

## ORIGINALARBEIT

# Pharmakotherapie von neuropsychiatrischen Symptomen bei Demenz

Querschnitterhebung in 18 Berliner Seniorenwohnheimen

Tomislav Majic, Jan-Paul Pluta, Thomas Mell, Marion C. Aichberger, Yvonne Treusch, Hans Gutzmann, Andreas Heinz, Michael A. Rapp

Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Charité Campus Mitte, Berlin: Majic, Pluta, Mell, Dr. med. Aichberger, Treusch, Prof. Dr. Heinz, Dr. phil. Dr. med. Rapp

Gerontopsychiatrisches Zentrum, Psychiatrische Universitätsklinik der Charité im St. Hedwig Krankenhaus, Berlin: Majic, Mell, Dr. med. Aichberger, Treusch, Dr. phil. Dr. med. Rapp

Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Krankenhaus Hedwigshöhe, Berlin: Prof. Dr. med. Gutzmann

## ZUSAMMENFASSUNG

**Hintergrund:** Neuropsychiatrische Symptome bei Demenz, wie Aggressivität und Unruhe, Depression und Apathie führen zu häufigen Verschreibungen von Psychopharmaka, vermehrten Krankenhausaufenthalten und einer erhöhten Belastung des Gesundheitssystems. Internationale Leitlinien empfehlen hier eine differenzierte, syndromspezifische Pharmakotherapie. In der vorliegenden Studie wurde die syndrombezogene Verschreibungspraxis untersucht.

**Methoden:** Mit einer Querschnitterhebung in 18 Berliner Seniorenwohnheimen wurden anhand syndromspezifischer Skalen die Prävalenzen von Apathie, Depression und Aggressivität sowie die Psychopharmakagabe in definierten Tagesdosen (DDD) bei 304 demenzkranken Bewohnern erfasst. Demenzdiagnosen wurden der ärztlichen Dokumentation entnommen und zusätzlich durch den Mini-Mental-Status-Test gestützt.

**Ergebnisse:** Mehr als 90 % der untersuchten demenzkranken Bewohner litten an neuropsychiatrischen Symptomen, am häufigsten an Apathie (78 %). 52 % der Patienten erhielten Neuroleptika, 30 % Antidepressiva und 17 % Antidementiva. Bezüglich der Häufigkeit der Behandlung mit Neuroleptika gab es keinen signifikanten Unterschied zwischen Demenzpatienten mit Depression oder Apathie und Demenzpatienten mit Aggressivität ( $\text{Chi}^2 = 7,03$ ;  $p = 0,32$ ).

**Schlussfolgerung:** Die Behandlung neuropsychiatrischer Symptome bei Demenz erfolgte in der vorliegenden Untersuchung offenbar wenig syndromspezifisch. Obgleich es sich hier um eine nichtrepräsentative Studie handelt, sind die Ergebnisse bedenkenswert, da Neuroleptika Demenzpatienten schweren unerwünschten Wirkungen und einem erhöhten Mortalitätsrisiko aussetzen können. Die deutschen Leitlinien für die Behandlung von Verhaltensstörungen wurden kürzlich vorgestellt; ihre Implementierung erscheint angesichts der hier dargelegten Datenlage sinnvoll.

Weltweit zählen neuropsychiatrische Symptome noch vor den kognitiven Anzeichen zu den häufigsten Indikationen für eine psychiatrische Behandlung von Patienten mit Demenzerkrankungen (1). Der Begriff der neuropsychiatrischen Symptome bei Demenz bezeichnet eine heterogene Gruppe von Merkmalen (1–3), wobei Aggressivität und Unruhe, Apathie und Depression zu den häufigsten Syndromen gehören (4, 5). Aggressivität und Unruhe werden häufig unter dem Begriff Agitation subsumiert (5). Studien berichten bei einem Drittel bis zu drei Viertel aller demenzkranken Bewohner von Seniorenwohnheimen über solche Symptome (2, 3). In einer prospektiven Längsschnittstudie über zehn Jahre wiesen 96 % der demenzkranken Patienten aggressive Verhaltensweisen auf (6). Diese vermindern die Lebensqualität der Bewohner (1, 2) und sind für das Pflegepersonal häufig belastend (2). Es kommt zu ansteigenden Versorgungskosten, zunehmenden Verschreibungen von Psychopharmaka (2, 4, 7, 8), zu häufigeren Krankenhausaufenthalten (1) und somit zu einer erhöhten Belastung des Gesundheitswesens.

Neuropsychiatrische Symptome treten bevorzugt in den fortgeschrittenen Stadien der Erkrankung auf, das Risiko nimmt mit zunehmendem Demenzschweregrad zu (4). Agitationssymptome werden auch als möglicher Ausdruck von Depressionen bei fortgeschrittenen Demenzerkrankungen diskutiert (9). Demgegenüber kann es sich bei Agitation, Depression und Apathie jeweils auch um durch neuropathologische Veränderungen ausgelöste Verhaltenssymptome handeln (6). In Studien aus den USA (3) und aus Deutschland (8) ist insbesondere die gehäufte Verschreibung von Neuroleptika über einen zu langen Behandlungszeitraum kritisiert worden. Zudem werden wahrscheinlich depressive und apathische Symptome häufig nicht diagnostiziert (8–11). Die Leitlinien der amerikanischen (10) und britischen (12) Fachgesellschaften zur Behandlung demenzkranker Heimbewohner empfehlen im ersten Schritt das Assessment der Symptome und erst im zweiten Schritt die gezielte Anwendung nichtmedikamentöser und medikamentöser Interventionen (Tabelle 1) (8, 10, 12). Auf die Notwendigkeit des Zusammen-

Zitierweise: Dtsch Arztebl Int 2010; 107(18): 320–7  
DOI: 10.3238/arztebl.2010.0320

wirkens von präventiven, medikamentösen und nichtmedikamentösen Maßnahmen war auch im Rahmen des Deutschen Ärztetages 2008 ausdrücklich hingewiesen worden (13).

In der vorliegenden Studie wurde neben der Schätzung der Punktprävalenzen für die neuropsychiatrischen Symptome „Agitation“ (Aggressivität und Unruhe), „Depression“ und „Apathie“ untersucht, inwieweit Psychopharmaka syndromspezifisch eingesetzt werden, das heißt, ob sich die Gabe von Neuroleptika, Antidepressiva, Antidementiva, Benzodiazepinen und Antikonvulsiva bei unterschiedlichen Zielsymptomen unterscheidet.

### Methoden

#### Stichprobe

Die vorgestellten Daten stammen aus der ersten Querschnitterhebung einer Cluster-Kohortenstudie mit 304 Bewohnern aus 18 Berliner Seniorenwohnheimen zur Implementierung von ärztlichen und pflegerischen Leitlinien (Leuchtturmprojekt VIDEANT, BMG LT44-076). Insgesamt wurden 27 Berliner Heime angeschrieben, davon nahmen 18 Heime an der Untersuchung teil. Die Studie wurde vor Beginn der Ethikkommission der Charité Berlin zur Beratung vorgelegt. Für alle Bewohner, bei denen in den Heimakten eine Demenzdiagnose dokumentiert war, wurde von den Heimen vor Erstkontakt eine schriftliche Einwilligung eingeholt, entweder von den Bewohnern selbst oder durch deren gesetzliche Vertreter. Primäres Einschlusskriterium war also die vorbestehende ärztliche Diagnose einer Demenz, unabhängig vom Vorhandensein neuropsychiatrischer Symptome. Demenzdiagnosen wurden aus den Heimakten sowie der ärztlichen Dokumentation in den Pflegeheimen extrahiert.

Insgesamt wurden in den zwei Monaten vor der Ersterhebung 647 Bewohner beziehungsweise ihre gesetzlichen Betreuer angeschrieben. 23 Bewohner starben vor Beginn der Ersterhebung. Für 326 Bewohner erhielten die Autoren eine schriftliche Einwilligung, bei 298 Bewohnern keine Antwort oder eine Absage. Die ursprüngliche Stichprobe umfasste N = 326 Bewohner.

#### Demenzdiagnosen

Bei allen 326 Bewohnern wurde der Mini-Mental-Status-Test (MMST [14]) durchgeführt, und die Demenz wurde bei Vorliegen der ärztlichen Diagnose mit dem Schwellenwert von  $\leq 24$  Punkten bestätigt. Bei 34 Bewohnern lag nach Prüfung der Heimakten keine gesicherte ärztliche Demenzdiagnose vor, allerdings wurden sie vom Pflegepersonal explizit als Demenzpatienten genannt. In Nachuntersuchungen durch die gerontopsychiatrisch erfahrenen Studienärzte konnte die Syndromdiagnose Demenz in 19 Fällen anhand des klinischen Befundes, des MMST und der klinischen Kriterien nach ICD-10 (15) gestellt werden. 15 der 34 vom Heimpersonal als dement benannten Patienten erfüllten nicht die klinischen Kriterien einer Demenz und wurden daher aus der Studie

**TABELLE 1**

Therapieleitlinien für neuropsychiatrische Symptome bei Demenz

Syndrom	Medikamentöse Therapie (AGS & AAGP 2003)	Medikamentöse Therapie (NICE 2008)
<b>Depression</b> – ohne psychotische Symptome  – mit psychotischen Symptomen	– Antidepressiva, z. B. SSRIs (z. B. Citalopram, Sertralin), SNRIs (z. B. Mirtazapin, Venlafaxin); Trizyklika nicht 1. Wahl!  – zusätzlich kurzfristig atypische Neuroleptika (z. B. Risperidon, Olanzapin, Quetiapin)	– Antidepressiva  – Trizyklika nicht 1. Wahl!  – zusätzlich kurzfristig Neuroleptika
<b>Aggressivität/Unruhe</b> – ohne akute Gefährdung oder psychotische Symptome  – mit psychotischen Symptomen	– keine medikamentöse Behandlung  – kurzfristig atypische Neuroleptika (Risperidon, Quetiapin); nicht 1. Wahl: typische Neuroleptika, Antikonvulsiva, SSRIs, Benzodiazepine	– keine medikamentöse Behandlung oder ChE-Hemmer  – keine Neuroleptika bei leichten bis mittelschweren Symptomen – bei schweren Symptomen kurzfristig Neuroleptika – bei Lewy-Körper- und Alzheimer Demenz Neuroleptika nur unter strenger Indikationsstellung

Empfehlungen der amerikanischen Fachgesellschaften American Geriatrics Society und American Association for Geriatric Psychiatry (AGS & AAGP 2003) und des National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE 2008) zur medikamentösen Behandlung von neuropsychiatrischen Symptomen bei Demenz, insbesondere Depressionen und Aggressivität und Unruhe; SSRI, selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer Che, Cholinesterasehemmer

ausgeschlossen. Zusätzliche Ausschlusskriterien waren die ärztlich dokumentierte Diagnose einer Schizophrenie (n = 2) sowie einer bipolaren Erkrankung (n = 4). Ein Patient mit der Diagnose einer Intelligenzminderung wurde ebenfalls nicht in die Untersuchung miteinbezogen. Das Vorliegen einer Depression bei bestehender Demenzdiagnose war hingegen kein Ausschlusskriterium.

Unter den verbliebenen 304 Bewohnern lagen folgende Diagnosen vor:

- Demenz ohne nähere Bezeichnung (n = 166)
- Alzheimer-Demenz (n = 57)
- vaskuläre Demenz (n = 62)
- Lewy-Körperchen Demenz (n = 6)
- frontotemporale Demenz (n = 3).

Die Demenzdiagnosen waren überwiegend von Hausärzten (70,4 %), zum Teil auch von Fachärzten für Psychiatrie und Psychotherapie, Neurologie oder Nervenheilkunde (29,6 %) gestellt worden.

#### Datenerhebung

Die demografischen Daten wurden im Dezember 2008 bis Februar 2009 durch das Pflegepersonal der Heime und die klinischen Daten durch speziell geschultes wissenschaftliches Hilfspersonal erhoben. Zur Bestimmung des Schweregrades der Demenz

**TABELLE 2**

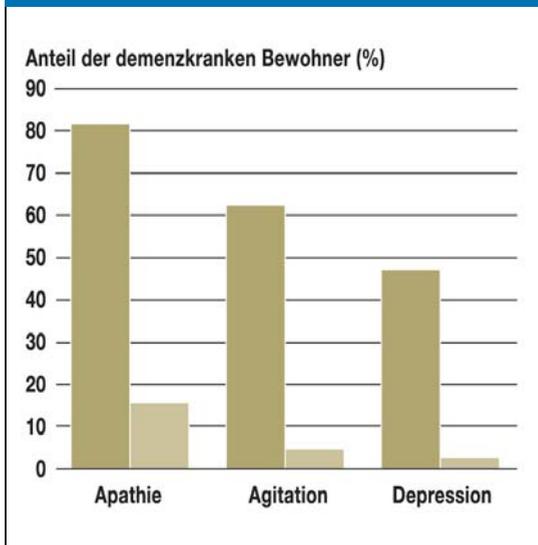
Mittelwerte und Standardabweichungen

	Mittelwert	Median	SD	Spannweite
Alter	81,56	84,00	± 10,52	54
MMST	8,59	8,00	± 7,99	24
DMAS	18,59	17,00	± 14,46	72
AES	51,61	52,00	± 11,19	48
CMAI	53,92	48,50	± 20,41	150
Typika	0,23	0,16	± 0,31	2,47
Atypika	0,26	0,19	± 0,24	1,13

Aufgeführt sind Mittelwerte und Standardabweichungen, bezogen auf das Alter und die Testergebnisse für MMST (Mini-Mental-Status-Test), DMAS (Dementia Mood Assessment Scale), AES (Apathy Evaluation Scale) und CMAI (Cohen-Mansfield Agitation Inventory) sowie die Neuroleptika-Dosierungen (Typika und Atypika) in DDD („defined daily dosages“) für alle untersuchten demenzkranken Bewohner (N = 304); SD, Standardabweichung

Punktprävalenzen von neuropsychiatrischen Symptomen. Prozentualer Anteil der demenzkranken Bewohner (N = 304) mit Apathie, Agitation oder Depression. Dunkeloliv aufgeführt sind die Gesamtprävalenzen, die helloliven Balken zeigen die Prävalenz des ausschließlichen Auftretens des jeweiligen Symptoms, das heißt, bei Ausschluss von Komorbiditäten mit den jeweils anderen neuropsychiatrischen Symptomen.

**GRAFIK 1**



wurde der MMST (14) verwendet. Symptome der Agitation wurden anhand des standardisierten Cohen-Mansfield Agitation Inventory (5) durch Befragung des Pflegepersonals erhoben (eine Skala für die Erfassung von Symptomen der Aggressivität und Unruhe speziell bei Demenzkranken).

Zur Quantifizierung weiterer neuropsychiatrischer Symptome wurden außerdem die Dementia Mood Assessment Scale (DMAS [16]; eine Fremdbeurteilungsskala für die Erfassung depressiver Symptome auch bei schwer dementen Personen) sowie die Apathy Evaluation Scale (AES [17]; eine Fremdbeurteilungsskala für die Erfassung von Apathie bei Demenz) erhoben.

Zusätzlich wurde in einer Substichprobe von n = 120 Bewohnern zur Bestimmung der externen Validität der erhobenen Skalen (DMAS, CMAI, AES) das neuropsychiatrische Inventar (NPI [18]) von trainierten Ratern erhoben. Hier zeigten sich zwischen der Subskala Depression des NPI und der DMAS (r = 0,71, p < 0,001), zwischen der Subskala Apathie des NPI und der AES (r = 0,76, p < 0,001) sowie zwischen der Subskala Aggressivität des NPI und der CMAI (r = 0,73, p < 0,001) zufriedenstellende Korrelationen. Alle drei Skalen wurden für einen Beobachtungszeitraum von zwei Wochen angewandt, und neuropsychiatrische Symptome wurden dann nach einem literaturbasierten Schwellenwert auf den jeweiligen Symptomskalen klassifiziert (5, 16, 17). Folgende Schwellenwerte wurden hierbei verwendet:

- > 42 Punkte auf der CMAI
- > 18 Punkte auf der DMAS
- > 40 Punkte auf der AES.

Hinsichtlich der Psychopharmakotherapie wurden die Parameter Bezeichnung, Anwendungsdauer und tagesdefinierte Dosis (DDD) der verschriebenen Präparate für einen Zeitraum von zwei Wochen aus der Pflegedokumentation erfasst. Bei Neuroleptika entspricht eine DDD von 1,0 der mittleren empfohlenen Dosis bei an Schizophrenie erkrankten Patienten im jüngeren Erwachsenenalter (zum Beispiel entspricht eine DDD von 0,5 also 50 % der empfohlenen Tagesdosis für die Behandlung eines jungen Erwachsenen).

**Statistik**

Alle statistischen Analysen wurden in SPSS oder SAS durchgeführt. Post-hoc-Analysen der Teststärke wurden mittels G-Power (Version 3.1, Institut für experimentelle Psychologie, Universität Düsseldorf) berechnet. Für die Schätzung der Prävalenz neuropsychiatrischer Symptome wurde das Vorliegen von Agitation, Depression und Apathie – erfasst über die literaturbasierten Schwellenwerte auf dem CMAI, der AES und der DMAS – über alle 18 Seniorenwohnheime hinweg als absolute Häufigkeit sowie als Prozentualer Anteil ermittelt. Der Anteil von Bewohnern, die Psychopharmaka erhielten, wurde ebenfalls als Häufigkeit und als Prozentsatz beschrieben.

Zur Untersuchung der Syndromspezifität der Psychopharmakotherapie wurden angesichts der unzureichenden Literatur (3, 7, 8) explorative, das heißt nicht hypothesengeleitete Untersuchungen durchgeführt. Der Zusammenhang zwischen dem jeweiligen Symptom und der Medikation wurde anhand von Kreuztabellen für die einzelnen Syndrome und für die Gruppe der Bewohner mit komorbiden neuropsychiatrischen Symptomen betrachtet. Dazu wurden Chi<sup>2</sup>-Tests bei einem Signifikanzniveau von p < 0,05 vorgenommen. Bei kleinen Zellenanzahlen (< 5) innerhalb der Kontingenztafeln wurde der exakte Test nach Fisher verwendet.

Weiterhin führten die Autoren lineare Regressionsanalysen der jeweiligen Summenwerte (der oben ge-

nannten AES, DMAS und CMAI, adjustiert für MMST, Alter und Geschlecht) mit der abhängigen Variable „Neuroleptika-Dosis“ (als definierte Tagesdosis; DDD) durch, um festzustellen, ob signifikante Zusammenhänge zwischen der Neuroleptikagabe und dem Vorliegen eines der genannten neuropsychiatrischen Symptome bestehen. Schließlich stellten die Autoren lineare Regressionsanalysen an mit der abhängigen Variable CMAI und den Summenwerten der DMAS – adjustiert für MMST, Alter und Geschlecht –, um den Einfluss depressiver Symptomatik auf Aggressivität und Unruhe darzustellen.

### Ergebnisse

88 (28,9 %) aller untersuchten Heimbewohner (N = 304) waren männlich, 216 (71,1 %) weiblich. Alter, kognitiver Status sowie Schweregrad der einzelnen neuropsychiatrischen Symptome sind in *Tabelle 2* zusammengefasst.

Für alle Heimbewohner mit Demenzdiagnose ergab sich eine Gesamtprävalenz für die neuropsychiatrischen Symptome „Apathie“ sowie „Depression“ und „Agitation“ (inklusive Aggressivität und Unruhe) von 91,4 % (278 Bewohner), das heißt, nur 26 Bewohner (8,6 %) zeigten keines der untersuchten Symptome. Es fanden sich Teilprävalenzen von 248 (81,6 %) Bewohnern mit Apathie, 190 (62,5 %) mit Agitation und 141 (46,4 %) mit Depression. Isoliert traten Apathie bei 47 Bewohnern (15,5 %), Agitation bei 13 Bewohnern (4,3 %) und Depression bei 8 (2,6 %) auf (*Grafik 1*).

Große Überschneidungen zeigten sich zwischen den verschiedenen Symptomgruppen (*Tabelle 3*).

Neuroleptika-Verschreibungen erhielten 159 (52,3 %) der demenzkranken Bewohner, dabei bekamen 86 (28,3 %) ein typisches Neuroleptikum und elf Bewohner (3,6 %) zwei verschiedene typische Neuroleptika. 75 (24,7 %) Bewohner erhielten ein neueres Neuroleptikum (Neuroleptikum der zweiten Generation, sogenanntes Atypikum), sieben (2,3 %) gleichzeitig zwei Atypika und zwei (0,7 %) Bewohner gleichzeitig drei atypische Neuroleptika. Antidepressiva bekamen 92 (30,3 %), Antidementiva 53 (17,4 %), Benzodiazepine 21 (6,9 %) und Antikonvulsiva 52 (17,1 %) Bewohner.

Die Häufigkeiten der Verschreibungen der jeweiligen Substanzklassen sind in *Grafik 2* dargestellt und in *Grafik 3* den jeweiligen neuropsychiatrischen Symptomen zugeordnet.

Es fanden sich insbesondere keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich Substanzklasse und definierter Tagesdosis (DDD) zwischen der Gruppe der neuropsychiatrischen Symptome mit Agitation und der Gruppe der Patienten, die Symptome ohne Agitation zeigte. Die Bezüge zwischen Symptom und Substanzklasse sind in *Grafik 3* und *Tabelle 4* dargestellt.

In den Regressionsanalysen (*Tabelle 5*) zeigte keine der untersuchten Substanzgruppen einen signifikanten Bezug zur Zielindikation. Depressivität, gemessen mittels DMAS, war signifikant mit dem Co-

**TABELLE 3**

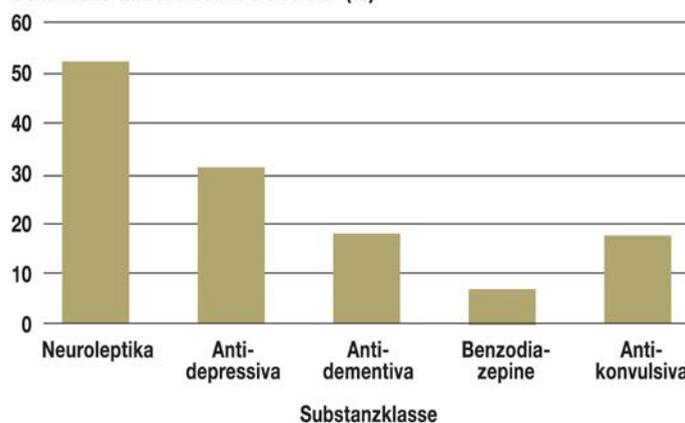
Komorbidität der neuropsychiatrischen Symptome

Neuropsychiatrische Symptome bei Demenz	Anzahl (n) und Anteil (%)
keine	n = 26 (8,6 %)
nur Apathie	n = 47 (15,5 %)
nur Agitation	n = 13 (4,3 %)
nur Depression	n = 8 (2,6 %)
Depression und Apathie	n = 33 (10,9 %)
Agitation und Depression	n = 9 (3,0 %)
Agitation und Apathie	n = 77 (25,3 %)
Apathie, Agitation und Depression (alle 3)	n = 91 (29,9 %)

Anzahl und prozentualer Anteil der betroffenen demenzkranken Bewohner bezogen auf die gesamte Stichprobe (N = 304)

**GRAFIK 2**

Behandelte demenzkranke Bewohner (%)



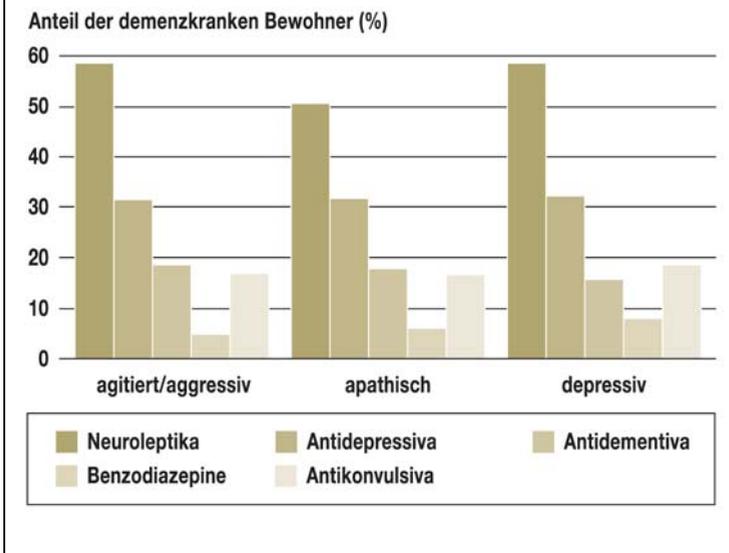
Verschreibungspraxis der Psychopharmaka. Prozentualer Anteil der verschriebenen Psychopharmaka, bezogen auf alle untersuchten demenzkranken Heimbewohner (N = 304). Aufgeführt sind die 5 häufigsten Substanzklassen: Neuroleptika, Antidepressiva, Antidementiva, Benzodiazepine und Antikonvulsiva.

hen Mansfield Agitation Inventory (CMAI)-Summenwert assoziiert ( $\beta = 0,20$ ;  $p < 0,001$ ); dabei klärte der Summenwert der DMAS 4 % der Varianz im Summenwert der CMAI auf.

### Diskussion

In der vorliegenden Untersuchung wurde die Prävalenz von neuropsychiatrischen Symptomen bei Demenz in 18 Seniorenwohnheimen untersucht. Dabei waren insbesondere die Symptomkomplexe Agitation, Apathie und Depression von Interesse. Die in dieser Studie gefundenen Prävalenzen von neuropsychiatrischen Symptomen (über 90 %) liegen noch höher als

**GRAFIK 3**



Neuropsychiatrische Symptome und Verschreibungen von Psychopharmaka. Prozentuale Anteile der jeweils verschriebenen Medikamente in Abhängigkeit von der Gesamtprävalenz eines neuropsychiatrischen Symptoms

in früheren Studien, auch im internationalen Vergleich (2–5, 19). Einen hohen Überlappungsgrad zeigten die verschiedenen Symptome untereinander. Depressive Symptome beispielsweise klärten in den Regressionsanalysen einen signifikanten Anteil der Varianz in der Agitation auf. Sie sind also mit Agitation assoziiert, was als ein Hinweis auf das Auftreten nichtremittierter agitierter Depressionen gewertet werden kann (9).

Ein zentraler Befund der Erhebung betrifft die Verschreibungspraxis von Psychopharmaka in den untersuchten Seniorenwohnheimen. Bei der überwiegenden Mehrzahl der demenzkranken Bewohner werden Psychopharmaka angewendet, und zwar besonders häufig typische und atypische Neuroleptika (52,3 %) (Grafik 2 und 3). Demgegenüber erhielten deutlich weniger Bewohner Antidepressiva (30,3 %) und Antidementiva (17,4 %). Weiterhin ergab sich bei Bewohnern, die nur an Depression oder Apathie litten, im Vergleich zu demenzkranken Heimbewohnern, bei denen Aggressivität und Unruhe vorlag, kein signifikanter Unterschied hinsichtlich der Verschreibung von Neuroleptika oder Antidepressiva. Insgesamt entsteht der Eindruck, dass bei der Behandlung demenzkranker Heimbewohner mit Neuroleptika von

**TABELLE 4**

Neuropsychiatrische Symptome bei Demenz und Substanzklasse

	Nur Apathie	Nur Depression	Nur Agitation	Depression und Apathie	Agitation und Depression	Agitation und Apathie	Alle 3 Symptome
Neuroleptikum	n = 20	n = 6	n = 7	n = 15	n = 5	n = 43	n = 56
kein Neuroleptikum	n = 27	n = 2	n = 6	n = 18	n = 4	n = 34	n = 35
<b>exakter Test nach Fisher</b>	<b>df = 6; p = 0,32</b>						
Antidepressivum	n = 13	n = 2	n = 3	n = 10	n = 2	n = 23	n = 31
kein Antidepressivum	n = 34	n = 6	n = 10	n = 23	n = 7	n = 54	n = 60
<b>exakter Test nach Fisher</b>	<b>df = 6; p = 0,98</b>						
Antidementivum	n = 10	n = 2	n = 2	n = 6	n = 2	n = 19	n = 12
kein Antidementivum	n = 37	n = 6	n = 11	n = 27	n = 7	n = 58	n = 79
<b>exakter Test nach Fisher</b>	<b>df = 6; p = 0,58</b>						
Benzodiazepine	n = 4	n = 2	n = 2	n = 4	n = 0	n = 2	n = 5
keine Benzodiazepine	n = 43	n = 6	n = 11	n = 29	n = 9	n = 75	n = 86
<b>exakter Test nach Fisher</b>	<b>df = 6; p = 0,08</b>						
Antikonvulsiva	n = 6	n = 1	n = 3	n = 6	n = 2	n = 10	n = 17
keine Antikonvulsiva	n = 41	n = 7	n = 10	n = 27	n = 7	n = 67	n = 74
<b>exakter Test nach Fisher</b>	<b>df = 6; p = 0,85</b>						

Angegeben sind die Anzahl der Bewohner n, bei denen das jeweilige neuropsychiatrische Symptom (unterteilt in die isolierten Symptome nur Agitation, nur Depression und nur Apathie, sowie Apathie und Depression, Agitation plus Apathie oder Depression und alle 3 Symptome) gefunden wurde, im Zusammenhang mit der Verschreibung der jeweiligen Substanzklasse (Neuroleptika, Antidepressiva, Antidementiva, Benzodiazepine, Antikonvulsiva). Aufgeführt sind die zweiseitigen Signifikanz (p-Werte). 26 Patienten zeigten keine neuropsychiatrischen Symptome

**TABELLE 5**

Neuropsychiatrische Symptome bei Demenz im Zusammenhang mit Alter, Geschlecht und kognitivem Status

	CMAI	DMAS	AES
Alter	$\beta = 0,37$ ; $T = 1,133$ ; $p = 0,28$	$\beta = -0,08$ ; $T = -0,27$ ; $p = 0,79$	$\beta = -0,19$ ; $T = -0,67$ ; $p = 0,52$
Geschlecht	$\beta = 0,25$ ; $T = 1,04$ ; $p = 0,32$	$\beta = -0,06$ ; $T = -0,28$ ; $p = 0,79$	$\beta = 0,42$ ; $T = 1,99$ ; $p = 0,07$
MMST	$\beta = -0,23$ ; $T = -0,81$ ; $p = 0,44$	$\beta = -0,61$ ; $T = -2,30$ ; $p = 0,04$	$\beta = -0,69$ ; $T = -2,71$ ; $p = 0,02$
Typika	$\beta = -0,31$ ; $T = -1,11$ ; $p = 0,29$	$\beta = 0,22$ ; $T = 0,87$ ; $p = 0,40$	$\beta = -0,12$ ; $T = -0,48$ ; $p = 0,64$
Atypika	$\beta = 0,50$ ; $T = 2,04$ ; $p = 0,07$	$\beta = -0,15$ ; $T = -0,67$ ; $p = 0,51$	$\beta = -0,13$ ; $T = -0,61$ ; $p = 0,55$

Ergebnisse der 3 Regressionsanalysen. In den Zeilen stehen die unabhängigen Variablen Alter, Geschlecht, MMST-Summenwert, Verschreibung von typischen und atypischen Neuroleptika. In den Spalten stehen die abhängigen Variablen, die Summenwerte von AES, DMAS und CMAI. Daraus resultierend die Ergebnisse der Regressionsanalysen mit  $\beta$ -Koeffizient, T-Wert und Signifikanz (p-Wert) CMAI, Cohen-Mausfield Agitation Inventory DMAS, Dementia Mood Assessment Scale AeS, Apathy Evaluation Scale MMST, Mini-Mental-Status-Test

**TABELLE 6**

Neuroleptikabehandlung bei demenzkranken Bewohnern mit Schlafstörungen versus ohne Schlafstörungen und mit Angstsymptomen versus ohne Angstsymptome\*

	Schlafstörung	Keine Schlafstörung	Angstsymptome	Keine Angstsymptome
Neuroleptika	22	41	31	34
kein Neuroleptikum	27	30	27	28
		$\text{Chi}^2 = 1,91$ , $p = 0,16$		$\text{Chi}^2 = 0,02$ , $p = 0,89$

\*gemessen mittels NPI (n = 120). In der Substichprobe ergaben sich keine Unterschiede in der Neuroleptikabehandlung in Abhängigkeit vom Vorliegen von Schlafstörungen und Angstsymptomen NPI, Neuropsychiatrisches Inventar

einer niedrigen Syndromspezifität auszugehen ist (10, 12). Zu bedenken ist, dass viele typische Neuroleptika sowie viele neuere Substanzen für die Behandlung von psychischen Störungen bei Demenzerkrankungen nicht zugelassen sind. Positiv ist der relativ geringe Anteil der Benzodiazepinverschreibungen zu bewerten, eine aufgrund erhöhter Sturz- und Verletzungsgefahr und deliriogener Potenz (20) erfreuliche Entwicklung.

**Limitationen der Studie**

Einschränkend ist zu erwähnen, dass es sich bei dieser Studie nicht um eine repräsentative Untersuchung handelt, und zwar sowohl hinsichtlich der Auswahl der Heime als auch hinsichtlich der Auswahl der an Demenz erkrankten Heimbewohner. Die Ablehnungsrate von circa 50 % bei einer gleichzeitig sehr hohen Prävalenz von neuropsychiatrischen Symptomen legt nahe, dass vermehrt schwer an Demenz erkrankte Bewohner mit schwereren Symptomen in die Untersuchung eingeschlossen wurden. Die vorliegende Studie trifft also vor allem Aussagen über eine neuropsychiatrisch schwer erkrankte Klientel.

Als eine weitere Limitation ist das Fehlen einer spezifischen Demenzdiagnose (also zum Beispiel Alzheimer-Demenz) bei den meisten Bewohnern (54,6 %) zu bewerten. Insbesondere ist es möglich, dass Patienten mit Demenz ohne vorliegende ärztliche Diagnose nicht in die Untersuchung eingeschlossen wurden. Tatsächlich konnten bei 19 Bewohnern, die vom Pflegepersonal als an Demenz erkrankt eingeschätzt wurden, diese Diagnose anhand klinischer Untersuchung und des MMST nachträglich ergänzt werden. Hier ist methodenkritisch anzumerken, dass diese ärztlichen Diagnosen nicht operationalisierte, sondern klinische Diagnosen darstellen und dass bei schwerer Depressivität und Apathie auch die Validität des MMST eingeschränkt sein kann.

Die Syndromspezifität auf der Grundlage der von nichtärztlichen Ratern erhobenen Skalen als Maß für indikationsgerechte pharmakotherapeutische Behandlung könnte sich von der Praxis einer ärztlichen Syndromdiagnose unterscheiden. Allerdings wurde die Validität der von den Autoren verwendeten Skalen hinsichtlich des Vorliegens neuropsychiatrischer Symptome in einer Reihe von Studien (5, 14, 16–18)

sowie bezüglich des neuropsychiatrischen Inventars in der eigenen Studie in einer Subgruppe bestätigt.

Einschränkend ist auch zu sagen, dass es andere Indikationen für Neuroleptika gerade auch bei demenzkranken Patienten gibt, wie etwa Schlafstörungen und Angst. Diese Symptome wurden jedoch in einer Substichprobe, die zur Validierung der verwendeten Skalen anhand des NPI eingesetzt wurde, erfasst und zeigten keinen Zusammenhang mit der Neuroleptikagabe. Spezifisch ergaben sich keine Unterschiede in der Neuroleptikabehandlung bei demenzkranken Bewohnern mit versus ohne Schlafstörungen ( $n = 120$ ;  $\text{Chi}^2 = 1,91$ ,  $p = 0,16$ ) und mit versus ohne Angstsymptomen ( $n = 120$ ;  $\text{Chi}^2 = 0,02$ ,  $p = 0,89$ ), gemessen mittels NPI (Tabelle 6). Post hoc fanden die Autoren hier für einen mittleren Effekt ( $w = 0,30$ ) eine Power von  $1-\beta = 0,85$  und somit eine befriedigende Teststärke.

Der vorliegenden Studie liegt eine Querschnitterhebung zugrunde, sodass nicht sicher zu differenzieren ist, inwiefern es sich bei dem Zusammenhang zwischen Symptom und verschriebenem Medikament um Zielsymptom oder unerwünschte Wirkung handelt. So können auch Neuroleptika-induzierte psychomotorische Nebenwirkungen (zum Beispiel Akathisie) in die Prävalenz der Agitation eingehen.

In früheren Untersuchungen ist wiederholt die Problematik der Neuroleptikabehandlung von neuropsychiatrischen Symptomen bei Demenz diskutiert worden (8, 11, 12, 21). Der Einsatz von Neuroleptika bei älteren Menschen mit Demenzerkrankungen ist mit einem erhöhtem Risiko unerwünschter Wirkungen verbunden, zu denen extrapyramidal-motorische Störungen (EPMS [22]), ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko (21) und eine bis zu 1,7-fach erhöhte Mortalität in der Langzeitbehandlung gehören (11).

Auch sind Neuroleptika selbst bei Agitation nicht immer Mittel der ersten Wahl (3, 4, 8, 10). Obgleich Antidementiva in der Regel bei leichter bis mittelschwerer Demenz eingesetzt werden, besteht gerade bei mittelschweren und schweren Demenzen für Agitation und Apathie Evidenz für ihre Wirksamkeit (12, 19, 23, 24). Bei apathischen Symptomen werden vor allem Antidementiva wie Cholinesterasehemmer sowie Antidepressiva empfohlen (12, 23).

In der vorliegenden Studie fanden die Autoren in 18 Berliner Seniorenheimen eine sehr hohe Prävalenz neuropsychiatrischer Symptome bei Demenz. Bei den untersuchten schwer kranken Patienten erscheint die Pharmakotherapie neuropsychiatrischer Symptome aber wenig syndromspezifisch (10, 12). Nicht zuletzt aufgrund der erhöhten kardialen Mortalität durch Neuroleptika bei demenzkranken Patienten (11, 21) ist eine strenge Indikationsstellung unter Berücksichtigung alternativer Therapieoptionen empfehlenswert. In Analogie zu den Leitlinien der amerikanischen (10) und britischen (12) Fachgesellschaften sind auch für den deutschsprachigen Raum soeben Leitlinien erschienen (25), deren Umsetzung und Verankerung im klinischen Alltag sinnvoll erscheint.

Diese Studie wurde im Rahmen des Leuchtturm-Projektes Demenz vom Bundesministerium für Gesundheit (BMG LT 44–076) gefördert.

#### Interessenkonflikt

Dr. Dr. Rapp erhielt Vortragshonorare von den Firmen GlaxoSmithKline, Servier, Pfizer und Janssen Cilag.

Prof. Heinz erhielt Vortragshonorare und industrielle Forschungsförderung von den Firmen Eli Lilly, Glaxo Smith Kline, Janssen-Cilag, Servier und Bristol-Myers-Squibb.

Die anderen Autoren erklären, dass kein Interessenkonflikt im Sinne der Richtlinien des International Committee of Medical Journal Editors besteht.

#### Manuskriptdaten

eingereicht: 16. 9. 2009, revidierte Fassung angenommen: 30. 12. 2009

#### LITERATUR

- Devanand DP: Behavioral complications and their treatment in Alzheimer's disease. *Geriatrics* 1997; 52 Suppl 2: 37–9.
- Testad I, Aasland AM, Aarsland D: Prevalence and correlates of disruptive behavior in patients in Norwegian nursing homes. *Int J Geriatr Psychiatry* 2007; 22: 916–21.
- Snowden M, Sato K, Roy-Byrne P: Assessment and treatment of nursing home residents with depression or behavioral symptoms associated with dementia: a review of the literature. *J Am Geriatr Soc* 2003; 51: 1305–17.
- Gruber-Baldini AL, Boustani M, Sloane PD, Zimmerman S: Behavioral symptoms in residential care/assisted living facilities: prevalence, risk factors, and medication management. *J Am Geriatr Soc* 2004; 52: 1610–7.
- Cohen-Mansfield J, Marx MS, Rosenthal AS: A description of agitation in a nursing home. *J Gerontol* 1989; 44: M77–84.
- Keene J, Hope T, Fairburn CG, Jacoby R, Gedling K, Ware CJ: Natural history of aggressive behaviour in dementia. *Int J Geriatr Psychiatry* 1999; 14: 541–8.
- Weyerer S, Schäufele M, Hendlmeier I: A comparison of special and traditional inpatient care of people with dementia. *Gerontol Geriatr* 2005; 38: 85–94.
- Pantel J, Grell A, Diehm A, Schmitt B, Ebsen I (eds.): Optimierung der Psychopharmaka-Therapie im Altenpflegeheim („OPTiMAL“). Eine kontrollierte Interventionsstudie. Psychosoziale Interventionen zur Prävention und Therapie der Demenz. Berlin: Logos 2005.
- Theison AK, Geisthoff UW, Förstl H, Schröder SG: Agitation in the morning: symptom of depression in dementia? *Int J Geriatr Psychiatry* 2009; 24: 335–40.
- American Geriatrics Society; American Association for Geriatric Psychiatry: The American Geriatrics Society and American Association for Geriatric Psychiatry recommendations for policies in support of quality mental health care in U.S. nursing homes. *J Am Geriatr Soc* 2003; 51: 1299–304.
- Ballard C, Hanney ML, Theodoulou M, et al.: for the DART-AD investigators. The dementia antipsychotic withdrawal trial (DART-AD): long-term follow-up of a randomised placebo-controlled trial. *Lancet Neurol* 2009; 8: 151–7.
- National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). NICE guidelines for dementia: supporting people with dementia and their carers in health and social care. <http://guidance.nice.org.uk/CG42>
- Deutscher Ärztetag: Entschlüsse zum Tagesordnungspunkt II: Situation pflegebedürftiger Menschen in Deutschland am Beispiel Demenz. *Dtsch Arztebl* 2008; 105(22): A-1200.
- Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR: „Mini-mental state“. A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res* 1975; 12: 189–98.
- World Health Organization (WHO). Tenth revision of the International Classification of Diseases, chapter V (F): Mental and behavioural disorders. Diagnostic criteria for research. Geneva: WHO 1993.

16. Gutzmann H, Schmidt KH, Richert A, Petermann A: Dementia Mood Assessment Scale (DMAS): Ein Instrument zur quantitativen Erfassung depressiver Veränderungen bei dementen Patienten. *Z Gerontopsychol Psychiatr* 2008; 21: 273–80.
17. Marin RS, Biedrzycki RC, Firinciogullari S: Reliability and validity of the Apathy Evaluation Scale. *Psychiatry Res* 1991; 38: 143–62.
18. Cummings JL, Mega M, Gray K, Rosenberg-Thompson S, Carusi DA, Gornbein J: The Neuropsychiatric Inventory: comprehensive assessment of psychopathology in dementia. *Neurology* 1994; 44: 2308–14.
19. Wilcock GK, Ballard CG, Cooper JA, Loft H: Memantine for agitation/aggression and psychosis in moderately severe to severe Alzheimer's disease: a pooled analysis of 3 studies. *J Clin Psychiatry* 2008; 69: 341–8.
20. Wang PS, Bohn RL, Glynn RJ, Mogun H, Avorn J: Hazardous benzodiazepine regimens in the elderly: effects of half-life, dosage, and duration on risk of hip fracture. *Am J Psychiatry* 2001; 158: 892–8.
21. 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 19; 294: 1934–43.
22. Heinz A, Knable MB, Coppola R, et al.: Psychomotor slowing, negative symptoms and dopamine receptor availability—an IBZM SPECT study in neuroleptic-treated and drug-free schizophrenic patients. *Schizophr Res* 1998; 31: 19–26.
23. Boyle PA, Malloy PF: Treating apathy in Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2004; 17: 91–9.
24. Trinh NH, Hoblyn J, Mohanty S, Yaffe K: Efficacy of cholinesterase inhibitors in the treatment of neuropsychiatric symptoms and functional impairment in Alzheimer disease: a meta-analysis. *JAMA* 2003; 289: 210–6.
25. Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Neuroheilkunde: Praxisleitlinien in Psychiatrie und Psychotherapie: S-3 Leitlinie Demenz. [www.dgppn.de/de\\_kurzversion-leitlinien\\_30.html](http://www.dgppn.de/de_kurzversion-leitlinien_30.html)

#### Anschrift für die Verfasser

Dr. phil. Dr. med. Michael A. Rapp  
 Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie  
 Charité Campus Mitte  
 Charitéplatz 1  
 10117 Berlin  
 E-Mail: [michael.rapp@charite.de](mailto:michael.rapp@charite.de)

#### SUMMARY

##### The Pharmacotherapy of Neuropsychiatric Manifestations of Dementia: A Cross-Sectional Study in 18 Homes for the Elderly in Berlin

**Background:** The neuropsychiatric manifestations of dementia, including aggressiveness, agitation, depression, and apathy are often treated with psychotropic drugs and are a frequent reason for hospitalization, placing an economic burden on the health care system. International guidelines recommend syndrome-specific pharmacotherapy. We studied the question whether drug-prescribing practices are, in fact, syndrome-specific.

**Methods:** In a cross-sectional study in 18 homes for the elderly in Berlin, we used syndrome-specific scales to determine the prevalence of apathy, depression, and aggressiveness and the quantity of psychotropic drugs prescribed, in defined daily dosages (DDD), among 304 demented inhabitants. The diagnosis of dementia was ascertained by chart review and confirmed by administration of a mini-mental status test.

**Results:** More than 90% of the demented patients had neuropsychiatric manifestations, most commonly apathy (78%). 52% were treated with neuroleptic drugs, 30% with antidepressants and 17% with anti-dementia agents. There was no significant difference between the frequency of neuroleptic treatment given to apathetic and depressed patients and that given to aggressive patients ( $\chi^2 = 7.03$ ;  $p = 0.32$ ).

**Conclusion:** Although our sample of patients was not representative, these findings suggest that neuropsychiatric manifestations in demented patients are not being treated in syndrome-specific fashion. This is troubling, because neuroleptic medications administered to demented patients can have serious adverse effects, including an elevated mortality. The German guidelines for the treatment of neuropsychiatric disturbances were recently published; the findings presented here suggest that their implementation would be advantageous.

**Zitierweise: Dtsch Arztebl Int 2010; 107(18): 320–7**

**DOI: 10.3238/arztebl.2010.0320**



The English version of this article is available online:  
[www.aerzteblatt-international.de](http://www.aerzteblatt-international.de)