudinal, population-based study. *Lancet Neurol*. 2006 Sep;5(9):735-41.
- [92] Black S, Roman G, Geldmacher D, Salloway SH, J, Burns A, Perdomo CK, D, et al. Efficacy and tolerability of donepezil in vascular dementia: positive results of a 24-week, multicenter, international, randomized, placebo-controlled clinical trial. *Stroke*. 2003 Oct 2003;34(10):2323-30.
- [93] Wilkinson D, Doody R, Helme R, Taubman K, Minzer J, Kertesz A, et al. Donepezil 308 Study Group. Donepezil in vascular dementia: a randomized, placebo-controlled study. *Neurology*. 2003;61:479-86.
- [94] Malouf R, Birks J. Donepezil for vascular cognitive impairment. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004(1):CD004395.

- [95] Gortelmeyer R, Erbler H. Memantine in the treatment of mild to moderate dementia syndrome. A double-blind placebo-controlled study. *Arzneimittelforschung*. 1992 Jul;42(7):904-13.
- [96] Mobius HJ, Stoffler A. New approaches to clinical trials in vascular dementia: memantine in small vessel disease. *Cerebrovasc Dis*. 2002;13 Suppl 2:61-6.
- [97] Wilcock G, Mobius HJ, Stoffler A. A double-blind, placebo-controlled multicentre study of memantine in mild to moderate vascular dementia (MMM500). *Int Clin Psychopharmacol*. 2002 Nov;17(6):297-305.
- [98] Cummings JL, Mega M, Gray K, Rosenberg-Thompson S, Carusi DA, Gornbein J. The Neuropsychiatric Inventory: comprehensive assessment of psychopathology in dementia. *Neurology*. 1994 Dec;44(12):2308-14.
- [99] Erkinjuntti T, Kurz A, Gauthier S, Bullock R, Lilienfeld S, Damaraju CV. Efficacy of galantamine in probable vascular dementia and Alzheimer's disease combined with cerebrovascular disease: a randomised trial. *Lancet*. 2002 Apr 13;359(9314):1283-90.
- [100] Auchus AP, Brashear HR, Salloway S, Korczyn AD, De Deyn PP, Gassmann-Mayer C. Galantamine treatment of vascular dementia: a randomized trial. *Neurology*. 2007 Jul 31;69(5):448-58.
- [101] Pantoni L, Bianchi C, Beneke M, Inzitari D, Wallin A, Erkinjuntti T. The Scandinavian Multi-Infarct Dementia Trial: a double-blind, placebo-controlled trial on nimodipine in multi-infarct dementia. *J Neurol Sci*. 2000 Apr 15;175(2):116-23.
- [102] Guekht A, Moessler H, Novak P, Gusev E. Cerebrolysin in Vascular Dementia: Improvement of Clinical Outcome in a Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Multicenter Trial. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2010;in press.
- [103] McKeith I, Del Ser T, Spano P, Emre M, Wesnes K, Anand R, et al. Efficacy of rivastigmine in dementia with Lewy bodies: a randomised, double-blind, placebo-controlled international study. *Lancet*. 2000 Dec 16;356(9247):2031-6.
- [104] McKeith IG, Wesnes KA, Perry E, Ferrara R. Hallucinations predict attentional improvements with rivastigmine in dementia with lewy bodies. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2004;18(1):94-100.
- [105] Burn D, Emre M, McKeith I, De Deyn PP, Aarsland D, Hsu C, et al. Effects of rivastigmine in patients with and without visual hallucinations in dementia associated with Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2006 Nov;21(11):1899-907.
- [106] Emre M, Aarsland D, Albanese A, Byrne E, Deuschl G, de Deyn P, et al. Rivastigmine for dementia associated with Parkinson's disease. *N Engl J Med*. 2004 9 Dec 2004;351(24):2509-18.
- [107] Aarsland D, Laake K, Larsen J, Janvin C. Donepezil for cognitive impairment in Parkinson's disease: a randomised controlled study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2002 June 2002;72(6):708-12.
- [108] Ravina B, Putt MS, A, Farrar J, Gillespie M, Crawley A, Fernandez H, et al. Donepezil for dementia in Parkinson's disease: a randomised, double blind, placebo controlled, crossover study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2005 July 2005;76(7):934-9.
- [109] Aarsland D, Ballard C, Walker Z, Bostrom F, Alves G, Kossakowski K, et al. Memantine in patients with Parkinson's disease dementia or dementia with Lewy bodies: a double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. *Lancet Neurol*. 2009 Jul;8(7):613-8.
- [110] Leroi I, Overshott R, Byrne EJ, Daniel E, Burns A. Randomized controlled trial of memantine in dementia associated with Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2009 Jun 15;24(8):1217-21.
- [111] Diehl-Schmid J, Forstl H, Perneczky R, Pohl C, Kurz A. A 6-month, open-label study of memantine in patients with frontotemporal dementia. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2008 Jul;23(7):754-9.
- [112] Swanberg MM. Memantine for behavioral disturbances in frontotemporal dementia: a case series. *Alzheimer Dis Assoc Disord*. 2007 Apr-Jun;21(2):164-6.
- [113] Holmes C, Wilkinson D, Dean C, Veethanayagam S, Olivieri S, Langley A, et al. The efficacy of donepezil in the treatment of neuropsychiatric symptoms in Alzheimer disease. *Neurology*. 2004 27 July 2004;63(2):214-9.
- [114] Cummings J, McRae T, Zhang R, Donepezil-Sertraline Study Group. Effects of donepezil on neuropsychiatric symptoms in patients with dementia and severe behavioral disorders. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2006 July 2006;14(7):605-12.
- [115] Grossberg GT. Impact of rivastigmine on caregiver burden associated with Alzheimer's disease in both informal care and nursing home settings. *Drugs Aging*. 2008;25(7):573-84.
- [116] Blesa R. Galantamine: therapeutic effects beyond cognition. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2000 Sep;11 Suppl 1:28-34.
- [117] Tariot PN, Solomon PR, Morris JC, Kershaw P, Lilienfeld S, Ding C. A 5-month, randomized, placebo-controlled trial of galantamine in AD. The Galantamine USA-10 Study Group. *Neurology*. 2000 Jun 27;54(12):2269-76.
- [118] Geldmacher DS. Treatment guidelines for Alzheimer's disease: redefining perceptions in primary care. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry*. 2007;9(2):113-21.
- [119] Rodda J, Morgan S, Walker Z. Are cholinesterase inhibitors effective in the management of the behavioral and psychological symptoms of dementia in Alzheimer's disease? A systematic review of randomized, placebo-controlled trials of donepezil, rivastigmine and galantamine. *Int Psychogeriatr*. 2009 Oct;21(5):813-24.
- [120] Gauthier S, Loft H, Cummings J. Improvement in behavioural symptoms in patients with moderate to severe Alzheimer's disease by memantine: a pooled data analysis. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2008 May;23(5):537-45.
- [121] Wilcock GK, Ballard CG, Cooper JA, Loft H. Memantine for agitation/aggression and psychosis in moderately severe to severe Alzheimer's disease: a pooled analysis of 3 studies. *J Clin Psychiatry*. 2008 Mar;69(3):341-8.
- [122] Cummings J, Schneider E, Tariot P, Graham S, Memantine MEM-MD-02 Study Group. Behavioral effects of memantine in Alzheimer disease patients receiving donepezil treatment. *Neurology*. 2006 11 July 2006;67(1):57-63.
- [123] Street JS, Clark WS, Gannon KS, Cummings JL, Bymaster FP, Tamura RN, et al. Olanzapine treatment of psychotic and behavioral symptoms in patients with Alzheimer disease in nursing care facilities: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. The HGEU Study Group. *Arch Gen Psychiatry*. 2000 Oct;57(10):968-76.
- [124] De Deyn P, Jeste DV, Swanink R, Kostic D, Breder C, Carson WH, et al. Aripiprazole for the treatment of psychosis in patients with Alzheimer's disease: a randomized, placebo-controlled study. *J Clin Psychopharmacol*. 2005 Oct;25(5):463-7.
- [125] Rappaport SA, Marcus RN, Manos G, McQuade RD, Oren DA. A randomized, double-blind, placebo-controlled tolerability study of intramuscular aripiprazole in acutely agitated patients with Alzheimer's, vascular, or mixed dementia. *J Am Med Dir Assoc*. 2009 Jan;10(1):21-7.
- [126] Tariot PN, Schneider L, Katz IR, Min-

- tzter JE, Street J, Copenhaver M, et al. Quetiapine treatment of psychosis associated with dementia: a double-blind, randomized, placebo-controlled clinical trial. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2006 Sep;14(9):767-76.
- [127] Berkowitz A. Ziprasidone for dementia in elderly patients: case review. *J Psychiatr Pract*. 2003 Nov;9(6):469-73.
- [128] Kurlan R, Cummings J, Raman R, Thal L. Quetiapine for agitation or psychosis in patients with dementia and parkinsonism. *Neurology*. 2007 Apr 24;68(17):1356-63.
- [129] Low-dose clozapine for the treatment of drug-induced psychosis in Parkinson's disease. The Parkinson Study Group. *N Engl J Med*. 1999 Mar 11;340(10):757-63.
- [130] Steele C, Lucas MJ, Tune L. Haloperidol versus thioridazine in the treatment of behavioral symptoms in senile dementia of the Alzheimer's type: preliminary findings. *J Clin Psychiatry*. 1986 Jun;47(6):310-2.
- [131] Schneider L, Dagerman K, Insel P. Risk of death with atypical antipsychotic drug treatment for dementia: meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *JAMA*. 2005 19 Oct 2005;294(15):1934-43.
- [132] Schneider LS, Dagerman K, Insel PS. Efficacy and adverse effects of atypical antipsychotics for dementia: meta-analysis of randomized, placebo-controlled trials. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2006 Mar;14(3):191-210.
- [133] Wang P, Schneeweiss S, Avorn JF, MA, Mogun H, Solomon D, Brookhart M. Risk of death in elderly users of conventional vs. atypical antipsychotic medications. *N Engl J Med*. 2005;353:2335-41.
- [134] Finkel S, Mintzer J, Dysken M, Krishnan K, Burt T, McRae T. A randomized, placebo-controlled study of the efficacy and safety of sertraline in the treatment of the behavioral manifestations of Alzheimer's disease in outpatients treated with donepezil. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2004 Jan 2004;19(1):9-18.
- [135] Rosenberg PB, Drye LT, Martin BK, Frangakis C, Mintzer JE, Weintraub D, et al. Sertraline for the treatment of depression in Alzheimer disease. *Am J Geriatr Psychiatry*. Feb;18(2):136-45.
- [136] Assem-Hilger E, Jungwirth S, Weissgram S, Kirchmeyr W, Fischer P, Barnas C. Benzodiazepine use in the elderly: an indicator for inappropriately treated geriatric depression? *Int J Geriatr Psychiatry*. 2009 Jun;24(6):563-9.
- [137] van Vliet P, van der Mast RC, van den Broek M, Westendorp RG, de Craen AJ. Use of benzodiazepines, depressive symptoms and cognitive function in old age. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2009 May;24(5):500-8.
- [138] Lee R, Petty F, Coccaro EF. Cerebrospinal fluid GABA concentration: relationship with impulsivity and history of suicidal behavior, but not aggression, in human subjects. *J Psychiatr Res*. 2009 Jan;43(4):353-9.
- [139] Ayalon L, Gum AM, Feliciano L, Arean PA. Effectiveness of nonpharmacological interventions for the management of neuropsychiatric symptoms in patients with dementia: a systematic review. *Arch Intern Med*. 2006 Nov 13;166(20):2182-8.
- [140] Buschert VC, Teipel SJ, Hampel H, Burger K. [Current status of cognition-based interventions in Alzheimer's disease]. *Nervenarzt*. 2009 Mar;80(3):273-87.
- [141] Clare L, Woods RT, Moniz Cook ED, Orrell M, Spector A. Cognitive rehabilitation and cognitive training for early-stage Alzheimer's disease and vascular dementia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003(4):CD003260.
- [142] Loewenstein DA, Acevedo A, Czaja SJ, Duara R. Cognitive rehabilitation of mildly impaired Alzheimer disease patients on cholinesterase inhibitors. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2004 Jul-Aug;12(4):395-402.
- [143] Logsdon RG, McCurry SM, Teri L. Evidence-based psychological treatments for disruptive behaviors in individuals with dementia. *Psychol Aging*. 2007 Mar;22(1):28-36.
- [144] Requena C, Maestu F, Campo P, Fernandez A, Ortiz T. Effects of cholinergic drugs and cognitive training on dementia: 2-year follow-up. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2006;22(4):339-45.
- [145] Sitzer DI, Twamley EW, Jeste DV. Cognitive training in Alzheimer's disease: a meta-analysis of the literature. *Acta Psychiatr Scand*. 2006 Aug;114(2):75-90.
- [146] Spector A, Thorgrimsen L, Woods B, Royan L, Davies S, Butterworth M, et al. Efficacy of an evidence-based cognitive stimulation therapy programme for people with dementia: randomised controlled trial. *Br J Psychiatry*. 2003 Sep;183:248-54.
- [147] Talassi E, Guerreschi M, Feriani M, Fedi V, Bianchetti A, Trabucchi M. Effectiveness of a cognitive rehabilitation program in mild dementia (MD) and mild cognitive impairment (MCI): a case control study. *Arch Gerontol Geriatr*. 2007;44 Suppl 1:391-9.
- [148] Werheid K, Thone-Otto AI. [Cognitive training in Alzheimer's dementia]. *Nervenarzt*. 2006 May;77(5):549-57.
- [149] Monsch A, Giannakopoulos P. Effects of galantamine on behavioural and psychological disturbances and caregiver burden in patients with Alzheimer's disease. *Curr Med Res Opin*. 2004;20:931-8.
- [150] Belleville S, Gilbert B, Fontaine F, Gagnon L, Menard E, Gauthier S. Improvement of episodic memory in persons with mild cognitive impairment and healthy older adults: evidence from a cognitive intervention program. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2006;22(5-6):486-99.
- [151] Kurz A, Pohl C, Ramsenthaler M, Sorg C. Cognitive rehabilitation in patients with mild cognitive impairment. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2009 Feb;24(2):163-8.
- [152] Smith GE, Housen P, Yaffe K, Ruff R, Kennison RF, Mahncke HW, et al. A cognitive training program based on principles of brain plasticity: results from the Improvement in Memory with Plasticity-based Adaptive Cognitive Training (IMPACT) study. *J Am Geriatr Soc*. 2009 Apr;57(4):594-603.
- [153] Valenzuela M, Sachdev P. Can cognitive exercise prevent the onset of dementia? Systematic review of randomized clinical trials with longitudinal follow-up. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2009 Mar;17(3):179-87.
- [154] Heyn P, Abreu BC, Ottenbacher KJ. The effects of exercise training on elderly persons with cognitive impairment and dementia: a meta-analysis. *Arch Phys Med Rehabil*. 2004 Oct;85(10):1694-704.

Univ.-Prof. Dr. Reinhold Schmidt
 Universitätsklinik für Neurologie
 Medizinische Universität Graz
 reinhold.schmidt@meduni-graz.at

Konversion von MCI (Mild Cognitive Impairment) zur Alzheimer-Demenz: Diagnostische Möglichkeiten und Prädiktoren

Michaela Defrancesco¹, Michael Schocke², Hubert J. Messner², Eberhard A. Deisenhammer¹, Hartmann Hinterhuber¹, Josef Marksteiner³ und Elisabeth M. Weiss⁴

¹ Universitätsklinik für Psychiatrie, Medizinische Universität Innsbruck

² Universitätsklinik für Radiodiagnostik, Medizinische Universität Innsbruck

³ Landeskrankenhaus Rankweil

⁴ Department für Biologische Psychologie, Karl-Franzens-Universität Graz

Schlüsselwörter:

Mild Cognitive Impairment – Alzheimer-Demenz – Konversion

Keywords:

Mild Cognitive Impairment – Alzheimer's disease – conversion

Konversion von MCI (Mild Cognitive Impairment) zur Alzheimer-Demenz: Diagnostische Möglichkeiten und Prädiktoren

Anliegen: Der erste Teil des vorliegenden Übersichtsartikels beschäftigt sich mit dem Bild des Mild Cognitive Impairment (MCI) und dessen Stellenwert in der Pathogenese dementieller Erkrankungen. Im zweiten Teil wird auf mögliche Einflussfaktoren einer Konversion von MCI zur Alzheimer-Demenz (DAT) und deren neuroradiologisch diagnostischen Möglichkeiten eingegangen. **Methode:** Durchsicht von im PubMed publizierten Arbeiten zum Thema MCI, DAT und der jeweiligen Diagnostik. **Ergebnisse:** Patienten mit MCI ab dem Alter von 65 haben ein Risiko von 10-15%/Jahr eine Demenz vom Alzheimerstyp zu entwickeln im

Vergleich zur Normalbevölkerung, welche ein Risiko von etwa 2%/Jahr aufweist. Neuroradiologische Verfahren wie die MR-Spektroskopie, Diffusionsgewichtete MRT (DWI), die F18-2-fluor-deoxy-D-glucose Positronen-Emissions-Tomographie (FDG-PET) sowie die Voxel-basierte Morphometrie (VBM) können helfen, Patienten mit MCI, welche eine Demenz entwickeln, von jenen Patienten zu unterscheiden, die stabil bleiben. Strukturelle sowie metabolische Veränderungen des Gehirns treten bereits vor klinisch erkennbaren Defiziten auf. **Schlussfolgerung:** Die Untersuchung von MCI Patienten mittels neuroradiologischer Verfahren wie PET, DWI, MR – Spektroskopie oder VBM ermöglicht die Früherkennung eines möglichen Übergangs der Erkrankung in eine Alzheimer Demenz.

Conversion from MCI (Mild Cognitive Impairment) to Alzheimer's disease: Diagnostic options and predictors

Objective: The first part of this article deals with the concept of Mild Cognitive Impairment and its role in the pathogenesis of dementia. In the second part neuroradiologic diagnostic methods which can potentially help to predict the conversion of MCI to

Alzheimer's disease (DAT) are discussed. **Methods:** We reviewed in PubMed published literature for reports which investigated diagnosis and progress of patients with MCI and DAT. **Results:** Patients with MCI older than 65 years have a risk of 10-15%/year to develop dementia in comparison to the healthy population with a risk of 2%/year. Neuroradiologic methods such as MR-spectroscopy, FDG-PET, DWI and VBM are able to differentiate patients who will convert to DAT from patients who remain stable. Structural changes can be detected prior to clinically measurable cognitive deficits. **Conclusion:** The neuroradiologic examination using MR- Spectroscopy, VBM, DWI or FDG-PET show early structural and functional changes which can predict a conversion from MCI to DAT.

Einleitung

Unter Mild Cognitive Impairment (MCI) wird eine leichte kognitive Beeinträchtigung verstanden, welche noch nicht den Kriterien einer Demenz entspricht. Von vielen Autoren wird MCI als Übergangsstadium zwischen dem gesunden Altern und der Entwicklung einer Demenz gesehen [53]. In den westlichen Industriestaaten leiden etwa 10-25%

der Bevölkerung über 65 Jahren an einer leichten kognitiven Beeinträchtigung [50]. Leider liegen nach wie vor keine einheitlichen Diagnosekriterien für MCI vor, was die Vergleichbarkeit von epidemiologischen und prospektiven Studien der letzten Jahre erschwert. Die angegebenen Konversionsraten von MCI zur Alzheimer Demenz schwanken daher in der Literatur zwischen 10-15% pro Jahr [51;65;69] bis 40% pro Jahr [21] und liegen damit deutlich höher als jene der gesunden Bevölkerung von etwa 2% pro Jahr [54]. Es darf jedoch nicht außer Acht gelassen werden, dass immerhin ca. 50% der MCI Patienten keine Demenz entwickeln [2] und sich ihre kognitiven Defizite sogar fallweise wieder bessern können [4]. Die Differenzierung von Patienten mit MCI, welche im Verlauf eine Demenz entwickeln, von jenen, die keine Progression ihrer Defizite erleiden, ist von bedeutender klinischer Relevanz. Je früher eine beginnende Alzheimer Demenz mit Cholinesterasehemmern, welche für die Therapie der leichten bis mittelschweren Demenz vom Alzheimer Typ derzeit zugelassen sind, sowie nicht-medikamentösen Therapiestrategien begonnen wird, desto größer ist der therapeutische Nutzen für die Betroffenen [2;77].

Neben engmaschigen klinischen sowie neuropsychologischen Kontrollen von MCI Patienten hat sich die Bildgebung mittels MRT als Verfahren mit hohem diagnostischem wie prädiktivem Wert erwiesen [8]. Im ersten Teil dieses Übersichtsartikels soll die Diagnose MCI sowie ihr Zusammenhang mit der Entwicklung einer Alzheimer Demenz kurz vorgestellt werden. Der zweite Teil beschäftigt sich mit den derzeitigen neuroradiologischen diagnostischen Möglichkeiten, die eine Früherkennung von MCI Patienten mit einer hohen Wahrscheinlichkeit, eine Alzheimer Demenz zu entwickeln, erlauben.

Mild Cognitive Impairment

In folgenden Abschnitt sollen die Diagnose MCI sowie ihre diagnostischen Probleme genauer dargestellt werden.

Unter dem Konstrukt „Mild Cognitive Impairment (MCI)“ wird eine leichte, kognitive Beeinträchtigung verstanden, die ein Übergangsstadium zwischen normalem Altern und der Ausbildung einer Demenz darstellt [56]. Dabei sind v.a. Defizite in den Bereichen Sprache, exekutive Funktionen, Lernen und Gedächtnis bei MCI Patienten fassbar [48].

Der Begriff MCI wurde ursprünglich von Flicker [21] eingeführt. In den vergangenen Jahren wurden verschiedene Klassifikationssysteme für MCI mit variierenden Diagnosekriterien vorgestellt.

In Tabelle 1 ist die Klassifizierung der „Leichten kognitiven Störung“ in Anlehnung an das ICD-10 dargestellt.

Peterson et. al [53] erweiterte die Definition des MCI, indem er betonte, dass das wesentliche Unterscheidungskriterium zwischen MCI und Demenz die erhaltenen Alltagsfunktionen bei MCI Patienten seien.

Tabelle 2 stellt die Diagnosekriterien für „amnesic cognitive impairment“, bei welchem Gedächtnisdefizite im Vordergrund stehen, in Anlehnung an Petersen et al. [53] dar.

Im Jahr 2001 erfolgte durch Peterson eine zusätzliche Unterteilung des Konstruktes MCI in vier Typen. Diese Unterteilung bietet die Möglichkeit, bei Patienten mit kognitiver Beeinträchtigung auch ohne Ein-

1.	Gedächtnisstörungen, Merkfähigkeitsstörungen sowie verminderte Fähigkeit, sich länger auf eine Aufgabe zu konzentrieren
2.	Schnelle geistige Ermüdung
3.	Lernaufgaben in neuropsychologischen. Tests werden trotz objektivem Lernerfolg als subjektiv schwierig empfunden
4.	Es darf keine nach ICD-10 oder DSM-4 diagnostizierbare Demenz vorliegen
5.	Kein Vorliegen einer Diagnose-ICD-10: F10-F99

Tabelle 1: Klassifizierung der „Leichten kognitiven Störung“ in Anlehnung an das ICD-10

1.	Subjektives Klagen über nachlassende Gedächtnisleistung und/oder das Berichten eines Angehörigen über verschlechterte Gedächtnisleistungen des Betroffenen
2.	Gedächtnisbeeinträchtigung, welche in Bezug zu Alter sowie Bildung objektivierbar ist
3.	Erhaltene allgemeine intellektuelle Leistungsfähigkeit
4.	Intakte Alltagsfunktionen
5.	Keine Demenz nach DSM-IV und/oder ICD-10

Tabelle 2: Diagnosekriterien für „amnesic cognitive impairment“

schränkung der Gedächtnisfunktion die Diagnose MCI zu stellen.

Tabelle 3 stellt die vier verschiedenen Formen von MCI nach Peterson [52] dar:

Aufgrund der heterogenen Klassifikationssysteme in der Literatur ist die epidemiologische Datenlage bezüglich des MCI uneinheitlich [11]. Trotz dieser Schwierigkeiten in der Klassifikation des Konstruktes konn-

ten zahlreiche Studien in den letzten Jahren aufzeigen, dass MCI mit einem erhöhten Risiko einer Konversion zur Demenz einhergeht [45]. Allerdings schwanken Inzidenz wie auch Prävalenzraten und somit auch die Kon-

Typ MCI [52]	SD	
Amnestic MCI - single domain-	> 1,5 SD*	Isolierte Verminderung der Gedächtnisleistung und kein anderes diagnostiziertes kognitives Defizit
Amnestic MCI - multiple domains	> 1,5 SD*	Verminderung der Gedächtnisleistung sowie ein zusätzliches anderes diagnostiziertes kognitives Defizit
Non-amnestic MCI - single domain	> 1,5 SD*	Ein kognitiver Bereich betroffen (ein anderer als das Gedächtnis)
Non-amnestic MCI - multiple domains	> 1,5 SD*	Zwei oder mehrere Bereiche, aber nicht das Gedächtnis, betroffen

SD (standard deviation) = Schweregrad des MCI, *verglichen mit alters- und bildungsspezifischen Normen

Tabelle 3: Vier verschiedenen Formen von MCI nach Peterson [52]

Autor	Fallzahl Alter	follow-up (Jahre) Konversion zu Demenz (%)	Untersuchungs- instrumente	Anmerkung
Drzezga et al. 2003 [16]	22 Patienten 69,8±5,8 Jahre	1 Jahr 36%	CERAD CDR 0,5 GDS MMSE	Reduzierter Glucosemetabolismus bei MCI Patienten temporoparietal und im cingulären Kortex
Schönknecht et al. 2007 [63]	80 Patienten 65+ Jahre	1 Jahr 29%	MMSE	
Busse et al. 2006 [7]	189 Patienten 75+ Jahre	4,3 Jahre 31-44%	SIDAM SCID CDR	5-7% Depression
Modrego et al. 2004 [44]	114 Patienten 72,8±5,3 Jahre 35 Patienten mit Depression, davon 10 mit MD	3 Jahre 51,7%	MMSE CDR GDS Blessed Dementia Rating Scale	85% der depressiven Patienten entwickelten nach 3 Jahren AD, 100% der Patienten mit MD
Gabryelewicz et al. 2006 [24]	105 Patienten 69,3±7,2 Jahre	3 Jahre 21,9%	MMSE MADRS CDR 0,5 WAIS Trail A+B	Depression beeinflusst die Progression sowie Konversion zu DAT

Mosconi et al. 2004 [46]	37 Patienten 65+ Jahre	1 Jahr 22%	MMSE CDR	Die Konversion zu DAT war mit reduziertem Glukosemetabolismus im inferior-parietalen Kortex assoziiert
Ravaglia et al. 2006 [57]	165 Patienten 65+ Jahre	3 Jahre 29%		Das Risiko bei amnesic MCI (<i>unten erklären!</i>) war doppelt so hoch
Ritchie et al. 2001 [59]	27 Patienten 65+ Jahre	3 Jahre 11,1%	ECO	Bei 174 AACD klassifizierten Patienten Konversion von 17,5% zur Demenz
Colliot et al. 2008 [12]	24 Patienten (amnesic MCI) 65+ Jahre	1,5 Jahre 23%	Volumetric MR imaging MMSE	Durch MRT Volumetrie bei 73% korrekte Unterscheidung zwischen MCI und DAT
Bowen et al. 1997 [6]	21 Patienten (amnesic MCI) 65+ Jahre	4 Jahre 48%	Neuropsychologische Tests (u.a.MMSE, Trail A+B, Boston Naming Test)	Neuropsychologische Testergebnisse hatten keinen prädiktiven Wert in dieser Patientengruppe

MCI: Mild Cognitive Impairment

SCID: Structured Clinical Interview for DSM-III-R

WAIS: Wechsler Adult Intelligence Scale

ECO: Examen Cognitif par Ordinateur

DAT= Demenz vom Alzheimer Typ

SIDAM: Structured Interview for Diagnosis of Dementia of Alzheimer-type

MADRS: Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale

MD: Major Depression

AACD: age-associated memory impairment

MMSE= Mini Mental State Examination

Tabelle 4: Überblick über follow-up Studien zum Thema MCI und dessen Konversionsraten zur Alzheimer Demenz der letzten Jahre

versionsraten in der Bevölkerung je nach angewandtem Diagnoseverfahren und Definition beträchtlich.

Ins besonders die amnestischen MCI-Typen werden in zahlreichen Arbeiten als mögliche Vorstufen einer sich entwickelnden Demenz beschrieben [34]. Aus neuropsychologischen Untersuchungen geht jedoch hervor, dass die kognitiven Einschränkungen der Patienten mit MCI in den meisten Fällen sehr heterogen sind und nur sehr wenige Patienten einem ausschließlich amnestischen Typ zugeordnet werden können [48].

Tabelle 4 soll einen Überblick über follow-up Studien zum Thema MCI und dessen Konversionsraten zur Alzheimer Demenz der letzten Jahre geben. Die vorliegenden Daten wurden ausschließlich bei Patienten über 65 Jahren erhoben, weisen jedoch in

Bezug auf Fallzahl und verwendeten diagnostischen Methoden erhebliche Unterschiede auf, was die Vergleichbarkeit der Ergebnisse einschränkt. In einigen Studien konnte gezeigt werden, dass eine depressive Symptomatik, welche durch die Geriatric Depression Scale valide erhebbar ist [75], die Konversion von MCI zur Demenz fördern und/oder beschleunigen kann.

Neuropathologie und Diagnostik des MCI

Neben den neuropsychologischen Befunden ist es in den letzten Jahren gelungen, auch biochemische und neuroradiologische Veränderungen bei MCI nachzuweisen. Im Mittelpunkt des wissenschaftlichen Inte-

resses stehen besonders diejenigen Veränderungen, welche in Zusammenhang mit einer Konversion von MCI zur Alzheimer Demenz gebracht werden können. Neuroradiologische Verfahren wie die VBM (voxel based morphometry), MR- Spektroskopie und 18F-FDG PET werden neben dem strukturellen MRT vermehrt zur Diagnostik von MCI sowie der Alzheimer Demenz genutzt. In den letzten Jahren konnte in vielen Studien ein prädiktiver Wert von funktionellen neuroimaging-Verfahren in der Frühdiagnostik der Alzheimer Demenz nachgewiesen werden. Daten von MRT-Studien an Patienten mit MCI zeigen, dass jene Patienten mit MCI, welche eine Demenz entwickeln, bereits Jahre vor dem Auftreten von Symptomen ein geringeres hippocampales Volumen sowie ein höheres Ausmaß an regionaler Ge-

hirnatrophie aufweisen, als nicht konvertierende MCI-Patienten [18]. Bei den meisten untersuchten Patienten mit MCI vom amnestischen Typ konnten beispielsweise auch bereits Neurofibrillenveränderungen im Mesio-temporal-Lappen gefunden werden.

Im Folgenden sollen die wichtigsten funktionellen bildgebenden Verfahren sowie ihre Rolle in der Diagnostik von MCI und Alzheimer Demenz kurz vorgestellt werden.

MR-Spektroskopie

Mit der MR-Spektroskopie können Konzentrationen von Metaboliten in einzelnen Gehirnarealen gemessen werden, welche Aufschluss über qualitative sowie quantitative Beeinträchtigungen neuronaler Funktionen geben [39]. Eine häufig angewandte Methode in der Demenzdiagnostik stellt die Protonen-Magnet-Resonanz-Spektroskopie (1-H-MRS) dar. Das Prinzip der 1-H-MRS beruht darauf, dass sich Protonen in einem äußeren Magnetfeld mit einer definierten Frequenz, die sogenannte Larmorfrequenz, um ihre eigene Achse drehen, wobei die Frequenz abhängig von der Stärke des Magnetfeldes ist. Je nach Molekülbindung werden allerdings die Protonen verschieden von den umgebenden Elektronen abgeschirmt, so dass das lokale Magnetfeld am Kern von der Molekülbindung abhängig ist. Dadurch kommt es in Abhängigkeit zur Molekülbindung zu geringgradigen Frequenzunterschieden. Die unterschiedlichen Frequenzverschiebungen der Protonen in verschiedenen Molekülen werden als „chemische Verschiebung“ (chemical-shift) bezeichnet und ermöglichen die Identifikation und Quantifizierung bestimmter Metaboliten in einem MRS-Frequenzspektrum. Zu den wichtigsten Metaboliten in der Diagnostik von neurodegenerativen Erkrankungen des Gehirns zählen N-Acetyl-Aspartat (NAA), Cholin

(Cho), Myoinositol (MI), Kreatinin (Cr) sowie Glutamat (Glx). NAA ist ein ausschließlich in den Mitochondrien des Gehirns produzierter Metabolit, welcher einen wichtigen Marker für die neuronale Funktion darstellt [49]. Eine regionale Reduktion von NAA stellt einen validen Indikator für eine verminderte neuronale Funktion, abnehmende neuronale Dichte sowie neuronalen Zellverlust dar [72] und kann bei Patienten mit MCI wie auch bei Patienten mit DAT gefunden werden [19]. NAA kann somit als in-vivo-Biomarker für die neurometabolische Regenerations- und Überlebensfähigkeit nützlich sein [73]. Besonders in Verbindung mit einer volumetrisch detektierten Atrophie des Hippocampus hat eine Verminderung von NAA im Temporallappen einen hohen prädiktiven Wert hinsichtlich einer Demenzentwicklung [9]. Im Bereich des posterioren Cingulums scheint die NAA/Cr-Ratio eine größere Aussagekraft zu haben als die NAA-Konzentration alleine. Eine Reduktion der Ratio von NAA/Cr konnte beispielsweise in den Hippocampi von Patienten mit amnestischer MCI gemessen werden und wies auf eine verminderte neuronale Funktion in diesem Areal hin [1;64]. Eine andere Studie konnte eine Verminderung der NAA/Cr Ratio in Teilen der linken Hemisphäre von Patienten mit MCI finden, welche innerhalb eines Jahres eine DAT entwickelten, im Gegensatz zur Vergleichsgruppe mit stabilen MCI Patienten [41]. Des Weiteren konnte eine Korrelation der NAA/Cr-Ratio mit dem MMSE-Wert [66] sowie dem Vorliegen des APOE ϵ 4-Genotyps [35] bei Patienten mit DAT gefunden werden. Eine Verminderung der NAA/Cr-Ratio kann somit schon in sehr frühen Stadien der Alzheimer Demenz bestehen [25], hat jedoch erst in Verbindung mit anderen diagnostischen Verfahren wie der VBM sowie neuropsychologischen Testverfahren diagnostische und therapeutische Relevanz.

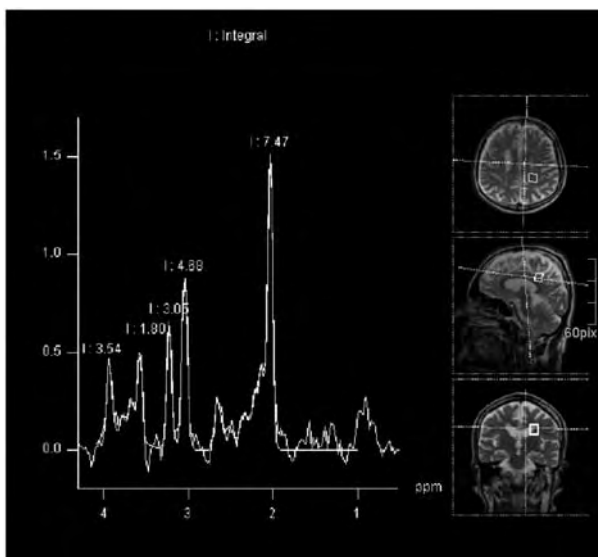
Das Cholin-Signal wird zum überwiegenden Teil von Phosphatidylcho-

lin, welcher ein integraler Bestandteil von Zellmembranen ist, sowie zu einem geringen Teil vom Neurotransmitter Acetylcholin produziert. Eine Verstärkung des Cholin-Signals gibt einen Hinweis auf einen verstärkten Membran-Turnover und kann z.B. bei einer reaktiven Gliavermehrung gefunden werden. Myoinositol gilt als Marker für gliotische Veränderungen sowie osmotischen Stress und kann bei zerebralen Gliosen im Rahmen einer Alzheimer Demenz erhöht sein [39;60]. Eine Erhöhung von Myoinositol in Verbindung mit einer Verminderung von NAA wurde in einigen Studien an Patienten mit DAT beschrieben [67]. Des Weiteren konnte eine erhöhte Ratio von MI/Cr im posterioren Cingulum bei Patienten mit MCI im Vergleich zu gesunden Kontrollen gefunden werden [35]. Das Signal von Kreatinin zusammen mit Phosphokreatin spiegelt den Verbrauch sowie die Speicherung von systemischer Energie wider und kann somit als Referenzmetabolit zu Quantifizierung von anderen Metaboliten verwendet werden [73].

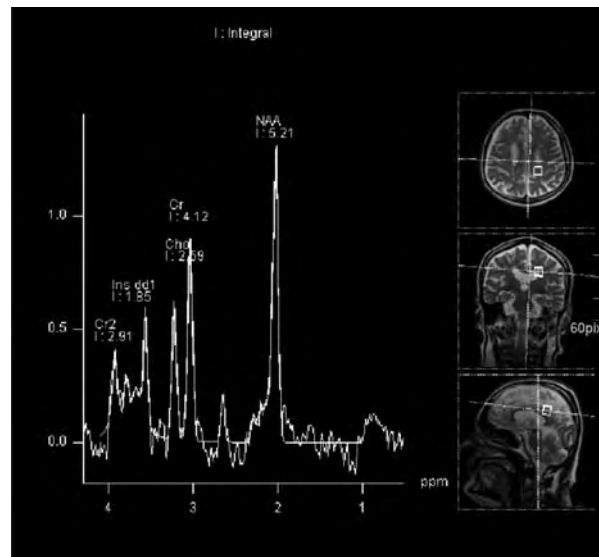
Im Bereich des posterioren Cingulum kann schon bei einer präsymptomatischen DAT ein Hypometabolismus mittels MR-Spektroskopie (NAA/Cr-Ratio) nachgewiesen werden [47]. Bei Patienten mit amnestischer MCI zeigte sich beispielsweise in diesem Areal ein Anstieg der MI/Cr-Ratio [35].

Fallbeispiel: Herr W., geb. 1927

In der Erstuntersuchung 2006 an der Gedächtnissprechstunde der Univ.-Klinik für Psychiatrie Innsbruck wurden bei Herrn W. kognitive Defizite besonders des verbalen Gedächtnisses festgestellt, welche den Diagnosekriterien eines MCI entsprachen. Die MR-Spektroskopie zeigte bereits eine leichte Erniedrigung der Ratio von NAA/Cr im Bereich des dorsalen Gyrus Cinguli. Die Kontrolluntersu-



Diagnose: MCI
 MMSE: 27
 Lernkurve CERAD: 4-5-6
 Wortlistengedächtnis CERAD: 15
 Clox1: 13
Dorsaler Gyrus Cinguli:
 NAA: 7.47
 NAA/Cr: 1.596



Diagnose: Beginnende Demenz vom Alzheimer-Typ
 MMSE: 26
 Lernkurve CERAD: 0-2-5
 Wortlistengedächtnis CERAD: 7
 Clox1: 2
Dorsaler Gyrus Cinguli:
 NAA: 5.21

Abbildung 1: MR-Spektroskopie 2006
 Universitätsklinik für Radiodiagnostik I

Abbildung 2: MR-Spektroskopie 20068
 Universitätsklinik für Radiodiagnostik I

chung 2008 ergab eine Progredienz der kognitiven Defizite im verbalen Gedächtnis sowie in den frontal-exekutiven Funktionen, die klinisch und neuropsychologisch einem beginnenden dementiellen Abbaugeschehen vom Alzheimer-Typ zugeordnet werden konnten. Die Ergebnisse der MR-Spektroskopie zeigten einen Abfall von NAA und eine weitere Erniedrigung von NAA/Cr als deutlichen Hinweis auf eine reduzierte neuronale Funktion des dorsalen Gyrus Cinguli.

Voxel-based morphometry (VBM)

Das Verfahren der VBM dient der Darstellung und Quantifizierung einer Atrophie der grauen Substanz. Bei dieser Methode werden MRT-

Bilder des Gehirns nach einer Korrektur der Ausrichtung und Größe zu einem standardisierten Referenzgehirn (Template) normiert. Im nächsten Schritt werden die einzelnen Volumina der zu analysierenden Regionen Voxel für Voxel mit dem Template verglichen. Ziel der VBM ist die gemeinsame Analyse von verschiedenen Gehirnen in einem standardisierten Raum [3]. Eine Analyse des enterorhinalen Kortex mittels VBM kann bereits eine beginnende DAT oder ein amnestisches MCI von Gesunden mit einer Diskriminationsgenauigkeit von bis zu 87,8% unterscheiden [31]. Es besteht eine hohe Korrelation zwischen kognitiven Fähigkeiten, erhoben mittels MMSE, und der mittels VBM dargestellten Atrophie im Bereich des Hippocampus sowie der Amygdala bei beginnender DAT [23]. Bei Patienten mit MCI kann das Ausmaß einer Atrophie

besonders im medialen Temporallappen, dem temporoparietalen Neokortex, dem temporoparietalen Neokortex, dem posterioren Cingulum sowie dem Frontallappen hinweisend auf eine Konversion zur DAT sein. Bei Patienten, welche eine Demenz entwickeln, kann mittels VBM ein höherer Verlust an grauer Substanz in den genannten Arealen nachgewiesen werden im Gegensatz zu nicht konvertierenden Patienten mit MCI [76]. Des Weiteren weist die volumetrische Auswertung des enterorhinalen Kortex eine hohen prädiktiven Wert in Bezug auf eine Konversion von MCI zur DAT auf, wobei eine höherer Atrophiegrad mit einer höheren Konversionsrate einhergeht [71]. Die Sensitivität sowie die Spezifität in der Unterscheidung einer beginnenden DAT von gesunden Kontrollen mittels Evaluation der Hippocampusatrophie in Verbindung mit einer Atrophie des enterorhinalen Kortex

liegt bei 80-95% [39]. Bei Patienten mit amnestischem MCI zeigte sich beispielsweise eine Volumenreduktion des Hippokampus um 19% im Vergleich zu Gesunden im Gegensatz zu bereits 32% Hippokampusvolumenverlust bei Patienten mit einer mittelgradigen DAT [12]. Die Kombination von bildgebenden Verfahren wie VBM oder MR-Protonenspektroskopie kann, wie in einer Studie von Fakhri et. al.[17] gezeigt, die Sensitivität für die Diskrimination zwischen gesund, MCI und DAT noch entscheidend erhöhen [17].

Diffusionsgewichtetes MRT (DWI)

Im Diffusionsgewichteten MRT können unwillkürliche Bewegungen von Wassermolekülen dargestellt werden. Das Ausmaß der Diffusionsbewegungen des Wassers im Hirngewebe erlaubt Rückschlüsse auf die mikrostrukturelle Beschaffenheit des weißen Hirnparenchyms [39]. In intakter weißer Hirnsubstanz bewegt sich Wasser hauptsächlich entlang von Axonen und Nervenbündeln was als Anisotropie bezeichnet wird. Bei Desorganisation des Hirnparenchyms durch z.B. ischämische Schädigung oder neurodegenerative Veränderungen sinkt diese Anisotropie des Wassers im Gewebe. Mittels DWI können Veränderungen der freien Diffusion von Wasser im Gewebe mittels eines Diffusions-Koeffizient (ADC) errechnet und dargestellt werden [10]. Eine Erhöhung der ADC Werte wird auf den neuronalen Zellverlust von Axonen, Dendriten und Zellmembranen der Nervenzellen der weißen Substanz zurückgeführt, welcher eine Expansion des Extrazellulärraumes und somit eine erhöhte Diffusion des freien Wassers bewirkt [36]. Bei Patienten mit amnestischem MCI konnte gezeigt werden, dass ein erhöhter ADC Wert im Hippokampus das Risiko für die Entwicklung einer

Demenz um den Faktor 3.1 erhöht [37]. Beim Vergleich der ADC Werten des Hippokampus sowie der weißen Substanz des Temporallappens von Alzheimer Patienten und gesunden Kontrollen konnten ebenfalls erhöhte ADC Werte bei Patienten mit DAT nachgewiesen werden [28;62]. Frühere Studien konnten zeigen, dass subkortikale Läsionen der weißen Substanz des Temporallappens sowie des Parietallappens bei Patienten mit DAT mittels DWI dargestellt und mit dem Schweregrad von kognitiven Defiziten (gemessen am MMSE Wert) korreliert werden können [78]. In einigen anderen Untersuchungen konnte zwar eine reduzierte Anisotropie der weißen Substanz des Temporallappens sowie des cingulären Kortex mittels DWI gezeigt werden, diese Resultate konnten jedoch nicht mit dem Grad der kognitiven Beeinträchtigung korreliert werden [68]. Die erhöhte Diffusion von Wasser in diesem Hirnareale ist konform mit der Hypothese über die Pathogenese der Alzheimer-Erkrankung, die eine Expansion des Extrazellulärraums in Verbindung mit neuronalem Zellverlust besonders im Hippokampus postuliert. Mittels DWI können somit frühe ultrastrukturelle Veränderungen des Hirnparenchyms erfasst werden, welche in der Pathogenese der Demenz sehr wahrscheinlich vor detektierbaren makroskopischen Veränderungen bestehen [36].

Positronen-Emissions-Tomographie (PET)

Die Positronen-Emissions-Tomographie (PET) liefert hochauflösende Schnittbilder, die biologische oder biochemische Prozesse beschreiben. Zu Beginn einer PET-Untersuchung wird dem Patienten ein Positronen emittierendes Radionuklid oder eine mit einem Radionuklid markierte Substanz (Tracer) verabreicht. Bei der Wechselwirkung eines Positrons

mit einem körpereigenen Elektron werden zwei Photonen in einem Winkel von 180 Grad in entgegengesetzte Richtung ausgesandt und von ringförmig um den Patienten angeordnete Detektoren registriert. Die PET ist zur Zeit die einzige Methode, um quantitativ die cerebrale metabolische Glukoserate in einem dreidimensionalen Verfahren darzustellen. Für die Darstellung von A β -Amyloid Ablagerungen bei DAT sind derzeit die folgenden fünf PET-Liganden in klinischen Studien erprobt: das Thioflavin-T-Derivat N-[11Cmethyl]6-OH-BTA-1 namens Pittsburgh Compound-B([11C]PIB), das 18F-labeled Benzothiazol (BTA)-derivative 3 β -[18]FFPIB, eine 11C- und eine 18F-labeled Version des Congo-Rot Derivates sowie das Aminonaphthyl Derivat [18F]FDDNP [29]. Die quantitativ beste Information über A β -Amyloid-Ablagerungen kann derzeit unter Verwendung des PET-Tracers Pittsburgh Compound-B (PIB) erzielt werden, welcher sich durch eine sehr hohe Affinität zu Alzheimer-typischen Amyloidablagerungen auszeichnet [38]. Die mit PIB besonders angereicherten Areale wie der frontale und parietale Kortex entsprechen jenen, welche auch bei post-mortem Studien an Alzheimer-Patienten als amyloidreich beschrieben wurden[38]. Bei Patienten mit DAT konnte eine hohe kortikale Anreicherung von PIB in Verbindung mit einem erniedrigten hippokampalen Volumen gefunden werden, welche auch bei MCI in einer geringeren Ausprägung nachweisbar ist [33]. Es konnte gezeigt werden, dass Patienten mit MCI, welche im weiteren Verlauf zur DAT konvertieren, eine höhere PIB-Retention aufweisen als nicht konvertierende MCI Patienten [22]. In der Routinediagnostik der Alzheimer Demenz wird jedoch mit wenigen Ausnahmen am häufigsten das radioaktive Isotop des Fluor (F18-2-fluor-deoxy-D-glucose, FDG) als Tracer eingesetzt. Mittels FDG-PET kann einerseits der Glukosetransport

und andererseits der Glukoseumsatz des Gehirns dargestellt werden.

Bei der Alzheimer Demenz konnten in zahlreichen Studien typische regionale Veränderungen des Glukosemetabolismus nachgewiesen werden [5;47]. Ein im PET erhobener verminderter Glukosemetabolismus wurde in vielen vorangegangenen Studien als sensitiver Marker für neurodegenerative Veränderungen angegeben [55]. Die prominentesten Veränderungen betreffen den temporoparietalen sowie den frontalen [61] Kortex und spiegeln somit eine hohe Vulnerabilität dieser Strukturen wider. Die spezifischen Veränderungen im PET-Bild bei DAT erlauben eine Differenzierung zu anderen neurodegenerativen Erkrankungen wie dem Morbus Pick, der vaskulären Demenz oder einer Pseudodemenz im Rahmen einer schweren Depression [5]. Des Weiteren können im PET detektierte FDG-Veränderungen bereits bei einer milden sowie präklinischen Form der DAT gefunden werden, und somit vor dem Auftreten von neurokognitiven Defiziten in Erscheinung treten [27]. Bei Patienten mit MCI sowie Alzheimerpatienten treten Läsionen des enterorhinalen Kortex, des Hippokampus und des temporalen Neokortex auf [13]. Ein reduzierter Glukosemetabolismus im enterorhinalen Kortex kann bereits bei gesunden Probanden ein wichtiger Hinweis auf eine Konversion zum MCI sein [40]. Eine reduzierte zerebrale Rate des Glukosemetabolismus in temporoparietalen Arealen [47] sowie Bereichen des posterioren cingulären Kortex bei MCI-Patienten geht mit einer erhöhten Konversionsrate von MCI zur DAT einher [16]. MCI-Patienten mit hohem Risiko für die Entwicklung einer Demenz können mit Hilfe der Fluor-2-deoxy-D-Glucose Positronen Emissions-Tomographie (FDG-PET) mit einer Spezifität von 75% identifiziert werden [16]. Bei Patienten mit einem amnestischen MCI erwies sich ein reduzierter Glukosemetabolismus im Precuneus neben den anderen

genannten Arealen als prognostisch wichtig [43]. Das posteriore Cingulum wie auch der Precuneus sind maßgeblich an Gedächtnisfunktionen beteiligt und eine jener Lokalisationen, in denen in der Entwicklung der DAT funktionelle Veränderungen als erstes vermutet werden [14;30]. In früheren Studien mittels PET zeigte sich, dass der posteriore Gyrus Cinguli die am stärksten betroffene Region bei beginnender DAT sowie asymptomatischen Trägern des APOE ϵ 4-Risikogenotyps ist [42;58]. In diesem Bereich des Temporallappens können laut früheren Studienergebnissen die ersten Amyloid-Plaques sowie neurofibrillären Veränderungen beim MCI [26] und später bei der DAT [70] nachgewiesen werden. Zusammenfassend lässt sich sagen, dass metabolische Veränderungen bei Patienten mit MCI und beginnenden dementiellen Erkrankungen schon frühzeitig in der funktionellen Bildgebung dargestellt werden können [40].

Zusammenfassung

In den letzten Jahren sind zahlreiche Befunde publiziert worden, die belegen, dass die Diagnose MCI mit einer erhöhten Konversionsrate für eine Demenz einhergeht [51;65;69]. Die frühzeitige Diagnose einer beginnenden DAT ist essentiell, um einen raschen Therapiebeginn mit Cholinesterasehemmern zu ermöglichen [77]. Folglich beschäftigten sich viele Studien mit Verfahren zur frühzeitigen Diagnostik von MCI und möglichen Prädiktoren für eine Konversion zur DAT. Neben der neuropsychologischen Diagnostik erweisen sich bildgebende Verfahren wie VBM [31], MR-Spektroskopie [39], DWI [28;62] sowie PET [5] als sensitive wie auch spezifische diagnostische Instrumente, um einen beginnenden kognitiven Abbau zu diagnostizieren. In der MR-Spektroskopie konnten metabolische Veränderungen wie

eine Verminderung von NAA bzw. der NAA/Cr-Ratio überwiegend im mesialen Temporallappen sowie dem posterioren Gyrus Cinguli beschrieben werden, die hochsignifikant mit den kognitiven Einschränkungen bei MCI und Demenz korrelierten [9;64]. In der volumetrischen Untersuchung zeigte die Atrophie des mesialen Temporallappens und insbesondere des enterorhinalen Kortex die höchste Sensitivität für eine Konversion von gesund zu MCI und weiter zu einer DAT [15]. Weiters stellt auch die Atrophie des Hippokampus ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer DAT dar und hat hohen prädiktiven Wert [74]. Die PET hat in der Differentialdiagnose von neurodegenerativen Erkrankungen hohen Stellenwert erlangt [32;55]. Eine Erniedrigung des zerebralen Glukosemetabolismus bei DAT kann besonders temporoparietal sowie frontal gefunden werden. Ein verminderter Glukosemetabolismus im enterorhinalen Kortex kann schon vor dem Auftreten von klinisch fassbaren kognitiven Defiziten in Erscheinung treten sowie mit einer hohen Sensitivität zur DAT konvertierende MCI Patienten von nicht-konvertierenden differenzieren [20]. Mittels DWI konnte ein erhöhter ADC Wert bei Patienten mit DAT im Vergleich zu Gesunden in Bereichen des Hippokampus sowie der weißen Substanz des Temporallappens gezeigt werden. Dieser Anstieg des ADC Wertes gibt Hinweis auf frühe, alzheimertypische neurodegenerative Veränderungen wie den Untergang von Axonen, Dentriten und Zellmembranen in den genannten Hirnarealen. Die mittels DWI darstellbaren Befunde können bereits bei Patienten mit MCI mit hoher Sensitivität eine Konversion zur Demenz voraussagen [37]. Eine Früherkennung von Patienten mit einem hohen Risiko zur Demenzentwicklung kann die Möglichkeit bieten, früh mit psychoedukativen Maßnahmen im Sinne eines gezielten Trainings kognitiver Funktionen zu

beginnen. Aus diesem Grund ist die Anwendung von für den Patienten wenig belastenden, jedoch hoch sensitiven Verfahren zur Früherkennung der Demenz wie die VBM, MR-Spektroskopie sowie PET auch für den klinischen Alltag zu empfehlen.

Literatur

- [1] Ackl, N.; Ising, M.; Schreiber, Y. A.; Atiya, M.; Sonntag, A.; Auer, D. P. Hippocampal metabolic abnormalities in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Neuroscience Letters* 384: 23-28; (2005)
- [2] Alf, C.; Bancher, C.; Benke, T.; Berek, K.; Dal Bianco, P.; Fischer, P.; Fruhwurth, G.; Gatterer, G.; Hinterhuber, H.; Jellinger, K.; Kalousek, M.; Kapeller, P.; Leblhuber, F.; Marksteiner, J.; Psota, G.; Rainer, M.; Ransmayr, G.; Schmidt, R.; Walch, T.; Walter, A.; Wancata, J. Recommendations of NICE for treatment of the Alzheimer's disease: Comments by the Austrian Alzheimer Society. *Neuropsychiatrie* 20: 137-139; (2006)
- [3] Ashburner, J.; Friston, K. J. Voxel-based morphometry - The methods. *Neuroimage* 11: 805-821; (2000)
- [4] Bennett, D. A.; Wilson, R. S.; Schneider, J. A.; Evans, D. A.; Beckett, L. A.; Aggarwal, N. T.; Barnes, L. L.; Fox, J. H.; Bach, J. Natural history of mild cognitive impairment in older persons. *Neurology* 59: 198-205; (2002)
- [5] Benson, D. F.; Kuhl, D. E.; Hawkins, R. A.; Phelps, M. E.; Cummings, J. L.; Tsai, S. Y. The Fluorodeoxyglucose F-18 Scan in Alzheimers-Disease and Multi-Infarct Dementia. *Archives of Neurology* 40: 711-714; (1983)
- [6] Bowen, J.; Teri, L.; Kukull, W.; McCormick, W.; McCurry, S. M.; Larson, E. B. Progression to dementia in patients with isolated memory loss. *Lancet* 349: 763-765; (1997)
- [7] Busse, A.; Hensel, A.; Guhne, U.; Angermeyer, M. C.; Riedel-Heller, S. G. Mild cognitive impairment - Long-term course of four clinical subtypes. *Neurology* 67: 2176-2185; (2006)
- [8] Caroli, A.; Testa, C.; Geroldi, C.; Nobili, F.; Barnden, L. R.; Guerra, U. P.; Bonetti, M.; Frisoni, G. B. Cerebral perfusion correlates of conversion to Alzheimer's disease in amnesic mild cognitive impairment. *Journal of Neurology* 254: 1698-1707; (2007)
- [9] Chao, L. L.; Schuff, N.; Kramer, J. H.; Du, A. T.; Capizzano, A. A.; O'Neill, J.; Wolkowitz, O. M.; Jagust, W. J.; Chui, H. C.; Miller, B. L.; Yaffe, K.; Weiner, M. W. Reduced medial temporal lobe N-acetylaspartate in cognitively impaired but nondemented patients. *Neurology* 64: 282-289; (2005)
- [10] Ciurnas, C.; Montavont, A.; Ryvlin, P. Magnetic resonance imaging in clinical trials. *Current Opinion in Neurology* 21: 431-436; (2008)
- [11] Collie, A.; Maruff, P.; Shafiq-Antonacci, R.; Smith, M.; Hallup, M.; Schofield, P. R.; Masters, C. L.; Currie, J. Memory decline in healthy older people - Implications for identifying mild cognitive impairment. *Neurology* 56: 1533-1538; (2001)
- [12] Colliot, O.; Chetelat, G.; Chupin, M.; Desgranges, B.; Magnin, B.; Benali, H.; Dubois, B.; Garnero, L.; Eustache, F.; Lehericy, S. Discrimination between Alzheimer disease, mild cognitive impairment, and normal aging by using automated segmentation of the hippocampus. *Radiology* 248: 194-201; (2008)
- [13] de Leon, M. J.; Convit, A.; Wolf, O. T.; Tarshish, C. Y.; DeSanti, S.; Rusinek, H.; Tsui, W.; Kandil, E.; Scherer, A. J.; Roche, A.; Imossi, A.; Thorn, E.; Bobinski, M.; Caraos, C.; Lesbre, P.; Schlyer, D.; Poirier, J.; Reisberg, B.; Fowler, J. Prediction of cognitive decline in normal elderly subjects with 2-[F-18]fluoro-2-deoxy-D-glucose/positron-emission tomography (FDG/PET). *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 98: 10966-10971; (2001)
- [14] Desgranges, B.; Baron, J. C.; de la Sayette, V.; Petit-Taboue, M. C.; Benali, K.; Landeau, B.; Lechevalier, B.; Eustache, F. The neural substrates of memory systems impairment in Alzheimer's disease - A PET study of resting brain glucose utilization. *Brain* 121: 611-631; (1998)
- [15] Dickerson, B. C.; Goncharova, I.; Sullivan, M. P.; Forchetti, C.; Wilson, R. S.; Bennett, D. A.; Beckett, L. A.; deToledo-Morrell, L. MRI-derived entorhinal and hippocampal atrophy in incipient and very mild Alzheimer's disease. *Neurobiology of Aging* 22: 747-754; (2001)
- [16] Drzezga, A.; Lautenschlager, N.; Siebner, H.; Riemenschneider, M.; Willoch, F.; Minoshima, S.; Schwaiger, M.; Kurz, A. Cerebral metabolic changes accompanying conversion of mild cognitive impairment into Alzheimer's disease: a PET follow-up study. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging* 30: 1104-1113; (2003)
- [17] El Fakhri, G.; Kijewski, M. F.; Johnson, K. A.; Syrkyn, G.; Killiany, R. J.; Becker, J. A.; Zimmerman, R. E.; Albert, M. S. MRI-guided SPECT perfusion measures and volumetric MRI in prodromal Alzheimer disease. *Archives of Neurology* 60: 1066-1072; (2003)
- [18] Erten-Lyons, D.; Howieson, D.; Moore, M. M.; Quinn, J.; Sexton, G.; Silbert, L.; Kaye, J. Brain volume loss in MCI predicts dementia. *Neurology* 66: 233-235; (2006)
- [19] Falini, A.; Bozzali, M.; Magnani, G.; Pero, G.; Gambini, A.; Benedetti, B.; Mossini, R.; Franceschi, M.; Comi, G.; Scotti, G.; Filippi, M. A whole brain MR spectroscopy study from patients with Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *Neuroimage* 26: 1159-1163; (2005)
- [20] Fellgiebel, A.; Scheurich, A.; Bartenstein, P.; Muller, M. J. FDG-PET and CSF phospho-tau for prediction of cognitive decline in mild cognitive impairment. *Psychiatry Research-Neuroimaging* 155: 167-171; (2007)
- [21] Flicker, C.; Ferris, S. H.; Reisberg, B. Mild Cognitive Impairment in the Elderly - Predictors of Dementia. *Neurology* 41: 1006-1009; (1991)
- [22] Forsberg, A.; Engler, H.; Almkvist, O.; Blomquist, G.; Hagman, G.; Wall, A.; Ringheim, A.; Langstrom, B.; Nordberg, A. PET imaging of amyloid deposition in patients with mild cognitive impairment. *Neurobiology of Aging* 29: 1456-1465; (2008)
- [23] Frisoni, G. B.; Testa, C.; Zorzan, A.; Sabbatoli, F.; Beltramello, A.; Soininen, H.; Laakso, M. P. Detection of grey matter loss in mild Alzheimer's disease with voxel based morphometry. *Journal of Neurology Neurosurgery and Psychiatry* 73: 657-664; (2002)
- [24] Gabryelewicz, T.; Styczynska, M.; Luczywek, E.; Barczak, A.; Pfeffer, A.; Androsiuk, W.; Chodakowska-Zebrowska, M.; Wasiak, B.; Peplonska, B.; Barcikowska, M. The rate of conversion of mild cognitive impairment to dementia: predictive role of depression. *International Journal of Geriatric Psychiatry* 22: 563-567; (2007)
- [25] Godbolt, A. K.; Waldman, A. D.; MacManus, D. G.; Schott, J. M.; Frost, C.; Cipolotti, L.; Fox, N. C.; Rossor, M. N. MRS shows abnormalities before symptoms in familial Alzheimer disease. *Neurology* 66: 718-722; (2006)
- [26] GomezIsla, T.; Price, J. L.; Mckeel, D. W.; Morris, J. C.; Growdon, J. H.; Hyman, B. T. Profound loss of layer II entorhinal cortex neurons occurs in very mild Alzheimer's disease. *Journal of Neuroscience* 16: 4491-4500; (1996)
- [27] Grady, C. L.; Haxby, J. V.; Horwitz, B.; Sundaram, M.; Berg, G.; Schapiro, M.; Friedland, R. P.; Rapoport, S. I. Longitudinal-Study of the Early Neuropsychological and Cerebral Metabolic Changes in Dementia of the Alzheimer Type. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology* 10: 576-596; (1988)

- [28] Hanyu, H.; Sakurai, H.; Iwamoto, T.; Takasaki, M.; Shindo, H.; Abe, K. Diffusion-weighted MR imaging of the hippocampus and temporal white matter in Alzheimer's disease. *Journal of the Neurological Sciences* 156: 195-200; (1998)
- [29] Henriksen G, Youssef H. B Drzezga A. WesterHJ. Development and evaluation of compounds for imaging of β -amyloid plaque by means of positron emission tomography. (Springer Berlin / Heidelberg). (2008)
- [30] Hirao, K.; Ohnishi, T.; Matsuda, H.; Nemoto, K.; Hirata, Y.; Yamashita, F.; Asada, T.; Iwamoto, T. Functional interactions between entorhinal cortex and posterior cingulate cortex at the very early stage of Alzheimer's disease using brain perfusion single-photon emission computed tomography. *Nuclear Medicine Communications* 27: 151-156; (2006)
- [31] Hirata, Y.; Matsuda, H.; Nemoto, K.; Ohnishi, T.; Hirao, K.; Yamashita, F.; Asada, T.; Iwabuchi, S.; Samejima, H. Voxel-based morphometry to discriminate early Alzheimer's disease from controls. *Neuroscience Letters* 382: 269-274; (2005)
- [32] Hoffman, J. M.; Welsh-Bohmer, K. A.; Hanson, M.; Crain, B.; Hulette, C.; Earl, N.; Coleman, R. E. FDG PET imaging in patients with pathologically verified dementia. *Journal of Nuclear Medicine* 41: 1920-1928; (2000)
- [33] Jack, C. R.; Lowe, V. J.; Senjem, M. L.; Weigand, S. D.; Kemp, B. J.; Shiung, M. M.; Knopman, D. S.; Boeve, B. F.; Klunk, W. E.; Mathis, C. A.; Petersen, R. C. C-II PiB and structural MRI provide complementary information in imaging of Alzheimer's disease and amnesic mild cognitive impairment. *Brain* 131: 665-680; (2008)
- [34] Jelic, V.; Kivipelto, M.; Winblad, B. Clinical trials in mild cognitive impairment: lessons for the future. *Journal of Neurology Neurosurgery and Psychiatry* 77: 429-438; (2006)
- [35] Kantarci, K.; Jack, C. R.; Xu, Y. C.; Campeau, N. G.; O'Brien, P. C.; Smith, G. E.; Ivnik, R. J.; Boeve, B. F.; Kokmen, E.; Tangalos, E. G.; Petersen, R. C. Regional metabolic patterns in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease - A H-1 MRS study. *Neurology* 55: 210-217; (2000)
- [36] Kantarci, K.; Jack, C. R.; Xu, Y. C.; Campeau, N. G.; O'Brien, P. C.; Smith, G. E.; Ivnik, R. J.; Boeve, B. F.; Kokmen, E.; Tangalos, E. G.; Petersen, R. C. Mild cognitive impairment and Alzheimer disease: Regional diffusivity of water. *Radiology* 219: 101-107; (2001)
- [37] Kantarci, K.; Petersen, R. C.; Boeve, B. F.; Knopman, D. S.; Weigand, S. D.; O'Brien, P. C.; Shiung, M. M.; Smith, G. E.; Ivnik, R. J.; Tangalos, E. G.; Jack, C. R. DWI predicts future progression to Alzheimer disease in amnesic mild cognitive impairment. *Neurology* 64: 902-904; (2005)
- [38] Klunk, W. E.; Engler, H.; Nordberg, A.; Wang, Y. M.; Blomqvist, G.; Holt, D. P.; Bergstrom, M.; Savitcheva, I.; Huang, G. F.; Estrada, S.; Ausen, B.; Debnath, M. L.; Barletta, J.; Price, J. C.; Sandell, J.; Lopresti, B. J.; Wall, A.; Koivisto, P.; Antoni, G.; Mathis, C. A.; Langstrom, B. Imaging brain amyloid in Alzheimer's disease with Pittsburgh Compound-B. *Annals of Neurology* 55: 306-319; (2004)
- [39] Lehericy, S.; Marjanska, M.; Mesrob, L.; Sarazin, M.; Kinkingnehun, S. Magnetic resonance imaging of Alzheimer's disease. *European Radiology* 17: 347-362; (2007)
- [40] Masdeu, J. C.; Zubieta, J. L.; Arbizu, J. Neuroimaging as a marker of the onset and progression of Alzheimer's disease. *Journal of the Neurological Sciences* 236: 55-64; (2005)
- [41] Metastasio, A.; Rinaldi, P.; Mariani, E.; Feliziani, F. T.; Tarducci, R.; Gobbi, R.; Senin, U.; Mecocci, P. Conversion of MCI to dementia: Role of proton magnetic resonance spectroscopy. *International Psychogeriatrics* 17: 173; (2005)
- [42] Minoshima, S.; Foster, N. L.; Kuhl, D. E. Posterior Cingulate Cortex in Alzheimers-Disease. *Lancet* 344: 895; (1994)
- [43] Minoshima, S.; Giordani, B.; Berent, S.; Frey, K. A.; Foster, N. L.; Kuhl, D. E. Metabolic reduction in the posterior cingulate cortex in very early Alzheimer's disease. *Annals of Neurology* 42: 85-94; (1997)
- [44] Modrego, P. J.; Ferrandez, J. Depression in patients with mild cognitive impairment increases the risk of developing dementia of Alzheimer type - A prospective cohort study. *Archives of Neurology* 61: 1290-1293; (2004)
- [45] Morris, J. C.; Storandt, M.; Miller, J. P.; Mckeel, D. W.; Price, J. L.; Rubin, E. H.; Berg, L. Mild cognitive impairment represents early-stage Alzheimer disease. *Archives of Neurology* 58: 397-405; (2001)
- [46] Mosconi, L.; Perani, D.; Sorbi, S.; Herholz, K.; Nacmias, B.; Holthoff, V.; Salmon, E.; Baron, J. C.; De Cristofaro, M. T. R.; Padovani, A.; Borroni, B.; Franceschi, M.; Bracco, L.; Pupi, A. MCI conversion to dementia and the APOE genotype - A prediction study with FDG-PET. *Neurology* 63: 2332-2340; (2004)
- [47] Mosconi, L.; Tsui, W. H.; De Santi, S.; Li, J.; Rusinek, H.; Convit, A.; Li, Y.; Boppana, M.; de Leon, M. J. Reduced hippocampal metabolism in MCI and AD - Automated FDG-PET image analysis. *Neurology* 64: 1860-1867; (2005)
- [48] Nordlund, A.; Rolstad, S.; Hellstrom, P.; Sjogren, M.; Hansen, S.; Wallin, A. The Goteborg MCI study: mild cognitive impairment is a heterogeneous condition. *Journal of Neurology Neurosurgery and Psychiatry* 76: 1485-1490; (2005)
- [49] Pan, J. W.; Takahashi, K. Interdependence of N-acetyl aspartate and high-energy phosphates in healthy human brain. *Annals of Neurology* 57: 92-97; (2005)
- [50] Panza, F.; D'Introno, A.; Colacicco, A. M.; Capurso, C.; Del Parigi, A.; Caselli, R. J.; Pilotto, A.; Argentieri, G.; Scapicchio, P. L.; Scafato, E.; Capurso, A.; Solfrizzi, V. Current epidemiology of mild cognitive impairment and other predementia syndromes. *American Journal of Geriatric Psychiatry* 13: 633-644; (2005)
- [51] Petersen Mild cognitive impairment: Clinical characterization and outcome (vol 56, pg 303, 1999). *Archives of Neurology* 56: 760; (1999).
- [52] Petersen, R. C. Mild cognitive impairment clinical trials. *Nature Reviews Drug Discovery* 2: 646-653; (2003)
- [53] Petersen, R. C.; Doody, R.; Kurz, A.; Mohs, R. C.; Morris, J. C.; Rabins, P. V.; Ritchie, K.; Rossor, M.; Thal, L.; Winblad, B. Current concepts in mild cognitive impairment. *Archives of Neurology* 58: 1985-1992; (2001)
- [54] Petersen, R. C.; Smith, G. E.; Waring, S. C.; Ivnik, R. J.; Tangalos, E. G.; Kokmen, E. Mild cognitive impairment: clinical characterization and outcome. *Arch.Neurol.* 56: 303-308; (1999)
- [55] Pietrini, P.; Alexander, G. E.; Furey, M. L.; Hampel, H.; Guazzelli, M. The neuro-metabolic landscape of cognitive decline: in vivo studies with positron emission tomography in Alzheimer's disease. *International Journal of Psychophysiology* 37: 87-98; (2000)
- [56] Portet, F.; Ousset, P. J.; Visser, P. J.; Frisoni, G. B.; Nobili, F.; Scheltens, P.; Vellas, B.; Touchon, J. Mild cognitive impairment (MCI) in medical practice: a critical review of the concept and new diagnostic procedure. Report of the MCI Working Group of the European Consortium on Alzheimer's Disease. *Journal of Neurology Neurosurgery and Psychiatry* 77: 714-718; (2006)
- [57] Ravaglia, G.; Forti, P.; Maioli, F.; Martelli, M.; Servadei, L.; Brunetti, N.; Pantieri, G.; Mariani, E. Conversion of mild cognitive impairment to dementia: Predictive role of mild cognitive impairment subtypes and vascular risk factors. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders* 21: 51-58; (2006)
- [58] Reiman, E. M.; Caselli, R. J.; Yun, L. S.; Chen, K. W.; Bandy, D.; Minoshima, S.; Thibodeau, S. N.; Osborne, D. Pre-clinical evidence of Alzheimer's disease in persons homozygous for the epsilon

- 4 allele for apolipoprotein E. *New England Journal of Medicine* 334: 752-758; (1996)
- [59] Ritchie, K.; Artero, S.; Touchon, J. Classification criteria for mild cognitive impairment - A population-based validation study. *Neurology* 56: 37-42; (2001)
- [60] Ross, B. D.; Bluml, S.; Cowan, R.; Danielsen, E.; Farrow, N.; Gruetter, R. In vivo magnetic resonance spectroscopy of human brain: The biophysical basis of dementia. *Biophysical Chemistry* 68: 161-172; (1997)
- [61] Rusinek, H.; De Santi, S.; Frid, D.; Tsui, W. H.; Tarshish, C. Y.; Convit, A.; de Leon, M. J. Regional brain atrophy rate predicts future cognitive decline: 6-year longitudinal MR imaging study of normal aging. *Radiology* 229: 691-696; (2003)
- [62] Sandson, T. A.; Felician, O.; Edelman, R. R.; Warach, S. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging in Alzheimer's disease. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders* 10: 166-171; (1999)
- [63] Schonknecht, P.; Pantel, J.; Kaiser, E.; Thomann, P.; Schroder, J. Increased tau protein differentiates mild cognitive impairment from geriatric depression and predicts conversion to dementia. *Neuroscience Letters* 416: 39-42; (2007)
- [64] Schuff, N.; Amend, D.; Ezekiel, F.; Steinman, S. K.; Tanabe, J.; Norman, D.; Jagust, W.; Kramer, J. H.; Mastrianni, J. A.; Fein, G.; Weiner, M. W. Changes of hippocampal N-acetyl aspartate and volume in Alzheimer's disease - A proton MR spectroscopic imaging and MRI study. *Neurology* 49: 1513-1521; (1997)
- [65] Shah, Y.; Tangalos, E. G.; Petersen, R. C. Mild cognitive impairment - When is it a precursor to Alzheimer's disease? *Geriatrics* 55: 62-+; (2000)
- [66] Shinno, H.; Inagaki, T.; Miyaoka, T.; Okazaki, S.; Kawamukai, T.; Utani, E.; Inami, Y.; Horiguchi, J. A decrease in N-acetylaspartate and an increase in myoinositol in the anterior cingulate gyrus are associated with behavioral and psychological symptoms in Alzheimer's disease. *Journal of the Neurological Sciences* 260: 132-138; (2007)
- [67] Shonk, T. K.; Moats, R. A.; Gifford, P.; Michaelis, T.; Mandigo, J. C.; Izumi, J.; Ross, B. D. Probable Alzheimer-Disease - Diagnosis with Proton Mr Spectroscopy. *Radiology* 195: 65-72; (1995)
- [68] Takahashi, S.; Yonezawa, H.; Takahashi, J.; Kudo, M.; Inoue, T.; Tohgi, H. Selective reduction of diffusion anisotropy in white matter of Alzheimer disease brains measured by 3.0 Tesla magnetic resonance imaging. *Neuroscience Letters* 332: 45-48; (2002)
- [69] Tierney, M. C.; Szalai, J. P.; Snow, W. G.; Fisher, R. H.; Nores, A.; Nadon, G.; Dunn, E.; StGeorgeHyslop, P. H. Prediction of probable Alzheimer's disease in memory-impaired patients: A prospective longitudinal study. *Neurology* 46: 661-665; (1996)
- [70] Tiraboschi, P.; Hansen, L. A.; Thal, L. J.; Corey-Bloom, J. The importance of neuritic plaques and tangles to the development and evolution of AD. *Neurology* 62: 1984-1989; (2004)
- [71] Toledo-Morrell, L.; Goncharova, I.; Dickerson, B.; Wilson, R. S.; Bennett, D. A. From healthy aging to early Alzheimer's disease: In vivo detection of entorhinal cortex atrophy. *Parahippocampal Region* 911: 240-253; (2000)
- [72] Tsai, G. C.; Coyle, J. T. N-Acetylaspartate in Neuropsychiatric Disorders. *Progress in Neurobiology* 46: 531-540; (1995)
- [73] Valenzuela, M. J.; Sachdev, P. Magnetic resonance spectroscopy in AD. *Neurology* 56: 592-598; (2001)
- [74] Visser, P. J.; Kester, A.; Jolles, J.; Verhey, F. Ten-year risk of dementia in subjects with mild cognitive impairment - Reply. *Neurology* 68: 1239; (2007)
- [75] Wancata, J.; Alexandrovic, R.; Marquart, B.; Weiss, M.; Friedrich, F. Shows the Geriatric Depression Scale (GDS) among the elderly a higher screening accuracy than other screening instruments? *Neuropsychiatrie* 20: 240-249; (2006)
- [76] Whitwell, J. L.; Shiung, M. M.; Przybelski, S. A.; Weigand, S. D.; Knopman, D. S.; Boeve, B. F.; Petersen, R. C.; Jack, C. R. MRI patterns of atrophy associated with progression to AD in amnesic mild cognitive impairment. *Neurology* 70: 512-520; (2008)
- [77] Winblad, B.; Wimo, A.; Engedal, K.; Soininen, H.; Verhey, F.; Waldemar, G.; Wetterholm, A. L.; Haglund, A.; Zhang, R.; Schindler, R. 3-year study of donepezil therapy in Alzheimer's disease: Effects of early and continuous therapy. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders* 21: 353-363; (2006)
- [78] Yoshiura, T.; Mihara, F.; Koga, H.; Ohyagi, Y.; Noguchi, T.; Togao, O.; Ogomori, K.; Miyoshi, K.; Yamasaki, T.; Kaneko, K.; Ichimiya, A.; Kanba, S.; Honda, H. Mapping of subcortical white matter abnormality in Alzheimer's disease using diffusion-weighted magnetic resonance imaging. *Academic Radiology* 13: 1460-1464; (2006)

Univ.-Prof. DDr. Elisabeth M. Weiss
 Department für Biologische Psychologie,
 Karl-Franzens-Universität Graz
 e.weiss@uni-graz.at

Kosten und Kostenverläufe von Versicherten mit Depressionsdiagnose und ohne psychische Störung im Vergleich – eine Sekundäranalyse von Routinedaten einer Betriebskrankenkasse

Klaus Stamm, Iris Reinhard und Hans Joachim Salize

Zentralinstitut für Seelische Gesundheit, Mannheim

Schlüsselwörter

Versorgungskosten – Gesundheitsökonomie – Depression

Keywords

Health care costs – health economics – depression

Kosten und Kostenverläufe von Versicherten mit Depressionsdiagnose und ohne psychische Störung im Vergleich - eine Sekundäranalyse von Routinedaten einer Betriebskrankenkasse

Anliegen: Depressionen verursachen nicht nur persönliches Leid, sondern auch erhebliche finanzielle Belastungen. Dennoch gibt es im deutschsprachigen Raum keine Untersuchungen zu den Langzeitkosten und dem Kostenverlauf bei dieser Erkrankung. Ziel der vorliegenden Studie ist es, diese Lücke zu schließen. **Methode:** Alle Versicherte mit Depressionsdiagnose (ICD 10 – Diagnosen F32, F32) im Jahr 2002 (Index – Jahr) einer Betriebskrankenkasse eines großen Chemieunternehmens in Deutschland wurden identifiziert (N = 591). Jährliche Pro – Kopf Kosten für zugelassene Krankenhäuser, Medikamente, und Krankengeld sowie die daraus resultierenden Gesamtkosten

wurden für das Index – Jahr und die Jahre 2000 – 2005 (Langzeitkosten) berechnet und mit denjenigen von Versicherten ohne psychische Störung verglichen. Für eine Subgruppe erst- und wiedererkrankter Patienten, die im Jahr 2002 erstmals eine entsprechende Diagnose aufweisen, wurde der Kostenverlauf über die Jahre ermittelt. **Ergebnisse:** Mit jährlichen Aufwendungen von 4102 € vs. 1103 € pro Person im Index – Jahr und 2380 € vs. 792 € im Langzeitverlauf sind die an einer Depression erkrankten Versicherten deutlich teurer als die Vergleichsgruppe. Bei den erst- und wiedererkrankten Patienten sind die Aufwendungen im Jahr der Diagnosestellung am deutlichsten erhöht, aber Kostenunterschiede zwischen den Gruppen bestehen auch in den Jahren davor und danach. **Schlussfolgerungen:** Eine Depression ist mit enormen ökonomischen Konsequenzen verbunden. Insbesondere im Jahr der Diagnosestellung findet sich ein starker Anstieg der Kosten. Aus gesundheitsökonomischer Sicht sollte stärker in die Primärprävention und Frühintervention investiert werden.

Long-term health insurance payments for depression in Germany –a secondary analysis of routine data

Background: A common disease, depression poses a significant burden

both to the individual and to society. Despite the growing body of health economics research, cost studies still most frequently stem from English speaking countries. Also, even in the international literature, there is a lack of data dealing with the topic of long-term costs. **Methods:** All members of a health insurance company for a large chemical trust in Germany who suffered from depression (ICD 10 diagnosis F32, F33) in the year 2002 (index year) were identified (N = 591). Mean annual average costs and costs for hospital treatment, medication and sickness benefits were calculated for the index year and the years 2000 – 2005 (long term costs) and compared with those for insured persons without a psychiatric disorder. For members with new episodes beginning in the index year, the course of costs was examined. **Results:** With total annual costs of 4,102 € vs. 1,103 € in the index year and 2,380 € vs. 792 € for the long – term costs depressive insured are markedly more expensive. The costs for newly diagnosed patients show a clear peak in the index year, but cost differences also exist two years earlier and three years later. **Conclusions:** A diagnosis of depression is associated with enormous economic consequences. Especially the onset of this illness leads to a steep increase in costs. There is an urgent need to enhance primary prevention and early intervention strategies.

1. Einleitung

Depressionen zählen mit zu den bedeutendsten medizinischen und gesundheitsökonomischen Herausforderungen unserer Zeit. Bereits Mitte der 90er Jahre wurden sie von der WHO an vierter Stelle der Krankheitsbilder mit dem höchsten Beitrag zur weltweiten Krankheitsbelastung ("global burden of disease") eingestuft, mit der Prognose des Vorrückens auf den 2. Rang bis zum Jahre 2020 (Murray & Lopez 1996). Vermutlich nicht zuletzt deshalb fand sich in den letzten Jahren ein gewisser Zuwachs an Studien, die sich mit dem Thema Krankheitskosten bei Depressionen befassen. Dabei ist grundsätzlich zu unterscheiden zwischen Arbeiten, in denen *die gesamten anfallenden Kosten für eine Erkrankung* in einem definierten Zeitraum *in einem Land* ermittelt werden (Statistisches Bundesamt 2004, Greenberg et al. 2003, Greenberg et al. 1993, Thomas & Morris 2003, Sobocki et al. 2006) und Analysen, in denen Angaben zu mittleren *Pro – Kopf Kosten bei Patienten* gemacht werden (Simon et al. 1995a, Luber et al. 2000, Croghan et al. 1998, Shvartzman et al. 2005, Druss et al. 2000, Luber et al. 2001, Simon et al. 1995b, Katon et al. 2003, Unützer et al. 1997, Chisholm et al. 2003, Sobocki et al. 2007, Salize et al. 2004, Friemel et al. 2005, Luppä et al. 2008, zusammenfassend bei Luppä et al. 2007). Bei der vorliegenden Arbeit soll es um Letzteres gehen.

Ein grundsätzliches Problem von Krankheitskostenstudien ist darin zu sehen, dass sich die Zahlen aus verschiedenen Publikationen aufgrund des Fehlens verbindlicher Standards immer noch zum Teil erheblich voneinander unterscheiden. Dabei spielen verschiedene Einschlusskriterien der Patienten (Kilian et al. 2003), aber auch die in die Berechnung eingeschlossenen Kostenbereiche eine wesentliche Rolle. Der Vergleich zweier aus Deutschland stammender Untersuchungen kann dies verdeutlichen. So ermittelten Salize et al. 2004 Ko-

sten von 3849 € pro Patient und Jahr, während Friemel et al. 2005 die jährlichen Behandlungskosten auf 686 € festsetzten. Bei näherer Betrachtung zeigt sich, dass sich Salize et al. 2004 auf medizinische Gesamtkosten von behandelten Patienten in der haus- und fachärztlichen Versorgung beziehen, während Friemel et al. 2005 die diagnosebezogenen Kosten in einer Stichprobe nicht – institutionalisierte Erwachsener mit Depression bestimmten.

Da es aufgrund der herrschenden Methodenvarianz nicht immer ohne nähere Betrachtung des Methodenteils der jeweiligen Arbeiten möglich ist, Angaben aus verschiedenen Studien miteinander zu vergleichen, sind bei der Bewertung von Kostenzahlen Untersuchungen hilfreich, die eine Vergleichsgruppe mit einbeziehen. Von Interesse sind dabei sowohl Gegenüberstellungen von Kostenzahlen von Personen mit verschiedenen Krankheitsbildern als auch solche von Personen mit und ohne eine bestimmte Erkrankung. In einer Untersuchung von Simon et al. (1995b) waren die Kosten für Patienten mit Depression im nichtspezialisierten Versorgungssektor im Vergleich zu Patienten ohne Depression um den Faktor 1,8 erhöht. Einen ähnlichen Unterschied ermittelten Luber et al. (2000) and Simon et al. (1995a). Druss et al. (2000) ermittelten um den Faktor 4.6 erhöhte Kosten von Angestellten mit Depression im Vergleich zu Angestellten ohne Depression und ohne eine der folgenden anderen chronischen Erkrankungen: Diabetes, Herzerkrankung, Bluthochdruck und Rückenprobleme. Der Kostenanstieg durch eine Depression scheint bei älteren Patienten etwas geringer auszufallen als in der gesamten Population. Für HMO Patienten, die 65 Jahre und älter waren, ermittelten Unützer et al. (1997) medizinische Gesamtkosten, die ca. 50 % über denen von Patienten lagen, die keine entsprechenden Symptome aufwiesen. Luppä et al. (2008) fanden einen vergleichbaren Effekt für Personen

im Alter von 75 und mehr Jahren. Die jährlichen Pro – Kopf Kosten von Patienten mit einer Depression scheinen mit denen von Patienten mit einer der folgenden somatischen Erkrankungen vergleichbar zu sein: Diabetes (Druss et al. 2000, Hinnenthal et al. 2005), Herzerkrankungen, Bluthochdruck, Rückenprobleme (Druss et al. 2000). Sie liegen jedoch etwa 1/3 über den Aufwendungen für Patienten mit ADHS oder einer saisonalen Allergie (Hinnenthal et al. 2005).

Krankheitskostenstudien gelten als wichtige Entscheidungshilfe für die Allokation von Ressourcen. Dabei ist es jedoch unabdingbar, auch über Informationen über die Langzeitkosten und den Kostenverlauf bei einer Erkrankung zu verfügen. Soweit das Krankheitsbild Depression betroffen ist, befassen sich die meisten Untersuchungen dazu mit den Fragen nach Veränderungen in den Kosten aufgrund erfolgter Remission oder Cost – Offset Effekten nach Beginn einer Behandlung (Simon et al. 1995a, 2000, 2002, 2006). In der Regel stellen diese Studien eher wenig deskriptive Daten bereit. Als Ausnahme kann eine Publikation von Simon et al. (1995b) gelten, in der der Kostenverlauf von Patienten mit erstmaliger Diagnosestellung im Untersuchungszeitraum abgebildet wird. Die Aufwendungen erreichen hier ihr Maximum um den Zeitpunkt des Indexbesuchs (d.h. demjenigen Arztbesuch, bei dem die Depression zuerst diagnostiziert wurde). Zweifache Kostenunterschiede zwischen den depressiven Versicherten und der Kontrollgruppe wurden sechs Monate vor und zwölf Monate nach Behandlungsbeginn gefunden.

Kosten entstehen jedoch nicht nur durch die Inanspruchnahme von Einrichtungen des Gesundheitswesens, sondern auch aufgrund sogenannter Transferleistungen. Obwohl (vermutlich aus konzeptionellen Gründen) in der gesundheitsökonomischen Forschung größtenteils vernachlässigt, stellt der Anstieg der Krankengeldzahlungen für psychische Störungen

ein großes Problem dar. Insbesondere bei Angststörungen und Depressionen fand sich in den letzten Jahren ein starker krankheitsbedingter Anstieg an AU – Zeiten und damit assoziierter Lohnersatzleistungen (BKK Bundesverband 2009).

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass mittlerweile eine Reihe von Arbeiten existiert, die sich mit dem Thema Krankheitskosten bei Depressionen beschäftigt. Jedoch wurde die Betrachtung der Krankengeldzahlungen bisher weitgehend vernachlässigt. Auch stammen Untersuchungen unter Einbezug von Vergleichsgruppen immer noch fast ausschließlich aus dem anglo – amerikanischen Gebiet, und die Themen Langzeitkosten und Kostenverläufe wurden im deutschen Sprachraum bisher gar nicht untersucht. Dabei spielen vermutlich nicht zuletzt erhebungstechnische Fragen eine Rolle. Langzeitstudien, bei denen Inanspruchnahmedaten prospektiv am Patienten erfasst und dann zu Kostendaten aggregiert werden, sind zeitintensiv und aufwändig. Auf die Alternative, aus Datenbeständen von Kostenträgern Pro – Kopf Kosten zu berechnen, wird eher selten zurückgegriffen. Die vorliegende Untersuchung versucht einen Beitrag dazu zu leisten, diese Lücken zu schließen. Sie präsentiert Informationen über Kosten, Langzeitkosten und Kostenverläufe von Patienten mit Depressionsdiagnose in Deutschland und lotet gleichzeitig die Möglichkeiten und Grenzen einer Sekundäranalyse von Routinedaten einer Krankenkasse für die Bestimmung von Pro – Kopf Kosten aus.

Folgende Fragestellungen sollen angegangen werden:

- Welchen Verlauf nehmen die Kosten von erst- und wiedererkrankten depressiven Patienten?
- Welche Kosten entstehen bei Erst- und Wiedererkrankten durch die Verschreibung von Antidepressiva bei erstmaliger Diagnosestellung und im weiteren Verlauf?

2. Methoden

2.1. Datenbasis und Stichprobe

Bei den Daten handelt es sich um eine Analyse von Routinedaten einer Betriebskrankenkasse eines großen Industrieunternehmens in Deutschland. Im Index – Jahr 2002 waren bei der Krankenkasse 160.778 Personen versichert, davon 84.991 Männer und 77.500 Frauen. Das Durchschnittsalter aller Versicherten war 41,96 Jahre.

In die Studie eingeschlossen wurden Versicherte mit der Diagnose depressive Episode (ICD–10 Code F32, F33) im Zusammenhang mit einer AU – Zeit im Jahr 2002. Zusätzlich wurde eine Subgruppe Erst- und Wiedererkrankter definiert, die zwar im Index – Jahr eine Depressionsdiagnose haben, nicht jedoch in den beiden Jahren davor (2000, 2001). Aus dem Datenpool der Versicherung wurde eine nach Alter und Geschlecht gematchte Vergleichsgruppe gezogen. Diese Personen hatten im Bezugsjahr keine diagnostizierte psychische Erkrankung, jedoch eine AU – Zeit im Zusammenhang mit einer somatischen Erkrankung. Das Abfragekriterium AU – Zeit im Zusammenhang mit einer somatischen Erkrankung wurde eingeführt, um einen abfragebedingten Bias zu Ungunsten der depressiven Versicherten auszuschließen. Somit musste bei beiden Gruppen im Indexjahr ein Krankheitsereignis vorgelegen haben. Alle Probanden mussten zwischen 2000 und

2005 durchgängig versichert gewesen sein.

2.2. Kostendaten und Perspektive der Untersuchung

Die Perspektive der Untersuchung ist grundsätzlich die einer Krankenkasse. In die Analysen einbezogen wurden Aufwendungen für Krankenhausaufenthalte, Medikamente und Krankengeld. Antidepressiva und deren Kosten wurden durch Verwendung des ATC Codes 06 identifiziert. Sowohl für das Index – Jahr als auch für die Zeit von 2000 – 2005 (Langzeitkosten) wurden mittlere jährliche Pro – Kopf Kosten kalkuliert. Für die Gruppe der erst- und wiedererkrankten Versicherten wurde der Kostenverlauf über die Jahre hinweg analysiert. In die Untersuchung nicht einbezogen werden konnten die Aufwendungen für den ambulanten ärztlichen Bereich, da die Datenhoheit hier bei der Kassenärztlichen Vereinigung liegt. Ebenfalls nicht in die Analysen einbezogen wurden Kosten für rehabilitative Maßnahmen, da diese von den Rentenversicherungsträgern übernommen werden.

2.3. Statistische Analyseverfahren

Da Kostendaten nicht normal verteilt sind, sondern eine Schiefe aufweisen, wurden zur statistischen Absicherung non- parametrische Verfahren (Kruskal – Wallis Test) herangezogen. Als Signifikanzniveau wurde 5% festgelegt. Alle statistischen Auswertungen wurden mit SAS vorgenommen, wobei die Prozedur PROC NPARIWAY zur Anwendung kam. Um die Vergleichsstichprobe zu matchen, wurde auf die Prozedur PROC SURVEYSELECT zurückgegriffen.

3. Ergebnisse

3.1 Stichprobenbeschreibung

Insgesamt konnten nach den oben beschriebenen Kriterien N = 591 Versicherte mit einer Depressionsdiagnose und N = 591 Versicherte ohne psychische Erkrankung in die Studie eingeschlossen werden. Das Durchschnittsalter der depressiven Versicherten betrug 42,7 Jahre, in der Kontrollgruppe lag der Altersdurchschnitt bei 42,6 Jahren. In beiden Gruppen lag der Anteil der männlichen Ver-

sicherten bei 61,1 % (N = 361). Von den depressiven Versicherten waren nach den oben beschriebenen Kriterien N = 426 (72,1 %) erst- oder wiedererkrankte Personen. Von diesen erhielten 173 (41,0 %) Antidepressiva.

3.2. Versorgungskosten und Krankengeldzahlungen im Index - Jahr

Tabelle 1 zeigt die mittleren Kosten für Versicherte mit Depression und die der Versicherten ohne psychische

Störung. In beiden Fällen ist die stationäre Versorgung der kostspieligste Bereich. Die mittleren jährlichen Pro – Kopf Kosten für einen Versicherten mit Depressionsdiagnose belaufen sich hier auf 1979 €, verglichen mit 652 € für jemanden ohne psychische Erkrankung. Mit einem Betrag von 1685 € pro Jahr (Vergleichsgruppe 233 €) liegen die Kosten für Krankengeld in einem vergleichbaren Größenordnung. Im Vergleich sind die Kosten für Depressive hier am deutlichsten erhöht, sie betragen das 7,2 fache von den Kosten eines Versi-

	<i>Depression</i>	<i>keine psychische Störung</i>	<i>Erhöht um den Faktor</i>
	<i>Mittelwert (SD)</i>	<i>Mittelwert (SD)</i>	
<i>zugelassene Krankenhäuser ***</i>	1979 (5179)	652 (3800)	3.0
<i>Krankengeld ***</i>	1685 (3527)	233 (1253)	7.2
<i>Medikamente***</i>	438 (835)	218 (535)	2.0
<i>Gesamt ***</i>	4102 (7770)	1103 (1104)	3.7

*** = p<0.0001

Tabelle 1: Mittlere jährliche Pro – Kopf Kosten im Index – Jahr (in €)

	<i>Depression</i>	<i>keine psychische Störung</i>	<i>Erhöht um den Faktor</i>
	<i>Mittelwert (SD)</i>	<i>Mittelwert (SD)</i>	
<i>zugelassene Krankenhäuser ***</i>	1116 (2316)	393 (1146)	2.8
<i>Krankengeld ***</i>	830 (1436)	175 (568)	4.7
<i>Medikamente***</i>	434 (795)	225 (489)	1.9
<i>Gesamt ***</i>	2,380 (3634)	792 (1724)	3.0

*** = p<0.0001

Tabelle 2: Mittlere jährliche Pro – Kopf Kosten im Langzeitverlauf (in €)

cherten ohne psychische Störung. Die mittleren jährlichen Ausgaben für einen Versicherten mit Depression für Medikamente liegen bei 438 € (Kontrollgruppe 218 €). Die aus diesen Teilbereichen berechneten Gesamtkosten liegen bei 4102 € (Vergleichsgruppe: 1103 €), d.h. sie sind um das 3.7 fache erhöht. Alle Unterschiede sind hochsignifikant.

3.3. Aufwendungen im Langzeitverlauf

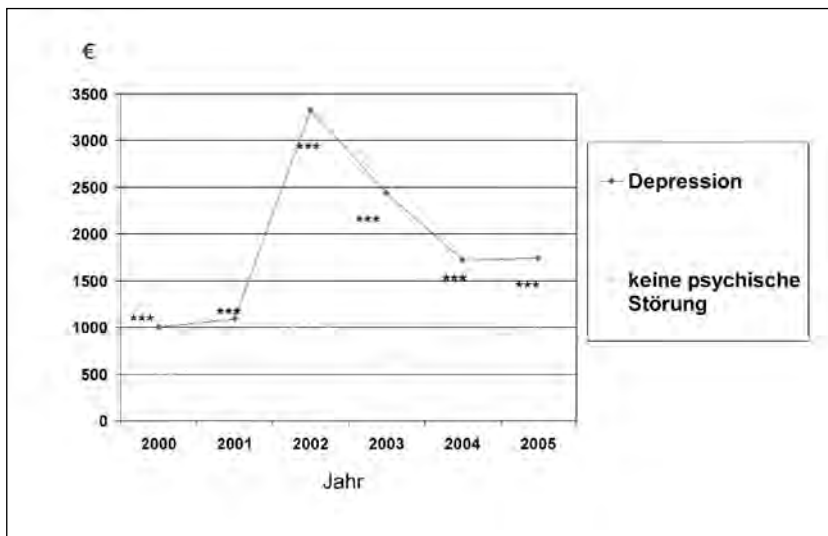
Tabelle 2 zeigt die mittleren Kosten pro Jahr, wie sie über den gesamten Beobachtungszeitraum hinweg entstehen. Auch hier stellen die stationären Aufenthalte mit einem Betrag von 1116 € (Vergleichsgruppe 393 €) den kostenintensivsten Sektor da. Die Krankengeldzahlungen für einen Versicherten mit Depression im Langzeitverlauf belaufen sich auf 830 € (vs. 175 €), d.h. die Kosten liegen hier um das 4,7 fache höher als in der Vergleichsgruppe. Die mittleren Kosten für Medikamente liegen bei 434 € (vs. 225 €). Mit einem Betrag von 2380 € pro Kopf und Jahr sind die mittleren Gesamtkosten für eine Person mit depressiver Erkrankung im Vergleich zu einem Studienteilnehmer ohne psychische Störung um das 3 fache erhöht. Auch hier sind alle Unterschiede hochsignifikant ($p < 0.0001$).

3.4 Der Kostenverlauf von erst- und wiedererkrankten depressiven Versicherten - die Gesamtkosten

Die Ergebnisse zum Kostenverlauf der Gesamtkosten sind in Abbildung 1 dargestellt. Die Ausgaben für einen Versicherten mit Depressionsdiagnose sind bereits in den beiden Jahren vor der ersten Diagnose durchgängig erhöht. In beiden Gruppen sind die Ausgaben am höchsten im Indexjahr, wobei der Anstieg in der Gruppe der Depressiven wesentlich deutlicher ausfällt. Es handelt sich hier um das

Jahr mit dem deutlichsten Kostenunterschied zwischen den Gruppen. Nach dem Indexjahr fallen die Kosten für die Versicherten mit Depression deutlich ab und scheinen sich zwei

Jahre nach der initialen Diagnose zu stabilisieren. Dabei liegen die Kosten immer noch deutlich über denen in den Jahren vor der Diagnosestellung und denen der Vergleichsgruppe.



*** = $p < 0.0001$

Abbildung 1: Mittlere jährliche Pro – Kopf Kosten für erst und wiedererkrankte depressive Versicherte ($N = 426$) zwei Jahre vor Diagnosestellung, im Jahr der Diagnosestellung und drei Jahre danach im Vergleich zu Versicherten ohne psychische Erkrankung ($N = 591$).

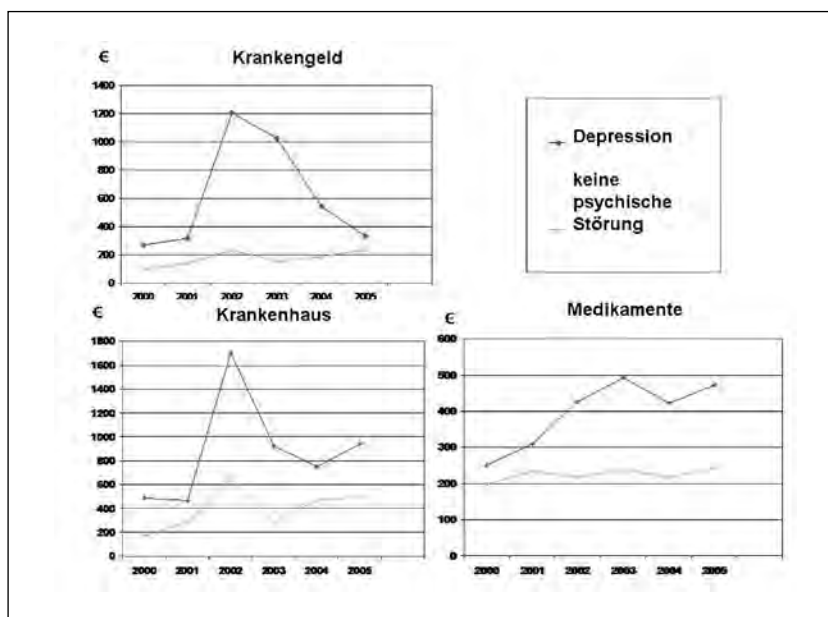


Abbildung 2: Kostenverläufe für Krankengeld, stationäre Aufenthalte und Medikamente für erst- und wiedererkrankte depressive Versicherte ($N = 426$) und die Vergleichsgruppe ($N = 591$).

3.5 Der Kostenverlauf von erst- und wiedererkrankten depressiven Versicherten - Medikamente, Krankengeld und zugelassene Krankenhäuser

Abbildung 2 zeigt die Kostenverläufe für die verschiedenen Kostenbereiche. Bei den Kosten für zugelassene Krankenhäuser und den Aufwendungen für Krankengeld zeigt sich in etwa der gleiche Verlauf wie bei den Gesamtkosten. Dabei besteht jedoch ein wesentlicher Unterschied zwischen den Kosten für stationäre Aufenthalte und den Krankengeldzahlungen. Während die Krankenhauskosten im Langzeitverlauf nach Diagnosestellung über dem Zeitraum vor Diagnosestellung liegen, nähern sich die Krankengeldzahlungen im weiteren Verlauf wieder dem Ausgangswert und erreichen das Niveau der Vergleichsgruppe. Ein gänzlich anderer Verlauf findet sich bei den Medikamentenkosten. Diese steigen über die Jahre kontinuierlich an und erreichen ihren Höhepunkt im Jahr nach dem Indexjahr, ohne danach deutlich abzufallen.

3.6 Antidepressiva bei erst- und wiedererkrankten Versicherten: Kosten und Verschreibungen ab dem Indexjahr

Die Kosten für Antidepressiva im Indexjahr belaufen sich im Mittel auf 61 € pro Kopf und Jahr. Dieser Betrag ändert sich nur wenig in den Folgejahren. Selbst drei Jahre später liegen die mittleren Aufwendungen mit 55 € in einer vergleichbaren Größenordnung (Abbildung 3). Anders als die Kosten nimmt jedoch der Anteil an Versicherten, die Antidepressiva verschrieben bekommen, kontinuierlich über die Jahre hinweg ab. Während dieser im Jahr 2002 bei 40,6 % lag, waren es im darauffolgenden Jahr nur noch 27,2 %. Drei Jahre nach der Vergabe einer Depressionsdiagnose waren es nur noch 22,5 %, die eine Behandlung mit Antidepressiva er-

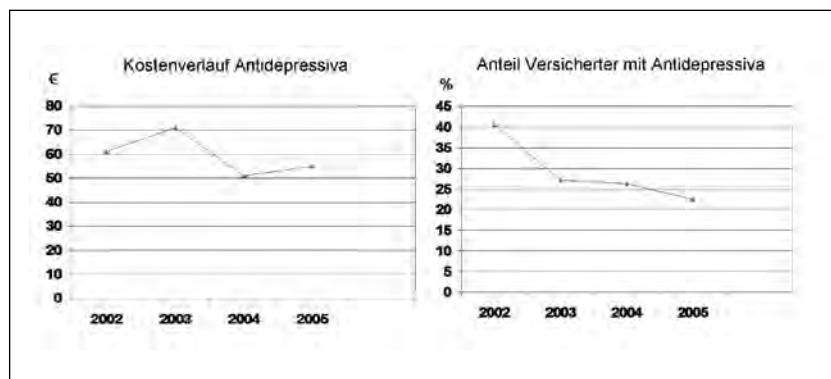


Abbildung 3: Erst- und wiedererkrankten depressive Versicherte (N = 426): Der Kostenverlauf für Antidepressiva (links) und der prozentuale Anteil an Probanden, die Antidepressiva erhielten (rechts) im Indexjahr und drei Jahre nach Diagnosestellung.

hielten (Abbildung 3).

4. Diskussion

Die vorliegende Arbeit ermittelt anhand von Routinedaten einer Betriebskrankenkasse Kosten und Kostenverläufe von an Depression erkrankten Personen. Dabei handelt es sich nach Wissen der Autoren um die erste Studie im deutschen Sprachraum überhaupt, die sich dem Thema Langzeitkosten und Kostenverläufe annimmt. Neben den inhaltlichen Fragestellungen ging es implizit auch darum, die Möglichkeiten und Grenzen einer Sekundäranalyse von Krankenkassendaten für gesundheitsökonomische Fragestellungen auszuloten.

Es wurden deutlich höhere Kosten für Versicherte mit Depressionsdiagnose als für Versicherte ohne diagnostizierte psychische Störung gefunden. Dies gilt sowohl für die ermittelten Gesamtkosten als auch für alle einbezogenen Kostenbereiche, und zwar sowohl im Indexjahr als auch im Langzeitverlauf. Die höchsten Kosten entstehen bei beiden Gruppen im stationären Bereich, während die größten Kostenunterschiede beim Krankengeld gefunden wurden. Letzteres ist für eine chronische Erkrankung wie Depression ein plausibles Ergebnis. In beiden Gruppen liegen die Kosten im Indexjahr über denen im Langzeitverlauf, was vermutlich

nicht zuletzt darauf zurückzuführen ist, dass im Indexjahr in beiden Gruppen abfragebedingt ein Krankheitsereignis vorliegen muss.

Der Kostenverlauf der erst- und wiedererkrankten Versicherten mit Depression zeigt einen dramatischen Anstieg im Jahr der Diagnosestellung. Hier und im folgenden Jahr sind die Kostenunterschiede zwischen den Gruppen am größten. Kostenunterschiede bestehen jedoch auch in den beiden Jahren davor und in den Jahren danach. Betrachtet man die einzelnen Kostensektoren, so fällt zunächst beim Krankengeldbezug ein kontinuierlicher Rückgang der mittleren Beträge in den Jahren nach Diagnosestellung auf. Dafür bieten sich verschiedene Interpretationen an: So kann dies zunächst einmal damit zusammen hängen, dass Krankengeldzahlungen auf maximal 78 Wochen in drei Jahren aufgrund einer bestimmten Diagnose beschränkt sind. Jedoch lagen Ende 2005 lediglich 3,3 % der Stichprobe über diesem Wert, so dass dies alleine keine hinreichende Erklärung für den vorliegenden Befund darstellt. Nicht ausgeschlossen werden kann auch, dass möglicherweise ein gewisser Prozentsatz der Versicherten mittlerweile berentet wurde, so dass sie zwar der Krankenkasse keine Kosten mehr verursachen, jedoch den Rentenversicherungsträgern. Gegen diese Hy-

pothese spricht jedoch, dass nur sehr wenige Versicherte gegen Ende des Beobachtungszeitraums den Krankengeldbezug ausgeschöpft haben. Eine wahrscheinlichere Erklärung ist, dass es im weiteren Krankheitsverlauf zunehmend seltener zu langen Krankheitsepisoden mit ausgeprägten Beeinträchtigungen kommt und sich diese im dritten Jahr nach Diagnosestellung für viele Versicherte wieder einem durchschnittlichen Niveau annähern. Die kontinuierlich erhöhten Medikamentenkosten könnten einen Hinweis darauf sein, dass bei vielen Versicherten eine kontinuierliche Behandlung erforderlich ist. Auch die stationären Kosten bleiben über den gesamten Studienzeitraum erhöht. D.h. es besteht eine fortgesetzte Notwendigkeit zu vermehrten stationären Aufenthalten, sei es zur Kriseninterventionen, zur Medikamenteneinstellung oder zur Behandlung somatischer Komorbiditäten.

Mit einem Betrag von 61 € pro Jahr und Kopf scheinen die Kosten für Antidepressiva im Indexjahr relativ gering zu sein. Berechnet man die Kosten pro Person, die auch tatsächlich Antidepressiva verschrieben bekommen haben (Inanspruchnehmer), so fallen diese mit 150 € pro Jahr und Versichertem deutlich höher aus. Dabei entsprechen die hier gefundenen Zahlen in etwa den Angaben von Friemel et al. (2004), wo Medikamentenkosten von 63 € pro Kopf und Jahr in der gesamten Stichprobe und 116 € für Studienteilnehmer, die in einer entsprechenden Behandlung waren, ausgewiesen wurden. Mit 258€ pro Inanspruchnehmer liegen die Aufwendungen für Antidepressiva im Jahr nach dem Indexjahr deutlich höher als im Jahr davor. Dieser Betrag stellt vermutlich einen besseren Schätzer für die in der Langzeitbehandlung mit Antidepressiva entstehenden Kosten dar als der Wert aus dem Indexjahr, da hier vermutlich ein gewisser Prozentsatz der Versicherten noch nicht stabil eingestellt war bzw. die antidepressive Therapie nicht wirklich angenommen hat. Auch im

dritten Jahr nach dem Indexjahr zeigt sich ein fortgesetzter Gebrauch von Antidepressiva, was dem chronischen Charakter der Erkrankung entspricht. Ein Vergleich der hier präsentierten Kostenzahlen mit denen aus anderen Studien ist nur unter Vorbehalt möglich, da sich die verschiedenen Untersuchungen hinsichtlich ihrer Einschlusskriterien und einbezogenen Kostenkonzepte stark voneinander unterscheiden. Dennoch zeigt sich, dass mit Gesamtkosten von über 4000 € im Index – Jahr und mittleren jährlichen Kosten von 2300 € im Sechs - Jahres Zeitraum die vorliegenden Kostenzahlen in der Größenordnung in etwa den von Salize et al. (2004) und verschiedenen Autoren aus dem amerikanischen Raum (Simon et al. 1995b, Druss et al. 2000) ermittelten Zahlen entsprechen.

Die Gesamtkosten in der vorliegenden Untersuchung waren im Indexjahr um das 3,7 fache, im Langzeitverlauf um das dreifache höher als bei Personen ohne eine psychische Erkrankung. Dieser Unterschied liegt einerseits über dem in verschiedenen anderen Untersuchungen gefundenen, in denen ebenfalls Vergleichsgruppen herangezogen wurden, die nicht dadurch definiert waren, dass eine andere spezifische Erkrankung vorlag (Simon et al. 1995b, Luber et al. 2000, Simon et al. 1995a), ist jedoch andererseits auch etwas geringer als die von Druss et al. (2000) ermittelte Differenz. Dabei können Unterschiede in den Einschlusskriterien der Kontrollgruppe eine Rolle spielen. Dass die hier gefundenen Unterschiede im internationalen Vergleich eher groß ausfallen ist jedoch noch aus einem weiteren Grund plausibel: Derjenige Kostenbereich, in dem in der vorliegenden Studie die größten Unterschiede gefunden wurden, nämlich das Krankengeld, wurde in den anderen hier zitierten Untersuchungen nicht mit einbezogen.

Vergleicht man den in der vorliegenden Arbeit ermittelten Kostenverlauf mit dem von Simon et al. (1995b), so fällt folgendes auf: Trotz eines

unterschiedlichen Betrachtungszeitraums (Simon et al. beziehen sich auf Kosten sechs Monate vor und zwölf Monate nach Diagnosestellung, die Zahlen hier beziffern Aufwendungen zwei Jahre vorher und drei Jahre danach) zeigen sich einige Ähnlichkeiten in den Ergebnissen. In beiden Untersuchungen haben die Kosten ihren Höhepunkt zur Zeit des Index – Ereignisses (bei Simon et al. 1995 ein Arztbesuch; hier eine AU – Zeit). Beiden Untersuchungen gemeinsam ist auch, dass die Aufwendungen für Personen mit einer Depression sowohl vor als auch nach dem Indexereignis erhöht sind. Jedoch gibt es auch Unterschiede: während in der amerikanischen Arbeit die Kostendifferenz zwischen den Gruppen zum Zeitpunkt der Index- Diagnose am geringsten ist, ist er hier in der vorliegenden Untersuchung am deutlichsten. Dazu tragen vermutlich Unterschiede im Design wie die Definition des Index – Ereignisses, die Einschlusskriterien für die Kontrollgruppe und die Wahl der einbezogenen Kostenkomponenten mit bei. Auch verschiedene Gesundheitssysteme in den USA und in Deutschland können als mögliche Erklärungen herangezogen werden. An dieser Stelle sind weitere Studien erforderlich, um den gefundenen Kostenverlauf zu bestätigen.

Abschließend soll die vorliegende Untersuchung bzw. der gewählte Ansatz in Hinblick auf seine Stärken und Schwächen diskutiert werden. Der entscheidende Vorteil der verwendeten Methodik ist sicherlich darin zu sehen, dass mit relativ geringem Aufwand Kostenzahlen generiert werden können, denen zum einen eine große Stichprobe zugrunde liegt, und die zum anderen auch eine langes Zeitfenster abdecken. Es finden sich jedoch auch eine Reihe von Einschränkungen, die erwähnt werden müssen. So bleibt die Validität der Diagnosen letztlich unklar. Dieses Problem betrifft jedoch nicht nur die vorliegende Arbeit, sondern alle Studien, welche sich auf Sekundärdaten beziehen, somit auch die offiziellen Kostenzahlen

des Statistischen Bundesamtes. Auch ist die Stichprobe hinsichtlich ihres Geschlechterverhältnisses nicht repräsentativ, da sie mehr Männer als Frauen enthält (in Bevölkerungstichproben ist das Gegenteil der Fall). Dies ist vermutlich eine Folge des Einschlusskriteriums und der einbezogenen Kostenkomponenten. Mitversicherte Familienangehörige (die ja weder AU – Zeiten haben können noch krankengeldberechtigt sind) sind in der vorliegenden Untersuchung nicht mit eingeschlossen. Inwieweit sich dies auf die Kosten auswirkt, kann hier nicht abschließend geklärt werden. Aufgrund der Fragmentierung des Gesundheitswesens und unterschiedlicher Datenhoheiten beinhaltet die hier vorgestellte Arbeit nicht alle Bereiche, in denen Versorgungskosten entstehen können. Insgesamt erscheint eine Replikation der Ergebnisse mit Daten, die insbesondere auch den ambulanten ärztlichen Bereich mit einbeziehen, als wünschenswert.

5. Schlussfolgerungen

Trotz der diskutierten Einschränkungen ist die vorliegende Studie gut geeignet, um dem Leser einen Eindruck davon zu vermitteln, welche Kosten einer Krankenkasse für Versicherte mit Depressionsdiagnose sowohl akut als auch im Langzeitverlauf entstehen und wie diese im Vergleich zu einem Versicherten ohne eine psychische Erkrankung zu bewerten sind. Die Ergebnisse zeigen, dass der Zeitpunkt der Diagnosestellung mit einem starken Anstieg der Kosten verbunden ist. Aber auch zwei Jahre vorher und drei Jahre danach sind die Ausgaben im Vergleich zu Versicherten ohne psychische Erkrankung signifikant erhöht. Sollte sich dieser Befund in weiteren Studien replizieren lassen, so kann dies ein Argument dafür sein, die Aufmerksamkeit stärker auf das Feld der primären Prävention von Depressionen

zu lenken, insbesondere auch, weil mehrere Autoren zu dem Schluss kommen, dass diese im Bereich psychischer Störungen durchaus sinnvoll und Erfolg versprechend sein kann (Sims et al. 2006, Kovacs 2006, Eaton et al. 1995, Klosterkötter 2006, zusammenfassend bei Jane - Lopis et al. 2003, Riedel – Heller 2006).

Literatur

- [1] BKK Bundesverband (2009). BKK Gesundheitsreport 2009. Gesundheit in Zeiten der Krise. BKK Bundesverband, Essen.
- [2] Chisholm D, Dierh P, Knapp M, Patrick D, Treglia M, Simon G, LIDO-Group (2003). Depression status, medical comorbidity and resource costs. Evidence from an international study of major depression in primary care (LIDO). *Br J Psychiatry* 183: 121-131
- [3] Croghan TW, Obenchain RL, Crown (1998). What does treatment of depression really cost? *Health Aff* 17: 198-208
- [4] Druss B, Rosenheck R, Sledge W (2000). Health and disability costs of depressive illness in a major U.S. corporation. *Am J Psychiatr* 157: 1274-1278.
- [5] Eaton W, Badawi M, Melton B (1995). Prodromes and precursors: epidemiologic data for primary prevention of disorders with slow onset. *Am J Psychiatry* 152: 967-972
- [6] Friemel S, Bernert S, Angermeyer M, König H (2005). Die direkten Kosten von depressiven Erkrankungen in Deutschland. *Psychiatr Prax* 32: 113-121
- [7] Greenberg P, Kessler R, Birnbaum H, Leong S, Lowe S, Berglund P, Corey-Lisle P (2003). The economic burden of depression in the United States. How did it change between 1990 and 2000? *J Clin Psychiatry* 64: 1465-1475
- [8] Greenberg P, Stiglin L, Finkelstein S, Berndt E (1993). The economic burden of depression in 1990. *J Clin Psychiatry* 54: 405-418
- [9] Hinnenthal J, Perwien A & Kimberly L (2005). A comparison of service use and costs among adults with ADHD and adults with other chronic diseases. *Psychiatr Serv* 56: 1593-1599
- [10] Jane - Llopis E, Hosman C, Jenkins R & Anderson P (2003). Predictors of efficacy in depression prevention programmes. Meta-analysis. *Br J Psychiatry* 183: 384-397
- [11] Katon W, Lin E, Russo J, Unützer J (2003). Increased medical costs of a population-based sample of depressed elderly patients. *Arch. Gen. Psychiatry* 60 : 897-903
- [12] Kilian R, Roick C, Angermeyer M (2003). Die Einflüsse des Studiendesigns und der Stichprobenauswahl auf die Berechnung psychiatrischer Versorgungskosten. *Nervenarzt* 74: 561-570
- [13] Klosterkötter J (2006). Auf dem Weg zu einer präventiven Psychiatrie. In: Schneider F: *Entwicklungen in der Psychiatrie*. Heidelberg: Springer.
- [14] Kovacs M (2006). Next steps for research on child and adolescent depression prevention. *Am J Prev Med* 31: 184-185
- [15] Lepine J, Mendlewicz J, Gastpar M, Tylee A (1997). Depression in the community. The first pan-European study DEPRES (Depression Research in European Society). *Int Clin Psychopharmacol* 12: 19-29
- [16] Lubert M, Hollenberg J, Williams-Russo P, Di Domenico T, Meyers B, Alexopoulos G, Charlson M (2000). Diagnosis, treatment, comorbidity and resource utilization of depressed patients in a general medical practice. *Int J Psychiatry Med* 30: 1-13
- [17] Lubert M, Meyers B, Williams-Russo P, Hollenberg J, DiDomenico T, Charlson M, Alexopoulos G (2001). Depression and service utilization in elderly primary care patients. *Am J Geriatr Psychiatry* 9: 169-176
- [18] Luppá M, Heinrich S, Angermeyer MC, König HH, Riedel-Heller SG. 2007. Cost-of-illness studies of depression: a systematic review. *J Affect Disord* 98: 29-43
- [19] Luppá M, Heinrich S, Matschinger H, Sandholzer H, Angermeyer M, König H, Riedel -Heller S (2008). Direct costs associated with depression in old age in Germany. *J Affect Disord* 105: 195-204
- [20] Murray C, Lopez A (1996). *The global burden of disease*. Harvard University Press, Cambridge, MA
- [21] Riedel - Heller S (2006). Ist die Primärprävention psychischer Störungen möglich? *Psychiatr Prax* 33: 145-147
- [22] Salize HJ, Stamm K, Schubert M, Bergmann F, Härter M, Berger M, Gaebel W, Schneider F (2004). Behandlungskosten von Patienten mit Depressionsdiagnose in haus- und fachärztlicher Versorgung in Deutschland. *Psychiatr Prax* 31: 1-10
- [23] Shvartzman P, Weiner Z, Vardy D, Friger M, Sherf M, Biderman A (2005). Health services utilization by depressive patients identified by the MINI questi-

- onnaire in a primary care setting. *Scand J Prim Health Care* 23: 18-25
- [24] Simon G, Khandker R, Ichikawa L., Operskalski B (2006). Recovery from depression predicts lower health services costs. *J Clin Psychiatry* 67; 8: 1226-1231
- [25] Simon G, Chisholm D, Treglia M, Bushnell D, LIDO-Group (2002). Course of depression, health services costs, and work productivity in an international primary care study. *Gen Hosp Psychiatry* 24: 328-335
- [26] Simon G, Revicki D, Heiligenstein J, Grothaus L, Von Korff M, Katon WJ, Hylan TR (2000). Recovery from depression, work productivity, and health care costs among primary care patients. *Gen Hosp Psychiatry* 22: 153-162
- [27] Simon G, Ormel J, Von Korff M, Barlow W (1995a). Health care costs associated with depressive and anxiety disorders in primary care. *Am J Psychiatry* 152: 352-357
- [28] Simon G, Von Korff M, Barlow W (1995b). Health care costs of primary care patients with recognized depression. *Arch Gen Psychiatry* 52: 850-856
- [29] Sims B, Nottelmann E, Koretz D, Pearson J (2006). Prevention of Depression in Children and Adolescents. *Am J Prev Med* 31: 99-103
- [30] Sobocki P, Ekman M, Agren H, Krakau I, Runeson B, Martensson B, Jönsson B (2007). Resource use and costs associated with patients treated for depression in primary care. *Eur J Health Econ* 8: 67-76
- [31] Sobocki P, Jönsson B, Angst J, Rehnberg C (2006). Cost of Depression in Europe. *J Ment Health Policy Econ* 9: 87-98
- [32] Statistisches Bundesamt (2004). Krankheitskosten 2002. Statistisches Bundesamt, Wiesbaden
- [33] Thomas CM & Morris S (2003) Cost of depression among adults in England in 2000. *Br J Psychiatry* 183: 514-519
- [34] Unützer J, Patrik D, Simon G, Grembowski D, Walker E, Rutter C, Katon W (1997). Depressive symptoms and the cost of health services in HMO patients aged 65 years and older. A 4-year prospective study. *JAMA*, 1618-1623.

Dr. sc. hum. Klaus Stamm
Zentralinstitut für Seelische Gesundheit,
Mannheim
klaus.stamm@zi-mannheim.de

Der Einfluss von retardiertem Morphin auf die Drogensituation in Österreich

Beate Beer¹, Walter Rabl¹, Kathrin Libiseller¹, Salvatore Giacomuzzi²,
Yvonne Riemer² und Marion Pavlic¹

¹ *Institut für Gerichtliche Medizin, Medizinische Universität Innsbruck*

² *Ambulanz für Abhängigkeitserkrankungen, Univ.-Klinik für Allgemeine Psychiatrie und Sozialpsychiatrie, Medizinische Universität Innsbruck*

Schlüsselwörter

Opiatabhängigkeit – Opiatsubstitutionsprogramm – retardiertes Morphin – suchtgiftbezogene Todesfälle

Keywords

opiate addiction – opiate-maintenance program – slow-release morphine – drug-related deaths

Der Einfluss von retardiertem Morphin auf die Drogensituation in Österreich

Eine etablierte Behandlung von Opiatabhängigkeitserkrankungen ist die Substitutionstherapie. In Österreich sind dazu neben den weltweit verwendeten Substanzen Methadon und Buprenorphin seit 1998 auch retardierte orale Morphinpräparate zugelassen. Diese werden häufig missbräuchlich intravenös verwendet und dominieren mittlerweile den österreichischen Schwarzmarkt, wobei die intravenöse Konsumform spezielle gesundheitliche Risiken birgt. Aufgrund ihrer speziellen Galenik enthalten die von den Konsumenten zubereiteten Lösungen reichlich Fremdmaterial, das durch Mikroembolien massive Schädigungen an inneren Organen verursacht. Auch bei den suchtgiftbe-

zogenen Todesfällen wurde Morphin seither in den weitaus meisten Fällen als hauptverantwortliche Substanz nachgewiesen. Die Gerichtsmedizin übernimmt eine wichtige Rolle bei der Untersuchung dieser Todesfälle. Eine chemisch-toxikologische Unterscheidung zwischen akutem Heroin- und Morphinkonsum ist entgegen anderslautenden Meinungen mit geeigneten Methoden natürlich möglich. Eine verlässliche Einschätzung der Drogensituation erfordert vergleichbare Daten, wobei im Rahmen der Untersuchungen zwingend zur Frage des Heroin- oder Morphinkonsums Stellung genommen werden muss. Ein entsprechendes Meldeformular wurde entwickelt. Insgesamt ist die Verwendung der retardierten Morphine in der Opiatsubstitution als kritisch zu betrachten und sollte Einzelfällen vorbehalten bleiben. Eine diesbezügliche Lockerung der österreichischen Gesetzgebung ist daher abzulehnen.

Impact of slow-release oral morphine on drug abusing habits in Austria

A well-established possibility to treat opiate addiction is the participation in opiate maintenance treatment programmes. For this purpose the opioids methadone and buprenorphine have been evaluated and are used nowadays in many countries.

However, since 1998 also the use of slow-release oral morphine (SROM) has been legally permitted in Austria. Our data show that these morphine preparations are frequently abused and are dominating the black market in the meantime. Especially the intravenous consumption of SROM goes along with highly dangerous side effects that exceed the risks of needle sharing alone. Special galenics are supposed to ensure a 24 h effect of the otherwise quickly metabolised morphine. If dissolved and injected, insoluble contents such as talcum cause microembolisms, leading to severe damages of the inner organs. Furthermore, SROM, i.e. a drug prescribed by physicians, has been proved to be the main responsible substance in most drug related deaths since its permission and has nearly replaced heroin. Forensic physicians play a major role in the profound examination of these cases, including extensive toxicological analyses and interpretation of results. For instance, a differentiation between a recent morphine and heroin consumption is certainly possible, provided appropriate methods are used. A reliable estimation of the current situation of drug abusing habits is a premise for adequate therapeutic offers and preventive measures. Thus, well-founded and comparable data have to be collected. To facilitate data report a standardized report form has been developed that includes an obligatory

statement regarding morphine or heroin consumption. This should help to enlighten the ongoing discussion on the role of SRM in drug abuse cases. Our results indicate that the prescription of SRM in opiate maintenance therapy has to be handled very strictly and should be reserved for special patients only. A slackening of the Austrian law concerning SRM is therefore objected.

Einführung

Opiatabhängigkeit

Schätzungen gehen davon aus, dass etwa 1 bis 3 Prozent der westlichen Bevölkerung zumindest einmal in ihrem Leben ein Opiat bzw. Opioid (im vorliegenden Artikel unter der Bezeichnung „Opiat“ subsumiert) missbräuchlich verwenden, und etwa 0,5 Prozent können als regelmäßige Konsumenten bezeichnet werden [1]. Letztere besitzen ein enormes Risiko, eine Opiatabhängigkeit zu entwickeln. So wertvoll der Einsatz von Opiaten in der Medizin, vor allem in der Schmerztherapie, ist, so folgenreich sind die Konsequenzen einer Abhängigkeit. Diese reichen von verschiedensten gesundheitlichen Schäden über psychosoziale und gesellschaftliche Probleme bis hin zum Tod [2-4]. Gerade der intravenöse (i.v.) Konsum geht mit einem hohen Risiko an Infektionskrankheiten einher, wobei neben HIV vor allem Hepatitisinfektionen im Vordergrund stehen [5,6]. Bis zu 40 Prozent aller i.v.-Konsumenten sind mit HBV infiziert, und etwa 50 bis 60 Prozent sind positiv für HCV [7].

In vielen Ländern ist Heroin, das semisynthetisch durch einfache chemische Acetylierungsprozesse aus dem Rohopium des Schlafmohns hergestellt wird, nach wie vor das am häufigsten missbräuchlich konsumierte Opiat [8]. Durch dessen spezielle chemische Eigenschaften begünstigt, durchdringt Heroin aus-

gesprochen rasch die Blut-Hirnschranke [9] und führt dadurch zum bekannten „flash“, der durch das Gefühl höchster Euphorie gekennzeichnet ist. Da Heroin im menschlichen Körper innerhalb von wenigen Minuten zu 6-Monoacetylmorphin und mit einer Halbwertszeit von etwa 30 Minuten weiter zu Morphin verstoffwechselt wird [10], ist letzteres die primär wirksame Substanz. Andere Wirkstoffe, wie synthetisch hergestellte Opioide mit geringerem zentralen Nebenwirkungspotential, werden weniger häufig missbräuchlich verwendet, wobei auch medizinisches Personal als Risikogruppe eingestuft werden muss [11,12].

Opiate rufen im Allgemeinen eine starke physische Abhängigkeit hervor. Durch Gewöhnung an die Effekte (Toleranzentwicklung) kommt es bei chronischem Konsum oft zu einer kontinuierlichen Dosissteigerung und, bei abruptem Absetzen der Droge, zur Entwicklung von Entzugssymptomen. Bei der Therapie der Opiatabhängigkeit darf zudem die psychische Komponente, das sogenannte „craving“, nicht außer Acht gelassen werden. Aus diesem Grund ist neben dem physischen Entzug auch die begleitende psychosoziale Betreuung von essentieller Bedeutung [13].

Suchtgiftbezogene Todesfälle

Die Europäische Beobachtungsstelle für Drogen und Drogensucht (European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction, EMCDDA) definiert suchtgiftbezogene Todesfälle (SGT) als Todesfälle, die durch den Konsum einer oder mehrerer psychoaktiver Substanzen verursacht werden und daher kurz nach dem Konsum auftreten [14]. Im Allgemeinen wird zwischen direkt und indirekt suchtgiftbezogenen Todesfällen unterschieden. Indirekte SGT sind Folge (meist) langjährigen Drogenmissbrauchs und beispielsweise häufig mit Infektionen wie Hepatitis und

HIV und deren Folgeerkrankungen, aber auch mit Unfällen assoziiert. Ein Bezug zu einem aktuellen Substanzkonsum ist nicht erforderlich. Dementsprechend ist die Identifizierung solcher Todesfälle ausgesprochen schwierig und oft nicht möglich, sodass die indirekten SGT nur selten in die offiziellen Statistiken einfließen. Auf diese Tatsache wurde auch von österreichischen offiziellen Stellen bereits hingewiesen [15].

Im Gegensatz dazu sind direkte SGT Folge von Überdosierungen einer oder mehrerer Substanzen, wobei das Risiko mit dem gleichzeitigen Konsum mehrerer Drogen exponentiell ansteigt. Letale Intoxikationen mit Einzelsubstanzen sind insgesamt selten. Die Unterscheidung, ob Überdosierungen absichtlich in suizidaler Absicht oder akzidentell erfolgten, ist im Einzelfall schwierig. Extrem hohe Wirkstoffkonzentrationen im Körper oder das Aufbrauchen aller verfügbaren Suchtgiftreserven können, neben typischen Hinweisen wie etwa Abschiedsbriefe, Hinweise auf einen Suizid sein. Risikofaktoren für akzidentelle Überdosierungen sind unbekannt Substanzkonzentrationen in Straßenzubereitungen, Polytoxikomanie, Begleiterkrankungen oder herabgesetzte Toleranz [16]. Letztere wird häufig nach Entlassung aus der Haft oder nach Abbruch von begonnenen Entzugstherapien beobachtet. In Mitteleuropa sind Opiate die am weitest häufigsten bei SGT nachgewiesenen Substanzen. Die aktuellste verfügbare Statistik für Österreich liegt für das Jahr 2007 vor und belegt, dass in 97% aller suchtgiftbezogenen Todesfälle Opiate nachgewiesen wurden [15].

Die vorliegenden Zahlen zeigen die Notwendigkeit entsprechender Therapieangebote für opiatabhängige Patienten auf. Eine derartige Möglichkeit ist die Ersatzmedikation im Rahmen von Opiatsubstitutionsprogrammen.

Opiatsubstitutionsprogramme

Diese Programme wurden in Österreich Mitte der 1980er Jahre begon-

nen [17] und sind in der Zwischenzeit als Therapieform gut etabliert [18]. Gesetzlich geregelt ist das Opiat-substitutionsprogramm (OSP) in Österreich in der Suchtgiftverordnung und in der Weiterbildungsverordnung orale Substitution [19,20,21], wo unter anderem die erlaubten Substitutionswirkstoffe, die Voraussetzungen zur Teilnahme am OSP, die erforderlichen Kontrollen und die erforderliche ärztliche Ausbildung festgelegt werden. Opiatabhängige Patienten erhalten in diesen Programmen ärztlich verschrieben Opiat- bzw. Opioidzubereitungen, wobei die orale Einnahme der rezeptierten Präparate unter Aufsicht erfolgen sollte. Ein missbräuchlicher Konsum, vor allem die intravenöse Verabreichung, soll damit verhindert werden. Streng kontrolliert sollte auch ein allfälliger Beikonsum (Konsum zusätzlicher Suchtmittel, die nicht verordnet wurden) werden, indem regelmäßig toxikologische Untersuchungen von Harnproben der Patienten verlangt werden [22,23]. Primäres Ziel der OSP ist eine Stabilisierung der Patienten, d.h. Behandlung von Entzugssymptomen, Therapie allfälliger Begleiterkrankungen, Rückführung in einen regelmäßigen Lebensrhythmus und psychosoziale Begleitung, aber auch Senkung der Kriminalitätsrate [24,25]. Erst in zweiter Linie wird die Entwöhnung

von Opiaten angestrebt, wobei die langfristige Erfolgsrate als gering bezeichnet werden muss [26,27]. OSP sind als erfolgreicher Therapieansatz anzusehen, senken nachweislich die Rate an Begleiterkrankungen und führen zu einer Verbesserung der (subjektiv empfundenen) Lebensqualität der Patienten [28]. Zudem weisen substituierte Patienten im Vergleich mit abhängigen Personen außerhalb dieser Programme ein deutlich verringertes Risiko auf, einen SGT zu erleiden [29].

Eine der ersten Substanzen, die für Substitutionszwecke eingesetzt wurde, ist das Opioid Methadon [30]. Methadon besitzt eine relativ lange Halbwertszeit im Blutplasma von etwa 40 Stunden [31], sodass diese Substanz nur einmal am Tag verabreicht werden muss. Die in Österreich übliche flüssige Zubereitung, versetzt mit Sirup oder anderen zuckerhaltigen Flüssigkeiten, erschwert eine missbräuchliche intravenöse Verwendung. Entzugssymptome werden durch oral verabreichtes Methadon sehr gut behandelt, und die verhältnismäßig geringe zentral dämpfende Wirkung erlaubt grundsätzlich eine vollständige Resozialisierung der Patienten. Aus diesen Gründen, und auch aufgrund der langjährigen Erfahrungen mit Methadon im OSP, ist diese Substanz nach wie vor als Goldstandard

in der Opiatsubstitution zu betrachten [32]. Übliche Dosierungen liegen bei Racematzubereitungen bei 30 bis 150 mg pro Tag.

In Österreich sind neben Methadon zwei weitere Substanzen für das OSP zugelassen. Zum einen findet seit rund 10 Jahren das Opioid Buprenorphin Verwendung. Aufgrund seiner partiell agonistisch-antagonistischen Effekte an den Opiatrezeptoren resultiert in höherer Dosierung ein Wirkungsplateau [33,34], sodass eine letale Überdosierung mit Buprenorphin alleine nahezu unmöglich erscheint. Damit stellt Buprenorphin eine sehr sichere Substanz dar, die wenig Probleme bei der Mitgabe von kleinen Vorräten an den Patienten erwarten lässt. Buprenorphin ist in Österreich in Form von Sublingualtabletten in den Präparaten Subutex® und (zusammen mit dem Antagonisten Naloxon) in Suboxone® enthalten und wird üblicherweise in Dosierungen von 2 bis 32 mg pro Tag verabreicht. Seit 1998 sind in Österreich des weiteren Morphinpräparate in Retardform für die Substitution zugelassen [35].

Retardierte Morphinpräparate

Die Tatsache, dass Heroin im Körper sehr rasch metabolisiert wird, sodass primär Morphin für die eigentliche Wirkung verantwortlich ist, war der Hintergrund für die Überlegung, mit Morphin selbst zu substituieren. Da Morphin eine Halbwertszeit im Blutplasma von etwa 3 – 4 Stunden aufweist [36], wäre ohne besondere Galenik eine Einmalgabe pro Tag für die Drogensubstitution nicht durchführbar. Dies führte zur pharmazeutischen Entwicklung der retardierten Morphinzubereitungen, die nach einmaliger oraler Einnahme einen ausreichenden Morphinspiegel im Körper über 24 Stunden gewährleisten sollten. Aus diesen Gründen werden die in den verschiedenen Zubereitungen enthaltenen Morphinsalze mit weiteren Hilfsstoffen, unter anderem

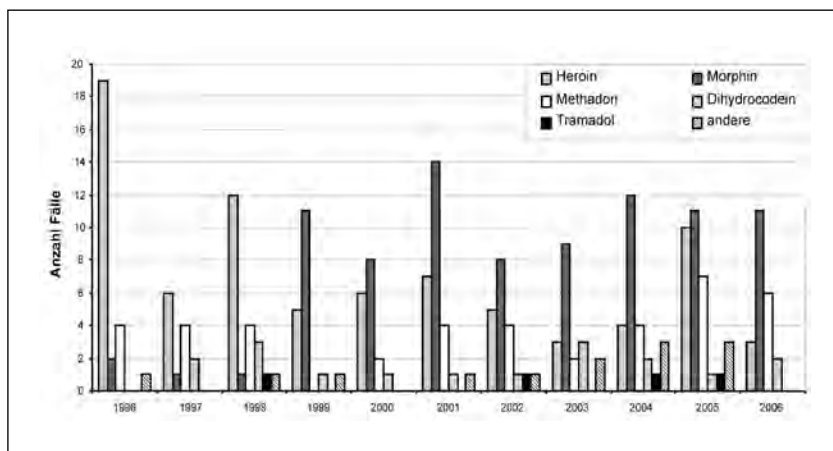


Abbildung 1: Hauptverantwortliche Substanzen bei den an der Innsbrucker Gerichtsmedizin untersuchten suchtgiftbezogenen Todesfällen (Tirol und Vorarlberg).

Polymeren, Talkum, Ölen und Wachsen, versetzt [37]. Der Einsatz solcher Präparate im Rahmen des OSP wurde nach relativ kurzer Evaluierung durch wenige Studien, die die Langzeitfolgen nicht berücksichtigten, gesetzlich zugelassen [38,39]. Für viele andere Staaten waren die bis dahin vorliegenden Daten zum Einsatz von Morphinen im OSP offensichtlich nicht ausreichend, sodass die Zulassung zur regelmäßigen ambulanten Versorgung vorerst nur in Österreich erfolgte. Neuere Studien über die Verwendung von Morphinen im OSP wurden auch in wenigen anderen Ländern wie Australien, Bulgarien und Slowenien durchgeführt. Diese schlossen jedoch nur kleine Probandengruppen ein und konnten mit ihrem kurzen Beobachtungszeitraum von einigen Wochen ebenfalls keine Langzeitfolgen beurteilen [40-42]. Österreich nimmt damit nach wie vor eine Sonderstellung bzw. Vorreiterrolle ein. In Slowenien wurden dann ab 2005 Morphine für Substitutionszwecke zugelassen. Üblicherweise werden Tagesdosen von 120 bis 800 mg verabreicht, wobei auch bis doppelt so hohe Dosierungen beobachtet wurden. In Österreich sind die Präparate Compensan®, Kapanol CSR® und Substitol® dezidiert für die Substitutionsbehandlung vorgesehen [37].

Missbräuchliche Verwendung von Substitutionsmedikamenten

Auch die strengsten Kontrollen im Rahmen der OSP können einen Missbrauch der verordneten Substitutionswirkstoffe nicht völlig verhindern. Einerseits werden auch bei der (zu fordernden) Einnahme unter Aufsicht Tabletten im Mund-/Rachenraum versteckt, später wieder ausgespuckt und anschließend parenteral konsumiert. Andererseits öffnen nicht ausreichende Harnkontrollen und eine zu freigiebige Verschreibungspraxis, sei es durch Rezeptierung zu hoher Tagesdosen oder durch unkontrollierte Mitgabe von Substanzvorräten,

Tür und Tor für einen Substanzmissbrauch. In letzteren Fällen kann den verschreibenden Ärzten eine Mitverantwortung nicht abgesprochen werden.

Die Konsumenten möchten mit der missbräuchlichen Verwendung von Ersatzmedikamenten das Erleben eines Rauschzustandes bezwecken, der bei der regulären oraler Einnahme in dieser Form nicht auftritt. Erreicht wird dies vor allem durch intravenöse Verabreichung. Buprenorphin-Tabletten werden zum Teil fein zerkleinert und geschluckt. Der i.v.-Konsum von retardierten Morphinen birgt, neben den bekannten Risiken, noch zusätzliche Gefahren. Üblicherweise werden die Morphin-Kapseln geöffnet, das darin befindliche feine Granulat unter Erhitzung gelöst und injiziert. Meist wird zwar versucht, die Lösung vorher zu filtern. Dies kann jedoch bei der gebräuchlichen Verwendung von Zigarettenfiltern nie im eigentlich erforderlichen Ausmaß erfolgen, sodass Talkum und Wachse von den Konsumenten mitinjiziert werden. Die Folgen sind Mikroembolien von Fremdkörpern, die in dieser Form nur beim i.v.-Konsum von retardierten Morphinzubereitungen auftreten.

Methodik

Forensische Untersuchung von suchtgiftbezogenen Todesfällen

In Österreich sollen nach Möglichkeit alle Todesfälle, bei denen der Verdacht auf eine Intoxikation mit Suchtgiften besteht, im Auftrag des zuständigen Gerichts bzw. (seit Novelle der Strafprozessordnung 2008) im Auftrag der Staatsanwaltschaft durch Fachärzte für Gerichtsmedizin obduziert werden. Diese Autopsien umfassen dann (im Gegensatz zu den von Amtsärzten beauftragten sogenannten sanitätspolizeilichen Obduktionen) neben der makromorphologischen Befundung auch histologische Untersuchungen der inneren

Organe und vor allem detaillierte toxikologische Untersuchungen. Die Richtlinien der Österreichischen Gesellschaft für Gerichtliche Medizin (ÖGGM) zur Entnahme von Asservaten bei der Leichenöffnung [43] sehen vor, dass für aussagekräftige toxikologische Untersuchungen zumindest 20 ml Blut aus einer peripheren Vene (davon 10 ml in einem mit einem Fluoridsalz versetzten Röhrchen) und 20 ml Harn gewonnen werden sollen. Um auch speziellere Fragestellungen, zum Beispiel Verteilungsmuster von Substanzen im Körper oder postmortale Umverteilung, beantworten zu können, werden im Regelfall auch Liquor, Mageninhalt und Galle asserviert; in Sonderfällen auch Gewebeproben von Gehirn, Leber, Niere und Muskulatur. Das Obduktionsgutachten wird dann auf Basis aller erhobenen Befunde erstellt und dem Auftraggeber übermittelt. Bei suchtgiftbezogenen Todesfällen regeln die Paragraphen 24 ff des österreichischen Suchtmittelgesetzes (SMG), dass das Obduktionsergebnis inklusive der toxikologischen Untersuchungsergebnisse auch an das Bundesministerium für Gesundheit, Familie und Jugend zu senden ist.

Toxikologische Analysen

Die Obduktionsproben werden nach Erhalt bei -18°C gelagert, wobei Blutproben vorher zentrifugiert werden (4500 U/min, 5 min) und das so gewonnene Serum abgehoben und separat asserviert wird. Forensisch-toxikologische Analysen umfassen grundsätzlich Übersichtsanalysen (Voruntersuchungen und Screenings) und spezifische Untersuchungen, im Rahmen derer auch Quantifizierungen durchgeführt werden.

Für die immunologischen Voruntersuchungen im Harn auf Amphetamine, Benzodiazepine, Cannabinoide, Kokain, Opiate, Methadon, Buprenorphin und LSD werden auf einem Hitachi 902B Automatic Analyzer (Hitachi Science Systems, Ibaraki,

Japan) Reagenzien von Microgenics – Thermo Fisher Scientific (Passau, Deutschland) verwendet.

Die chemischen Screening-Untersuchungen („general unknown screening“) in Harn- und Blutproben erfolgen nach der Probenaufarbeitung inklusive Festphasenextraktion (SPE-ED Scan ABN Säulchen, Applied Separations, Allentown, USA) mittels Gaschromatographie-Massenspektrometrie (GC-MS) auf einem HP6890N GC, gekoppelt an einen HP5973 Massendetektor (beide Agilent Technologies, Wien, Österreich) und electron impact – Ionisierung; interner Standard ist Fencamfamin. Die Daten werden per MSD Chemstation Software (Agilent Technologies) gesammelt und mit Spektrenbibliotheken abgeglichen (z.B. Maurer-Pfleger-Weber, Wiley-VCH, Weinheim, Deutschland).

Die spezifisch-chemischen Untersuchungen und Quantifizierungen von Opiaten (Morphin, 6-Monoacetylmorphin, Codein, Dihydrocodein, Methadon und dessen Stoffwechselprodukt EDDP), von Buprenorphin (und dessen Stoffwechselprodukt Nor-Buprenorphin), von Kokain (Cocain und dessen Stoffwechselprodukte Benzoylcegonin, Methylecgonin, Ethylecgonin und Cocaethylen), von Amphetaminderivaten (Ampheta-

min, Methamphetamin, MDMA, MDA, MDE), von Cannabinoiden (Tetrahydrocannabinol THC und dessen Stoffwechselprodukte 11-Hydroxy-THC und THC-Carbonsäure) sowie bei Bedarf von weiteren, weniger gängigen Suchtmitteln erfolgen ebenfalls mittels GC-MS-Methoden, allerdings im Single Ion Monitoring (SIM) Modus. Die Bestimmung der geläufigsten Benzodiazepine (Diazepam, Nordazepam, Oxazepam, Flunitrazepam, Bromazepam, Lorazepam und Midazolam) erfolgt mittels GC, gekoppelt an einen Elektron-Einfang-Detektor (ECD, Autosystem XL, Perkin Elmer, Wien, Österreich). Die jeweiligen Nachweisgrenzen (LOD) und Bestimmungsgrenzen (LOQ) wurden im Rahmen der Methodenvalidierung bestimmt. In jeder Serie werden Negativkontrollen, Positivkontrollen in zwei verschiedenen Konzentrationen und, soweit verfügbar, zertifiziertes Referenzmaterial mitgeführt.

Histologische Untersuchungen

Im Rahmen der Obduktion werden Teile der wichtigsten inneren Organe für histologische Untersuchungen in 4%iger Formalinlösung asserviert. Nach Entwässerung in aufsteigend

konzentrierten alkoholischen Reihen werden die Präparate in Paraffin eingebettet und geschnitten. Für Standarduntersuchungen erfolgen Färbungen mit Hämatoxylin-Eosin und mit Chromotrop-Anilinblau. Die Befundung erfolgt im Lichtmikroskop bei 40- bis 100-facher Vergrößerung (z.B. Nikon Eclipse E 600, Wien, Österreich). Für den Nachweis von Fremdmaterial (Talkumkristalle) erfolgt die Untersuchung mittels Polarisationsmikroskopie (Nikon, Y-ISA DIC-Polarisator).

Statistische Auswertungen

In die vorliegende Auswertung wurden alle am Institut für Gerichtliche Medizin der Medizinischen Universität Innsbruck in der Zeit von 1996 bis Mitte 2009 untersuchten suchtgiftbezogenen Todesfälle einbezogen, wobei das Einzugsgebiet die Bundesländer Tirol und Vorarlberg umfasst. Die beschreibenden statistischen Parameter wurden im Programm MS Excel 2002 (Microsoft Corporation, Wien, Österreich) errechnet.

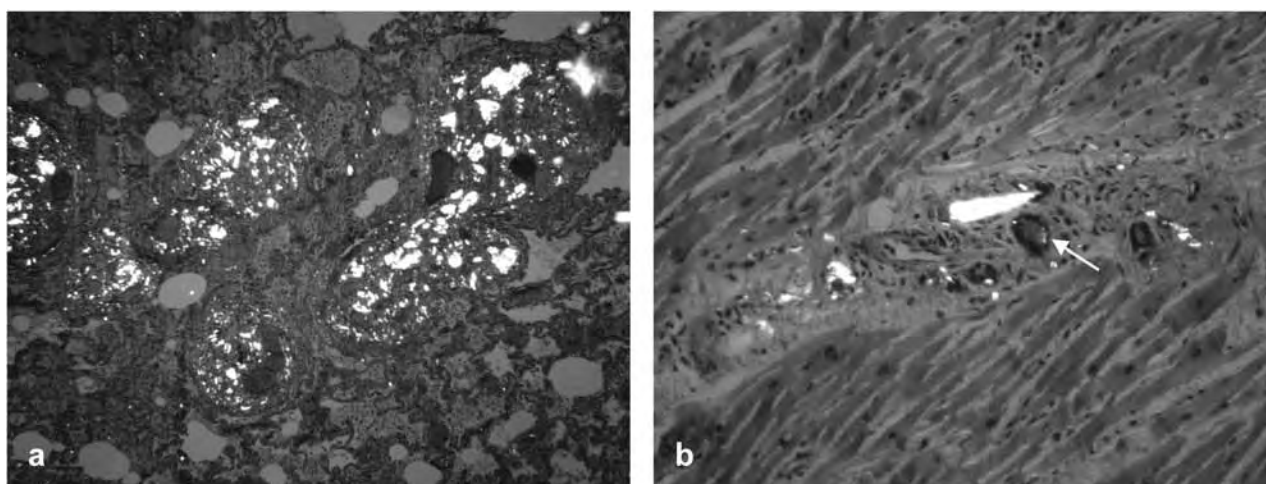


Abbildung 2: Histologische Schnittbilder im Polarisationsmikroskop (HE-Färbung, Vergrößerung 10x10) von Lunge (a) und Herzmuskulatur (b). Darstellung der doppelbrechenden Talkumkristalle und der entzündlichen Fremdkörperreaktionen mit Riesenzellen (Pfeil).

Ergebnisse und Diskussion

Differenzierung zwischen Morphin- und Heroinkonsum

Für die Beurteilung der Drogensituation und insbesondere der SGT ist eine exakte Identifizierung bzw. Zuordnung der beteiligten Suchtmittel unerlässlich. Nach wie vor wird jedoch immer wieder kolportiert, dass in der toxikologischen Analytik eine Unterscheidung zwischen einem Morphin- und einem Heroinkonsum nicht möglich wäre, da Heroin sehr rasch zu Morphin verstoffwechselt wird. Es ist diesbezüglich richtig, dass Heroin (chemisch Diacetylmorphin) im Körper nach dem Durchdringen der Blut-Hirnschranke innerhalb weniger Minuten zu 6-Monoacetylmorphin (6-MAM) und dann weiter zu Morphin abgebaut wird, sodass dessen direkter Nachweis nur in Ausnahmefällen möglich ist. Der Zwischenmetabolit 6-MAM wird jedoch problemlos von geeigneten toxikologischen Untersuchungsmethoden erfasst und gilt als spezifischer Marker für einen Heroinkonsum. Bei illegalen Heroinzubereitungen, die aus Rohopium gewonnen werden, sind zudem weitere natürliche Opiatalkaloide nachweisbar, allen voran Codein und dessen Derivat Acetylcodein, sowie häufig auch Papaverin, Noscapin oder Me-

conin. Werden daher die drei Opiate Morphin, 6-MAM und Codein, die mengenmäßig den größten Anteil ausmachen, in Proben nachgewiesen, ist ein Heroinkonsum zweifelsfrei belegt. 6-MAM wird einige Stunden lang im Harn ausgeschieden [44], die anderen Opiate sind – je nach Nachweisgrenze der verwendeten Methode – sogar bis zu 3 Tagen nachweisbar. Im Regelfall ist daher eine Differenzierung zwischen einer Heroin- und einer Morphineinnahme problemlos möglich. Einfache Immunoassays, die lediglich einen qualitativen Hinweis auf eine Substanz aus der Gruppe der Opiate erbringen können, sind für eine solche Opiatdifferenzierung natürlich nicht geeignet. Nur in Ausnahmefällen kann, wenn der Heroinkonsum schon längere Zeit zurückgelegen ist, beim Nachweis von nur mehr vorhandenen Spuren an Morphin und Codein eine Unterscheidung nicht mehr mit der erforderlichen Sicherheit möglich sein.

Am hiesigen gerichtsmedizinischen Institut werden daher sowohl bei der Untersuchung von SGT, als auch bei den Harnkontrollen für OSP in jedem Fall Opiatdifferenzierungen durchgeführt, mit denen verlässlich die jeweils eingenommene Substanz bzw. ein illegaler Beikonsum von Morphin, Heroin oder anderen Opiaten identifiziert werden können.

Offizielle Statistiken und Standpunkte

Die Erfassung und statistische Auswertung der suchgiftbezogenen Todesfälle wird EU-weit durch die EMCDDA auf Basis der nationalen Berichte der einzelnen Mitgliedsländer durchgeführt. In Österreich werden diese Berichte durch die Gesundheit Österreich GmbH, Geschäftsbereich ÖBIG, erstellt.

Aus dem aktuellsten verfügbaren Bericht, Suchtgiftbezogene Todesfälle 2007, geht hervor, dass die Anzahl der Drogentoten im Jahr 2007 im Vergleich zum Vorjahr um 11% von 197 auf 175 gesunken sei, nachdem seit 2002 ein kontinuierlicher Anstieg zu verzeichnen gewesen sei [15]. Es wird allerdings darauf hingewiesen, dass aufgrund der im statistischen Sinne geringen Fallzahl diese Entwicklung mit Vorsicht zu interpretieren sei und nicht mit der Entwicklung der Drogensituation insgesamt gleichgesetzt werden dürfe. Zusätzlich liegen nicht für alle diese Fälle exakte Daten vor, da in 15 Fällen überhaupt keine Obduktion und in weiteren 23 Fällen nur unzureichende toxikologische Analysen durchgeführt worden seien. Die Statistik der beteiligten Suchtmittel basiert daher auf den verbleibenden 152 Fällen und zeigt damit deutlich den Bedarf an ordnungsgemäß durchgeführten Untersuchungen auf. Letztlich wurden in 97% der verbleibenden Fälle Opiate nachgewiesen, wobei in 91% Mischintoxikationen mit weiteren Substanzen vorlagen. Die zweithäufigste nachgewiesene Substanzgruppe waren Benzodiazepine (rund 70%), die „zweithäufigste illegale Substanz nach Morphin“ war Kokain mit 25%, sodass Morphin in dieser Statistik in jedem Fall als illegale Substanz geführt wird.

Die Aufschlüsselung der Opiate ergibt Anteile von 17,8% Heroin, 63,8% Morphin und 22,4% andere Opiate. Ähnliche Zahlen wurden auch für die Jahre 2006 (6,5% Heroin und 74% Morphin), 2005 (9,5% Heroin und 74% Morphin) und 2004

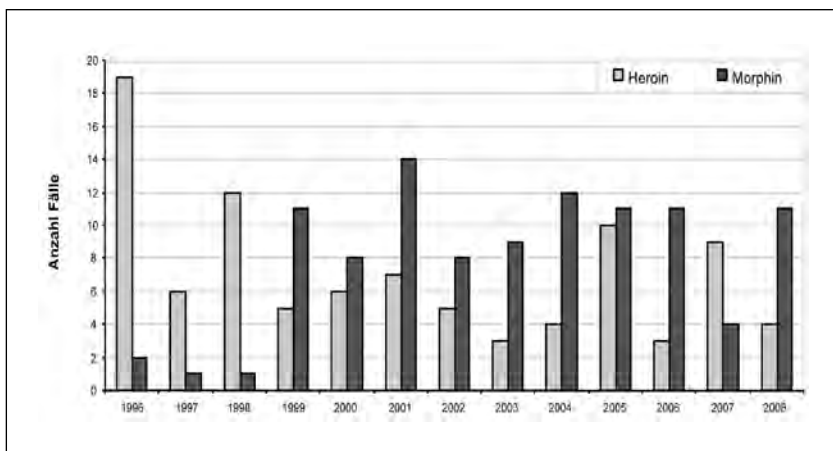


Abbildung 3: Anteil von Heroin und Morphin als hauptverantwortliche Substanz bei den an der Innsbrucker Gerichtsmedizin untersuchten suchtgiftbezogenen Todesfällen (Tirol und Vorarlberg).

(5,7% Heroin und 82% Morphin) erhoben. Dieser extrem hohe Morphinteil bedarf einer dringenden Erklärung. Es wird zwar festgehalten, dass einige Experten einen Anstieg der tödlichen Überdosierungen mit Morphin vermuten; die Angaben zu Morphin und Heroin seien jedoch mit einer gravierenden Unschärfe behaftet. Letztlich wird folgendes festgestellt: „Der hohe Anteil an Morphin ... ermöglicht keinen direkten Rückschluss auf den Missbrauch von retardierten Morphinen, ..., zumal Morphin als Substanz, nicht jedoch in Retardform in den Gutachten ausgewiesen ist“. Dieser Feststellung kann aus forensisch-toxikologischer Sicht nicht gefolgt werden und belegt den Bedarf an Aufklärung über die Möglichkeiten, aber auch Grenzen der toxikologischen Analysen und ihrer Interpretation.

Forensische Gesichtspunkte

In genauer Kenntnis der Aussagekraft der am hiesigen gerichtsmedizinischen Institut verwendeten toxikologischen Methoden wurden die hier seit 1996 untersuchten SGT, vorerst bis zum Jahr 2006, statistisch ausgewertet. In diesem Zeitraum wurden 243 solcher Fälle untersucht. An 10 Fällen, das entspricht 4,1%, waren keine Opiate beteiligt. In den verbleibenden 209 Fällen, d.h. in fast 96%, wurden Opiate (inklusive Methadon) nachgewiesen, wobei in 24 Fällen reine Opiatintoxationen ohne weitere Substanzen (auch Alkohol) vorlagen. In Abbildung 1 werden die für den jeweiligen Todeseintritt hauptverantwortlichen Substanzen für jedes Jahr dargestellt, wobei Mischintoxikationen in dieser Darstellung vernachlässigt werden. Es ist deutlich erkennbar, dass die Opiate Heroin und Morphin die bei weitem wichtigste Rolle spielen. Auffallend ist jedoch zudem, dass bis 1998 Morphin nur in wenigen Fällen nachgewiesen wurde und Heroin für die mit Abstand meisten Todesfälle verantwortlich zeich-

nete. Dies änderte sich ab dem Jahr 1999 schlagartig, als die tödlichen Intoxikationen mit Morphin drastisch zunahm und Heroin deutlich überholte. Zu diesem Zeitpunkt waren in Österreich die retardierten Morphine für die Opiatsubstitution neu zugelassen worden. Die vorliegenden Daten lassen daher den Schluss zu, dass die legal von Ärzten verschriebenen Morphinpräparate für die Mehrzahl der Todesfälle verantwortlich sind. Diese Ergebnisse aus Tirol und Vorarlberg entsprechen grundsätzlich dem gemeldeten gesamtösterreichischen Trend und sind ein deutlicher Hinweis darauf, dass auch andere untersuchende Stellen sehr wohl zwischen Morphin und Heroin unterscheiden. Die Kritik im österreichischen Bericht zu den suchtgiftbezogenen Todesfällen, dass nicht in jedem toxikologischen Gutachten konkret auf die Unterscheidung Heroin- und Morphinkonsum eingegangen wird, ist daher wohl nur zum Teil berechtigt. Ein weiterer Abgleich der Daten mit den Patienten der Innsbrucker Ambulanz für Abhängigkeitserkrankungen ergab zudem, dass nur in wenigen Einzelfällen die Opfer zum Zeitpunkt des Todes Teilnehmer am OSP waren. Dies lässt den Schluss zu, dass die Morphine demnach überwiegend illegal konsumiert worden waren und daher offensichtlich vom Schwarzmarkt stammen. Auf diese Tatsache wurde bereits hingewiesen [45]. Eigene Untersuchungen über einen Zeitraum von 4 Jahren bestätigten ebenfalls, dass der häufigste Beikonsum auch bei OSP-Teilnehmern Morphin mit rund 67% darstellt, während Heroin mit etwa 7% eine nahezu vernachlässigbare Größe darstellt [46]. Der intravenöse Konsum von retardierten Morphinpräparaten geht, wie erwähnt, mit massiven gesundheitlichen Risiken einher. Durch die Injektion der nur unzureichend gefilterten Morphinsalze entstehen Mikroembolien, die massive Schädigungen vor allem an den Nieren, am Augenhintergrund (Retinalgefäße) und in der Lunge verursachen. Interstitielle

Nephritiden, Sehstörungen („Talk-Retinopathie“) und Fremdkörpergranulome sind daher die kritischen Folgen, die in dieser fortgeschrittenen Form nur bei i.v.-Konsumenten von retardierten Morphinpräparaten zu finden sind. Das Ausmaß der gesundheitlichen Langzeitfolgen lässt sich dabei, unabhängig von tödlichen Zwischenfällen aufgrund von Überdosierungen, zum jetzigen Zeitpunkt noch nicht hinreichend abschätzen. Eigene Reihenuntersuchungen, deren Auswertungen im Moment noch andauern, zeigen eine deutliche Zunahme solcher Fremdkörpergranulome bei Drogentodesopfern ab etwa dem Jahr 2000, also nach Einführung der retardierten Morphine im OSP. Die Mikroembolien erreichen auch den großen Kreislauf und damit sämtliche innere Organe wie Gehirn oder Herz. In Abbildung 2 sind Beispiele von Talkumkristallen in Lunge (a) und Herz (b) mit entsprechender entzündlicher Fremdkörperreaktion dargestellt.

Unter Verweis auf die angeblich nicht mögliche Differenzierung zwischen Morphin- und Heroinkonsum werden bislang die missbräuchliche Verwendung der Morphinpräparate und deren massive gesundheitliche Risiken offensichtlich unterschätzt. Dies wurde vom hiesigen gerichtsmedizinischen Institut zum Anlass genommen, unter Einbindung der ÖGGM eine Mediatorfunktion zwischen offiziellen Behörden, behandelnden Ärzten, Patienten und auch der pharmazeutischen Industrie einzunehmen. Es wurde ein Maßnahmenkatalog erarbeitet, der an die offiziellen Stellen weitergeleitet und zum Teil auch bereits umgesetzt wurde.

Verbesserungsvorschläge und Maßnahmen

Für eine Einschätzung der aktuellen Drogensituation sind verlässliche Statistiken erforderlich. Diese müssen, wie es in Österreich bereits gesetzlich vorgesehen ist, an einer

zentralen Stelle gesammelt und ausgewertet werden, wobei vergleichbare Daten mit hoher Aussagekraft erforderlich sind. Eine gerichtsmedizinische Forderung ist daher, dass auch tatsächlich alle Verdachtsfälle auf SGT gemeldet werden, da beispielsweise eine ärztliche Anzeigepflicht nach Ärztesgesetz dafür nicht explizit besteht. Weiters müssen alle Verdachtsfälle umfassend untersucht werden, was eine Obduktion durch einen Gerichtsmediziner und ausführliche toxikologische Untersuchungen beinhaltet. Derartige Untersuchungen werden zum jetzigen Zeitpunkt meist durch die Staatsanwaltschaften beauftragt, die damit über ihren eigentlichen Auftrag der Rechtspflege hinausgehen und öffentliche Gesundheitsaufgaben übernehmen. Bei Teilnehmern im OSP müssen regelmäßig Harnkontrollen durchgeführt werden, die gewissen Mindeststandards genügen müssen. Sogenannte Streifentests im Harn sind aufgrund der (substanzabhängig) relativ hohen Anzahl falsch positiver und falsch negativer Ergebnisse [47] als unzureichend abzulehnen. Ein (geräteunterstützter) Immunoassay, der ein positives Ergebnis auf Opiate ergibt, muss verpflichtend eine Opiatdifferenzierung nach sich ziehen. Der Nachweis von Retard-Zubereitungen, wie teilweise gefordert, ist in dieser Form derzeit nicht möglich, jedoch zur Beantwortung der Konsumfrage keineswegs erforderlich. Letztlich kann mit solchen Maßnahmen die Diskussion um den Einfluss der Morphinpräparate auf die Drogensituation in Österreich zu einem verlässlichen Abschluss gebracht werden.

Von der ÖGGM wurde in Zusammenarbeit mit allen österreichischen gerichtsmedizinischen Instituten ein eigenes Formular zur Meldung von SGT Fällen erarbeitet, das die zentrale Auswertung der gemeldeten Daten aufgrund der besseren Vergleichbarkeit erleichtert [43]. Dieses rasch auszufüllende Formular enthält neben den Obduktionsbefunden und den toxikologischen Ergebnissen in

tabellarischer Form auch Angaben zur Todesursache und vor allem eine verpflichtende Stellungnahme zu einem stattgefundenen Heroin- oder Morphinkonsum.

Aufgrund der fachlichen Diskussionen und vielerorts kritischen Stellungnahmen wurden ab 01.03.2007 die gesetzlichen Regelungen für das OSP in Österreich verschärft [19,20,21]. Unter anderem wird empfohlen, dass eine Neu-Einstellung von Patienten in speziellen Zentren erfolgen soll. Die spezifische Aus- und Weiterbildung der substituierenden Ärzte wurde neu geregelt und damit verpflichtend. Eine Kontrolle der Dauerrezepte erfolgt jetzt zentral durch den Amtsarzt, wobei eine Mitgabe an nicht berufstätige Patienten grundsätzlich nicht mehr möglich ist. Ein zentraler Punkt ist jedoch sicherlich die Festlegung, dass als Mittel der ersten Wahl nur mehr Methadon und Buprenorphin zugelassen sind. Andere Präparate – sprich retardierte Morphinzubereitungen – dürfen nur mehr bei schwerer Unverträglichkeit der anderen Substanzen im OSP abgegeben werden.

Auswirkungen dieser Maßnahmen schlagen sich in den offiziellen österreichischen SGT-Berichten derzeit (noch?) nicht nieder, wobei Zahlen für 2008 noch nicht verfügbar sind. Bei den eigenen Auswertungen an der Innsbrucker Gerichtsmedizin zeigte sich, dass im Jahr 2007 eine Trendumkehr zu beobachten war. Zur besseren Veranschaulichung wurden für Abbildung 3 nur mehr die beiden Substanzen Heroin und Morphin herausgegriffen. Erstens nahm die Anzahl der SGT im Vergleich zu 2006 um 22% ab (von 22 auf 17 Fälle) und entspricht der niedrigsten Rate seit 2000. Morphin wurde in nur mehr 23% der Fälle als hauptverantwortliche Substanz für den Todeseintritt nachgewiesen, dafür wurde ein Anstieg bei Heroin auf 53% beobachtet. Bereits 2008 zeigte sich wieder ein ähnliches Verteilungsmuster wie in den Jahren davor: Morphin war in 44% der Fälle todesursächlich, Hero-

in in 16% der Fälle, wobei insgesamt ein Anstieg der Fälle um 47% auf 25 zu beobachten war. Aufgrund der statistisch geringen Fallzahl könnten die Änderungen bei den Gesamtzahlen auch zufällige Schwankungen sein. Ebenso ist der Beobachtungszeitraum noch zu kurz, um verlässliche weitere Schlussfolgerungen zu ermöglichen. Eine erste Hochrechnung der institutseigenen Fälle für 2009 lässt (bei Annahme eines gleich bleibenden Trends) eine ähnliche Anzahl der Todesfälle wie 2007 und einen deutlichen Rückgang bei Morphin erkennen. Gerade unter diesem Gesichtspunkt müssen aktuelle Bestrebungen, die Gesetzeslage bezüglich Morphin wieder zu lockern, äußerst kritisch gesehen werden. Retardierte Morphine haben als Reservesubstanzen im OSP sicherlich ihre Berechtigung, einer weiteren Verbreitung am Schwarzmarkt muss jedoch gesetzlich entgegengewirkt werden. Diesbezüglich ist eine objektive Aufklärung von offiziellen Behörden und Suchtpräventionsstellen, vor allem aber auch der beteiligten Ärzte unabdingbar, ohne dass diese eine Einschränkung ihrer ärztlichen Selbstverantwortung befürchten müssten.

Schlussfolgerungen

Die in Österreich für Opiatsubstitutionsprogramme (OSP) seit 1998 zugelassenen retardierten Morphine finden regelmäßig ihren Weg auf den Schwarzmarkt und haben seit ihrer Zulassung 1998 andere Opiate in der Ursachenstatistik der suchtgiftbezogenen Todesfälle (SGT) nahezu gänzlich verdrängt. Damit sind ärztlich rezeptierte Substanzen hauptverantwortlich für SGT in Österreich. Eine Aufgabe der Gerichtsmedizin ist die exakte Klärung der Todesursache inklusive umfassender toxikologischer Untersuchungen. Eingebettet in die Fachgesellschaft ÖGGM sieht das gerichtsmedizinische Institut in Innsbruck seine Rolle als Mediator,

wobei der Aufklärung bezüglich der speziellen Risiken bei missbräuchlicher Verwendung von retardierten Morphinsalzen eine zentrale Bedeutung beigemessen wird. Durch ein standardisiertes Meldeformular der ÖGGM, das eine eindeutige Stellungnahme hinsichtlich eines Morphin- oder Heroinkonsums enthält, sollen vergleichbare Daten gewonnen und weitergeleitet werden. In Zusammenschau aller vorliegenden Ergebnisse muss die Verwendung von retardierten Morphinen im OSP als äußerst kritisch gesehen werden und sollte genau kontrollierten Einzelfällen vorbehalten bleiben. Lockerungen der in diesem Sinne im Jahr 2007 verschärften österreichischen Gesetzeslage sind unter diesen Gesichtspunkten abzulehnen.

Literatur

- [1] Kraus L, Augustin R, Frischer M, Kummler P, Uhl A, Wiessing L. Estimating prevalence of problem drug use at national level in countries of the European Union and Norway. *Addiction* 98, 471-485 (2003).
- [2] Louria DB. Medical complications of pleasure-giving drugs. *Arch Intern Med* 123, 82-87 (1969).
- [3] Mc Lellan AT, Woody GE, O'Brien CP. Development of psychiatric illness in drug abusers. Possible role of drug preference. *N Engl J Med* 301, 1310-1314 (1979).
- [4] Rajs J, Falconer B. Cardiac lesions in intravenous drug addicts. *Forensic Sci Int* 13, 193-209 (1979).
- [5] Bart G, Piccolo P, Zhang L, Jacobson I, Schaefer RA, Kreek MJ. Markers for hepatitis A, B and C in methadone maintained patients: an unexpectedly high co-infection with silent hepatitis B. *Addiction* 103, 681-686 (2008).
- [6] Grebely J, Genoway KA, Raffa JD, Dhadwal G, Rajan T, Showler G, Kaloupek K, Duncan F, Tyndall MW, Fraser C, Conway B, Fischer B. Barriers associated with the treatment of hepatitis C virus infection among illicit drug users. *Drug Alcohol Depend* 93, 141-147 (2008).
- [7] Cook PA, McVeigh J, Syed Q, Mutton K, Bellis MA. Predictors of hepatitis B and C infection in injecting drug users both in and out of drug treatment. *Addiction* 96, 1787-1797 (2001).
- [8] Nordt C, Stohler R. Estimating heroin epidemics with data of patients in methadone maintenance treatment, collected during a single treatment day. *Addiction* 103, 591-597 (2008).
- [9] Oldendorf WH, Hyman S, Braun L, Oldendorf SZ. Blood-brain barrier: penetration of morphine, codeine, heroin, and methadone after carotid injection. *Science* 178, 984-986 (1972).
- [10] Rook EJ, Huitema AD, van den BW, van Ree JM, Beijnen JH. Pharmacokinetics and pharmacokinetic variability of heroin and its metabolites: review of the literature. *Curr Clin Pharmacol* 1, 109-118 (2006).
- [11] Arana GW. The impaired physician: a medical and social dilemma. *Gen Hosp Psychiatry* 4, 147-154 (1982).
- [12] Bohigian GM, Croughan JL, Sanders K. Substance abuse and dependence in physicians: an overview of the effects of alcohol and drug abuse. *Mo Med* 91, 233-239 (1994).
- [13] Frenois F, Le MC, Cador M. The motivational component of withdrawal in opiate addiction: role of associative learning and aversive memory in opiate addiction from a behavioral, anatomical and functional perspective. *Rev Neurosci* 16, 255-276 (2005).
- [14] European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction. Publications on drug related deaths. <http://www.emcdda.europa.eu/stats08/drd/methods> (2009).
- [15] Gesundheit Österreich GmbH, Geschäftsbereich ÖBIG. Suchtgiftbezogene Todesfälle. http://www.bmg.gv.at/cms/site/attachments/3/3/5/CH0755/CMS1245848916927/suchtgiftbezogene_todesfaelle_2007korr.pdf (2008).
- [16] Sergeev B, Karpets A, Sarang A. Prevalence and circumstances of opiate overdose among injection drug users in the Russian Federation. *J Urban Health* 80, 212-219 (2003).
- [17] Pfersmann D, Presslich O, Pakesch G, Hollerer E, Pfersmann V. Organization and implementation of the Austrian methadone program and initial results. *Nervenarzt* 61, 438-443 (1990).
- [18] Kuntze MF. Der aktuelle Stand opiatgestützter Behandlungen in der Schweiz. *Neuropsychiatrie* 17, 80-82 (2003).
- [19] Suchtmittelgesetz. BGBl. I Nr. 112/1997 zuletzt geändert durch BGBl. I Nr. 143/2008. www.ris.bka.gv.at (2009).
- [20] Weiterbildungsverordnung orale Substitution. BGBl. II Nr. 449/2006 zuletzt geändert durch BGBl. II Nr. 5/2009. www.ris.bka.gv.at (2009).
- [21] Suchtgiftverordnung. BGBl. II Nr. 374/1997 zuletzt geändert durch BGBl. II Nr. 173/2009. www.ris.bka.gv.at (2009).
- [22] McCarthy J. Quantitative urine drug monitoring in methadone programs: potential clinical uses. *J Psychoactive Drugs* 26, 199-206 (1994).
- [23] Pavlic M, Libiseller K, Grubwieser P, Rabl W. Cross-reactivity of the CEDIA buprenorphine assay with opiates: an Austrian phenomenon? *Int J Legal Med* 119, 378-381 (2005).
- [24] Kresina TF, Bruce RD, Lubran R, Clark HW. Integration of viral hepatitis services into opioid treatment programs. *J Opioid Manag* 4, 369-381 (2008).
- [25] Connock M, Juarez-Garcia A, Jowett S, Frew E, Liu Z, Taylor RJ, Fry-Smith A, Day E, Lintzeris N, Roberts T, Burls A, Taylor RS. Methadone and buprenorphine for the management of opioid dependence: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* 11, 1-171 (2007).
- [26] Backmund M, Meyer K, Eichenlaub D, Schutz CG. Predictors for completing an inpatient detoxification program among intravenous heroin users, methadone substituted and codeine substituted patients. *Drug Alcohol Depend* 64, 173-180 (2001).
- [27] Gruber VA, Delucchi KL, Kielstein A, Batki SL. A randomized trial of 6-month methadone maintenance with standard or minimal counseling versus 21-day methadone detoxification. *Drug Alcohol Depend* 94, 199-206 (2008).
- [28] Giacomuzzi SM, Riemer Y, Kemmler G, Ertl M, Richter R, Rossler H, Hinterhuber H. Subjective wellbeing and somatic markers in methadone substitution. Evaluation of 61 heroin addicts. *Fortschr Med Orig* 119, 103-108 (2001).
- [29] Davoli M, Bargagli AM, Perucci CA, Schifano P, Belleudi V, Hickman M, Salamina G, Diecidue R, Vigna-Taglianti F, Faggiano F. Risk of fatal overdose during and after specialist drug treatment: the VEdeTTE study, a national multi-site prospective cohort study. *Addiction* 102, 1954-1959 (2007).
- [30] Dole VP, Nyswander M. A Medical Treatment for Diacetylmorphine (Heroin) Addiction. A Clinical Trial with Methadone Hydrochloride. *JAMA* 193, 646-650 (1965).
- [31] Wolff K, Rostami-Hodjegan A, Shires S, Hay AW, Feely M, Calvert R, Raistrick D, Tucker GT. The pharmacokinetics of methadone in healthy subjects and opiate users. *Br J Clin Pharmacol* 44, 325-334 (1997).
- [32] Fugelstad A, Stenbacka M, Leifman A, Nylander M, Thiblin I. Methadone maintenance treatment: the balance between life-saving treatment and fatal poisonings. *Addiction* 102, 406-412 (2007).
- [33] Jasinski DR, Pevnick JS, Griffith JD. Human pharmacology and abuse po-

- tential of the analgesic buprenorphine: a potential agent for treating narcotic addiction. *Arch Gen Psychiatry* 35, 501-516 (1978).
- [34] Walsh SL, Preston KL, Bigelow GE, Stitzer ML. Acute administration of buprenorphine in humans: partial agonist and blockade effects. *J Pharmacol Exp Ther* 274, 361-372 (1995).
- [35] Kraigher D, Jagsch R, Gombas W, Ortner R, Eder H, Primorac A, Fischer G. Use of slow-release oral morphine for the treatment of opioid dependence. *Eur Addict Res* 11, 145-151 (2005).
- [36] Bochner F, Somogyi AA, Christrup LL, Larsen U, Danz C, Elbaek K. Comparative Pharmacokinetics of Two Modified-Release Oral Morphine Formulations (Reliadol and Kapanol) and an Immediate-Release Morphine Tablet (Morphin 'DAK') in Healthy Volunteers. *Clin Drug Invest* 17, 59-66 (1999).
- [37] VIDAL. Österreichische Arzneimittel-Fachinformation (2009).
- [38] Fischer G, Jagsch R, Eder H, Gombas W, Etzersdorfer P, Schmid-Mohl K, Schatten C, Weninger M, Aschauer HN. Comparison of methadone and slow-release morphine maintenance in pregnant addicts. *Addiction* 94, 231-239 (1999).
- [39] Kraigher D, Ortner R, Eder H, Schindler S, Fischer G. Slow-release morphine hydrochloride for maintenance therapy of opioid dependence. *Wien Klin Wochenschr* 114, 904-910 (2002).
- [40] Mitchell TB, White JM, Somogyi AA, Bochner F. Slow-release oral morphine versus methadone: a crossover comparison of patient outcomes and acceptability as maintenance pharmacotherapies for opioid dependence. *Addiction* 99, 940-945 (2004).
- [41] Vasilev GN, Alexieva DZ, Pavlova RZ. Safety and efficacy of oral slow release morphine for maintenance treatment in heroin addicts: a 6-month open noncomparative study. *Eur Addict Res* 12, 53-60 (2006).
- [42] Kastelic A, Dubajic G, Strbad E. Slow-release oral morphine for maintenance treatment of opioid addicts intolerant to methadone or with inadequate withdrawal suppression. *Addiction* 103, 1837-1846 (2008).
- [43] Österreichische Gesellschaft für Gerichtliche Medizin (ÖGGM). Richtlinien. www.oeggm.com (2009).
- [44] Cone EJ, Welch P, Mitchell JM, Paul BD. Forensic drug testing for opiates: I. Detection of 6-acetylmorphine in urine as an indicator of recent heroin exposure; drug and assay considerations and detection times. *J Anal Toxicol* 15, 1-7 (1991).
- [45] Haller R, Hinterhuber H, Mann K. Empfehlung zur Substitutionstherapie. *Neuropsychiatrie* 20, 140-150 (2006).
- [46] Giacomuzzi SM, Ertl M, Pavlic M, Libiseller K, Riemer Y, Kemmler G, Rössler H, Grubwieser P, Rabl W, Hinterhuber H. Maintenance Treatment of Opioid Dependence and Patterns of Drug Use – Results of a 4-Year Trial. *Letters in Drug Design & Discovery* 3, 731-740 (2006).
- [47] Roadside Testing Assessment (ROSI-TA). www.rosita.org (2009).

Ao. Univ-Prof. Dr. Marion Pavlic
Institut für Gerichtliche Medizin, Medizinische
Universität Innsbruck
marion.pavlic@i-med.ac.at

Zur Bedeutung der funktionellen sozialen Unterstützung für den Abstinenzverlauf nach Alkohol-Entzugsbehandlung

Jochen Mutschler^{1,2}, Andrea Kobiella¹, Martin Grosshans¹ und Falk Kiefer¹

¹ Klinik für Abhängiges Verhalten und Suchtmedizin, Zentralinstitut für Seelische Gesundheit, Mannheim

² Klinik für Soziale Psychiatrie und Allgemeinpsychiatrie ZH West, Zentrum für Psychiatrische Rehabilitation, Psychiatrische Universitätsklinik Zürich

Interessenkonflikt

Es besteht kein Interessenkonflikt. Der korrespondierende Autor versichert, dass keine Verbindungen mit einer Firma, deren Produkt in dem Artikel genannt ist, oder einer Firma, die ein Konkurrenzprodukt vertreibt, bestehen. Die Präsentation des Themas ist unabhängig und die Darstellung der Inhalte produktneutral.

Schlüsselwörter

Soziale Unterstützung – Alkoholabhängigkeit – Selbsthilfegruppen – Therapie

Key words

Social support – alcohol-dependence – self help groups – therapy

Zur Bedeutung der funktionellen sozialen Unterstützung für den Abstinenzverlauf nach Alkohol-Entzugsbehandlung

Anliegen: In dieser prospektiven Studie haben wir den Einfluss der funktionellen sozialen Unterstützung (fSS) auf abhängigkeitsrelevante Variablen, insbesondere die Tage bis zum Rück-

fall, untersucht. **Methode:** Der fSS wurde mit dem standardisierten Erhebungsinstrument *Medical Outcome Study (MOS) Social Support Survey* erhoben. **Ergebnisse:** Es zeigte sich kein Einfluss des fSS auf die Tage bis zum Rückfall. Weiterhin blieb der fSS trotz 12-wöchiger Behandlung stabil. Werden die Variablen „Partnerschaft“ und „Zeitpunkt des erstmaligen Auftretens von Entzugssymptomen“ kontrolliert, so zeigt sich allerdings ein negativer Zusammenhang zwischen emotionaler und praktischer Unterstützung und Anzahl der Entzugsbehandlungen in der Vorgeschichte. **Schlussfolgerungen:** Ein besseres Verständnis der Bedeutung sozialer Beziehungen bei Alkoholabhängigen könnte helfen, die Behandlungsergebnisse neben den bisherigen therapeutischen Möglichkeiten weiter zu optimieren.

Impact of functional social support for abstinence after inpatient detoxification

Objective: Several studies discovered an association between social support and therapy outcomes in patients suffering from alcoholism. However, less is known about the influence of functional social support (fss) on these outcomes. In this prospective study, we examined the impact of fss on

different alcohol-dependence related variables in 132 alcohol-dependent patients. **Methods:** The fss was measured with the *Medical Outcome Study (MOS) Social Support Survey* at baseline and at the end of the study. **Results:** We found significantly higher fss levels in patients with a current partnership. However, there was no association between fss or its sub-dimensions (emotional, cognitive and practical social support) with days until relapse. Fss was stable in the 12 week interval, despite ongoing weekly therapy. However, controlling for the variables “partnership” and “time of first withdrawal symptoms”, we found a negative correlation between perceived practical social support and number of previous inpatient detoxifications. **Conclusions:** Increased empirical understanding of the impact of social relationships in alcohol-dependent patients would help to improve treatment prognosis, in addition, optimizing the currently available therapeutic options.

Einleitung

Empirische Studienergebnisse legen nahe, dass behandlungsunabhängige soziale Faktoren (z.B. Besuch von Selbsthilfegruppen) positive Auswirkungen auf Motivation und

Behandlungserfolg bei Alkoholabhängigen haben können [2;9;12;13]. Als wesentlicher Wirkmechanismus der sozialen Unterstützung wird seine stressreduzierende Eigenschaft angenommen; Stress stellt einen der wichtigen Gründe für Rückfälle bei Alkoholabhängigen dar [3]. Generell wurde eine höhere soziale Unterstützung mehrfach mit verbesserter psychischer- und psychologischer Gesundheit und niedrigerer Mortalität in Verbindung gebracht [6;16]. Während in den vergangenen Jahrzehnten die neurobiologisch geprägte Suchtforschung verstärkt im Interesse der Öffentlichkeit und Fachwelt stand, wurde kritisiert, dass psychosoziale Aspekte der Alkoholabhängigkeit (subjektive Einstellungen, soziale Beziehungen, Lebensqualität usw.) zu wenig untersucht wurden [4;8]. Selden Bacon formulierte erstmalig in den 70er Jahren eine Hypothese zum Einfluss des sozialen Umfeldes auf den Therapieerfolg bei Alkoholabhängigen [1]. Das Konzept der sozialen Unterstützung wurde in den folgenden Jahren unterschiedlich definiert. So untersuchten einige Autoren vor allem die strukturellen Aspekte der sozialen Unterstützung, wohingegen andere die funktionellen Aspekte (z.B. Verfügbarkeit und Inhalt der Interaktionen) der sozialen Unterstützung in den Vordergrund stellten [15]. Außerdem wurde die Qualität der sozialen Unterstützung eigenständig als Variable diskutiert. Beattie und Longabaugh zeigten, dass verschiedene Aspekte der sozialen Unterstützung relativ unabhängig hinsichtlich des Einflusses auf Behandlungsergebnisse bei Suchterkrankungen zu sehen sind. Insgesamt zeigte sich aber in ihren Untersuchungen v.a. ein signifikanter Zusammenhang zwischen funktionellen Aspekten mit Rückfallvariablen (z.B. Alkoholkonsum), im Gegensatz zu strukturellen oder qualitativen Elementen. Höhere soziale Unterstützung durch die Familie wurde in einer Langzeituntersuchung über 2 Jahre ebenfalls mit verminderter Depressivität und vermindertem

Alkoholkonsum nach einer Suchtbehandlung in Verbindung gebracht [5]. Eine Untersuchung der Bedeutung des fSS gemessen mit dem *MOS Social Support Survey*, einem kurzen standardisierten Fragebogen, konzipiert für chronisch erkrankte Patienten, für Behandlungsergebnisse nach einer Suchttherapie wurde bisher nicht durchgeführt. Ziel der vorliegenden Studie war es mittels der erstmaligen Anwendung des *MOS Social Support* Fragebogens an einer klinischen Stichprobe alkoholabhängiger Patienten zu prüfen, ob eine höhere funktionelle soziale Unterstützung mit einer verminderten Rückfallrate nach einer Entzugsbehandlung einhergeht und mit einer niedrigeren Anzahl an Entzugsbehandlungen.

Methodik

Der *MOS Social Support* Fragebogen ist ein multidimensionaler, 19 Fragen umfassender Fragebogen, der für erwachsene Patienten mit chronischen Erkrankungen entwickelt wurde (Fragebogen siehe Tabelle 2). Der Fragebogen wurde von Sherbourne und Stewart für Patienten mit folgenden chronischen Erkrankungen validiert:

Diabetes mellitus, Arterielle Hypertonie, Koronare Herzerkrankung und Depression [17]. Der *MOS Social Support* misst die individuelle Einschätzung der Patienten bezüglich Eingliederung und Unterstützung durch das soziale Umfeld. Wir verwendeten die deutsche Version des Fragebogens [11]. Es können in dem Fragebogen drei funktionelle Dimensionen des fSS unterschieden werden: kognitive, emotionale und praktische Unterstützung. Dem Teilbereich emotionale Unterstützung werden die Items 4, 5, 6, 8, 9, 12, 18, dem Teilbereich kognitive Unterstützung die Items 2, 7, 11, 14, 15, 16, 17 und dem Teilbereich praktische Unterstützung die Items 1, 3, 10, 13 und 19 zugeordnet. Zur Berechnung der Scores wird jeweils ein Mittelwert aus den zugehörigen Items gebildet, wenn mindestens 50 % der eingeschlossenen Fragen beantwortet vorlagen.

Aus den 19 Einzelfragen wurde ein Index berechnet, indem die Werte der einzelnen Items aufsummiert wurden. Höhere Summenscores stehen für ein höheres Maß an sozialer Unterstützung. Die Reliabilität des Testverfahrens ist hoch (Alpha >0,91) und über die Zeit stabil (korrigierter Trennschärfekoeffizient über $r = 0,7$) [17].

Alter (Jahre)	46, 2 ± 9,3
Geschlecht (m/w)	118/42
Verheiratet (%)	28
Partnerschaft (%)	51,9
Berufsausbildung (%)	77,6
Arbeitslosigkeit (%)	40,4
Alkoholeinnahme vor Aufnahme (g/Tag)	254,88 ± 129,40
Stationäre Entzugsbehandlungen (Anzahl)	2,7 ± 4,0
Regelmäßiger Besuch von Selbsthilfegruppen (%)	24,4
Jahre seit Auftreten erster Alkoholprobleme	10,14 ± 8,4

Tabelle 1: Basisdaten der Gesamtgruppe (n = 160).

Wie häufig steht Ihnen folgende Unterstützung durch andere Menschen zur Verfügung?	Nie	Selten	Manchmal	Meistens	Immer
1. Jemand, der Ihnen hilft, wenn Sie bettlägerig sind:	1	2	3	4	5
2. Jemand, der Ihnen zuhört, wenn Sie das Bedürfnis nach einem Gespräch haben:	1	2	3	4	5
3. Jemand, der Sie zum Arzt bringt, wenn es nötig ist:	1	2	3	4	5
4. Jemand, der Ihnen Liebe und Zuneigung zeigt:	1	2	3	4	5
5. Jemand, mit dem Sie zusammen Spaß haben können:	1	2	3	4	5
6. Jemand, der Ihnen Informationen gibt, um Ihnen beim verstehen der Situation zu helfen:	1	2	3	4	5
7. Jemand, dem Sie vertrauen und dem Sie Ihre Probleme anvertrauen können:	1	2	3	4	5
8. Jemand, der Sie umarmt:	1	2	3	4	5
9. Jemand, mit dem zusammen Sie sich entspannen können:	1	2	3	4	5
10. Jemand, der Sie mit Essen versorgt, wenn Sie dazu nicht fähig sind:	1	2	3	4	5
11. Jemand, dessen Rat Ihnen wirklich wichtig ist:	1	2	3	4	5
12. Jemand, mit dem Sie etwas unternehmen können, um sich abzulenken:	1	2	3	4	5
13. Jemand, der tägliche Erledigungen übernimmt, wenn Sie krank sind:	1	2	3	4	5
14. Jemand, dem Sie Ihre persönlichsten Sorgen und Befürchtungen mitteilen können:	1	2	3	4	5
15. Jemand, an den Sie sich um Hilfe im Umgang mit persönlichen Problemen wenden können:	1	2	3	4	5
16. Jemand, mit dem Sie etwas Erfreuliches unternehmen können:	1	2	3	4	5
17. Jemand, der Ihre Probleme versteht:	1	2	3	4	5
18. Jemand, den Sie lieben und der Ihnen das Gefühl gibt, geliebt und gebraucht zu werden:	1	2	3	4	5
19. Jemand, der Ihnen eine beträchtliche Geldsumme leiht:	1	2	3	4	5

Tabelle 2: MOS Social Support Survey (deutsche Version)

Anweisung: Kreuzen Sie bitte bei jedem Punkt die auf Sie zutreffende Antwort an.

Es wurden 160 Patienten (118 Männer, 42 Frauen, Alter 46,2 +/- 9,3 Jahre) in dieser randomisierten, doppelblinden, placebo-kontrollierten Studie (NALCAM) Studie untersucht. Die Hauptfragestellung dieser Studie war die Wirksamkeit von Naltrexon, Acamprosat, sowie der Kombination dieser Medikamente im Vergleich zu Placebo [10]. Die Patienten wurden mittels DSM-IV diagnostiziert. 46,9 Prozent der Patienten beendeten die dreimonatige Studie abstinent (n = 75/160). Weitere 10,6 % (n = 17) beendeten die Studie in abstinentem Zustand vorzeitig; 42,5 % der Patienten (n = 65) wurden während des dreimonatigen Zeitraumes rückfällig. Der *MOS Social Support Survey* wurde am Anfang und Ende (Kata-mnesezeit: 12 Wochen) der Studie erhoben. Aus der Gruppe von 160 Patienten liegen Daten zur funktionellen sozialen Unterstützung von 132 Patienten vor, die nach der körperlichen Entgiftung während einer stationären Entzugsbehandlung erhoben worden. Im Anschluss an die durchschnittlich 3-wöchige Entzugsbehandlung wurden die Patienten ambulant nachbehandelt: Die Patienten besuchten während der gesamten Studiendauer eine 90-minütige, verhaltenstherapeutische Gruppentherapie (Konzept in Anlehnung an Marlatt und Gor-

don 1985). Die Teilnehmerzahl der Gruppentherapie betrug 8-14 Patienten. Am Ende der Gruppensitzung erfolgte die standardisierte Erfassung der Verlaufsdaten.

Im Rahmen der Studie wurden folgende Daten erhoben: Biografische Basisdaten (siehe Tabelle 1), Familienanamnese, körperlicher Status (somatisch-neurologische Untersuchung, Leberstatus, Komorbidität), Suchtdruck (VAS und OCDS), Anzahl der Rückfalltage, Rückfallmenge, Abstinenzzeit (wöchentlich geführtes Trinktagebuch), Erfassung von Nebenwirkungen, psychopathologischer Status (monatlich SCL-90), sowie monatlich ein Routinelabor. Die Datenerhebung erfolgte kontinuierlich bis zum Ausscheiden aus der Studie. Die Verlaufsdaten beziehen sich 51 Patienten (fSS nach 12 Wochen). Alle Werte wurden als Mittelwert sowie der Standardabweichungen dargestellt. Die statistische Auswertung erfolgte mittels SPSS 12.0. Zur Untersuchung von Einflüssen verschiedener Variablen auf die fss wurden bivariate Korrelationsanalysen gerechnet. Um herauszufinden, ob sich die funktionelle soziale Unterstützung nach der 12-wöchigen ambulanten Nachbehandlung, in der eine wöchentliche verhaltensthera-

peutische Gruppentherapie stattfand, im Vergleich zum Beginn der Behandlung veränderte, wurden abhängige t-Tests gerechnet.

Zur Untersuchung des Einflusses von funktioneller sozialer Unterstützung auf die Tage bis zum Rückfall wurde eine multiple lineare Regressionsanalyse mit der abhängigen Variable „Tage bis zum Rückfall“, sowie den unabhängigen Variablen „soziale Unterstützung“, „Partnerschaft“ (ja, nein), Stärke der Abhängigkeit operationalisiert durch „durchschnittliche Trinkmenge“ (Gramm Alkohol pro Tag im letzten Monat vor Aufnahme), sowie „Medikament“ (ja, nein) gerechnet. Des Weiteren wurde eine partielle Korrelation mit den Variablen „funktionelle soziale Unterstützung“ und „Anzahl bisheriger stationärer Entzugsbehandlungen“, sowie den Kontrollvariablen „Partnerschaft“ (ja, nein) und „erstmaliges Auftreten von Entzugssymptomen“ (als Variable für die Dauer der Erkrankung) gerechnet.

Das Signifikanzniveau wurde bei 5 % ($\alpha = 0,05$) festgelegt.

Ergebnisse

Die bivariaten Korrelationsanalysen ergaben, dass diejenigen Patienten, die sich in einer Partnerschaft befanden, eine höhere funktionelle soziale Unterstützung empfinden ($r=0.32$, $p<0.001$; mit Partnerschaft $47,44 \pm 25,2$ vs. ohne Partnerschaft $35,89 \pm 24,8$). Ein negativer Zusammenhang zeigte sich zwischen der funktionellen sozialen Unterstützung und des erhobenen Depressionsscores ($r=-0.27$, $p<0.01$). Es gab keinen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen der funktionellen sozialen Unterstützung und den Variablen Alter, Geschlecht, Schulbildung, Berufsbildung, Anzahl der bisherigen stationären Entzugsbehandlungen, Besuch einer Selbsthilfegruppe im letzten Monat, Zeitpunkt des erstmaligen Auftretens von Entzugssymp-

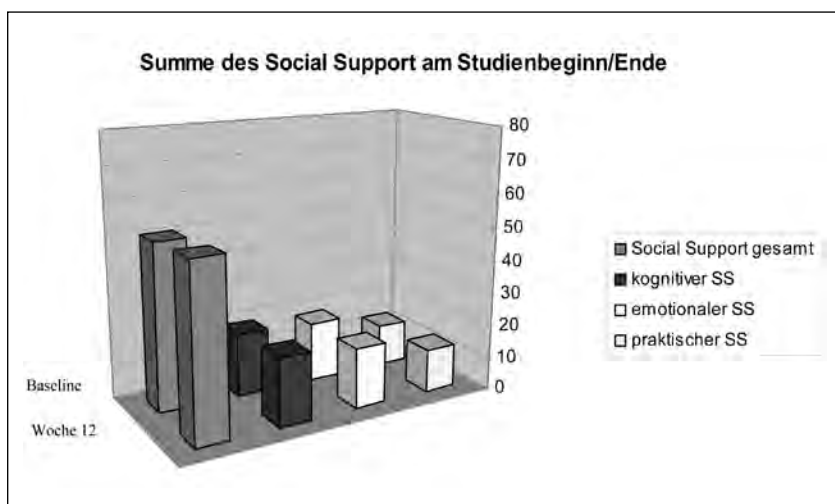


Abbildung 1: Mittlerer fSS insgesamt, sowie der Unterformen kognitiver, emotionaler und praktischer fSS im Verlauf des 12-wöchigen Untersuchungszeitraumes nicht signifikant.

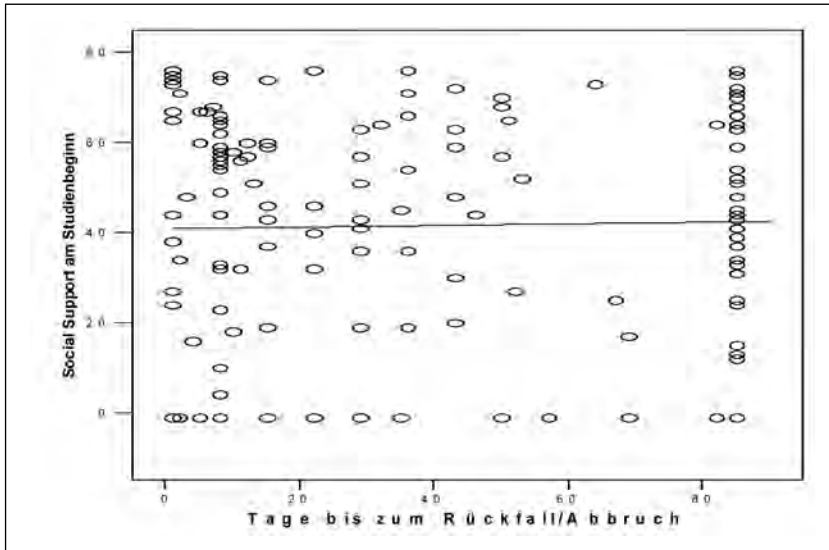


Abbildung 2: Keine Korrelation zwischen fSS und Tage bis zum Rückfall

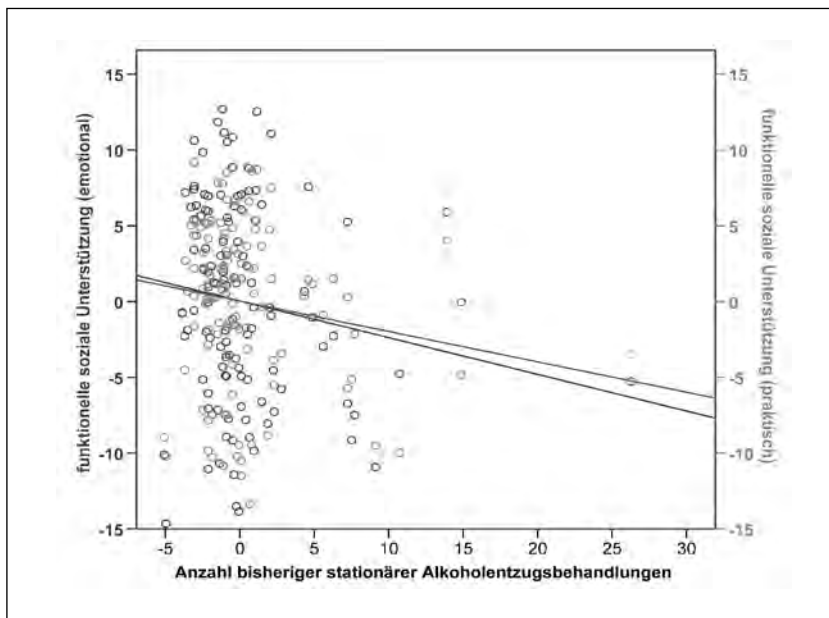


Abbildung 3: Korrelation zwischen Anzahl der Entzugsbehandlungen und den Subdimensionen subjektiv empfundene emotionale soziale Unterstützung ($r = -0,145$; $p = 0,055$) und subjektiv empfundene praktische soziale Unterstützung ($r = -0,157$; $p = 0,041$), jeweils korrigiert für die Variablen „Partnerschaft“ und „erstmaliger Zeitpunkt des Auftretens von Entzugssymptomen“. Für die Abbildung wurden die unstandardisierten Residuen verwendet.

Die multiple lineare Regression zeigte, dass die funktionelle soziale Unterstützung unter Kontrolle der Variablen „Partnerschaft“, „durchschnittliche Trinkmenge“, und „Medikation“, keinen signifikanten Einfluss auf die Tage bis zum Rückfall ausübt (siehe Abbildung 2). Patienten, die eine medikamentöse Rückfallprophylaxe erhielten, waren signifikant länger abstinent, als die Patienten, die Placebo erhielten ($t(4,109)=2,63$, $p=0.010$, $Beta=0.245$) [10]. Es gab keinen Zusammenhang zwischen den Tagen bis zum Rückfall und der durchschnittlichen Trinkmenge vor der Entzugsbehandlung, sowie dem Vorliegen einer Partnerschaft. Weiterhin fand sich kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen den Unterdimensionen emotionale, kognitive und praktische soziale Unterstützung mit den Tagen bis zum Rückfall.

Berechnet man den Zusammenhang zwischen der funktionellen sozialen Unterstützung und der Anzahl der bisherigen Alkoholentzugsbehandlungen und kontrolliert den Einfluss der konfundierenden Variablen „Partnerschaft (ja/nein)“, sowie „erstmaliges Auftreten von Entzugssymptomen“ (d.h. mit der Länge der Erkrankung), so zeigt sich ein tendenzieller negativer Zusammenhang zwischen der Unterdimension gefühlte emotionale soziale Unterstützung und Anzahl der bisherigen stationären Entzugsbehandlungen ($r = -0,145$, $p = 0,055$; einseitig, partielle Korrelation) und zwischen der Unterdimension gefühlte praktische Unterstützung und Anzahl der bisherigen stationären Entzugsbehandlungen ($r = -0,157$, $p = 0,041$; einseitig, partielle Korrelation) (siehe Abbildung 3). Patienten, bei denen der Zeitpunkt des Auftretens der Entzugssymptome länger zurückliegt, haben bisher mehr stationäre Alkoholentzugsbehandlungen beansprucht ($r = 0.37$, $p<0.001$).

tomen und durchschnittliche Trinkmenge pro Tag. Der mittlere fSS betrug am Anfang der Untersuchung $50,6 \pm 18,6$ ($n = 132$). Betrachtet man lediglich die 51 Patienten, bei denen Daten zur funktionellen sozialen Unterstützung zu

Beginn der Untersuchung und nach 12 Wochen vorliegen, so zeigt sich, dass die funktionelle soziale Unterstützung stabil bleibt (fSS zu Beginn: $50,3 \pm 18,8$; fSS nach 12 Wochen $50,0 \pm 19,6$ ($t=0.19$, $p=0.85$).

Diskussion

Diese Studie untersucht den Einfluss des fSS auf die Behandlungsergebnisse und den Verlauf des fSS nach einer stationären Entzugsbehandlung bei alkoholabhängigen Patienten. Die Alkoholabhängigkeit ist eine chronisch rezidivierende Erkrankung, deshalb scheint der *MOS Social Support Survey*, welcher spezifisch für chronische Erkrankungen konzipiert wurde, ein geeignetes Instrument zur Erfassung des fSS bei alkoholabhängigen Patienten.

Die Ergebnisse zeigen, dass die funktionelle soziale Unterstützung durch das Vorliegen einer Partnerschaft beeinflusst ist. Patienten, dieangaben in einer festen Paarbeziehung zu leben, empfanden insgesamt eine signifikant höhere fSS Unterstützung, als Patienten ohne eine Partnerschaft. Patienten, die stärkere depressive Symptome angaben, empfanden eine niedrigere funktionelle soziale Unterstützung. Obwohl wir einen positiven Zusammenhang zwischen subjektiver sozialer Unterstützung und Partnerschaft fanden, und obwohl bekannt ist, dass der Einfluss einer Partnerschaft sich positiv auf den Behandlungsverlauf bei alkoholabhängigen Patienten auswirkt [14], konnte in unserer Untersuchung kein Einfluss der funktionellen sozialen Unterstützung auf den Zeitpunkt des Rückfalls festgestellt werden. Eine Erklärung hierfür könnte sein, dass die gefühlte soziale Unterstützung nicht unbedingt hilfreich hinsichtlich des Abstinenzziels des Patienten sein muss. So ist es etwa möglich, dass Partner durch co-abhängiges Verhalten das Suchtverhalten des Betroffenen unterstützen oder verstärken. Ferner könnte der fehlende Einfluss auch damit erklärt werden, dass biologische (z.B. Genetik, Schwere der Erkrankung) und psychologische Variablen (z.B. psychosozialer Stress, Craving) einen höheren Einfluss auf einen frühen Rückfall, nach einer Entzugstherapie in dieser Studie gehabt haben könnten. Die subjektiv vom Patienten

empfundene Unterstützung muss außerdem nicht unbedingt mit einer objektiv-hilfreichen sozialen Unterstützung einhergehen. Deshalb erscheint es sinnvoll, zwischen verschiedenen Aspekten sozialer Beziehungen und Unterstützung, insbesondere bei Alkoholabhängigen, differenzierter zu unterscheiden, beispielsweise zwischen strukturellen, qualitativen und funktionalen Sub-Dimensionen [7].

Die Ergebnisse der vorliegenden Untersuchung zeigen außerdem, dass der mittlere fSS, inklusive der Unterdimensionen im Untersuchungszeitraum über 12 Wochen stabil bleibt. Dieses Ergebnis ist überraschend, zeigt es doch, dass die wöchentliche Gruppentherapie, sowie engmaschige medizinische Betreuung keinen Einfluss auf die subjektive soziale Unterstützung ausübt. Vermutlich ist der Untersuchungszeitraum (12 Wochen) diesbezüglich aber zu klein, da sich tragfähige soziale Beziehungen in der Regel über längere Zeiträume entwickeln.

Es zeigte sich, dass die subjektive praktische, sowie tendenziell die emotionale soziale Unterstützung unter Kontrolle der Variablen „Partnerschaft“ und „erstmaliges Auftreten von Entzugssymptomen“ einen signifikanten negativen Zusammenhang mit der Anzahl der bisherigen stationären Entzugsbehandlungen aufwies. Das heißt, je mehr emotionale und praktische soziale Unterstützung ein Patient subjektiv empfindet, desto weniger Entzugsbehandlungen wurden bislang durchgeführt, unabhängig davon, ob der Patient in einer Partnerschaft lebt und unabhängig davon, wie viel Alkohol er täglich trinkt. Auch wenn eine kausale Aussage in diesem Punkt nicht ist, könnte es möglich sein, dass diese Patientengruppe in der Vergangenheit länger abstinent geblieben ist (und weniger stationäre Behandlungen benötigte), da sie eine suffizientere subjektive und gegebenenfalls auch tatsächliche soziale Unterstützung durch die soziale Umgebung erhält. Andererseits ist es möglich, dass Patienten, die länger

erkrankt sind und sich mehrerer erfolgloser Entzugsbehandlungen unterzogen haben zunehmend weniger funktionelle emotionale soziale Unterstützung durch ihr soziales Umfeld empfinden.

Aus diesem Befund ergeben sich Implikationen für die Planung von therapeutischen Interventionen: gemeinschaftsbezogene Interventionen, die das Ziel der Abstinenz haben, setzen auf Stärkung der strukturellen, qualitativen und dadurch auch funktionalen sozialen Unterstützung der Teilnehmer. Insbesondere eine höhere subjektive praktische und emotionale soziale Unterstützung scheint sich nach unseren Ergebnissen günstig auf den Krankheitsverlauf der Patienten auszuwirken. Ein besseres empirisches Verständnis der Bedeutung sozialer Beziehungen bei Alkoholismus könnte helfen die Behandlungsergebnisse gezielt zu verbessern. Wenn die exakten Wirkmechanismen der sozialen Unterstützung bekannt wären, könnten diese spezifisch gefördert und erhöht werden.

Schlussfolgerungen

Neben biologischen und psychologischen Erkenntnissen könnte ein besseres Verständnis der Bedeutung sozialer Beziehungen helfen, die Behandlungsergebnisse bei Alkoholismus gezielt und ökonomisch weiter zu verbessern. Weitere wissenschaftliche Untersuchungen zum Einfluss von sozialen Faktoren auf den Behandlungserfolg bei Alkoholismus erscheinen notwendig und wünschenswert.

Literatur

- [1] Bacon SD: On the prevention of alcohol problems and alcoholism. *J Stud Alcohol* 39(7):1125-47 (1978)
- [2] Bottlender M, Soyka M: Catamnestic study on the efficacy of an intensive outpatient treatment programme for alcohol-dependent patients: impact of participation in AA on the abstinence rates. *Fortschr Neurol Psychiatr* 73(3):150-5 (2005)
- [3] Brady KT, Sonne SC: The role of stress in alcohol use, alcoholism treatment, and relapse. *Alcohol Res Health* 23(4):263-71 (1999)
- [4] Dietrich S, Born A, Holzinger A: Social psychiatry in the field of contrasting context between psychiatry and Social Medicine. *Psychiatr Prax* 33(8):390-4 (2005)
- [5] Finney JW, Moos RH, Mewborn CR: Posttreatment experiences and treatment outcome of alcoholic patients six months and two years after hospitalization. *J Consult Clin Psychol* 48(1):17-29 (1980)
- [6] Frei A, Jdacic-Gross V, Rossler W, Eich-Hochli D: Effects of depressive disorders on objective life quality criteria. *Psychiatr Prax* 31(6):298-303 (2004)
- [7] Hagihara A, Tarumi K, Nobutomo K: Positive and negative effects of social support on the relationship between work stress and alcohol consumption. *J Stud Alcohol* 64(6):874-83 (2003)
- [8] Hinterhuber H, Meise U.: No Psychiatry without Social Psychiatry. *Neuropsychiatr* 22(3):148-52 (2008)
- [9] Johann M, Bobbe G, Franke E, Wodarz N.: Relapse Prevention Program in German Alcoholics. *Psychiatr Prax* 30(Suppl 2):125-8 (2003)
- [10] Kiefer F, Jahn H, Tarnaske T, et al: Comparing and combining naltrexone and acamprosate in relapse prevention of alcoholism: a double-blind, placebo-controlled study. *Arch Gen Psychiatry* 60(1):92-9 (2003)
- [11] Kirchenberg I.: Lebensqualität von Brustkrebs-Patientinnen im Verlauf der stationären Rehabilitation. Diplomarbeit zur Diplomprüfung an der Ludwig-Maximilian-Universität München (1991)
- [12] Loeber S, Mann K.: Prevention of alcoholism: what are effective strategies? *Psychiatr Prax* 33(3):108-16 (2006)
- [13] Masudomi I, Isse K, Uchiyama M, Watanabe H.: Self-help groups reduce mortality risk: a 5-year follow-up study of alcoholics in the Tokyo metropolitan area. *Psychiatry Clin Neurosci* 58(5):551-7 (2004)
- [14] McAweeney MJ, Zucker RA, Fitzgerald HE, Puttler LI, Wong MM.: Individual and partner predictors of recovery from alcohol-use disorder over a nine-year interval: findings from a community sample of alcoholic married men. *J Stud Alcohol* 66(2):220-8 (2005)
- [15] McCrady BS.: To have but one true friend: implications for practice of research on alcohol use disorders and social network. *Psychol Addict Behav* 18(2):113-21 (2004)
- [16] Salize HJ.: Quality of life, social deprivation and mental disorders--is there an association in populations at risk?. *Psychiatr Prax* 33(7):323-9 (2006)
- [17] Sherbourne CD, Stewart AL.: The MOS social support survey. *Soc Sci Med* 32(6):705-14 (1991)

Dr.med. Jochen Mutschler
 Klinik für Soziale Psychiatrie und Allgemeinpsychiatrie ZH West
 Psychiatrische Universitätsklinik Zürich
 jochen.mutschler@puk.zh.ch

Memantin in der Behandlung von Verhaltens- auffälligkeiten und psychotischen Symptomen bei moderater bis mittelschwerer Alzheimer-Demenz: Eine naturalistische Studie im ambulanten Bereich in Österreich

Reinhold Schmidt¹, Ulf Baumhackl², Klaus Berek³, Thomas Brücke⁴, Peter Kapeller⁵,
Anita Lechner¹, Michael Rainer⁶ und Eva-Maria Stögerer¹

¹ Universitätsklinik für Neurologie Graz, Medizinische Universität Graz

² Neuropsychiatrisches Zentrum Belvedere, Wien

³ Aö. Bezirkskrankenhaus Kufstein, Abteilung für Neurologie

⁴ Wilhelminenspital der Stadt Wien, Neurologische Abteilung

⁵ LKH Villach, Abteilung für Neurologie und Psychosomatik

⁶ SMZ Ost-Donauspital, Psychiatrische Abteilung, Memory Clinic

Eine vollständige Liste der teilnehmenden Zentren und Untersucher ist im Anhang gegeben.

Dieses Projekt wurde von Lundbeck Austria und Merz Pharma Austria initiiert, die Untersucher erhielten finanzielle Unterstützung für die Abwicklung des Projektes

Schlüsselwörter:

Alzheimer-Demenz – Verhaltensstörungen
– psychotische Symptome – Therapie
– Memantin

Key words:

Alzheimer dementia – behavioral distur-
bances – psychotic symptoms – therapy
– memantine

Memantin in der Behandlung von Verhaltensauffälligkeiten und psy- chotischen Symptomen bei mode- rater bis mittelschwerer Alzheimer- Demenz: Eine naturalistische Stu- die im ambulanten Bereich in Österreich

Wir führten eine offene, 16 Wochen Studie zur Wirksamkeit von Memantin auf Verhaltensstörungen und psychotische Symptome bei moderater und mittelschwerer Alzheimer-Demenz in der klinischen Routine durch. 53 PatientInnen aus 20 ambulanten Zentren in Österreich wurden eingeschlossen. Das Neuropsychiatrische Inventar (NPI) war Hauptzielparameter. Der Gesamtscore besserte sich nach 16 Wochen Memantintherapie um 4,6 Punkte ($p < 0.01$) und auch der Belastungsscore für die Betreuungspersonen reduzierte sich unter der Therapie signifikant. Die deutlichste Reduktion bestand in den NPI Komponenten Depression (-24,6%), abweichendes motorisches Verhalten (-16,9%), Agitiertheit/Aggression, Angst, Apathie, Ent-hemmung und Störungen im Appetit

und Essverhalten (jeweils -11,3%). Unsere naturalistische Studie steht im Einklang mit Ergebnissen kontrol-liertes Untersuchungen im schweren und mittelschweren Stadium der Alzheimer-Demenz. Kontrollierte Studien mit Verhaltensstörungen und psychotische Symptome als primären Endpunkt sind nötig, um die Wirksamkeit von Memantin bei leichten Demenzstadien endgültig zu definieren.

Memantine for treatment of be- havioral disturbances and psy- chotic symptoms in moderate to moderately severe Alzheimer de- mentia: a naturalistic study in out- patient services in Austria.

We conducted an open, 16-week study on the efficacy of memantine on behavioral disturbances and psychotic symptoms in moderate to moderately severe Alzheimer's disease in daily routine. Fifty-three patients of 20 outpatient centers in Austria were recruited. The Neuropsychiatric Inventory (NPI) was defined as main

outcome measure. After 16 weeks the total NPI score improved by 4,6 points ($p < 0.01$). The caregiver distress score was also significantly reduced. The most pronounced improvements were seen in the NPI components depression (-24,6%), aberrant motor behavior (-16,9%), agitation/aggression, fear, apathy, disinhibition and disturbances in appetite and eating behavior (-11,3%, each). Our naturalistic study is in line with the results of controlled trials in moderate and severe Alzheimer dementia stages. Controlled clinical trials which have behavioral disturbances and psychotic symptoms as primary endpoint are needed to define the true potential of memantine in mild dementia stages.

Einleitung

Obwohl Verhaltensauffälligkeiten und neuropsychiatrische Symptome wie Depression, Persönlichkeitsveränderungen und Psychosen in der klinischen Diagnosestellung der Alzheimer-Demenz keine Rolle spielen, treten sie häufig im Verlauf der Erkrankung auf und sind eine wichtige Ursache für medikamentöse Intervention und Heimeinweisung. Prospektive Studien beschreiben psychotische Symptome bei etwa der Hälfte aller AlzheimerpatientInnen [7,19,6]. Im Prodromalstadium der Alzheimer-Demenz sind psychotische Symptome relativ selten (12%), sie steigen aber dramatisch an, sobald ein Clinical Dementia Rating von 1 oder 2 erreicht wird. In diesen leichten und mittelschweren Stadien präsentieren bereits 50% und 56% der PatientInnen psychotische Symptome, besteht ein Clinical Dementia Rating von 3, steigt die Frequenz auf nahezu 80% an [8]. Rezente Untersuchungen zeigten, dass Medikamente, die zur Therapie kognitiver Symptome der Alzheimer-Demenz eingesetzt werden auch Verhaltensauffälligkeiten und psychotische Symptome günstig beeinflussen können. Ei-

ne Metaanalyse berichtet über einen geringen Vorteil gegenüber Placebo bei Anwendung von Cholinesterasehemmern [20]. Für Memantin liegen ebenfalls positive Studien vor, welche Effekte besonders in Hinblick auf Reizbarkeit, Agitiertheit, Aggressivität und Psychosen über 3-6 Monate beschreiben [16,10,21]. Die Beeinflussung von Agitiertheit sowie Aggression ist von besonderer Bedeutung, da diese Symptome bekannterweise mit rascher Progression der Alzheimer-Demenz einhergehen, hohe Belastung für die Betreuungspersonen darstellen und zu früherer Heimeinweisung führen [10,1]. Randomisierte, kontrollierte Studien sind geeignet, die Wirksamkeit von therapeutischen Interventionen abzuklären und sind Standard, um evidenzbasierte Medizin zu etablieren. Kontrollierte Studien erfolgen jedoch in klinischen Idealsituationen und reflektieren die tägliche Praxis nur begrenzt. Ergänzende Beobachtungsstudien, welche die Anwendung von Substanzen in der täglichen Routine untersuchen, sind im Anschluss an kontrollierte Studien notwendig [3]. Gerade in Hinblick auf Verhaltensauffälligkeiten und psychotische Symptome sind Beobachtungsstudien indiziert, da sie häufig durch Begleiterkrankungen und Begleitmedikationen begünstigt oder ausgelöst werden. Begleiterkrankungen und -medikationen sind bei PatientInnen in der täglichen Praxis wesentlich häufiger als unter kontrollierten Studienbedingungen, in denen rigorose Ausschlusskriterien angewendet werden. Wir führten daher eine naturalistische Untersuchung zur Anwendung von Memantin in der Behandlung der Alzheimer-Demenz durch und beschreiben das Auftreten und den Verlauf von Verhaltensauffälligkeiten und psychotischen Symptomen entsprechend neuropsychiatrischem Inventar (NPI) [4] bei AlzheimerpatientInnen, die in 20 österreichischen Zentren behandelt wur-

den. Eine offene Studie ist nicht geeignet, die Wirksamkeit einer Behandlung nachzuweisen, die Dokumentation der Therapieantwort in deskriptiver Form und deren Gegenüberstellung zu kontrollierten Studienergebnissen ist jedoch wertvoll.

PatientInnen und Methodik

Es handelt sich um eine offene, nicht randomisierte Beobachtungsstudie bei PatientInnen mit moderater bis mittelschwerer Alzheimer-Demenz. Wir untersuchten den Verlauf des NPI Scores und seiner Komponenten über 16 Wochen unter Therapie mit Memantin im Vergleich zum Status vor Therapie. Alle PatientInnen erfüllten die NINCDS-ADRDA-Kriterien für die Diagnose einer wahrscheinlichen Alzheimer-Demenz [15]. Der Mini Mental State Examination (MMSE) Score [9] variierte zwischen 12 und 20 Punkten.

Nach einer Startdosis von 5mg wurde Memantin wöchentlich um 5mg, auf eine Zieldosis von 20mg in Woche 4 aufdosiert. Im Anschluss an die Baseline-Visite wurden die PatientInnen entsprechend Studienplan nach 6 und 16 Wochen kontrolliert. Bei der Erstuntersuchung erhoben wir demographische Faktoren, Dauer der Alzheimer-Erkrankung, sozialen Versorgungsstatus sowie Begleiterkrankungen und Begleitmedikation. Die TeilnehmerInnen wurden ergänzend physikalisch untersucht.

Die Evaluierungsparameter waren NPI, MMSE, Instrumental Activity of Daily Living (IADL) [14] und visuelle Analogskala zur subjektiven Beurteilung des Allgemeinbefindens von PatientInnen und Betreuungspersonen und zum Stress für die BetreuerInnen durch die Versorgung der PatientInnen. Das NPI ist eine Testbatterie zur Objektivierung von Verhaltensstörungen bei Demenz-

<i>Begleiterkrankungen</i>		<i>Begleitmedikation</i>	
cardiovaskulär	n=41 (77,4%)	Antihypertensiva	n=20 (37,7%)
psychiatrisch	n=28 (52,9%)	Antidepressiva	n=19 (35,8%)
neurologisch	n=12 (22,6%)	Thrombozytenfunktionshemmer	n=12 (22,6%)
gastrointestinal	n=8 (15,1%)	Lipidsenker	n=7 (13,2%)
renal	n=6 (11,3%)	Cumarinderivate (OAK)	n=2 (3,8%)
hepatisch	n=3 (5,7%)	Neuroleptika	n=2 (3,8%)
pulmonal	n=2 (3,8%)	Benzodiazepine	n=2 (3,8%)
		Sonstige Medikation	n=28 (52,9%)

Tabelle 1: Begleiterkrankungen und -medikation (Mehrfachnennung möglich)

patientInnen. Von den Betreuungspersonen werden 12 inhaltliche Bereiche abgefragt, die hinsichtlich Schweregrad, Häufigkeit und Belastung für die BetreuerInnen graduiert wurden. Bei der ersten Kontrolluntersuchung wurden ein physikalischer Status, unerwünschte Ereignisse und die aktuelle Memantin-Dosierung erhoben. Nach 16 Wochen wurden neuerlich NPI, MMSE und IADL durchgeführt. Alle unerwünschten Ereignisse unabhängig davon, ob von den PatientInnen selbst oder ihren Betreuungspersonen beobachtet, wurden aufgezeichnet und bezüglich ihres Schweregrades und ihrer Dauer sowie bezüglich eines möglichen kausalen Zusammenhanges mit Memantin beurteilt. Schwere unerwünschte Ereignisse wurden entsprechend gängiger Kriterien eingestuft [13]. Alle Analysen zur Therapieantwort beziehen sich auf die Intention-to-treat-Population. Diese beinhaltete alle PatientInnen, welche die Aufnahmekriterien erfüllten und die zumindest eine Medikamentengabe durchführten. Entsprechend des Studiendesigns wurde zur rein deskriptiven Doku-

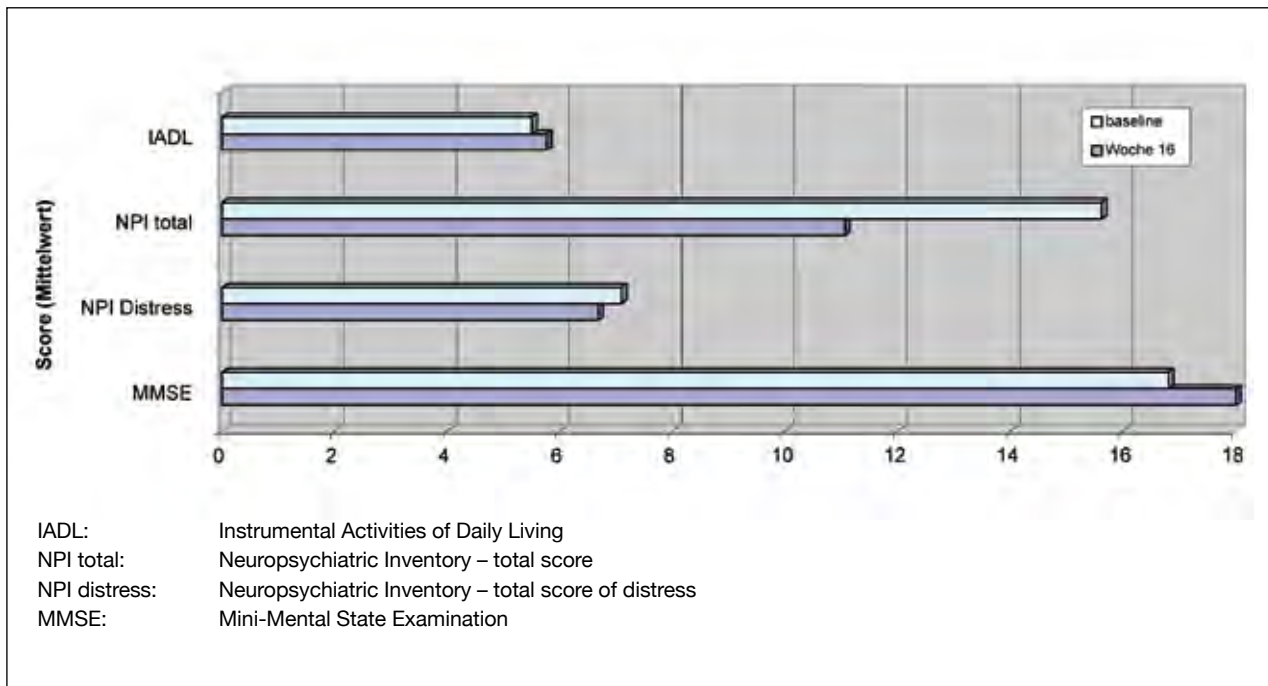
mentation der Therapieantwort ein Wilcoxon Vorzeichen Test durchgeführt.

Von 20 NeurologInnen oder PsychiaterInnen im gesamten österreichischen Bundesgebiet wurden 53 PatientInnen eingeschlossen. Das Alter variierte zwischen 49 bis 93 Jahren ($78,9 \pm 8,5$ Jahre). 32 (60,4%) der StudienteilnehmerInnen waren Frauen, der durchschnittliche Zeitraum zwischen Diagnosestellung der Alzheimer-Demenz und dem Studieneinschluss betrug $1,2 \pm 1,5$ Jahre. Bei 70% (n=37) der PatientInnen war zumindest eine Begleiterkrankung erhebbar und 66% (n=35) hatten zumindest eine Begleitmedikation. Art und Häufigkeit von Begleiterkrankungen und -medikation sind in Tabelle 1 dargestellt.

Im Verlauf der Studie kam es zu insgesamt 7 Studienabbrüchen, wovon 3 PatientInnen nur die Visite 1 absolvierten und 4 nach Visite 2 die Studienteilnahme abbrachen. Der Abbruch erfolgte in keinem Fall wegen eines unerwünschten Ereignisses, die Gründe waren subjektive Verschlechterung oder Entzug der Einwilligung zur Teilnahme.

Ergebnisse

Wie aus Abbildung 1 ersichtlich verbesserten sich die PatientInnen nach 16-wöchiger Memantintherapie um 1,2 Punkte am MMSE und um 4,6 Punkte am NPI. Der Gesamtbelastungsscore für die Betreuungspersonen reduzierte sich unter Therapie signifikant. Die Alltagskompetenz wurde entsprechend IADL Score nicht wesentlich beeinflusst. Auf den visuellen Analogskalen schätzen sowohl die PatientInnen als auch die BetreuerInnen ihr Wohlbefinden am Ende der Studie besser als zu Studienbeginn ein. Die Betreuungspersonen erlebten den Umgang mit den PatientInnen weniger stressbelasten. Das Wohlbefinden wurde von PatientInnen um 11.2% ($p=0.003$), von BetreuerInnen um 13.3% ($p=0.014$) besser, die Stressbelastung um 12.1% ($p=0.007$) geringer, eingestuft.



	MMSE score (mean)	NPI total score (mean)	NPI total score of distress (mean)	IADL score (mean)
Visite 1 (n=53)	16,8	15,6	7,09	5,5
Visite 3 (n= 46)	18,0	11,0	6,67	5,7
Wilcoxon Test	p=0,018	p=0,045	p=0,014	p=0,475

Abbildung 1: Ergebnisse im Überblick von Visite 1 zu Visite 3

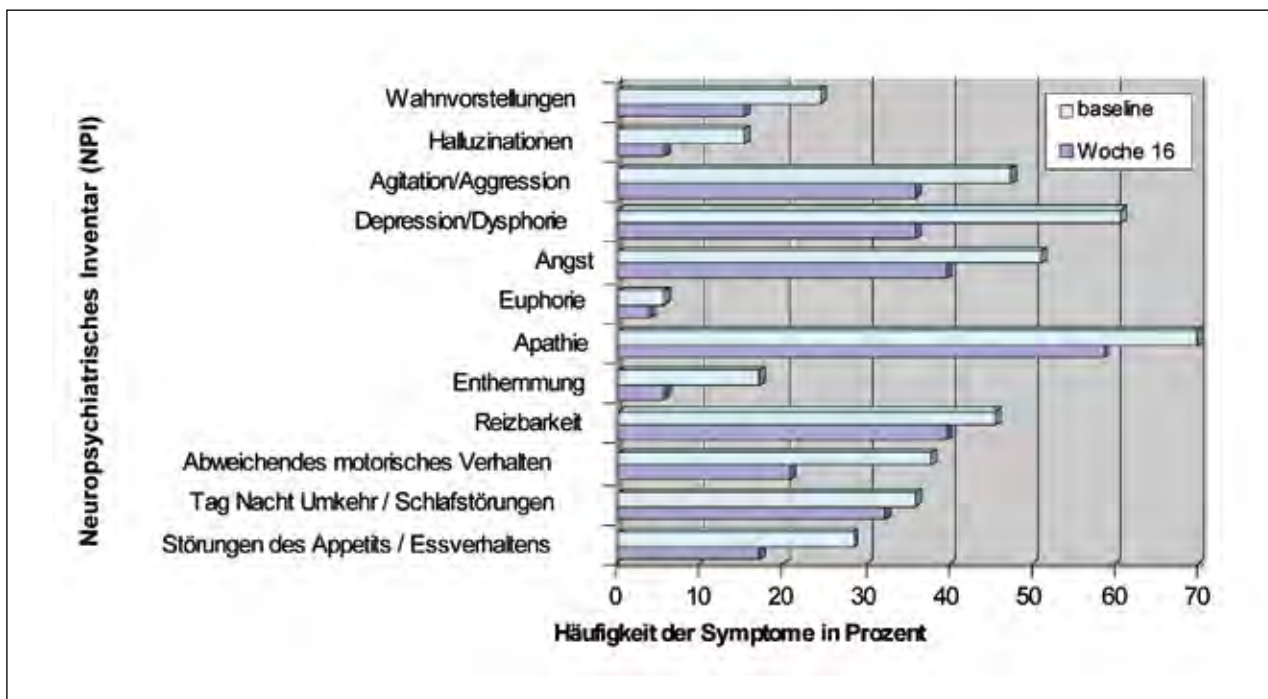


Abbildung 2: Verbesserung der Verhaltensstörungen von Visite 1 zu Visite 3

Abbildung 2 zeigt die Änderung der einzelnen NPI Komponenten nach 16 Therapiewochen im Vergleich zum Ausgangswert. Die deutlichste Reduktion bestand für Depression (-24,6%) und abweichendes motorisches Verhalten (-16,9%). Auch Agitiertheit/Aggression, Angst, Apathie, Enthemmung und Störungen im Appetit und Essverhalten traten nach 16 Wochen deutlich seltener auf (-11,3%). Wahnvorstellungen und Halluzinationen waren um 9,4% reduziert.

Hinsichtlich der Belastung für die Betreuungspersonen konnte im NPI Rating eine Reduktion in den meisten Teilbereichen beobachtet werden. Die größte Entlastung wurde von den Betreuungspersonen durch Besserung in den Bereichen Enthemmung, Wahnvorstellungen und abweichendem motorischem Verhalten berichtet (Daten nicht gezeigt).

Im Beobachtungszeitraum traten insgesamt 11 unerwünschte Ereignisse bei 9 StudienteilnehmerInnen (17%) auf. Davon wurde nur ein Ereignis als schwerwiegend (aber nicht therapieassoziiert) eingestuft bzw. nur eines als therapieassoziiert gewertet. Es handelte sich um ein Exanthem im Stirnbereich.

Diskussion

Diese Beobachtungsstudie zur Anwendung von Memantin über einen 16-Wochenzeitraum in der täglichen Praxis legte das Hauptaugenmerk auf Verhaltensstörungen und psychotische Symptome bei AlzheimerpatientInnen in moderatem bis mittelschwerem Stadium. Unter Memantinterapie kam es zu einer deutlichen Reduktion von Verhaltensstörungen in Frequenz und Schweregrad. Die deutlichsten Verbesserungen bestanden bei depressiven Symptomen, abweichendem motorischem Verhalten, Agitiertheit/Aggression, Angst, Apathie, Ent-

hemmung sowie Appetit und Essverhaltensstörungen. Die Entlastung der Betreuungspersonen war durch die Besserung von Enthemmung, Wahnvorstellungen und abweichendem motorischem Verhalten am größten. Memantin hatte - wie auch in allen randomisierten placebo-kontrollierten Studien berichtet - moderate kognitive Effekte bei guter Verträglichkeit [16].

Die Mehrzahl bisheriger placebo-kontrollierter Studien zu Effekten von Memantin auf Verhaltensauffälligkeiten und psychotische Symptome schloss AlzheimerpatientInnen im schweren bis mittelschweren Stadium ein.

In einer Metaanalyse betrug die Verbesserung des NPI Gesamtscores in der behandelten Gruppe gegenüber Placebo nach 12 und nach 24 Wochen etwa 2 Punkte. Jene Bereiche in denen die behandelten PatientInnen signifikante Verbesserungen aufwiesen, waren Verknennung, Agitiertheit, Reizbarkeit und Labilität [7], ein Profil das jenem der vorliegenden naturalistischen Studie sehr ähnlich ist.

Im mittelschweren Demenzbereich, also jenem Bereich in dem die vorliegende Untersuchung durchgeführt wurde, sind die Ergebnisse bisheriger placebo-kontrollierter Studien kontroversiell [17,2,18]. Alle Untersuchungen inkludierten NPI als sekundäres Effektivitätsmaß und nur eine der drei Studien berichtete über signifikante Verbesserungen des NPI-Scores unter Memantin [17]. In Woche 12 betrug die NPI Verbesserung 2.0 Punkte, zum Studienende 3.5 Punkte und liegt damit deutlich unter jenen 4.6 Punkten, die wir in unserer Untersuchung feststellten. Diese Diskrepanz kann durch Effektüberbewertung im Rahmen des offenen Studiendesigns entstehen. Sie könnte aber auch darin begründet sein, dass in den meisten kontrollierten Alzheimerstudien PatientInnen mit signifikanten Verhaltensstörungen bereits beim Screening ausgeschlossen werden und es daher

unwahrscheinlich ist, dass diese Studien das gesamte Spektrum an Symptomen in ihrer vollen Ausprägung wie es bei PatientInnen mit Alzheimer-Demenz gesehen wird, abbilden. Dafür spricht, dass der durchschnittliche NPI Score in unserer Untersuchung um nahezu 5 Punkte höher lag als in der Studie von Peskind und MitarbeiterInnen [17]. Es ist unwahrscheinlich, dass die Verbesserungen von Verhaltensstörungen und psychotischen Symptomen in unserer Untersuchung durch andere Therapien als Memantin hervorgerufen wurde, da nur jeweils 2 PatientInnen im Studienverlauf Neuroleptika oder Sedativa erhielten. Wir weisen darauf hin, dass unsere Ergebnisse unter Berücksichtigung der Limitierungen eines offenen Studiendesigns interpretiert werden müssen, sehen darin jedoch ein Hinweis dafür, dass Memantin zusätzlich zu seinen kognitiven Effekten, auch in der Behandlung von Verhaltensauffälligkeiten und psychotischen Symptomen wie sie bereits im leichten und mittelschweren Stadium der Alzheimerdemenz auftreten, wirksam ist. Effekte auf neuropsychiatrische Symptome wurden auch für Cholinesterasehemmer beschrieben [12,5,11] und bei Fehlen von direkten Vergleichsstudien kann nur darüber spekuliert werden, ob beide Substanzgruppen die gleichen Symptome ansprechen. Der konsistente Effekt von Memantin auf Agitiertheit, Aggression, Reizbarkeit und Labilität über multiple Studien mit unterschiedlichen Patientengruppen und Design ist jedenfalls zu beachten. Wie in einem Konsensusstatement der Österreichischen Alzheimer Gesellschaft festgestellt wurde, reicht eine Monotherapie mit Memantin oder Cholinesterasehemmern zur Behandlung neuropsychiatrischer Symptome bei AlzheimerpatientInnen oft nicht aus und eine Kombination mit Antipsychotika ist häufig erforderlich [1]. Gerade in

moderaten und mittleren Stadien der Erkrankung wie sie in vorliegender Studie untersucht wurden, können diese Effekte aber groß genug sein, um Kombinationstherapien zu vermeiden oder deren Einsatz hinauszuzögern. Unsere Studie leistet einen Beitrag zum besseren Verständnis des klinischen Effektes von Memantin in der täglichen Routine. Prospektive, randomisierte placebo-kontrollierte Studien im ambulanten Bereich mit Verhaltensstörungen und psychotischen Symptomen als primären Endpunkt sind aber nötig um das Potential dieser Substanz in diesem Einsatzgebiet exakt zu definieren

Literatur

- [1] Alf C., Bancher C., Benke T., Berek K., Bodner T., Croy A., Dal-Bianco P., Fischer P., Fruhwürth G., Gatterer G., Grossmann J., Hinterhuber H., Imarhiagbe D., Jaksch A., Jellinger K., Kalousek M., Kapeller P., Krautgartner M., Ladurner G., Leblhuber F., Lechner A., Lingg A., Marksteiner J., Nakajima T., Psota G., Rainer M., Ransmayr G., Reisecker F., Schmidt R., Spatt J., Walch T., Walter A., Wancata J. und Winkler A.: Konsensusstatement „Demenz“ der Österreichischen Alzheimer Gesellschaft – Update 2006, *Neuropsychiatrie* 20, 221–231 (2006)
- [2] Bakchine S., Loft H.: Memantine Treatment in Patients with Mild to Moderate Alzheimer’s Disease: Results of a Randomised, Double-Blind, Placebo-controlled 6-Month Study. *Journal of Alzheimer’s Disease* 11, 471–479 (2007)
- [3] Conato J.: Observational Versus Experimental Studies: What’s the Evidence for a Hierarchy? *NeuroRx* 1, 341–47 (2004)
- [4] Cummings J.L.: The Neuropsychiatric Inventory: assessing psychopathology in dementia patients. *Neurology* 48(Suppl 6), 10–6 (1997)
- [5] Cummings J.L., McRae T., Zhang R.: Effects of donepezil on neuropsychiatric symptoms in patients with dementia and severe behavioral disorders. *Am Geriatr Psychiatry* 14, 605–612 (2006)
- [6] Deutsch L.H., Bylsma F.W., Rovner B.W., Steele C., Folstein M.F.: Psychosis and physical aggression in probable Alzheimer’s disease. *Am J Psychiatry* 148, 1159–1163 (1991)
- [7] Drevets W.C., Rubin E.H.: Psychotic symptoms and the longitudinal course of senile dementia of the Alzheimer type. *Biol Psychiatry* 25, 39–48 (1989)
- [8] Farber N.B., Rubin E.H., Newcomer J.W., Kinscherf D.A., Miller J.P., Morris J.C., Olney J.W., McKeel D.W. Jr.: Increased neocortical neurofibrillary tangle density in subjects with Alzheimer disease and psychosis. *Arch Gen Psychiatry* 57(12), 1165–73 (2000)
- [9] Folstein M.F., Folstein S.E., et al.: “Mini-Mental State”: a practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res* 12, 189–98 (1975)
- [10] Gauthier S., Loft H., Cummings J.: Improvement in behavioural symptoms in patients with moderate to severe Alzheimer’s disease by memantine: a pooled data analysis. *Int J Geriatr Psychiatry* 23, 537–545 (2008)
- [11] Grossberg G.T.: Effect of rivastigmine in the treatment of behavioural disturbances associated with dementia: review of neuropsychiatric impairment in Alzheimer’s disease. *Curr Med Res Opin* 21, 1631–1639 (2005)
- [12] Holmes C., Wilkinson D., Dean C., et al.: The efficacy of donepezil in the treatment of neuropsychiatric symptoms in Alzheimer disease. *Neurology* 63, 214–219 (2004)
- [13] Kelly W., Arellano F., Barnes J.: Guidelines for submitting adverse event reports for publication. *Therapie* 64(4) 289–294 (2009)
- [14] Lawton M.P., Brody E.M.: Assessment of older people: self-maintaining and instrumental activities of daily living. *Gerontologist* 9(3), 179–86 (1969)
- [15] McKhann G., Drachman D., Folstein M., Katzman R., Price D., Stadlan E.M.: Clinical diagnosis of Alzheimer’s disease: report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of the Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer’s Disease. *Neurology* 34, 939–49 (1984)
- [16] McShane R., Areosa Sastre A., Minakaran N.: Memantine for dementia. *Cochrane Database Syst Rev* CD003154 (2006)
- [17] Peskind E.R., Potkin S.G., Pomara N., et al.: Memantine-Therapie bei der leichten bis mittelschweren Alzheimer-Krankheit: eine 24-wöchige randomisierte kontrollierte Studie. *American Journal of Geriatric Psychiatry* 14, 704–715 (2006)
- [18] Porsteinsson A.P., Grossberg G.T., Mintzer J., Olin J.T.: Memantine Treatment in Patients with Mild to Moderate Alzheimer’s Disease Already Receiving a Cholinesterase Inhibitor: A Randomized, Double-Blind, Placebo-controlled Trial. *Current Alzheimer Research* 5, 83–89 (2008)
- [19] Rosen J., Zubenko G.S.: Emergence of psychosis and depression in the longitudinal evaluation of Alzheimer’s disease. *Biol Psychiatry* 29, 224–232 (1991)
- [20] Trinh N.H., Hoblyn J., Mohanty S., Yaffe K.: Efficacy of cholinesterase inhibitors in the treatment of neuropsychiatric symptoms and functional impairment in Alzheimer disease: a meta-analysis. *JAMA* 289, 210–216 (2003)
- [21] Wilcock G.K., Ballard C.G., Cooper J.A., Loft H.: Memantine for agitation/aggression and psychosis in moderately severe to severe Alzheimer’s disease: a pooled analysis of 3 studies. *J Clin Psychiatry*; 69, 341–348 (2008)

Univ.-Prof. Dr. Reinhold Schmidt
 Universitätsklinik für Neurologie
 Medizinische Universität Graz
 reinhold.schmidt@meduni-graz.at

Anhang

Liste der teilnehmenden Zentren:

- Landeskrankenhaus St. Pölten, Abteilung für Neurologie, Prim. Dr. Ulf Baumhackl (Stand: Durchführungsjahr 2007)
- Geriatrizentrum Baumgarten, 1. Interne Abteilung, Prim. Dr. Peter M. Bernecker
- Donaukrankenhaus Gugging, Abteilung für Gerontopsychiatrie, Prim. Dr. DI Werner Brosch (Stand: Durchführungsjahr 2007)
- Aö. Bezirkskrankenhaus Kufstein, Abteilung für Neurologie, Prim. Univ.-Doz. Dr. Klaus Berek, Dr. Maria Crombach
- Neurologisches Therapiezentrum Kapfenberg, Prim. Dr. Matthias König, OA Dr. Wolfgang Frantal
- Wilhelminenspital der Stadt Wien, Abteilung für Neurologie, Prim. Univ.-Prof. Dr. Thomas Brücke, Dr. Waltraud Grandits (Stand: Durchführungsjahr 2007)
- Krankenhaus der Barmherzigen Brüder Eisenstadt, Abteilung für Psychiatrie, Prim. Dr. Gerhard Fruhwürth, Dr. Beate Hasslinger (Stand: Durchführungsjahr 2007)
- Psychiatrisches Krankenhaus Hall, Gedächtnis-/Gerontopsychiatrie-Ambulanz, Primariat A, Prim. Univ.-Prof. Dr. Harald Schubert, OA Dr. Douglas Imarhiagbe (Stand: Durchführungsjahr 2007)
- Krankenhaus der Barmherzigen Brüder Graz-Eggenberg, Abteilung für Neurologie/Psychiatrie, Prim. Univ.-Prof. Dr. Franz Reisecker, OA Dr. Iris Kloiber
- LKH Villach, Abteilung für Neurologie und Psychosomatik, Prim. Univ.-Prof. Dr. Peter Kapeller, OA Dr. Ingolf Köchl
- Landes-Nervenkrankenhaus Wagner-Jauregg Linz, Abteilung für Neurologisch-Psychiatrische Gerontologie, Prim. Univ.-Doz. Dr. Friedrich Leblhuber
- Medizinische Universität Graz, MUG, Universitätsklinik für Neurologie, Klin. Abteilung für Spezielle Neurologie, Univ.-Prof. Dr. Reinhold Schmidt, OA Dr. Anita Lechner
- Landeskrankenhaus Waidhofen an der Thaya, Waldviertler Zentrum f. seelische Gesundheit, Prim. Dr. Friedrich Riffer, OA Dr. Angelika Lupac (Stand: Durchführungsjahr 2007)
- Landeskrankenhaus Waldviertel Horn, Abteilung für Neurologie, Prim. Univ.-Doz. Dr. Christian Bancher, OA Dr. Takeshi Nakajima
- Privatkrankenhaus Villach, Abteilung für Neurologie, Prim. Dr. Bruno Pramsohler
- SMZ Ost-Donauspital, Psychiatrische Abteilung, Memory Clinic, Univ.-Doz. OA Dr. Michael Rainer
- Geriatrische Gesundheitszentren der Stadt Graz, Albert-Schweizer-Klinik, Abteilung für Neurologie, Prim. Dr. Marianne Scala
- Medizinische Universität Graz, MUG, Universitätsklinik für Neurologie, Ambulanz für Gedächtnisstörung, Univ.-Prof. Dr. Reinhold Schmidt
- Landeskrankenhaus Vöcklabruck, Abteilung für Psychiatrie und Psychotherapie, Prim. Dr. Christoph Silberbauer
- LKH Bruck an der Mur, Neurologische Abteilung, Prim. Dr. Stephan Varosanec, Dr. Claudia Strunz (Stand: Durchführungsjahr 2007)
- Landesnervenkrankenhaus Sigmund Freud Graz, Gerontopsychiatrische Abteilung, Gedächtnisambulanz, Prim. Dr. Farhoud Yazdani, OA Dr. Margarete Uranüs (Stand: Durchführungsjahr 2007)
- Haus d. Barmherzigkeit Seeböckgasse, Abteilung für Gerontologie und neurolog. Rehabilitation, Prim. Dr. Andreas Winkler, MSc (Stand: Durchführungsjahr 2007)

Verändert der Unterricht über Depression die Einstellung gegenüber Schizophrenie? Eine zielgruppenorientierte Anti-Stigma-Intervention

Daniela Kohlbauer¹, Ullrich Meise^{1, 2}, Manuela Schenner¹, Hubert Sulzenbacher², Beatrice Frajo-Apor², Harald Meller¹ und Verena Günther²

¹ Gesellschaft für Psychische Gesundheit – promente tirol, Innsbruck

² Universitätsklinik für Allgemeine Psychiatrie und Sozialpsychiatrie, MUI Innsbruck

Schlüsselwörter:

Stigma – Einstellungen – Depression
– Schizophrenie – Schüler

Keywords:

Stigma – discrimination – attitudes- depression – schizophrenia – students

Verändert der Unterricht über Depression die Einstellungen gegenüber Schizophrenie? Eine zielgruppenorientierte Anti-Stigma-Intervention

Anliegen: Es sollte überprüft werden, ob ein zwei Einheiten dauernder Unterricht, der ausschließlich die Depression behandelt, die Einstellungen von Schülern allgemein höher bildender Schulen gegenüber Menschen mit Depression verändert und ob durch den Unterricht auch Einstellungen gegenüber an Schizophrenie Erkrankten beeinflusst werden. **Methode:** In den Unterricht wurde eine von Depression betroffene Person, die jedoch zum Interventionszeitpunkt symptomfrei war, eingebunden. Zu drei Messzeitpunkten (T0 = einige Tage vor dem Unterricht, T1 = einige Tage nach dem Unterricht, T2 = 3-4 Monate später) wurde den Schülern immer dieselbe Vignette vorgelegt, in der eine fik-

tiver Mitschüler(in) mit entweder einer ausgeprägten depressiven oder einer paranoid halluzinatorischen schizophrenen Symptomatik beschrieben war. Die Einstellungen gegenüber der in der Vignette geschilderten Person wurden mit Fragebögen erhoben, die die affektive, die konative (verhaltensbezogene) und die kognitive Dimension abdecken. **Ergebnisse:** Die Einstellungen gegenüber der „Vignette Depression“ waren zu T0 in allen Einstellungsdimensionen signifikant positiver als jene gegenüber der „Vignette Schizophrenie“. Zu T1 sank gegenüber der „Vignette Depression“ der Faktor Angst signifikant und auch die Ansicht, dass von dieser Person eine Gefahr ausginge nahm ab. Zu T2 fielen diese Einschätzungen wieder auf das Niveau von T0 zurück. Die Meinung, dass diese fiktiven depressiven Mitschüler an einer Erkrankung leiden und diese behandelbar sei, wurde zu T1 und T2 signifikant häufiger bejaht als zu T0. Die Einstellungsänderungen gegenüber der „Vignette Schizophrenie“ waren noch deutlicher ausgeprägt. Gegenüber T0 konnten zu T1 und T2 eine signifikante Verringerung der Angstgefühle, der sozialen Distanz und des Stereotypes, dass diese Person gefährlich und unberechenbar sei, beobachtet werden. **Schlussfolgerungen:** Zielgruppenorientierte Interventionen, in die Betroffene eingebunden werden, können die Einstellungen gegenüber psychisch Kranke verbessern. Da

manche der zu T1 gemessenen Veränderungen schon nach drei Monaten wieder rückläufig waren, ist es ist fraglich, ob ein einmaliger kurzer Unterricht ausreicht, Einstellungen nachhaltig zu verändern. Bei der Fokussierung des Unterrichts auf eine geringer stigmatisierte Erkrankung, wie es die Depression ist, können im Sinne eines Transfereffektes auch die Einstellungen gegenüber einer stärker stigmatisierten Erkrankung wie die Schizophrenie verbessert werden.

Does education focusing on depression change the attitudes towards schizophrenia? A target-group oriented anti-stigma-intervention

Objective: It should be evaluated, whether two units of education about depression in a secondary school alter the student's attitude towards patients suffering from depression and whether this intervention could also change the attitude towards patients with schizophrenia. **Methods:** A patient with depression – at the moment without symptoms – was involved in the educational program. At three specific times (T0 = some days before the intervention; T1 = some days after the intervention; T2 = 3-4 month follow-up), students have been presented with the same case vignette, one with the description of a fictitious depressive classmate as well as with one fictitious classmate with schizo-

phrenia. The affective, the behavior-related and the cognitive dimensions of attitudes towards the described person were assessed by questionnaires.

Results: At T0, the attitudes towards the case vignette “depression” have been significantly more positive than the attitudes to the case vignette “schizophrenia” in all dimensions of attitude. At T1, in the case vignette “depression” the factor “fear” showed a decrease, as well as the opinion this person could be dangerous. At T2, these factors reached the level of T0 again. The opinion, that these fictitious depressive classmates suffer from a treatable illness, was approved significantly more often at T1 and T2 compared to T0. The change of attitude towards the case vignette “schizophrenia” was even more distinctive. Compared to T0 feelings of fear, social distance and stereotypes, that such a person would be dangerous and unpredictable, decreased significantly at T1 as well as T2. **Conclusions:** Target group oriented interventions including the contact with patients, may improve the attitude towards patients with mental illnesses. Seeing that some improvements decreased again after three month one may wonder whether a single short-term educational program would be sufficient in order to provoke a sustainable change in attitudes. Although the intervention focused on a less stigmatized illness (like depression), the attitudes towards a more stigmatized illness (like schizophrenia) could markedly be improved.

Einleitung

In den letzten Jahren setzten die Weltgesundheitsorganisation und die Europäische Kommission wichtige Akzente mit dem Ziel, die psychische Gesundheit der Bevölkerung und die psychiatrischen Versorgung zu verbessern. [13, 18, 26, 27]. Obwohl dafür ein breiter Konsens zu bestehen scheint, blieben die in Konferenzen

und in Publikationen dargestellten Empfehlungen und Forderungen, von der Öffentlichkeit bislang weitestgehend unbemerkt.

Zuletzt wurde im Juni 2008 der “Europäische Pakt für Psychische Gesundheit und Wohlbefinden“ vorgestellt [5].

Darin wird unter anderem aufgeführt, dass

- Menschen, die selbst von psychischer Erkrankung betroffen sind, über wertvolle Erfahrungen verfügen und aktiv in Planung und Umsetzung von Aktivitäten einbezogen werden sollten und
- der Wissensstand über psychische Gesundheit in der Bevölkerung verbessert werden müsste.

Unter den in 5 Schlüsselbereiche formulierten Aktivitäten finden sich die Empfehlungen

- Maßnahmen zu ergreifen, um die psychische Gesundheit in den Bereichen Jugend und Bildung zu fördern sowie
- Aktivitäten zu verfolgen, die geeignet sind, das Stigma und die sozialen Ausgrenzung psychisch Erkrankter zu verringern.

Stigma und Diskriminierung [7], die im Gefolge von psychischen Erkrankungen auftreten können [4], werden als eine – wenn nicht die – wesentliche Barriere für die Inanspruchnahme von Hilfen [9, 22], für die Qualität der Behandlung, für die Genesung von Patienten, sowie für die Entwicklung der psychischen Gesundheitsversorgung angesehen [2]. Mit der im Jahre 2000 bis 2002 von der Weltpsychiatrischen Vereinigung (WPA) ins Leben gerufenen Kampagne „*Open the Doors – against Stigma and Discrimination because of Schizophrenia*“ [16, 23] wurden in über 20 Ländern konkrete Schritte gesetzt, sich mit dieser Thematik auseinanderzusetzen und entsprechende Strategien für deren Bewältigung entwickelt.

Eine Besonderheit dieser WPA-Kampagne war es, dass sie auf eine einzelne Erkrankung fokussierte. Die Wahl fiel mit Absicht auf die Schizophrenie, da man hoffte, dass durch die Präsentation einer Erkrankung, die mit einem ausgeprägten Stigma behaftet ist, auch andere geringer stigmatisierte psychische Erkrankungen von den zu erwartenden Einstellungsverbesserungen profitieren würden [16]. Die Antistigma-Aktivitäten sollten sich sowohl an die breite Öffentlichkeit, als auch zielgruppenorientiert an definierte Bevölkerungskollektive richten. Durch Aufklärung und Schulung, sowie durch den persönlichen Kontakt mit an Schizophrenie Erkrankten sollten bestehende Vorurteile abgebaut und die soziale Distanz verringert werden.

Anlässlich dieser WPA-Kampagne [24] boten wir, entsprechend der von uns entwickelten Didaktik [17, 25], Schülerinnen und Schülern allgemein höher bildenden Schulen die Möglichkeit, mit an Schizophrenie Erkrankten in Kontakt zu treten und sich mit diesem Krankheitsbild auseinander zu setzen. Als Partner im EU-Projekt „Europäische Allianz gegen Depression (EAAD)“ [12, 20] führten wir diese Aktivitäten an Schulen unter dem Motto „*Depression hat viele Gesichter*“ fort. Dabei wird der Fokus auf die Depression und auch auf die Themen Suizidalität und Stigma gelegt.

Die vorliegende Arbeit folgt nachstehenden Fragestellungen:

- Führt unser Unterricht zur Verbesserung der Einstellungen von Schülerinnen und Schülern gegenüber an Depression Erkrankten?
- Können mit dieser kurzen einmaligen Intervention allfällige Einstellungsänderungen auch längerfristig beobachtet werden?
- Bewirkt diese Intervention, deren Hauptaugenmerk auf depressive Erkrankungen gerichtet wird,

auch positive Einstellungsänderungen gegenüber an Schizophrenie Erkrankten?

Methodik

Im Rahmen von zwei Unterrichtseinheiten, an denen Schülerinnen und Schüler aus dem gesamten Tiroler Raum teilnahmen, hatten die Jugendlichen die Möglichkeit, mit einer an Depression erkrankten Person in Kontakt zu treten und sich mit dieser auszutauschen. Die Betroffenen wiesen jedoch zum Zeitpunkt dieser Intervention keine Krankheitssymptomatik auf. Die Informationen zu den Themenbereichen Depression, ihre Behandlung, Suizidalität und Stigma wurden immer von den Betroffenen und psychiatrischen Fachkräften (PsychiaterInnen, PsychologInnen oder SozialarbeiterInnen) gemeinsam vermittelt. Der Ablauf dieses Unterrichts war so gestaltet, dass eine hohe Beteiligung der Schüler ermöglicht wurde. Vor den Informationsveranstaltungen ersuchten wir die Lehrpersonen, die über Durchführung und Inhalt der Studie aufgeklärt worden waren, ihre Schüler im Unterricht nicht auf die Thematik vorzubereiten.

Die in der Einleitung angeführten Hypothesen sollten durch eine begleitende Evaluation überprüft werden. Diese wurde mithilfe von Fragebögen durchgeführt, welche die drei von Krech [14] formulierten Einstellungsdimensionen – die affektive, die konative (verhaltensbezogene) und die kognitive Dimension – abdecken.

Den Fragebögen wurde eine Vignette vorangestellt, in der kurze Fallgeschichten von fiktiven Mitschülern präsentiert wurden. In den vier unterschiedlichen *Vignetten* unterschieden sich diese Fallbeschreibungen allerdings in zwei Punkten: zum einen in der dargestellten Krankheit (es gab eine Fallvignette, die eine unipolare Depression und eine zweite, die eine paranoide Schizophrenie beschrieb),

zum anderem in Bezug auf das Geschlecht. Somit lagen eine weibliche Schizophrenievignette, eine männliche Schizophrenievignette, eine weibliche Depressionsvignette und eine männliche Depressionsvignette vor. Die Beschreibung der Psychopathologie des/der fiktiven Mitschülers(in) entsprach den DSM-IV-Kriterien für eine unipolare Depression und für eine paranoide Schizophrenie. Die SchülerInnen wurden gebeten, sich den vorliegenden Text (die Fallvignette) aufmerksam durchzulesen und in der Folge die einzelnen Fragen zu beantworten. Ihre Antworten sollten sich auf die in der Vignette beschriebene Person beziehen.

Diese Befragung wurde zu drei Zeitpunkten (T0 = einige Tage vor, T1 = einige Tage nach der Informationsveranstaltung, sowie T2 = nach drei bis vier Monaten) durchgeführt. Die Zuteilung zu einer der vier Fallvignetten zum Zeitpunkt T0 erfolgte klassenweise. Somit war es möglich, den Schülern zu allen drei Erhebungszeitpunkten immer dieselbe Vignette zu präsentieren.

Zur Erhebung der *affektiven Einstellungsdimension* gegenüber der in der Vignette beschriebenen Person wurden zwölf Gefühlsqualitäten präsentiert [1], die jeweils auf einer 5-Punkte-Antwortskala beurteilt werden konnten (von 0 = überhaupt nicht bis 4 = auf jeden Fall). Die emotionalen Reaktionen ließen sich faktorenanalytisch drei Dimensionen zuordnen (siehe statistische Methoden). Vier Fragen bildeten den Faktor „Angstgefühle“ („diese Person löst bei mir Angst,... Unbehagen,... Verunsicherung,... Unwohlsein aus“). Vier Items („diese Person löst bei mir Unverständnis,... Belustigung,... Ärger,... Abscheu aus“) konnten „Aggressionsgefühlen“ zugeordnet werden. Die Fragen („diese Person löst bei mir Anteilnahme, ... Sympathie,... Hilfebedürfnis,... Sorge aus“) wurden als „prosoziale Gefühle“ zusammengefasst.

Die *konative (verhaltensbezogene)*

Einstellungsdimension wurde mittels der von E.S. Bogardus entwickelte und von B.G. Link modifizierten Social Distance Scale erfasst [15]. Es wurde nach sieben charakteristischen engeren oder fernerer Sozialbeziehungen gefragt. Auf der 5-stufigen Antwortskala (0 = sicher nicht, 4 = auf jeden Fall) hatten die Befragten die Möglichkeit, ihre Akzeptanz der fiktiven Person gegenüber in unterschiedlichen Beziehungssituationen anzugeben. So wurde u.a. gefragt „Wäre ihnen diese Person als Nachbar recht?“ oder „Wären sie damit einverstanden, dass sie in ihre Familie einheiratet?“ Mithilfe der Hauptkomponentenanalyse konnten die Items zur Subskala „Soziale Nähe“ zusammengefasst werden.

Zur Erhebung der auch mit dem Wissen über psychische Erkrankungen vergesellschafteten Einstellungen, der *kognitiven Dimension*, stellten wir einige Fragen, die wiederum auf einer 5-Punkte-Skala (0 = sicher nicht bis 4 = auf jeden Fall) bewertet werden konnten. Dabei wurden Fragen formuliert, die gängigen Stereotypen entsprechen. Es wurde gefragt, ob diese in der Vignette beschriebene Person hilfebedürftig, Mitleid erregend, ob sie unberechenbar und gefährlich sei? Weiters wurde gefragt, ob ihre psychische Veränderungen auf persönliches Versagen zurückzuführen sei, ob sie an einer „Erkrankung“ leide und falls sie an einer Erkrankung leide, diese durch einen Arzt erfolgreich behandelbar sei.

In einem letzten Fragenkomplex wurden zehn verschiedene Personen, Institutionen und Hilfeeinrichtungen präsentiert. Die Jugendlichen konnten in Form von Mehrfachantworten äußern, welche Angebote sie als geeignet erachten, der in der Vignette beschriebenen Person zu helfen.

Statistische Methoden

Die einzelnen Items der Gefühlsskala sowie die Beurteilung der sozialen

Distanz wurden über Faktorenanalysen zu jeweiligen Subskalen zusammengefasst. Mittels einer Hauptkomponentenanalyse, einer Varimax-Rotation und dem Kaiser-Guttman-Kriterium der Extraktion aller Faktoren mit einem Eigenwert >1 wurden die Subskalen zu den unterschiedlichen emotionalen Reaktionen und zur Beurteilung der sozialen Distanz gebildet.

Die Items bezüglich „Gefährlichkeit und Hilfsbedürftigkeit“ sowie die Items bezüglich vorherrschende gesellschaftliche Vorstellungen (z.B. psychische Erkrankung als persönliches Versagen) die Einschätzung als Erkrankung und die Einschätzung der Behandelbarkeit wurden einzeln betrachtet.

Um die Differenzen zwischen den drei Messzeitpunkten innerhalb der Gruppen erfassen zu können, wurde der t-Test für gepaarte Stichproben verwendet. Zum Vergleich der Einstellungen der SchülerInnen zu den jeweiligen Zeitpunkten hinsichtlich der Änderungen und Auswirkungen wurden sowohl für die betreffenden Subskalen als auch für die Einzelitems Vorher-Nachher-Vergleiche

berechnet. Mittels des t-Tests für unabhängige Stichproben erfolgte eine Überprüfung statistisch signifikanter Gruppenunterschiede.

Korrelationen zwischen den Einzelitems und den Subskalen wurden anhand des Korrelationskoeffizienten nach Pearson errechnet. Für die Gruppenvergleiche hinsichtlich dichotomer Variablen wurde der χ^2 -Test angewendet.

Ergebnisse

Insgesamt gingen in die Auswertung jene 264 SchülerInnen ein, die zu allen drei Erhebungszeitpunkten (T0, T1 und T2) die Fragebögen vollständig ausgefüllt hatten. Davon waren 172 weiblich (65,2%) und 92 männlich (34,8%). Die Befragten waren zwischen 14 und 20 Jahre alt; der Altersdurchschnitt betrug 16,9 Jahre.

Es konnten insgesamt die Ergebnisse zu 69 Fallvignetten mit „Depression weiblich“, 53 mit „Depression männlich“, 70 mit „Schizophrenie weiblich“ und 72 mit „Schizophrenie männlich“ ausgewertet werden.

Im Rahmen der Studie wurde zuerst untersucht, ob die beiden dargestellten Erkrankungen Depression und Schizophrenie vor Beginn der Intervention unterschiedliche Einstellungsäußerungen bei den SchülerInnen hervorrufen. Zur Erfassung der jeweiligen Einstellungen wurden die Ergebnisse zum ersten Erhebungszeitpunkt (T0) herangezogen. *Tabelle 1* zeigt, dass einer Person mit einer Depression signifikant mehr prosoziale Gefühle entgegengebracht wurden und sich die SchülerInnen dieser sozial näher fühlten als jener mit einer schizophrenen Symptomatik. Die Beurteilung der Hilfebedürftigkeit bzw. des Mitleids wurde für einen depressiven Mitschüler signifikant höher eingeschätzt als für einen an Schizophrenie erkrankten Schüler. Dasselbe trifft auf die Meinung der SchülerInnen in Bezug auf die vermutete Gefährlichkeit und Unberechenbarkeit der in den Vignetten beschriebenen Mitschüler zu.

Hingegen wurde die in der Fallvignette dargestellte Symptomatik einer Schizophrenie signifikant häufiger als Erkrankung beurteilt als jene

Subskala	Depression	Schizophrenie	Signifikanzniveau
Affektive Dimension			
Angstgefühle	1,67(\pm 0,76)	1,78(\pm 0,92)	n.s.
Prosoziale Gefühle	2,62(\pm 0,83)	2,30(\pm 0,78)	**
Aggressionsgefühle	0,41(\pm 0,51)	0,59(\pm 0,57)	**
Konative Dimension			
Soziale Nähe	2,20(\pm 0,72)	1,98(\pm 0,71)	*
Kognitive Dimension			
hilfebedürftig, Mitleid erregend	3,15(\pm 0,78)	2,90(\pm 0,99)	*
unberechenbar, gefährlich	1,48(\pm 1,01)	1,85(\pm 1,15)	**
persönliches Versagen	1,82(\pm 1,27)	1,80(\pm 1,23)	n.s.
Sicht als Erkrankung	2,76(\pm 1,03)	3,07(\pm 1,04)	*
Behandelbarkeit	2,46(\pm 1,08)	2,53(\pm 1,14)	n.s.

* = $p \leq 0,05$; ** = $p \leq 0,01$; n.s. = nicht signifikant

Tabelle 1: Einstellungsunterschiede aufgrund der in der Vignette dargestellten Erkrankung (Mittelwerte, SD)

einer Depression.

In Hinblick auf die Hilfsangebote, die die Befragten empfehlen würden (Tabelle 2) zeigt sich, dass die Familie und Psychologen am häufigsten für die in den Vignetten beschriebenen Mitschülern als hilfreich genannt wurden. Psychiater wurden hingegen als ähnlich hilfreich erachtet wie die Freunde der Betroffenen.

Die Ergebnisse für die verschiedenen Vignetten sind in Tabelle 3 zusam-

signifikante Reduktion des Angstempfindens gegenüber der an Depression erkrankten Person ($p \leq 0,01$), allerdings konnte dieser Effekt nach drei bis vier Monaten (T2) nicht mehr beobachtet werden. In Hinblick auf die prosozialen und aggressiven Gefühle konnten keine nennenswerten Veränderungen nachgewiesen werden. Drei bis vier Monate nach den Interventionen zeigten die SchülerInnen signifikant geringere proso-

sich kurzfristig keine nennenswerten Veränderungen. Allerdings wurde die in der Fallvignette dargestellte depressive Person längerfristig (T2) signifikant weniger als hilfebedürftig und Mitleid erregend betrachtet ($p \leq 0,05$).

Die SchülerInnen schätzten die Gefährlichkeit und Unberechenbarkeit einer depressiven Person vor den Informationsveranstaltungen (T0) im unteren Skalenbereich ein. Unmittelbar nach den Veranstaltungen (T1) beurteilten sie die Gefährlichkeit und Unberechenbarkeit signifikant geringer als vorher ($p \leq 0,05$). Dieser Effekt bildete sich allerdings längerfristig (T2) zurück.

Die Fragen zu anderen stereotypen Einstellungen ergaben folgende Ergebnisse: Die Einschätzung, dass es sich bei der in der Fallvignette dargestellte Symptomatik um ein persönliches Versagen handle, wurde vor den Informationsveranstaltungen (T0) von etwa der Hälfte der SchülerInnen bejaht. Unmittelbar danach (T1) reduzierte sich diese Einschätzung signifikant ($p \leq 0,01$), jedoch blieb diese Ansicht längerfristig (T2) nicht erhalten. Nach den Informationsveranstaltung (T1) wurde der in der Fallvignette dargestellte Mensch häufiger als krank ($p \leq 0,01$) betrachtet als zuvor, ein Effekt, der auch längerfristig (T2) nachgewiesen werden konnte ($p \leq 0,05$). Die Behandelbarkeit der dargestellten Symptomatik wurde unmittelbar nach dem sozialen Kontakt mit einer/einem von einer depressiven Störung Betroffenen (T1) signifikant ($p \leq 0,01$) erfolgreicher eingeschätzt als vorher. Diese Beurteilung blieb längerfristig (T2) erhalten ($p \leq 0,05$).

Ergebnisse in Bezug auf die Vignette „Schizophrenie“ im Zeitverlauf

Affektive Dimension

Obwohl in den Informationsveranstaltungen ausschließlich eine depressive Erkrankung thematisiert wurde,

Hilfsangebote	Depression	Schizophrenie
Hausarzt	29,5	23,2
Familie	82	71,8
Psychologe	85,2	88
Selbsthilfegruppe	50,8	53,5
Lehrperson	12,3	12,7
Psychiater	56,6	75,4
Pfarrer	8,2	10,6
Freunde	77	63,4
Beratungsstelle	28,7	59,2
psychiatrisches Krankenhaus	67,2	67,6
Sonstiges	8,2	3,5

Mehrfachantworten

Tabelle 2: *Empfohlene Hilfeangebote aufgrund der dargestellten Symptomatik (Mehrfachantworten in %)*

mengefasst dargestellt.

Ergebnisse in Bezug auf die Vignette „Depression“ im Zeitverlauf

Affektive Dimension

Aus den Einzelitems der emotionalen Reaktionen konnten die Subskalen „Angstgefühle“, „prosoziale Gefühle“ und „Aggressionsgefühle“ gebildet werden. In Bezug auf die Beurteilung der affektiven Einstellungen gegenüber einer Person mit einer depressiven Erkrankung äußerten die SchülerInnen vor der Informationsveranstaltung (T0) höhere „prosoziale Gefühle“, die „Angstgefühle“ lagen im mittleren und die „Aggressionsgefühle“ im unteren Skalenbereich. Unmittelbar nach den Interventionen (T1) zeigte sich eine

ziale Gefühle ($p \leq 0,01$) gegenüber jener Person mit einer depressiven Symptomatik als im Vergleich zu den ersten zwei Erhebungszeitpunkten

Konative Dimension

Das Gruppenitem „Soziale Nähe“ setzt sich zusammen aus den unterschiedlichen sozialen Beziehungen, die bereits in den Erhebungen vor den Informationsveranstaltungen hoch miteinander korrelierten. Es zeigt sich, dass die soziale Nähe gegenüber einer an Depression erkrankten Person zu allen drei Erhebungszeitpunkten im mittleren Skalenbereich lag und sich nicht veränderte.

Kognitive Dimension

Hinsichtlich der Eigenschaft „hilfebedürftig und Mitleid erregend“ zeigten

Depression ¹						
Subskala ²	vorher = T0	nachher = T1	kurzfristige Veränderung ³	nach 3 Monaten = T2	längerfristige Veränderung ³	
Affektive Dimension						
Angstgefühle	1,67	1,47	-0,20**	1,57	-0,10 n.s.	
Prosoziale Gefühle	2,62	2,56	-0,06 n.s.	2,42	-0,20**	
Aggressionsgefühle	0,41	0,44	+0,03 n.s.	0,44	+0,03 n.s.	
Konative Dimension						
Soziale Nähe	2,20	2,13	-0,07 n.s.	2,24	+0,04 n.s.	
Kognitive Dimension						
hilfebedürftig, Mitleid erregend	3,16	3,12	-0,03 n.s.	2,93	-0,22*	
unberechenbar, gefährlich	1,48	1,24	-0,24*	1,28	-0,20 n.s.	
persönliches Versagen	1,82	1,52	-0,30**	1,84	+0,02 n.s.	
Sicht als Erkrankung	2,76	3,11	+0,35**	2,95	+0,19*	
Behandelbarkeit	2,46	2,83	+0,37**	2,69	+0,23*	
Schizophrenie ¹						
Subskala ²	vorher = T0	nachher = T1	kurzfristige Veränderung	nach 3 Monaten = T2	längerfristige Veränderung	
Affektive Dimension						
Angstgefühle	1,78	1,43	-0,35**	1,52	-0,25**	
Prosoziale Gefühle	2,30	2,34	+0,04 n.s.	2,18	-0,12 n.s.	
Aggressionsgefühle	0,59	0,55	-0,04 n.s.	0,61	+0,20 n.s.	
Konative Dimension						
Soziale Nähe	1,98	2,15	+0,17**	2,10	+0,12*	
Kognitive Dimension						
hilfebedürftig, Mitleid erregend	2,90	2,79	-0,11 n.s.	2,61	-0,29**	
unberechenbar, gefährlich	1,85	1,41	-0,44**	1,54	-0,31**	
persönliches Versagen	1,80	1,75	-0,05 n.s.	1,70	-0,10 n.s.	
Sicht als Erkrankung	3,07	3,29	+0,22*	3,10	+0,03 n.s.	
Behandelbarkeit	2,53	2,83	+0,30**	2,65	+0,12 n.s.	

¹ Fallvignette mit der Darstellung einer unipolaren Depression oder einer paranoiden Schizophrenie in männlicher und weiblicher Form; ² Eine 5-Punkte-Antwortskala von 0 (= trifft überhaupt nicht zu) bis 4 (= trifft auf jeden Fall zu); ³ Veränderungen beziehen sich auf unterschiedliche Zeitpunkte: einerseits zwischen vor und unmittelbar nach den Informationsveranstaltungen und andererseits zwischen vor und 3-4 Monate nach den Informationsveranstaltungen; ** p≤0,01; * p≤0,05; n.s.: nicht signifikant.

Tabelle 3: Einstellungen gegenüber den Vignetten im Zeitverlauf (Mittelwerte)

konnten bei der Beurteilung der affektiven Einstellungen gegenüber einer an Schizophrenie erkrankten Person auch Veränderungen erzielt werden. Zum ersten Erhebungszeitpunkt (T0) lagen die angstbesetzten und die prosozialen Gefühle im mittleren, die Aggressionsgefühle im unteren Skalenbereich. Unmittelbar nach der Informationsveranstaltung (T1) zeigten sich im Gefolge des sozialen Kontakts mit einer an Depression Erkrankten, derzeit aber symptomfreien Person die angstbesetzten Gefühle gegenüber einer an Schizophrenie erkrankten Person signifikant verringert ($p \leq 0,01$). Dieser Effekt konnte auch längerfristig (T2) auf einem Signifikanzniveau von $p \leq 0,01$ nachgewiesen werden.

Hinsichtlich der beiden Subskalen „prosoziale Gefühle“ und „Aggressionsgefühle“ zeigten sich zu den unterschiedlichen Erhebungszeitpunkten keine signifikanten Unterschiede.

Konative Dimension

Gegenüber den in den Schizophrenievignetten dargestellten Personen verbesserte sich die soziale Nähe unmittelbar nach den Informationsveranstaltungen (T1) und drei bis vier Monate später (T2); die Bereitschaft zur sozialen Nähe nahm sowohl kurzfristig ($p \leq 0,01$) als auch längerfristig ($p \leq 0,05$) zu.

Kognitive Dimension

Hinsichtlich der Eigenschaft von „hilfebedürftig und Mitleid erregend“ zeigte sich zum Zeitpunkt T2 eine Veränderung; sie wurde als signifikant geringer beurteilt. Die vermutete Gefährlichkeit bzw. die Unberechenbarkeit der in der Fallvignette dargestellten an Schizophrenie erkrankten Person stufen die SchülerInnen zum ersten Erhebungszeitpunkt (T0) im mittleren Skalenbereich ein. Nach der Informationsveranstaltung (T1 und T2) beurteilten die SchülerInnen die fiktiv dargestellte Person mit einer Schizophrenie als signifikant geringer gefährlich bzw. unberechenbar.

In Hinblick auf die Schizophrenie

konnten kurzfristige Veränderungen hinsichtlich anderer Ansichten erzielt werden. So wurde unmittelbar nach der Informationsveranstaltung (T1) die in der Schizophrenie-Vignette dargestellte Symptomatik häufiger als Erkrankung betrachtet ($p \leq 0,05$) und deren Behandelbarkeit signifikant als Erfolg versprechender eingestuft ($p \leq 0,01$). Allerdings fielen die erwähnten Veränderungen drei bis vier Monate nach den Veranstaltungen (T2) annähernd auf das Niveau zum Zeitpunkt T0 zurück.

Diskussion

Die Aktivitäten WPA-Kampagne, die sich an die breite Öffentlichkeit richtete, konnten, zumindest dort wo sie evaluiert wurden, die Einstellungen gegenüber an Schizophrenie Erkrankte nicht nachhaltig verändern [6, 8]. Demgegenüber konnten mit der in Großbritannien durchgeführten „Defeat Depression Campaign“ [19] die Einstellung gegenüber depressiven Menschen in der Bevölkerung merklich verbessert werden.

Im Repertoire möglicher Anti-Stigma-Aktivitäten scheinen zielgruppenorientierte Interventionen zumeist die gewünschten positiven Effekte zu bewirken. Diese Aktivitäten erfolgten vorwiegend in Schulen. In ihrer Übersichtsarbeit kommen Holzinger und Mitarbeiter [11] zum Schluss, dass durch solche Interventionen zwar Wissensdefizite oder falsche Vorstellungen über psychische Erkrankungen korrigierbar seien, jedoch dadurch die Bereitschaft der Befragten, eine größere soziale Nähe zuzulassen, nicht zunehme. Vieles weist allerdings darauf hin, dass neben der Wissensvermittlung die persönliche Begegnung mit einer psychisch erkrankten Person eine wichtige Ingredienz für eine erfolgreiche Anti-Stigma-Arbeit darstellt. In ihrer Literaturübersicht merken die Autoren unter anderem kritisch an, dass sich die meisten dieser ziel-

gruppenorientierten Studien mit Einstellungserhebungen begnügten, die unmittelbar vor und nach der jeweiligen Intervention durchgeführt wurden [11].

Das Ergebnis des follow-up der vorliegenden Studie, der 3 bis 4 Monate nach dem Unterricht durchgeführt wurde, bestätigen, dass die Skepsis bezüglich der Nachhaltigkeit der unmittelbar nach dem Unterricht erhobenen positiven Effekte berechtigt ist. Einige der kurzfristig zu beobachtenden Veränderungen schwächten sich ab bzw. bildeten sich mittelfristig wieder zurück. Dies trifft in erster Linie auf die Vignetten zu, in denen eine Depression geschildert wurde. Lediglich Wissensdefizite konnten verbessert werden; die in der Vignette geschilderte Symptomatik wurden nach den Informationsveranstaltungen häufiger als Erkrankung angesehen und diese auch für gut behandelbar erachtet.

Berücksichtigt man, dass es sich bei den Vorurteilen gegenüber psychisch Kranken um kulturell tradierte und fest verankerte Stereotype und Vorurteile handelt [3], darf nicht erwartet werden, dass durch eine einmalige Intervention im Ausmaß von zwei Schulstunden, diese längerfristig wesentlich verändert werden können. Zwar ist es aus didaktischer Sicht richtig, dass dieser Unterricht von Psychiatrieerfahrenen, die von ihrer Erkrankung genesen sind, mitgestaltet wird; jedoch sollten zukünftig Schülerinnen und Schüler auch im Rahmen von z.B. Workshops oder Projektarbeit die Möglichkeit erhalten, sich mit psychiatrischen Themen intensiver auseinander zu setzen.

Als Mitwirkende an der WPA-Kampagne „Open the Doors – against Stigma and Discrimination because of Schizophrenia“ und vor dem Hintergrund ihrer Evaluierung [8], die bezogen auf Österreich eher ernüchternd ist, stellt sich die Frage, ob es richtig war eine Krankheit in den Mittelpunkt zu stellen, die mit einem ausgeprägten Vorurteil behaftet ist. Schizophrenie kommt im Vergleich

zu andern psychischen Erkrankungen zudem selten vor, sodass sich der Bevölkerung wenig Möglichkeit bietet, im alltäglichen Leben mit einem an Schizophrenie-Erkrankten in Kontakt treten zu können [8]. Zudem kann dieses Krankheitsbild dem Laien nicht einfach vermittelt werden. Vor dem Hintergrund dieser Überlegungen und den mit dieser Kampagne gewonnenen subjektiven Erfahrungen, läge es nahe, eine Erkrankung wie die Depression in den Fokus von Anti-Stigma-Aktivitäten zu stellen, die zu den häufigsten psychischen Erkrankungen zählt und auch leichter darzustellen ist als die Schizophrenie.

Die Initiatoren der WPA- Kampagne verbanden mit ihr die Hoffnung, dass durch die Konzentration auf eine Erkrankung, die mit ausgeprägten Vorurteilen belastet ist, auch die Einstellung gegenüber anderen psychischen Erkrankungen positiv beeinflusst würde. Solche Transfereffekte könnten auch dafür verantwortlich sein, dass etwa nach spektakulären Medienberichten über z.B. von Psychoseerkrankten verübte Straftaten, in der Bevölkerung eine von der Diagnose unabhängige Angst und folglich die Ablehnung gegenüber Menschen mit psychischer Erkrankung zunehmen. Diesen Gedanken der WPA-Proponenten bezüglich einem empirisch nie überprüften Transfereffekt aufgreifend, gingen wir mit dieser Untersuchung zudem der Frage nach, ob eine auf Depression zentrierte Intervention sich auch auf Einstellungen gegenüber an Schizophrenie Erkrankten auswirkt. Das vorliegende Ergebnis zeigt, dass nach dem Unterricht, in welchem Schizophrenie nicht thematisiert wurde, gegenüber den in den Vignetten beschriebenen an Schizophrenie erkrankten MitschülerInnen in allen drei Einstellungsdimensionen signifikante Verbesserungen erzielt wurden, die in den wesentlichen Bereichen auch noch drei Monate später zu beobachten waren. Diese Mitschüler wurden nach dem Unterricht als si-

gnifikant weniger gefährlich und unberechenbar angesehen. Parallel dazu nahmen auch die durch diese Person ausgelösten Angstgefühle ab, und die Schüler signalisierten ihr gegenüber eine grössere Bereitschaft zu sozialer Nähe. Zu diesem Ergebnis könnte man kritisch anmerken, dass aufgrund von mangelndem Wissen die Schülerinnen und Schüler überhaupt nicht in der Lage waren, zwischen Depression und Schizophrenie als zwei getrennte Erkrankungen zu differenzieren und sich deshalb ihre Einstellungen auch gegenüber an Schizophrenie Erkrankte verbesserten. Dagegen spricht jedoch, dass vor dem Unterricht die Schüler sehr wohl zwischen den depressiven und schizophrenen Vignetten unterschieden. In allen drei Einstellungsdimensionen wurden zum ersten Erhebungszeitpunkt die in der Schizophrenie-Vignette dargestellten MitschülerInnen deutlich negativer beurteilt.

Mögliche Einstellungsunterschiede, die durch das Geschlecht des Einstellungsobjektes oder durch jenes des Einstellungssubjektes bedingt sein könnten, werden in einer gesonderten Publikation behandelt.

Schlussfolgerungen

Die vorliegende Untersuchung weist darauf hin, dass zielgruppenorientierte Anti-Stigma-Aktivitäten, in denen Betroffene im Rahmen von Schulung und Aufklärung eine aktive Rolle übernehmen, im Stande sind, das Wissen und die Einstellungen kurzfristig positiv zu beeinflussen. Es bleibt jedoch fraglich, ob durch eine zeitlich sehr begrenzte Intervention diese Effekte nachhaltig bestehen bleiben. Unsere Studie zeigt auch, dass für die Vorurteilsbildung Transfereffekte eine Rolle spielen, die in der Aufklärung und Öffentlichkeitsarbeit genutzt werden sollten. Dabei können durch die Konfrontation von Laien mit einer

geringer stigmatisierten Erkrankung ihre Einstellungen gegenüber einer stark stigmatisierten Erkrankung positiv verändert werden.

Grundsätzlich ist der Stellenwert von Stigma und Diskriminierung für alle, die von psychischer Erkrankung betroffen sind, ungebrochen aktuell [2]. Wie bereits mehrfach empfohlen, sollten Anti-Stigma-Aktivitäten ein fester Platz in der Routinebehandlung eingeräumt werden [10, 21, 23].

Literatur

- [1] Angermeyer, M.C., Matschinger, H.: Social Distance towards the mentally ill: results of representative surveys in the Federal Republic of Germany. *Psychol Med* 131-141 (1997).
- [2] Corrigan P.W., Watson A. M.: Understanding the impact of stigma on people with mental illness. *World Psychiatry* 1, 16-19 (2002)
- [3] Fabrega H: Psychiatric stigma in the classical and medieval period: a review of the literature. *Compr Psych*; 31: 289-306 (1990)
- [4] Finzen, A. Psychose und Stigma. Stigmabewältigung - zum Umgang mit Vorurteilen und Schulzuweisungen. Psychiatrie-Verlag, Bonn: (2001)
- [5] Europäische Union: Europäischer Pakt für psychische Gesundheit und Wohlbefinden. http://ec.europa.eu/health/ph_determinants/life_style/mental/docs/pact_de.pdf (2008)
- [6] Gaebel W, Zäske H, Baumann AE, Klosterkötter J, Maier W, Decker P, Möller HJ: Evaluation of the German WPA „program against stigma and discrimination because of schizophrenia- Open the Doors“: results from representative surveys before and after three years of antistigma interventions. *Schizophr Res*; 98:184-193 (2008)
- [7] Goffman, E.: Stigma. Über die Techniken der Bewältigung beschädigter Identität. Suhrkamp, Frankfurt am Main (1967)
- [8] Grausgruber A., Schöny W., Grausgruber-Berner R., Koren G., Frajo-Apor B., Wancata J., Meise U.: „Schizophrenie hat viele Gesichter- Evaluierung der österreichischen Anti-Stigma-Kampagne 2000-2002. *Psychiatr Prax* 36, 327-333 (2009)
- [9] Hausmann A., Rutz W., Meise U.: Frauen suchen Hilfe- Männer sterben! Ist die Depression wirklich weiblich? *Neuropsychiatr* 22, 43-48 (2008)

- [10] Hinterhuber H., Meise U.: Keine Psychiatrie ohne Sozialpsychiatrie. *Neuropsychiatr* 22, 148-152 (2008)
- [11] Holzinger A, Dietrich S, Heitmann S, Angermeyer MC. Evaluation zielgruppenorientierter Interventionen zur Reduzierung des Stigmas psychischer Krankheit: Eine systematische Übersicht. *Psychiatr Prax* 35: 376-386 (2008)
- [12] Ibelshäuser A, Meise U. Das "Tiroler Bündnis gegen Depression"- eine Leistungsbilanz. *Neuropsychiatr* 22:143-145 (2008)
- [13] Kommission der Europäischen Gemeinschaften: Weissbuch - Gemeinsam für die Gesundheit: Ein strategischer Ansatz für die EU 2008-2013 (2007) http://ec.europa.eu/health/ph_overview/Documents/strategy_wp_de.pdf (2007)
- [14] Krech, D., Crutchfield, R.S., Ballacjey, E. L.: *Individual in society: a textbook of social psychology*. McGraw-Hill, Tokyo (1962)
- [15] Link, B. G., Yang, L. H., Phelan, J. C., Collins, P. Y. Measuring Mental Illness Stigma. *Schizophrenia Bulletin* 30, 511-541 (2004)
- [16] Lopez-Ibor J. J.: The WPA and the fight against stigma because of mental diseases. *World Psychiatry* 1, 30-31 (2002)
- [17] Meise, U. Sulzenbacher, H., Kemmler, G., Schmid, R., Rössler, W., Günther, V.: „...nicht gefährlich, aber doch furchterregend.“ Ein Programm gegen Stigmatisierung von Schizophrenie in Schulen. *Psychiatr Prax* 27, 340-346 (2000)
- [18] Meise U., Wancata J., Hinterhuber H.: Psychiatrische Versorgung in Österreich: Rückblick-Entwicklungen-Ausblick. *Neuropsychiatr* 22, 230-242 (2008)
- [19] Paykel ES, Hart D, Priest RG: Changes in public attitudes to depression during the Defeat Depression Campaign. *British Journal of Psychiatry*; 173: 519-522 (1998)
- [20] Pfeiffer-Gerschel, T., Wittmann, M., Hegerl, U.: Die „European Alliance Against Depression (EAAD)“ - Ein europäisches Netzwerk zur Verbesserung der Versorgung depressiv erkrankter Menschen. *Neuropsychiatr* 21, 51-58 (2007)
- [21] Riedl-Heller St.G.: Sozialpsychiatrie als Forschungsfeld- Antworten auf die Fragen von morgen. *Neuropsychiatr* 23; 249-252 (2009)
- [22] Rutz, W.: Seelische Gesundheit, Stigma und Ausgrenzung aus europäischer Perspektive. Die Destigmatisierungsprogramme der Weltgesundheitsorganisation. In: Gaebel, W, Möller, H-J., Rössler, W. *Stigma - Diskriminierung - Bewältigung*. 219-224; Kohlhammer, Stuttgart. (2005).
- [23] Sartorius N, Schulze H: Reducing the Stigma of Mental Illness. A Report from a Global Programme of the World Psychiatric Association. Cambridge University Press, Cambridge (2005)
- [24] Schöny, W.: Schizophrenie hat viele Gesichter. Die österreichische Kampagne zur Reduzierung des Stigmas und der Diskriminierung wegen Schizophrenie. *Neuropsychiatr* 16, 48-53 (2002)
- [25] Sulzenbacher, H. Schmid, R., Kemmler, G., De Col, Ch., Meise, U.: Schizophrenie... „bedeutet für mich gespaltene Persönlichkeit.“ Ein Programm gegen Stigmatisierung von Schizophrenie in Schulen. *Neuropsychiatr* 16, 93-98 (2002)
- [26] World Health Organization: *The World Health Report 2001. Mental Health: New Understanding, New Hope*. WHO, Genf (2002)
- [27] Weltgesundheitsorganisation Europe-region: Europäische Erklärung zur psychischen Gesundheit. Herausforderungen annehmen, Lösungen schaffen. (2004) <http://www.euro.who.int/dokument/mnh/gdoc07.pdf>

Ao. Univ.-Prof. Dr. Ullrich Meise
 Universitätsklinik für Allgemeine Psychiatrie
 und Sozialpsychiatrie
 Medizinische Universität Innsbruck
 ullrich.meise@uki.at

Erythema ab igne (Livedo reticularis e calore) bei drei Patientinnen mit Essstörung

Julia Fischer¹, Katharina Rein¹, Cornelia Erfurt-Berge² und Martina de Zwaan¹

¹ Psychosomatische und Psychotherapeutische Abt., Universitätsklinikum Erlangen

² Dermatologische Klinik, Universitätsklinikum Erlangen

Schlüsselwörter:

Erythema ab igne – Wärmeanwendung
– Anorexia nervosa – Bulimia nervosa

Keywords:

erythema ab igne – heat exposure – anorexia nervosa – bulimia nervosa

Erythema ab igne (Livedo reticularis e calore) bei drei Patientinnen mit Essstörung

Das Erythema ab igne (EAI) ist eine netzartige, pigmentierte Dermatose, die durch kontinuierliche oder wiederholte Hitzeeinwirkungen bzw. Infrarotbestrahlung verursacht wird. Das klinische Bild ist gekennzeichnet durch retikuläre hyperpigmentierte Makulae, die mit Schuppung einhergehen können. Die Dermatose kann irreversibel sein und birgt in seltenen Fällen die Gefahr einer malignen Entartung. Die vorliegende Fallserie beschreibt drei Patientinnen mit Essstörung, welche durch wiederholte stundenweise Applikation heißer Wärmflaschen ein EAI entwickelten. Begründet wurde der Gebrauch der Wärmflaschen mit allgemeinem Kältegefühl, vor allem aber mit einem aversiv erlebtem subjektiven Völlegefühl nach Nahrungsaufnahme, welches die Patientinnen durch Wärmezufuhr zu lindern versuchten. Bei zwei der drei Patientinnen konnte

durch Karenz der Wärmezufuhr innerhalb von 8 Wochen ein rascher Rückgang, jedoch keine vollständige Remission der Dermatose beobachtet werden, während bei einer Patientin aufgrund des fortlaufenden Gebrauchs von Wärmflaschen das EAI unverändert bestehen blieb.

Three cases of erythema ab igne (EAI) in patients with eating disorders

Erythema ab igne (EAI) is a reticulated pigmented dermatosis, which is caused by repetitive and prolonged moderate heat exposure insufficient to produce a burn. We report here three cases of EAI in female patients with eating disorders (two with anorexia nervosa and one with bulimia nervosa) who presented with EAI on the abdomen as well as on the thighs and forearms. The clinical picture was characterized by asymptomatic reticular and macular hyperpigmentation and telangiectases without squamation. The patients admitted the frequent and sometimes over night use of hot water bottles with the aim to reduce a general feeling of cold and to alleviate an aversive feeling of fullness after food intake. It is well known that patients with eating disorders have an increased pain threshold which might have contributed to the prolonged heat exposure. The patients were advised to stop using the hot water bottles. In two patients the EAI progressively cleared over the next 8 weeks; however, without

complete remission. The third patient continued to regularly use the hot water bottle and the EAI persisted. The skin changes may persist a long time or even become permanent. EAI is accepted as a precancerous lesion and monitoring of permanent skin changes is advised. While historically EAI was seen in people sitting next to a stove or fire, a modern cause of EAI is the regular and prolonged use of laptop computers on the thighs (“laptop-thighs”). Since there is no effective treatment, the most effective measure is immediate removal of the heat source.

Anamnese und Befunde

Im Rahmen der stationären Routineaufnahmeuntersuchung wurden bei drei Patientinnen mit Essstörung Hautveränderungen im Bereich des unteren Abdomens sowie der Oberschenkel und Unterarme festgestellt. Bei den drei Patientinnen handelt es sich um eine 18-jährige und eine 21-jährige Patientin mit Anorexia nervosa (AN) sowie eine 27-jährige Patientin mit Bulimia nervosa (BN), die seit etwa einem Jahr jede Nacht, teilweise auch tagsüber, heiße Wärmflaschen gegen postprandial auftretende abdominelle Beschwerden, Obstipationsneigung und Flatulenz anwendeten. Direkter Hautkontakt der Wärmflasche wurde von den Patientinnen verneint, in der Regel wurde ein Überzug verwendet oder die Kleidung anbehalten. Bereits wenige



Abbildung 1 und 2: rötlich-livide retikuläre großflächige Makulae im Sinne eines EAI nach Wärmeanwendung durch Wärmflaschen.

Wochen nach der ersten Wärmeanwendung konnten alle Patientinnen asymptotische dauerhafte rötliche Hautverfärbungen im Bereich des Bauches und zwei Patientinnen zusätzlich flüchtige Veränderungen im Bereich der Oberschenkel (eingerollte Lage beim Liegen) und entsprechende Veränderungen an der Innenseite der Unterarme (Tragehaltung der Wärmflasche) feststellen.

Bei allen drei Patientinnen zeigten sich periumbilikal (Abbildung 1), bei zwei Patientinnen zusätzlich im Bereich der ventralen Oberschenkel (Abbildung 2) bzw. ventralen Unterarme rötlich-livide retikuläre großflächige Makulae ohne Schuppung mit Hyperpigmentierung. Die Diagnose eines Erythema ab igne wurde von der Dermatologischen Klinik bestätigt. Eine histopathologische Untersuchung wurde nicht durchgeführt.

Therapie und Verlauf

Den Patientinnen wurde empfohlen, weitere Wärmeanwendung zu meiden. Bei 2 Patientinnen konnte in den folgenden 8 Wochen ein Rückgang der farblichen Intensität der Makulae beobachtet werden, während bei einer Patientin aufgrund der weiteren Anwendung von Wärmflaschen das EAI unverändert bestehen blieb.

Diskussion

Das Erythema ab igne (EAI) (Synonyme: Livedo reticularis e calore, Hitzemelanosis Buschke) ist eine durch ein netzartig-hyperpigmentiertes Erscheinungsbild gekennzeichnete Dermatose. Histologisch sind eine Hyperkeratose bei gleichzeitiger epidermaler Atrophie neben squamösen Atypien und nekrotischen Keratinozyten bei vermehrten Teleangiektasien zu finden [11]. Auch in dem ähnlichen Fall einer 41-jährigen Patientin, die seit 5 Jahren aufgrund persistierender abdomineller Schmerzen wiederholt Wärmflaschen auflegte, wurden histopathologisch ausgedehnte Melaninpigmenteinlagerungen, dilatierte kapilläre Blutgefäße, ein abgeflachtes Epithel mit Epitheldysplasien gefunden [5]. Es tritt an Körperstellen auf, die wiederholt (längerer) Wärmeanwendung oder Infrarotbestrahlung ausgesetzt sind [10, 11]. In früheren Zeiten geschah dies besonders durch Hitzeeinwirkung durch offene Feuerstellen oder Kachelöfen [8]. Aktuell wird das EAI, wie im vorliegenden Fall, durch gehäufte Anwendung von Wärmflaschen oder Heizkissen [3] provoziert, hier oftmals im Bereich des Abdomens [12]. Neuerdings wurden daneben Fälle nach stundenlangem Gebrauch von Laptop-Computern im Bereich unbedeckter Oberschenkel beschrieben [2,6]. Das Auftreten ist für die Betroffenen außer seltenem Juckreiz meist asymptomatisch [10], jedoch besteht neben einer zunehmenden Hautatrophie die

Gefahr für die Entstehung maligner Tumore (CIS, spinözelluläres Carcinom, Merkel-Zell-Carcinom). Therapeutisch steht die Beseitigung und weitere Meidung der auslösenden Ursache im Vordergrund [10,11]. Bei bereits vorhandenen zellulären Veränderungen kommt ein Therapieversuch mit photodynamischer Therapie [5] oder topischer Applikation von Imiquimod und 5-Fluorouracil in Betracht [12]. Die Prognose ist bei Fehlen von Zellatypien gut, es kann jedoch eine irreversible Hyperpigmentierung der betroffenen Hautareale verbleiben [1]. Bei Patienten mit Essstörungen, besonders bei AN, liegen in fast allen Fällen Hautveränderungen vor, die meist durch den Kalorien- oder Hormonmangel durch Unter- und Mangelernährung bedingt sind [4]. Ob generell bei der AN auftretende Hautveränderungen wie Xerodermie und Wundheilungsstörungen [9] die Entstehung eines EAI begünstigen, bleibt jedoch offen. Das stark empfundene Kältegefühl bei AN, welches auf mangelndes Unterhautfettgewebe, eine mögliche hypothyreote Stoffwechsellaage oder hypothetische Störung der zentralen Thermoregulation zurückzuführen ist [1], prädisponiert zum Gebrauch teils exzessiver Wärmeapplikation und somit zur Entstehung eines EAI. Wichtig für die Entstehung eines EAI ist jedoch die Dauer und Temperatur der angewandten Wärmequelle. Hierbei spielt die psychische Komponente der Wärmeapplikation bei Essstörungspatientinnen eine bedeutende Rolle, da Wärmeapplikation oftmals ritual- oder zwanghaft gegen das im Rahmen der Grunderkrankung aversiv empfundene postprandiale Völlegefühl eingesetzt wird. Begünstigend könnte zusätzlich eine bei Patientinnen mit Essstörungen wiederholt nachgewiesene erhöhte Schmerzschwelle sein [7], die möglicherweise das Risiko einer unsachgemäßen Hitzeanwendung erhöht. Aufgrund der Irreversibilität und der seltenen Möglichkeit der malignen Entartung der betroffenen Hautareale sollte von

der weiteren Anwendung der Wärmeapplikation abgeraten werden.

Interessenkonflikte

Keine angegeben.

Literatur

- [1] *Bäcker H, Dobmeier M, Landthaler M.* Hautveränderungen bei Anorexia nervosa. *Hautarzt* 58, 265-274 (2007).
- [2] *Bilic M, Adams BB.* Erythem ab igne induced by a laptop computer. *J Am Acad Dermatol* 50, 973-974 (2007).
- [3] *Dellavalle RP, Gillum P.* Erythema ab igne following heating/cooling blanket use in the intensive care unit. *Cutis* 66, 136-138 (2000).
- [4] *Glorio R, Allevato M, De Pablo A, et al.* Prevalence of cutaneous manifestations in 200 patients with eating disorders. *Int J Dermatol* 39, 348-353 (2000).
- [5] *Kochs C, Hanneken S, Schulte KW, Reifenberger J.* Behandlung eines Carcinoma in situ bei Erythema ab igne mittels photodynamische Therapie. *Hautarzt* 59, 777-779 (2008).
- [6] *Levinbook WS, Mallett J, Grant-Kels JM.* Laptop computer-associated erythema ab igne. *Cutis* 80, 319-320 (2007).
- [7] *Papezová H, Yamamotoová A, Uher R.* Elevated pain threshold in eating disorders: physiological and psychological factors. *J Psychiatr Res* 39, 431-438 (2005).
- [8] *Siragusa M, Schepis C, Palazzo R et al.* Skin pathology findings in a cohort of 1500 adult and elderly subjects. *Int J Dermatol* 38, 361-366 (1999).
- [9] *Strumia R, Varotti E, Manzato E, Gualandi M.* Skin signs in anorexia nervosa. *Dermatology* 203, 314-317 (2001).
- [10] *Tan S, Bertucci V.* Erythema ab igne: an old condition new again. *CMAJ* 162, 77-78 (2000).
- [11] *Weber MB, Ponzio HA, Costa FB, Camini L.* Erythema ab igne: a case report. *An Bras Dermatol* 80, 187-188 (2005).
- [12] *Wharton JB, Sheehan DJ, Leshner JL.* Squamous cell carcinoma in situ arising in the setting of erythema ab igne. *J Drugs Dermatol* 7, 488-489 (2008).

Dr. med. Julia Fischer
 Psychosomatische und Psychotherapeutische
 Abteilung
 Universitätsklinikum Erlangen
 julia.s.fischer@uk-erlangen.de

Akute Psychose induziert durch eine Helikobakter pylori (*H. pylori*) – Eradikationstherapie mit Amoxicillin, Clarithromycin und Pantoprazol

Rosa-Maria Laßnig

Univ.-Klinik für Psychiatrie, Graz

Schlüsselwörter:

Amoxicillin – Clarithromycin – Helikobakter pylori – Eradikationstherapie – Psychose

Keywords:

amoxicillin – clarithromycin – Helicobacter pylori eradication – psychosis

Akute Psychose induziert durch eine Helikobakter pylori (*H. pylori*) - Eradikationstherapie mit Amoxicillin, Clarithromycin und Pantoprazol

Ein 42 jähriger männlicher Patient ohne bekannte psychiatrische Vorerkrankungen entwickelte 48 Stunden nach Beginn einer Helikobakter pylori – Eradikationstherapie mit Amoxicillin, Clarithromycin und Pantoprazol ein akut psychotisches Zustandsbild einhergehend mit Wahnvorstellungen, Wesensveränderung und Desorientiertheit. Nach Absetzen der Tripletherapie und der Gabe von Risperidon kam es innerhalb von 72 Stunden zu einer vollständigen Remission der Symptome. Im weiteren Verlauf war der Patient bei den Kontrollen nach zwei, zwölf und zweiundsiebzig Wochen nach der Entlassung vollkommen beschwerdefrei, ohne Hinweis auf eine psychotische Symptomatik.

Acute psychosis induced by a Helicobacter pylori (*H. pylori*)-eradication treatment with amoxicillin, clarithromycin and pantoprazole

A 42 year old male patient without previous psychiatric history developed 48 hours after he was placed on a helicobacter pylori eradication treatment with amoxicillin, clarithromycin and pantoprazole a brief psychosis accompanied by delusional beliefs, personality changes and disorientation. After discontinuation of the tripletherapy and administration of risperidone he recovered within 72 hours. The follow up of the patient two, twelve and seventy-two weeks after discharge showed that he remained euthymic and free of psychotic symptoms

Einleitung

Das Auftreten einer psychotischen Störung kann nicht auf eine einzige, eindeutige Ursache zurückgeführt werden. Man spricht von einer multifaktoriellen Genese. Neben der genetischen Veranlagung spielen auch biologische und psychosoziale Faktoren eine wichtige Rolle. Auch pathophysiologische Prozesse im Rahmen körperlicher Erkrankung und die damit oft verbundene konsekutive medikamentöse Therapie können bei der Auslösung oder Entgleisung einer psychotischen Erkrankung eine Rolle spielen. Medikamentennebenwirkungen in Form von psychiatrischen

Störungen sind gut dokumentiert [23]. Es ist hinlänglich bekannt, dass die Gabe von Dopaminagonisten [9] und von Steroiden [16, 25; 7] zu einer pharmakogenen Psychose führen kann. In der medizinischen Literatur wird in einigen Fällen das Auftreten einer akuten Psychose durch die Applikation von Antibiotika [26, 37, 30, 17] berichtet. Unlängst konnten wir eine ähnliche Reaktion bei einem Patienten nach Beginn einer *H. pylori*-Eradikationstherapie mit Amoxicillin, Clarithromycin und Pantoprazol beobachten. Dies ist eine sehr seltene Nebenwirkung, die jedoch bei der Verordnung von Antibiotika beachtet werden sollte.

Kasuistik

Ein 42 jähriger männlicher Patient ohne psychiatrische Vorerkrankung kam aufgrund von seit drei Tagen zunehmender Wesensveränderung in Begleitung seiner Gattin und seines Bruders in die Notfallsambulanz der Universitätsklinik für Psychiatrie Graz.

Der Patient berichtete, dass er seit fünf Tagen Amoxicillin, Clarithromycin und Pantoprazol zur Helikobaktereradikation einnehme. Zwei Tage nach Beginn der Medikamenteneinnahme wäre er zunehmend „geistig verwirrt“ geworden. Er hätte seine Gedanken nicht mehr ordnen können und hätte Dinge gesagt und getan, die er sonst nie tun würde. So hätte er seiner Gat-

tin verboten das Haus zu verlassen, aus Sorge, dass sie sterben könnte. Er hätte geglaubt allmächtig zu sein und alle Probleme auf der Welt lösen zu können. Er bezeichnete seine Familie als die heilige Familie. Der Patient erzählte, dass er nach einem Besuch seiner Mutter im Krankenhaus ohne Hilfe nicht mehr nach Hause gefunden hätte. Seit Tagen hätte er nicht mehr geschlafen und wäre äußerst unruhig gewesen. Alles in seiner Umgebung hätte ihm Angst gemacht. So auch das Essen. Aufgrund von Vergiftungsideen hätte er außer Wasser und Brot nichts mehr gegessen und sich mehrmals übergeben um die Bakterien wieder los zu werden.

In der Fremdanamnese konnte von seiner Gattin erhoben werden, dass sich der Patient seit drei Tagen zunehmend verändert hätte. Sie berichtete über eine für ihn untypische Agitiertheit und psychomotorische Unruhe einhergehend mit irrealen Ängsten bis hin zu Weinkrämpfen, sowie über bizarres Gedankengut und paranoide Ideen ihres Gatten. Er behauptete zum Beispiel Gott und allmächtig zu sein. Er wäre der Überzeugung, dass sie ein Arzt sei und ihm helfen könne. Auffallend wäre für sie zudem eine ausgeprägte Schlafstörung einhergehend mit Alpträumen sowie eine totale Insomnie seit 2 Tagen gewesen. In den letzten Tagen hätte er einen Vergiftungswahn entwickelt, sodass er nur mehr Brot und Wasser zu sich genommen und sich danach wieder übergeben hätte. Auslösend für den ambulanten Besuch wäre unter anderem eine zunehmend beunruhigende Verwirrtheit und Desorientiertheit. So wäre der Patient am Vortag unfähig gewesen mit dem Auto wieder nach Hause zu finden.

Psychopathologischer Status bei Aufnahme

Der Patient präsentierte sich in unserer Notfallambulanz hypervigilant, bewusstseinsklar, jedoch zeitlich,

örtlich und situativ desorientiert. Formale Denkstörungen waren in Form von Denkverlangsamung, Gedankenabreißen, inkohärenten und umständlichen Denken zu erheben. Inhaltlich zeigte sich ein ausgeprägtes, teils paranoides Wahnsystem (Vergiftungsängste) einhergehend mit Beziehungsideen und Größenideen. Seine Frau wäre ein "Arzt", der Patient selbst wäre "Gott" und allmächtig und seine Familie bezeichnete er als die „heilige Familie“. Er hätte eine Lösung für alle Probleme und könnte die Geschehnisse auf der Welt lenken-aktuell die US-Präsidentschaftskandidatur von Hillary Clinton. Sinnestäuschungen wurden vom Patienten negiert, konnten jedoch im Rahmen des akut psychotischen Zustandsbildes nicht ausgeschlossen werden. Ich-Störungen zeigte der Patient in Form von Derealisationen, Gedankeneingebung und Fremdbeeinflussung. Seine Stimmung war dysphorisch. Intermittierend traten Phasen von Euphorie, unterbrochen von ausgeprägten irrealen Ängsten (zum Beispiel Angst, dass seine Frau sterben könnte) bis hin zu Weinkrämpfen. Der Antrieb war gesteigert. Er zeigte eine ausgeprägte psychotische Unruhe und Nervosität. Paranoide Ängste wie Vergiftungsängste, massive Schlaflosigkeit einhergehend mit Alpträumen wurden als quälend beschrieben. Die Aufmerksamkeit, Konzentration und mnestiche Funktionen waren deutlich eingeschränkt.

Im Rahmen der Exploration konnte kein Hinweis auf einen Substanzabusus (Alkohol, Drogen, Nikotin) erhoben werden. Als derzeitige medikamentöse Therapie gab der Patient eine Helikobakter pylori – Eradikationstherapie mit Amoxicillin, Clarithromycin und Pantoprazol an. Diese medikamentöse Therapie wurde ihm aufgrund einer HP-positiven Gastritis von seinem niedergelassenen Facharzt fünf Tage vor der ambulanten Vorstellung verordnet.

Eine Krankheits- und Behandlungseinsicht war zum Aufnahmezeitpunkt nicht gegeben, der Patient war jedoch

gut führbar. Aufgrund des erhobenen psychopathologischen Status und der Fremdanamnese erfolgte eine Aufnahme ohne Verlangen in unseren Unterbringungsbereich mit der Arbeitsdiagnose akut polymorph psychotisches Zustandsbild.

Stationärer Verlauf

Im physikalischen Status inklusive neurologischer Untersuchung zeigten sich keine pathologischen Auffälligkeiten. Blutdruck und Herzfrequenz lagen im Normbereich, es bestand kein Fieber.

Laborchemisch (Routinelabor, Schilddrüsenhormone, Harn) konnten bis auf eine diskrete Hypercholesterinämie keine pathologischen Laborparameter nachgewiesen werden. Immunologisch (Antinukleäre Antikörper, Immunglobulin- und Komplementanalysen) sowie virologisch-serologisch (neurotrope Viren: Adenovirus, Coxsackie, Enteroviren, EBV, FSME, Herpes simplex und Varizella-Zoster) konnte eine akute Infektion ausgeschlossen werden. Eine cerebrale Computertomographie zeigte einen altersentsprechenden Befund ohne Hinweis auf eine Blutung, eine Raumforderung oder auf ein rezentes ischämische Geschehen. Eigen- und fremdanamnestic konnte kein Hinweis auf einen Substanzmissbrauch gefunden werden.

Es war zu erheben, dass bei dem Patienten aufgrund von dyspeptischen Beschwerden eine Gastroskopie mit Biopsien durchgeführt wurde. Endoskopisch zeigte sich eine erythematöse Antrumgastritis sowie eine gastroösophageale Refluxkrankheit (GERD 1a Savary- Miller). Histologisch konnte eine Helikobakter pylori (positiv) -assoziierte Gastritis verifiziert werden. Eine H. pylori- Eradikationstherapie mit Amoxicillin 1000 mg 2x1, Clarithromycin 500 mg 2x1 und Pantoprazol 40 mg 1x1 („Französische Tripletherapie“) wurde drei Wochen nach der gastroscopischen

Diagnosestellung etabliert. Innerhalb von 48 Stunden nach Beginn dieser Tripletherapie (Abb. 1) entwickelte der Patient erste psychotische Symptome und präsentierte sich am 5. Tag nach Beginn der medikamentösen Therapie wie beschrieben in unserer Ambulanz.

Bereits am Aufnahmetag wurde die H. pylori-Eradikationstherapie mit Amoxicillin, Clarithromycin und Pantoprazol abgesetzt. Initial erhielt der Patient zwei Tage lang 6 mg Risperidon auf 3 Tagesdosen verteilt und aufgrund der hochgradigen psychomotorischen Unruhe 2 x 2,5 mg Lorazepam pro Tag. Der Patient verweigerte anfänglich aufgrund rezenter Vergiftungssängste die Nahrungsaufnahme und nahm nur sehr skeptisch die ihm verordneten Medikamente ein. Am ersten stationären Tag nach der Aufnahme präsentierte sich der Patient bei der Visite ausgeruht, die örtliche, zeitliche, situative wie autopsychische Orientierung war wieder vollständig gegeben. Er berichtete, dass er sich nur schemenhaft an die Vortage erinnern könne. Diskrete Residuen eines Wahnsystems waren noch gegeben, jedoch deutlich regre-

dient. Ab dem dritten stationären Tag war der Patient beschwerdefrei und von psychotischem Gedankengut distanziert.

Nach vollständiger Remission der Symptome konnte der Patient am vierten Tag der stationären Behandlung ohne Notwendigkeit einer weiteren Abklärung oder Medikation unsere Abteilung verlassen. Bei den Kontrollen zwei, zwölf und zweiundsiebzig Wochen nach der Entlassung war der Patient komplett beschwerdefrei und berichtete über eine anhaltende Symptomfreiheit.

Diskussion

Unser Patient entwickelte eine akute Psychose innerhalb von 48 Stunden nach Therapiebeginn einer H. pylori-Eradikationstherapie mit Amoxicillin, Clarithromycin und Pantoprazol. Unserer Ansicht nach ist diese medikamentöse Therapie aus folgenden Gründen der Auslöser der akuten Psychose bei diesem Patienten. Als Ursache der Symptomatik konnte keine genetische Praedisposition

im Sinne einer negativen Familienanamnese oder psychiatrische Vorerkrankung des Patienten erhoben werden. Es fanden sich weder Hinweise auf eine akute Infektion, einen Substanzmissbrauch, einen Status febrilis, eine akute metabolische Erkrankung (wie z.B. eine Hypo-/Hyperglykämie) noch auf eine Endokrinopathie (wie z.B. eine Hyperthyreose) als Erklärung für die beschriebene Symptomatik. Eine cerebrale organische Erkrankung konnte mittels Computertomographie ausgeschlossen werden.

Der Patient nahm bei Beginn der ersten Symptome seit zwei Tagen eine H. pylori-Eradikationstherapie mit Amoxicillin 1000 mg 2x1, Clarithromycin 500 mg 2x1 und Pantoprazol 40 mg pro Tag ein. Die Indikation waren dyspeptischen Beschwerden sowie eine endoskopisch und histologisch verifizierte H. pylori positive Gastritis.

Die Medikamentenanamnese sowie der plötzliche Beginn der Symptomatik innerhalb von 48 Stunden nach Beginn einer H. pylori-Eradikationstherapie erhärtete bei unserem Patienten den Verdacht einer iatrogen

Schema	Medikament	Dosierung	Dauer	Nebenwirkung
"Italienische Tripletherapie"	Protonenpumpenhemmer	2x Standarddosis	7 Tage	ca. 15%
	Clarithromycin	2x 250 mg/d	7 Tage	
	Metronidazol	2x 400 mg/d	7 Tage	
"Französische Tripletherapie"	Protonenpumpenhemmer	2x Standarddosis	7 Tage	ca. 30%
	Clarithromycin	2x 500 mg/d	7 Tage	
	Amoxicillin	2x 1000 mg/d	7 Tage	
Quadrupeltherapie	Protonenpumpenhemmer	2x Standarddosis	Tag 1-10	ca. 80 %
	Wismutsalz	4x 120 mg/d	Tag 4-10	
	Tetracyclin	4x 500 mg/d	Tag 4-10	
	Metronidazol	3x 400 mg/d	Tag 4-10	

Abbildung 1: HP-Eradikationsschema nach den Maastricht II-Kriterien 2000 (29)

bedingten Ursache des psychotischen Zustandsbildes. Ebenso spricht die sofortige Besserung nach Absetzen der Tripletherapie für eine medikamentös induzierte Genese. So wäre generell die psychotrope Wirkung von Arzneien und deren Interaktionen und Nebenwirkungen als potentieller Auslöser einer psychotischen Störung bei unserem Patienten zu diskutieren:

Die „französische Tripletherapie“

Wirkung, Nebenwirkung und potentielle Wechselwirkungen von Amoxicillin, Clarithromycin und Pantoprazol.

Pantoprazol ist ein häufig verschriebener Protonenpumpenhemmer (PPI) mit einem relativ breiten Indikationsspektrum. Er findet zum Beispiel Verwendung in der Therapie und Prophylaxe von einer Refluxösophagitis, einer Refluxerkrankung, von gastroduodenalen Ulzera, beim Zollinger-Elisson-Syndrom und als Begleittherapie einer *H. pylori* Eradikation. Diese Substanz kann potentiell Nebenwirkungen auf das ZNS und die Sinnesorgane in Form von Übelkeit, Schwindel, Sehstörungen und Depressionen haben. Das Auftreten von psychotischen Störungen wurde in der aktuellen Literatur jedoch nicht beschrieben.

Im Gegensatz dazu kann der PPI Omeprazol unter anderem Schläfrigkeit, Schlaflosigkeit, reversible geistige Verwirrung, Agitiertheit, Depression und Halluzinationen hauptsächlich bei schwerkranken Patienten verursachen. J.G. Heckmann [18] beschrieb 2000 eine vermutlich durch Omeprazol ausgelöste delirante Psychose bei einem an einem Guillain-Barré-Syndrom erkrankten Patienten, deren Symptomatik nach Absetzen der Substanz völlig remittierte.

Die psychotrope Wirkung von Antibiotika wurde bereits des Öftern sowohl auf pharmakodynamischer und

pharmakokinetischer Ebene diskutiert und dokumentiert.

Der pharmakodynamische Mechanismus von Antibiotika, der im Zentralnervensystem psychotrope Effekte vermitteln könnte ist noch nicht geklärt. Bei Gyrasehemmern wird eine neurotoxische Reaktion durch eine inhibitorische Interaktion dieser Chinolonderivate mit GABA-ergen Rezeptoren vermutet [20, 37; 38]. Generell ist bei gleichzeitiger Gabe von Arzneimitteln pharmakokinetisch auf potentielle Interaktionen am Cytochrom P450 System zu fokussieren. So können Medikamente dieses System sowohl durch Induktion als auch durch Inhibition verändern. Dadurch können die Plasmaspiegel der zur selben Zeit verabreichten Medikamente signifikant verändert werden. Auf dieselbe Art und Weise wird das intrazelluläre Transportprotein P-Glycoprotein (PGP) beeinflusst.

Clarithromycin wird über das Isoenzym 3A4/5/7 eliminiert und fungiert dort als starker Inhibitor. Pantoprazol und Amoxicillin werden in ihrer Metabolisierung durch diese hemmende Wirkung nicht beeinträchtigt. Pantoprazol wird nämlich vorwiegend über das Isoenzym 2C19 abgebaut. Der Hauptabbauweg von Amoxicillin ist nicht das Cyp P450 System sondern das P-Glycoprotein (PGP) als aktiver Eliminator. Clarithromycin und Pantoprazol inhibierten die PGP-Aktivität.

Dadurch resultiert infolge einer verlangsamt Elimination ein potentiell erhöhter Plasmaspiegel des PGP Substrates Amoxicillin (Abb. 2).

Amoxicillin ist ein Breitbandpenicillin und wird der Gruppe der beta-Laktamantibiotika zugeordnet. Aufgrund der bakteriziden Aktivität gegen grampositive und gramnegative Keime findet es vor allem in der Therapie der Atemwegs-, Urogenital-, Gastrointestinal- und Hautinfektionen Verwendung.

Die bakterizide Wirkung von Amoxicillin beruht auf der Hemmung der bakteriellen Zellwandsynthese durch Blockierung der Transpeptidasen. Im Nebenwirkungsprofil des Herstellers sind in Bezug auf das ZNS Übererregbarkeit oder Benommenheit, Angst, Schlaflosigkeit, Verwirrtheit und Krampfanfälle beschrieben. In der medizinischen Literatur wurden einzelne Berichte veröffentlicht, welche einen Zusammenhang mit der Gabe von Amoxicillin und dem Auftreten reversibler audiovisueller Halluzinationen beobachteten [33; 34; 39]. Beal [5] berichtete 1986 über einen Fall einer reversiblen Psychose durch Amoxicillineinnahme.

Die psychotische Symptomatik bei unserem Patienten könnte auch durch die Einnahme des Makrolid-Antibiotikums Clarithromycin ausgelöst worden sein. Clarithromycin ist ein

Arzneimittelinteraktionen durch Cytochrom P450

drug	PGP	2C19	2C8/9	3A4/5/7
amoxicillin	SS			
clarithromycin	ee-		e-	SS, ee-
pantoprazol	ee-	SS, e-	ee-	s

Legende:

- Substrat: SS = Hauptabbauweg, s = Nebenabbauweg
- enzym Hemmung: ee□ = starker Inhibitor, e□ = schwacher Inhibitor.
- PGP (P-GlykoProtein): SS= PGP-Substrat.

Abbildung 2: Arzneimittelinteraktion von Amoxicillin, Clarithromycin und Pantoprazol

semisynthetisches Derivat von Erythromycin, das in der Behandlung von Infektionen der Atemwege, des Hals-Nasen-Ohren-Bereiches, des Magens und der Haut eingesetzt wird. Clarithromycin wirkt durch eine Hemmung der intrazellulären Proteinbiosynthese der Bakterien, indem es selektiv an die 50s-Untereinheiten der bakteriellen Ribosomen bindet. Dadurch verhindert es, dass aktivierte Aminosäuren auf die Peptidketten übertragen werden können. Somit wirkt es auch auf wandlose Bakterien bakterizid. Clarithromycin interagiert wie bereits erwähnt als starker Inhibitor mit dem 3A4-Subsystem des hepatischen Cytochrom p 450. Im Nebenwirkungsprofil von Clarithromycin sind unter anderem auch Beeinträchtigungen des Zentralnervensystems wie das Auftreten von Angst, Benommenheit, Schlaflosigkeit, Halluzinationen, Alpträume, Verwirrung, Desorientierung, Depersonalisation und Psychosen beschrieben.

Vereinzelt wurde auch die Auslösung einer Manie in Assoziation mit Clarithromycin beschrieben [2,3,7,8,13,32,35]. Die WHO berichtet von 82 Fällen einer Induktion einer manischen Psychose durch Antibiotika. In 27,6% durch Clarithromycin, in 14,4% durch Ciprofloxacin und in 12 % durch Ofloxacin [3].

Erstmals wurden Mitte der 90-er Jahre Kasuistiken publiziert, die einen potentiellen Zusammenhang zwischen Clarithromycin und dem Auftreten einer akuten Psychose herstellten [8,32, 36;]. Mittlerweile gibt es an die zwanzig wissenschaftliche Publikationen, die eine ähnliche Reaktion ausgelöst durch Clarithromycin per se oder im Rahmen von Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten beschreiben [1,11,12,13, 15,21,22,29,43].

Der Mechanismus wodurch Clarithromycin eine akute Psychose auslösen könnte ist unklar. Die Diffusion von Makroliden in das Zentralnervensystem ist sehr gering. Eisenberg [10] zeigte bei seiner Studie, dass die

Konzentration von Clarithromycin im Liquor von Hunden weniger als 1% des Serumspiegels beträgt. Zur Zeit sind keine Daten bezüglich der Diffusion von Clarithromycin beim Menschen verfügbar.

Bei einer H. pylori Eradikation wurde das Auftreten einer akuten Psychose erst in 2 Fällen [4,31] beschrieben. Neff [31] beschrieb 2002 bei einer 55 jährigen Patientin das Auftreten einer reversiblen manischen Psychose innerhalb von vier Tagen nach Beginn einer HP- Eradikationstherapie mit Clarithromycin, Amoxicillin und Lansoprazol. Babbar [4] beobachtete 2006 bei einer 45 jährigen Patientin das Auftreten einer reversiblen Psychose mit ausgeprägten wahnhaften Symptomen innerhalb von zwei Tagen nach Beginn desselben Tripletherapieschemas.

Die Tripletherapie ist eine sehr effiziente Methode in der Behandlung einer H. pylori-Infektion mit einer Erfolgsrate bis zu 90 % [41; 42]. Mit einer Prävalenz von weltweit ca. 50 % ist die H. pylori- Infektion eine der häufigsten chronischen bakteriellen Infektionen. In Industrieländern, wie in Österreich, beträgt die Durchseuchung ca. 30%, in Entwicklungsländern durch schlechte hygienische Bedingungen bis zu 90% [40]. Die lokale H. pylori Prävalenz bei Studenten in Graz beträgt 12% [19]. Die Indikationen für eine Eradikation sind laut

den Maastricht Empfehlungen in der Abbildung 3+4 zusammengefasst.

Bei peptischen gastroduodenalen Ulzera, MALT-Lymphomen und atrophischer Gastritis wird eine H. pylori Eradikation dringend empfohlen. Ebenso bei Patienten nach einer Magenkarzinomresektion und Verwandten ersten Grades von Magenkarzinompatienten. Die Maastricht III Kriterien [28] empfehlen auch optional asymptomatischen Patienten eine Eradikation nach individueller Entscheidung des behandelnden Arztes und auf Wunsch des Patienten. Eine Refluxerkrankung, eine Therapie mit nichtsteroidalen Antirheumatika, eine Eisenmangelanämie unklarer Genese, eine chronische idiopathische thrombozytopenische Purpura oder andere gastrointestinale Manifestationen werden sowie die Verwendung als Magenkarzinomprophylaxe als fakultative Indikationen zur Diagnose und Therapie der H. pylori Infektion beurteilt. Bei der H. pylori- Eradikation werden zwei Antibiotika in höherer Dosierung und einen Protonenpumpenhemmer in Kombination eingenommen (Abb. 1). Vor allem gastrointestinale Nebenwirkungen wie Diarrhoe, Übelkeit, Erbrechen, Blähungen und Bauchschmerzen sind häufig. Schwerwiegende Nebenwirkungen können von allergischen Reaktionen, Antibiotikaresistenzen bis hin zur antibiotikaassoziierten Co-

Zwingende Indikation zur H. pylori Eradikation (Abb. 3)

- gastroduodenale Ulzera
- MALT-Lymphome
- atrophische Gastritis
- nach Magenkarzinomresektion
- Verwandte ersten Grades von Magenkarzinompatienten
- auf Wunsch des Patienten

Fakultative Indikation zur H. pylori Eradikation (Abb. 4)

- Refluxerkrankung
- NSAID Therapie
- Magenkarzinomprophylaxe
- Eisenmangelanämie unklarer Genese
- chronische idiopathische thrombozytopenische Purpura
- andere gastrointestinale Manifestationen

Abbildung 3 und 4:

Maastricht II–2000 Consensus Report; Maastricht III-Consensus Report 2007; Malfertheiner

litis reichen.

Die H. pylori Eradikation ist eine häufige Indikation für die Verordnung von Antibiotika. Die Eradikation bei asymptomatischen Patienten ist umstritten. Potentielle Nebenwirkungen, wie die beschriebenen, müssen beachtet werden.

Zusammenfassung

Zusammenfassend wurde bei unserem Patienten die akut psychotische Störung in erster Linie durch die H. pylori-Eradikationstherapie mit Amoxicillin, Clarithromycin und Pantoprazol ausgelöst. Die Literaturrecherche ergab einige Hinweise auf einen potentiellen Einfluss von Antibiotika- im Speziellen von Clarithromycin- als relevante Kontextbedingung bei der Auslösung des beschriebenen Zustandsbildes. Pathogenetisch sind höchst komplexe Zusammenhänge anzunehmen.

In Anbetracht der hohen Verordnungsraten von Antibiotika erreichen die beschriebenen Fälle jedoch keine statistische Signifikanz. Die Nebenwirkungen, wie die beschriebenen sind bei fakultativen Indikationen zur H. pylori-Eradikation zu berücksichtigen. Das Wissen über mögliche psychotrope Effekte von Antibiotika per se oder deren Interaktionen aus pharmakokinetischer Sicht ist aus didaktischen Gründen sowohl für die allgemeinmedizinische, die internistische als auch für die psychiatrische Praxis von klinischer Relevanz.

Literatur

- [1] Abba-Aji-A, Mulligan-O., Psychosis? Beware - Case series of clarithromycin and psychosis. *Ir J Psych Med* 2007; 24(2): 79-80
- [2] Abouesh A, Hobbs W. Clarithromycin-induced mania. *Am J Psychiatry* 1998; 155:1626
- [3] Abouesh A, Stone C, Hobbs WR (2002) Antimicrobial-induced mania (antibio-mania): A review of spontaneous reports. *J Clin Psychopharmacol* 22: 71-81
- [4] J. Babbar & T. Foster: Brief Psychosis Associated With Triple Therapy For Peptic Ulcer. *The Internet Journal of Family Practice*. 2006 Volume 4 Number 2
- [5] Beal DM, Hudson B, Zaiac M.: Amoxicillin-induced psychosis. *Am J Psychiatry* 1986; 143:255-6
- [6] Benyamin R.M., Vallejo R., Kramer J., Rafeyan R., Cortikosteroid induced psychosis in the pain management setting. *Pain Physician*. 2008 Nov-Dec; 11(6):917-20.
- [7] Colebunders R, Florence E (2002) Neuropsychiatric reaction induced by clarithromycin. *Sex Transm Infect* 78:75-6
- [8] Cone LA, Sneider RA, Nazemi R, Dietrich EJ: Mania due to clarithromycin therapy in a patient who was not infected with human immunodeficiency virus. *Clinical Infectious Diseases* (1996) 22:595-596
- [9] Cummings, 1992 J.L. Cummings, Psychosis in neurological disease: Neurobiology and pathogenesis. *Neuropsychiatry, Neuropsychology, and Behavioral Neurology* 5 (1992), pp. 144–150.
- [10] Eisenberg E, Barza M: Azithromycin and clarithromycin. In: Remington JS, Swartz MN (eds): *Current clinical topics in infectious diseases*. Blackwell scientific publications, Boston (1994) pp. 52-79
- [11] Elahi F, Bhamjee M.: A case of clarithromycin psychosis. *Psychiatric Bulletin* 2004; 28:98-99
- [12] Fernández-Arenas-O, Gutiérrez-García-M, Hidalgo-Correas-F-J, García-Díaz-B.: Hallucinations by administration of a standard regimen of clarithromycin. *Farm Hosp*. 2007 Sep-Oct; 31(5):321-3.
- [13] Finkenbine RD, Frye MD.: Case of psychosis due to prednisone-clarithromycin interaction *Gen Hosp Psychiatry*. 1998 Sep; 20(5):325-6.
- [14] Finkenbine R, Gill HS.: Case of mania due to prednisone-clarithromycin interaction *Can J Psychiatry* (1997) 42, 778. 16
- [15] Gomez-Gil E, Garcia F, Pintor L, Martinez JA, Mensa j, de Pablo J: Clarithromycin-Induced Acute Psychoses in Peptic Ulcer Disease. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1999; 18; 70-1
- [16] Hall RCW, Popkin M, Stickney S, et al: Presentation of "steroid psychosis". *J Nerv Ment Dis* 167:229-236, 1979
- [17] Grimm O., Barbara Alm, A Case of Ciprofloxacin-Induced Acute Polymorphic Psychosis With a Distinct Deficit in Executive Functions; *Psychosomatics* 48:269, May-June 2007
- [18] Heckmann, J.G., Birklein F., Neundorfer B.: Omeprazole induced delirium; *J. Neurolg.* 247, 2000, 56-57
- [19] Hoffmann, KM; Eherer, AJ; Krejs, GJ (2003): Are dyspeptic symptoms linked to Helicobacter pylori? A prospective cohort study among medical students. *Wien. Klin. Wochenschrift* 2003 115: 175-178.
- [20] Hollweg M, Kapfhammer HP, Krupinski M, Möller HJ (1997) Psychopathologische Syndrome nter Behandlung mit Gyrasehemmern. *Nervenarzt* 68: 38-47
- [21] Htut-Y, Kunanayagam-S, Poi-P-J-H.: Clarithromycin induced psychosis. *Med J Malaysia*. 2006.Jun;61(2):263
- [22] Jiménez-Pulido I, Navarro-Ruiz A, Sendra P, Martínez-Ramírez M, García-Motos C, Montesinos-Ros A. Hallucinations with therapeutic doses of clarithromycin. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 2002 Jan;40(1):20-2
- [23] Kasper S, Jung B (1995) Psychiatrisch relevante Nebenwirkungen der nicht-psychopharmakologischen Pharmakotherapie. *Nervenarzt* 66: 649-661
- [24] Ken Wada, Norihito Yamada, Toshiki Sato., Hiroshi Suzuki, Masahito Miki, Yomei Lee, Kazufumi Akiyama, and Shigetoshi Kuroda, Corticosteroid-Induced Psychotic and Mood Disorders *Psychosomatics* 42:461-466, December 2001
- [25] Lewis DA, Smith RE: Steroid-induced psychiatric syndromes: A report of 14 cases and a review of the literature. *J Affect Dis* 5:319-332, 1983
- [26] McCue, J. D. and J. R. Zandt: "Acute psychoses associated with the use of ciprofloxacin and trimethoprim-sulfamethoxazole." *Am.J.Med.* 90.4 (1991): 528-29.
- [27] Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain C, Hungin APS, Jones R, Axon A, et al. Current concepts in the management of Helicobacter pylori infection: the Maastricht II – 2000 Consensus Report. *Aliment Pharmacol Ther* 2002; 16: 167-80.
- [28] Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain C, Bazzoli F, El-Omar E, Graham D, Hunt R, Rokkas T, Vakil N, Kuipers E J. The European Helicobacter Study Group (EHSG). Current concepts in the management of Helicobacter pylori infection: the Maastricht III Consensus Report. *Gut* 2007; 56:772-781
- [29] Mermelstein HT. Clarithromycin-induced delirium in a general hospital. *Psychosomatics* 39, 540–542
- [30] Mulhall, J. P. and L. S. Bergmann: "Ciprofloxacin-induced acute psychosis." *Urology* 46.1; (1995): 102-03.
- [31] Neff NE, Kuo G (2002): Acute manic psychosis induced by triple therapy for H. pylori. *J Am Board Fam Pract* 15: 66-68
- [32] Nightingale SD, Koster FT, Mertz GJ, Loss SD: Clarithromycin-induced mania in two patients with AIDS. *Clinical Infectious Diseases* (1995) 20: 1563-1564
- [33] Neville RG: Hallucinations associated

- with amoxycillin? Practitioner 1985; 229:301-302
- [34] Oliver DJ: Hallucinations associated with amoxycillin? A case report. Practitioner 288(1396): 884, 1984
- [35] Ortiz-Dominguez A, Berlanga C, Gutierrez-Mora (2004) A case of clarithromycin induced manic episode (antibio-mania). Int J Neuropsychopharmacol 7: 99-100
- [36] Pollak PT, Sketris IS, MacKenzie SL, Hewlett TJ. Delirium probably induced by clarithromycin in a patient receiving fluoxetine. Ann Pharmacother 1995; 29(5):486-8
- [37] Reeves RR (1992) Ciprofloxacin induced psychosis. Ann Pharmacother 26: 930-931
- [38] Rietbrock N, Staib AH (1987) Gyrase-Hemmer: Unerwünschte zentralnervöse Wirkungen. Dtsch Med Wochenschr 112: 201
- [39] Stell IM, Ojo OA.: Amoxicillin-induced hallucinations--a variant of Hoigne's syndrome? Br J Clin Pract 1996; 50:279.
- [40] Suerbaum S, Michetti P. Helicobacter pylori infection. N Engl J Med 2002; 347:1175-86.
- [41] Tulassay Z. Seven day treatment with esomeprazole-based triple therapy eradicates H. pylori and heals patients with duodenal ulcer disease. Gut 2000; 47 (Suppl. I); A100
- [42] Van Zanten S et al., Seven day triple therapie with esomeprazole, amoxicillin and clarithromycin for H. pylori eradication in duodenal ulcer disease, GUT 2000; 47 (Suppl.I): A 100
- [43] Warner A. Clarithromycin-a precipitant for acute psychotic stress Psychosomatics. 2000 Nov-Dec; 41(6):539
- [44] Westphal JF (2000) Macrolide-induced clinically relevant drug interactions with cytochrome P-450A (CYP) 3A4: An update focused on clarithromycin, azithromycin and dirithromycin. J Clin Pharmacol 50: 285-295

Ass. Dr. Rosa-Maria Laßnig
Univ.-Klinik für Psychiatrie Graz
rosa.lasnig@medunigraz.at