

Journal für

Neurologie, Neurochirurgie und Psychiatrie

www.kup.at/
JNeurolNeurochirPsychiatr

Zeitschrift für Erkrankungen des Nervensystems

**DFP: Therapie der
Alzheimer-Demenz: Status quo und
Zukunftsperspektiven**

Moser U, Kaser S, Winkler D

Journal für Neurologie

Neurochirurgie und Psychiatrie

2010; 11 (4), 72-78

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!*



Therapie der Alzheimer-Demenz: Status quo und Zukunftsperspektiven



U. Moser, S. Kasper, D. Winkler

Kurzfassung: Die Alzheimer-Demenz ist die häufigste neurodegenerative Erkrankung und nimmt mit ca. 50 % den größten Anteil unter den Demenzen ein. Derzeit sind weltweit mehr als 18 Mio. Menschen von dieser Erkrankung betroffen, und die Anzahl wird in den nächsten Jahren aufgrund der steigenden Lebenserwartung noch weiter wachsen. Das klinische Bild ist charakterisiert durch einen progressiven und irreversiblen Verlauf der demenziellen Symptomatik. Die zugrundeliegenden pathogenetischen Mechanismen sind eine massive zerebrale Akkumulation von Beta-Amyloid-Peptiden und intrazellulären hyperphosphorylierten Tau-Proteinen, assoziiert mit einer weitreichenden Neurodegeneration. Bis dato stehen dem Kliniker lediglich symptomatische Therapieoptionen zur Verfügung. In den vergangenen 10 Jahren wurden mehrere gut verträgliche Wirkstoffe zugelassen.

In Zukunft werden Therapieverfahren, die auf die Pathophysiologie neurodegenerativer Prozesse abzielen, eine große Rolle spielen. Derzeit befinden sich zahlreiche Wirkstoffe mit unterschiedlichen neurochemischen Ansatzpunkten in verschiedenen Phasen der klinischen Entwicklung.

Schlüsselwörter: Alzheimer-Demenz, Demenz, Therapie

Abstract: Therapy of Alzheimer's Dementia: Status Quo and Future Perspectives. Alzheimer's dementia is the most common neurodegenerative disease and accounts for about 50 % of cases with dementia. Today, more than 18 million individuals worldwide are suffering from this illness, and the number will further increase in the next years due to an increase of

life expectancy. The clinical picture is characterised by progressive and irreversible loss of cognitive functioning. Underlying pathogenetic mechanisms are massive cerebral accumulation of beta-amyloid and intracellular hyperphosphorylated tau proteins, associated with extensive neurodegeneration. At present, only symptomatic treatment options are available. In the last 10 years, several well-tolerated drugs have been licensed. In the future, therapeutic options which focus on neurodegenerative processes will play an increasingly important role. Currently, numerous compounds with different neurochemical mechanisms of action are in different stages of clinical development. **J Neurol Neurochir Psychiatr 2010; 11 (4): 72–8.**

Key words: Alzheimer's dementia, dementia, treatment

■ Einleitung

Ungefähr 8–13 % der > 65-jährigen Menschen leiden an einer Demenz. Bei > 90-Jährigen gibt es bereits bis zu 40 % demenzerkrankte Personen, wovon die Alzheimer-Demenz (AD) mit ca. 50 % den größten Anteil einnimmt. Sowohl die Prävalenz- als auch die Inzidenzraten zeigen einen exponentiellen Anstieg mit zunehmendem Lebensalter. In den Industrieländern verursachen die Demenzerkrankungen dem Gesundheitssystem zunehmend höhere Kosten, die zum größten Teil aus dem hohen Pflegeaufwand in späteren Phasen der Krankheit resultieren. Derzeit gibt es in Österreich ca. 100.000 AD-Patienten, weltweit wird die Anzahl der Betroffenen auf 18 Millionen geschätzt [1]. Es wird erwartet, dass sich aufgrund der steigenden Lebenserwartung die Anzahl der AD-Patienten im Vergleich zu heute bis zum Jahr 2050 mehr als verdoppelt haben wird. Dies alleine zeigt, dass die Entwicklung neuer erfolgreicher Behandlungsmethoden hohe Priorität besitzt. In den vergangenen 12 Jahren wurden mit Cholinesterasehemmern und Glutamatrezeptor-Antagonisten einige neue Wirkstoffe zur Behandlung der Demenz zugelassen, die jedoch keinen kausalen Therapieansatz bieten. Viele weitere Wirkstoffe befinden sich derzeit in unterschiedlichen Phasen der Entwicklung, einige davon mit vielversprechendem therapeutischem Mechanismus.

■ Symptomatik und Verlauf der AD

Diskrete Kurzzeitgedächtnisprobleme sowie Wortfindungsstörungen sind häufig die ersten Anzeichen der Erkrankung.

Eingelangt am 7. Jänner 2009; angenommen nach Revision am 16. Dezember 2009
Aus der Klinischen Abteilung für Biologische Psychiatrie, Universitätsklinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Medizinische Universität Wien

Korrespondenzadresse: Dr. med. Ulrike Moser, Klinische Abteilung für Biologische Psychiatrie, Universitätsklinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Medizinische Universität Wien, A-1090 Wien, Währinger Gürtel 18–20; E-Mail: ulrike.moser@meduniwien.ac.at

Solange die kognitiven Einbußen noch nicht das Ausmaß einer AD angenommen haben und das tägliche Leben nicht signifikant beeinträchtigen, werden diese unter dem Begriff „mild cognitive impairment“ subsummiert, das bis zu 15 Jahre andauern kann [2]. Bei der leichten AD stehen kognitive Symptome, vor allem Störungen des Kurzzeitgedächtnisses, im Vordergrund. Darüber hinaus kommt es zu einer diskreten Veränderung der Persönlichkeit und des Sozialverhaltens und der Patient wird zunehmend desorientiert (Tab. 1). Alltagsaktivitäten werden langsamer und in steigendem Ausmaß unsicherer durchgeführt. Zusätzlich kann es zum Auftreten von neuropsychologischen Störungen wie Aphasie, Apraxie, Alexie oder Agnosie kommen. Bei fortgeschrittenen Demenzen kommt es häufig auch zu einer Störung des Langzeitgedächtnisses. Darüber hinaus kommt es zu einer Beeinträchtigung des abstrakten Denkens, der Urteilsfähigkeit sowie einer Verminderung des Ideenflusses und der Geschwindigkeit der Informationsverarbeitung. Ebenfalls häufig treten demenz-

Tabelle 1: Die 7 Frühwarnzeichen für eine Demenzerkrankung. Modifiziert nach National Institute on Aging (National Institute of Health, USA). Mod. nach [3].

1. Immerwährende Wiederholung der gleichen Frage.
2. Die gleiche kurze Geschichte wird häufig Wort für Wort wiederholt.
3. Bestimmte alltägliche Verrichtungen wie Kochen, Kartenspiel, Handhabung der TV-Fernbedienung werden verlernt.
4. Kein sicherer Umgang mit Geld, Überweisungen, Rechnungen und Ähnlichem mehr.
5. Gegenstände werden teils an ungewöhnlichen Plätzen (unabsichtliches Verstecken) verlegt und andere Personen werden verdächtigt, den vermissten Gegenstand weggenommen zu haben.
6. Anhaltende Vernachlässigung des Äußeren, was bestritten wird.
7. Fragen werden durch Wiederholung derselben Frage beantwortet.

assoziierte Verhaltensstörungen wie psychotische Symptome, depressive Symptomatik, Hypersexualität, Aggressivität und zirkadiane Störungen auf. Der Verlauf ist schleichend progressiv und es kann zu zwischenzeitlichen Plateauphasen kommen. Das Endstadium der AD ist gekennzeichnet durch einen vollständigen Verlust der Sprachfähigkeit und anderer höherer kortikaler Funktionen sowie totale Pflegebedürftigkeit [4].

■ Pathogenese

Bei der Pathogenese der AD spielen unter anderem genetische Faktoren eine Rolle [5, 6]. So ist das Vorhandensein des ApoE4-Allels des Apolipoprotein-E auf Chromosom 19 mit einem stark erhöhten Risiko verbunden, an einer AD zu erkranken [7, 8]. Des Weiteren gilt es als gesichert, dass Punktmutationen (SNPs) in den Genen des „Presenilin 1“ und „Presenilin 2“, welche beide Bestandteile der γ -Sekretase sind [5], sowie SNPs des „Amyloid-Precursor Proteins“ (APP) (Chromosom 21) [5] ebenfalls das Risiko für die Entwicklung einer AD erhöhen.

Als neuropathologische Korrelate findet man senile Plaques, die aus Amyloid- β -Peptiden (A β) bestehen. Im so genannten amyloidogenen Weg wird A β mithilfe von proteinspaltenden Sekretasen (β - und γ -Sekretasen) aus APP, einem integralen Membranprotein, abgebaut. Hierbei entstehen verschieden lange A β -Peptide: das A β_{40} , welches 40 Aminosäuren lang ist, und zu einem kleineren Teil A β_{42} mit 42 Aminosäuren, welches aber stärker zur Aggregation neigt [9] und sich damit in Form von Plaques ablagert. Ein weiterer Teil von APP wird im nicht amyloidogenen Weg von der α -Sekretase an anderen Stellen im Protein zu Fragmenten abgebaut, die keine Aggregationstendenzen zeigen. A β wirkt toxisch auf neuronale Zellen, indem es eine Apoptose auslösen kann, und auch die Neuroplastizität negativ beeinflusst [10] (Abb. 1).

Neben A β findet man bei der AD andererseits auch intrazellulär gelegene Neurofibrillen, die aus hyperphosphoryliertem Tau-Protein bestehen. Tau-Proteine sind Mikrotubuli-assoziierte Proteine, die eine wichtige Rolle in der Bildung des Zytoskeletts spielen. Eine Hyperphosphorylierung der gepaarten helikalen Tau-Filamente führt zu einem funktionsunfähigen Protein, das Mikrotubuli nicht mehr stabilisieren kann, und somit zu einer Störung des intrazellulären und intraaxonalen Transportes führt [11]. In weiterer Folge kommt es zum Verlust von cholinergen Neuronen unter anderem im Hippokampus und im Nucleus basalis Meynert, der auf funktioneller Ebene mit einer deutlichen Reduktion des Neurotransmitters Acetylcholin einhergeht [12]. Gut dokumentiert ist auch die Degeneration des Locus coeruleus [13], der noradrenerge Neuronen enthält und eine wichtige Rolle für die Orientierung und Aufmerksamkeit spielt.

■ Derzeitige medikamentöse Therapieoptionen

Therapie kognitiver Symptome

In den vergangenen 10 Jahren wurden mehrere Wirkstoffe zur symptomatischen Behandlung der Alzheimer-Demenz zugelassen. Diese Medikamente führen wahrscheinlich ohne we-

sentliche Beeinflussung des zugrundeliegenden Krankheitsprogresses zu einer Besserung der kognitiven Symptomatik [14]. Darüber hinaus kommt es zu einer Verminderung der demenzassoziierten Verhaltensstörungen [15]. Derzeit stehen 3 Wirkstoffe aus der Klasse der Acetylcholinesterasehemmer (AChE-I) zur Verfügung, die für die Behandlung der leichten („Mini Mental State Examination“ [MMSE] > 20 von max. 30 zu erreichenden Punkten) bis mittelschweren (MMSE 10–20) AD zugelassen sind, dies sind Donepezil, Rivastigmin und Galantamin. Zusätzlich ist seit 2004 der NMDA-Rezeptor-antagonist Memantin zu Behandlung der mittelschweren und schweren AD (MMSE < 10) am Markt.

Vor allem zu Beginn der Behandlung mit AChE-I sind gastrointestinale Nebenwirkungen häufig, die auch im Verlauf der Behandlung anhalten können. Des Weiteren können Kopfschmerzen, Muskelkrämpfe, Müdigkeit, Synkopen und Schlafstörungen auftreten.

Donepezil war der erste moderne AChE-I am Markt und ist der am besten untersuchte Wirkstoff der Klasse. Donepezil ist ein reversibler Hemmer der AChE und hat eine lange Halbwertszeit (70 h), sodass eine tägliche Einmalgabe möglich ist [16]. Studien konnten zeigen, dass Donepezil auch bei der vaskulären und Lewy-Body-Demenz, bei der parkinsonassoziierten Demenz und bei kognitiven Symptomen im Rahmen einer Multiplen Sklerose wirksam ist [17, 18].

Rivastigmin hemmt neben der Acetylcholinesterase (AChE) auch zusätzlich die Butyrylcholinesterase (BuChE), die ebenfalls am Abbau von ACh beteiligt ist. Es ist anzunehmen, dass diesem zusätzlichen Wirkmechanismus bei einer fortgeschrittenen Demenz Bedeutung zukommt, da die AChE-Aktivität im Verlauf abnimmt, jedoch die BuChE bei AD-Patienten weiter vorhanden bleibt [19, 20]. Rivastigmin hat eine kurze Halbwertszeit (1–2 h) und musste bisher 2× täglich gegeben werden. Im Jahr 2008 wurde Rivastigmin als transdermal wirksames Pflaster in 2 Wirkstärken zugelassen. Das Pflaster wird jeweils 24 h belassen und gibt so kontinuierlich Wirkstoff ab. Unter dieser Applikationsform sind die Nebenwirkungen, besonders gastrointestinaler Natur, insgesamt geringer ausgeprägt. Auch für Rivastigmin gibt es positive Befunde für die Wirksamkeit bei der subkortikalen vaskulären Demenz [21] und bei der Lewy-Body-Demenz [22].

Galantamin bindet neben seiner Eigenschaft als AChE-I auch allosterisch an nikotinische ACh-Rezeptoren [23]. Es wird angenommen, dass dadurch eine verstärkte zentralnervöse Ausschüttung von Acetylcholin erfolgt, die klinische Relevanz dieser mit AChE-Hemmung synergistischen zusätzlichen Wirkung ist jedoch nicht gesichert. Galantamin hat ebenfalls eine kurze Halbwertszeit (5–7 h) und musste bisher 2× täglich verabreicht werden. Im Jahr 2006 wurde Galantamin als Retardpräparat zugelassen, wodurch eine einmal tägliche Einnahme möglich wird. Für Galantamin konnte ebenfalls eine Verbesserung der kognitiven Symptome bei der vaskulären Demenz [24] und bei der Parkinson-Demenz gezeigt werden [18].

Die Anwendung von AChE-I bei anderen Indikationen außerhalb der AD ist nicht gut belegt, da keine Zulassungen beste-

Tabelle 2: Derzeit zugelassene Antidementiva

	Acetylcholinesterase-Hemmer				NMDA-Antagonist Memantin
	Donepezil	Rivastigmin		Galantamin	
		oral	transdermal		
Wirkprinzip	Reversibler selektiver AChE-I	Pseudoirreversibler selektiver AChE-I und BuChE-I		Selektiver AChE-I, Modulator am nikotinischen ACh-Rezeptor	Nonkompetitiver NMDA-Rezeptor-antagonismus
Einnahme	1x tgl.	2x tgl.	1x tgl.	1 od. 2x tgl.	2x tgl.
Startdosis	5 mg/die	3 mg/die	4,6 mg/die	8 mg/die	5 mg/die
Titrationsintervall	mind. 4 Wochen	4 Wochen	mind. 4 Wochen	mind. 4 Wochen	1 Woche
Erhaltungsdosis	5–10 mg/die	6–12 mg/die	9,5 mg/die	16–24 mg/die	20 mg/die
Metabolismus	CYP2D6, CYP3A4	Kein hepatischer Metabolismus		CYP2D6, CYP3A4	Kein hepatischer Metabolismus
Interaktionen	Ja	Keine bekannt	Ja	Keine bekannt	
Halbwertszeit	ca. 70 h	1,5 h	3,4 h	5–7 h	60–80 h
Darreichungsform	Tablette	Tablette, Lösung	Pflaster	ret. Tablette, Lösung	Tablette, Lösung

AChE-I: Acetylcholinesterasehemmer; BuChE-I: Butyrylcholinesterasehemmer; Ach: Acetylcholin; NMDA: N-Methyl-D-Aspartat (Glutamatrezeptor)

hen, ist sie „off label“. Memantin (Tab. 2) ist als einziger Wirkstoff auch für die Behandlung der schweren AD zugelassen [25]. Diese Substanz vermindert eine über den NMDA-Rezeptor vermittelte glutamatinduzierte Exzitotoxizität an den Neuronen [26]. Memantin weist eine lange Halbwertszeit (60–80 h) auf, sodass eine 1x tägliche Einnahme möglich ist. Im Gegensatz zu den AChE-I sind bei Memantin gastrointestinale Nebenwirkungen selten. Häufige unerwünschte Arzneimittelwirkungen sind Schwindel, Kopfschmerzen und Obstipation, gelegentlich auch Halluzinationen sowie epileptische Anfälle. Eine Kombinationstherapie mit einem AChE-I und Memantin ist bei mittelschwerer bis schwerer Demenz sinnvoll [27], wird jedoch derzeit nicht von der Krankenkassenversicherung rückerstattet.

Therapie von Verhaltensstörungen

Bei Verhaltensstörungen handelt es sich um eine heterogene Gruppe nicht-kognitiver Symptome, die bei der Demenz sehr häufig (bei 60–90 %) auftreten. Besonders häufig sind depressive Symptome, Tag-Nacht-Umkehr, psychotische Symptomatik und Aggressivität. Des Weiteren treten Unruhezustände mit ziellosem Herumwandern, Essstörungen, sexuelle Enthemmung und Apathie auf. Zur Behandlung der häufig auftretenden Depression im Rahmen einer Demenz ist es besonders wichtig, Substanzen mit guter Verträglichkeit und niedrigem Interaktionspotenzial (z. B. Escitalopram, Mirtazapin oder Sertralin) zu verwenden [28], da bei älteren Menschen häufig eine Multimorbidität bzw. Polypharmazie vorliegt. Im fortgeschrittenen Krankheitsverlauf kommt es häufig zu Aggressivität und psychotischer Symptomatik. Bis dato ist von den atypischen Antipsychotika nur Risperidon zur Behandlung von Patienten mit demenzassoziierten Verhaltensstörungen zugelassen. Die Substanz hat sich bei der Behandlung von Agitation, psychotischen Symptomen und Aggressivität als gut wirksam erwiesen [29]. Zur Behandlung von Schlafstörungen sind Antidepressiva (z. B. Mirtazapin oder Trazodon) günstig. Auch Quetiapin kann empfohlen werden [30], jedoch nur „off-label“, da dieser Wirkstoff keine Zulassung für diese Indikation besitzt.

Aufgrund des vielfach diskutierten erhöhten zerebrovaskulären Risikos aller atypischen Antipsychotika [31] und der ungünstigen metabolischen Nebenwirkungen mancher Substanzen sollte die Indikation streng gestellt [32] und die Behandlungsdauer kurz gehalten werden. Prinzipiell sollte jeweils mit der niedrigsten Dosierung begonnen und nur vorsichtig aufdosiert werden, da bei älteren Menschen die Elimination von Psychopharmaka vermindert sein kann. Weiters sollte die Indikation zur Behandlung regelmäßig evaluiert werden. Zur Behandlung der Verhaltensstörungen bei Demenz sind neben der medikamentösen Therapie auch nicht-medikamentöse Therapiestrategien bedeutsam. Hier bieten sich Musiktherapie [33], Lichttherapie [34] und verhaltenstherapeutische Maßnahmen [35] an, die sich in einigen klinischen Studien als gut wirksam erwiesen haben.

■ Zukunftsperspektiven in der Demenztherapie

Da bisher nur symptomatische Therapien der AD verfügbar sind, werden gegenwärtig auch Wirkstoffe entwickelt, die auf die Pathophysiologie neurodegenerativer Prozesse abzielen. Diese „disease-modifying agents“ befinden sich bis dato in unterschiedlichen Phasen der präklinischen und klinischen Entwicklung [36] (Tab. 3).

Immunologische Ansätze

Aktuell werden immunologische Therapieansätze, die aktive und passive Immunisierung, intensiv beforscht. Bei der aktiven Immunisierung wird das Immunsystem zur Bildung von Antikörpern gegen Amyloid- β -Peptide (A β) angeregt und somit soll der Abbau von A β -Plaques gefördert werden [37]. Die Entwicklung von AN1792, der ersten Impfung gegen β -Amyloid, musste im Jahr 2002 gestoppt werden, da bei 6 % der Patienten in einer Phase-II-Studie eine aseptische Meningoenzephalitis auftrat [38], die auf einen Shift von einer Typ-2-Immunreaktion (Produktion von Antikörpern) zu einer proinflammatorischen Typ-1-Immunantwort (zytotoxische T-Zell-Response) zurückzuführen war [39]. Danach wurden

alternative Impfstoffe entwickelt, die eine wesentlich geringere Toxizität aufweisen sollten. Im Wesentlichen werden Peptidfragmente (z. B. A β_{1-6}) oder der Konformation des A β ähnliche Polypeptide entwickelt, die das Immunsystem zur Bildung von gegen N-terminale Epitope gerichteten Antikörpern anregen, die ausschließlich eine Typ-2-Immunantwort induzieren [39]. In einer *Post-mortem*-Analyse der mit AN1792 geimpften AD-Patienten konnte gezeigt werden, dass die A β -Plaques im Gehirn der Betroffenen deutlich reduziert werden konnten [40]. Jedoch war die Reduktion von A β nicht mit einer Verlangsamung der Demenzprogression vergesellschaftet [40]. Dies gibt Anlass zu vermuten, dass eine Immuntherapie gegen A β -Plaques nicht ausreichend sein könnte und man intrazellulären Veränderungen, wie dem pathologischen Tau-Protein, im Rahmen der therapeutischen Bemühungen mehr Beachtung schenken muss. Neben der aktiven Immunisierung befinden sich auch passive Immuntherapien in der Entwicklung [41], wobei Antikörper gegen A β verabreicht werden. Für diese Therapie wurde eine höhere Sicherheit als für die aktive Immunisierung berichtet, jedoch ist die Notwendigkeit einer regelmäßigen intravenösen Verabreichung von Nachteil.

Derzeit befinden sich auch immunologische Therapieansätze für die Beseitigung von hyperphosphorylierten Tau-Proteinaggregaten in der präklinischen Entwicklungsphase [42]. Im Mausmodell konnte gezeigt werden, dass MC1 (ein Tau-Anti-

körper) pathologische Tau-Aggregationen reduzierte und dies zu einer deutlichen Verbesserung der kognitiven Funktionen führte [43]. Die Antikörper werden über Pinozytose (rezeptorvermittelte oder Fluid-Phase-Endozytose) in die Neuronen aufgenommen und binden selektiv an hyperphosphoryliertes Tau. Es wird spekuliert, dass die antikörpermarkierten Tau-Proteine lysosomal abgebaut werden [43]. Normales Tau-Protein bleibt unbeeinflusst. Nach bisherigem Wissensstand sind keine zytotoxischen Effekte zu erwarten.

Auf A β abzielende Wirkstoffe

Die γ -Sekretase ist eine membranständige Protease, die A β aus dem APP schneidet. Bisher gibt es nur einen Wirkstoff, der die γ -Sekretase hemmt und sich aktuell schon in Phase III befindet [44]. Hierbei handelt es sich um Semagacestat (LY450139), welches nach Einnahme eine dosiskorrelierte Abnahme von A β in Serum und Liquor bewirkt [45]. Zusätzlich zeigte sich der Wirkstoff in mehreren Phase-II-Studien als gut verträglich [46].

Weitere Substanzen hemmen durch unterschiedliche Mechanismen die Oligomerisation von A β . Diesbezüglich zu nennen ist unter anderem Tramiprosat, das an lösliches A β bindet und somit sowohl der Bildung als auch in weiterer Folge der Ablagerung von A β -Plaques im Gehirn vorbeugt [47]. Sekundär wird so der durch A β ausgelöste Entzündungsprozess gestoppt. Tramiprosat könnte auch in der Prävention der zereb-

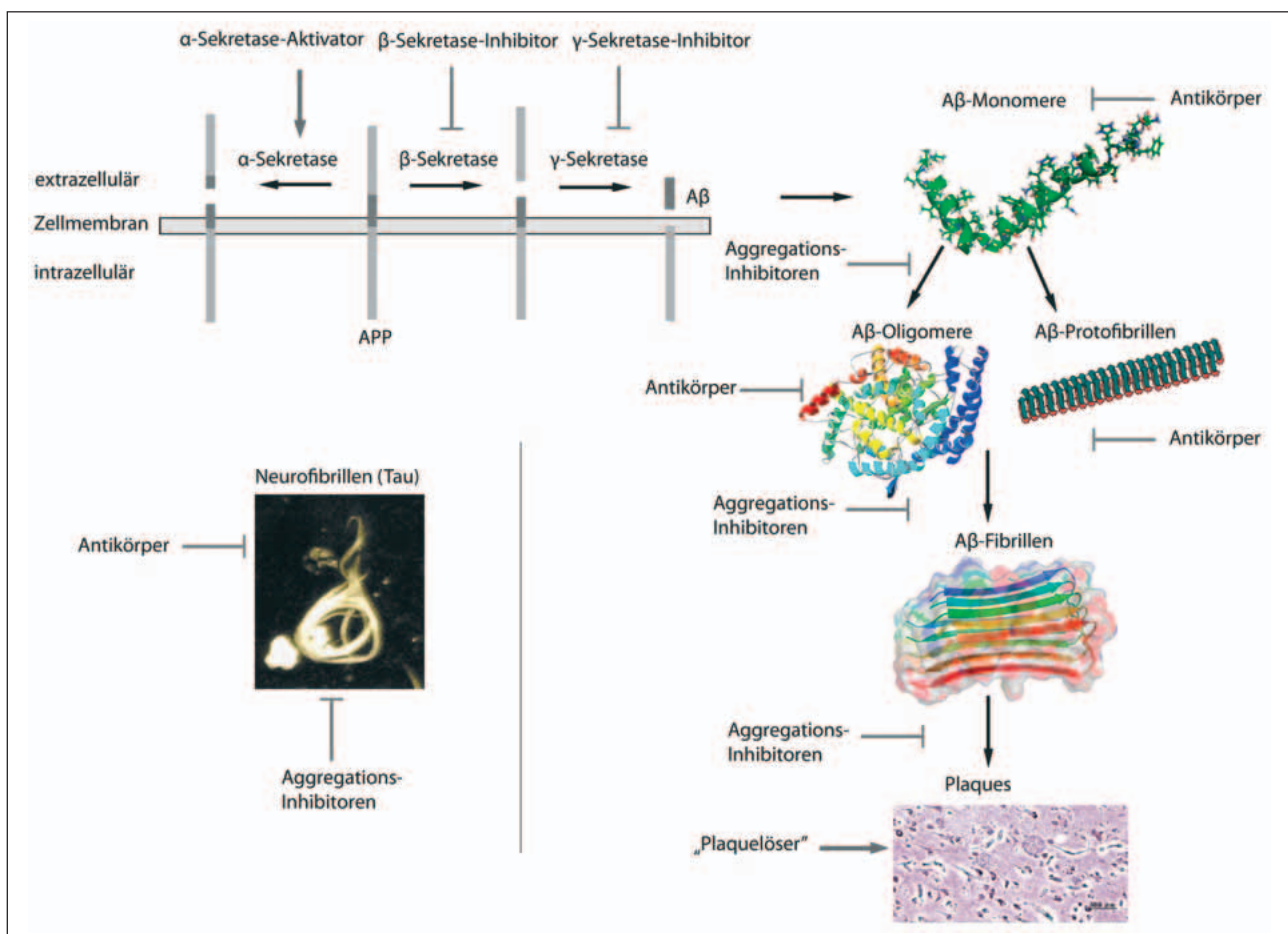


Abbildung 1: Neurofibrillen (Tau) und Entstehungskaskade von Amyloid- β (A β) Plaques sowie mögliche Therapieansatzpunkte. Alle Teilabbildungen aus: Wikipedia. Die freie Enzyklopädie, GNU-Lizenz für freie Dokumentation bzw. Public Domain.

ralen Amyloid-Angiopathie, die häufig zu Hämorrhagien führt, wirksam sein [48]. Eine US-Studie zeigte jedoch fehlende Wirksamkeit, eine weitere Multicenter-Studie läuft derzeit noch im europäischen Raum. Ein weiteres Wirkprinzip stellen Metallionenchelatoren wie Clioquinol dar, die die Bindung der Metallkationen Zink und Kupfer an A β hemmen und die Auflösung von A β -Plaques fördern [49].

Der RAGE-Hemmer (PF 04494700) hemmt die Bindung von Amyloid am „Receptor for Advanced Glycation Endproducts“ (RAGE) und schützt somit vor neurotoxischen Effekten [50]. In einigen transgenen Tiermodellen konnte gezeigt werden, dass die Einnahme von Ibuprofen das intraneuronale oligomere A β reduzierte, weiters die kognitiven Defizite verbesserte und einer Immunoreaktivität von hyperphosphoryliertem Tau vorbeugte [51]. Diese Effekte wurden nur bei Subgruppen von Patienten mit bestimmten genetischen Eigenschaften wie dem Apolipoprotein E4-Allel festgestellt [52]. Eine weitere aus der Diabetestherapie bekannte Substanz ist Rosiglitazon (ein Insulin-Sensitizer), das den Peroxisom-Proliferator-aktivierten Rezeptor- γ (PPAR- γ) aktiviert, weiters die Plasmakortikoidspiegel vermindert und im Tiermodell A β_{42} reduzierte. In weiterer Folge konnte Rosiglitazon bei transgenen Alzheimer-Mäusen deren kognitive Funktionen verbessern [53]. Derzeit wird jedoch über ein durch Einnahme von Rosiglitazon erhöhtes kardiovaskuläres Risiko kontrovers diskutiert [54].

Tau-basierende Ansätze

Einen sehr vielversprechenden Therapieansatz dürfte der Einsatz von Methylthionium (Methylenblau) darstellen. Es

wirkt als Tau-Aggregationshemmer und schützt somit die Neuronen vor toxischen Effekten der hyperphosphorylierten Tau-Proteine. Es verzögert auf diese Weise die Krankheitsprogression, wie bereits in einer Phase-IIb-Studie gezeigt werden konnte. Im Tiermodell konnte überzeugend belegt werden, dass Methylenblau Scopolamin-induzierte Gedächtnisstörungen milderte [55].

Hormonelle Therapien

Da Frauen auch nach der Berücksichtigung ihrer höheren Lebenserwartung häufiger von einer AD betroffen sind, liegt es nahe, zu hypothesieren, dass auch hormonelle Faktoren in der AD-Pathogenese eine Rolle spielen. Die Plasmaspiegel des luteinisierenden Hormons [56] sind bei Frauen signifikant höher als bei Männern. Der Hippokampus, der bei der AD unter anderem am meisten betroffen ist, weist eine hohe Dichte an LH-Rezeptoren auf [57]. In Hinblick auf die Wirksamkeit bei der AD wurde Leuprorelin, ein GnRH-Analogen, das zu einer Absenkung der LH-Sekretion führt, bereits eingehend untersucht. Im Mausmodell verminderte Leuprorelin die A β -Spiegel, was mit einer kognitiven Verbesserung korrelierte [58]. Leuprorelin hat ein Phase-II-Programm der klinischen Erprobung abgeschlossen, zur Belegung einer Wirksamkeit bei Zusatz zur AChE-I-Grundtherapie sind jedoch weitere Studien erforderlich [59]. Ein anderer Wirkstoff aus dieser Gruppe ist Mifepriston (RU486), ein Progesteron- und Glukokortikoid-Antagonist. Bekannt wurde die Substanz als „Abtreibungspille“. Da Mifepriston in der Lage ist, die Wirkung von Kortisol zu antagonisieren und Kortisol an der Initiierung der AD beteiligt zu sein scheint, sind neuroprotektive und

Tabelle 3: In Entwicklung befindliche Substanzen (Auswahl) mit pathophysiologisch innovativen Ansätzen

Substanz	Wirkprinzip	Phase
<i>Aktive Immunisierung</i>	Bildung von A β -Antikörper	
Affitop AD 01/02 ACC-001 ADDL CAD 106		I II Präklinisch I
<i>Passive Immuntherapie</i>	Antikörper gegen A β	
Bapineuzumab Gammagard LY2062430 GSK933776A RN1219 (PF04360365) R1450		III II/III II I I I
<i>Andere Ansätze</i>		
Semagacestat	Hemmung der Gamma-Sekretase	III
Tramiprosat	Bindung an lösliches A β : hemmt dessen Oligomerisierung	III
Rosiglitazon	Aktiviert Peroxisom-Proliferator-aktivierten Rezeptor α	III
PBT2	Metallionenchelator: hemmt Oligomerisierung von A β	IIa
Leuprorelin	GnRH-Agonist: vermindert A β_{42} /A40-Spiegel	II
Mifepriston	Progesteron- & Glukokortikoid-Antagonist	III
Lecozotan	Selektiver 5-HT $_{1A}$ -Antagonist: Glutamat- u. ACh-Release $\uparrow$	III
RAGE-Hemmer	Vermindert Zellschädigung durch Blockade der Amyloid-RAGE-Bindung	IIb
Dimebolin	Antihistaminikum; AChE-I, NMDA-Modulator, antiapoptotisch	IIa/IIb
Methylenblau	Tau-Aggregationshemmer	II
Simvastatin	HMG-CoA-Reduktase-Hemmer (Lipidsenker)	III
Huperzine A	AChE-I, Glutamatregulation, APP-Metabolismus	IIa/IIb
Ibuprofen	Entzündungshemmend, A β 42-Reduktion	III

antioxidative Effekte zu vermuten [60]. In einer placebo-kontrollierten Studie zeigten die AD-Patienten aus der Verumgruppe eine deutliche Verbesserung der kognitiven Funktionen [61].

Andere Verfahren

Über das serotonerge System wirkt der selektive 5-HT_{1A}-Rezeptorantagonist Lecozotan, der die Glutamat- und Acetylcholinfreisetzung im Hippokampus potenziert. Bei gealterten Rhesusaffen verbesserte Lecozotan die kognitiven Funktionen und konnte pharmakologisch induzierte Lerndefizite rückgängig machen [62]. Das seit 1983 in Russland zugelassene Antihistaminikum Dimebolin wirkt mutmaßlich als AChE-I und BuChE-I sowie als NMDA-Modulator. Darüber hinaus wird ein zytoprotektiver und antiapoptotischer Effekt vermutet. Die Substanz verbessert kognitive Funktionen und demenzassoziierte Verhaltensstörungen [63, 64].

Auch verschiedene phytomedizinische Produkte haben in der modernen Arzneimittelforschung Interesse geweckt. Das Bärlappgewächs *Huperia serrata* wird in der chinesischen Medizin eingesetzt. Aus dieser Pflanze wird der Wirkstoff Huperzine A gewonnen. In Studien konnte gezeigt werden, dass die Substanz als AChE-I wirkt und auch auf den Krankheitsverlauf Einfluss nimmt, indem sie neuroprotektiv und antiinflammatorisch wirkt [65].

Ausblick

Aktuell stehen dem behandelnden Arzt zur Therapie der AD mehrere gut verträgliche, jedoch nur symptomatisch wirksame medikamentöse Therapiestrategien zur Verfügung. Neue innovative Therapieoptionen, die auf die Pathophysiologie der AD abzielen, sind derzeit Gegenstand intensiver Forschung. Nur wenige dieser neuen Substanzen werden den Weg bis zur Zulassung schaffen, da bei einem Großteil der Substanzen die weitere Entwicklung aufgrund von Ineffektivität oder Toxizität bzw. Tolerabilitätsproblemen aufgegeben werden muss.

Neben der medikamentösen Therapie sollte auch der immer wichtiger werdende Teil der nicht-medikamentösen Therapiestrategien nicht außer Acht gelassen werden.

Relevanz für die Praxis

Aktuell sind 3 Wirkstoffe aus der Klasse der Acetylcholinesterasehemmer (AChE-I) und Memantin zur symptomatischen Behandlung der kognitiven Symptome im Rahmen einer Alzheimer-Demenz (AD) am Markt. Die AChE-I (Donepezil, Rivastigmin, Galantamin) sind für die leichte (MMSE > 20) und mittelgradige (MMSE 10–20), sowie Memantin für die Behandlung der mittelgradigen und schweren AD zugelassen. Diese Wirkstoffe sind auch wirksam bei demenzassoziierten Verhaltensstörungen, wie depressiven Symptomen, Agitation und psychotischen Symptomen. Alternative Verabreichungsformen, wie z. B. transdermal wirksame Systeme, ermöglichen eine nebenwirkungsärmere Verabreichung. Weiters sollten bei Verhaltensstörungen gut verträgliche und interaktionsarme Medikamente eingesetzt werden. Für psychotische Symptome im Rahmen der AD ist lediglich Risperidon zugelassen. Es besteht die Hoffnung, dass in den nächsten Jahren einige neue Substanzen mit zum Teil auch krankheitsmodifizierendem Wirkmechanismus zugelassen werden. Derzeit befinden sich bereits einige Wirkstoffe in der Phase III der klinischen Entwicklung. Ob und wie effizient diese neuen Medikamente sein werden, wird sich in Zukunft erweisen.

Interessenkonflikt

SK und DW haben Vortragshonorare, Honorare für Beratungstätigkeit sowie Studienunterstützungen von einer Reihe von pharmazeutischen Firmen im Bereich der neuropsychiatrischen Forschung erhalten. UM hat Reisekostenzuschüsse von verschiedenen pharmazeutischen Firmen erhalten.

Literatur:

- Österreichische Alzheimer Liga. Available from: <http://www.alzheimer-liga.at/aufgaben.html> [gesehen 4.12.2008].
- Reisberg B, Pritchard L, Mosconi L, John ER, Glodzik-Sobanska L, Boksay I, Monteiro I, Torossian C, Vedyas A, Ashraf N, Jamil IA, de Leon MJ. The pre-mild cognitive impairment, subjective cognitive impairment stage of Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement* 2008; 4 (Suppl 1): S98–S108.
- National Institute on Aging. The Seven Warning Signs of Alzheimer's Disease. <http://www.nia.nih.gov/Alzheimers/Publications/sevensigns.htm> [gesehen 4.12.2008].
- Hellweg R. Demenzerkrankungen. In: Gastpar MT, Kasper S, Linden M (Hrsg). *Psychiatrie und Psychotherapie*. Springer-Verlag, Wien-New York, 2003; 37–44.
- Bertram L, Tanzi RE. Thirty years of Alzheimer's disease genetics: the implications of systematic meta-analyses. *Nat Rev Neurosci* 2008; 9: 768–78.
- Bird TD. Genetic aspects of Alzheimer disease. *Genet Med* 2008; 10: 231–9.
- Sando SB, Melquist S, Cannon A, Hutton ML, Sletvold O, Saltvedt I, White LR, Lydersen S, Aasly JO. APOE epsilon 4 lowers age at onset and is a high risk factor for Alzheimer's disease: a case control study from central Norway. *BMC Neurol* 2008; 8: 9.
- Cedazo-Minguez A. Apolipoprotein E and Alzheimer's disease: molecular mechanisms and therapeutic opportunities. *J Cell Mol Med* 2007; 11: 1227–38.
- Suzuki N, Cheung TT, Cai XD, Odaka A, Otvos L Jr, Eckman C, Golde TE, Younkin SG. An increased percentage of long amyloid beta protein secreted by familial amyloid beta protein precursor (beta APP717) mutants. *Science* 1994; 264: 1336–40.
- Yankner BA, Lu T. Amyloid beta -protein toxicity and the pathogenesis of Alzheimer's disease. *J Biol Chem* 2009; 284: 4755–9.
- Alonso AC, Li B, Grundke-Iqbal I, Iqbal K. Mechanism of tau-induced neurodegeneration in Alzheimer disease and related tauopathies. *Curr Alzheimer Res* 2008; 5: 375–84.
- Frolich L. The cholinergic pathology in Alzheimer's disease – discrepancies between clinical experience and pathophysiological findings. *J Neural Transm* 2002; 109: 1003–13.
- Weinshenker D. Functional consequences of locus coeruleus degeneration in Alzheimer's disease. *Curr Alzheimer Res* 2008; 5: 342–5.
- Bianchetti A, Ranieri P, Margiotta A, Trabucchi M. Pharmacological treatment of Alzheimer's Disease. *Aging Clin Exp Res* 2006; 18: 158–62.
- Figiel G, Sadowsky C. A systematic review of the effectiveness of rivastigmine for the treatment of behavioral disturbances in dementia and other neurological disorders. *Curr Med Res Opin* 2008; 24: 157–66.
- Doody RS. Clinical profile of donepezil in the treatment of Alzheimer's disease. *Gerontology* 1999; 45 (Suppl 1): 23–32.
- Seltzer B. Donepezil: an update. *Expert Opin Pharmacother* 2007; 8: 1011–23.
- Fuchs GA, Gemende I, Herting B, Lemke MR, Oehlwein C, Reichmann H, Riecke J, Emmans D, Volkmann J. Dementia in idiopathic Parkinson's syndrome. *J Neurol* 2004; 251 (Suppl 6): VI/28–VI/32.
- Lane RM, Potkin SG, Enz A. Targeting acetylcholinesterase and butyrylcholinesterase in dementia. *J Neuropsychopharmacol* 2006; 9: 101–24.
- Greig NH, Lahiri DK, Sambamurti K. Butyrylcholinesterase: an important new target in Alzheimer's disease therapy. *Int Psychogeriatr* 2002; 14 (Suppl 1): 77–91.
- Roman GC. Rivastigmine for subcortical vascular dementia. *Expert Rev Neurother* 2005; 5: 309–13.
- Rozzini L, Chilovi BV, Bertolotti E, Conti M, Delrio I, Trabucchi M, Padovani A. Cognitive and psychopathologic response to rivastigmine in dementia with Lewy bodies compared to Alzheimer's disease: a case control study. *Am J Alzheimers Dis Other Dement* 2007; 22: 42–7.
- Olin J, Schneider L. Galantamine for Alzheimer's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2001; (4): CD001747.
- Auchus AP, Brashear HR, Salloway S, Korczyn AD, De Deyn PP, Gassmann-Mayer C. Galantamine treatment of vascular dementia: a randomized trial. *Neurology* 2007; 69: 448–58.
- Emre M, Mecocci P, Stender K. Pooled analyses on cognitive effects of memantine in patients with moderate to severe Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis* 2008; 14: 193–9.
- Molinero JL, Garcia-Gil V, Villar A. Memantine: an anticholinergic option for dementia. *Am J Alzheimers Dis Other Dement* 2004; 19: 10–8.
- Atri A, Shaughnessy LW, Locascio JJ, Growdon JH. Long-term course and effectiveness of combination therapy in Alzheimer disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2008; 22: 209–21.
- Starkstein SE, Mizrahi R, Power BD. Depression in Alzheimer's disease: phenomenology, clinical correlates and treatment. *Int Rev Psychiatry* 2008; 20: 382–8.
- Brodaty H, Ames D, Snowden J, Woodward M, Kirwan J, Clarnette R, Lee E, Lyons B, Grossman F. A randomized placebo-controlled trial of risperidone for the treatment of aggression, agitation, and psychosis of dementia. *J Clin Psychiatry* 2003; 64: 134–43.

30. Savaskan E, Schnitzler C, Schroder C, Cajochen C, Müller-Spahn F, Wirz-Justice A. Treatment of behavioural, cognitive and circadian rest-activity cycle disturbances in Alzheimer's disease: haloperidol vs. quetiapine. *Int J Neuropsychopharmacol* 2006; 9: 507–16.
31. Herrmann N, Lanctot KL. Do atypical antipsychotics cause stroke? *CNS Drugs* 2005; 19: 91–103.
32. Schneider LS, Dagerman KS, Insel P. Risk of death with atypical antipsychotic drug treatment for dementia: meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *JAMA* 2005; 294: 1934–43.
33. Raglio A, Bellelli G, Traficante D, Gianotti M, Ubezio MC, Villani D, Trabucchi M. Efficacy of music therapy in the treatment of behavioral and psychiatric symptoms of dementia. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2008; 22: 158–62.
34. Dowling GA, Graf CL, Hubbard EM, Luxenberg JS. Light treatment for neuropsychiatric behaviors in Alzheimer's disease. *West J Nurs Res* 2007; 29: 961–75.
35. Acevedo A, Loewenstein DA. Nonpharmacological cognitive interventions in aging and dementia. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 2007; 20: 239–49.
36. Salloway S, Mintzer J, Weiner MF, Cummings JL. Disease-modifying therapies in Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement* 2008; 4: 65–79.
37. Wisniewski T, Konietzko U. Amyloid-beta immunisation for Alzheimer's disease. *Lancet Neurol* 2008; 7: 805–11.
38. Gilman S, Koller M, Black RS, Jenkins L, Griffith SG, Fox NC, Eisner L, Kirby L, Rovira MB, Forette F, Orgogozo JM. Clinical effects of Aβ immunization (AN1792) in patients with AD in an interrupted trial. *Neurology* 2005; 64: 1553–62.
39. Pride M, Seubert P, Grundman M, Hagen M, Eldridge J, Black RS. Progress in the active immunotherapeutic approach to Alzheimer's disease: clinical investigations into AN1792-associated meningoencephalitis. *Neurodegener Dis* 2008; 5: 194–6.
40. Holmes C, Boche D, Wilkinson D, Yadegarfar G, Hopkins V, Bayer A, Jones RW, Bullock R, Love S, Neal JW, Zotova E, Nicoll JA. Long-term effects of Aβ 42 immunisation in Alzheimer's disease: follow-up of a randomised, placebo-controlled phase I trial. *Lancet* 2008; 372: 216–23.
41. Steinitz M. Developing injectable immunoglobulins to treat cognitive impairment in Alzheimer's disease. *Expert Opin Biol Ther* 2008; 8: 633–42.
42. Sigurdsson EM. Immunotherapy targeting pathological tau protein in Alzheimer's disease and related tauopathies. *J Alzheimers Dis* 2008; 15: 157–68.
43. Asuni AA, Boutajangout A, Quartermain D, Sigurdsson EM. Immunotherapy targeting pathological tau conformers in a tangle mouse model reduces brain pathology with associated functional improvements. *J Neurosci* 2007; 27: 9115–29.
44. Wolfe MS. Inhibition and modulation of gamma-secretase for Alzheimer's disease. *Neurotherapeutics* 2008; 5: 391–8.
45. Siemers ER, Dean RA, Friedrich S, Ferguson-Sells L, Gonzales C, Farlow MR, May PC. Safety, tolerability, and effects on plasma and cerebrospinal fluid amyloid-beta after inhibition of gamma-secretase. *Clin Neuropharmacol* 2007; 30: 317–25.
46. Fleisher AS, Raman R, Siemers ER, Becerra L, Clark CM, Dean RA, Farlow MR, Galvin JE, Peskind ER, Quinn JF, Sherzai A, Sowell BB, Aisen PS, Thal LJ. Phase 2 safety trial targeting amyloid beta production with a gamma-secretase inhibitor in Alzheimer disease. *Arch Neurol* 2008; 65: 1031–8.
47. Wright TM. Tramiprosate. *Drugs Today (Barc)* 2006; 42: 291–8.
48. Greenberg SM, Rosand J, Schneider AT, Creed Pettigrew L, Gandy SE, Rovner B, Fitzsimmons BF, Smith EE, Edip Gurool M, Schwab K, Laurin J, Garceau D. A phase 2 study of tramiprosate for cerebral amyloid angiopathy. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2006; 20: 269–74.
49. Ritchie CW, Bush AI, Mackinnon A, Macfarlane S, Mastwyk M, MacGregor L, Kiers L, Cherny R, Li QX, Tammner A, Carrington D, Mavros C, Volitakis I, Xilinas M, Ames D, Davis S, Beyreuther K, Tanzi RE, Masters CL. Metal-protein attenuation with iodocholesterolhydroxyquin (cloquinoxil) targeting Abeta amyloid deposition and toxicity in Alzheimer disease: a pilot phase 2 clinical trial. *Arch Neurol* 2003; 60: 1685–91.
50. Takeuchi M, Yamagishi S. Possible involvement of advanced glycation end-products (AGEs) in the pathogenesis of Alzheimer's disease. *Curr Pharm Des* 2008; 14: 973–8.
51. McKee AC, Carreras I, Hossain L, Ryu H, Klein WL, Oddo S, LaFerla FM, Jenkins BG, Kowall NW, Dedeoglu A. Ibuprofen reduces Aβ, hyperphosphorylated tau and memory deficits in Alzheimer mice. *Brain Res* 2008; 1207: 225–36.
52. Szekely CA, Breitner JC, Fitzpatrick AL, Rea TD, Psaty BM, Kuller LH, Zandi PP. NSAID use and dementia risk in the Cardiovascular Health Study: role of APOE and NSAID type. *Neurology* 2008; 70: 17–24.
53. Pedersen WA, McMillan PJ, Kulstad JJ, Leverenz JB, Craft S, Haynatzki GR. Rosiglitazone attenuates learning and memory deficits in Tg2576 Alzheimer mice. *Exp Neurol* 2006; 199: 265–73.
54. Selvin E, Bolen S, Yeh HC, Wiley C, Wilson LM, Marinopoulos SS, Feldman L, Vassy J, Wilson R, Bass EB, Brancati FL. Cardiovascular outcomes in trials of oral diabetes medications: a systematic review. *Arch Intern Med* 2008; 168: 2070–80.
55. Deiana S, Harrington CR, Wischik CM, Riedel G. Methylthioninium chloride reverses cognitive deficits induced by scopolamine: comparison with rivastigmine. *Psychopharmacology (Berl)* 2009; 202: 53–65.
56. Friess E, Schiffelholz T, Steckler T, Steiger A. Dehydroepiandrosterone – a neurosteroid. *Eur J Clin Invest* 2000; 30 (Suppl 3): 46–50.
57. Webber KM, Casadesus G, Bowen RL, Perry G, Smith MA. Evidence for the role of luteinizing hormone in Alzheimer disease. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets* 2007; 7: 300–3.
58. Casadesus G, Webber KM, Atwood CS, Pappolla MA, Perry G, Bowen RL, Smith MA. Luteinizing hormone modulates cognition and amyloid-beta deposition in Alzheimer APP transgenic mice. *Biochim Biophys Acta* 2006; 1762: 447–52.
59. Webber KM, Casadesus G, Bowen RL, Perry G, Smith MA. Evidence for the role of luteinizing hormone in Alzheimer disease. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets* 2007; 7: 300–3.
60. Dhikav V, Anand KS. Glucocorticoids may initiate Alzheimer's disease: a potential therapeutic role for mifepristone (RU-486). *Med Hypotheses* 2007; 68: 1088–92.
61. Pomara N, Doraiswamy PM, Tun H, Ferris S. Mifepristone (RU 486) for Alzheimer's disease. *Neurology* 2002; 58: 1436.
62. Schechter LE, Smith DL, Rosenzweig-Lipson S, Sukoff SJ, Dawson LA, Marquis K, Jones D, Piesla M, Andree T, Nawoschik S, Harder JA, Womack MD, Buccafusco J, Terry AV, Hoebel B, Rada P, Kelly M, Abou-Gharbia M, Barrett JE, Childers W. Lecozotan (SRA-333): a selective serotonin 1A receptor antagonist that enhances the stimulated release of glutamate and acetylcholine in the hippocampus and possesses cognitive-enhancing properties. *J Pharmacol Exp Ther* 2005; 314: 1274–89.
63. Bachurin S, Bukatina E, Lermontova N, Tkachenko S, Afanasiev A, Grigoriev V, Grigorieva I, Ivanov Y, Sablin S, Zefirov N. Antihistamine agent Dimebon as a novel neuroprotector and a cognition enhancer. *Ann N Y Acad Sci* 2001; 939: 425–35.
64. Doody RS, Gavrilova SI, Sano M, Thomas RG, Aisen PS, Bachurin SO, Seely L, Hung D. Effect of dimebon on cognition, activities of daily living, behaviour, and global function in patients with mild-to-moderate Alzheimer's disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Lancet* 2008; 372: 207–15.
65. Little JT, Walsh S, Aisen PS. An update on huperzine A as a treatment for Alzheimer's disease. *Expert Opin Investig Drugs* 2008; 17: 209–15.

Dr. med. Ulrike Moser

1998–2005 Medizinstudium an der Medizinischen Universität Wien. Ab 2005 wissenschaftliche Mitarbeiterin bei Neuroimaging-Projekten an der Univ.-Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Medizinische Universität Wien. Seit 2006 Assistenzärztin an der Klinischen Abteilung für Biologische Psychiatrie, Univ.-Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie, MUV. Seit 2008 Mitarbeit in der Demenz-Spezialambulanz.



Akkreditierter ärztlicher Herausgeber:

Klinische Abteilung für Biologische Psychiatrie, Univ.-Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Medizinische Universität Wien

Lecture Board:

Univ.-Prof. Dr. Peter Dal-Bianco, Wien
Doz. OA Dr. Michael Rainer, Wien
Prim. Univ.-Prof. Dr. Hans Rittmannsberger, Linz

DFP online Literaturstudium

Entsprechend dem Fortbildungsgedanken des JOURNALS FÜR NEUROLOGIE, NEUROCHIRURGIE UND PSYCHIATRIE sollen auch in Zukunft approbierte Fachartikel zur Erlangung von DFP- (Diplom-Fortbildungs-Programm-) Punkten (Österreich) der „akademie der ärzte“ publiziert werden.

Den Test zur Erlangung von 2 DFP-Punkten finden Sie in Kürze unter:

<http://www.meindfp.at>



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](#)