

11 Screening auf Demenz

Patrick Müller und Notger G. Müller

C. Günster | J. Klauber | B.-P. Robra | N. Schmacke | C. Schmuker (Hrsg.) Versorgungs-Report Früherkennung
DOI 10.32745/9783954664023-11, © MWV Medizinisch Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Berlin 2019

Abstract

Der Übersichtsartikel thematisiert den aktuellen wissenschaftlichen Diskurs zur Thematik des Demenz-Screenings. Dabei werden, unter Berücksichtigung aktueller Leitlinienempfehlungen, sowohl Möglichkeiten und Grenzen des Screenings als auch Chancen und Risiken für die Patienten diskutiert. Zusammenfassend wird aus medizinischer Perspektive kein pauschales Demenz-Screening für Personen ohne kognitive bzw. klinische Symptome empfohlen. Für eine optimale Behandlung sowie Versorgung ist hingegen eine frühzeitige, syndromale Diagnostik der Demenz grundlegend.

The review article addresses the current scientific discourse on the topic of dementia screening. Taking into account current guideline recommendations, the possibilities and limitations of screening as well as opportunities and risks for the patients are discussed. To conclude, from a medical perspective, no dementia screening is recommended in persons without cognitive or clinical symptoms. However, an early, syndromal diagnosis of dementia is fundamental for optimal dementia treatment and care.

11.1 Einleitung

Sogenannte Screening-Verfahren präsentieren sich in der klinischen Diskussion oft wie die zwei Seiten einer Medaille. Auf der einen Seite ermöglicht ein Screening bei Erkrankungen, deren pathophysiologischer Verlauf durch Lebensstilfaktoren (Ernährung, Sport etc.) oder Pharmaka positiv zu beeinflussen ist, eine frühzeitige Modifikation des Krankheitsprozesses. Auf der Kehrseite bergen jedoch insbesondere falsch positive Testergebnisse das Risiko einer hohen psychischen Belastung sowie unnötiger Behandlungsmaßnahmen einschließlich Nebenwirkungen und Kosten für Patienten, Angehörige und Gesellschaft.

Im Rahmen des Übersichtsartikels wird der aktuelle wissenschaftliche Diskurs zur Thematik des Demenz-Screenings dargestellt. Dabei werden Möglichkeiten und Grenzen der Diagnostik sowie Chancen und Risiken für die Patienten diskutiert.

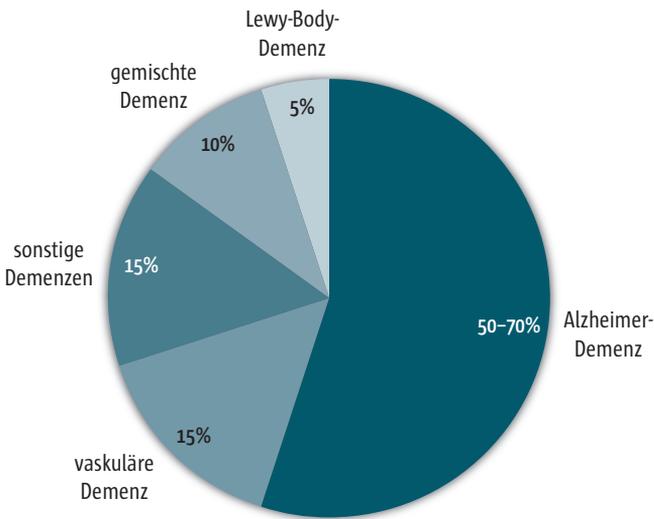


Abb. 1 Demenzformen im Überblick (in Anlehnung an Winblad et al. 2016 und S3-Leitlinie Demenzen)

11.2 Demenzen

Demenz (ICD-10 F00-F03) ist der Oberbegriff für Krankheitsbilder, die mit einer Beeinträchtigung des Gedächtnisses sowie mindestens einer anderen kognitiven Funktion einhergehen (World Health Organization 1992). Mit einem Anteil von 50 bis 75% ist Morbus Alzheimer die häufigste Demenzerkrankung (Winblad et al. 2016). Weitere häufige Demenzerkrankungen stellen vaskuläre Demenzen (15%), gemischte Demenzen (10%), Lewy-Body-Demenz (5%) und sonstige Demenzformen wie Frontotemporale Demenzen, Parkinson-Demenz, Korsakow-Syndrom, HIV-Enzephalopathie etc. (15%) dar (s. Abb. 1). Aufgrund der klinischen Bedeutung wird sich der Übersichtsartikel schwerpunktmäßig auf die Alzheimer-Demenz fokussieren.

11.2.1 Klinik

Demenzen sind als progrediente Erkrankungen mit einer langen, klinisch stumm verlaufenden Prodromalphase (15-20 Jahre) charakterisiert.

Während dieser Phase manifestieren sich die zentralen pathophysiologischen Ablagerungen von intrazellulären Tau-Neurofibrillen sowie extrazellulären β -Amyloid-Plaques (Förstl et al. 2011). Zum Zeitpunkt der ersten kognitiven Symptome sind die neuropathologischen Degenerationsprozesse bereits weit fortgeschritten.

Klinisch präsentieren sich zahlreiche Patienten erstmals meist beim Hausarzt, seltener direkt beim Facharzt oder in einer Gedächtnissprechstunde, mit subjektiv empfundenen Verschlechterungen der Denkfunktion (meist der Merkfähigkeit für Neues, oftmals fälschlich als Störung des Kurzzeitgedächtnisses beschrieben), die jedoch noch zu keiner wesentlichen Beeinträchtigung im Alltag führen. Dieses, als *leichte kognitive Beeinträchtigung* (engl. „*mild cognitive impairment*“, MCI), definierte Krankheitsbild (ICD-10 Fo6.7) stellt einen Übergangsbereich zwischen dem normalen und pathologischen Altern dar (Müller et al. 2017) und ist mit einem höheren Risiko für eine Demenz assoziiert. In einer Metaanalyse von Mitchell et al. wird die jährliche Übergangswahrscheinlichkeit einer leichten kognitiven Beeinträchtigung in eine Demenz mit 9,6% angegeben (Mitchell u. Shi-

ri-Feshki 2009). Dies bedeutet zugleich, dass nicht jede leichte kognitive Beeinträchtigung in einer Demenz mündet und relativiert die prädiktive Bedeutung eines Screenings (Kaduszkiewicz et al. 2014).

Oftmals gehen Demenzen neben den klassischen kognitiven Symptomen auch mit neuropsychiatrischen Begleitsymptomen einher. Metaanalysen berichten eine Prävalenz neuropsychiatrischer Symptome von 60 bis 90% (Fernández-Martínez et al. 2008; Zhao et al. 2016). Im Verlauf der Erkrankung lässt sich dabei eine differenzielle Dominanz verschiedener psychiatrischer Symptome beobachten. Initial, insbesondere nach der Diagnosestellung, überwiegen Depressionen, wohingegen im späteren Krankheitsverlauf zunehmend Apathie, Halluzinationen und psychomotorische Unruhe sowie Schlafstörungen überwiegen. Die psychiatrischen Symptome stellen ergänzend zu den kognitiven Symptomen einen schwerwiegenden Einschnitt in die Lebensqualität und Autonomie der Patienten dar.

Aufgrund dieser sehr umfassenden Beeinträchtigungen sind Demenzen als schwerwiegende Erkrankungen einzustufen, die sowohl für den Betroffenen als auch für dessen Angehörige mit Belastungen und Ängsten einhergehen. Diese Ängste und Vorurteile gegenüber einer Demenzdiagnose sollten bei der Diagnostik im Allgemeinen und bei der Diskussion um Screening-Verfahren im Speziellen bedacht werden. Zu berücksichtigen ist in diesem Zusammenhang auch eine oftmals zu beobachtende gesellschaftliche Stigmatisierung, die sowohl für die Betroffenen als auch für deren Angehörige mit zusätzlichen Belastungen einhergeht.

11.2.2 Diagnostik

In Anlehnung an die ICD-10-Kriterien und die aktuelle S3-Leitlinie „Demenzen“ der *Deutschen Gesellschaft für Psychiatrie, Psychosomatik und Nervenheilkunde* (DGPPN) und der *Deutschen Gesellschaft*

für Neurologie (DGN) erfolgt die Diagnose einer Demenz bei Vorliegen allgemeiner Demenzkriterien sowie dem Ausschluss sekundärer, potenziell reversibler Demenzformen (Stoffwechselerkrankungen, Vitaminmangel, zerebrale Raumforderungen, Alkohol- und Drogenmissbrauch, etc.). Als Demenzkriterien werden dabei folgende vier Kriterien gefordert:

1. Störungen der Gedächtnisfunktion
2. Beeinträchtigung mindestens eines weiteren neuropsychologischen Teilbereiches (z.B.: Sprache, Orientierung)
3. Einschränkung der Alltagskompetenz
4. bestehende Symptomatik seit mindestens 6 Monaten (World Health Organization 1992; DGPPN u. DGN 2017).

Die Demenz-Diagnostik basiert initial auf einer gründlichen Eigen- und Fremdanamnese sowie körperlichen und psychopathologischen Untersuchungen inklusive einer Blutuntersuchung (Blutbild, Elektrolyte, Entzündungsparameter, Nieren-, Schilddrüsen- und Leberwerte, Vitamin B12, Borrelien- und ggf. HIV-Serologie). Weitere Elemente der Diagnostik sind neuropsychologische Tests, Liquoruntersuchungen ($A\beta_{1-42}$, $A\beta$ -Ratio, Tau) sowie eine cerebrale Bildgebung (CT oder MRT). Bei danach noch bestehenden unklaren Diagnosen kann mittels Positionsemissionstomografie (Glukosemetabolismus, β -Amyloidablagerung) die Diagnostik erweitert werden. Die endgültige Diagnose einer Demenz kann jedoch erst *post mortem* histopathologisch bestätigt werden.

Die aktuelle S3-Leitlinie „Demenzen“ bewertet eine frühzeitige, syndromale Diagnostik als Grundlage für eine optimale Behandlung und Versorgung von Betroffenen (DGPPN u. DGN 2017).

11.2.3 Pharmakologische Therapie

Zur pharmakologischen Therapie der Alzheimer-Demenz stehen aktuell mit dem N-Methyl-D-Aspartat-(NMDA)-Rezeptor-Antagonisten

Memantin sowie den Acetylcholinesterase-Inhibitoren (Rivastigmin, Galantamin, Donepezil) lediglich vier Pharmaka zur symptomatischen Therapie zur Verfügung (Laver et al. 2016). Kausal wirksame Medikamente sind bisher nicht vorhanden.

Die pharmakologische Therapie der vaskulären Demenzen basiert primär auf der Behandlung der vaskulären Risikofaktoren sowie Grunderkrankungen. Gemischte Demenzen werden aufgrund ihrer Pathophysiologie wie Alzheimer-Demenzen therapiert. Für die Lewy-Body-Demenz werden Antidementiva off-label eingesetzt (DGPPN u. DGN 2017).

Zusätzlich sollten bei der Therapie multimorbider Demenzpatienten (internistische Komorbiditäten wie z. B. COPD, Diabetes mellitus Typ 2, Herz-Kreislauf-Erkrankungen, Niereninsuffizienz) anticholinerg-wirkende Pharmaka gemieden werden (Kraft 2017), da diese die Konzentration des Neurotransmitters Acetylcholin im synaptischen Spalt reduzieren und somit die Demenzsymptomatik noch verstärken würden. Eine aktuelle Survey-Analyse mit 2004 Demenz-Patienten in 8 europäischen Ländern hat gezeigt, dass über 60% der Patienten mindestens ein potenziell negatives, ungeeignetes Medikament verordnet bekommen haben (Renom-Guiteras et al. 2018).

Diesbezüglich wird für die pharmakologische Therapie geriatrischer Patienten auf die PRISCUS- sowie PIM-Liste verwiesen (Holt et al. 2010).

11.2.4 Epidemiologie und Risikofaktoren

Hauptrisikofaktor der Demenzen ist das hohe Lebensalter. Die Prävalenz beträgt in der Altersgruppe 65–69 knapp 1% und steigt kontinuierlich auf 28,6% für Männer und 42,9% für Frauen in der Altersgruppe 95–99 (Doblhammer et al. 2018).

Die Anzahl der Demenzerkrankten wird in Deutschland aktuell auf ca. 1,5 Millionen geschätzt. Jährlich erkranken schätzungsweise

knapp 250.000 Menschen in Deutschland (Ziegler u. Doblhammer 2009). Frauen erkranken dabei insgesamt häufiger als Männer.

Basierend auf Hochrechnungen wird sich insbesondere aufgrund des demografischen Wandels die Anzahl bis zum Jahr 2050 auf über 3 Millionen Menschen mehr als verdoppeln. Diese Entwicklung stellt sowohl die Gesellschaft als auch die Medizin vor große Herausforderungen.

Einen weiteren Hauptrisikofaktor für Demenzen stellen genetische Dispositionen dar. Der familiären Form der Alzheimer-Demenz liegen über 160 bisher bekannte Mutationen in drei verschiedenen Genen auf drei verschiedenen Chromosomen zugrunde, die alle in einer Überproduktion von β -Amyloid resultieren (Förstl et al. 2011). Genetischer Risikofaktor der sporadischen Alzheimer-Demenz ist das Apolipoprotein ϵ (Williamson et al. 2009).

Weitere nicht genetische Risikofaktoren sind unter anderem:

- Schädel-Hirn-Traumata
- psychische Erkrankungen (speziell Depressionen)
- geringe Schulbildung
- körperliche Inaktivität
- soziale Isolation
- Rauchen
- Übergewicht (Förstl et al. 2011)

11.3 Nutzen und Risiko des Demenz-Screenings

Seit Jahren wird international diskutiert, inwiefern ein Demenz-Screening empfohlen werden sollte. Screening bezeichnet dabei eine systematische Untersuchung von beschwerdefreien Personengruppen mit dem Ziel einer frühen Krankheitsdetektion. Synonym wird in der Diskussion oftmals der Begriff der Früherkennung verwendet. Dabei ist ein Screening bzw. eine Früherkennung bei beschwerdefreien Personen strikt zu unterscheiden von einer Frühdiagnostik bei Patienten mit Symptomen.

Screening-Untersuchungen sind in Deutschland im § 25 und 26 des SGB V verankert und beinhalten unter anderem Früherkennungsuntersuchungen für Schwangere und Neugeborene, „Check-up's“ für internistische Erkrankungen sowie bestimmte Krebserkrankungen.

Screening-Untersuchungen sind jedoch stark abhängig von der Prävalenz einer Erkrankung. Je geringer die Prävalenz einer Erkrankung ist, desto mehr Falsch-Positiv-Befunde treten auf und bedeuten eine zunächst unbegründete Besorgnis der Betroffenen sowie kostenintensive Folgeuntersuchungen.

Eine kognitive Testung ohne Indikation kann nach der Gebührenordnung für Ärzte (GoÄ) über die Ziffer 857 (Anwendung und Auswertung orientierender Testuntersuchungen, 6,76 €) abgerechnet werden.

Argumente für ein Screening sind das Recht sowohl auf Wissen als auch Nicht-Wissen der eigenen gesundheitlichen Zukunft sowie der daraus resultierenden Lage, sich auf die Erkrankung vorbereiten und einstellen zu können (Patientenverfügung, Wohnen, etc.). Als weitere Begründung für ein Screening nennen die Befürworter einen positiven Einfluss auf patientenrelevanten Nutzen (frühere Therapie führt zu langsamerer Demenzprogression). Psychisch kann die Diagnose sowohl entlastend als auch belastend für die Patienten und deren Angehörige sein.

Ein 2013 publizierter Übersichtsartikel der U.S. Preventive Service Task Force (USPSTF) hat untersucht, welche Effekte ein Demenz-Screening auf die Therapie von Demenz-Patienten hat (Lin et al. 2013). Zusätzlich wurden die Sensitivität und Spezifität von Screening-Untersuchungen sowie potenzielle Schäden eines breiten Demenz-Screenings analysiert. Die Autoren konstatieren, dass es keine Evidenz in der Primärversorgung gibt, da sich aus einem potenziell positiven Testergebnis keine klinischen Konsequenzen ergeben würden. Zu den psychischen Folgen einer positiven Testung ist die Forschungslage nach Aussagen der Autoren

unterrepräsentiert. Die aktuelle Studienlage liefert jedoch keine Hinweise auf einen Schaden durch ein breites Screening.

Breite Screening-Untersuchungen gehen jedoch automatisch mit falsch positiven Testergebnissen einher, welche für die Patienten wie auch für deren Angehörige eine hohe psychische Belastung und oftmals zahlreiche Folgeuntersuchungen nach sich ziehen, die wiederum mit zu berücksichtigenden Nebenwirkungen (Liquorpunktion, CT, MRT, PET-CT) verbunden sind.

Im Rahmen einer Metaanalyse haben Tsoi et al. (2016) untersucht, inwiefern eine pharmakologische Therapievorverlagerung einen Einfluss auf die Progredienz der Demenz-Erkrankung hat. Ein positiver Nutzen einer frühzeitigen pharmakologischen Intervention wäre im Rahmen einer Linked-Evidenz ein wichtiges Argument für ein breites Demenz-Screening. Die Ergebnisse der Untersuchung zeigten jedoch keinen signifikanten Benefit einer frühzeitigen pharmakologischen Intervention auf kognitive Funktionen, psychiatrische Symptome und den klinischen Status. Eine potenzielle Ursache hierfür könnte darin begründet liegen, dass die Therapievorverlagerung nicht ausreicht und die Therapie ebenfalls zu spät in den pathophysiologischen Krankheitsverlauf eingreift, also konkret zu einem Zeitpunkt, als schon ein irreparabler neuronaler Schaden vorlag. Aktuelle Forschungsprojekte versuchen mittels neuer Biomarker (insbesondere PET-Tracer) Demenzen frühzeitiger zu identifizieren und, darauf aufbauend, modifizierend in den Krankheitsprozess einzugreifen.

11.3.1 Leitlinienempfehlungen zum Demenz-Screening

Die deutsche S3-Leitlinie „Demenzen“ empfiehlt aufgrund der mangelnden positiven prädiktiven Wertigkeit kein Screening bei Patienten ohne Beschwerden bzw. Symptome (DGPPN u. DGN 2017). Weiterhin empfehlen aufgrund

mangelnder Evidenz weder die kanadische Task Force on Preventive Health Care (Pottie et al. 2016) noch die amerikanische U.S. Preventive Service Task Force (USPSTF) (Moyer 2014) ein generelles Screening bei symptomlosen Personen ab dem Alter von 65 Jahren. Ein aktueller Beschluss der Bundesärztekammer konstatiert ebenfalls, dass bei Personen ohne Symptome und ohne familiäre Belastung keine prädiktiven Tests zu empfehlen sind (Bundesärztekammer 2018).

11.3.2 Screening bei geriatrischen Patienten

Bei geriatrischen Patienten mit einem hohen Risiko für eine Demenz bewertet die aktuelle S3-Leitlinie „Demenzen“ ein Demenz-Screening als potenziell sinnvoll, um frühzeitige diagnostische und therapeutische Maßnahmen einzuleiten (DGPPN u. DGN 2017). Das Screening kann im Rahmen eines Hausärztlich-geriatrischen Basisassessments (GOP 03360, 12,45 €) erhoben werden. Kriterien für die Diagnose sind dabei ein höheres Lebensalter (ab 70. Lebensjahr) sowie geriatrische Morbiditäten (Inkontinenz, Sarkopenie etc.) bzw. Vorliegen einer Pflegestufe.

11.3.3 Hausärztliche Versorgung

Die hausärztliche Versorgung und Betreuung von Senioren unterscheidet sich von der sehr spezifischen in Gedächtnissprechstunden. Allgemeinmedizinische Hausärzte betreuen die meisten Patienten oftmals über einen langen Zeitraum und diagnostizieren und therapieren diese unter Berücksichtigung persönlicher, sozialer und ganzheitlicher Kriterien. Die Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM) hat in der S3-Leitlinie „Demenzen“ eigene Empfehlungen formuliert. Diese enthalten unter anderem folgende hausärztliche Empfehlungen (DGPPN u. DGN 2017):

- Eine Demenz-Diagnostik soll nur im Einverständnis und nach umfassender Aufklärung des Patienten durchgeführt werden.
- Eine Diagnostik sowie Therapie kann auch in der Hausarztpraxis durchgeführt werden.
- In der hausärztlichen Behandlung soll ein Augenmerk auf Familienangehörige als vulnerable Gruppe gelegt werden.

Ein breites Demenz-Screening aller Personen ab einer bestimmten Altersgrenze wird von der DEGAM hingegen ebenfalls nicht empfohlen (DGPPN u. DGN 2017). Bezüglich der hausärztlichen Demenz-Diagnostik und Therapie sollte insbesondere bei jungen Patienten oder Patienten mit körperlichen Begleitsymptomen (z.B. Parkinsonismus) oder auffälligen Laborwerten (z.B. positiver TPPA-Test) eine Überweisung zum Facharzt bzw. in eine Demenzsprechstunde erfolgen.

11.4 Bedeutung der Primärprävention

Unter Primärprävention werden Maßnahmen subsumiert, die geeignet sind, die Entwicklung bzw. das Auftreten von Krankheiten zu verhindern.

Basierend auf bisher fehlenden, und auch noch nicht in Aussicht befindlichen, kausal wirksamen pharmakologischen Demenztherapieansätzen und der drohenden Belastung des Gesundheitssystems gewinnen präventive Interventionsansätze zunehmend an Bedeutung. Insbesondere die lange präklinische Prodromalphase der Alzheimer-Demenz könnte eine Möglichkeit zur gezielten nicht pharmakologischen Intervention bieten.

Statistischen Analysen zufolge sind ein Drittel der globalen Alzheimer-Erkrankungen auf modifizierbare Risikofaktoren zurückzuführen (Norton et al. 2014). Einer Modellrechnung zufolge könnte eine 10- bis 50-prozentige Reduktion der modifizierbaren Risikofaktoren die Anzahl der Alzheimer-Demenz-Erkrankungen in Deutschland um 23.000 bis 130.000 Fälle min-

dern (Luck u. Riedel-Heller 2016). In westlichen Ländern stellen speziell Lebensstilfaktoren (Bewegungsmangel, Über- und Fehlernährung) und damit einhergehende Begleitsymptome (Diabetes mellitus, Adipositas, arterielle Hypertonie, Hyperlipoproteinämie) modifizierbare Risikofaktoren und Ansatzpunkte für Präventionsmaßnahmen dar (Steiner et al. 2011).

11.4.1 Körperliche Aktivität

Den höchsten prognostizierten Einfluss auf die Demenzprävention hat in Deutschland die körperliche Inaktivität (populationsbezogenes attributables Risiko [PAR] = 21,7%; Luck u. Riedel-Heller 2016). Der Einfluss von körperlicher Aktivität auf kognitive Fähigkeiten ist seit über 20 Jahren ein zentraler wissenschaftlicher Forschungsschwerpunkt. Diesbezüglich deuten zahlreiche epidemiologische, Querschnitts- und Interventionsstudien an, dass sowohl kognitive Aktivität als auch körperliches Training positive Auswirkungen auf die Demenzprävention und den Krankheitsverlauf haben (Müller et al. 2017).

11.4.2 Kognitive Aktivität

Die Effekte kognitiver Aktivität auf die Neuroplastizität zeigen insgesamt ein heterogenes Bild (Müller et al. 2017). Anspruchsvolle Arbeitstätigkeiten (Schooler et al. 1999), lebenslange Bilingualität (Bialystok et al. 2007) sowie ein allgemein intellektuell aktiver Lebensstil (Vemuri et al. 2012) werden mit einem reduzierten kognitiven Altersabbau und einem reduzierten Demenzrisiko assoziiert. Kognitive Trainingsinterventionen zeigen jedoch oftmals keine generellen Transfereffekte, sondern trainieren häufig nur die angesprochene Domäne. Kreuzworträtsel beispielsweise verbessern zwar die Fähigkeit Kreuzworträtsel zu lösen, jedoch nicht die generellen kognitiven Fähigkeiten (Hambrick et al. 1999).

11.4.3 Ernährung

Auf ernährungsphysiologischer Ebene werden sowohl einzelne Nahrungsmittel (Fisch, Kokosnuss, Curcuma) als auch bestimmte Ernährungsformen (Energierestriktion, mediterrane Diät) und Nahrungsergänzungsmittel (z.B. Resveratrol) im Rahmen der Demenzprävention diskutiert. Interventionsstudien von Witte et al. (2009) und Brinkworth et al. (2009) legen nahe, dass eine kalorienreduzierte Ernährung sowohl zu verringerten Entzündungs- und Insulinwerten als auch zu verbesserten Gedächtnisleistungen bei älteren Probanden führt. Eine neuroprotektive Wirkung berichten auch einige Studien für leichten bis moderaten Alkoholkonsum, insbesondere von Rotwein (Sforzani et al. 2011). Doch bezüglich des Einflusses der Ernährung auf das Demenzrisiko ist die Studienlage nicht einheitlich. Eine Cochrane-Metaanalyse fand beispielsweise keine Evidenz für die Wirksamkeit von Fischöl (Omega 3-Fettsäuren) gegen Demenz (Burckhardt et al. 2016).

11.4.4 Schlaf

Während der Tiefschlafphase werden Schadstoffe aus dem Gehirn abtransportiert, so auch das für die Alzheimer-Erkrankung mitverantwortliche β -Amyloid (Xie et al. 2013). Aktuelle Untersuchungen von Mander et al. (2015) deuten an, dass mit zunehmender Ablagerung von β -Amyloid-Plaques im Gehirn die Non-REM Tiefschlafphasen kürzer werden und weniger Schadstoffe abgebaut werden können und es somit zu einer weiteren Ablagerung der β -Amyloid-Plaques kommt. Schlafstörungen sind darüber hinaus ein Frühsymptom vieler neurodegenerativer Erkrankungen. Ob dagegen eine verbesserte Schlafhygiene das Risiko einer Demenzerkrankung zu reduzieren vermag, ist eine bislang unbeantwortete Frage (Busche et al. 2017).

Für einen ausführlichen Überblick zur Demenzprävention wird auf den Übersichtsartikel

Präventionsstrategien gegen Demenz verwiesen (Müller et al. 2017).

11.5 Potenzielle Testverfahren zum Screening

Zum Screening auf kognitive Defizite bzw. eine Demenz stehen zahlreiche Testverfahren zur Verfügung. Dabei lassen sich im Allgemeinen neuropsychologische Tests, Bildgebung, Blutparameter, Liquor und genetische Diagnostik unterscheiden. Die Testverfahren sollten jedoch erst nach einer umfassenden Anamnese sowie körperlichen Untersuchung angeschlossen werden und es sollte dabei ein gewisser Work-Flow Berücksichtigung finden, d.h. sehr spezielle Untersuchungen (z.B. Amyloid-PET) werden erst nach einer umfassenden Testbatterie absolviert. Im Folgenden werden einzelne Untersuchungsmethoden dargestellt sowie deren potenzieller Einsatz im Rahmen eines Screenings eingestuft.

11.5.1 Neuropsychologische Tests

Zur ersten Einschätzung einer Demenz werden meist kognitive Kurztests wie der Mini-Mental-Status-Test (MMST) (Mitchell 2009), der Montreal Cognitive Assessment Test (MoCA) (Nasreddine et al. 2005) sowie der DemTect (Kalbe et al. 2004) eingesetzt. Der MMST wird als verlässliches Instrument in der Grundversorgung eingestuft (Lin et al. 2013). In Hausarztpraxen mit einer geringen Demenz-Prävalenz ist der MMST mit einem negativen prädiktiven Wert von über 95% gut zum Ausschluss einer Demenz geeignet (Mitchell 2009). In Gedächtnissprechstunden mit einer hohen Demenz-Prävalenz hat der MMST einen hohen positiven prädiktiven Wert (> 85%), jedoch einen negativen prädiktiven Wert von unter 80%. Dies bedeutet, dass ein normaler MMST eine beginnende Demenz nicht ausschließt. Bei Patienten mit einem unauffälligen MMST trotz glaubwürdigen subjektiven Gedächtnisdefiziten ist eine

Überweisung zum neurologischen Facharzt bzw. in eine Gedächtnissprechstunde mit dann ausführlicherer Testung zu empfehlen.

Zu dieser sensitiveren klinischen Diagnostik sowie Differenzialdiagnostik sind insbesondere die „Alzheimer’s Disease Assessment Scale-cognitive Subscale“ (ADAS-cog) (Verhey et al. 2004) sowie die Testbatterie des amerikanischen „Consortium to Establish a Registry for Alzheimer’s Disease“ (CERAD) (Morris et al. 1989) geeignet. Die deutschsprachige Version CERAD-PLUS besteht aus der CERAD Testbatterie plus dem *Trail Making Test* sowie einem Test zur phonematischen Flüssigkeit (S-Wörter).

11.5.2 Magnetresonanztomografie (MRT)

Eine zerebrale Bildgebung mittels Magnetresonanztomografie (MRT) dient im Rahmen der Diagnostik primär dem Ausschluss potenziell reversibler Demenzursachen (Raumforderungen, Normaldruckhydrozephalus etc.) sowie der Differenzialdiagnostik verschiedener Demenzformen. Ein weiterer wesentlicher Bestandteil der bildgebenden Untersuchung ist die Identifizierung potenzieller vaskulärer Läsionen. Morphologische Korrelate einer Alzheimer-Demenz sind eine kortikale Atrophie, insbesondere des Temporallappens (inklusive des Hippokampus). Potenzielle Indikatoren für eine Demenz sind unter anderem reduzierte Hippokampus-Volumina (Zakzanis et al. 2003) sowie eine reduzierte Intensität des Locus coeruleus (Dordevic et al. 2017). Aufgrund mangelnder Sensitivität und Spezifität ist eine strukturelle Bildgebung nicht für ein Demenz-Screening bei klinisch unauffälligen Personen geeignet.

11.5.3 Molekulare Bildgebung (PET)

Bedeutend für die molekulare Bildgebung ist, dass sich die pathophysiologischen Ablagerungen von extrazellulären β -Amyloid-Plaques sowie intrazellulären Tau-Neurofibrillen bereits

Jahre vor den ersten kognitiven Symptomen manifestieren (Braak et al. 1999). Mittels radioaktiv markierter Tracer können mit der Positronenemissionstomografie (PET) die demenztypischen Ablagerungen in vivo dargestellt werden. Die molekulare Bildgebung stellt einen zentralen Schwerpunkt in der aktuellen Demenzforschung dar. Für die klinische Diagnostik sind in Deutschland Tracer für β -Amyloid-Plaques sowie den zerebralen Glukosemetabolismus zugelassen. In der Forschung werden zusätzlich Tracer für intrazelluläre Tau-Neurofibrillen eingesetzt (Tscheuschler et al. 2018). Die molekulare Bildgebung mittels PET-Untersuchungen dient gemäß S3-Leitlinie zur differenzialdiagnostischen Diagnostik von Demenzen. Ein positiver β -Amyloid-Befund impliziert nicht automatisch eine Alzheimer-Demenz. Bei Patienten mit einer leichten kognitiven Beeinträchtigung geht ein positiver β -Amyloid-Befund jedoch mit einem signifikant erhöhten Demenzrisiko einher (Pike et al. 2007).

Zudem ist zu berücksichtigen, dass PET-Untersuchungen zumeist in Kombination mit einer Computertomografie (CT) stattfinden und somit eine erhebliche Strahlenbelastung für den Patienten bedeuten. Die CT-induzierte Strahlenbelastung entfällt bei modernen MR-PET-Geräten (Kombinationssysteme aus Magnetresonanztomografie und PET).

In einem aktuellen Übersichtsartikel raten Tscheuschler et al. (2018) aufgrund mangelnder prognostischer Einschätzung und therapeutischer Konsequenzen von einem Screening mittels PET ab.

11.5.4 Genetik

Der Anteil autosomal dominant vererbter Alzheimer-Demenzen liegt bei unter 1%, manifestiert sich vor dem 65. Lebensjahr und basiert auf einer Mutation in einem der drei Gene für das Amyloid-Precursor-Protein (APP) (Williamson et al. 2009). Bei Verdacht auf eine autosomal vererbte Erkrankung (junger Patient, Häu-

fung von Demenzen im Familienstammbaum) sollte durch eine humangenetische Beratungsstelle eine Beratung und gegebenenfalls Untersuchung durchgeführt werden (DGPPN u. DGN 2017).

Einen Risikofaktor für die Alzheimer-Demenz stellt das Apolipoprotein-E-Gen (ApoE) dar. Heterozygote Träger der Allelkombination 3/4 haben ein dreifach-, homozygote Träger der Allelkombination 4/4 ein zehnfach erhöhtes Alzheimer-Demenzrisiko (Bertram u. Tanzi 2008). Mit einer Sensitivität von 65% und einer Spezifität von 68% (Mayeux et al. 1998) wird eine Bestimmung des ApoE-Genotyps für die Diagnostik nicht empfohlen (Consensus report of the Working Group on „Molecular and Biochemical Markers of Alzheimer’s Disease“ 1998; DGPPN u. DGN 2017). Eine Nutzung genetischer Marker für ein Demenz-Screening wird nicht empfohlen (DGPPN u. DGN 2017).

11.6 Screening im Rahmen klinischer Forschungsprojekte

In der klinischen Forschung werden Biomarker gesucht, die zum einem mit einer hohen positiven prädiktiven Wertigkeit in der Frühdiagnostik eingesetzt werden können und somit eventuell auch im Rahmen eines breiten Demenz-Screenings Verwendung finden könnten. Zum anderen sollten diese möglichst ohne Risiko/Nebenwirkungen gewonnen werden können (z.B. Blutentnahme). Die Biomarker-Suche bildet dabei einen Schwerpunkt in der aktuellen Demenz-Forschung (Fliessbach u. Schneider 2018). Dies hat zwei Hauptgründe. Zum einen werden sensitive Testparameter benötigt, mit denen Interventionen zur Demenzprävention sowie zur -behandlung quantifiziert werden können. Zum anderen wird mittels eines früheren Therapiebeginns versucht, modifizierend in den Krankheitsprozess einzugreifen.

Insgesamt ist zu konstatieren, dass in den letzten 30 Jahren mehr als 200 pharmakologische Substanzen erfolglos getestet wurden und

seit 15 Jahren kein neues Medikament für die spezifische Alzheimer-Therapie mehr zugelassen wurde (Schneider et al. 2014). Als potenzielle Erklärung für das Scheitern bisheriger pharmakologischer Therapieansätze wird diskutiert, dass zum Zeitpunkt der ersten kognitiven Symptome die demenztypischen pathophysiologischen Veränderungen bereits weit vorgeschritten sind und somit ein irreparabler neuronaler Schaden vorliegt (Müller et al. 2017). Daher versuchen aktuelle klinische Studien eine Vorverlagerung des therapeutischen Eingreifens in die Prodromalphase. Positive Ergebnisse könnten der Diskussion um ein breites Demenz-Screening einen neuen Ausgangspunkt geben.

11.7 Bedeutung für die Pflege

Demenzen stellen sowohl für die Betroffenen als auch deren Angehörige eine hohe körperliche sowie psychische Belastung dar. Etwa 2/3 der Demenzerkrankten werden von Familienangehörigen gepflegt und versorgt. Die GERAS-Studie (Observational Study of Resource Use and Cost of Alzheimer's Disease in Europe) hat während einer 18-monatigen Beobachtungsphase die Auswirkungen der Demenz-Erkrankung auf die Pflegepersonen untersucht. Die Ergebnisse zeigen, dass sich der größte psychosoziale Leidensdruck für die Pflegepersonen im Stadium der moderaten Demenzen findet. Eine potenzielle Erklärung hierfür könnte in der belastenden Dynamik einer kontinuierlichen Verschlechterung der kognitiven Fähigkeiten, der steigenden Pflegebedürftigkeit sowie dem daraus resultierenden erhöhten Zeitaufwand liegen (Hager et al. 2018). Diesbezüglich sollte versucht werden, die Phase der leichten kognitiven Beeinträchtigung sowie frühen Demenz lange aufrechtzuerhalten und eine Progredienz der Erkrankung hinauszuzögern. Daher wäre eine Frühdiagnostik, jedoch kein Screening, bei bisher symptomlosen Personen notwendig.

Zur Fragestellung, inwiefern sich ein Demenz-Screening auf die Pflege auswirkt, gibt es derzeit keine relevanten Studienergebnisse. In der Praxis könnte das Ergebnis eines Screenings psychisch sowohl entlastend als auch belastend auf die Pflegepersonen (mehrheitlich Familienangehörige) wirken und sollte diesbezüglich individuell abgewogen werden.

11.8 Zusammenfassung/Empfehlung

Aus medizinischer Perspektive kann aufgrund fehlender therapeutischer Konsequenzen sowie mangelnder sensitiver Testinstrumente kein Demenz-Screening bei Personen *ohne* kognitive bzw. klinische Symptome empfohlen werden. Dies steht in Einklang mit den aktuellen Leitlinienempfehlungen der DGPPN und DGN (2017). Aus gesundheitspolitischer und -ökonomischer Perspektive ergäben sich aus einem breiten Demenz-Screening ebenfalls keine Vorteile. Auf individueller Ebene kann ein Screening aber auch entlastend auf den Patienten wirken sowie Gewissheit verschaffen. Hierbei bedarf es jedoch einer gründlichen ärztlichen Aufklärung.

Eine frühzeitige, syndromale Diagnostik der Demenzen ist hingegen für eine optimale Behandlung sowie Versorgung grundlegend.

Unabhängig von einem Screening kann eine gesundheitspolitische Empfehlung zu einem gesunden Lebensstil das Demenzrisiko senken und die Progredienz der Erkrankung verlangsamen. Insbesondere die Rolle körperlicher Aktivität soll hier nochmals betont werden, da es eine kostengünstige Intervention mit zahlreichen positiven Gesundheitswirkungen und geringen Nebenwirkungen darstellt. Die Vermittlung der Bedeutung eines gesunden Lebensstils stellt somit einen Grundpfeiler der ärztlichen Beratung dar.

Aktuell befinden sich mehrere potenzielle Biomarker sowie vielversprechende, kausal wirksame Medikamente in der Entwicklung und könnten bei positiven Forschungsergebnissen eine Überarbeitung der Empfehlungen zum Demenz-Screening erfordern.

Literatur

- Bertram, L.; Tanzi, R.E. (2008): Thirty years of Alzheimer's disease genetics: the implications of systematic meta-analyses. In: *Nature reviews. Neuroscience* 9 (10), S. 768–778. DOI: 10.1038/nrn2494.
- Bialystok, E.; Craik, F.I.M.; Freedman, M. (2007): Bilingualism as a protection against the onset of symptoms of dementia. In: *Neuropsychologia* 45 (2), S. 459–464. DOI: 10.1016/j.neuropsychologia.2006.10.009.
- Braak, E.; Griffing, K.; Arai, K.; Bohl, J.; Bratzke, H.; Braak, H. (1999): Neuropathology of Alzheimer's disease: what is new since A. Alzheimer? In: *European Archives of Psychiatry and Clinical Neurosciences* 249 (S3), S14–S22. DOI: 10.1007/PL00014168.
- Brinkworth, G.D.; Noakes, M.; Buckley, J.D.; Keogh, J.B.; Clifton, P.M. (2009): Long-term effects of a very-low-carbohydrate weight loss diet compared with an isocaloric low-fat diet after 12 mo. In: *The American journal of clinical nutrition* 90 (1), S. 23–32. DOI: 10.3945/ajcn.2008.27326.
- Bundesärztekammer. (2018). Beschluss der Bundesärztekammer über die „Stellungnahme zum Umgang mit prädiktiven Tests auf das Risiko für die Alzheimer Krankheit. Dtsch Arztebl 2018; 115(10): A-455/B-397/C-397 DOI: 10.3238/arztebl.2018.sn_alzheimer01
- Burkhardt, M.; Herke, M.; Wustmann, T.; Watzke, S.; Langer, G.; Fink, A. (2016): Omega-3 fatty acids for the treatment of dementia. In: *The Cochrane database of systematic reviews* 4, CD009002. DOI: 10.1002/14651858.CD009002.pub3.
- Busche, M.A.; Kekuš, M.; Förstl, H. (2017): Wie Schlaf und Alzheimer-Krankheit zusammenhängen: Insomnie, Amnesie und Amyloid. In: *Der Nervenarzt* 88 (3), S. 215–221. DOI: 10.1007/s00115-016-0122-0.
- Consensus report of the Working Group on “Molecular and Biochemical Markers of Alzheimer's Disease” (1998): The Ronald and Nancy Reagan Research Institute of the Alzheimer's Association and the National Institute on Aging Working Group. In: *Neurobiology of aging* 19 (2), S. 109–116.
- DGPPN; DGN (2017): S3-Leitlinie Demenzen. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg (Interdisziplinäre S3-Praxisleitlinien). Online verfügbar unter <https://ebookcentral.proquest.com/lib/gbv/detail.action?docID=5097005>.
- Doblhammer, G.; Fink, A.; Fritze, T.; Nerius, M. (2018): 2. Demographische Entwicklung und Epidemiologie von Demenzerkrankungen. In: Frank Jessen (Hg.): *Handbuch Alzheimer-Krankheit. Grundlagen – Diagnostik – Therapie – Versorgung – Prävention*. Berlin, Boston: De Gruyter, S. 13–34.
- Dordevic, M.; Müller-Fotti, A.; Müller, P.; Schmicker, M.; Kaufmann, J.; Müller, N.G. (2017): Optimal Cut-Off Value for Locus Coeruleus-to-Pons Intensity Ratio as Clinical Biomarker for Alzheimer's Disease: A Pilot Study. In: *ADR* 1 (1), S. 159–167. DOI: 10.3233/ADR-170021.
- Fernández-Martínez, M.; Castro, J.; Molano, A.; Zarranz, J.J.; Rodrigo, R.M.; Ortega, R. (2008): Prevalence of neuropsychiatric symptoms in Alzheimer's disease and vascular dementia. In: *Current Alzheimer research* 5 (1), S. 61–69.
- Fliessbach, K.; Schneider, A. (2018): Biomarker-basierte Diagnostik der Alzheimer-Krankheit: Konzept der „suspected non-Alzheimer pathology“. In: *Der Nervenarzt* 89 (3), S. 345–358. DOI: 10.1007/s00115-018-0488-2.
- Förstl, H.; Kurz, A.; Hartmann, T. (2011): Alzheimer-Demenz. In: Hans Förstl (Hg.): *Demenzen in Theorie und Praxis*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg, S. 47–72.
- Hager, K.; Henneges, C.; Schneider, E.; Lieb, M.; Kraemer, S. (2018): Alzheimer-Demenz: Verlauf und Belastung der Pflegepersonen: 18-Monats-Daten der deutschen Teilnehmer der GERAS-Studie. In: *Der Nervenarzt* 89 (4), S. 431–442. DOI: 10.1007/s00115-017-0371-6.
- Hambrick, D.Z.; Salthouse, T.A.; Meinz, E.J. (1999): Predictors of crossword puzzle proficiency and moderators of age-cognition relations. In: *Journal of experimental psychology. General* 128 (2), S. 131–164.
- Holt, S.; Schmiedl, S.; Thürmann, P.A. (2010): Potentially inappropriate medications in the elderly: the PRISCUS list. In: *Deutsches Arzteblatt international* 107 (31–32), S. 543–551. DOI: 10.3238/arztebl.2010.0543.
- Kaduskiewicz, H.; Eisele, M.; Wiese, B.; Prokein, J.; Luppá, M.; Luck, T. et al. (2014): Prognosis of mild cognitive impairment in general practice: results of the German AgeCoDe study. In: *Annals of family medicine* 12 (2), S. 158–165. DOI: 10.1370/afm.1596.
- Kalbe, E.; Kessler, J.; Calabrese, P.; Smith, R.; Passmore, A.P.; Brand, M.; Bullock, R. (2004): DemTect: a new, sensitive cognitive screening test to support the diagnosis of mild cognitive impairment and early dementia. In: *International journal of geriatric psychiatry* 19 (2), S. 136–143. DOI: 10.1002/gps.1042.
- Kraft, J.W. (2017): Medikamentöse Therapie demenzieller Erkrankungen. In: *Der Internist* 58 (2), S. 117–124. DOI: 10.1007/s00108-016-0180-1.
- Laver, K.; Dyer, S.; Whitehead, C.; Clemson, L.; Crotty, M. (2016): Interventions to delay functional decline in people with dementia: a systematic review of systematic reviews. In: *BMJ open* 6 (4), e010767. DOI: 10.1136/bmjopen-2015-010767.
- Lin, J.S.; O'Connor, E.; Rossom, R.C.; Perdue, L.A.; Eckstrom, E. (2013): Screening for cognitive impairment in older adults: A systematic review for the U.S. Preventive Services Task Force. In: *Annals of internal medicine* 159 (9), S. 601–612. DOI: 10.7326/0003-4819-159-9-201311050-00730.
- Luck, T.; Riedel-Heller, S.G. (2016): Prävention von Alzheimer-Demenz in Deutschland: Eine Hochrechnung des möglichen Potenzials der Reduktion ausgewählter Risikofaktoren. In: *Der Nervenarzt* 87 (11), S. 1194–1200. DOI: 10.1007/s00115-015-0045-1.
- Mander, Bryce A.; Marks, Shawn M.; Vogel, Jacob W.; Rao, Vikram; Lu, Brandon; Saletin, Jared M. et al. (2015): β -amyloid disrupts human NREM slow waves and related hippocampus-dependent memory consolidation. In: *Nature neuroscience* 18 (7), S. 1051–1057. DOI: 10.1038/nn.4035.
- Mayeux, R.; Saunders, A.M.; Shea, S.; Mirra, S.; Evans, D.; Roses, A.D. et al. (1998): Utility of the apolipoprotein E genotype in the diagnosis of Alzheimer's disease. *Alzheimer's Disease*

- Centers Consortium on Apolipoprotein E and Alzheimer's Disease. In: *The New England journal of medicine* 338 (8), S. 506–511. DOI: 10.1056/NEJM199802193380804.
- Mitchell, A.J.; Shiri-Feshki, M. (2009): Rate of progression of mild cognitive impairment to dementia-meta-analysis of 41 robust inception cohort studies. In: *Acta psychiatrica Scandinavica* 119 (4), S. 252–265. DOI: 10.1111/j.1600-0447.2008.01326.x.
- Mitchell, A.J. (2009): A meta-analysis of the accuracy of the mini-mental state examination in the detection of dementia and mild cognitive impairment. In: *Journal of psychiatric research* 43 (4), S. 411–431. DOI: 10.1016/j.jpsychires.2008.04.014.
- Morris, J.C.; Heyman, A.; Mohs, R.C.; Hughes, J.P.; van Belle, G.; Fillenbaum, G. et al. (1989): The Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease (CERAD). Part I. Clinical and neuropsychological assessment of Alzheimer's disease. In: *Neurology* 39 (9), S. 1159–1165.
- Moyer, V.A. (2014): Screening for cognitive impairment in older adults: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. In: *Annals of internal medicine* 160 (11), S. 791–797. DOI: 10.7326/M14-0496.
- Müller, P.; Schmicker, M.; Müller, N.G. (2017): Präventionsstrategien gegen Demenz. In: *Zeitschrift für Gerontologie und Geriatrie* 50 (Suppl 2), S. 89–95. DOI: 10.1007/s00391-017-1202-x.
- Nasreddine, Z.S.; Phillips, N.A.; Bédirian, V.; Charbonneau, S.; Whitehead, V.; Collin, I. et al. (2005): The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment. In: *Journal of the American Geriatrics Society* 53 (4), S. 695–699. DOI: 10.1111/j.1532-5415.2005.53221.x.
- Norton, S.; Matthews, F.E.; Barnes, D.E.; Yaffe, K.; Brayne, C. (2014): Potential for primary prevention of Alzheimer's disease: an analysis of population-based data. In: *The Lancet Neurology* 13 (8), S. 788–794. DOI: 10.1016/S1474-4422(14)70136-X.
- Pike, K.E.; Savage, G.; Villemagne, V.L.; Ng, S.; Moss, S.A.; Maruff, P. et al. (2007): Beta-amyloid imaging and memory in nondemented individuals: evidence for preclinical Alzheimer's disease. In: *Brain: a journal of neurology* 130 (Pt 11), S. 2837–2844. DOI: 10.1093/brain/awm238.
- Pottie, K.; Rahal, R.; Jaramillo, A. et al. (2016) Recommendations on screening for cognitive impairment in older adults. In: *Canadian Medical Association Journal* 188 (1), S. 37–46. DOI: 10.1503/cmaj.141165
- Renom-Guiteras, A.; Thümann, P.A.; Miralles, R.; Klaußen-Mielke, R.; Thiem, U.; Stephan, A. et al. (2018): Potentially inappropriate medication among people with dementia in eight European countries. In: *Age and ageing* 47 (1), S. 68–74. DOI: 10.1093/ageing/afx147.
- Schneider, L.S.; Mangialasche, F.; Andreasen, N.; Feldman, H.; Giacobini, E.; Jones, R. et al. (2014): Clinical trials and late-stage drug development for Alzheimer's disease: an appraisal from 1984 to 2014. In: *Journal of internal medicine* 275 (3), S. 251–283. DOI: 10.1111/joim.12191.
- Schooler, C.; Mulatu, M.S.; Oates, G. (1999): The continuing effects of substantively complex work on the intellectual functioning of older workers. In: *Psychology and aging* 14 (3), S. 483–506.
- Sinforiani, E.; Zucchella, C.; Pasotti, C.; Casoni, F.; Bini, P.; Costa, A. (2011): The effects of alcohol on cognition in the elderly: from protection to neurodegeneration. In: *Functional Neurology* 26 (2), S. 103–106.
- Steiner, B.; Witte, V.; Flöel, A. (2011): Lebensstil und Kognition: Was wissen wir über das alternde und neurodegenerativ veränderte Gehirn? In: *Der Nervenarzt* 82 (12), S. 1566–1577. DOI: 10.1007/s00115-011-3353-0.
- Tscheuschler, M.; Gebest, M.; Jessen, F.; Drzezga, A. (2018): Bedeutung molekularer Bildgebung (PET) in der Diagnostik von Demenzerkrankungen. In: *Der Nervenarzt*. DOI: 10.1007/s00115-018-0533-1.
- Tsoi, K.K.F.; Hirai, H.W.; Chan, J.Y.C.; Kwok, T.C.Y. (2016): Time to Treatment Initiation in People With Alzheimer Disease: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. In: *Journal of the American Medical Directors Association* 17 (1), S. 24–30. DOI: 10.1016/j.jamda.2015.08.007.
- Vemuri, P.; Lesnick, T.G.; Przybelski, S.A.; Knopman, D.S.; Roberts, R.O.; Lowe, V.J. et al. (2012): Effect of lifestyle activities on Alzheimer disease biomarkers and cognition. In: *Annals of neurology* 72 (5), S. 730–738. DOI: 10.1002/ana.23665.
- Verhey, F.R.; Houx, P.; van Lang, N.; Huppert, F.; Stoppe, G.; Saerens, J. et al. (2004): Cross-national comparison and validation of the Alzheimer's Disease Assessment Scale: results from the European Harmonization Project for Instruments in Dementia (EURO-HARPID). In: *International journal of geriatric psychiatry* 19 (1), S. 41–50. DOI: 10.1002/gps.1035.
- Williamson, J.; Goldman, J.; Marder, K.S. (2009): Genetic aspects of Alzheimer disease. In: *The neurologist* 15 (2), S. 80–86. DOI: 10.1097/NRL.0b013e318187e76b.
- Winblad, B.; Amouyel, P.; Andrieu, S.; Ballard, C.; Brayne, C.; Brodaty, H. et al. (2016): Defeating Alzheimer's disease and other dementias: a priority for European science and society. In: *The Lancet Neurology* 15 (5), S. 455–532. DOI: 10.1016/S1474-4422(16)00062-4.
- Witte, A.V.; Fobker, M.; Gellner, R.; Knecht, S.; Flöel, A. (2009): Caloric restriction improves memory in elderly humans. In: *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 106 (4), S. 1255–1260. DOI: 10.1073/pnas.0808587106.
- World Health Organization (1992): The ICD-10 classification of mental and behavioural disorders. Clinical descriptions and diagnostic guidelines. Geneva: World Health Organization (Guidelines on Construction of Core Indicators). Online verfügbar unter <http://site.ebrary.com/lib/academiccomplete-titles/home.action>.
- Xie, L.; Kang, H.; Xu, Q.; Chen, M.J.; Liao, Yonghong; Thiyagarajan, Meenakshisundaram et al. (2013): Sleep drives metabolite clearance from the adult brain. In: *Science (New York, N.Y.)* 342 (6156), S. 373–377. DOI: 10.1126/science.1241224.
- Zakzanis, K.K.; Graham, S.J.; Campbell, Z. (2003): A meta-analysis of structural and functional brain imaging in dementia of the Alzheimer's type: a neuroimaging profile. In: *Neuropsychology review* 13 (1), S. 1–18.

Zhao, Q.-F.; Tan, L.; Wang, H.-F.; Jiang, T.; Tan, M.-S.; Tan, L. et al. (2016): The prevalence of neuropsychiatric symptoms in Alzheimer's disease: Systematic review and meta-analysis. In: *Journal of affective disorders* 190, S. 264–271. DOI: 10.1016/j.jad.2015.09.069.

Ziegler, U.; Doblhammer, G. (2009): Prävalenz und Inzidenz von Demenz in Deutschland – Eine Studie auf Basis von Daten der gesetzlichen Krankenversicherungen von 2002. In: *Gesundheitswesen (Bundesverband der Ärzte des Öffentlichen Gesundheitsdienstes [Germany])* 71 (5), S. 281–290. DOI: 10.1055/s-0028-1119384.



Dr. rer. medic. Patrick Müller

Studium der Sportwissenschaft, Psychologie und Humanmedizin an der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg. Promotion am Deutschen Zentrum für Neurodegenerative Erkrankungen (DZNE) in der Arbeitsgruppe Neuroprotektion (Prof. Dr. Notger G. Müller) zum Einfluss von Lebensstilfaktoren, insbesondere sportlicher Aktivität, auf die Demenzprävention. 2017 hat er zusammen mit Prof. Müller und einem interdisziplinären Forscherteam den Theo und Friedel Schöller-Preis für Altersmedizin erhalten.



Prof. Dr. med. Notger G. Müller

Studium der Humanmedizin in Heidelberg, Tübingen und Berlin. Promotion an der FU Berlin bei Prof. Axel Mecklinger. Einjähriger Studienaufenthalt bei Prof. Robert T. Knight in Berkeley zur Untersuchung der Folgen frontaler Hirnläsionen auf das Arbeitsgedächtnis. Arbeit als Assistenzarzt in der Tagesklinik für kognitive Neurologie, Leipzig, der Klinik für Neurologie der Charité und der Universitätsklinik für Neurologie Frankfurt/M. Seit 2008 als Oberarzt und Arbeitsgruppenleiter im Bereich Neuroprotektion an der Universitätsklinik für Neurologie und dem DZNE Magdeburg. Arbeitsschwerpunkte sind die Interaktion von Arbeitsgedächtnis und Aufmerksamkeit, die Frühdiagnostik und die Prävention demenzieller Erkrankungen.