



Die aktuellen therapeutischen Möglichkeiten zur Behandlung neurokognitiver Störungen

Lars-Ove Brandenburg - Institut für Anatomie – Universitätsmedizin Rostock

Lars-Ove.Brandenburg@med.uni-rostock.de



Definition

neurokognitive Störungen, kurz **NCD**, fassen Erkrankungen zusammen, deren Hauptmerkmale kognitive Einbußen in den Bereichen Aufmerksamkeit, Exekutivfunktionen, Lernen und Gedächtnis, Sprache, soziale Kognition oder im unbewußt-motorischen Bereich darstellen

→ Einteilung nach Schweregrad und Ätiologie

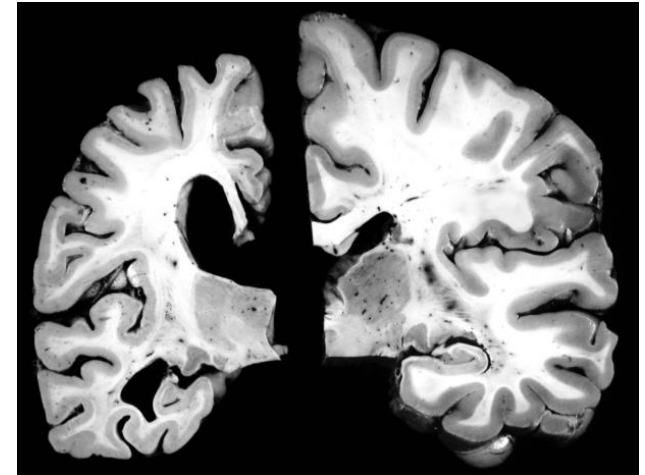
Verschiedene Formen

- Alzheimer-Demenz
 - Vaskuläre Demenz
 - Lewy-Körper-Demenz
 - Neurokognitive Störung aufgrund einer Parkinson-Erkrankung
 - Frontotemporale Demenz (Pick-Krankheit; 1-2% aller Demenzen)
 - Neurokognitive Störung aufgrund eines Schädel-Hirn-Traumas
 - Neurokognitive Störung aufgrund einer HIV-Infektion
 - Substanz-/Medikamenteninduzierte neurokognitive Störung
 - Neurokognitive Störung aufgrund einer Prionen-Erkrankung
 - Neurokognitive Störung aufgrund eines anderen medizinischen Krankheitsfaktors
 - Neurokognitive Störung aufgrund multipler Ätiologien
 - Nicht näher bezeichnete neurokognitive Störung
-
- Zudem gehört das Delir den NCD an

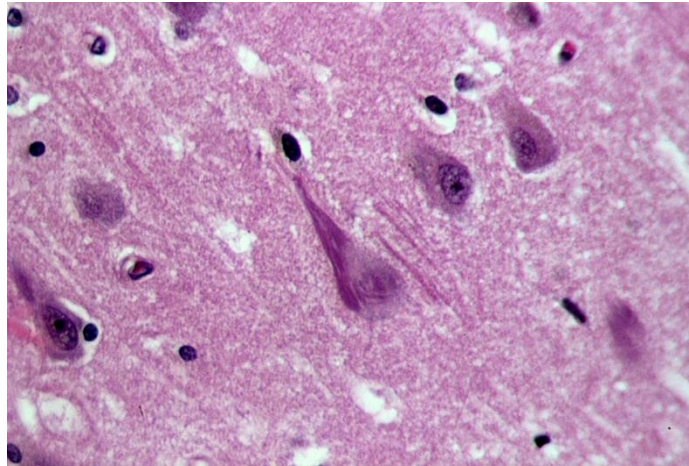
Alzheimer-Demenz

Charakteristika:

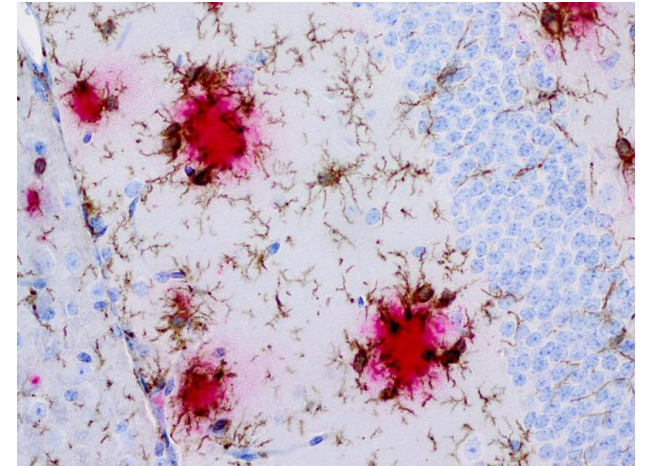
- Erweiterung Liquorräume aufgrund Hirnparenchymatrophie
- Ansammlungen fehlgebildeter Proteine im intra- und im extrazellulären Raum → senile Plaques und fibrilläre Ablagerungen
- Plaques → **β -Amyloid-Peptide**
- Neurofibrillen → Tau-Protein
- Starker Entzündungsprozeß



Schrumpfendes Hirn: Normales Gehirn eines 70jährigen (rechts) und eines gleichaltrigen Alzheimer-Patienten.

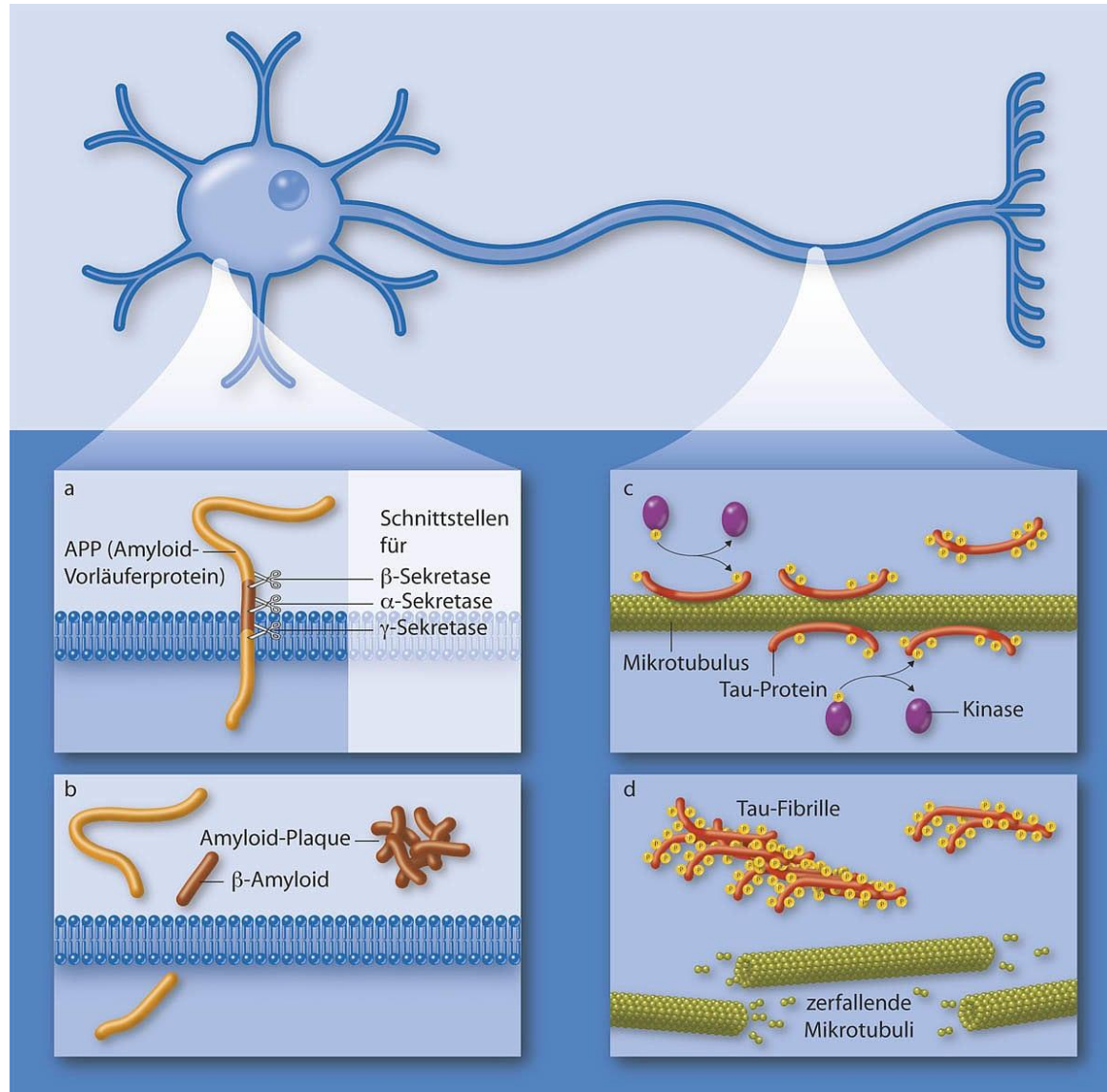


Fibrilläre Ablagerungen - Neurofibrillen



Senile Plaques (rot)

Alzheimer-Demenz



© GEHIRN&GEIST /
ART FOR SCIENCE
(AUSSCHNITT)

Alzheimer-Demenz

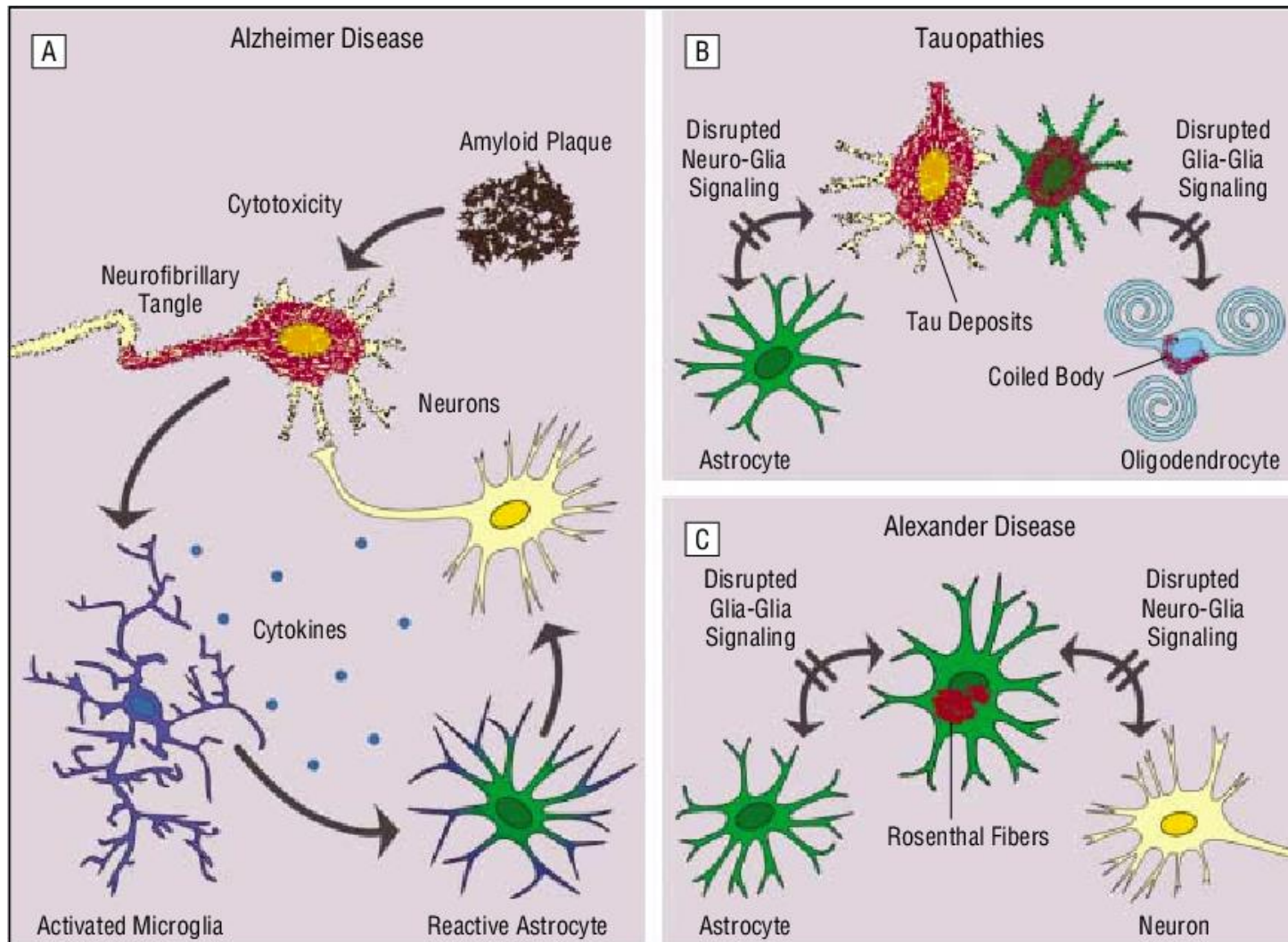
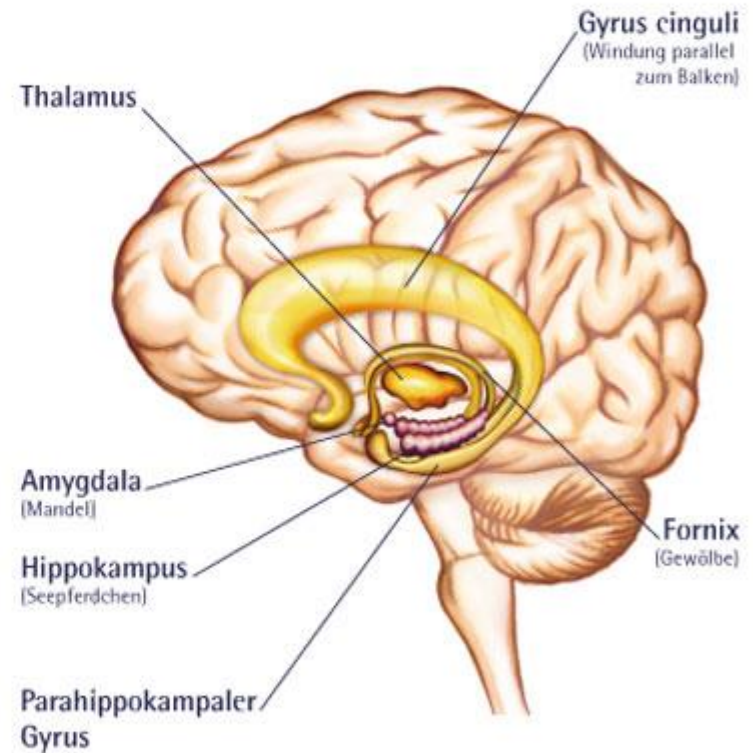
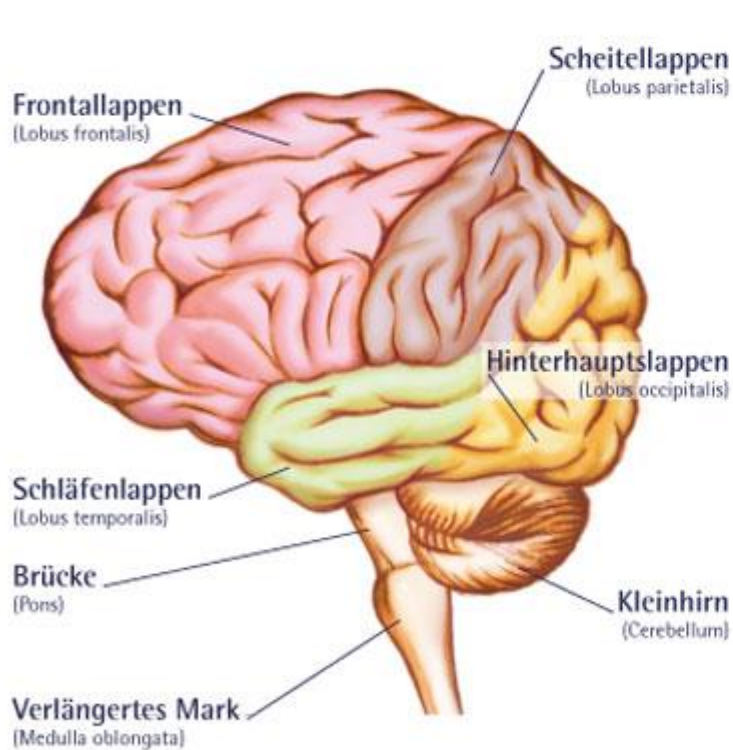


Figure 2 Glial cells under pathologic conditions in the adult brain. A Reactive astrogliosis as a vicious

Alzheimer-Demenz

Ätiologie:

- Bis heute ist die Ursache der Alzheimer-Erkrankung nicht vollständig geklärt!
- Sporadische Form (deutlich häufiger): multifaktorielles Geschehen mit genetischer Komponente, weiterhin vermutet Umwelteinflüsse, Ernährung, allg. höhere Lebenserwartung
- Familiäre Form: (selten) Mutationen auf Chromosomen 1 (Präsenilin-2) , 14 (Präsenilin-1) oder 21 (Amyloid-Precursor-Protein)
- Weitere (???): Risikofaktoren wie Cholesterin, Trauma, Diabetes und Bluthochdruck oder entzündliche Prozesse oder Infektionen



Untergang vor allem Neurone im Scheitel- und Schläfenlappen

Limbisches System → Hippocampus einer der ersten befallenen Areale der Alzheimer-Krankheit

Alzheimer-Demenz - Therapie

Aktuell zugelassen:

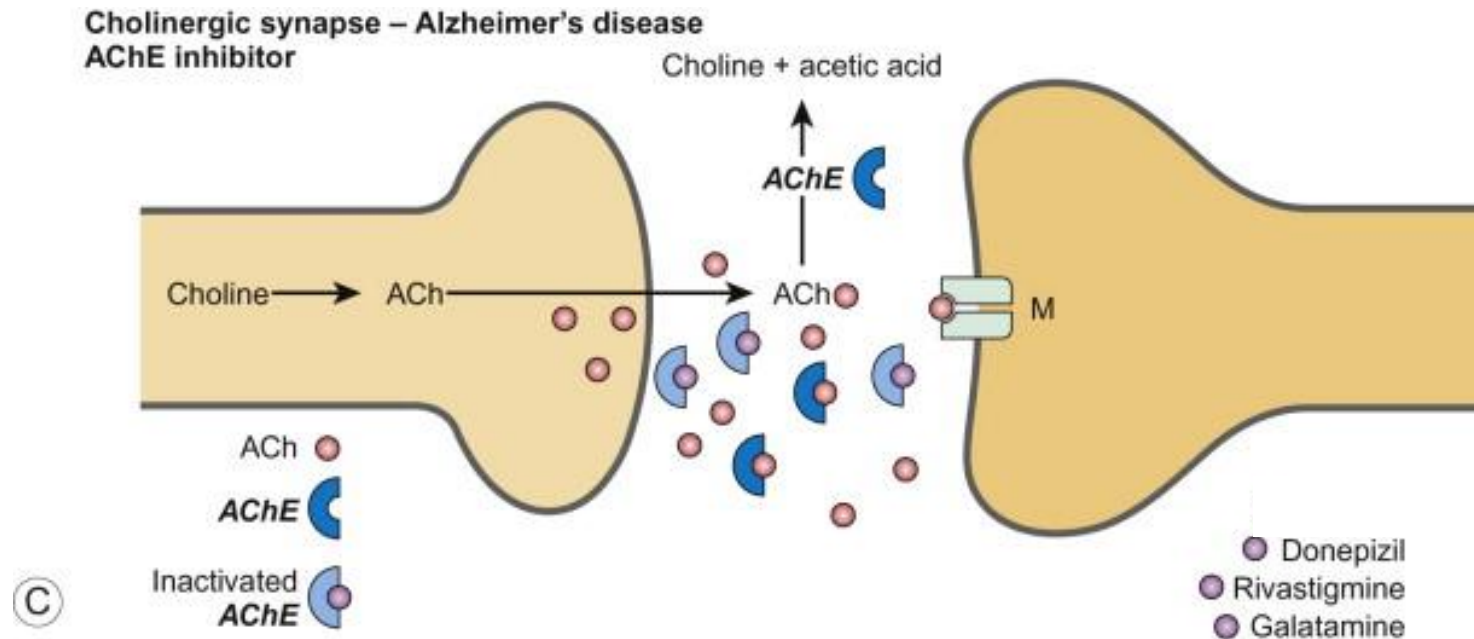
- Acetylcholinesterase-Hemmer → leicht bis mittelschwer
- Nichtkompetitive NMDA-Antagonist Memantin → mittelschwer bis schwer
- Ginkgo biloba (pflanzlich) → leicht bis mittelschwer

Alzheimer-Demenz - Therapie

Acetylcholinesterase-Hemmer

→ Donepezil, Galantamin und Rivastigmin

ACh - beteiligt an Lern- und Denkprozessen / steuert gewollte Bewegungen der Muskulatur



Während Alzheimer synaptische Übertragung nimmt ab → Hemmung Acetylcholinesterase (AChE) → Zunahme kognitiver und neuronaler Zellfunktion

Alzheimer-Demenz - Therapie

Probleme AChE-Hemmer :

Nebenwirkungen: vor allem Übelkeit, Erbrechen und Durchfall, aber auch Herzrhythmusstörungen, Schlaflosigkeit und Erregungszustände
→ mit niedriger Dosis begonnen und langsam gesteigert.

Die Wirkungsdauer der Acetylcholinesterasehemmer ist begrenzt auf die ersten 9 bis 12 Monate der Erkrankung.

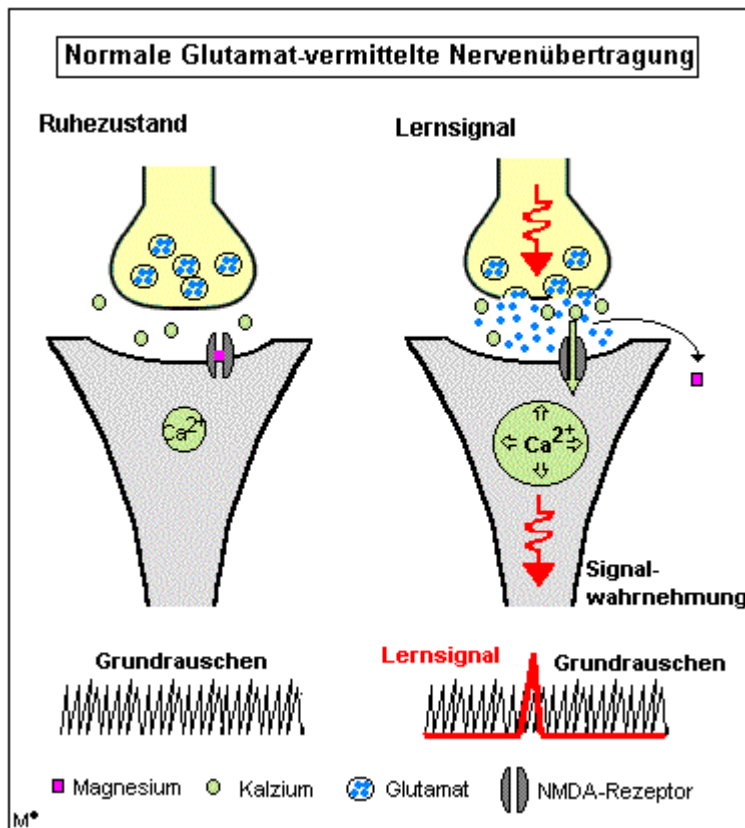
AChE-Hemmer wirken aus bislang ungeklärten Gründen nicht bei jedem Kranken!

Im besten Falle vermögen AChE-Hemmer Zustand des Betroffenen für etwa ein Jahr zu stabilisieren.

Alzheimer-Demenz - Therapie

NMDA-Rezeptor (N-Methyl-D-Aspartat)

- Rezeptor durch Neurotransmitter Glutamat erregt
- Unverzichtbar für Vermittlung von Sinneswahrnehmungen, an der Ausführung von Bewegungen und an höheren Gehirnfunktionen wie Lernen und Gedächtnis.



1. Ruhezustand beim Gesunden

Keine Aktionspotentiale; wenige Kalzium-Ionen;
Rezeptor blockiert durch Magnesium-Ionen

2. Aktionszustand beim Gesunden

- Sinneswahrnehmung oder Gedächtnisprozess
→ präsynaptisch Glutamat ausgeschüttet
- Glutamat verdrängt Magnesium aus
Rezeptorkanal der zweiten Nervenzelle und öffnet
diesen

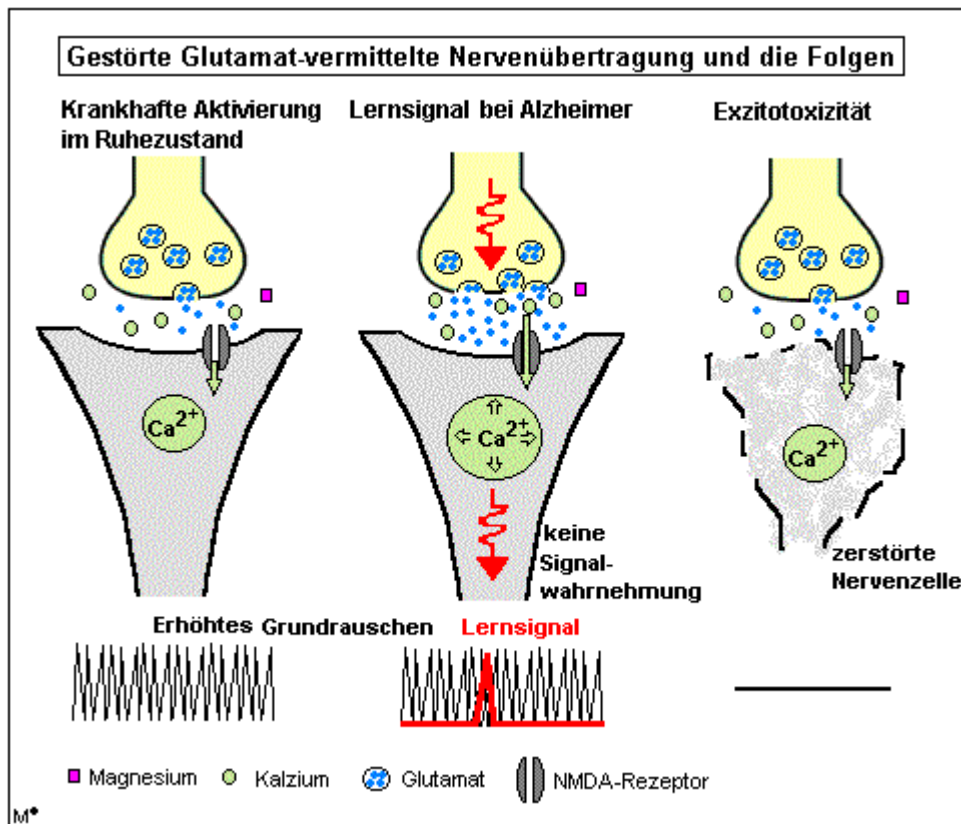
→ Einstrom Kalzium in postsynaptische Nervenzelle;
Signal übersteigt Grundrauschen

Alzheimer-Demenz - Therapie

3. Funktion beim Alzheimer-Kranken

→ Freisetzung und Aufnahme von Glutamat gestört

Immer geringe Menge Glutamat im synaptischen Spalt → Blockade des NMDA-Rezeptors durch Magnesium aufgehoben



- dauerhafter leichter Einstrom von Kalzium in Postsynapse
- krankhafte Erhöhung Kalzium in Nervenzelle
- Grundrauschen erhöht und Lernsignale gehen im erhöhten Grundrauschen unter
- Nervenzelle letztendlich zerstört "Exzitotoxizität,"

Verlust von Erinnerungen und Informationen (Krankheitsbild Alzheimer!)

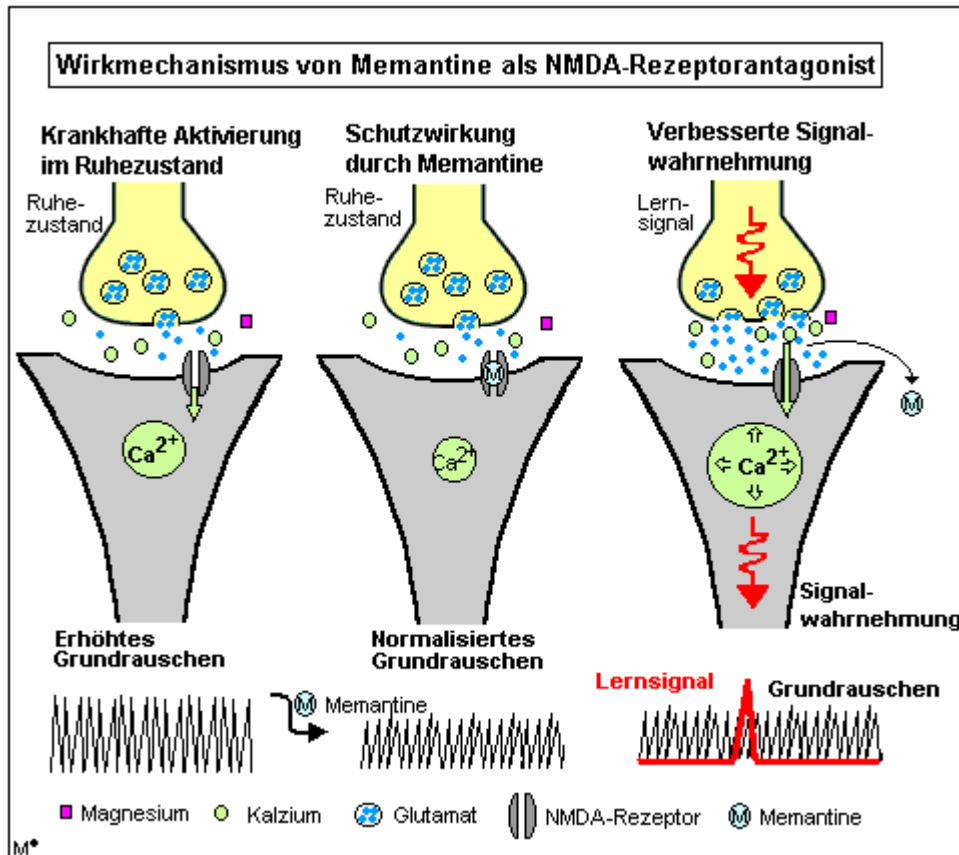
Alzheimer-Demenz - Therapie

Memantin – nichtkompetitiver NMDA Antagonist

4. Funktion unter Memantine beim Alzheimer-Kranken

Memantine blockiert NMDA-Rezeptorkanal

ABER im Gegensatz zu Mg auch Blockade in Anwesenheit von Glutamat!



- schützt Postsynapse vor andauernden krankhaften Kalzium-Einstrom
- Grundrauschen normalisiert sich
- Lernsignal wieder überschwellig

→ kann wieder erkannt und weiter geleitet werden!

→ Memantin stellt synaptische Plastizität wieder her und verhindert Synaptotoxizität bzw. Absterben Neurone

Alzheimer-Demenz - Therapie

Probleme Memantin:

Nebenwirkungen: Halluzinationen, Verwirrtheit, Schwindel, Kopfschmerzen, Müdigkeit

Keine Kombination AChE-Hemmer und Memantin nach aktueller Studienlage empfohlen da kein Zusatznutzen!

Aber!

Im Gegensatz zu AChE-Hemmern zur Behandlung der moderaten bis schweren Demenz zugelassen (aber nicht bei leichten Formen).

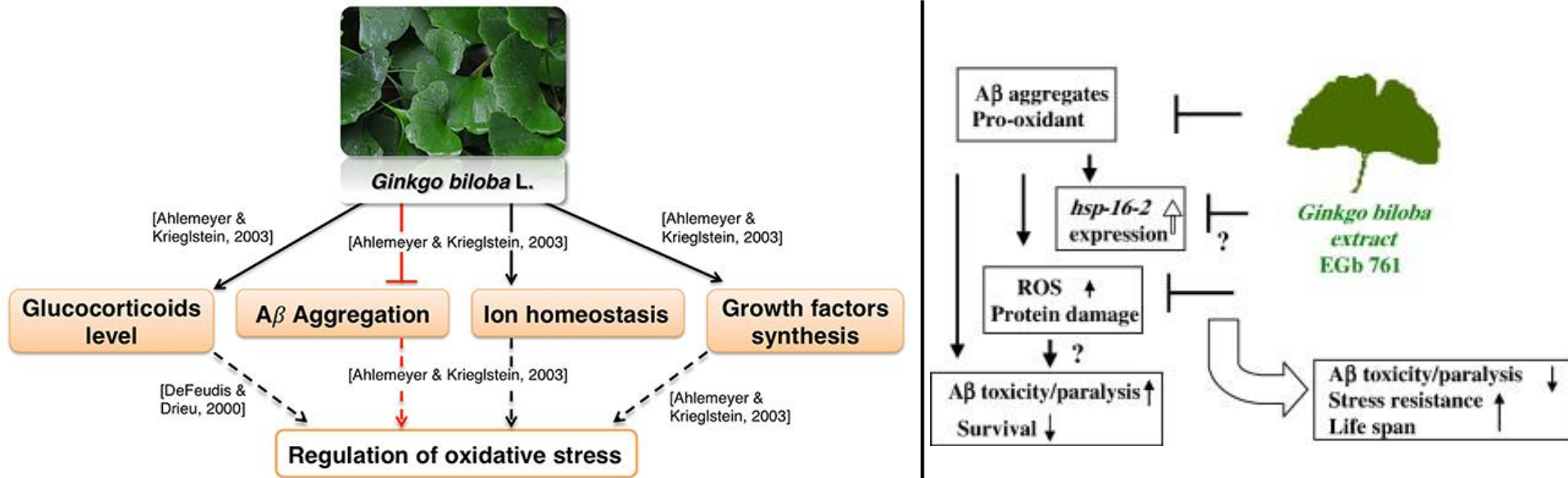
→ günstig auf Orientierung und Sprachverständnis der Patienten

Selbst bei schwerem Morbus Alzheimer in der Lage, den Verlauf der Krankheit zu verlangsamen und Gedächtnisleistungen zu verbessern.

Alzheimer-Demenz - Therapie

Ginkgo biloba (pflanzlich)

→ auch für vaskuläre Demenz geeignet (fördert Durchblutung)



Es gibt Hinweise für die Wirksamkeit von Ginkgo Biloba EGb 761 auf Kognition bei Patienten mit leichter bis mittelgradiger Alzheimer-Demenz oder vaskulärer Demenz und nicht-psychotischen Verhaltenssymptomen. Eine Behandlung kann erwogen werden.

https://dgn.org/wp-content/uploads/2012/12/038013_LL_Demenzen_2016.pdf

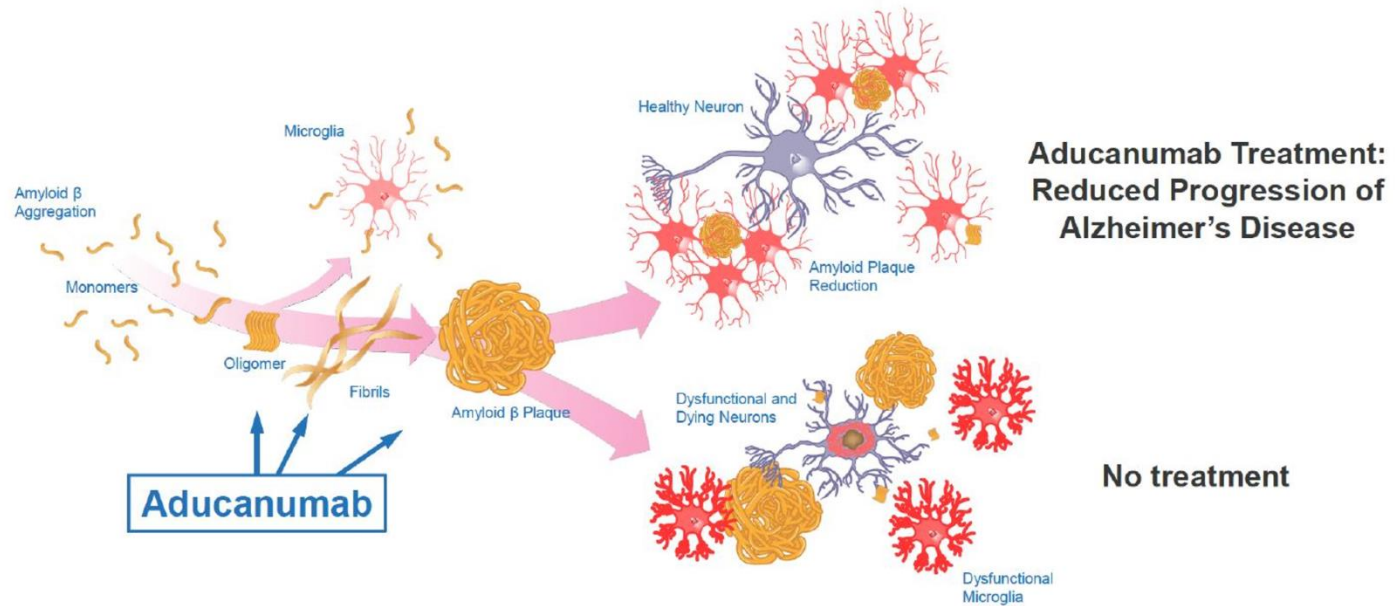
Alzheimer-Demenz - Therapie

Neue Entwicklungen:

Aducanumab (Aduhelm) → Zulassung Jun 21 in USA

→ hlgG1-Antikörper und bindet an den N-Terminus von A β 3-6

Aducanumab: Targeting Alzheimer's Disease Pathology

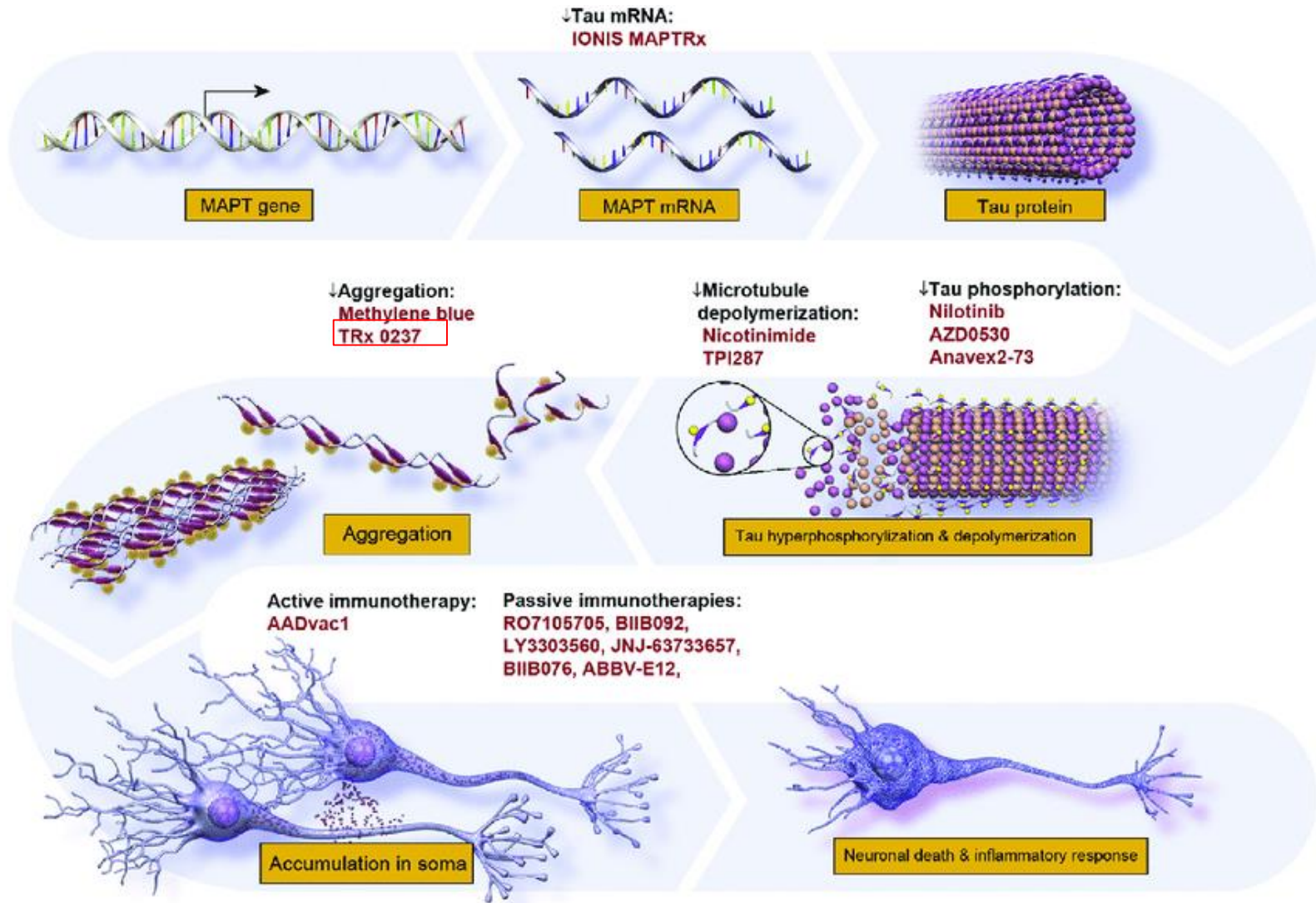


Alzheimer-Demenz - Therapie

Disease Modifying Agents Mechanism of Action - Phase 3 Clinical Trials

- Gantenerumab Monoclonal antibody—binds and removes β -amyloid.
- CAD106b Amyloid vaccine—stimulates production of antibodies against β -amyloid.
- BAN2401 Monoclonal antibody—reduces protofibrillar β -amyloid.
- TRx0237 (LMTX) Tau protein aggregation inhibitor.
- AGB101 Low-dose levetiracetam—improves synaptic function and reduces amyloid-induced neuronal hyperactivity
- ALZT-OP1 (cromolyn + ibuprofen) Mast cell stabilizer and anti-inflammatory—promotes microglial clearance of amyloid
- Azeliragon RAGE (Receptor for Advanced Glycation End-products) antagonist—reduces inflammation and amyloid transport into the brain
- BHV4157 (troriluzole) Glutamate modulator—reduces synaptic levels of glutamate and improves synaptic functioning
- Masitinib Tyrosine kinase inhibitor—modulates inflammatory mast cell and reduces amyloid protein and tau phosphorylation

Alzheimer-Demenz - Therapie



[10.1016/j.trci.2018.03.009](https://doi.org/10.1016/j.trci.2018.03.009)

From Combinations to Single-Molecule Polypharmacology—Cromolyn-Ibuprofen Conjugates for Alzheimer's Disease

Claudia Albertini ¹, Marina Naldi ^{1,2}, Sabrina Petralla ¹, Silvia Strocchi ¹, Daniela Grifoni ³, Barbara Monti ¹, Manuela Bartolini ¹ and Maria Laura Bolognesi ^{1,*}

¹ Department of Pharmacy and Biotechnology, Alma Mater Studiorum-University of Bologna, Via Belmeloro 6/Via Sclm 3, 40126 Bologna, Italy; claudia.albertini@unibo.it (C.A.); marina.naldi@unibo.it (M.N.); sabrina.petralla2@unibo.it (S.P.); silvia.strocchi2@unibo.it (S.S.); b.monti@unibo.it (B.M.); manuela.bartolini3@unibo.it (M.B.)
² Centre for Applied Biomedical Research—CRBA, University of Bologna, St. Orsola Hospital, Via Massarenti 9, 40138 Bologna, Italy
³ Department of Life, Health and Environmental Sciences (MeSVA), University of L'Aquila, Via Vetoio, Coppito 2, 67100 L'Aquila, Italy; daniela.grifoni@univaq.it
 * Correspondence: marialaura.bolognesi@unibo.it

Abstract: Despite Alzheimer's disease (AD) incidence being projected to increase worldwide, the drugs currently on the market can only mitigate symptoms. Considering the failures of the classical paradigm “one target-one drug-one disease” in delivering effective medications for AD, polypharmacology appears to be a most viable therapeutic strategy. Polypharmacology can involve combinations of multiple drugs and/or single chemical entities modulating multiple targets. Taking inspiration from an ongoing clinical trial, this work aims to convert a promising cromolyn-ibuprofen drug combination into single-molecule “codrugs.” Such codrugs should be able to similarly modulate neuroinflammatory and amyloid pathways, while showing peculiar pros and cons. By exploiting a linking strategy, we designed and synthesized a small set of cromolyn-ibuprofen conjugates (4–6). Preliminary plasma stability and neurotoxicity assays allowed us to select diamide 5 and ethanolamide 6 as promising compounds for further studies. We investigated their immunomodulatory profile in immortalized microglia cells, in vitro anti-aggregating activity towards A β -amyloid self-aggregation, and their cellular neuroprotective effect against A β -induced neurotoxicity. The fact that 6 effectively reduced A β -induced neuronal death, prompted its investigation into an in vivo model. Notably, 6 was demonstrated to significantly increase the longevity of A β -expressing *Drosophila* and to improve fly locomotor performance.

Keywords: anti-inflammatory; anti-amyloid; codrugs; drug combinations; polypharmacology; Alzheimer's disease

1. Introduction

Alzheimer's disease (AD) is the most common form of dementia, contributing to 60–70% of cases [1]. Worldwide, around 50 million people suffer from dementia and this number is projected to reach 152 million in 2050 [2]. The demographic challenge of the rising numbers of people living with AD is amplified by the low success rate in the development of AD disease-modifying drugs [3]. It is widely accepted that the complex multifactorial nature of AD etiology, which is still not fully understood, contributes to high drug failure and low approval rate [4]. Indeed, the anti-AD drugs available on the market are single-targeted agents, which, by modulating only one target of the disease network [5], offer only symptomatic treatment without altering disease progression. Conversely, a polypharmacological treatment able to address the complex nature of AD has a greater chance to provide an effective cure [6]. Polypharmacology aims to modulate simultaneously multiple targets/pathways involved in AD to obtain network

Citation: Albertini, C.; Naldi, M.; Petralla, S.; Strocchi, S.; Grifoni, D.; Monti, B.; Bartolini, M.; Bolognesi, M.L. From Combinations to Single-Molecule Polypharmacology—Cromolyn-Ibuprofen Conjugates for Alzheimer's Disease. *Molecules* **2021**, *26*, 1112. <https://doi.org/10.3390/molecules26041112>

Academic Editors: Maria Emilia de Sousa, Katalin Prokai-Tatrai, Paula A. C. Gomes, Stefania Galdiero, Sandra Gemma, Mariana Speeta and Anne Roivainen
 Received: 1 February 2021
 Accepted: 16 February 2021
 Published: 19 February 2021

Publisher's Note: MDPI stays neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.



Copyright: © 2021 by the author. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

SCIENTIFIC REPORTS

OPEN

Cromolyn Reduces Levels of the Alzheimer's Disease-Associated Amyloid β -Protein by Promoting Microglial Phagocytosis

Can Zhang¹, Ana Griciuc¹, Eloise Hudry², Yu Wan¹, Luisa Quinti¹, Joseph Ward¹, Angela M. Forte¹, Xunuo Shen, ChongZhao Ran³, David R. Elmaleh¹ & Rudolph E. Tanzi¹

Amyloid-beta protein (A β) deposition is a pathological hallmark of Alzheimer's disease (AD). A β deposition triggers both pro-neuroinflammatory microglial activation and neurofibrillary tangle formation. Cromolyn sodium is an asthma therapeutic agent previously shown to reduce A β levels in transgenic AD mouse brains after one-week of treatment. Here, we further explored these effects as well as the mechanism of action of cromolyn, alone, and in combination with ibuprofen in APP^{SweDish}, expressing Tg2576 mice. Mice were treated for 3 months starting at 5 months of age, when the earliest stages of β -amyloid deposition begin. Cromolyn, alone, or in combination with ibuprofen, almost completely abolished longer insoluble A β species, i.e. A β 40 and A β 42, but increased insoluble A β 38 levels. In addition to its anti-aggregation effects on A β , cromolyn, alone, or plus ibuprofen, but not ibuprofen alone, increased microglial recruitment to, and phagocytosis of β -amyloid deposits in AD mice. Cromolyn also promoted A β 42 uptake in microglial cell-based assays. Collectively, our data reveal robust effects of cromolyn, alone, or in combination with ibuprofen, in reducing aggregation-prone A β levels and inducing a neuroprotective microglial activation state favoring A β phagocytosis versus a pro-neuroinflammatory state. These findings support the use of cromolyn, alone, or with ibuprofen, as a potential AD therapeutic.

Alzheimer's disease (AD) is an insidious neurodegenerative disorder and the major cause of dementia in the elderly, with no effective disease-modifying therapy currently available¹. Genetic, biochemical, molecular biological, and pathological evidence supports the amyloid hypothesis, positing that the excessive accumulation of A β is the primary pathological event leading to neurofibrillary tangles (NFT), neurodegeneration, and neuroinflammation in AD^{2–4}. A β 42 and A β 40 are the two primary A β species, with A β 42 the more prevalent isoform in β -amyloid plaques^{5–7}. A β is deposited early in the disease process decades prior to symptoms, suggesting the need for secondary prevention of AD in therapies aimed at β -amyloid⁸. In contrast, neuroinflammation occurs throughout the course of the disease, particularly in later stages. Decreasing A β 42 and NFT levels, and reducing neuroinflammation are all considered potentially effective means for preventing and treating AD.

Cromolyn is a small molecule approved for the treatment of asthma. Cromolyn has structural similarity to fisetin, an anti-A β aggregation molecule, and has been previously shown to significantly inhibit A β aggregation *in vitro*⁹. Additionally, in the transgenic APP^{Swe}/PS1 Δ E9 mouse model, expressing the familial amyloid precursor protein (APP) Swedish mutation and the presenilin (PS1) mutation that lacks the exon 9, intraperitoneal injection of cromolyn administered for a week, previously led to a significant and robust (>50%) reduction in soluble and insoluble A β levels⁸. A β -mediated neurodegeneration and NFT formation both contribute to microglial cell-mediated neuroinflammatory responses in the AD brain¹⁰. Depending on activation state, microglia

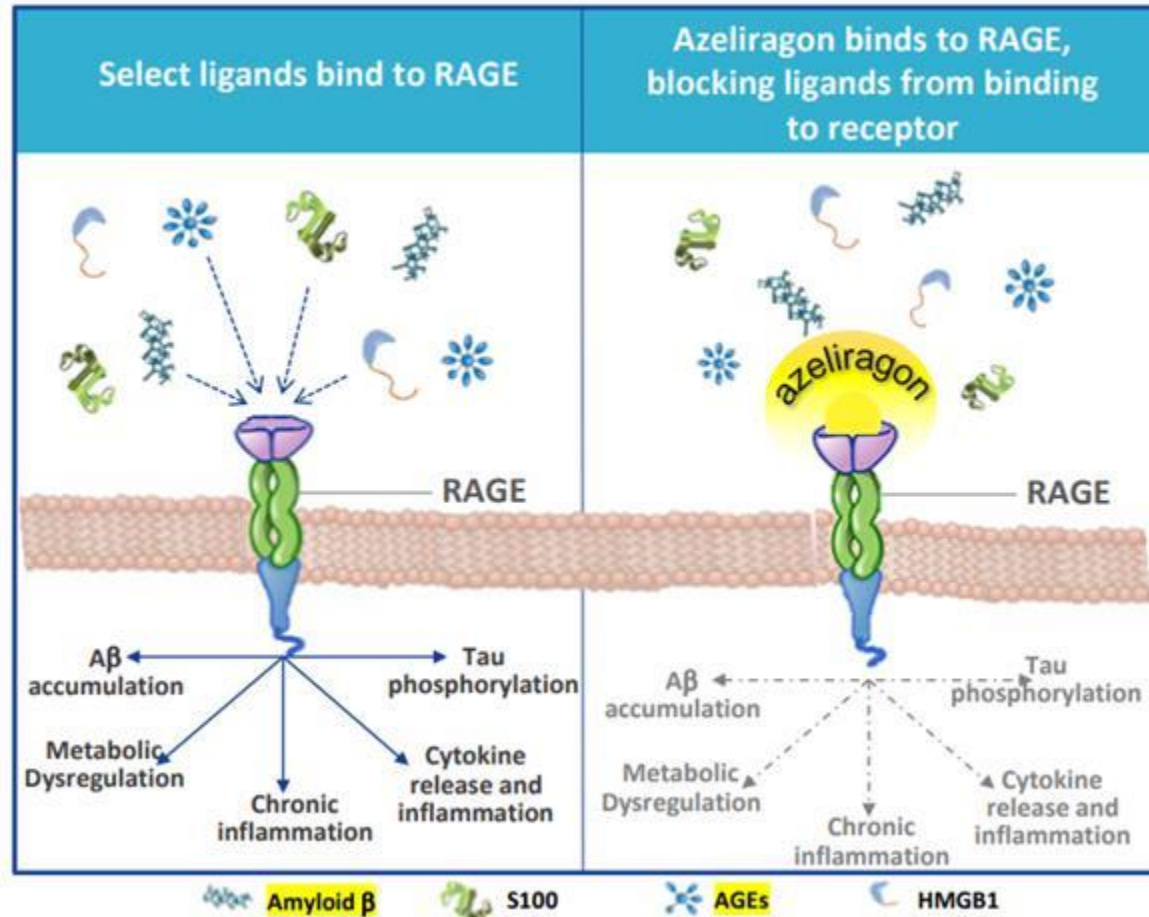
¹Genetics and Aging Research Unit, MassGeneral Institute for Neurodegenerative Diseases (MIND), Department of Neurology, Massachusetts General Hospital and Harvard Medical School, Charlestown, MA, 02129–2060, USA.

²Alzheimer's Disease Research Unit, MassGeneral Institute for Neurodegenerative Diseases (MIND), Department of Neurology, Massachusetts General Hospital and Harvard Medical School, Charlestown, MA, 02129–2060, USA.

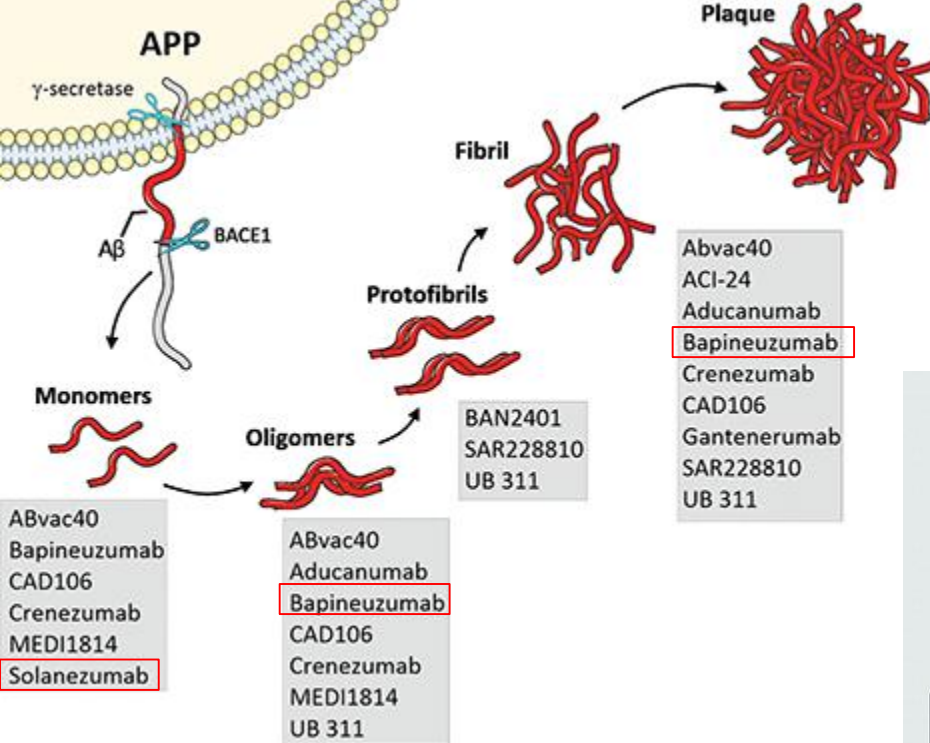
³Department of Radiology, Massachusetts General Hospital and Harvard Medical School, Charlestown, MA, 02129–2060, USA. Correspondence and requests for materials should be addressed to R.E.T. (email: tanzi@helix.mgh.harvard.edu).

Alzheimer-Demenz - Therapie

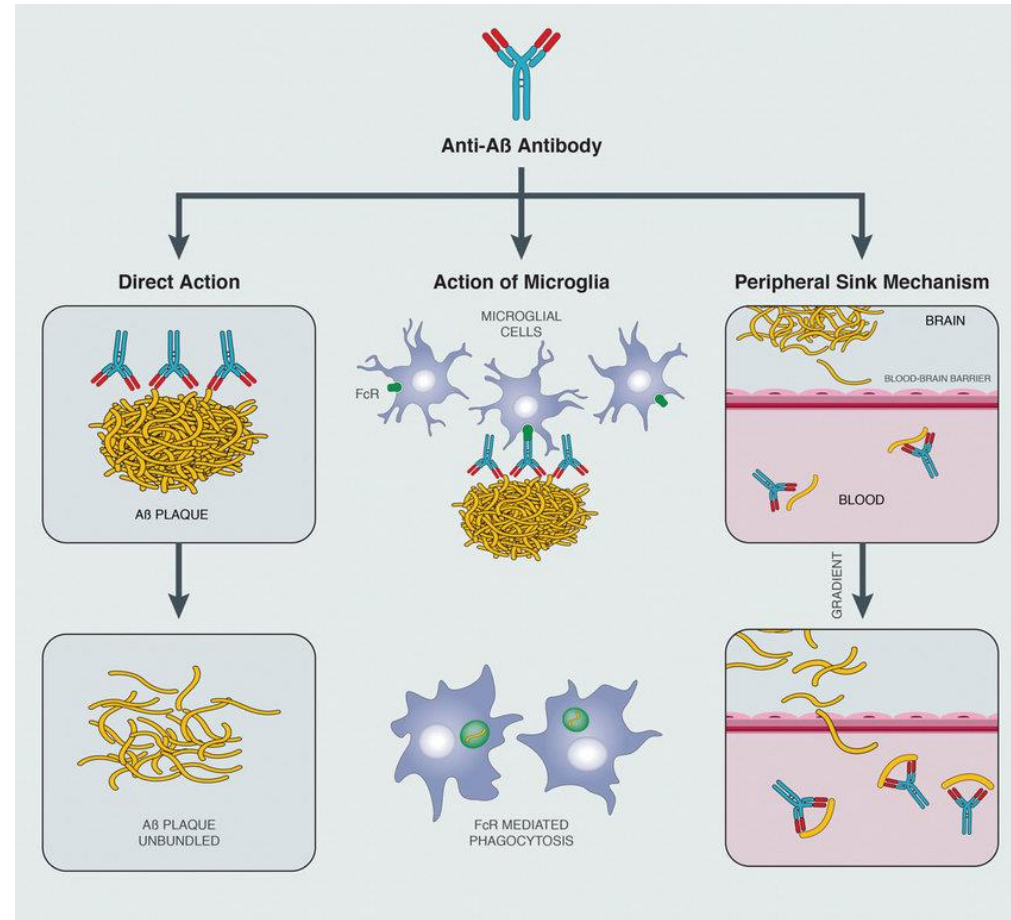
RAGE (receptor for advanced glycation endproducts) Transmembranrezeptor der Immunoglobulin-Super-Familie



https://www.sec.gov/Archives/edgar/data/1641489/000156459019004516/vtt-10k_20181231.htm



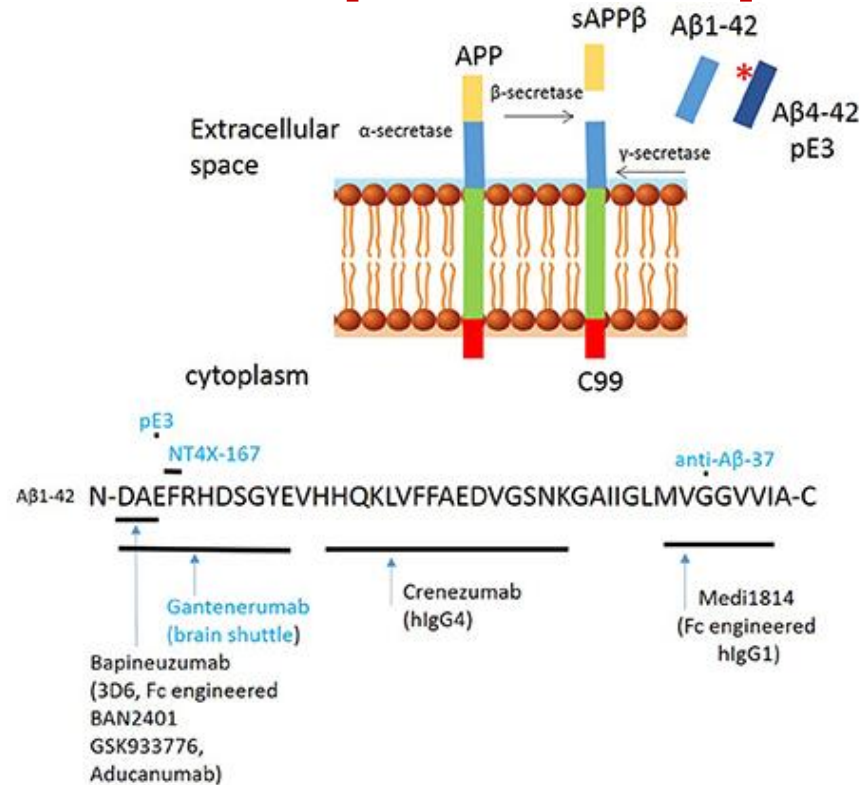
Antikörper-Therapien



Aducanumab Nebenwirkungen:
Häufigsten → Hirnschwellungen und kleine Hirnblutungen
Auch Kopfschmerzen, Stürze, Durchfall und Verwirrung

<https://doi.org/10.1002/ana.25410>

Antikörper-Therapien

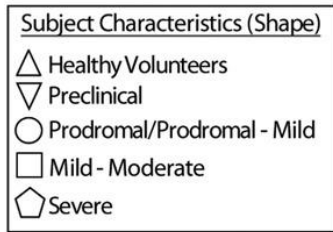


Alteration	More Info	Effect	Examples
Bispecific antibodies	Antibodies targeting specific transport receptors at BBB	Increase penetration of therapeutic antibody to cross BBB	Anti-TfR/BACE1 Reduced A β in brain & CSF dose dependently (Yu et al., 2014). cTfRMAb-ScFv—anti A β + anti-TfR Increased transport over BBB, reduced A β load without increasing plasma A β and no CAA (Sumbria et al., 2013).
Glycosylation	E.g., addition of sialic acid	Reduced efflux from brain. No change on influx (Finke et al., 2017).	
Fc-engineering	Triple mutation in CH3	Reduced effector function—Fc Receptor and C1q binding	BAN AAB-003 MEDI

<https://doi.org/10.3389/fnins.2018.00254>

Mechanism of Action (Color)

- Amyloid
- Tau
- Synaptic Plasticity/Neuroprotection
- Metabolism/Bioenergetics
- Inflammation/Infection/Immunity
- Vasculature
- Neurogenesis/Growth Factor/Hormone
- Epigenetic
- Proteostasis/Proteinopathies
- Symptomatic- Cognition
- Symptomatic- Neuropsychiatric



**Universitätsmedizin
Rostock**

Alzheimer-Demenz - Therapie

Nicht-empfohlen:

- Vit E – aufgrund mangelnder Evidenz und erhöhtem Nebenwirkungsrisiko (erhöhte Sterblichkeit und kardiovaskuläre Ereignisse)
- nichtsteroidalen Antiphlogistika – keine überzeugende Evidenz
- Hormonersatztherapie bei Frauen – kein Hinweis auf Wirksamkeit, Gefahr NW
- Nootropika – Evidenz für Wirksamkeit unzureichend; Behandlung nicht empfohlen

Lewy-Körper-Demenz

2. häufigste neurodegenerative Erkrankung

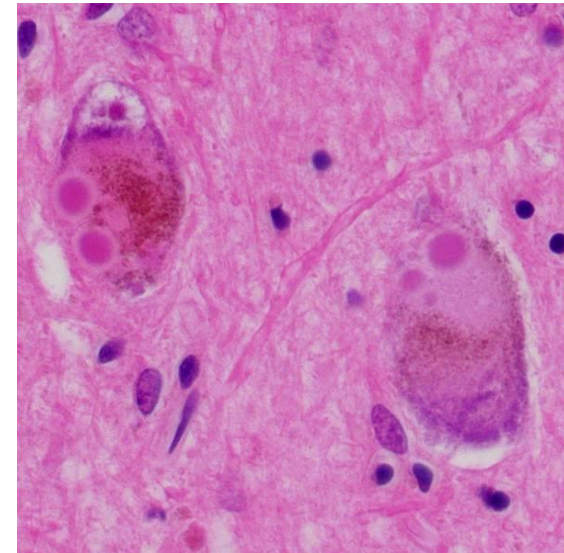
Lewy-Körperchen im Gehirn (Großhirnrinde und Hirnstamm; Aggregate aus α -Synuclein, Ubiquitin, Neurofilamentproteine, Tau-Proteine; gelegentlich Neurofibrillenbündeln umgeben

→ Demenz, Parkinson-Syndrom, Vigilanz- und Kognitionsstörungen sowie visuelle Halluzinationen

→ bei Morbus Parkinson vor allem in Substantia nigra

→ Morbus Parkinson → ebenfalls Demenz mit der Zeit

→ Vermutung, dass Morbus Parkinson und Lewy-Body-Demenz Varianten einer Erkrankung



Lewy-Körper (Substantia nigra)

Lewy-Körper-Demenz - Therapie

Für die antidementive Behandlung der Lewy-Körperchen-Demenz existiert keine zugelassene oder ausreichend belegte Medikation. Es gibt Hinweise für eine Wirksamkeit von Rivastigmin auf Verhaltenssymptome und von Donepezil auf Kognition, den klinischen Gesamteindruck und Verhaltenssymptome. Es gibt ferner Hinweise für die Wirksamkeit von Memantin auf den klinischen Gesamteindruck und Verhaltenssymptome, nicht aber auf Kognition. Entsprechende Behandlungsversuche können erwogen werden.

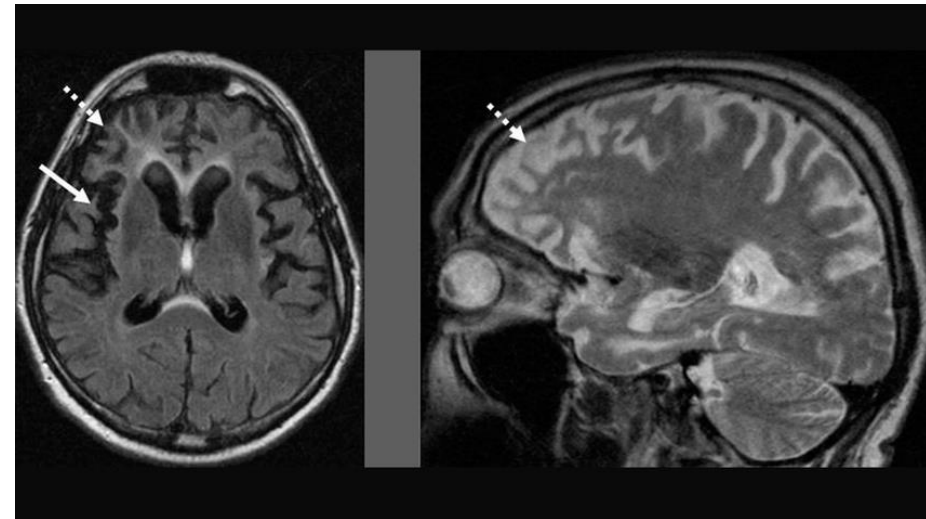
https://dgn.org/wp-content/uploads/2012/12/038013_LL_Demenzen_2016.pdf

Zusätzlich Therapieversuch mit niedrig dosiertem L-Dopa als Monotherapie für zugrundeliegende Parkinson-Syndrom

Frontotemporale Demenz (Pick-Krankheit)

betrifft hauptsächlich das Frontal- und Temporallappen (Kortex und limbisches System → Affektstörungen)

- Schwund an Nervenparenchym bei gleichzeitig bestehenden silbrigen Einschlüssen (Pick-Körper) in Ganglienzellen
 - Plaques oder Alzheimer-Fibrillen sind nicht nachweisbar
 - Früh Beeinträchtigung der Leistungsfähigkeit; Persönlichkeitsveränderung
 - später Affektarmut, Enthemmung, Störungen
 - Gedächtnis, Orientierung und Kognition und Ausbildung akinetischen Parkinson-Syndroms
- **Familiäre Vererbung häufig, Ursache unklar, Gendefekte vermutet**



Frontotemporale Demenz (Pick-Krankheit)

Verursachende Faktoren weitgehend unerforscht.

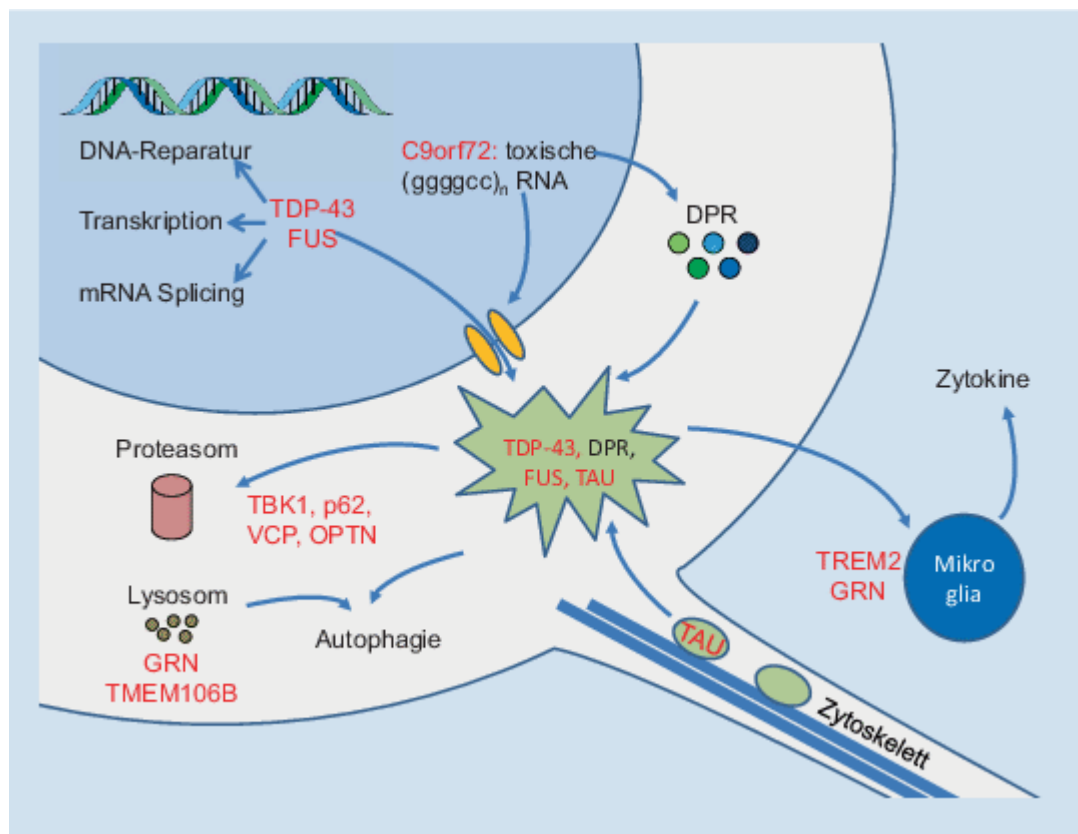
z.B.

Tau-Protein (*MAPT*-Gen)

Präsenilin-1 (*PSEN1*-Gen)

TDP-43 ("Transactive response
DNA binding protein 43 kDa,,)

FUS ((Fused in
Sarcoma/Translocated in
Liposarcoma)



DOI 10.1007/s00115-016-0259-x

Frontotemporale Demenz (Pick-Krankheit) - Therapie

Medikamente, die zur Behandlung der Alzheimer-Krankheit eingesetzt werden, erzielen bei der FTD keinen positiven Effekt.

Es existiert keine überzeugende Evidenz zur Behandlung kognitiver Symptome oder Verhaltenssymptome bei Patienten mit frontotemporaler Demenz. Es kann keine Behandlungsempfehlung gegeben werden.

https://dgn.org/wp-content/uploads/2012/12/038013_LL_Demenzen_2016.pdf

Zusammenfassung

Alzheimer:

Bisherige Ansätze Neurotransmitterveränderungen zu korrigieren

Neue Therapieformen → Untergang von Nervenzellen und Synapsen verlangsamen oder sogar aufzuhalten

- die Hemmung der β - und γ -Sekretase
- die Unterbindung des Verklumpens von A β und Tau
- die Blockade des Rücktransports von A β aus der Blutbahn in das Gehirn

Lewy-Körper-Demenz:

Nur symptomatisch; insbesondere Acetylcholinesterase-Hemmer könnten mögliche Therapieform sein

Frontotemporale-Demenz:

bisher keine Therapie; medikamentöse Behandlung für Verhaltensauffälligkeiten
serotonerge Antidepressiva (antriebssteigernd und affektive Ausgeglichenheit); bei ausgeprägter Unruhe oder Aggressivität Neuroleptika