

Journal für

Neurologie, Neurochirurgie und Psychiatrie

www.kup.at/
JNeurolNeurochirPsychiatr

Zeitschrift für Erkrankungen des Nervensystems

Neue Entwicklungen in der Demenzdiagnostik und -behandlung

Rainer M, Krüger-Rainer C

Journal für Neurologie

Neurochirurgie und Psychiatrie

2015; 16 (3), 111-118

Homepage:

www.kup.at/

JNeurolNeurochirPsychiatr

Online-Datenbank
mit Autoren-
und Stichwortsuche

Indexed in
EMBASE/Excerpta Medica/BIOBASE/SCOPUS

Krause & Pachernegg GmbH • Verlag für Medizin und Wirtschaft • A-3003 Gablitz

P.b.b. 02Z031117M,

Verlagsort: 3003 Gablitz, Linzerstraße 177A/21

Preis: EUR 10,-

77. Jahrestagung

Deutsche Gesellschaft für Neurochirurgie



2026
7.–10. Juni
AACHEN

Personalisierte Neurochirurgie – digital, kompetent, vernetzt

dgnc-kongress.de

Joint Meeting with the Belgian Society and the Dutch
Society of Neurosurgery and Neurosurgeons of Luxembourg

*Werfen Sie einen
Blick ins Programm!*



*Registrieren
Sie sich jetzt!*



Neue Entwicklungen in der Demenzdiagnostik und -behandlung

M. Rainer, C. Krüger-Rainer

Kurzfassung: Um die Demenz früher diagnostizieren zu können, wurden bereits im Jahr 2007 neue diagnostische Forschungskriterien etabliert. In den letzten 8 Jahren modifizierten die „International Working Group“ (IWG) und die NIA diese Kriterien, um klinische Phänotypen besser definieren zu können. Biomarker wurden in den diagnostischen Prozess integriert, sodass jetzt alle Stadien der Demenzentwicklung abgedeckt sind. Auch im neuen DSM-5 gibt es neue diagnostische Kriterien für Demenzen und andere kognitive Störungen. Kognitive Störungen, die nicht ausreichend sind für eine Diagnose Demenz, werden nun definiert als „minore neurokognitive Störungen“ und sind nun in einem Spektrum mit den schwereren (majoren) neurokognitiven Störungen. Neueste Amyloid-PET-Tracer erweisen sich zunehmend als nützliche Untersuchungsmethoden, um die frühesten Alzheimerdemenzstadien dokumentieren zu können. Die neuen F18-Tracer zeigen eine längere Halbwertszeit von 110 Minuten und können somit die Amyloidbelastung des Gehirns und ein Therapieansprechen dokumentieren. Dopamintransporter-Verminderungen können sehr gut zwischen DLB und AD differenzieren und der

I-FP-CIT-SPECT bleibt der „Goldstandard“ für die Diagnose der Lewy-Body-Demenz. Das Konzept der diätetischen Intervention findet zunehmend Beachtung. Neue „Medical Foods“ sind nur für therapeutische Zwecke intendiert und die ersten wissenschaftlichen Studien zeigen ermutigende Ergebnisse. Derartige Strategien mit Acutil® oder Souvenaid® zeigen ein besonders gutartiges Nebenwirkungsprofil.

Schlüsselwörter: Neue Demenzkriterien, Bio-Marker, neurokognitive Störungen, DSM-5, molekulare Imaging, Amyloid-PET, Lewy-Body-Demenz, Medical Foods, Acutil, Souvenaid

Abstract: New Developments in Diagnosis and Treatment of Dementia. New diagnostic research criteria were established 2007. In the past 8 years the International Working Group (IWG) and the NIA have contributed criteria for the diagnosis of AD that better define clinical phenotypes and integrate biomarkers into staging of the diagnostic process, covering the full staging of the disease. The newest DSM-5 introduces several changes in the diagnostic criteria for dementia and other cognitive disorders. Cog-

nitive disorders that do not cause sufficient impairment to qualify for a diagnosis of dementia are now defined as minor neurocognitive disorders and placed on a spectrum with the more severe conditions (major). Recently developed amyloid-PET-tracers are useful and efficient tools to depict the earliest stages of AD. New F18-tracers with a longer half-life of 110 minutes may also serve to directly monitor changes of amyloid load due to new treatment approaches. Dopamine transporter loss has proven to reliably differentiate dementia with Lewy-bodies from other dementias and I-FP-CIT-SPECT remains the „gold standard“ for diagnostic imaging of DLB. The concept of dietetic intervention in dementia has drawn increasing attention. New medical foods are strictly intended for therapeutic purposes and the first scientific studies with Acutil® and Souvenaid® show promising results and a very benign side effect profile. **J Neurol Neurochir Psychiatr 2015; 16 (3): 111–8.**

Key words: new criteria, biomarkers, neurocognitive disorders, DSM-5, molecular imaging, amyloid-PET, dementia with Lewy-bodies, medical foods, Acutil, Souvenaid

■ Einleitung

In Österreich leben dzt. ca. 130.000 Menschen, die an einer Demenz erkrankt sind, und im Jahr 2050 werden ca. 250.000 Menschen an einer Demenz leiden. Ca. 1 Mrd. Euro werden für die Versorgung von Demenzkranken aufgewendet, wobei 75 % für nichtmedizinische, 25 % für medizinische und ca. 6 % für Medikamentenkosten gerechnet werden können. Eine klinische diagnostizierte Alzheimerdemenz (AD), alleine oder in Kombination mit anderen Demenzerkrankungen, ist für 90 % der Demenzfälle verantwortlich. Bis zu 2/3 der Patienten haben begleitende andere Pathologien, vor allem zerebrovaskuläre Läsionen und Lewy-Körperchen, die zur symptomatischen Ausgestaltung der Demenz beitragen können [1]. Sekundäre Demenzerkrankungen als Folge anderer Grunderkrankungen dürften weniger als 5 % ausmachen [2]. Am häufigsten finden wir die sporadische Form der Alzheimererkrankung und wesentlich seltener können autosomal-dominante Formen dokumentiert werden. Diese machen nur ca. 1 % aller Alzheimerkrankheiten (AK) aus. In der von uns noch immer verwendeten ICD-10-Diagnostik kann zwischen präseniler (vor dem 65. Lebensjahr) und seniler (nach dem 65. Lebensjahr) Form unterschieden werden. Nur 1–6 % entfallen

hierbei auf die präsenile Verlaufsform, von denen jedoch 13 % autosomal-dominant vererbt sein dürften [3].

■ Neue Demenzkriterien

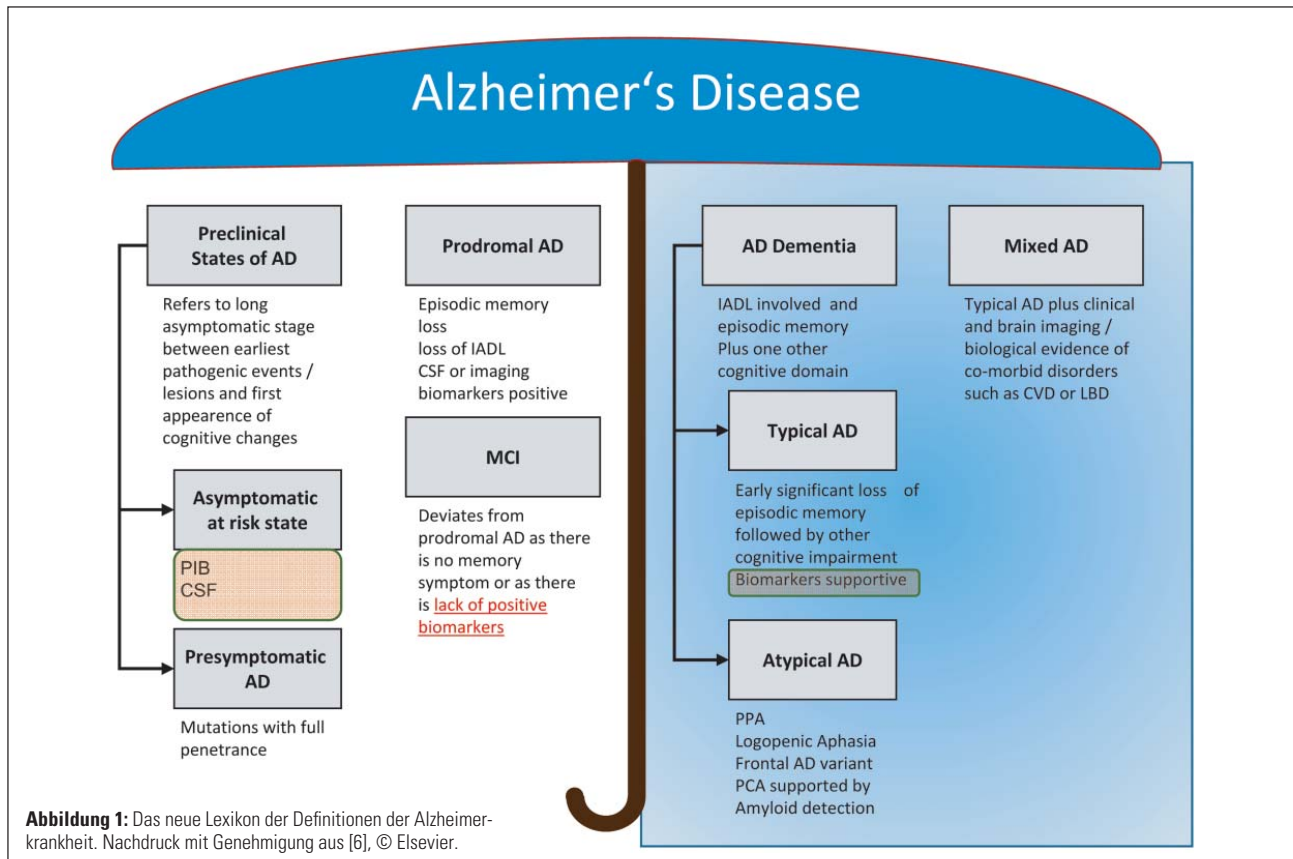
Für die Diagnose einer Alzheimerdemenz (AD) nach ICD-10-Kriterien müssen die kognitiven Funktionen mindestens 6 Monate gestört sein. Zu diesem Zeitpunkt ist es zu einem exzessiven Neuronenuntergang gekommen, so dass unsere therapeutischen Strategien zu spät beginnen. Die Erforschung neuer Biomarker ermöglicht mittlerweile die Diagnose einer Alzheimerkrankheit (AK) im prädementiellen und präklinischen Stadium. Aus diesen Gründen konnte eine Arbeitsgruppe um Bruno Dubois bereits im Jahr 2007 neue Demenzkriterien aufstellen [4].

Ein Defizit des episodischen Gedächtnisses, das in einem differenzierten verzögerten Worterinnerungstest nachweisbar ist (zumeist „Free and Cued Selective Reminding Test“, FCS-RT), verbunden mit einer medialen Temporallappenatrophie im MRT, reichen für die Diagnose einer AD aus. Auch abnorme Liquorparameter (reduziertes A-Beta 42 und/oder erhöhtes Tau oder Phosphatau), eine reduzierte Glukosemetabolisierung im FDG-PET, ein positives Beta-Amyloid-PET oder nachgewiesene autosomal-dominante Mutationen sichern die Demenzdiagnose. Dadurch werden Patienten früher objektiviert, diagnostiziert und die Therapie kann früher beginnen. In den letzten zwei Jahren wurden in klinischen Studien zu neuen Antidementiva diese Kriterien bereits verwendet. Einige Jahre später wurde von der selben Arbeitsgruppe ein neues

Eingelangt am 27.03.2015, angenommen nach Review am 19.06.2015

Aus dem Karl-Landsteiner-Institut für Gedächtnis- und Alzheimerforschung und Memory Clinic im SMZ-Ost

Korrespondenzadresse: OA Doz. Dr. Michael Rainer, Psychiatrische Abteilung, Donauespital/SMZ-Ost, A-1220 Wien, Langobardenstraße 122, E-mail: michael.rainer@wienkav.at



Alzheimer-Disease-Lexikon publiziert, das nun zwischen präklinischen Stadien, asymptomatischen Stadien mit Risiko und präsymptomatischer AK, neben einer prodromalen AK und dem bekannten Mild-cognitive-Impairment (MCI) unterscheidet. Lt. den Autoren ist der besondere Wert dieser neuen Definitionen die potenzielle Applikation bei klinischen Studien von krankheitsmodifizierenden neuen Medikamenten und Immunotherapien. Klinische Studien, deren Ziel es ist, den Beginn von klinischen Symptomen zu verschieben, könnten Patienten, die „asymptomatisch hinsichtlich des Risikos für AK“ sind, oder „präsymptomatische Patienten in Bezug auf die AK“ integrieren. Im Sinne einer Sekundärprävention könnten Patienten mit „prodromaler AK“ identifiziert werden und in klinischen Studien mit neuen Medikamenten mit dem Ziel behandelt werden, die Weiterentwicklung zu schwereren Demenzstadien zu verhindern.

2010 hat die „International Working Group for New Research Criteria for the Diagnosis of AD (Alzheimer Disease)“ ein neues Lexikon als Bezugspunkt für die frühe Diagnose von Alzheimerpatienten in einem Grundsatzpapier entworfen (Abb. 1) [6]. Auch das „American National Institute on Aging“ (NIA) – Alzheimer-Association hat neue Kriterien für die Diagnose der AK vorgeschlagen, die alle klinischen Phänotypen besser definieren und die neuesten integrieren. Dadurch kann das gesamte Spektrum der Alzheimerkrankheit genauer definiert und in Stadien unterteilt werden [5]. Studien zu Solanezumab für die Alzheimerkrankheit zeigten, dass bei 36 % eine falsche Diagnose vorlag. Neue Biomarker können signifikant die diagnostische Verlässlichkeit steigern. Vor allem für neue krank-

heitsmodifizierende Therapiestrategien benötigt man eine möglichst 100 %ige Sicherheit, dass die Patienten auch die Krankheit aufweisen, die man behandeln möchte.

Die AK kann dadurch mit einem hohen Grad an Wahrscheinlichkeit in einem frühen Stadium erkannt werden. Bisher war die AK als klinisch-pathologische Entität definiert. Nunmehr wird sie als klinisch-biologische Entität definiert sein und ist dadurch nicht mehr länger als Demenz definiert, sondern beginnt bereits mit den ersten klinischen Symptomen. Davor kann man zwei unterschiedliche präklinische Stadien definieren: Zum einen die präklinische AK, bei der z. B. Patienten Gen-Mutations-Träger sind und definitiv die AK entwickeln werden. Die zweite Gruppe sind Patienten, die „ein asymptomatisches Risiko“ in sich tragen, die also kognitiv unauffällig erscheinen, aber positive Alzheimerbiomarker aufweisen. Ob im Verlauf daraus eine AD resultiert, ist von vielen Faktoren abhängig. Insgesamt wird dadurch die Forschung in die Richtung frühere Diagnose, bessere Behandlung und besseres Verständnis des Demenzverlaufs und des Therapieansprechens gelenkt werden.

Darüber hinaus können nun auch zwischen „typischer AD“ und „atypischer AD“ unterschieden werden. Dadurch werden auch seltenere, weniger gut charakterisierte, klinische Phänotypen, wie z. B. die „logopenische Aphasie“ integriert. „Mixed-AD“ liegt bei jenen Patienten vor, die die Kriterien für eine typische AK aufweisen und zusätzliche zerebrovaskuläre Erkrankungen oder eine LBD (Lewy-Body-Demenz) aufweisen.

Das präklinische Stadium der AK umfasst sowohl das „asymptomatische Risikostadium“ als auch die „präsymptomatische AK“ und bezieht sich auf die sehr lange asymptomatische Phase zwischen den frühesten pathogenetischen Ereignissen und dem ersten Auftreten spezifischer kognitiver Veränderungen. Vor allem jene Personen, die dadurch identifiziert werden können, sind die idealen Kandidaten für künftige krankheitsmodifizierende Substanzen in klinischen Studien.

■ Neurokognitive Störungen ersetzen den Demenzbegriff im DSM-5

2013 erschien das neue „Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders“ (DSM-5) der American Psychiatric Association. Die deutlichsten Veränderungen im Vergleich zu DSM-4 dürften im Kapitel neurokognitive Störungen zu finden sein [7]. Hier wurde der klassische Demenzbegriff nicht mehr explizit angeführt, sondern nun unter der neuen umfassenderen Kategorie „neurokognitive Störung“ subsumiert. Darunter fallen nun auch die früheren Bezeichnungen Mild-cognitive-Impairment (MCI), amnestische Störungen oder leichte kognitive Beeinträchtigungen. Neurokognitive Störungen umfassen nun sämtliche kognitive Beeinträchtigungen. Diese können auch bei anderen psychiatrischen Krankheitsbildern auftreten. Diese neue diagnostische Gruppe geht von der im DSM-4 bekannten Bezeichnung „Delir, Demenz, amnestische und andere kognitive Störungen“ aus. Neuropsychologische Merkmalsdomänen werden systematisch und umfassend eingeführt, und zwar als kategoriales Symptom und auch als dimensionale Variable. Innerhalb der neurokognitiven Störungen werden 6 kognitive Domänen unterschieden: 1. komplexe Aufmerksamkeit, 2. exekutive Funktionen, 3. Lernen und Gedächtnis, 4. Sprache, 5. perzeptuell-motorische Fähigkeiten, 6. soziale Kognitionen.

Störungen in diesen Domänen sind – je nach dimensionaler Ausprägung – obligatorisch nachzuweisen. Beim Delir wird z. B. zwischen persistierend oder akut und zwischen hyper- und hypoaktiv differenziert. Auch im DSM-5 versuchte man, die intensiven Forschungsfortschritte der letzten Jahre und die neuen zahlreichen Diagnosedefinitionen zu integrieren. Durch die neue Definition werden vor allem Möglichkeiten zur Frühdiagnostik im Vorfeld der klassischen Demenzerkrankungen diagnostisch erschlossen (Abb. 2).

Im ICD-10 und im DSM-3 wurde noch der Vorläuferbegriff „organisch bedingte psychische Störungen“ verwendet. Da man heutzutage weiß, dass fast alle anderen psychischen Störungen ebenso eine organische Grundlage besitzen, ist dieser Vorläuferbegriff nicht mehr zeitgemäß gewesen. Im DSM-5 wird der Versuch unternommen, für die vielen, zumeist voneinander unabhängig forschenden Arbeitsgruppen einen gemeinsamen Nenner zu finden. Obwohl die Biomarkerforschung in den letzten 10 Jahren große Fortschritte aufweist, wurde sie für die klinische Praxis als noch nicht anwendbar angesehen. Grund dafür ist eine mangelnde Standardisierung [8].

Kernsymptome im DSM-5 sind vor allem erworbene kognitive Beeinträchtigungen. Allerdings werden zwei Einschränkungen gemacht: Hier finden sich kognitive Störungen auch bei Schizophrenie, bipolaren Störungen und Psychosen. Im

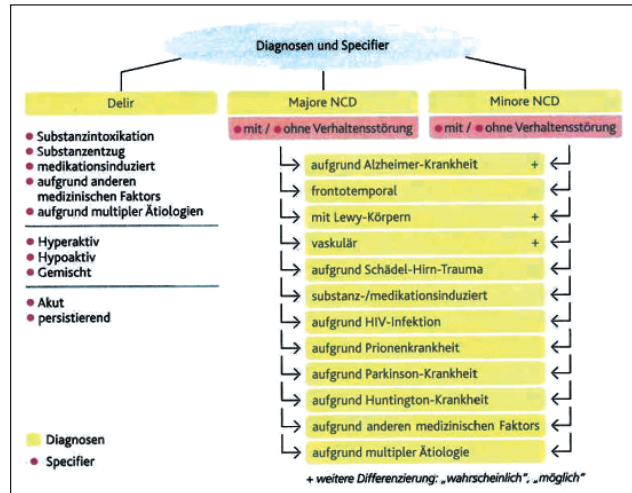


Abbildung 2: Neukonzeptualisierung im DSM-5: „neurokognitive Störungen“. Nachdruck mit Genehmigung aus [7], © Springer Verlag. NCD = neurokognitive Störung

DSM-5 sind diese jedoch nicht Kernsymptome. Hirnentwicklungsstörungen und neurodegenerative Erkrankungen im Kindesalter (z. B. Rettssyndrom) weisen ebenso kognitive Störungen auf, sind jedoch nicht sekundär erworben.

Neu ist die genaue und detaillierte Beschreibung der wichtigsten kognitiven Domänen, wie oben angeführt. Für diese einzelnen Domänen werden sowohl klinische Symptome, als auch verschiedene kognitionswissenschaftliche Teilfunktionen beschrieben. Für diese stehen zumeist quantitative Tests zur Verfügung. Standardisierungen zum Alter und zum Bildungshintergrund werden noch gefordert und sind in Zukunft vorzunehmen. Vor allem die Domänen Sprache und soziale Kognition (vor allem Empathie) werden neu beschrieben im Vergleich zum DSM-4. Hier wurden die Bereiche Gedächtnisstörung, Apraxie, Aphasie, Agnosie und gestörte exekutive Funktionen kategorial und global formuliert. Dies trägt vor allem den frontotemporalen neurokognitiven Störungen Rechnung. Die Domäne komplexe Aufmerksamkeit ist wichtig für alle vaskulären Prozesse und Ursachen.

Einer der Gründe für die Nicht-mehr-Verwendung des Terminus „Demenz“ war die negative Konnotation. Das Wort Demenz ist stigmatisierend und wird von jüngeren Patienten mit z. B. HIV-Demenz nicht mehr akzeptiert. Der neue Terminus trägt dem Absinken von einem früher höheren Funktionsniveau hin zu einem neuen Defizit Rechnung. War in der alten Demenzterminologie das Vorhandensein einer Gedächtnisstörung obligat, so spielt dies nun keine so dominante Rolle mehr. Bei manchen Demenzformen, wie z. B. der frontotemporalen Demenz, treten vor Gedächtnisstörungen Persönlichkeits- oder Verhaltensveränderungen auf. Nach neuer Terminologie ist zunächst die Präsenz einer neurokognitiven Störung gefordert und danach erfolgt die Einteilung in „minore“ oder „majore neurokognitive Störungen“.

Eine „minore neurokognitive Störung“ ist folgendermaßen definiert: Abfall der kognitiven Leistung von einem früheren Leistungsniveau, basierend auf der Beschreibung des Patienten, eines Informanten oder des Kliniklers. Die Testleistungen müssen ein oder zwei Standardabweichungen unter den Normen der Tests oder einer klinischen Evaluation liegen. Die

kognitiven Defizite dürfen nicht zu einem Verlust der Unabhängigkeit führen oder delirbedingt oder durch andere psychiatrische Erkrankungen (schwere Depression, Schizophrenie) verursacht sein.

Eine „majore neurokognitive Störung“ ist definiert durch die Evidenz eines schwerwiegenden kognitiven Abfalls von einem früheren Funktionsniveau. Die neurokognitiven Tests oder die klinische Evaluation müssen 2 Standardabweichungen reduziert sein und ein Autonomieverlust muss objektiviert sein.

Nach kognitiver Testung mittels der meist verwendeten neurokognitiven Tests (MMSE, Montreal Cognitive Assessment, MOCA-Test) muss der ätiologische Subtyp der neurokognitiven Störung definiert werden. Diese Subtypen der majoren und minoren neurokognitiven Störungen werden unterteilt in: Alzheimerkrankheit, frontotemporal, LBD, vaskulär, Schädel-Hirntrauma, substanz- oder medikationsinduziert, HIV-Infektion, Prionenkrankheit, Parkinsonkrankheit, Huntington-Krankheit, andere medizinische Faktoren, multiple Ätiologie.

Eine Herausforderung der neuen Einteilung im DSM-5 ist das Nicht-Vorhandensein des in den letzten 10 Jahren bereits gut etablierten Begriffs des MCI. Die unterschiedlichen Definitionen und Beschreibungen im Alzheimerlexikon, der amerikanischen Alzheimer-Association und des NIA werden sicherlich zur weiteren babylonischen Sprachverwirrung beitragen. So würde z. B. die Diagnose „Demenz durch AK“ der amerikanischen Alzheimer-Association und des NIA im DSM-5 nun einer „minoren neurokognitiven Störung auf Grund einer AK“ entsprechen. Unklarheiten bleiben sicher nicht nur bei Klinikern oder Patienten, sondern auch in der Administration und Abrechnung.

Die Wahrscheinlichkeit für einen AK bei MCI ist sehr hoch, wenn sowohl Biomarker für Beta-Amyloid als auch für Neurodegeneration vorhanden sind. Beta-Amyloid-Marker sind ein positives Amyloid-PET oder der Nachweis eines Amyloidfragments A-Beta1-42 im Liquor. Marker für die Neurodegeneration sind eine Hippocampusatrophie im MRT oder PET, erhöhtes Liquor-Tau und spezifische Veränderungen im FDG-PET, sowie SPECT. Eine mittelhohe Wahrscheinlichkeit für eine AK bei MCI liegt dann vor, wenn die Biomarker für Beta-Amyloid oder für die Neurodegeneration einen positiven Befund ergeben. Unwahrscheinlich ist eine AK bei MCI, wenn weder Biomarker für Beta-Amyloid noch für die Neurodegeneration einen positiven Befund ergeben. Sollten die Biomarker divergierende Ergebnisse aufzeigen, so lässt sich keine Aussage treffen.

■ Molekulares Imaging

¹²³I-FP-CIT bei Lewy-body-Demenz (LBD) übertrifft die klinische Diagnosesicherheit. Basierend auf den Kriterien des Lewy-Body-Demenz-Konsortiums [9] sind für die Diagnose LBD Kernmerkmale (Fluktuationen, spontane Parkinsonsymptomatik, visuelle Halluzinationen) und unterstützende Merkmale (erhöhte Antipsychotikasensitivität, REM-Schlafverhaltensstörungen und geringe Dopamintransporteraufnahme in den Basalganglien) wesentlich. Je nach Anzahl der Kernmerkmale wird die Diagnose einer möglichen oder wahrscheinlichen LBD gestellt.

Patienten mit einer möglichen LBD weisen nur ein Kernmerkmal auf und ein oder mehr supportive Merkmale und dementsprechend unsicher ist die Diagnose. Wie gering die diagnostische Sicherheit ist, zeigt eine Studie, wonach nur 63 % der Patienten mit einer klinisch wahrscheinlichen LBD-Diagnose im Follow-up einen abnormalen I-FP-CIT-Scan aufweisen [10]. Die klinische Diagnose LBD weist eine relativ hohe Spezifität, aber eine äußerst niedrige Sensitivität auf [11]. In Langzeit-Follow-up-Serien lag die Sensitivität durch I-FP-CIT-SPECT bei 100 % und die Spezifität bei 92 % in Post-mortem-Untersuchungen [12]. In einer ersten großen europäischen Studie, an der auch unsere Arbeitsgruppe teilnahm, und bei der ein Konsensus-Panel die klinische Diagnose stellte, erreichte der I-FP-CIT-Scan eine Sensitivität von 78 % und eine Spezifität von 90 % für die LBD gegenüber einer Nicht-LBD [13]. Die Unterscheidung ist wesentlich, da sich der Verlauf und das klinische Management der LBD von anderen Demenzformen unterscheidet. Vor allem die Therapie der Parkinsonsymptomatik, der Schlafstörungen und der vegetativen Dysfunktionen, als auch die Antipsychotika-Unverträglichkeit, sowie das noch bessere Ansprechen auf Cholinesterasehemmer gegenüber den Alzheimerdemenzen, stellen große Herausforderungen für den Kliniker dar. Cholinesterasehemmer verbessern kognitive Funktionen und den klinischen Gesamteindruck. Memantin verbessert nur den klinischen Gesamteindruck [14].

Unser Studienzentrum führte im internationalen multizentrischen Verbund eine aktuelle Studie durch, die die Hypothese testete, dass ein I-FP-CIT-SPECT zu einer früheren und sicheren Diagnose von wahrscheinlicher LBD oder Nicht-LBD führen würde. Insgesamt wurden 187 Patienten mit möglicher LBD oder Nicht-LBD als Kontrollgruppe im Verhältnis 2:1 randomisiert. Wichtigster Zielparameter war eine Veränderung hin zur wahrscheinlichen LBD oder Nicht-LBD. Bei wesentlich mehr Patienten in der Imaging-Gruppe konnte eine Veränderung in der Diagnose nach 8 und 24 Wochen auf statistisch hoch signifikantem Niveau dokumentiert werden (61 % vs. 4 % nach 8 Wochen und 71 % vs. 16 % nach 24 Wochen). Die behandelnden Ärzte veränderten ihre Diagnose in 82 %, wenn der Scan abnormal war im Gegensatz zu nur 46 %, wenn dieser unauffällig war. Die Hauptaussage war, dass ein rechtzeitiger I-FP-CIT-Scan wesentlich zur Diagnosesicherung beitragen konnte. Die Stärke der Studie war die relativ große Anzahl von möglichen LBD-Patienten (n = 187), im Vergleich zur bisherigen größten untersuchten Kohorte von nur 44 Patienten von O'Brien aus dem Jahr 2009. Gewisse Limitierungen waren das offene Design, die geringe 6-monatige Follow-up-Periode und das nicht Vorhandensein von neuropathologischen Untersuchungen [15].

Nicht nur bei der LBD und der Parkinsondemenz, sondern auch bei der progressiven supranukleären Paralyse (PSP) sind die dopaminergen Funktionen beeinträchtigt. Bei der LBD zeigt sich ein uniformer Verlust striataler dopaminergischer Nervenendigungen. Nach einer initialen Aufnahmephase verbleibt der Tracer vor allem im Striatum, wohin die projizierenden dopaminergen Axone der Substantia nigra hinweisen. Für die Diagnose sind die Anzahl und die Morphologie der bindenden Tracer wesentlich. Normal ist eine kommaförmige Verteilung. Sind dopaminerge Neuronen reduziert, so geht das

posteriore und caudale Bindungsvermögen verloren und es erscheint eine Asymmetrie des Striatums.

■ Amyloid-PET

Entsprechend der vor über 20 Jahren beschriebenen Amyloid-Kaskaden-Hypothese, wonach Beta-Amyloid für die Ätiologie und Pathogenese der AK entscheidend ist und auch der Neuropathologe seine Diagnose nach dem Ausmaß der senilen Plaques, die aus Beta-Amyloid bestehen, stellt, kommt einer frühzeitigen Darstellung des zerebralen Beta-Amyloids eine wesentliche Bedeutung zu. Bereits vor über 10 Jahren konnten sehr kurzlebige Tracer, wie das Pittsburgh Compound-B (PiB), zentrales Beta-Amyloid darstellen. Jedoch hat erst die Synthese von neuen Tracern für das Beta-Amyloid-Plaque-Mapping die Alzheimerforschung in den letzten 5 Jahren ganz wesentlich beflügelt [16]. Diese neuen Fluor-18-Tracer (Florbetaben, Florbetapir, Flutemetamol) werden i.v. verabreicht, überqueren sehr schnell die Blut-Hirn-Schranke und lagern sich vorzugsweise an die amyloiden Plaques und können diese gut markieren. Die neue Amyloid-PET-Technologie hilft in der Differentialdiagnose schwieriger Demenzfälle und führt zu einem tieferen Verständnis, wie amyloide Plaques akkumulieren und der Krankheitsprozess fortschreitet [17].

Sollten wirksamere Antidementiva oder Immunotherapien erforscht werden, so könnte das Amyloid-Imaging bei Menschen mit einem erhöhten Risiko zur AK (Mutationsträger) oder bei Patienten mit leichter kognitiver Beeinträchtigung auf Grund der AK zu einem früheren Therapiebeginn führen. Dadurch würde die AD möglicherweise hinausgezögert werden. Beta-Amyloid-Plaques können Jahrzehnte vor Ausbruch der Erkrankung entstehen, bevor kognitive Symptome evident werden. Die Plaques bleiben jedoch über den Verlauf der Demenz hinweg relativ stabil und sind nicht mit dem Demenzabbau korreliert. Viele Ältere zeigen auch eine hohe Dichte an Plaques im Amyloid-PET, werden aber glücklicherweise keine Demenz entwickeln.

Wann ist ein Amyloid-PET sinnvoll? [18]

1. Für Patienten mit leichter kognitiver Störung, die andauert oder zunimmt.
2. Für Patienten, die Diagnosekriterien für eine Demenz bei möglicher Alzheimererkrankung erfüllen, jedoch einen atypischen klinischen Verlauf oder Hinweise auf eine gemischte Ätiologie zeigen.
3. Bei Patienten mit einer präsenilen progressiven dementiellen Erkrankung.

Ein Amyloid-PET sollte nicht eingesetzt werden:

1. Bei Patienten, die die Diagnosekriterien für eine Demenz bei wahrscheinlicher Alzheimererkrankung erfüllen.
2. Zur Bestimmung des Schweregrades.
3. Bei positiver Familienanamnese oder bei genetischen Risikokonstellationen ohne klinische Symptomatik.
4. Bei Patienten mit subjektiver kognitiver Störung.

■ Neue Therapiestrategien

Die meisten klinischen Studien, die bis heute durchgeführt wurden, richteten ihren Aufmerksamkeitsfokus auf Beta-

Amyloid, so auch die letzten 6 rezenten Phase-III-Studien. In verschiedenen Tiermodellen konnten Immuntherapien die wichtigsten pathologischen Veränderungen wie Mikrogliose und Astrozytose reduzieren und gleichzeitig die kognitiven Funktionen verbessern. In klinischen Studien erzielte jedoch keine der Kandidatensubstanzen durchschlagende Erfolge, so dass Beta-Amyloid als primäre Zielvariable in Frage gestellt wurde, ebenso Immuntherapien und das richtige Interventionsstadium. Ein rezent Review über die wichtigsten Alzheimerdemenzstudien der letzten 10 Jahre (2002 bis 2012) dokumentierte, dass insgesamt 413 Alzheimerstudien durchgeführt wurden [19]. Von diesen entfielen 36,6 % auf symptomatisch wirkende Substanzen, die die Kognition verbessern sollten, 35,1 % auf krankheitsmodifizierende Therapien und 18 % auf krankheitsmodifizierende Immuntherapien. Krankheitsmodifizierende Studien sind verständlicherweise länger als symptomatische Behandlungsstudien. Die Erfolgsrate war mit 0,4 % extrem gering bzw. die Nicht-Erfolgsrate mit 99,6 % extrem hoch. Angesichts der Tatsache, dass die AD eine der größten Geiseln des höheren Alters darstellt, zeigen Studienbanken, dass relativ wenig klinische Studien durchgeführt werden. Die Erfolgschance, dass eine Kandidatensubstanz von einer klinischen Phase in die andere aufsteigt und dass es eine Substanz schafft, in einen Zulassungsprozess zu kommen, gehört zu den geringsten von allen möglichen medizinischen Therapien.

Durch die vielen Misserfolge der erwähnten Therapieansätze gewinnt das neue Konzept der ernährungsseitigen Behandlung zunehmend an Bedeutung. Neben den für Präventionszwecke bereits zahlreich beworbenen Nahrungsergänzungsmitteln sind die verschreibungspflichtigen „Medical Foods“ strenger wissenschaftlich geprüft und nur unter der Aufsicht von Ärzten verschreibbar. Im Folgenden werden kurz die Grundlagen für eine rationale Verwendung der neuen medizinischen Nahrungsergänzungsmittel gegeben.

Ein Synapsenverlust und pathologische Veränderungen der Membranen treten interessanterweise bereits vor den Amyloidablagerungen auf. Dieser Synapsenverlust geht einher mit zunehmenden Gedächtnisstörungen [20]. Eine Reduktion des Synapsenverlustes und eine Verbesserung der pathologischen Prozesse an den Membranen kann die Neurotransmission verbessern und dadurch auch einen günstigen Einfluss auf die kognitiven Funktionen ausüben. Alzheimerpatienten leiden an einem schlechteren Ernährungszustand als nicht demente Kontrollgruppen und zeigen dadurch auch eine schnellere Demenzprogression [21]. Neben Proteinmangelzuständen und reduzierten Mikronährstoffen zeigt eine rezente Metaanalyse, dass die Vitamine A, B12, C, E, D und Folsäure signifikant verringert sind [22]. Auch die longitudinale VITA- (Vienna Transdanube Aging-) Studie dokumentierte, dass ein niedriger Folat-Blutspiegel ein eindeutiger Risikofaktor für eine spätere Alzheimerdemenz war [23]. Ebenso ist die hepatische Biosynthese ungesättigter Fettsäuren und deren Vorläufer-Substanzen reduziert. Phosphatidylethanolamin und Docosahexaensäure (DHA) sind in Gehirn, Leber und Plasma reduziert. Dies korreliert mit dem Hirnleistungsverlust. Auch die DHA-Vorstufe Eicosapentaensäure (EPA) weist eine reduzierte Leberbiosynthese auf und korreliert mit der reduzierten Kognition [24]. Folgt man

den meisten Publikationen zu diesem Thema, zeigt sich eine Korrelation zwischen dem dementiellen Syndrom und dem Plasmaspiegel von Omega-3 ungesättigten Fettsäuren, die wesentlich für den Synapsenaufbau sind, sowie bestimmten Vitaminen.

Die meisten Hersteller von Nahrungsergänzungsmitteln verwenden diese Erkenntnisse, um ihre klinisch nicht geprüften Präparate in den Handel zu bringen. Anforderungen an diese einfachen „Nutritional Supplements“ sind nur bestimmte hygienische Standards und die Einhaltung von Maximaldosen. Im Gegensatz dazu dürfen „medizinische Nahrungsergänzungsmittel“ nur auf gesicherten klinischen Erkenntnissen beruhen und sie müssen auf den aktuellen Stand der Wissenschaft verweisen können. Die Zulassungsbedingungen sind jedoch nicht so streng wie bei Arzneimitteln. Da die vorhandenen Antidementiva, wie Cholinesterasehemmer und Memantin, nur symptomatisch bei leichter bis schwerer Demenz wirksam sind und da es für das Vorläuferstadium der leichten kognitiven Beeinträchtigung keine Zulassung von Antidementiva gibt, erlangen medizinische Nahrungsergänzungsmittel gegen Demenz immer mehr an Bedeutung. Von den vier dzt. zur Verfügung stehenden „Medical Foods“, wie „Axona“, „Cerefolin“, „Acutil“ und „Souvenaid“ [25] haben wir die meisten Erfahrungen bisher mit Souvenaid und Acutil sammeln können.

Souvenaid®

Durch die wissenschaftlichen Erkenntnisse, dass nicht ein einzelner Nährstoff therapeutisch wirksam sein kann, sondern immer nur eine Kombination bestimmter Nährstoffkomplexe für die Prävention und Therapie in Frage kommen, entwickelte die Industrie einen Nährstoffcocktail. Fundamental dafür ist das Faktum, dass Synapsenverluste die ersten organischen Veränderungen bei Demenz darstellen und bei Alzheimerpatienten ein erhöhtes Nährstoffbedürfnis vorliegt und die synaptische Plastizität nur damit verbessert werden kann. Souvenaid ist eine medizinische Trinknahrung mit einem patentierten Nährstoffkomplex, der sich aus langkettigen Omega-3-Fettsäuren, Uridin, Monophosphat, Cholin, B-Vitaminen, Vitamin E, C und Selen, zusammensetzt. Mineralstoffe sind Kofaktoren. Diese spezielle Nährstoffkombination unterstützt die Synthese von Phospholipiden und neuronalen Membranen sowie die Synapsenbildung. Die Phospholipidsynthese verläuft über den Kennedy-Signalweg in mehreren sehr energiereichen Schritten. Drei Nähr- und Inhaltsstoffe wie Cholin, Uridin und PUFAs (mehrfach ungesättigte Fettsäuren) werden zur Phosphatidylcholinbildung benötigt. Für die De-Novo-Synthese von Phospholipiden sind Vorläufermoleküle wie DHA (Docosahexaensäure), UMP (Uridinmonophosphat) und Cholin essentiell. Besonders dem Uridin kommt eine zentrale Bedeutung bei der Synapsenmembranbildung zu. Andere Kofaktoren, wie B6, B12 und Folsäure, sind zur Bereitstellung von Phosphatidylcholin notwendig. B-Vitamine können den Plasmaspiegel von DHA und Cholin erhöhen und die Methylierungskapazität im Rahmen der Cholinsynthese positiv beeinflussen. Selen, Vitamin C und E sind als Kofaktoren des Kennedy-Pathways wesentlich und erhöhen die Bioverfügbarkeit der Vorläuferrnährstoffe. Durch die antioxidativen Eigenschaften wird der Peroxidation der Membran entgegengewirkt.

Präklinische Ergebnisse mit Souvenaid

Die synaptische Dysfunktion wurde bereits in frühesten Stadien der Alzheimerkrankheit als wichtigster pathophysiologischer Prozess identifiziert. Eine frühzeitige Behandlung des Synapsenverlustes und der membranassoziierten Pathologie sollten demzufolge günstige Auswirkungen haben. Präklinische Studien zeigten, dass die Zufuhr von Nährstoffen wie Cholin und UMP eine vermehrte Aussprossung von dendritischen Fortsätzen und eine gesteigerte Protein-Expression sowie ein erhöhtes Wachstum der Axone ergab [26]. Besonders interessant sind Ergebnisse aus Tierversuchen, die zeigen, dass die Zugabe von Uridin bereits nach 4 Tagen die Neuritenanzahl pro Neuron und die Neuriten-Verzweigungen sowie den Neuritenprotein-Spiegel erhöht [27]. Eine UMP- und DHA-angereicherte Diät konnte bei Nagern die neuronale Membransynthese und die Synapsenanzahl deutlich steigern. Durch die Dreier-Kombination von DHA, UMP und Cholin wurde im Tierversuch das Lernvermögen in unterschiedlichen Gedächtnistests signifikant verbessert [28]. Da nur die Kombination derartiger Nährstoffe zu diesen Ergebnissen führte, schloss man daraus, dass es sich hierbei um einen synergistischen Effekt handelt, der einer Monotherapie mit einem einzelnen Nährstoff deutlich überlegen ist.

Sehr frühzeitig sind bei der AK die dendritischen Fortsätze („Spines“) reduziert. Ohne diese dendritischen Fortsätze gibt es keine Synapsenbildung. Defizite in der Synapsenbildung und in den dendritischen Fortsätzen können theoretisch durch Reduktion der Degeneration oder durch Erhöhung der Produktion positiv beeinflusst werden. Um Synapsen zu produzieren, benötigen die Neurone prä- und postsynaptische Membranen und chemische Signale, die die Membranen in Fortsätze und Synapsen umbilden. Neuronenmembranen sind prinzipiell aus Lipiden (Phosphatide) bestehend, enthalten aber auch bestimmte charakteristische prä- und postsynaptische Proteine. Vor allem 3 Nahrungskomponenten, wie Uridin, DHA und Cholin, weisen eine synergistische Wirkung auf, um die Phosphatid-Synthese zu steigern. Eine Anreicherung mit diesen Substraten ist wichtig für die Schlüsselenzyme der Biosynthese. Synapsin und Synaptophysin-Proteine werden dadurch gefördert. Uridin ist bei jedem Menschen im Blut vorhanden. Uridin ist aber nicht über Nahrungsmittel bioverfügbar. Wie wichtig derartige Nahrungskomponenten sind, zeigt eine ganz aktuelle Studie, die durch derartige Nahrungskomponenten eine gesteigerte hippocampale cholinerge Neurotransmission bei gealterten Ratten (18 Monate) dokumentierte [29].

Klinische Studien mit Souvenaid

Die randomisierten Pilotstudien SOUVENIR-I und SOUVENIR-II untersuchten insgesamt 484 bisher nicht vorbehandelte Patienten mit AK im Frühstadium (MMSE Score 20–26) über eine Therapiedauer von 3 bzw. 6 Monaten. Die 12-wöchige, an 225 Patienten in Europa und den USA durchgeführte SOUVENIR-I Grundphase hatte Verbesserungen im Score der Wechsler-Gedächtnisskala im Vergleich zu Placebo gezeigt ($p = 0,02$), nicht jedoch im ADAS-Cog Score [30]. Nach dem Abschluss einer daran anschließenden 12-wöchigen doppelt verblindeten Verlängerungsstudie, an der ca. 85 % der in SOUVENIR-I eingeschlossenen Probanden teilnahmen, wurden die nunmehr 24 Wochen therapierten Patienten nach ih-

rer kognitiven Basisperformance getrennt ausgewertet. Hier zeigte sich ein gerade noch signifikanter Behandlungserfolg im ADAS-Cog ($p = 0,046$) in Studienteilnehmern mit Anfangsscores von 25 und darüber, in Korrelation mit der eingenommenen Gesamtdosis [31]. Ein näher an der Normalität liegender Ausgangswert des Body-Mass-Index war ebenfalls ein modulierender Faktor hinsichtlich des Therapieerfolges; Souvenaid bewirkte zudem eine – allerdings nicht statistisch signifikante – Gewichtszunahme.

Die von vorneherein auf 24 Wochen angelegte SOUVENIR-II-Studie an 259 europäischen Patienten zeigte zu Therapieende unter Souvenaid einen signifikant ($p = 0,023$) verbesserten Z-Score in der Neuropsychiatrischen Testbatterie [32]. Unter Therapie hatten sich 40 % der Patienten diesbezüglich verbessert, 19 % verschlechtert und 41 % waren stabil geblieben. In der Kontrollgruppe lauteten die entsprechenden Anteile 24 %, 34 % und 42 %. Ebenso zeigten sich Verbesserungen im elektroenzephalographischen Delta-Band, das als Indikator der synaptischen Konnektivität gilt. Eine Sekundärauswertung der EEG-Daten von 179 Studienteilnehmern, basierend auf einer explorativen Netzwerkanalyse, wurde jüngst publiziert [33]; die mit Souvenaid behandelten Patienten zeigten hier insbesondere auch im Beta-Band Parameter, die sich als größere Nähe zu einer normalen neuronalen Organisation und entsprechend geordneten synaptischen Funktionen interpretieren lässt. Auch in einer 24-wöchigen offenen Verlängerungsstudie erwies sich Souvenaid als sicher und – mit einer Therapieadhärenz von über 95 % über insgesamt 48 Wochen – auch als sehr gut verträglich [34].

Das europäische LipiDiDiet-Konsortium, an dem auch der Hersteller von Souvenaid beteiligt ist, führt derzeit mit Förderung der Europäischen Union eine auf zwei Jahre angelegte Studie an Personen mit „Mild Cognitive Impairment“ aufgrund präklinischer bzw. prodromaler Alzheimer-Erkrankung durch, die von der University of Eastern Finland koordiniert wird und deren Ergebnisse 2015 berichtet werden sollen.

Als Zusatztherapie für bereits in medikamentöser Behandlung stehende Patienten scheint Souvenaid jedoch keine Vorteile zu bringen. Eine 24-wöchige Studie (S-CONNECT) an 527 Patienten mit leichter bis mittelgradiger Alzheimer-Krankheit (MMSE Score 14–24, Mittelwert 19,4), die stabil auf Acetylcholinesterase-Inhibitoren eingestellt waren, ergab trotz der erwarteten Änderungen der einschlägigen nutritionellen Biomarker keine Verbesserungen auf der ADAS-Cog-Skala (Unterschied zu Placebo $0,37 \pm 0,57$ Punkte, $p = 0,513$) [35].

Acutil®

Der Fokus dieses in Form von Kapseln vermarkteten Präparates liegt auf ω -3-ungesättigten Fettsäuren (in erster Linie DHA) und gibt sich damit als Ziel eindeutig die Erhaltung der Integrität neuronaler Membranen. Aufgrund der Zugabe von Ginkgo-Extrakten ist auch von einem gewissen Beitrag der bekannten antioxidativen, neurotrophen und vaskulären Effekte der darin enthaltenen Bilobalide auszugehen.

Eine Pilotstudie verglich zwei Gruppen von jeweils 15 Personen mit MCI (mittleres Alter 72,5 Jahre), von denen eine Acutil einnahm. Die kognitive Leistung wurde mit dem sog. Fototest

geprüft, einem Schnelltest, der Begriffsbenennung, Gedächtnis und Wortfindung erfasst. Nach 3 Monaten zeigte sich ein positiver Trend, der beim Studienende nach 6 Monaten signifikant war ($p = 0,003$; $n = 13 + 13$) [36]. Die Ergebnisse der „Memory Improvement with DHA Study“ (MIDAS), die 485 Personen mit einem „Mini-Mental State Exam Score“ > 26 und einem „Wechsler Memory Scale III Baseline Score“ ≥ 1 Standardabweichungen unterhalb jüngerer Erwachsener über 24 Wochen hinweg unter Verwendung des „CANTAB Paired Associate Learning Tests“ untersucht hatte, lassen sich in gleicher Richtung interpretieren [37]. Angesichts der zwar umfangreichen, aber auch teilweise widersprüchlichen Datenlage zu den Auswirkungen ausschließlicher DHA-Supplementation in verschiedenen Stadien der kognitiven Beeinträchtigung sind aber auch hier größer angelegte Doppelblindstudien mit dem eigentlichen Präparat erforderlich.

Diskussion und Ausblick

Die dysfunktionalen Formen des Tau-Proteins und deren Ausbreitungsmodus sind mit dem Neuronenverlust enger korreliert als Beta-Amyloid. Die Tau-Neurofibrillen sind jedoch wesentlich schwierigere Ziele als die Plaques. Sie sind weniger häufig und schwerer darstellbar, da sie innerhalb der Hirnnervenzellen liegen. Außerdem haben die Tauaggregate eine gewisse strukturelle Ähnlichkeit mit den Beta-Amyloid-Aggregaten und ein neuer Tau-Tracer müsste eindeutig zwischen beiden unterscheiden können. Trotz dieser Schwierigkeiten werden einige Tau-Tracer-Kandidaten bereits bei Patienten getestet. Ein Team der Tohoku-Universität in Sendai (Japan) beschrieb die ersten Versuche mit einem Tau-Tracer-Kandidaten: THK-5105. Mit diesem Tracer konnten wichtige Hirnregionen, die durch die Tau-Pathologie beeinträchtigt waren, markiert werden; gleichzeitig wurden die Beta-Amyloid-Ablagerungen nicht dargestellt. Die Intensität des Tau-Labelings war umso höher, je niedriger die kognitiven Testergebnisse bei dem Patienten waren [38].

Obwohl es wahrscheinlich in den nächsten 5 Jahren zu einer Zulassung neuer Tau-PET-Tracer kommen wird, dürften diese in einer Prävention der AD eine geringe Rolle spielen, da die Tau-Pathologie relativ spät im Alzheimer-Verlauf auftritt. Die gesamte Entwicklung der krankheitsmodifizierenden Therapien geht dahin, dass eine frühest mögliche Diagnose gestellt wird, am besten im asymptomatischen Stadium bei noch kognitiv Normalen. Dafür ist die Darstellung des Beta-Amyloids der beste Indikator. Da die ersten Anti-Tau-wirkenden Therapiestrategien jedoch auch schon in Phase II getestet werden, ist diese neue Technik natürlich auch nicht mehr wesentlich für die Diagnose, aber für das Ansprechen und die Verlaufsdokumentation. Andere „Tau-Pathien“ sind die frontotemporale Demenz und die kortikobasale Degeneration, die progressive supranukleäre Paralyse (PSP) und auch die chronisch traumatische Enzephalopathie. Hierbei dürften vor allem die Substanzen EBB 3 aus Japan und Avid's 807 die Nicht-Alzheimer-Tau-Pathien abbilden können. An einem Alpha-Synuclein (AS-) Tracer zur frühen Darstellung der Parkinsonkrankheit wird mit Unterstützung der Michael J-Fox-Foundation bereits gearbeitet. Die PET-Tracerentwicklung geht weiter, sodass auch in Zukunft das Tau-modifizierende Enzym GSK-3, bestimmte Metallionen in den Amyloid-Plaques und die bei der

Alzheimer begleitenden Inflammation ausgeschütteten Zytokine dargestellt werden können.

■ Interessenkonflikt

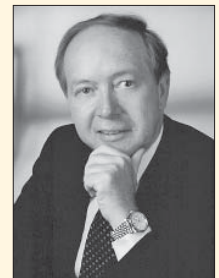
Vorträge für GE-Healthcare, Nutricia und CSC, deren Präparate erwähnt wurden.

Literatur:

1. Geldmacher D. Alzheimer Disease. Clinical Manual of Alzheimer Disease and other Dementias 2012; 127–58.
2. Eschweiler G, Leyhe T, Kloppe S, Hull M. New developments in the diagnosis of dementia. Deutsches Ärzteblatt Int 2010; 107: 677–83.
3. Bird TD. Genetic aspects of Alzheimer disease. Genet Med 2008; 10: 231–9.
4. Dubois B, Feldman HH, Jacova C, et al. Research criteria for the diagnosis of Alzheimer's disease: revising the NINCDS-ADRDA criteria. Lancet Neurol 2007; 6: 734–46.
5. Dubois B, Feldman HH, Jacova C, et al. Advancing Research diagnostic criteria for Alzheimer's disease: the IWG-Z criteria. Lancet Neurol 2014; 13: 614–29.
6. Dubois B, Feldman HH, Jacova C, et al. Revising the definition of Alzheimer's disease: a new Lexicon. Lancet Neurol 2010; 9: 1118–27.
7. Maier W, Barnikol UB. Neurokognitive Störungen im DSM-V. Nervenarzt 2014; 85: 564–70.
8. Albert MS, Dekosky ST, Dickson D, et al. The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease 2011. Alzheimer's Dement 2011; 7: 270–9.
9. Mc Keith IG, Dickson DW, Lowe J, et al. Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies-third report of the DLB consortium. Neurology 2005; 65: 1863–72.
10. O'Brien JT, Mc Keith IG, Walker Z, et al. Diagnostic accuracy of I-123-FP-CIT SPECT in possible dementia with Lewy bodies. Br J Psychiatry 2009; 194: 34–9.
11. Nelson PT, Jicha GA, Kryscio RJ, et al. Low sensitivity in clinical diagnosis of dementia with Lewy bodies. J Neurol 2010; 257: 359–66.
12. Walker RWH, Walker Z. Dopamine transporter single photon emission computerized tomography in the diagnosis of dementia with Lewy bodies. Mov Disord 2009; 24: 754–9.
13. Mc Keith, O'Brien, Walker Z, et al. Sensitivity and specificity of dopamine transporter imaging with (123)I-FP-CIT SPECT in dementia with Lewy bodies: a phase III, multicentre study. Lancet Neurol 2007; 6: 305–13.
14. Wang HF, Yu J-T, Tang S-W et al. Efficacy and safety of cholinesterase inhibitors and memantine in cognitive impairment in Parkinson's disease, Parkinson's disease dementia and dementia with Lewy bodies: systematic with metaanalysis and trail sequential review analysis. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2014; 0: 1–9.
15. Walker Z, Moreno E, Thomas A, Inglis Fraser, Tabet N, Rainer M, et al. Clinical usefulness of dopamine transporter SPECT imaging with 123I-FP-CIT in patients with possible dementia with Lewy bodies: randomized study. Br J Psychiatry 2015; 206: 145–52.
16. Rainer M. Bildgebung bei Demenzerkrankungen. Spectrum Psychiatrie 2014; 4: 28–36.
17. Vandenberghe R, Adamczuk K, Dupont P et al. Amyloid PET in clinical practice: its place in the multidimensional space of Alzheimer's disease. Neuroimage Clinical 2013; 497–511.
18. Kilman I, Taipal S. Alzheimer-Krankheit. Gedächtnisstörungen. Springer Verlag 2013; 18: 239–63.
19. Cummings JL, Morstorf T, Zhong K. Alzheimer's disease drug-development pipeline: few candidates frequent failures. Alzheimer's Res Ther 2014; 6: 37.
20. Sperling RA, Aisen PS, Beckett LA, et al. Toward defining the preclinical stages of Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroup on diagnostic guidelines for AD. Alzheimer's Dement 2011; 7: 280–92.
21. Ousset PJ, Nourhashemi F, Reynish E, et al. Nutritional status with disease progression in very mild Alzheimer disease. Alzheimer Dis Assoc Disord 2008; 22: 66–71.
22. Lopes da Silva S, Vellas B, Elemans S, et al. Plasma nutrient status of patients with Alzheimer's disease: a systematic review and meta analysis. Alzheimers Dement 2013; 1–18.
23. Hinterberger M, Zehetmayer S, Jungwirth S, et al. High cortisol and low folate are the only routine blood tests predicting probable Alzheimer's disease after age 75-results of the Vienna Transdanube Aging Study. J Am Geriatr Soc 2013; 61: 648–51.
24. Astarita G, Jung KM, Berchtold NC, et al. Deficient liver biosynthesis of docosahexaenoic acid correlates with cognitive impairment in Alzheimer's disease. PLoS One 2010; 5: e12538.
25. Rainer M, Mucke HAM. Diätetische Lebensmittel im Frühstadium der Alzheimer-Demenz. J Neurol Neurochir Psychiatr 2015; 16 (2): 76–81.
26. Sakamoto T, Cansev M, Wurtman RJ. Oral supplementation with docosahexaenoic acid and uridine-5 monophosphate increases dendritic spine density in adult gerbil hippocampus. Brain Res 2007; 1182: 50–59.
27. Pooler AM, Guez DH, Benedictus R, Wurtman RJ. Uridine enhances neurite outgrowth in nerve growth factor-differentiated PC 12. Neurosci 2005; 134: 207–14.
28. Holguin S, Martinez J, Chow C, Wurtman RJ. Dietary uridine enhances the improvement in learning and memory produced by administering DHA to gerbils. FASEB J 2008; 22: 3938–946.
29. Cansev M, Wijk N, Turkylmaz M, et al. A specific multi-nutrient enriched diet enhances hippocampal cholinergic transmission in aged rats. Neurobiol Aging 2015; 36: 344–51.
30. Scheltens P, Kamphuis PJ, Verhey FR, et al. Efficacy of a medical food in mild Alzheimer's disease: a randomized, controlled trial. Alzheimers Dement 2010; 6: 1–10.
31. Kamphuis PJ, Verhey FR, Olde Rikkert MG, et al. Efficacy of a medical food on cognition in Alzheimer's disease: results from secondary analyses of a randomized, controlled trial. J. Nutr. Health Aging 2011; 15: 720–4.
32. Scheltens P, Twisk JW, Blesa R, et al. Efficacy of Souvenaid in mild Alzheimer's disease: results from a randomized, controlled trial. J Alzheimers Dis 2012; 31: 225–36.
33. De Waal H, Stam CJ, Lansbergen MM, et al. The effect of Souvenaid on functional brain network organisation in patients with mild Alzheimer's disease: a randomized controlled study. PLoS One 2014; 9: e86558.
34. Olde Rikkert MG, Verhey FR, Blesa R, et al. Tolerability and safety of Souvenaid in patients with mild AD: result of a multi-center 24-weeks, open-label extension study. J Alzheimers Dis 2015; 44: 471–80.
35. Shah RC, Kamphuis PJ, Leurgans S, et al. The S-Connect study: results from a randomized, controlled trial of Souvenaid in mild-to-moderate Alzheimer's disease. Alzheimers Res Ther 2013; 5: 59.
36. Imbroda JR. The role of omega-3 fatty acids in patients with mild cognitive impairment by means of Phototest 2013. XXIst World Congress of Neurology (Sept. 21–26, Vienna, Austria), Poster Abstract 1096. J Neurol Sci 2013; 333: e1–e764, 610.
37. Yurko-Mauro K, Mc Carthy D, Rom D, et al. Beneficial effects of docosahexaenoic acid on cognition in age-related cognitive decline. Alzheimers Dement 2010; 6: 456–64.
38. Schnabel J. Amyloid Imaging and Beyond. The Dana Foundation your gateway to responsible information about the brain. 2014. www.dana.org

Priv.-Doz. Dr. Michael Rainer

Geboren 1956. 1975–1983 Medizinstudium an der Universität Wien. 1985–1992 Psychiatrische, neurologische und interne Ausbildung. 1987–1997 Kuratorium für Psychosoziale Dienste in Wien, 1992–1996 stationsführende Oberarzt an der VI. Psychiatrischen Abteilung, Krankenhaus Baumgartner Höhe. Seit 1996 stationsführende Oberarzt an der Psychiatrischen Abteilung im SMZ-Ost, Donauespital, sowie Gründung und Leitung der Memory-Clinic. Seit 1996 stationsführende 1. Oberarzt. 2007 Habilitation – Verleihung der Venia docendi für Psychiatrie an der Medizinischen Universität Graz und Leitung des Karl-Landsteiner-Instituts für Gedächtnis- und Alzheimerforschung im SMZ-Ost. 2013 Additivfach Diplom der ÖÄK für Geriatrie.



Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere zeitschriftenübergreifende Datenbank

☒ [Bilddatenbank](#)

☒ [Artikeldatenbank](#)

☒ [Fallberichte](#)

e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

☒ [Bestellung e-Journal-Abo](#)

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

[Impressum](#)

[Disclaimers & Copyright](#)

[Datenschutzerklärung](#)