

publiziert bei:	 AWMF online Das Portal der wissenschaftlichen Medizin
-----------------	---

AWMF-Register Nr.	038-013	Klasse:	S3
--------------------------	----------------	----------------	-----------

Konsultationsfassung

S3-Leitlinie “Demenzen“

Langversion – Stand: 01.09.2023, Version: 4.0

Herausgebende Fachgesellschaften:

Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde e. V. (DGPPN)
 Reinhardtstraße 29
 10117 Berlin

Deutsche Gesellschaft für Neurologie e. V. (DGN)
 Reinhardtstr. 27 C
 10117 Berlin

Am Konsensusprozess beteiligten Fachgesellschaften, Berufsverbände und Organisationen:

Berufsverband Deutscher Humangenetiker e. V. (BVDH)
 Berufsverband Deutscher Nervenärzte e. V. (BVDN)
 Berufsverband Deutscher Neurologen e. V. (BDN)
 Berufsverband Deutscher Psychiater e. V. (BVDP)
 Berufsverband Deutscher Psychologinnen und Psychologen e. V. (BDP)
 Bundesarbeitsgemeinschaft Künstlerische Therapien e. V. (BAG KT)
 Bundesfachvereinigung Leitender Krankenpflegepersonen der Psychiatrie e. V. (BFLK)
 Bundesverband Geriatrie e. V. (BVG)
 Deutsche Alzheimer Gesellschaft e. V. (DAIzG)
 Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin e. V. (DEGAM)
 Deutsche Gesellschaft für Geriatrie e. V. (DGG)
 Deutsche Gesellschaft für Gerontologie und Geriatrie e. V. (DGGG)
 Deutsche Gesellschaft für Gerontopsychiatrie und -psychotherapie e. V. (DGGPP)
 Deutsche Gesellschaft für Humangenetik e. V. (GfH)
 Deutsche Gesellschaft für klinische Neurophysiologie und Funktionelle Bildgebung e. V. (DGKN)
 Deutsche Gesellschaft für Liquordiagnostik und Klinische Neurochemie e. V. (DGLN)

Deutsche Gesellschaft für Neurogenetik e. V. (DGNG)
Deutsche Gesellschaft für Neuroradiologie e. V. (DGNR)
Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin e. V. (DGN)
Deutsche Gesellschaft für Parkinson und Bewegungsstörungen e. V. (DPG)
Deutsche Gesellschaft für Pflegewissenschaft e. V. (DGP)
Deutsche Gesellschaft für Psychologie e. V. (DGPs)
Deutsche Gesellschaft für Soziale Arbeit e. V. (DGSA)
Deutsche Vereinigung für Soziale Arbeit im Gesundheitswesen e. V. (DVSG)
Deutscher Berufsverband für Altenpflege e. V. (DBVA)
Deutscher Berufsverband für Pflegeberufe e. V. (DBfK)
Deutscher Berufsverband für Soziale Arbeit e. V. (DBSH)
Deutscher Bundesverband für Logopädie e. V. (dbl)
Deutscher Pflegerat e. V. (DPR)
Deutscher Verband Ergotherapie e. V. (DVE)
Deutscher Verband für Physiotherapie e. V. (ZVK)
Gesellschaft für Neuropsychologie e. V. (GNP)

Evidenzrecherche und Evidenzbewertung von 6 Forschungsfragen:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)

Leitlinienkoordination:

Prof. Dr. med. Frank Jessen, Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde e. V. (DGPPN)

Prof. Dr. med. Richard Dodel, Deutsche Gesellschaft für Neurologie e. V. (DGN)

Leitliniensekretariate:

Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde e. V. (DGPPN)

Wissenschaftlicher Dienst

Reinhardtstraße 29

10117 Berlin

leitlinien@dgppn.de

Deutsche Gesellschaft für Neurologie e. V. (DGN)

Editorial Office Leitlinien

Reinhardtstr. 27 C

10117 Berlin

leitlinien@dgn.org

Bitte wie folgt zitieren:

DGN e. V. & DGPPN e. V. (Hrsg.) S3-Leitlinie Demenzen, Version XX, TT.MM.2023, verfügbar unter: <https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/038-013>, Zugriff am TT.MM.JJJJ

Inhaltsverzeichnis

1	Geltungsbereich und Zweck	1
1.1	Zielsetzung und Fragestellung	1
1.2	Versorgungsbereich	2
1.3	Betroffenenzielgruppe	2
1.4	Adressaten	2
1.5	Weitere Dokumente zu dieser Leitlinie	2
1.6	Methodische Grundlagen	3
1.6.1	Systematische Recherche und Auswahl der Evidenz	3
1.6.2	Kritische Bewertung der Evidenz und Empfehlungsgraduierung	3
1.6.3	Strukturierte Konsensfindung und Feststellung der Konsensstärke	4
2	Einwilligung, Einwilligungsfähigkeit und Aufklärung bei Menschen mit Demenz	6
2.1	Rechtliche Vorgaben	6
2.1.1	Aufklärung	6
2.1.1.1	Inhalt der Aufklärung	6
2.1.1.2	Zeitpunkt der Aufklärung	7
2.1.1.3	Form der Aufklärung	7
2.1.1.4	Aufklärende Person	8
2.1.1.5	Dokumentation der Aufklärung	8
2.1.2	Weitere Informationspflichten	9
2.1.2.1	Aufklärung über therapierelevante Umstände	9
2.1.2.2	Wirtschaftliche Aufklärung über selbst zu tragende Kosten	9
2.1.3	Einwilligung	10
2.1.3.1	Erklärung und Widerruf	10
2.1.3.2	Bestehen der Einwilligungsfähigkeit	10
2.1.3.3	Freiwilligkeit der Einwilligung	10
2.1.4	Einwilligung in Notfällen	11
2.1.5	Einwilligungsunfähigkeit und stellvertretende Einwilligung	11
2.1.5.1	Vorgehen bei Einwilligungsunfähigkeit	11
2.1.5.2	Patientenverfügung	12
2.1.5.3	Patientenvertreter	14
2.1.6	Einwilligung in besonderen Fällen	18
2.1.6.1	Genetische Untersuchungen	18
2.1.6.2	Klinische Studien und Forschungsverfügung	19
2.2	Prüfung und Unterstützung der Einwilligungsfähigkeit	21
2.3	Fahreignung bei Demenz oder MCI	39
2.3.1	Diagnostik der Fahreignung	41
3	Diagnostik	43
3.1	Allgemeine Empfehlungen zur Diagnostik	43
3.2	Erkennung von Demenz	48
3.3	Neuropsychologische Diagnostik	56
3.4	Blut- und Liquordiagnostik	65
3.4.1	Blutdiagnostik	65
3.4.2	Liquordiagnostik	65
3.4.1.1	Liquorbiomarker für die Alzheimer Krankheit	66

3.5	<i>Strukturelle Bildgebung</i>	78
3.6	<i>Molekulare Bildgebung</i>	93
3.6.1	Fludeoxyglukose [18F] Positronen-Emissions-Tomographie (FDG-PET), Hexamethyl-Propylenamin-Oxim-Single-Photon-Emission-Computed-Tomographie (HMPAO-SPECT).....	93
3.6.2	[18F] Amyloid-PET Bildgebung	102
3.6.3	Dopamintransporter-SPECT und MIBG-Szintigraphie	111
3.7	<i>Elektroenzephalographie</i>	114
3.8	<i>Genetische Diagnostik</i>	118
4	Therapie	122
4.1	<i>Antidementive Behandlung</i>	128
4.1.1	Psychosoziale, nicht-pharmakologische antidementive Behandlung	128
4.1.1.1	Psychosoziale, nicht-pharmakologische Behandlung der Kognition	128
4.1.1.2	Antidementive nicht-pharmakologische Behandlung (zur Verbesserung der Aktivitäten des täglichen Lebens).....	147
4.1.2	Antidementive Pharmakotherapie.....	149
4.1.2.1	Antidementive Pharmakotherapie der leichten bis mittelschweren Alzheimer Demenz .	149
4.1.2.2	Antidementive Pharmakotherapie der mittelschweren bis schweren Alzheimer-Demenz	154
4.1.2.3	Antidementive Kombinationsbehandlungen.....	158
4.1.2.4	Dauer der antidementiven Pharmakotherapie.....	160
4.1.2.5	Antidementive Pharmakotherapie der vaskulären Demenz.....	162
4.1.2.6	Ginkgo Biloba in der der Behandlung von Demenz	164
4.1.2.7	Antidementive Pharmakotherapie der Demenz bei M. Parkinson.....	166
4.1.2.8	Antidementive Pharmakotherapie Demenz mit Lewy Körpern.....	168
4.1.2.9	Antidementive Pharmakotherapie der frontotemporalen Demenz.....	170
4.1.2.10	Antidementive Pharmakotherapie der leichten kognitiven Störung.....	170
4.2	<i>Behandlung von psychischen und Verhaltenssymptomen</i>	172
4.2.1	Nicht-pharmakologische Behandlung von Verhaltenssymptomen.....	172
4.2.1.1	Depression	172
4.2.1.2	Angst.....	178
4.2.1.3	Halluzinationen	178
4.2.1.4	Psychose	178
4.2.1.5	Agitation/ Aggression	178
4.2.1.6	Apathie.....	181
4.2.1.7	Unangemessenem Verhalten /Enthemmung	181
4.2.1.8	Schlafstörungen	181
4.2.1.9	Wandering	181
4.2.1.10	Vokalisierung, Rufen	182
4.2.1.11	Abwehrverhalten	182
4.2.1.12	Nahrungsaufnahme	182
4.2.1.13	Nicht-pharmakologische Therapien von Verhaltenssymptomen bei leichter kognitiven Störung	183
4.2.2	Technische Unterstützungssysteme.....	186
4.2.3	Pharmakologische Behandlung von Verhaltenssymptomen.....	190
4.2.3.1	Depression	191
4.2.3.3	Angst.....	194
4.2.3.4	Psychotischen Symptomen (Wahn, Halluzinationen).....	195
4.2.3.5	Agitiertes Verhalten und Aggressivität	200
4.2.3.6	Apathie.....	205
4.2.3.7	Unangemessenes Verhalten / Enthemmung.....	207
4.2.3.8	Schlafstörungen, Störungen des Tag-/Nacht-Rhythmus.....	208
4.2.3.9	Wandering	210
4.2.3.10	Vokalisationen, Stereotypen.....	210
4.2.3.11	Abwehrendes Verhalten	211

4.2.3.12	Appetit- und Essstörungen.....	211
4.2.3.13	Epileptische Anfälle	212
4.3	<i>Interventionen zur Reduktion der Belastung von Angehörigen</i>	213
5	Geriatrische Versorgung	216
5.1.1	Geriatrisches Assessment.....	216
5.1.2	Erfassung von Multimorbidität	218
5.1.3	Bewertung von Polypharmazie	219
5.1.4	Erkennung von Schmerzen	221
5.1.4.1	Erkennung von Schmerzen durch professionell Betreuende	221
5.1.4.2	Erkennung von Schmerzen durch pflegende Angehörige.....	222
5.1.4.3	Behandlung mit Schmerzmedikation bei Unruhe.....	223
5.1.5	Vermeidung von Stürzen.....	224
5.1.6	Behandlung von Urininkontinenz.....	226
5.1.7	Behandlung von Dysphagie	228
5.1.7.1	Ernährung mittels perkutane endoskopisch kontrollierte Gastrostomie (PEG)-Sonde	229
5.1.8	Behandlung von Mangelernährung.....	231
6	Prävention	232
7	Verwendete Abkürzungen	235
8	Literaturverzeichnis	237
9	Informationen zu dieser Leitlinie	273
9.1	<i>Zusammensetzung der Leitliniengruppe</i>	273
9.1.1	Leitlinienkoordinator:in/ Ansprechpartner:in	273
9.1.2	Mitglieder der Expertengruppe:.....	273
9.1.3	Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen	274
9.1.4	Methodische Begleitung der Leitlinie	277
9.2	<i>Redaktionelle Unabhängigkeit</i>	277
9.2.1	Finanzierung der Leitlinie	277
9.2.2	Darlegung von Interessen und Umgang mit Interessenkonflikten.....	277
9.3	<i>Externe Begutachtung und Verabschiedung</i>	279
9.4	<i>Gültigkeitsdauer</i>	280

1 Geltungsbereich und Zweck

1.1 Zielsetzung und Fragestellung

Inhalt dieser evidenz- und konsensusbasierten Leitlinie sind Aussagen zu Prävention, Diagnostik und Therapie von Demenzerkrankungen sowie zur leichten kognitiven Störung. Die Leitlinie bezieht sich auf die Alzheimer-Demenz, die vaskuläre Demenz, die gemischte Demenz, die frontotemporale Demenz, die Demenz bei Morbus Parkinson und die Demenz mit Lewy Körper. Seltene Formen der Demenz bei anderen Erkrankungen des Gehirns und Demenzsyndrome bei z.B. internistischen Erkrankungen sind nicht Thema dieser Leitlinie. Die Leitlinie umfasst Aussagen zu Kernsymptomen der Demenz inklusive psychischen und Verhaltenssymptomen. Sie umfasst keine Aussagen zu anderen Symptombereichen, die bei o.g. Erkrankungen relevant sein können (z.B. Behandlung der Bewegungsstörungen bei Morbus Parkinson, Behandlung und Prävention der zerebralen Ischämie bei der vaskulären Demenz). Hierzu wird auf die entsprechende jeweilige Leitlinie verwiesen.

Ziel ist es, den mit der Behandlung und Betreuung von Demenzkranken befassten Personen eine systematisch entwickelte Hilfe zur Entscheidungsfindung in den Bereichen der Diagnostik, Therapie, Betreuung und Beratung zu bieten. Dazu gehören Ärzte, Psychologen, Ergotherapeuten, Physiotherapeuten, Musik-, Kunst- und Tanztherapeuten, Logopäden, Pflegekräfte und Sozialarbeiter. Der Schwerpunkt der Leitlinie liegt im medizinischen Bereich. Sie stellt keine vollständige Leitlinie aller Bereiche der Betreuung von Demenzkranken dar. Darüber hinaus bietet die Leitlinie Informationen für Erkrankte und Angehörige und für alle anderen Personen, die Demenzkranke betreuen, sowie für Entscheidungsträger im Gesundheitswesen. Grundlage der Leitlinie ist die vorhandene wissenschaftliche Evidenz sowie ein strukturierter Konsensusprozess aller beteiligten Gruppen. Sie soll somit den aktuellen konsentierten Standard zu Diagnostik, Therapie, Betreuung und Beratung von Demenzkranken und Angehörigen darstellen. Durch die Empfehlungen soll die Qualität der Behandlung und Betreuung von Erkrankten und Angehörigen verbessert werden (Qualitätssicherung). Die Anwendung wirksamer und hilfreicher Verfahren soll gestärkt werden. Gleichzeitig werden bei einzelnen Verfahren bei Hinweisen auf fehlende Wirksamkeit Empfehlungen gegen eine Anwendung gegeben. Wissenschaftlich basierte Evidenz fußt auf vergleichenden Untersuchungen von Gruppen in kontrollierten Studien mit statistischer Bewertung von Unterschieden und Effektgrößen. Aussagen, die auf solchen Studien basieren, sind individueller subjektiver Behandlungserfahrung und Expertenmeinungen überlegen in der Identifizierung verlässlicher Effekte. Gleichzeitig treffen aber die in Gruppenuntersuchungen gezeigten Effekte einzelner Verfahren nicht immer auf jeden individuell Betroffenen bzw. Patienten zu, so dass z.B. trotz hoher Evidenz für die Wirksamkeit eines Verfahrens bei einzelnen Patienten möglicherweise keine Wirkung erzielt wird. Anzumerken ist auch, dass die verfügbare Evidenz hoher Qualität für verschiedene Kernbereiche der Diagnostik und Therapie variabel ist, und somit Empfehlungen zu verschiedenen Bereichen bzw. Verfahren mit unterschiedlichem Evidenzgrad unterlegt sind. Hierbei wird auch der noch erhebliche Forschungsbedarf zu vielen Themen dieser Leitlinie deutlich. Die S3-Leitlinie "Demenzen" ist, wie alle anderen Leitlinien auch, keine Richtlinie und entbindet Personen, die in der Behandlung und Betreuung von Demenzkranken tätig sind, nicht davon, Entscheidungen unter Berücksichtigung der Umstände des individuell Betroffenen zu treffen. Umstände, die die Anwendung oder Nicht-Anwendung von Verfahren bedingen können, sind u.a. Nutzen-Risiko-Abwägungen im Einzelfall, die Verfügbarkeit von Verfahren und Kosten-Nutzen-Abwägungen. Auch garantiert die Anwendung der

vorliegenden Leitlinienempfehlungen nicht die erfolgreiche Betreuung und Behandlung von Demenzkranken im Einzelfall.

1.2 Versorgungsbereich

Die medizinische Versorgung von Menschen mit Demenz findet in der Regel ambulant statt. Eine stationäre Behandlung stellt den Ausnahmefall dar, z.B. in einer krisenhaften Situation. Diese Leitlinie gilt für alle Versorgungsbereiche. Sie definiert auch keine spezifischen Indikationen für eine ambulante, stationäre oder teilstationäre Behandlung. Ebenso gilt die Leitlinien unabhängig von der Wohnsituation der Betroffenen (häusliches Umfeld, Pflegeeinrichtung).

1.3 Betroffenenzielgruppe

Diese Leitlinie bezieht sich auf Menschen mit Demenz oder leichter kognitiven Störung mit folgenden zugrundeliegenden Ätiologien: Alzheimer-Krankheit, vaskuläre Demenz, frontotemporale Demenz, Demenz bei Morbus Parkinson, Demenz mit Lewy Körper, sowie Mischformen. Andere Demenzformen (z.B. Korsakow-Syndrom, Demenz bei Chorea Huntington) werden in dieser Leitlinie nicht behandelt. Einzelne Empfehlungen beziehen sich auch pflegende Angehörige von Menschen mit Demenz.

1.4 Adressat:innen

Die Leitlinie richtet sich an alle Personengruppen, die bei der Behandlung und Betreuung von Menschen mit Demenz und deren Angehörige beteiligt sind. Hierzu zählen unter anderem Ärzt:innen der Fachbereiche der beteiligten Fachgesellschaften, Psycholog:innen, Ergotherapeut:innen, Physiotherapeut:innen, Kunsttherapeut:innen, Musik- und Tanztherapeuten:innen, Logopäd:innen, Pflegekräfte und Sozialarbeiter:innen Die Leitlinie kann auch Betroffenen und Angehörigen und allen anderen Personen, die mit Menschen mit Demenz umgehen, als Informationsquelle dienen. Weitere Adressaten der Leitlinie sind Entscheidungs- und Kostenträger im Gesundheitswesen.

1.5 Weitere Dokumente zu dieser Leitlinie

- Leitlinienreport (inkl. standardisierter Zusammenfassung zu potenziellen Interessenkonflikten sowie Angaben zur Bewertung und Umgang hiermit)
- Evidenztabelle
- IQWiG Evidenzberichte:
 - IQWiG Evidenzbericht Nr. 1024 (Auftrag: V20-03E) – Strukturierte Aufklärung über die Erstdiagnose
 - IQWiG Evidenzbericht Nr. 1012 (Auftrag: V20-03D) - Strukturelle Bildgebung
 - IQWiG Evidenzbericht Nr. 1083 (Auftrag: V20-03A) - Kognitives Training / kognitive Stimulation
 - IQWiG Evidenzbericht Nr. 1018 (Auftrag: V20-03F) -Nicht medikamentöse Interventionen bei milder kognitiver Einschränkung und Biomarker-Nachweis
 - IQWiG Evidenzbericht Nr. 1044 (Auftrag: V20-03C) - Dementia Care Management
 - IQWiG Evidenzbericht Nr. 1036 (Auftrag: V20-03B) - Technische Unterstützungssysteme
- Die vollständige Leitlinie ist als digitales Leitlinienformat in der MAGICapp über den folgenden Link abrufbar: <https://app.magicapp.org/#/guideline/4374>.

1.6 Methodische Grundlagen

Die Methodik zur Leitlinienerstellung richtet sich nach dem AWMF-Regelwerk (Quelle: Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) - Ständige Kommission Leitlinien. AWMF-Regelwerk „Leitlinien“ <http://www.awmf.org/leitlinien/awmf-regelwerk.html>)

1.6.1 Systematische Recherche und Auswahl der Evidenz

Für diese grundsätzliche Überarbeitung der S3-Leitlinie Demenzen wurden im Rahmen eines Vortreffens der Leitliniengruppe klinisch relevante Fragestellungen nach dem PICO-Schema (Patient-Intervention-Comparator-Outcome) formuliert und jeweilige patientenbezogene Endpunkte priorisiert. Diese PICO-Fragen dienten als Grundlagen für die systematischen Literaturrecherchen. Eine umfangreiche Darstellung der Literaturrecherchen und Kriterien für Evidenzauswahl befinden sich im Leitlinienreport.

1.6.2 Kritische Bewertung der Evidenz und Empfehlungsgraduierung

Die durch die systematische Recherche identifizierte vorselektierte Literatur wurde mit der für das jeweilige Studiendesign (systematische Reviews, Meta-Analysen, RCTs und diagnostische Studien) zutreffenden Checkliste hinsichtlich der Durchführungsqualität kritisch beurteilt (siehe Leitlinienreport). Darauf basierend wurde die Bewertung der Qualität der Evidenz auf Endpunktebene nach dem Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation (GRADE)-Ansatz in der MAGICapp durchgeführt.

Nach der GRADE-Methodik fließen die einzelne Kriterien Risiko für Bias, Indirektheit, Inkonsistenz der Ergebnisse, Unzureichende Präzision, Publikations-Bias in die Gesamtbeurteilung und können eine Herabstufung der Vertrauenswürdigkeit der Evidenz bewirken. Eine Hochstufung der Vertrauenswürdigkeit der Evidenz ist möglich beim Vorliegen einer großen Effektstärke (große Wirkung bzw. sehr große Wirkung), eindeutiger Dosis-Wirkungsbeziehung oder Einfluss von potentiellen Confoundern. Die Gesamtbeurteilung der Evidenzqualität wird nach dem GRADE-Ansatz in sehr niedrig, niedrig, moderat, hoch eingeteilt (siehe Tabelle 1). Die Bewertung der einzelnen Endpunkte ist in dem Leitlinienreport in *Summary of findings tables* als Export aus der MAGICapp zu aufgelistet (siehe Anhang X).

Tabelle 1: Bewertung Evidenz nach GRADE (<https://gdt.grade.pro.org/app/handbook/handbook.html>)

Vertrauenswürdigkeit der Evidenz	Beschreibung	Symbol
hoch	Wir sind sehr sicher, dass der wahre Effekt nahe bei dem Effektschätzer liegt.	⊕⊕⊕⊕
moderat	Wir haben mäßig viel Vertrauen in den Effektschätzer: der wahre Effekt ist wahrscheinlich nahe bei dem Effektschätzer, aber es besteht die Möglichkeit, dass er relevant verschieden ist.	⊕⊕⊕⊖
niedrig	Unser Vertrauen in den Effektschätzer ist begrenzt: Der wahre Effekt kann durchaus relevant verschieden vom Effektschätzer sein.	⊕⊕⊖⊖

sehr niedrig	Wir haben nur sehr wenig Vertrauen in den Effektschätzer: Der wahre Effekt ist wahrscheinlich relevant verschieden vom Effektschätzer.	⊕⊖⊖⊖
--------------	--	------

Die Graduierung der Empfehlungsstärken der evidenzbasierten Empfehlungen erfolgte nach dem zweistufigen GRADE-Schema wonach in Stark dafür (A) bzw. Stark dagegen (A), Schwach dafür (B) bzw. Schwach dagegen (B) eingeteilt werden kann (siehe Tabelle 2). Bei der Leitlinienerstellung wurde entsprechend der GRADE-Empfehlung, dass Unsicherheiten im Hintergrundtext zu formulieren sind, auf offene Empfehlungsformulierungen (früher Empfehlungsgrad 0 – kann-Empfehlung) verzichtet.

Die Empfehlungsformulierung und Festlegung der Empfehlungsstärke erfolgte in Anlehnung an der Evidence to Decision (EtD)-Framework. Dazu wurden die GRADE EtD 4 Entscheidungskriterien aus der MAGICapp herangezogen und folgende klinische Aspekte berücksichtigt: Nutzen/Schaden-Abwägung, Aussagesicherheit der zugrundeliegenden Evidenz (Qualität der Evidenz), Wertvorstellung und Präferenzen von Betroffenen sowie Ressourcen.

Zusätzlich zu den evidenzbasierten Empfehlungen wurden als Expertenkonsens (EK) und Statements ohne formalisierter Evidenzbasierung Handlungsempfehlungen bzw. Aussagen formuliert und als diese gekennzeichnet.

Tabelle 2: Zweistufige Empfehlungsgraduierung nach GRADE

Beschreibung	Ausdrucksweise	Symbol
Starke Empfehlung	Wir empfehlen/ empfehlen nicht	↑↑ / ↓↓
Empfehlung	Wir schlagen vor/ schlagen nicht vor	↑ / ↓

1.6.3 Strukturierte Konsensfindung und Feststellung der Konsensstärke

Die strukturierte Konsensuskonferenz innerhalb der Leitliniengruppe erfolgte nach dem NIH-Typ unter unabhängiger Moderation durch jeweils eine Vertreterin der AWMF (entweder Frau Dr. Nothacker oder Frau Prof. Kopp) durchgeführt. Die Abstimmung der Empfehlungen erfolgte jeweils nach dem Ablauf:

- Vorstellung der zu konsentierenden Aussagen/Empfehlungen durch die Steuergruppe mit Begründung
- Klärung inhaltlicher Nachfragen
- Einholen von Änderungsvorschlägen, Ergänzungen oder Alternativen (ggf. mit Priorisierung)
- Endgültige Abstimmung über jede Empfehlung und ggf. Alternativen

Die Abstimmungen erfolgten mit digitalem Abstimmungssystem, welches die Stimmabgabe anonymisiert erfasste.

Die Konsensusstärke wurde entsprechend des AWMF-Regelwerkes (siehe Tabelle 2) klassifiziert. Die Zustimmung von mindestens 75 % anwesenden Stimmberechtigten war zur Annahme einer Empfehlung notwendig. Die Zustimmung von bei der in der

Konsensuskonferenz nicht-vertretenden Stimmberechtigte Fachgesellschaften wurden im Anschluss schriftlich eingeholt.

Tabelle 3: Feststellung der Konsensusstärke nach AWMF-Regelwerk

Klassifikation der Konsensusstärke	
Starker Konsens	> 95% der Stimmberechtigten
Konsens	>75-95% der Stimmberechtigten
Mehrheitliche Zustimmung	>50-75% der Stimmberechtigten
Keine mehrheitliche Zustimmung	<50% der Stimmberechtigten

2 Einwilligung, Einwilligungsfähigkeit und Aufklärung bei Menschen mit Demenz

Aufgrund der kognitiven Störung als Kernsymptomatik der Demenz haben die Fragen der Einwilligung und Einwilligungsfähigkeit sowie der Aufklärung eine besondere Bedeutung. Im Folgenden werden zunächst die gültigen Rechtsnormen dargestellt (siehe Abschnitt 02.1 Rechtliche Vorgaben). Im zweiten Teil werden Empfehlungen für die Prüfung und Unterstützung der Einwilligungsfähigkeit bei Demenz gegeben (siehe 2.1.2 Prüfung und Unterstützung der Einwilligungsfähigkeit).

2.1 Rechtliche Vorgaben

Eine wirksame Einwilligung ist eine unentbehrliche Voraussetzung für die Rechtmäßigkeit ärztlichen Handelns, gleich ob es sich um eine Untersuchung des Gesundheitszustandes, eine Heilbehandlung oder einen sonstigen medizinischen Eingriff handelt. Hierzu zählen alle Eingriffe in die körperliche Integrität des Patienten, wie etwa eine Operation, die Verabreichung von Medikamenten oder Blutentnahmen. Dauer und Intensität des Eingriffs sind ohne Belang. Die Behandlung wird vielmehr erst durch eine zum Zeitpunkt des Eingriffs vorliegende wirksame Einwilligung des Patienten rechtmäßig. Voraussetzung für diese ist wiederum insbesondere eine vorangegangene, hinreichende Aufklärung.

2.1.1 Aufklärung

2.1.1.1 Inhalt der Aufklärung

Die Aufklärung soll dem Patienten alle Informationen vermitteln, die für seine Entscheidung über die Einwilligung von wesentlicher Bedeutung sind. Grund ist, dass es letztlich dem Betroffenen überlassen bleiben soll, ob er sich diagnostizieren oder behandeln lassen will und für welche Risiken und Chancen alternativ zur Verfügung stehender diagnostischer Verfahren oder Therapien er sich entscheidet. Den Arzt als Spezialisten trifft die Pflicht, seinem Patienten die wesentlichen Entscheidungsprämissen hierfür zu vermitteln.

Diese Informationen bilden die Grundlage für die Entscheidung des Patienten für oder gegen die Einwilligung („informed consent“) (ständige Rechtsprechung, vgl. BGHZ 106, 391 (397 f.); Bundestags-Drucksache 17/10488, S. 23). Wesentlich sind insbesondere (§ 630e Abs. 1 BGB):

- Wesen, Zweck, Art, Umfang und Dauer der diagnostischen Maßnahme oder Behandlung und ihrer Durchführung,
- zu erwartende Folgen, Nebenwirkungen (z.B. mögliche Schmerzen und Unwohlsein) und
- Risiken der diagnostischen Maßnahme oder Behandlung sowie
- die Notwendigkeit, Dringlichkeit, Eignung und Erfolgsaussichten bzw. zu erwartende Vorteile der diagnostischen Maßnahme oder Behandlung

- Alternativen zur Maßnahme, wenn mehrere medizinisch gleichermaßen indizierte und übliche Methoden zu wesentlich unterschiedlichen Belastungen, Risiken oder Heilungschancen führen können.

Eine unzutreffende oder unvollständige Aufklärung selbst aus altruistischen Motiven führt zur Unwirksamkeit der Einwilligung und zur Rechtswidrigkeit des Eingriffs (BGB, § 630d, Abs. 2). Nur unter strengen Anforderungen kann im Einzelfall angeführt werden, dass der Patient bei ordnungsgemäßer Aufklärung gleichfalls in die Behandlung eingewilligt hätte (BGHZ 29, 176 (187); BGHZ 172, 2 (14); BGHZ 90, 10 (111); BGH NJW 2010, 3230 (3232); erläuternd Katzenmeier in BeckOK-BGB, Rn. 35 ff. zu § 630h).

Der Aufklärung des Patienten bedarf es u. a. nicht, soweit diese ausnahmsweise aufgrund besonderer Umstände entbehrlich ist, insbesondere wenn die Maßnahme unaufschiebbar ist oder der Patient auf die Aufklärung ausdrücklich verzichtet hat (§ 630e Abs. 3 BGB).

2.1.1.2 Zeitpunkt der Aufklärung

Dem Patienten soll gem. § 630e Abs. 2 Nr. 2 BGB eine eingehende Abwägung der für und gegen die Maßnahme sprechenden Gründe ermöglicht werden; der Zeitrahmen ist *einzelfallabhängig* (Bundestags-Drucksache 17/10488, S. 25). Der Patient darf mit den Informationen *nicht unter Entscheidungsdruck* gesetzt werden.

Erfolgt die Aufklärung nicht zum rechten Zeitpunkt, so ist sie zwar nicht ordnungsgemäß, die daraufhin erteilte Einwilligung aber nicht ohne Weiteres unwirksam. Entscheidend ist dann, ob die Entscheidungsfreiheit des Patienten im konkreten Fall unzumutbar beeinträchtigt wurde (BGH NJW 1992, 2351 (2352)).

Beizeiten kann auch eine Einwilligung in eine Alternativbehandlung vorab geboten sein, wenn etwa vorhersehbar ist, dass während des Eingriffs der Behandelte zu einer neuerlichen Einwilligung in die dann vorzunehmende Behandlung nicht fähig wäre (BGH VersR, 2018, 1510 (1511) Rn. 22 ff.; BGH MedR, 2015, 721 (722); Voigt in NK-BGB, Rn. 8 zu § 630d).

2.1.1.3 Form der Aufklärung

Grundsatz der Mündlichkeit

Das Gesetz sieht eine mündliche Aufklärung vor. Dem Patienten soll die Möglichkeit eröffnet werden, in einem persönlichen Gespräch mit dem Behandelnden gegebenenfalls Rückfragen zu stellen (Bundestags-Drucksache 17/10488, S. 24). Nur in einfach gelagerten Fällen kann die Aufklärung auch fernmündlich erfolgen (Bundestags-Drucksache 17/10488, S. 24; BGH v. 15.6.2010, Az. VI ZR 204/09). Die Zulässigkeit von Aufklärungsgesprächen per Videokonferenz ist nicht abschließend geklärt; eine entsprechende Vorgabe wurde aus dem Entwurf des Digitale-Versorgungs-Gesetz v. 19.12.2019, Bundestags-Drucksache 19/13438 nicht übernommen. Sie dürfte aber jedenfalls in einfach gelagerten Fällen ebenso möglich sein. Wichtig ist, dass individuelle Belange des Patienten berücksichtigt und eventuelle Fragen

beantwortet werden können sowie auf Wunsch des Patienten jederzeit auf ein persönliches Gespräch unter Anwesenden ausgewichen wird.

Nutzung von Formularen

Aufklärungsformulare sind in der Praxis weit verbreitet, sie können jedoch ein Gespräch nur ergänzen. In jedem Fall sind sie dem Patienten in Textform vorzulegen und ihm im Fall der Unterzeichnung in Abschrift (Durchschrift, Kopie) auszuhändigen.

Keiner Aufklärung des Patienten bedarf es, soweit diese ausnahmsweise aufgrund besonderer Umstände entbehrlich ist, insbesondere wenn die Maßnahme unaufschiebbar ist oder der Patient auf die Aufklärung ausdrücklich verzichtet hat. Der ausdrückliche und bewusste Verzicht auf Aufklärung ist die Ausnahme und ist zu dokumentieren.

2.1.1.4 Aufklärende Person

Die Vornahme der Aufklärung und Einholung der Einwilligung kann auch delegiert werden und durch eine Person erfolgen, die über die zur Durchführung der Maßnahme notwendige Ausbildung (Approbation, nicht notwendig Facharztanerkennung) verfügt (§630e Abs. 2 Satz 1 Nr. 1 BGB). Der Aufklärende muss jedenfalls die theoretischen Kenntnisse zur Durchführung der vorgesehenen Maßnahme durch eine abgeschlossene fachliche Ausbildung erworben haben, auch wenn er noch nicht das Maß an praktischer Erfahrung aufweist, das für die eigenständige Durchführung der Maßnahme selbst unverzichtbar ist (Bundestags-Drucksache 17/10488, S. 24). Dabei müssen klare, wenigstens stichprobenweise kontrollierte Organisationsanweisungen vorliegen und es darf kein konkreter Anlass zu Zweifeln an der Eignung und Zuverlässigkeit des bestellten Arztes bestehen (OLG Stuttgart VersR, 1981, 641; OLG Karlsruhe VersR, 1998, 718; OLG Koblenz VersR, 2003, 1313; OLG Köln VersR, 2004, 1181). Eine Delegation auf *nichtärztliches Personal ist unzulässig* (BGH NJW, 1974, 604, 605; VersR, 1982, 1142, 1143; OLG Celle VersR, 1981, 1184; OLG Karlsruhe NJW-RR, 1998, 459, 461; OLG Jena NJW-RR, 2006, 135).

Stets muss sich der behandelnde Arzt vergewissern, ob eine wirksame Einwilligung für die konkrete von ihm durchzuführende Maßnahme vorliegt. Besteht die Diagnostik oder Behandlung aus mehreren Maßnahmen, die von verschiedenen Behandelnden durchgeführt werden, muss jeder die Einholung der Einwilligung für seinen Teil der Behandlung sicherstellen (Katzenmeier in BeckOK-BGB, Rn. 6 zu § 630d).

2.1.1.5 Dokumentation der Aufklärung

Aufklärung und Einwilligung sind Teil der Pflicht zur Dokumentation der Diagnostik oder Behandlung (§ 630f Abs. 2 Satz 1 BGB). Die ärztliche Dokumentation gewährleistet in erster Linie eine sachgerechte Diagnostik und therapeutische Behandlung und Weiterbehandlung (Bundestags-Drucksache 17/10488, S. 25 f.; BGHZ 85, 327 (329); BGH BeckRS, 2021, 14260 Rn. 15). Bezogen auf Aufklärung und Einwilligung stellt die Pflicht also sicher, dass auch bei einem

Arztwechsel oder nach zeitlichen Unterbrechungen klar ist, worüber der Patient aufgeklärt wurde und worin er ggf. eingewilligt hat.

Mit der Dokumentation genügt der Arzt zudem seiner Rechenschaftspflicht, die sich aus seinem Kenntnissvorsprung gegenüber dem Patienten vor allem als Informationspflicht ergibt. Aufgrund des Einsichtsrechts des Patienten in die Krankenunterlagen (§ 630g BGB) erhält der Patient die Chance, sich notfalls mit Hilfe Dritter das zurückliegende Behandlungsgeschehen erläutern zu lassen sowie einer Kontrolle zu unterziehen (Bundestags-Drucksache 17/10488, S. 26; BGHZ 72, BGHZ 72, 132 (138); Katzenmeier in BeckOK-BGB, Rn. 3 f. zu § 630f).

Die Dokumentation kann in Papierform oder digital erfolgen, etwa auch durch ein digital gespeichertes Video (Bundestags-Drucksache 17/10488, S. 26). Eine Aufzeichnung in Stichworten und mit Abkürzungen ist hinreichend, wenn sie für mit- oder nachbehandelnde Ärzte verständlich ist (BGH MedR, 1984, 102 (104)).

Die Dokumentation soll in unmittelbarem zeitlichem Zusammenhang mit der Diagnostik oder Behandlung vorgenommen werden. Eine Verletzung der Dokumentationspflicht der Aufklärung und Einwilligung hat vor allem beweisrechtliche Folgen (§ 630h Abs. 2 BGB; Katzenmeier in BeckOK-BGB, Rn. 6 ff. zu § 630f).

2.1.2 Weitere Informationspflichten

2.1.2.1 Aufklärung über therapierelevante Umstände

Neben den Informationen, die der Patient für eine Einwilligung benötigt, ist auch die therapeutische Information Bestandteil der ärztlichen Behandlung. Sie dient insb. der Sicherstellung therapiegerechten Verhaltens, etwa der richtigen Einnahme verordneter Medikamente, der Kenntnis über mögliche Nebenwirkungen und Folgen einer Behandlung (BGHZ 162, 320 (323)), gebotene Selbstschutzmaßnahmen (BGHZ 163, 209 (217)), sowie für einen Therapieerfolg erforderliche Lebensweisen etc. (BGHZ 107, 222).

Umfang und Intensität der Information richten sich nach den Umständen des Einzelfalles und dem Ziel der Sicherung des Therapieerfolges (Bundestags-Drucksache 17/10488, S. 21; Katzenmeier in BeckOK-BGB, Rn. 9 zu § 630c).

Der Information des Patienten bedarf es nicht, soweit diese ausnahmsweise aufgrund besonderer Umstände entbehrlich ist, insbesondere wenn die Behandlung unaufschiebbar ist oder der Patient auf die Information ausdrücklich verzichtet hat.

2.1.2.2 Wirtschaftliche Aufklärung über selbst zu tragende Kosten

Weiß der Behandelnde, dass eine vollständige Übernahme der Diagnostik- oder Behandlungskosten durch einen Dritten (z.B. die GKV) nicht gesichert ist oder ergeben sich nach den Umständen hierfür hinreichende Anhaltspunkte, muss er den Patienten vor Beginn der Diagnostik oder Behandlung über die voraussichtlichen Kosten der Behandlung in Textform informieren (BGB, §630c Abs. 3 Satz 1).

Die wirtschaftliche Information muss vor der Behandlung in Textform erfolgen. Kann der Patient sie so nicht wahrnehmen, ist er zusätzlich mündlich oder in anderer geeigneter Weise zu unterrichten (Bundestags-Drucksache 17/10488, S. 22). Ein Formverstoß kann die Nichtigkeit des Vertrages zur Folge haben (Voigt in NK-BGB, Rn. 23 zu § 630c).

Der Information des Patienten bedarf es nicht, soweit diese ausnahmsweise aufgrund besonderer Umstände entbehrlich ist, insbesondere wenn die Behandlung unaufschiebbar ist oder der Patient auf die Information ausdrücklich verzichtet hat (§630c Abs. 4 BGB) oder bei ausreichender Kenntnis des Patienten. Die Beweislast für die Entbehrlichkeit der Information trägt der Arzt (Bundestags-Drucksache 17/10488, S. 23).

2.1.3 Einwilligung

2.1.3.1 Erklärung und Widerruf

Die Einwilligungserklärung des Patienten unterliegt nicht der Schriftform und kann auch mündlich, sowohl ausdrücklich als auch durch schlüssiges Verhalten erklärt werden. Die Einwilligung ist zu dokumentieren (§ 630f Abs. 2 Satz 1 BGB); der Arzt trägt die Beweislast dafür, dass die Einwilligung tatsächlich vorlag (§ 630h Abs. 2 Satz 1 BGB). Die Einholung der Einwilligung ist nicht nachholbar (BGHZ, 163, 209 (217)).

Die Einwilligung ist zu jedem Zeitpunkt vor Durchführung der betreffenden Maßnahme frei widerruflich (§630d Abs. 3 BGB). Ein Widerruf setzt unabhängig von der Form der Einwilligungserklärung keine bestimmte Form oder die Angabe von Gründen voraus und kann ebenso durch schlüssiges Verhalten erfolgen.

2.1.3.2 Bestehen der Einwilligungsfähigkeit

Sind bei dem Patienten Mängel der Einwilligungsfähigkeit ersichtlich, so hat der Arzt diesen vor der Behandlung nachzugehen. Zweifel muss er – ggf. unter Hinzuziehung weiterer Experten – ausräumen (siehe 2.2 Prüfung und Unterstützung der Einwilligungsfähigkeit).

2.1.3.3 Freiwilligkeit der Einwilligung

Zur Beurteilung der informierten freien Willensbildung muss sichergestellt werden, dass der Wille auf Grundlage der erhaltenen Informationen frei, d. h. ohne innere oder äußere Zwänge, gebildet werden konnte (§§ 630a–h BGB, insbes. § 630e Abs. 2 Satz 1 BGB).

Es ist daher zu prüfen, ob der Betroffene fähig ist, auf Grundlage adäquater Information den eigenen Willen für eine konkrete Behandlungsmaßnahme zu bilden, ohne dass dieser von externen (z. B. Druck des behandelnden Teams oder der Angehörigen) oder internen (z. B. hohe Effektivität) Zwängen bestimmt wird.

2.1.4 Einwilligung in Notfällen

In Notfällen, in denen z.B. wegen Bewusstlosigkeit des Patienten eine Einwilligung für eine unaufschiebbare Maßnahme nicht rechtzeitig eingeholt werden kann, darf sie ohne Einwilligung durchgeführt werden, wenn sie dem mutmaßlichen Willen (siehe Abschnitt 2.1.5.3.7 Ermittlung des mutmaßlichen Willens) des Patienten entspricht (§ 630d Abs. 1 Satz 4 BGB).

Dies gilt auch, wenn der Patient einwilligungsunfähig ist (siehe Abschnitt 2.1.5 Einwilligungsunfähigkeit und stellvertretende Einwilligung) und weder eine anzuwendende Patientenverfügung (siehe Abschnitt 2.1.5.2 Patientenverfügung) noch die Einwilligung eines Patientenvertreters (siehe Abschnitt 2.1.5.3 Patientenvertreter) vorliegt und auch nicht rechtzeitig eingeholt werden kann. Die Behandlung im Notfall ist jedoch immer auf die Erhaltung des Lebens und bestmögliche medizinische und pflegerische Versorgung gerichtet, soweit sie für die unmittelbare Abwehr von Gefahren für das Leben und die Gesundheit der Person erforderlich sind. Die Frage der Unaufschiebbarkeit darf sich nur aus der Behandlungsnotwendigkeit des Patienten und nicht aus zeitlich-organisatorischen Gründen ergeben.

Behandlungsmaßnahmen, die in einer unaufschiebbaren Notfallsituation ergriffen wurden, müssen nach Beendigung der Notfallsituation daraufhin überprüft werden, ob sie weiter indiziert und vom Patientenwillen bzw. -wunsch umfasst sind. Bei Einwilligungsunfähigen ist die stellvertretende Einwilligung in die Fortsetzung der Behandlung erforderlich, sobald eine Einwilligung eines Patientenvertreters möglich wird.

2.1.5 Einwilligungsunfähigkeit und stellvertretende Einwilligung

2.1.5.1 Vorgehen bei Einwilligungsunfähigkeit

Ist eine Person bezogen auf die geplante medizinische Maßnahme einwilligungsunfähig (siehe zur Feststellung Abschnitt 2.2 Prüfung und Unterstützung der Einwilligungsfähigkeit), so muss zunächst geprüft werden, ob eine Patientenverfügung vorliegt und ein Patientenvertreter (Vorsorgebevollmächtigter oder Betreuer) bestellt ist.

- Ist eine Patientenverfügung vorhanden, so ist zu prüfen, ob
 - sie formgültig errichtet und nicht widerrufen wurde (siehe Abschnitt 2.1.5.2.1 Wirksamkeit),
 - sie auf die aktuelle Lebens- und Behandlungssituation (noch) zutrifft (siehe Abschnitt 2.1.5.2.2 Anwendbarkeit) und
 - sie hinreichend bestimmt ist, insb. betreffend lebenserhaltende Maßnahmen (siehe Abschnitt 2.1.5.2.3 Bestimmtheit).
- Ist (unabhängig davon, ob eine Patientenverfügung vorhanden ist oder nicht) ein Patientenvertreter bestellt (Vorsorgebevollmächtigter oder Betreuer),
 - so ist zu prüfen, ob die Bestellung wirksam ist und die Entscheidungsbefugnis

Gesundheitsfragen umfasst (siehe Abschnitt 2.1.5.3.1 Berechtigung des Patientenvertreters).

- Ist das der Fall, erörtert der behandelnde Arzt die aus seiner Sicht indizierten Maßnahmen mit dem Patientenvertreter – unabhängig davon, ob eine anzuwendende Patientenverfügung vorliegt oder nicht (siehe Abschnitt 2.1.5.3.2 Erörterung und Entscheidungsfindung mit dem Patientenvertreter).
- Gelangen Arzt und Patientenvertreter bei der Erörterung des Patientenwillens zu unterschiedlichen Ansichten, soll das Betreuungsgericht angerufen werden (s. Abschnitt 2.1.5.3.3 Dissens mit Patientenvertreter).
- Ist weder eine anzuwendende Patientenverfügung vorhanden noch ein Vorsorgebevollmächtigter oder Betreuer bestellt, so ist das Betreuungsgericht anzurufen (siehe Abschnitt 2.1.5.3.4 Bestellung eines Betreuers).
- In allen Fällen ist trotz anzuwendender Patientenverfügung und/oder Vorhandensein eines bestellten Berechtigten auch der Patient bei der Entscheidungsfindung möglichst aktiv zu beteiligen. Ist ein Patientenvertreter bestellt, ist auch dieser wie der Patient selbst uneingeschränkt aufzuklären (siehe Abschnitt 2.1.5.3.5 Erläuterung und Aufklärung des Patienten und des Vertreters).
- Soll eine Maßnahme gegen den natürlichen Willen des Patienten erfolgen, wehrt sich also etwa ein Patient strikt gegen die Behandlung, so kann der Patientenvertreter nur unter bestimmten Voraussetzungen in die Behandlung einwilligen und hat hierzu die Genehmigung des Betreuungsgerichts einzuholen (siehe Abschnitt 2.1.5.3.6 Maßnahmen gegen den natürlichen Willen des Patienten).
- Notfälle: Kann eine Einwilligung für eine unaufschiebbare Maßnahme nicht rechtzeitig eingeholt werden, darf sie ohne Einwilligung durchgeführt werden, wenn sie dem mutmaßlichen Willen des Patienten entspricht (siehe Abschnitt 2.1.4 Einwilligung in Notfällen).
- Ist der mutmaßliche Wille des Patienten entscheidend, so ist dieser anhand konkreter Anhaltspunkte zu ermitteln), insbesondere anhand früherer mündlicher oder schriftlicher Äußerungen sowie ethischer oder religiöser Überzeugungen und sonstiger persönlicher Wertvorstellungen des Betroffenen (siehe Abschnitt 2.1.5.3.7 Ermittlung des mutmaßlichen Willens).

2.1.5.2 Patientenverfügung

2.1.5.2.1 Wirksamkeit

Voraussetzung für eine gültige Patientenverfügung ist, dass die Patientenverfügung schriftlich vorliegt und unterschrieben ist (§ 1827 Abs. 1 BGB). Eine notarielle Beurkundung ist nicht erforderlich. Die Patientenverfügung ist formlos widerruflich (§ 1827 Abs. 1 S. 3 BGB).

Zudem ist eine Patientenverfügung nur dann gültig, wenn der Verfasser zum Zeitpunkt der Abfassung einwilligungsfähig und volljährig war. Dabei ist bei Volljährigen grundsätzlich davon auszugehen, dass sie zum Zeitpunkt der Abfassung einwilligungsfähig waren, sofern nicht gegenteilige Hinweise vorliegen. Bestehen Zweifel, können Arzt und ggf. Patientenvertreter (Betreuer oder Bevollmächtigter, s. Abschnitt 2.1.5.3 Patientenvertreter) das Betreuungsgericht anrufen und eine Überprüfung beantragen.

2.1.5.2.2 Anwendbarkeit

Der in einer Patientenverfügung geäußerte Wille des Behandelten ist zudem nur dann verbindlich, wenn er auf die aktuelle Lebens- und Behandlungssituation (noch) zutrifft. Dafür ist entscheidend, dass sich seit Abfassung der Patientenverfügung die zugrunde gelegten Umstände nicht so erheblich verändert haben, dass die frühere Entscheidung mit der jetzigen Lebenssituation nicht mehr korrespondiert.

Stets ist auch während der fortdauernden Behandlung zu prüfen, ob die Patientenverfügung weiterhin auf die aktuelle Lebens- und Behandlungssituation zutrifft und dem Willen des Patienten weiterhin entspricht. Dies ist ggf. im Zusammenwirken mit dem Patientenvertreter (Betreuer oder Bevollmächtigter, Abschnitt 2.1.5.3 Patientenvertreter) auch hinsichtlich einer stellvertretend geäußerten Einwilligung zu prüfen. Auch der Patientenvertreter hat stets zu überprüfen, ob die derzeitige Einwilligungssituation den Wünschen und dem Wohl bzw. dem mutmaßlichen Willen des Betreuten bzw. Vollmachtgebers noch entspricht (§ 1827 Abs. 1 S. 1, 2. Halbs. BGB).

2.1.5.2.3 Bestimmtheit

Die Patientenverfügung muss hinreichend bestimmt sein. Dies ist insb. dann der Fall, wenn das in der Patientenverfügung benannte Krankheitsbild eingetreten ist und eine Entscheidung über die Vornahme zumindest nach ihrer Art hinreichend konkret genannter medizinischer Maßnahmen ansteht (BGHZ 211, 67). Das ist der Fall, wenn sie einerseits konkret die Behandlungssituationen beschreibt, in die die Verfügung gelten soll, und andererseits die ärztlichen Maßnahmen genau bezeichnet, in die der Ersteller einwilligt oder die er untersagt (z.B. Angaben zur Schmerz- und Symptombehandlung, künstlichen Ernährung und Flüssigkeitszufuhr, Wiederbelebung, künstlichen Beatmung, Antibiotikagabe oder Dialyse). Pauschale Ausführungen, etwa dass lebensverlängernde Maßnahmen unterbleiben sollen, sind nicht ausreichend (BGHZ 214, 62; Katzenmeier in BeckOK-BGB, Rn. 19 zu § 630d). Im Einzelfall kann sich die erforderliche Konkretisierung bei einer weniger detaillierten Benennung bestimmter ärztlicher Maßnahmen durch die Bezugnahme auf ausreichend spezifizierte Krankheiten oder Behandlungssituationen ergeben (BGH NJW 2019, 600).

Des Weiteren ist eine vorweggenommene Einwilligung in eine ärztliche Maßnahme in einer Patientenverfügung nur mit vorangegangener ärztlicher Aufklärung oder bei in ihr erklärtem

Aufklärungsverzicht wirksam, sonst ist sie nur als Indiz für den mutmaßlichen Willen zu werten (Bundestags-Drucksache 17/10488, S. 23; Katzenmeier in BeckOK-BGB, Rn. 19 zu § 630d). Die Ablehnung einer ärztlichen Maßnahme in einer Patientenverfügung ist hingegen unabhängig von einer ärztlichen Aufklärung wirksam (BGHZ 202, 226 (231) Rn. 13 ff).

Soweit die Patientenverfügung nach diesen Grundsätzen keine Bindungswirkung entfaltet, muss der rechtliche Vertreter (Betreuer oder Bevollmächtigter, s. Abschnitt 2.1.5.3 Patientenvertreter) den mutmaßlichen Patientenwillen ermitteln. Die Patientenverfügung kann dann insofern als Indiz herangezogen werden.

2.1.5.3 Patientenvertreter

Ein Patientenvertreter kann ein gerichtlich bestellter Betreuer (§ 1814 Abs. 1 BGB) oder ein vom Patienten beauftragter Vorsorgebevollmächtigter, etwa im Rahmen einer Vorsorgevollmacht oder grundsätzlich auch mündlich bestellter Vertreter, sein. Die Wirksamkeit der Bestellung und die Reichweite der Entscheidungsbefugnis (siehe Abschnitt 2.1.5.3.1 Berechtigung des Patientenvertreeters) sind zu prüfen.

Ehegatten und Lebenspartner in einer eingetragenen Lebensgemeinschaft können sich in Angelegenheiten der Gesundheitsvorsorge auch ohne ausdrückliche Vollmacht bis zu 6 Monate gegenseitig vertreten, wenn aufgrund von Bewusstlosigkeit oder Krankheit der andere Ehepartner entscheidungsunfähig ist (§ 1358 BGB). Dies gilt nicht, wenn eine Betreuung oder Vorsorgevollmacht zugunsten eines anderen Bevollmächtigten vorliegt, sie nachweislich getrennt leben oder bekannt ist, dass sie der gegenseitigen Vertretung widersprochen haben, was ggf. im Vorsorgeregister hinterlegt sein kann. Das Vertretungsrecht gilt für 6 Monate ab Eintritt der Entscheidungsunfähigkeit; nach Ablauf dieses Zeitraums ist das Betreuungsgericht anzurufen (siehe Abschnitt 2.1.5.3.4 Bestellung eines Betreuers). Der Arzt hat die Entscheidungsunfähigkeit und deren Eintrittszeitpunkt dem vertretenden Ehegatten gegenüber schriftlich zu bestätigen und sich von diesem schriftlich bestätigen zu lassen, dass das Vertretungsrecht bisher nicht ausgeübt wurde und keiner der genannten Ausschlussgründe vorliegt (§ 1358 Abs. 4 BGB).

2.1.5.3.1 Berechtigung des Patientenvertreeters

Patientenvertreter (Betreuer oder Bevollmächtigter) sind nur dann befugt, eine Einwilligung des Patienten zu ersetzen, wenn die Vorsorgevollmacht oder der Aufgabenkreis eines rechtlichen Betreuers Aspekte der Gesundheitsfürsorge umfassen (§§ 167, 1815 BGB). Ist dies nicht der Fall, sollte ggf. eine Erweiterung des Aufgabenkreises oder die Einrichtung einer (weiteren) Betreuung angeregt werden.

Eine Vollmacht bedarf der ausdrücklichen, schriftlichen Aufführung von Befugnissen zur Einwilligung in ärztliche Maßnahmen, wenn die begründete Gefahr besteht, dass der Betreute aufgrund der Maßnahme stirbt oder einen schweren und länger dauernden gesundheitlichen

Schaden erleidet (§§ 1820 Abs. 2 Nr. 1, 1829 Abs. 1 BGB). Für andere, unproblematische ärztliche Maßnahmen ist auch eine formlos, also insb. mündlich erteilte Vollmacht hinreichend (§ 167 BGB).

2.1.5.3.2 Erörterung und Entscheidungsfindung mit dem Patientenvertreter

Der behandelnde Arzt und der Patientenvertreter (Betreuer oder Bevollmächtigter) erörtern, falls vorhanden auf Grundlage der in der Patientenverfügung getroffenen Festlegungen, in einem gemeinsamen Gespräch oder sonstigem Austausch (z. B. per E-Mail), welche Behandlungsentscheidung getroffen werden soll (§ 1828 Abs. 1 BGB). Nahen Angehörigen und sonstigen Vertrauenspersonen des Patienten soll Gelegenheit zur Äußerung gegeben werden, sofern dies ohne erhebliche Verzögerung möglich ist.

Dabei ist es Aufgabe des Arztes zu prüfen, welche ärztliche Maßnahme im Hinblick auf den Gesamtzustand und die Prognose des Patienten indiziert ist. Ggf. vom Patientenvertreter eingeforderte nicht indizierte Behandlungen sind auch dann nicht durchzuführen, wenn sie etwa in der Patientenverfügung benannt werden.

Die Aufgabe des Patientenvertreters ist es, im Falle einer vorliegenden Patientenverfügung den dort festgelegten Patientenwillen im Gespräch mit dem Arzt oder in einem inhaltlichen Austausch Ausdruck und Geltung zu verschaffen (§ 1827 Abs. 1 S. 2 BGB). Hierbei ist er an die Erklärungen in der Patientenverfügung gebunden, soweit diese wirksam sind. Der Patientenvertreter ist hinsichtlich der Behandlungsmaßnahmen ebenso zu informieren und aufzuklären wie der Patient selbst. Er kann auf die Aufklärung anders als der Patient nicht verzichten (§ 630e Abs. 4 BGB).

Gemeinsam haben Arzt und Patientenvertreter zu ermitteln, ob einer ggf. vorliegenden Patientenverfügung ein für den konkreten Fall geäußelter und zwischenzeitlich nicht veränderter oder zurückgenommener Patientenwille zu entnehmen ist. Liegt keine Patientenverfügung vor oder ist der Patientenwille nicht eindeutig, so ist gemeinsam zu ermitteln, welchen Behandlungswunsch der Patient hat, sowie schließlich, wenn auch dieser bspw. durch Bewusstlosigkeit nicht ermittelbar ist, welcher mutmaßliche Wille des Patienten (siehe Abschnitt 2.1.5.3.7 Ermittlung des mutmaßlichen Willens) zu berücksichtigen ist.

Kommen der behandelnde Arzt und der Patientenvertreter zu einer übereinstimmenden Feststellung des Patientenwillens, des Behandlungswunsches oder des mutmaßlichen Willens der Person, wird die Maßnahme durch die Einwilligung des Patientenvertreters rechtmäßig.

Gelangen Arzt und Patientenvertreter zu keiner Übereinstimmung, ist ggf. das Betreuungsgericht anzurufen (siehe Abschnitt 2.1.5.3.3 Dissens mit Patientenvertreter).

2.1.5.3.3 Dissens mit Patientenvertreter

Sind Arzt und Patientenvertreter (Betreuer oder Bevollmächtigter) unterschiedlicher Auffassung über die Behandlungswünsche der Person und verweigert der Patientenvertreter die Einwilligung in eine aus Sicht des Arztes indizierte Maßnahme, so kann der Arzt das Betreuungsgericht anrufen, wenn die begründete Gefahr besteht, dass der Betreute auf Grund des Unterbleibens oder des Abbruchs der Maßnahme stirbt oder einen schweren und länger dauernden gesundheitlichen Schaden erleidet: In diesem Fall unterliegt die Nichteinwilligung oder der Widerruf der Einwilligung des Patientenvertreters nämlich der Genehmigung des Betreuungsgerichts (§ 1829 Abs. 2 BGB). Wenn Anhaltspunkte dafür vorliegen, dass ein Vorsorgebevollmächtigter die Angelegenheiten des Vollmachtgebers nicht entsprechend der Vereinbarung oder dem erklärten oder mutmaßlichen Willen des Vollmachtgebers besorgt, kann zudem beim Betreuungsgericht die Bestellung eines Kontrollbetreuers angeregt werden. Betreuer wiederum unterliegen ebenfalls der Aufsicht durch das Betreuungsgericht (§ 1862 BGB).

2.1.5.3.4 Bestellung eines Betreuers

Liegt weder eine Patientenverfügung vor noch ist ein Vorsorgebevollmächtigter bestimmt, so kann das Betreuungsgericht einen Betreuer bestellen, der als Patientenvertreter eine Entscheidung herbeiführen kann. Dies geschieht auf Antrag des Betroffenen (den Antrag kann auch ein Geschäftsunfähiger stellen) oder von Amts wegen ggf. auf entsprechenden Hinweis (§ 1814 BGB).

2.1.5.3.5 Erläuterung und Aufklärung des Patienten und des Vertreters

Auch dem einwilligungsunfähigen Patienten sind die für die Einwilligung wesentlichen Umstände entsprechend seinem Verständnis zu erläutern, soweit dieser aufgrund seines Entwicklungsstandes und seiner Verständnismöglichkeiten in der Lage ist, die Erläuterung aufzunehmen, und soweit dies seinem Wohl nicht zuwiderläuft (§630e Abs. 5 S. 1 BGB).

Ist ein Patientenvertreter (Betreuer oder Bevollmächtigter) bestellt, ist auch dieser wie der Patient selbst uneingeschränkt aufzuklären (§ 630e Abs. 4 BGB). Diese Verpflichtung dient dazu, dass der Stellvertreter wie der Patient in die Lage versetzt wird, alle wesentlichen Umstände zur beabsichtigten Behandlung zu erfahren, um eine stellvertretende Entscheidung für den Patienten zu treffen.

2.1.5.3.6 Maßnahmen gegen den natürlichen Willen des Patienten

Steht der natürliche Wille des einwilligungsunfähigen Betreuten gegen die Entscheidung des Patientenvertreters (Betreuers oder Bevollmächtigten), eine Behandlung durchzuführen,

muss eine betreuungsgerichtliche Genehmigung nach § 1832 Abs. 2 BGB in Bezug auf die Zwangsbehandlung eingeholt werden.

Für notwendig können dabei nur solche Zwangsmaßnahmen erachtet werden, deren Durchführung einem breiten medizinisch-wissenschaftlichen Konsens entspricht und zwar sowohl was die Therapie als auch deren Durchführung im Weg der Zwangsbehandlung des Betroffenen betrifft (BGHZ, 224, 224 (231); Katzenmeier in BeckOK-BGB, Rn. 20 zu § 630d).

Ambulante Zwangsbehandlungen sind ausgeschlossen, damit die gebotene medizinische Versorgung des Betroffenen einschließlich einer erforderlichen Nachbehandlung stationär sichergestellt ist (§ 1832 Abs. 1 S. 1 Nr. 7 BGB; dabei gelten ggf. zusätzlich die Voraussetzungen für eine Zwangsunterbringung gem. § 1831 BGB).

2.1.5.3.7 Ermittlung des mutmaßlichen Willens

Bei der Ermittlung des mutmaßlichen Willens ist zu beurteilen, wie der Patient für sich selbst in der Situation entscheiden würde, wenn er dies könnte – in der Regel würde er sich z.B. für zwingende lebenserhaltende Maßnahmen entscheiden. Es kann aber auch sein, dass etwa eine anderslautende Patientenverfügung (siehe Abschnitt 2.1.5.2 Patientenverfügung) vorliegt, die vorrangig zu beachten ist.

Bei der Ermittlung des mutmaßlichen Willens sind insb. auch konkrete Anhaltspunkte etwa aus früheren Äußerungen des Betroffenen oder ethischen/religiösen Überzeugungen und Wertvorstellungen zu berücksichtigen, zum Beispiel durch Aussagen von nahen Angehörigen oder Vertrauenspersonen (s. auch § 1828 Abs. 2 BGB).

Es ist nicht erforderlich, dass die frühere Willensäußerung des Betroffenen situativ genau die nun eingetretene Lage beschreibt. Vielmehr besteht die Ermittlung des mutmaßlichen Willens – im Gegensatz zum Behandlungswunsch – gerade notwendig darin, allgemein gehaltene oder der konkreten Situation nicht vollständig entsprechende frühere Willensäußerungen auf die eingetretene Situation zu übertragen.

Eine Indizwirkung können auch Bekundungen in einer ggf. vorliegenden Patientenverfügung haben, selbst dann, wenn diese zwar formell nicht wirksam ist (siehe Abschnitt 2.1.5.2.1 Wirksamkeit), aber aus ihr entnommen werden kann, wie der Betroffene sich etwa in den in der Verfügung geschilderten Situationen zum Sterben oder zu Behandlungsmöglichkeiten verhält. Auch Patientenwünsche, die wegen ihrer Allgemeinheit nicht die hinreichende Bestimmtheit einer wirksamen Patientenverfügung erfüllen, können hier als Indiz Berücksichtigung finden.

Ist ein mutmaßlicher Wille nicht feststellbar, hat der Patientenvertreter unter Berücksichtigung der Wünsche und des Wohls des Betreuten zu entscheiden. Auch der Lebensschutz ist im Zweifel vorrangig zu berücksichtigen (Bundestags-Drucksache 16/13314, S. 4).

2.1.6 Einwilligung in besonderen Fällen

2.1.6.1 Genetische Untersuchungen

Einwilligung

Für genetische Untersuchungen gelten Besonderheiten, die insbesondere im Gendiagnostikgesetz (GenDG) geregelt sind. Die Einwilligung in eine genetische Untersuchung und in die Gewinnung der hierzu erforderlichen Probe ist schriftlich gegenüber der verantwortlichen ärztlichen Person zu erklären, § 8 GenDG. Sie umfasst sowohl die Entscheidung über den Umfang der genetischen Untersuchung als auch die Entscheidung, ob und inwieweit das Untersuchungsergebnis zur Kenntnis zu geben oder zu vernichten ist. Die Einwilligung ist für die Zukunft jederzeit formlos widerruflich.

Bei Vorliegen von Einwilligungsunfähigkeit ist die Möglichkeit zur Durchführung einer genetischen Untersuchung in der Regel nur bei einem Nutzen für die Betroffenen selbst möglich, § 14 GenDG. Es gelten dann insbesondere die Einwilligungs- und Aufklärungserfordernisse gegenüber dem Vertreter der/des Betroffenen. Ohne unmittelbaren Nutzen für den Betroffenen selbst, also etwa zum Zweck der Bestimmung genetischer Dispositionen von Verwandten, ist die genetische Untersuchung auf Ausnahmefälle beschränkt und kann in der Regel nicht im Wege stellvertretender Einwilligung erlaubt werden (vgl. Richtlinie der Gendiagnostik-Kommission zu genetischen Untersuchungen bei nicht-einwilligungsfähigen Personen nach § 14 in Verbindung mit § 23 Abs. 2 Nr. 1c GenDG v. 26.7.2011).

Aufklärung

Eine wirksame Einwilligung setzt auch hier insb. die vorhergehende Aufklärung durch die verantwortliche ärztliche Person über Wesen, Bedeutung und Tragweite der genetischen Untersuchung voraus, die durch die verantwortliche ärztliche Person zu dokumentieren ist. Insbesondere umfasst sie (s. i. Einz. § 9 GenDG):

- Zweck, Art, Umfang und Aussagekraft der genetischen Untersuchung
- gesundheitliche Risiken, die mit der Kenntnis des Ergebnisses der genetischen Untersuchung und der Probengewinnung verbunden sind,
- die vorgesehene Verwendung der genetischen Probe sowie der Untersuchungsergebnisse,
- das Recht zum jederzeitigen Widerruf der Einwilligung,
- das Recht auf Nichtwissen.

Beratung

Über die Aufklärung hinaus ist in bestimmten Fällen die Durchführung einer genetischen Beratung durch einen hierzu qualifizierten Arzt nach § 7 Abs. 1 und 3 GenDG vorgesehen.

Bei prädiktiven genetischen Untersuchungen, also solchen mit dem Ziel der Abklärung einer erst zukünftig auftretenden Erkrankung oder gesundheitlichen Störung oder einer Anlageträgerschaft für Erkrankungen oder gesundheitliche Störungen bei Nachkommen (§ 3 Nr. 8 GenDG) ist sowohl vor der Untersuchung als auch nach Vorliegen des Untersuchungsergebnisses durchzuführen (§ 10 Abs. 2 GenDG).

Bei diagnostischen genetischen Untersuchungen, also insb. solchen mit dem Ziel der Abklärung einer bereits bestehenden Erkrankung oder genetischer Eigenschaften, die zusammen mit der Einwirkung bestimmter äußerer Faktoren eine Erkrankung auslösen, die Wirkung eines Arzneimittels beeinflussen, oder den Eintritt einer möglichen Erkrankung verhindern können (§ 3 Nr. 7 GenDG), handelt es sich hinsichtlich der Beratung lediglich um eine Sollvorschrift. Jedoch ist die Beratung auch hier verpflichtend, wenn genetische Eigenschaften mit Bedeutung für eine Erkrankung festgestellt wurden, die nach dem allgemein anerkannten Stand der Wissenschaft und Technik nicht behandelbar ist (§ 10 Abs. 1 GenDG).

Die Beratung kann von der die Untersuchung veranlassenden oder durchführenden ärztlichen Person auch an eine andere ärztliche Person delegiert werden, die gemäß § 7 Abs. 1 GenDG berechtigt ist. Bei diagnostischen genetischen Untersuchungen sind dies alle Ärztinnen und Ärzte (vgl. insofern die allg. Voraussetzungen in Abschnitt 2.1.1.4 Aufklärende Person); bei prädiktiven genetischen Untersuchungen sind dies nur Fachärztinnen und Fachärzte für Humangenetik und solche Ärztinnen und Ärzte, die sich entsprechend fachärztlich qualifiziert haben (vgl. hierzu die Weiterbildungsordnungen der Ärztekammern).

2.1.6.2 Klinische Studien und Forschungsverföugung

Einwilligung und Aufklärung

Die Einwilligung in die Teilnahme an klinischen Studien folgt im Wesentlichen den allgemeinen Regeln der Aufklärung (s. Abschnitt 2.1.1 Aufklärung), Einwilligung (s. Abschnitt 2.1.3 Einwilligung) und stellvertretenden Einwilligung (s. Abschnitt 2.1.5 Einwilligungsunfähigkeit und stellvertretende Einwilligung).

Arzneimittelstudien

Bei klinischen *Arzneimittelstudien* gelten zudem die besonderen Regeln des Arzneimittelgesetzes (AMG). Demnach hat die Aufklärung in einem Aufklärungsgespräch zu erfolgen und ist schriftlich zu dokumentieren. Die Einzelheiten zu Inhalten, Form und Dokumentation richten sich nach Artikel 29 Abs. 2 lit. c der Verordnung (EU) Nr. 536/2014. Die Aufklärung hat demnach insbesondere den Prüfungsteilnehmer oder seinen gesetzlichen Vertreter in die Lage zu versetzen,

- das Wesen, die Ziele, der Nutzen, die Folgen, die Risiken und die Nachteile der klinischen Prüfung
- die Rechte und Garantien zum Schutz des Probanden, darunter das jederzeitige

Recht, die Teilnahme ohne entstehende Nachteile zu verweigern oder zu beenden,

- die Bedingungen, unter denen die klinische Prüfung durchgeführt wird, einschließlich der erwarteten Dauer der Teilnahme
- alternative Behandlungsmöglichkeiten einschließlich Nachsorgemaßnahmen bei Abbruch der Teilnahme

zu verstehen. Zudem sollen sie umfassend, knapp, klar, zweckdienlich und für Laien verständlich sein. Diese und weitere Einzelheiten zu Inhalten, Form und Dokumentation richten sich nach Artikel 29 Abs. 2 lit. c der Verordnung (EU) Nr. 536/2014. Die Einwilligung hat zudem eine schriftliche oder elektronische Datenschutzeinwilligung nach entsprechender Aufklärung gem. § 40b Abs. 6 AMG zu umfassen.

Einwilligungsunfähigkeit und Forschungsverfügung

Unter den Voraussetzungen der besonderen Aufklärung gem. Artikel 29 Abs. 2 lit. c der Verordnung (EU) Nr. 536/2014 ist grds. auch die Teilnahme Einwilligungsunfähiger an individualnützlichen klinischen Arzneimittelstudien möglich (s. zur stellvertretenden Einwilligung die allg. Anforderungen in Abschnitt 2.1.5 Einwilligungsunfähigkeit und stellvertretende Einwilligung). Dabei fordert das Gesetz die stellvertretende Einwilligung eines gesetzlichen Vertreters, in der Regel also eines Betreuers, nicht lediglich eines Bevollmächtigten (§ 40b Abs. 1 AMG).

Auch die Teilnahme Einwilligungsunfähiger an (lediglich) gruppennützigen Studien ist möglich, soweit die betroffene Person als noch einwilligungsfähige volljährige Person für den Fall ihrer Einwilligungsunfähigkeit schriftlich nach ärztlicher Aufklärung festgelegt hat, dass sie in bestimmte, zum Zeitpunkt der Festlegung noch nicht unmittelbar bevorstehende gruppennützige klinische Prüfungen einwilligt (§ 40 b Abs. 4 S. 3 AMG). Der Betreuer hat dann zu prüfen, ob die gemachten Festlegungen der betroffenen Person auf die aktuelle Situation noch zutreffen. Zudem kann die Forschungsverfügung jederzeit formlos widerrufen werden.

2.2 Prüfung und Unterstützung der Einwilligungsfähigkeit

Im Folgenden werden Empfehlungen gegeben, die die Prüfung der Einwilligungsfähigkeit und auch Unterstützung zur Erreichung der Einwilligungsfähigkeit bei Demenz betreffen.

Frage: Wie ist der grundsätzliche Zusammenhang von Demenz und Einwilligungsfähigkeit?

1	Statement	Neu Stand 2023
EK	Die Diagnose einer Demenz schließt die Einwilligungsfähigkeit nicht prinzipiell aus.	
	Literatur: Pennington et al. (2018) PMID: 30010696	
	100 % (starker) Konsens	

Ein besonderes Kennzeichen von Demenzerkrankungen ist die Abnahme der kognitiven Leistungsfähigkeit und der Fähigkeit zu selbstständiger Lebensführung des Betroffenen. Dies ist ab einem bestimmten Krankheitsstadium mit dem Verlust der Einwilligungsfähigkeit für medizinische Maßnahmen assoziiert.

Der Einsatz von medizinischen Maßnahmen zur Diagnostik und Behandlung setzt aber die Einwilligungsfähigkeit des Betroffenen voraus, also eine natürliche Einsichts- und Steuerungsfähigkeit, um Art, Bedeutung, Tragweite und Risiken der konkreten medizinischen Maßnahme erfassen und seinen Willen hiernach ausrichten zu können (siehe 2.1).

Einwilligungs(un)fähigkeit kann nicht allein aus einer medizinischen Diagnose oder Funktionsstörung abgeleitet werden. Es ist daher im Einzelfall zu prüfen, ob die Einwilligungsfähigkeit für die jeweilige diagnostische oder medizinische Maßnahme vorliegt. Die klinische Erfahrung als auch empirische Untersuchungen zeigen, dass die Diagnose Demenz die Einwilligungsfähigkeit per se nicht ausschließt (u. a. Pennington et al., 2018). Insbesondere in den leichten und mittelschweren Stadien einer Demenz kann die Einwilligungsfähigkeit noch erhalten sein.

Ist der Betroffene einwilligungsunfähig, muss die gesetzliche Vertretungssituation geprüft werden. Gegebenenfalls müssen Maßnahmen ergriffen werden, um eine gesetzliche Vertretungssituation für Fragen der Gesundheitsfürsorge zu schaffen (siehe 2.1).

Im Fall des Vorliegens einer Patientenverfügung, in der Wünsche nach Diagnostik und Behandlung des Betroffenen zu einem Zeitpunkt erhaltener Urteils- und Entscheidungsfähigkeit dargelegt sind, ist diese Verfügung rechtlich bindend. Lediglich unaufschiebbare Maßnahmen dürfen ohne Einwilligung durchgeführt werden, wenn eine Einwilligung nicht rechtzeitig eingeholt werden kann und wenn sie dem mutmaßlichen Willen des Patienten entsprechen (siehe 2.1).

Frage: Wie wird Einwilligungsfähigkeit in medizinische Maßnahmen bei leichter kognitiver Störung oder Demenz beurteilt?

2	Empfehlung	Neu Stand 2023
EK	Zur Beurteilung der Einwilligungsfähigkeit sollen die Bereiche Informationsverständnis, Krankheits- und Behandlungseinsicht, Urteilsvermögen und Kommunizieren einer Entscheidung bei dem Betroffenen beurteilt und diese Bewertungen in das Gesamturteil mit einbezogen werden.	
	Literatur: S2k-LL Einwilligungsfähigkeit bei Demenz, (AWMF: 108-001, 2020) Tesky et al. (2021) Vollmann (2008)	
	100 % (starker) Konsens	

In der empirischen Literatur zur Einwilligungsfähigkeit besteht weitestgehend Konsens in Bezug auf die Kriterien der Einwilligungsfähigkeit und deren Operationalisierung (Vollmann, 2008). Demnach besteht Einwilligungsfähigkeit, wenn zum Zeitpunkt der Entscheidung auf Seiten des Patienten untenstehende Kriterien in Bezug auf die zu treffende Entscheidung gegeben sind (DGGG, DGPPN & DGN, 2020; Tesky et al., 2021). Zu beachten ist, dass auch bei leichter kognitiver Störung und Demenz Fluktuationen der kognitiven Fähigkeit und damit potenziell auch der Einwilligungsfähigkeit vorliegen können. Vor der Prüfung der Kriterien der Einwilligungsfähigkeit soll sich daher die aufklärende prüfen, ob mögliche Einschränkungen vorübergehenden Charakters (z. B. reversibel oder fluktuierend) sind und ob sie ggf. kurzfristig behandelt werden können (DGGG, DGPPN & DGN, 2020).

Kriterien der Einwilligungsfähigkeit

- a) Informationsverständnis: Zur Prüfung des Informationsverständnisses sollte durch Verwendung geeigneter Fragen ermittelt werden, ob der Patient ein eigenes Verständnis davon entwickeln kann, worüber er zu entscheiden hat und worin die Risiken und der potenzielle Nutzen bestehen. (Fragen z.B.: „Können Sie bitte mit eigenen Worten wiedergeben, was Sie verstanden haben?“, „Welches Ziel hat die Behandlung/Untersuchung?“, „Welche Risiken bestehen?“)
- b) Krankheits- und Behandlungseinsicht: Zur Prüfung der Krankheits- und Behandlungseinsicht sollte durch Verwendung geeigneter Fragen ermittelt werden, ob der Patient erkennt, dass seine physische oder psychische Gesundheit eingeschränkt ist und dass Möglichkeiten zur Behandlung oder Linderung der gesundheitlichen Problematik bestehen und angeboten werden. (Fragen z.B.: „Wie beurteilen Sie aktuell Ihren Gesundheitszustand?“, „So sehen wir Ihre Erkrankung, stimmen Sie dem zu oder haben Sie eine andere Einschätzung?“)
- c) Urteilsvermögen: Zur Prüfung des Urteilsvermögens sollte durch Verwendung geeigneter Fragen ermittelt werden, ob der Patient in der Lage ist, die erhaltenen Informationen und

mögliche Behandlungsfolgen mit seiner Lebenssituation, seinen Wertvorstellungen und Interessen in Verbindung zu bringen sowie diese zu gewichten und zu bewerten. (Fragen z. B.: „Was sind aus Ihrer Sicht die Vorteile der Behandlung/Untersuchung für Sie?“, „Welche Auswirkungen hätte das auf Ihren Alltag?“)

d) Kommunizieren einer Entscheidung: Es sollte geprüft werden, ob der Patient eine Entscheidung treffen und kommunizieren kann. Die kommunizierte Entscheidung soll daraufhin überprüft werden, ob sie freiwillig zustande gekommen ist, bezogen auf den jeweiligen Behandlungszeitpunkt und Behandlungsschritt. (Frage z.B.: „Könnten Sie mir bitte noch einmal klar sagen, welche Entscheidung Sie getroffen haben, nachdem wir alles besprochen haben?“)

Einwilligungsunfähigkeit ist dann anzunehmen, wenn zumindest eines der genannten Kriterien nicht ausreichend erfüllt wurde (Grisso et al., 1997).

Frage: Gibt es Instrumente zur Beurteilung der Einwilligungsfähigkeit?

3	Empfehlung	Neu Stand 2023
Empfehlungsgrad: ↑ Schwach dafür (B)	Wir schlagen vor, strukturierte Instrumente zur Beurteilung der Einwilligungsfähigkeit, wie z.B. das McCAT-T, ergänzend zu der klinischen Bewertung der Einwilligungsfähigkeit in unklaren Fällen einzusetzen.	
Einwilligungsfähigkeit: Sehr niedrig ⊕⊖⊖⊖	Literatur: Haberstroh et al. (2014) Müller et al. (2015) Weitere Hintergrundliteratur: ABA & APA (2008) Appelbaum (2010) PMID: 20549394 DGGG, DGPPN & DGN (2020) Dunn et al. (2006) PMID: 16877642 Gilbert et al. (2017) PMID: 29026293 Grisso et al. (1997) PMID: 9355168 Lamont et al. (2013) PMID: 23650907 Müller et al. (2017) PMID: 27825402 Pennington et al. (2018) PMID: 30010696 Sturman (2005) Sudo (2017) PMID: 27647045 Van Duinkerken et al. (2018) PMID: 30103326 Vollmann (2008) Vollmann et al. (2003) PMID: 14672255	

97 % (starker) Konsens

Die Beurteilung der Einwilligung ist immer ein klinisches Urteil. Die bloße Anwendung eines psychometrischen Testscores (z. B. MMSE-Score) kann dieses nicht ersetzen (Haberstroh et al., 2014). Gleichwohl können die Ergebnisse neuropsychologischer Testuntersuchungen der als relevant erachteten kognitiven Funktionen (z. B. CERAD-NP) in die Beurteilung der Einwilligungsfähigkeit sinnvoll mit einfließen.

Darüber hinaus stehen speziell zur Beurteilung der Einwilligungsfähigkeit in medizinische Maßnahmen verschiedene strukturierte psychometrische Verfahren zur Verfügung, von denen jedoch nur das MacArthur Competence Assessment Tools–Treatment (MacCAT-T) ins Deutsche übersetzt und für den deutschsprachigen Raum validiert ist.

MacArthur Competence Assessment Tools–Treatment MacCAT-T

Grisso et al. (1997) legten mit der Entwicklung des MacArthur Competence Assessment Tools–Treatment (MacCAT-T) ein semistrukturiertes Interview zur Erfassung der Einwilligungsfähigkeit in medizinische Maßnahmen vor (Dunn et al., 2006; Grisso et al., 1997; Vollmann, 2008). Das MacCAT-T hat international die weiteste Verbreitung gefunden (Appelbaum, 2010) und weist – verglichen mit anderen Verfahren – die größte empirische Evidenz auf (Dunn et al., 2006; Gilbert et al., 2017). Entsprechend wird es heute in zahlreichen Studien neben dem klinischen Urteil als „Goldstandard“ zur Erfassung der Einwilligungsfähigkeit bei Demenz eingesetzt (Van Duinkerken et al., 2018).

Das MacCAT-T ist ein halb-strukturiertes Interview, das an die jeweilige Einwilligungssituation adaptiert werden muss. Die Durchführungsdauer beträgt 20-25 Minuten. Das MacCAT-T Interview beginnt mit einer Aufklärung über die gestellte Diagnose und deren Symptome, gefolgt von der geplanten Behandlung mit Nutzen und Risiken sowie der Aufklärung über Nutzen und Risiken bei Nichtbehandlung oder alternativen Behandlungen. In einem Gespräch wird die Begründung der Behandlungsentscheidung geprüft und beurteilt, ob der Patient eine stabile Behandlungsentscheidung treffen und kommunizieren kann. Die Beurteilung der vier o.g. Kriterien (Informationsverständnis, Einsicht, Urteilsvermögen und Kommunizieren einer Entscheidung) der Einwilligungsfähigkeit erfolgt im MacCAT-T über summierte Ratings der jeweiligen Subskalen. Die Ergebnisse im MacCAT-T müssen anhand weiterer klinischer Informationen gewichtet werden, um ein abschließendes Urteil bilden zu können. Das Ergebnis im MacCAT-T erlaubt für sich genommen kein abschließendes Urteil der Einwilligungsfähigkeit, da nach Ansicht der Autoren immer eine klinische Interpretation der Ergebnisse erfolgen muss (Grisso et al., 1997; Sturmman, 2005). Vollmann et al. (2003) setzten das MacCAT-T erstmals im deutschen Sprachraum zur Beurteilung der Einwilligungsfähigkeit bei Menschen mit Demenz ein. Im Vergleich zu den Diagnosegruppen Depression und Schizophrenie zeigten sich bei Vorliegen einer Demenz die stärksten Einschränkungen in den vier Kriterien der Einwilligungsfähigkeit, wobei in den Bereichen Informationsverständnis und Urteilsvermögen die größten Defizite zu beobachten waren. Müller et al. (2017) setzten das

MacCAT-T zur Prüfung der Einwilligungsfähigkeit bezüglich der medizinischen Maßnahme „Einnahme von Acetylcholinesterasehemmern bei Menschen mit Demenz“ ein. Übereinstimmend mit Vollmann et al. (2008, 2003) zeigten sich bei Menschen mit Demenz Defizite in den Kriterien der Einwilligungsfähigkeit, insbesondere in den Bereichen Informationsverständnis und Urteilsvermögen. Vollmann et al. (2003) und Müller et al. (2015) konnten zudem übereinstimmend zeigen, dass klinische Urteile durch die behandelnden Ärzte im Vergleich zu den Ergebnissen im MacCAT-T weniger streng ausfallen. Haberstroh et al. (2014) konnten zeigen, dass die Beurteilung der Einwilligungsfähigkeit mithilfe des MacCAT-T hochgradig konfundiert ist mit verbalem Abruf. Es kann vermutet werden, dass dies auch für weitere zur standardisierten Erfassung der Einwilligungsfähigkeit entwickelte Instrumente gilt, da auch diese die Einwilligungsfähigkeit ausschließlich verbal erfassen und hohe Anforderungen an den verbalen Abruf stellen. Daher wird empfohlen, in der Anwendung solcher standardisierten Instrumente stets auch das Gedächtnis unterstützende Maßnahmen anzuwenden (siehe Abschnitt Unterstützung der Gedächtnisfunktionen durch schriftliche Hilfsmittel).

Sonstige Instrumente zur validen Beurteilung der Einwilligungsfähigkeit

In internationalen Studien werden neben dem MacCAT auch andere Instrumente zur standardisierten Beurteilung der Einwilligungsfähigkeit bei Demenz eingesetzt. Im Gegensatz zum MacCAT-T liegen hierfür jedoch noch keine deutschsprachigen Validierungsstudien vor. Hierzu zählen das Capacity to Consent to Treatment Instrument (CCTI), der Hopkins Competency Assessment Test (HCAT), das Structured Interview for Competency and Incompetency Assessment (SICIATRI), die sich besonders für die Beurteilung der Einwilligungsfähigkeit in medizinische Maßnahmen eignen (Systematische Übersicht in Pennington et al., 2018 und Van Duinkerken et al., 2018).

Eine Übersicht weiterer Instrumente kann dem Handbuch der American Bar Association (ABA) und der American Psychological Association (APA) (ABA/APA, 2008) und den Arbeiten von Sturmman (2005), Dunn et al. (2006) und Lamont, Jeon & Chiarella (2013) entnommen werden. Darüber hinaus stehen für die standardisierte Beurteilung anderer Kompetenzen, so z. B. im Bereich finanzieller und Vermögensangelegenheiten spezielle Instrumente zur Verfügung (Übersicht in Sudo & Laks, 2017).

Strukturierte Leitfäden zu Beurteilung der Einwilligungsfähigkeit

Zur weiteren Optimierung der Beurteilung der Einwilligungsfähigkeit haben sich strukturierte Verfahrensvorgaben unter Einbezug rechtswissenschaftlicher und psychologischer Expertise bewährt (DGGG, DGPPN & DGN, 2020; ABA/APA, 2008). Im gemeinsamen Handbuch der American Bar Association und der American Psychological Association (ABA/APA) werden detailliert Instrumente vorgestellt, die zur Beurteilung relevanter Einflussfaktoren der Einwilligungsfähigkeit genutzt werden können. Neben Instrumenten, die eine psychometrische Erfassung der Einwilligungsfähigkeit erlauben, findet sich auch der Verweis

auf Instrumente zur Beurteilung neuropsychologischer Symptome oder von Werten und Einstellungen älterer Menschen. Das Handbuch beinhaltet zudem einen Leitfaden, der den diagnostischen Prozess strukturiert.

Von der Evidenz zur Entscheidung (GRADE summary factors)

Nutzen/Schaden

Der Einsatz von Instrumenten zur Erfassung der Einwilligungsfähigkeit hat den Nutzen, die Autonomie und Schutz des Patienten zu fördern. Ein Schadensrisiko besteht nicht.

Vertrauenswürdigkeit der Evidenz

Sehr niedrig

Risiko für Bias: Hoch, begrenzte Repräsentativität der Stichproben, nur von einer Arbeitsgruppe

Direktheit: Die Einwilligungsfähigkeit wird direkt gemessen.

Konsistenz der Ergebnisse: Konsistent über die Studien hinweg.

Präzision: Gering, begrenzte exakte Operationalisierbarkeit des Konstruktes

Publikations-Bias: wahrscheinlich gering

Effektstärke: nicht zutreffend

Dosis-Wirkungsbeziehung: nicht zutreffend

Einfluss von Confoundern: nicht zutreffend

Wertvorstellung und Präferenzen

Es ist davon auszugehen, dass Patienten eine valide Einschätzung der Einwilligungsfähigkeit wünschen.

Ressourcen

Die Anwendung des Verfahrens ist zeitintensiv. Die Durchführung ist grundsätzlich möglich.

Frage: Wie kann bei leichter bis mittelschwerer Demenz die Einwilligungsfähigkeit unterstützt werden?

4	Empfehlung	Neu Stand 2023
Empfehlungsgrad: ↑ Schwach dafür (B)	Wir schlagen vor, schriftliche Zusammenfassungen mit verständlichen inhaltlichen und visuellen Informationen in einem Aufklärungsgespräch unterstützend anzubieten.	
Einwilligungsfähigkeit: Sehr niedrig ⊕⊖⊖⊖ Verständnis der Information: Sehr niedrig ⊕⊖⊖⊖	Literatur: Mittal et al. (2007) PMID: 17272737 Palmer et al. (2018) PMID: 29182458 Poth et al. (2022) PMID: 34989288 Rubright et al. (2010) PMID: 20808101 Volandes et al. (2009) PMID: 19477893	

Entscheidungsfähigkeit: Sehr niedrig ⊕⊖⊖⊖	Weitere Hintergrundliteratur: Dymek et al. (1999) Gurrera et al. (2006) Kim et al. (2002) PMID: 11925276 Marson et al. (1996) PMID: 8618664 Mastwyk et al. (2014) PMID: 24784005 Moye & Marson (2007) PMID: 17284555 Span et al. (2015) PMID: 26217221
	97 % (starker) Konsens

Unterstützung der Gedächtnisfunktionen durch schriftliche Hilfsmittel

Gedächtnisstörungen ist ein Leitsymptom der Demenz bei Alzheimer Krankheit und anderer Demenzformen. Verschiedene Studien weisen darauf hin, dass Gedächtnisfunktionen in starkem Zusammenhang mit der Einwilligungsfähigkeit stehen (Dymek et al., 1999; Gurrera et al., 2006; Marson et al., 1996; Moye & Marson, 2007). In der Literatur besteht Konsens, dass Einwilligungsfähigkeit durch gedächtnisstützende Maßnahmen unterstützt werden kann.

Unterstützung durch die Hinzunahme schriftlicher Hilfsmittel wurde von Mastwyk et al. (2014) in einer qualitativen und von Mittal et al. (2007) sowie Rubright et al. (2010) in quantitativen, kontrollierten Interventionsstudien untersucht. Diese Studien kommen zu dem Schluss, dass schriftliche Zusammenfassungen der Informationen den Prozess der informierten Einwilligung für Menschen mit leichter Alzheimer-Demenz verbessern können; die Wiederholung der Informationen mithilfe von schriftlichen Zusammenfassungen und Simplifizierungen der Kernelemente führte zu einem besseren Informationsverständnis (Rubright et al., 2010), Effekte auf die Einsichts- und Urteilsfähigkeit konnten jedoch nicht nachgewiesen werden. Kim et al. (2002) verweisen zudem darauf, dass Menschen mit Demenz besonders dann von schriftlichen Hilfsmitteln profitieren, wenn diese in hoher Lesbarkeit und Großdruck dargeboten werden. In einer kontrolliert-randomisierten Studie von Poth et al. (2022) kamen schriftliche Hilfsmittel im Rahmen einer komplexen Entscheidungsassistenz-Intervention für Menschen mit leichter bis mittelschwerer Alzheimer-Demenz zum Einsatz, wobei wie bei Mittal et al. (2007) und Rubright et al. (2010) nur Effekte auf das Informationsverständnis, nicht aber auf weitere Subskalen der Einwilligungsfähigkeit gefunden wurden.

Unterstützung durch visuelle und technische Hilfsmittel

Zur Wirkung von visuellen Hilfsmitteln (Anschauungsmaterial) in der Aufklärung und Beurteilung der Einwilligungsfähigkeit von Menschen mit Demenz liegen bislang keine kontrollierten Interventionsstudien vor.

Die Wirksamkeit technischer Hilfsmittel wurde verschiedentlich untersucht. Visuelle Präsentationen am Computer (Mittal et al., 2007) wurden als hilfreich erlebt, waren einfachen schriftlichen Hilfsmitteln jedoch nicht überlegen. Video-basierte Entscheidungsunterstützung (Volandes et al., 2009) zeigte nur sehr kleine Effekte (Trend). Ein interaktives Webtool mit Chat und Schritt-für-Schritt-Entscheidungsfunktion (Span et al., 2015) zeigte für die Zielgruppe der Menschen mit Demenz Einschränkungen in der Anwenderfreundlichkeit (Usability). Auch in

einer aktuellen Studie konnte gezeigt werden, dass der Einsatz von Multimedia Tools im Vergleich zu einer herkömmlichen Aufklärung keine signifikanten Effekte auf das unmittelbare Verständnis oder die Einwilligungsfähigkeit von Menschen mit Alzheimer-Demenz hat (Palmer et al., 2018).

Die bislang untersuchten technischen Hilfsmittel sind sehr heterogen im Hinblick auf ihre Assistenzfunktionen und Anwenderfreundlichkeit und scheinen den schriftlichen Hilfsmitteln bezüglich der relevanten Zielgrößen nicht überlegen zu sein; dies wurde allerdings bislang nur von Mittal et al. (2007) im direkten Vergleich untersucht.

Von der Evidenz zur Entscheidung (GRADE summary factors)

Nutzen/Schaden

Der Einsatz von Methoden, die Einwilligungsfähigkeit zu verbessern, hat den Nutzen, die Autonomie des Patienten zu verbessern. Ein Schadensrisiko besteht nicht.

Vertrauenswürdigkeit der Evidenz

Sehr niedrig

Risiko für Bias: Hoch, begrenzte Repräsentativität der Stichproben

Direktheit: Einwilligungsfähigkeit wird direkt gemessen.

Konsistenz der Ergebnisse: Inkonsistent über die Studien hinweg.

Präzision: Gering, begrenzte exakte Operationalisierbarkeit des Konstruktes

Publikations-Bias: wahrscheinlich gering

Effektstärke: nicht zutreffend

Dosis-Wirkungsbeziehung: nicht zutreffend

Einfluss von Confoundern: nicht zutreffend

Wertvorstellung und Präferenzen

Es ist davon auszugehen, dass Patienten eine Stärkung der Einwilligungsfähigkeit wünschen.

Ressourcen

Die Anwendung des Verfahrens ist möglich. Die Durchführung ist grundsätzlich möglich.

Frage: Welche Rahmenbedingungen unterstützen den Aufklärungsprozess bei Demenz?

5	Empfehlung	Neu Stand 2023
EK	Wir empfehlen, den zeitlichen Rahmen für Aufklärung und Prüfung der Einwilligungsfähigkeit an das Tempo des Menschen mit Demenz anzupassen und eine klare, in der Komplexität reduzierte Sprache einzusetzen.	

	<p>Literatur: Poth et al. (2022) PMID: 34989288 Rubright et al. (2010) PMID: 20808101</p> <p>Weitere Hintergrundliteratur: Groen van de Ven et al. (2017) PMID: 28238420 Kemper & Harden (1999) Moye et al. (2006) PMID: 16423129 Schatz et al. (2017)</p>
	97 % (starker) Konsens

Zeitlicher Rahmen der Aufklärung

Beachtung der Entscheidungsfindungsgeschwindigkeit wird verschiedentlich als Anforderung an die Informationsgabe in Entscheidungsprozessen von Menschen mit Demenz formuliert (Groen van de Ven et al., 2017; Moye et al., 2006), bislang liegen allerdings keine kontrollierten Interventionsstudien zur Wirkung von Tempo/Zeit auf relevante Zielgrößen vor. Das Bedürfnis von Menschen mit Demenz nach einer Anpassung des Tempos im Entscheidungsprozess wurde in einer qualitativen Interviewstudie von Groen van de Ven et al. (2017) adressiert und als Anpassung der Sprechgeschwindigkeit sowie respektvolle Berücksichtigung des individuellen Tempos in der Aufklärung und Prüfung der Einwilligungsfähigkeit definiert.

Sprache bei der Aufklärung

Kontrollierte Interventionsstudien zur alleinigen Wirkung von klarer Sprache in der informierten Einwilligung von Menschen mit Demenz wurden bislang noch nicht publiziert. Es liegt jedoch eine kontrolliert-randomisierte Studien von Rubright et al. (2010) vor, die klare Sprache (definiert als „using language at a sixth grade reading level“) in einer schriftlichen Zusammenfassung der in der informierten Einwilligung gegebenen Informationen nutzten; sie konnten zeigen, dass durch diese Kombination aus klarer Sprache und Zusammenfassung der gegebenen Informationen das Informationsverständnis verbessert werden konnte, nicht aber Krankheits- und Behandlungseinsicht und Urteilsvermögen als weitere Subskalen der Einwilligungsfähigkeit.

Eine Studie von Schatz et al. (2017) mit kognitiv unbeeinträchtigten älteren Menschen hat die Wirkung von unterschiedlichen Sprachformen in der schriftlichen Aufklärung untersucht und verweist darauf, dass die Anwendung einer sogenannten „Elaborated Plain Language“ (Anwendung von Elaborationen und Reduzierung der Komplexität) das Verständnis von einer schriftlichen Aufklärung in medizinische Maßnahmen fördert. Deutliche Effekte der „Elaborated Plain Language“ als gesprochene Sprache auf das Verständnis von älteren Menschen in einem anderen Zusammenhang wurden zudem bereits von Kemper und Harden (1999) in einer kontrollierten Interventionsstudie nachgewiesen. In einer kontrolliert-randomisierten Studie von Poth et al. (2022) kam Elaborated Plain Language im Rahmen einer komplexen Entscheidungsassistenz-Intervention für Menschen mit Alzheimer-Demenz zum

Einsatz, wobei wie bei Rubright et al. (2010) nur Effekte auf das Informationsverständnis, nicht aber auf weitere Subskalen der Einwilligungsfähigkeit gefunden wurden.

Frage: Können Entscheidungshilfen („Decisional Aids“) Entscheidungen von Stellvertretern unterstützen?

6	Empfehlung	Neu Stand 2023
Empfehlungsgrad: ↑ Schwach dafür (B)	Wir schlagen vor, Entscheidungshilfen für Stellvertreter:innen von Menschen mit moderater bis schwerer Demenz anzuwenden.	
Entscheidungskonflikte: Niedrig ⊕⊕⊖⊖ Qualität der Kommunikation und Entscheidungsfindung: Niedrig ⊕⊕⊖⊖ Wissenszuwachs: Niedrig ⊕⊕⊖⊖	Literatur: Ersek et al. (2014) PMID: 23291316 Hanson et al. (2011) PMID: 22091750 Hanson et al. (2017) PMID: 27893884 Snyder et al. (2013) PMID: 23273855 Weitere Hintergrundliteratur: Davies et al. (2019) PMID: 31347482	
	100 % (starker) Konsens	

Entscheidungshilfen sollen den Entscheider durch den Entscheidungsprozess leiten, indem sie Nutzen und Risiken verschiedener Entscheidungsoptionen klären, wobei sie unterschiedliche Formen haben können wie u. a. Broschüre, Video oder web-basierte Tools (Davies et al. 2019). Entscheidungshilfen explizieren die zu treffende Entscheidung und fassen die Optionen sowie deren potenziellen Nutzen und Risiken zusammen. Sie werden definiert als Interventionen, die entwickelt wurden um Menschen zu helfen, spezifische und durchdachte Entscheidungen zwischen Optionen (inklusive des Status quo) zu treffen (Davies et al. 2019). Bisherige Forschung adressiert insbesondere die Wirkung von Entscheidungshilfen auf die stellvertretenden Entscheider von Menschen mit moderater oder schwerer Demenz. Mehrere randomisiert-kontrollierte Interventionsstudien untersuchten schriftlichen und technischen Entscheidungshilfen („decisional aids“) für stellvertretende Angehörige in unterschiedlichen Entscheidungssituationen.

Hanson et al. (2017) untersuchten in einer einfach verblindeten cluster-randomisierten Studie (N = 302 Dyaden) eine kombinierte Entscheidungshilfe aus 1) Video und 2) strukturiertem Treffen von Stellvertreter und interdisziplinärem Pflgeteam. Die Entscheidungshilfe beinhaltete die Rolle des/der Stellvertretenden, Prognose und Ziele von Pflege und

medizinischer Behandlung bei fortgeschrittener Demenz, Behandlungsansätze, persönliche Ziele und Werte, Pro und Kontra jeder Entscheidung. Die Entscheidungshilfe zeigte signifikante Effekte auf die Qualität der Kommunikation zwischen beruflich Pflegenden und den Angehörigen von Menschen mit moderater bis schwerer Demenz.

Snyder et al. (2013), Hanson et al. (2011) und Ersek et al. (2014) untersuchten in clusterrandomisierten klinischen Studien die gleiche Intervention (N = 256 Dyaden). Die untersuchte Entscheidungshilfe bestand aus einer gedruckten schriftlichen Entscheidungshilfe mit Informationen über Demenz, Ernährungsoptionen in Verbindung mit dem Voranschreiten der Erkrankung sowie Vor- und Nachteile von künstlicher Ernährung vs. assistierter oraler Nahrungsaufnahme. Hanson et al. (2011) konnten zeigen, dass die Entscheidungshilfe die Entscheidungsqualität für die Stellvertreter verbesserte, den Entscheidungskonflikt reduzierte und die Häufigkeit der Kommunikation mit beruflich Pflegenden erhöhte. Snyder et al. (2013) zeigten eine signifikante Verbesserung des Wissens über Ernährungsoptionen und eine Reduktion des Entscheidungskonflikts der Angehörigen. Ersek et al. (2014) zeigten ebenfalls Verbesserungen der Kommunikation der Angehörigen mit beruflich Pflegenden, konnten den Effekt auf den Entscheidungskonflikt der Angehörigen jedoch nicht replizieren.

Von der Evidenz zur Entscheidung (GRADE summary factors)

Nutzen/Schaden

Der Einsatz von Methoden, die stellvertretende Personen besser aufklären, um Entscheidungen zu treffen, haben wahrscheinlich einen Nutzen auch für den Betroffenen mit Demenz. Ein Schadensrisiko besteht nicht.

Vertrauenswürdigkeit der Evidenz

Niedrig

Risiko für Bias: Moderat, begrenzte Repräsentativität der Stichproben

Direktheit: Das Wissen bzw. die Entscheidungsfähigkeit wurde direkt gemessen.

Konsistenz der Ergebnisse: weitgehend konsistent über die Studien hinweg

Präzision: Gering, begrenzte exakte Operationalisierbarkeit des zu messenden Konstrukts (z.B. Entscheidungssicherheit)

Publikations-Bias: wahrscheinlich gering

Effektstärke: nicht zutreffend

Dosis-Wirkungsbeziehung: nicht zutreffend

Einfluss von Confoundern: nicht zutreffend

Wertvorstellung und Präferenzen

Es ist davon auszugehen, dass Betroffenen eine Verbesserung der Entscheidungsfähigkeit der Stellvertreter wünschen

Ressourcen

Die Anwendung des Verfahrens ist möglich. Die Durchführung ist grundsätzlich möglich.

Frage: Wie sollen Betroffene aufgeklärt werden?

7	Empfehlung	Neu Stand 2023
EK	Die Patienten und ggf. auch ihre Angehörigen sollen über die erhobenen Befunde und ihre Bedeutung im ärztlichen Gespräch in einem der persönlichen Situation des Erkrankten und der Angehörigen angemessenen Rahmen aufgeklärt werden. Dabei orientieren sich Art und Inhalt der Aufklärung am individuellen Informationsbedarf und -wunsch sowie am Zustandsbild des Betroffenen. Es gibt keine belastbare Evidenz für Vorteile manualisierter oder standardisierter Aufklärungen.	
	Literatur: IQWiG (2021) V20-03E	
	100 % (starker) Konsens	

Die Diagnose einer Demenz zusammen mit der ätiologischen Zuordnung ist eine schwerwiegende Information für Erkrankte und Angehörige, die zu intraindividuelle und zwischenmenschlicher psychischer Belastung führen kann. Diesem Umstand ist Rechnung zu tragen durch eine möglichst hohe diagnostische Sicherheit vor der Vermittlung der Diagnose und durch eine Aufklärung über die Diagnose, die dem Erkrankten, den Angehörigen und dem Umfeld gerecht wird. Die Aufklärung soll neben der Benennung der Diagnose auch Informationen zu Therapiemöglichkeiten, zu Verhaltensweisen im Umgang mit der Erkrankung und zur Prognose enthalten.

Entsprechend der Progredienz der Erkrankung ist auch im weiteren Verlauf der Aufklärungs- und Beratungsprozess kontinuierlich fortzusetzen und den wechselnden Bedürfnissen der Menschen mit Demenz und pflegenden Angehörigen anzupassen.

Frage: Ist der Einsatz einer manualisierten oder anderweitig standardisierten Aufklärung über die Erstdiagnose bei Demenz einer Aufklärung ohne solche Hilfsmittel überlegen?

[IQWiG Evidenzbericht Nr. 1024 \(Auftrag: V20-03E\) – Strukturierte Aufklärung über die Erstdiagnose, vollständiger Bericht s. PDF im Anhang](#)

Fragestellung

Folgende Fragestellung wurde untersucht:

- Darstellung von Evidenz bezüglich der Effekte der manualisierten oder anderweitig standardisierten Aufklärung über die Erstdiagnose im Vergleich zu keiner oder einer unstrukturierten Aufklärung von Menschen mit Demenz und ihren Angehörigen (Fragestellung 1).

Sollte aufgrund der Studienlage eine Beantwortung dieser Fragestellung nicht möglich sein, wird stattdessen folgende Fragestellung untersucht:

- Darstellung der Evidenz bezüglich des Erlebens von Menschen mit Demenz und ihren Angehörigen bezüglich der manualisierten oder anderweitig standardisierten Aufklärung über die Erstdiagnose, insbesondere im Hinblick auf die Akzeptanz und Umsetzbarkeit der Intervention (Fragestellung 2).

Methoden

Kriterien für den Einschluss von quantitativen Studien (Fragestellung 1)

Population

In die Evidenzdarstellung wurden Studien mit Menschen mit einer leichten bis schweren Demenz jeglicher Ätiologie und ihren Angehörigen aufgenommen.

Studien, in denen ausschließlich die Angehörigen von Menschen mit einer leichten bis schweren Demenz eingeschlossen waren, wurden ausgeschlossen.

Prüf- und Vergleichsintervention

Die zu prüfende Intervention stellte der manualisierte oder anderweitig standardisierte Aufklärungsprozess (z. B. leitlinienorientierter Aufklärungsprozess) über die Erstdiagnose (diagnostische Verfahren und Ergebnisse inklusive Biomarkern) dar.

Beratung und Unterstützung außerhalb des Aufklärungsprozesses wurden ausgeschlossen, es sei denn, sie waren Teilkomponenten der manualisierten und standardisierten Vorgehensweisen zur Aufklärung der Patientinnen und Patienten (z.B. Vorbereitung auf die Aufklärung, Beratung und Unterstützung nach der Aufklärung).

Als Vergleichsintervention galt keine oder eine unstrukturierte Aufklärung im Rahmen der Erstdiagnostik.

Endpunkte

Die Darstellung der Evidenzgrundlage zum manualisierten oder anderweitig standardisierten Aufklärungsprozess über die Erstdiagnose erfolgte anhand von Endpunkten, die durch die Leitliniengruppe festgelegt und hinsichtlich ihrer Bedeutung für Menschen mit Demenz bzw. deren Angehörigen der Kategorie „kritisch für die Entscheidung“ zugeordnet wurden:

Endpunkte, die sich auf Patientinnen und Patienten bezogen

psychische Symptome und Verhaltenssymptome (Globalwert)

Lebensqualität

Alltagskompetenz

Zufriedenheit

Endpunkte, die sich auf Angehörige bezogen

Belastung

depressive Symptome

Studientypen

Für den zu erstellenden Evidenzbericht wurde die folgende Evidenz zur Beantwortung der Fragestellung berücksichtigt.

Randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) sind, sofern sie methodisch adäquat und der jeweiligen Fragestellung angemessen durchgeführt wurden, mit der geringsten Ergebnisunsicherheit behaftet. Sie liefern daher die zuverlässigsten Ergebnisse für die Evidenzdarstellung einer medizinischen Intervention.

Lagen RCTs in ausreichender Zahl und / oder Qualität für einen Vergleich nicht vor, wurden Studien niedrigerer Evidenzstufe (wie vergleichende Kohortenstudien) in die Evidenzdarstellung einbezogen. Ein wesentlicher Aspekt der Ergebnissicherheit bei nicht randomisierten vergleichenden Studien ist die Kontrolle für Confounder, z.B. durch multifaktorielle statistische Methoden. Eine Kontrollgruppe musste vorhanden sein.

Studiendauer

Hinsichtlich der Studiendauer bestand keine Einschränkung.

Publikationssprache

Die Publikation musste in deutscher oder englischer Sprache verfasst sein.

Publikationszeitraum

Es wurden Studien mit einem Publikationsdatum ab dem Jahr 2000 in die Evidenzdarstellung eingeschlossen.

[...]

Einordnung der Evidenzergebnisse

Für die Beantwortung der Fragestellung 2 zum Erleben von Menschen mit Demenz und ihren Angehörigen bezüglich der manualisierten oder anderweitig standardisierten Aufklärung über die Erstdiagnose konnte lediglich 1 Studie eingeschlossen werden. An dieser Studie nahmen 30 Patient-Angehörigen-Dyaden teil, die vielfältigen Datenerhebungsmethoden (Aufnahme des Aufklärungsgesprächs, offene Face-to-Face-Interviews eine Woche nach dem Aufklärungsgespräch, Fokusgruppeninterviews und Feldbeobachtungen) führten zu einer hohen Datendichte. Die Ergebnisse dieser qualitativen Primärstudie wurden den für den vorliegenden Evidenzbericht relevanten Untersuchungskategorien zugeordnet und inhaltsanalytisch zusammengefasst.

Auf der Ebene der Untersuchungskategorien Zufriedenheit, Akzeptanz und Umsetzung zeigen die Ergebnisse aus den Perspektiven sowohl der Betroffenen als auch der Angehörigen überwiegend positive Erfahrungen mit dem erlebten strukturierten Aufklärungsprozess. Zusätzlich sprechen sie Hinweise zur Verbesserung an. Das Vertrauen in die hier dargestellten Ergebnisse wurde mit moderat bewertet. Die Abstufung um eine Stufe erfolgte, weil nur 1 Studie eingeschlossen werden konnte.

Auf die Bewertung des Vertrauens der Studienergebnisse in Relation zum jeweiligen Synthesergebnis anhand des GRADE-CERQual-Kriteriums Kohärenz der Ergebnisse wurde verzichtet, da dies entsprechend des GRADE-CERQual-Ansatzes nur bei qualitativen Evidenzsynthesen auf Basis mehrerer Primärstudien sinnvoll erscheint. Entsprechend basiert die Aussage zur Gesamteinschätzung des Vertrauens in die hier berichteten Ergebnisse auf 3 von 4 GRADE-CERQual-Kriterien (der methodischen Limitationen, der Genauigkeit / Angemessenheit der Ergebnisse und der Relevanz der Daten).

Zu den Untersuchungskategorien psychische Symptome und Verhaltenssymptome, Lebensqualität und Alltagskompetenz aus Perspektive der Patientinnen und Patienten sowie zu den Untersuchungskategorien Belastung und depressive Symptome aus Perspektive der Angehörigen und der allgemeinen Untersuchungskategorie Umsetzbarkeit wurden keine Daten in der Studie berichtet.

Das offenbare Fehlen von quantitativer Evidenz und die Identifikation von lediglich 1 qualitativen Studie zeigt eine Forschungslücke auf. Auch ein erster Blick in verschiedene nationale und internationale Leitlinien zum Thema Demenzen zeigt, dass Empfehlungen zum strukturierten bzw. manualisierten Aufklärungsprozess nicht formuliert wurden. So finden dort nur der Aufklärungsprozess und seine Bedeutung allgemein Erwähnung. Vor diesem Hintergrund können wir auch in dieser Leitlinie keine Empfehlung zu einem manualisierten vs. einem anderweitig standardisierten Aufklärungsverfahren abgeben. (IQWiG, 2021, V20-03E)

Frage: Was soll die Aufklärung im Rahmen der Erstdiagnostik umfassen?

8	Empfehlung	Neu/Modifiziert/Geprüft Stand 2023
EK	Wir empfehlen, dass neben medizinischen und psychosozialen auch Informationen zu Hilfe- und Unterstützungsangeboten, zu Leistungen der Kranken- und Pflegeversicherung sowie weiteren Sozialleistungen und zu Betroffenen- und Angehörigenorganisationen angeboten werden.	
	100 % (starker) Konsens	

Die ärztliche Beratung soll ergänzt werden durch Beratungsleistungen anderer Professionen und Beratungsinstitutionen, bei denen beispielsweise die Themen des Zugangs zu sozialrechtlichen und gesundheitlichen Leistungen aus dem SGB V, SGB IX, SGB XI und SGB XII, Vorsorgevollmachten und Betreuungsrecht, psychosoziale Entlastungsmöglichkeiten für die Angehörigen sowie Anpassungen des Lebensumfelds im Zentrum stehen können. Soweit bekannt, sollte auch auf zu erwartende Wirkungen der Erkrankung auf z.B. das Leben in der Familie, die Unterstützung zur gesellschaftlichen Teilhabe, finanzielle Folgen (etwa

Versicherungsaspekte oder weitere Vorsorgefragen (z.B. Berentung), hingewiesen werden. Zu den Anbietern solcher Leistungen zählen beispielsweise spezifische ambulante Beratungsstellen für Menschen mit Demenzerkrankung und ihre Angehörigen, Pflegestützpunkte sowie Sozialdienste von Krankenhäusern und Betroffenen- und Angehörigen-Organisationen.

Frage: Soll Advance Care Planning angeboten werden?

9	Empfehlung	Neu Stand 2023
Empfehlungsgrad: ↑ Schwach dafür (B)	Wir schlagen vor, Advance Care Planning (ACP) anzubieten und durch Entscheidungshilfen zu unterstützen.	
Entscheidungsfähigkeit bzgl. Behandlung: Moderat ⊕⊕⊖⊖ "Endergebnis" der Pflege aus der Sicht der Patienten, der Familie oder des Gesundheitssystems: Moderat ⊕⊕⊖⊖ Entscheidungsunsicherheit der pflegenden Angehörigen: Moderat ⊕⊕⊖⊖ Patientenbeteiligung an Gesprächen über die Behandlung am Lebensende: Moderat ⊕⊕⊖⊖	Literatur: Austin et al. (2015) PMID: 25985438 Brazil et al. (2018) PMID: 28786323 Kelly et al. (2019) PMID: 31177997 Sævareid et al. (2019) PMID: 31200952	
		97 % (starker) Konsens

Advance Care Planning (ACP) bezeichnet einen Kommunikationsprozess der Betroffenen und Angehörigen mit professionellen, idealerweise in ACP geschulten Personen, in dem medizinische, pflegerische und weitere Aspekte, die zukünftig im Verlauf der Erkrankung auftreten können, diskutiert und Vorgehensweisen festgelegt werden. ACP dient dazu im Fall

der fehlenden Einwilligungsfähigkeit bei Fortschreiten der Erkrankung im Sinne des Betroffenen zu handeln.

In einem systematischen Review und Metaanalyse zu Studien zum ACP über 30 Studien konnte gezeigt werden, dass ACP in verschiedenen Settings erfolgreich implementiert werden konnte. In stationären Einrichtungen hat ACP direkte Effekte auf Aspekte der Pflege und Versorgung sowie auf die Situation und das Verfahren am Lebensende. In dem häuslichen Versorgungssetting konnte die Lebensqualität durch ACP verbessert werden (Kelly et al., 2019).

In einer systematischen Übersichtsarbeit über RCT wurde gezeigt, dass Entscheidungshilfen (z.B. Broschüren, Videos) eine ACP-Prozess unterstützen können (Austin et al., 2015)

In einer clusterrandomisierten Studie in 24 Heimen konnte gezeigt werden, dass ACP zu einer Verringerung von Unsicherheiten bei Entscheidungen bei Angehörigen zur Pflege und Versorgung von Menschen mit fortgeschrittener Demenz führt (Brazil et al., 2018).

In einer clusterrandomisierten Studie über 8 Stationen in einer Pflegeeinrichtung führte eine Team-basierte Intervention zu mehr Gesprächen über das Lebensende und zu einer besseren Erfassung von Wünschen und Befürchtungen der Bewohner sowie zu einer besseren Anpassung der Pflege an die Wünsche der Bewohner (Savareid et al., 2019).

Von der Evidenz zur Entscheidung (GRADE summary factors)

Nutzen/Schaden

Advance care planing kann die Situation von schwer Demenzkranken und die Situation am Lebensende im individuellen Sinn verbessern und ist damit von Nutzen. Ein Schadensrisiko besteht nicht.

Vertrauenswürdigkeit der Evidenz

Moderat

Risiko für Bias: Moderat, begrenzte Repräsentativität der Stichproben

Direktheit: Endpunkte wurden direkt gemessen

Konsistenz der Ergebnisse: weitgehend konsistent über die Studien hinweg

Präzision: Gering, begrenzte exakte Operationalisierbarkeit des zu messenden Konstrukts (z.B. Entscheidungssicherheit)

Publikations-Bias: wahrscheinlich gering

Effektstärke: nicht zutreffend

Dosis-Wirkungsbeziehung: nicht zutreffend

Einfluss von Confoundern: nicht zutreffend

Wertvorstellung und Präferenzen

Es ist davon auszugehen, dass Betroffene eine Gestaltung ihrer Versorgung im fortgeschrittenen Krankheitsstadium nach ihren Vorstellungen wünschen.

Ressourcen

Das Verfahren ist aufwändig. Die Durchführung ist grundsätzlich möglich.

2.3 Fahreignung bei Demenz oder MCI

10	Empfehlung	Neu Stand 2023
EK	Bei Menschen mit mittelschwerer und schwerer Demenz ist die Fahreignung aufgehoben, während bei leichter Demenz die Fahreignung im Einzelfall geprüft werden sollte. Unabhängig vom Schweregrad einer Demenz muss eine Sicherungsaufklärung erfolgen. (§630c BGB Sicherungsaufklärung)	
	Literatur: Chee et al. (2017) PMID: 28917504 Hird et al. (2017) PMID: 27983557 Hird et al. (2016) PMID: 27176076 Iverson et al. (2010) PMID: 20385882 Lundberg et al. (1997) PMID: 9071442 Man-Son-Hing et al. (2007) PMID: 17537088 Piersma et al. (2016) PMID: 26910535 Piersma et al. (2018a) PMID: 30390211 Piersma et al. (2018b) PMID: 29189301 Papoport et al. (2018) PMID: 29527643 Toepper et al. (2019) PMID: 31386780 Turk & Dugan (2014) PMID: 24413539	
	100 % (starker) Konsens	

11	Empfehlung	Neu Stand 2023
EK	Wir empfehlen, bei Patienten mit leichter Demenz oder leichter kognitiver Störung mindestens jährlich, bei klinisch relevanter Progredienz auch häufiger, die Fahreignung zu beurteilen.	
	Literatur: -	
	85 % Konsens	

Fahreignung bezeichnet die generelle Fähigkeit ein Fahrzeug im Verkehr sicher zu führen. Fahrtauglichkeit bezeichnet die situative Fähigkeit, die z.B. i.R. transienter Erkrankungen beeinträchtigt kann. Fahreignung ist ein regelhaftes Thema im Rahmen der Erstdiagnostik von Demenzen und berührt auch ärztliche Aufklärungspflichten. Im Stadium der leichten kognitiven Störung und der leichten Demenz liegt nicht grundsätzlich fehlende Fahreignung vor, sondern sie muss im Einzelfall bewertet werden. Bei der mittelschweren bis schweren Demenz ist die Fahreignung aufgehoben.

Menschen mit Demenz sollen frühzeitig darüber aufgeklärt werden, dass eine Demenz im Verlauf zum Verlust der Fahreignung führen wird, selbst wenn zum Zeitpunkt der Diagnosestellung die Fahreignung noch gegeben ist ("Sicherungsaufklärung"). Eine diesbezüglich unterbliebene Aufklärung stellt **einen Behandlungsfehler** dar. Die Aufklärung sollte zweifelsfrei dokumentiert werden. Es sollte immer darauf hingewirkt werden, dass der Erkrankte rechtzeitig aus eigener Einsicht auf das Fahren verzichtet. Hierzu kann umfassende und wiederholte Beratung erforderlich sein.

Fährt ein Mensch mit Demenz bei fehlender Fahreignung trotz Aufklärung über die Gefährdung und Aufforderung zur Aufgabe des Steuerns eines motorisierten Fahrzeugs, weiterhin, so kann der Arzt trotz seiner grundsätzlichen Schweigepflicht zum Schutz anderer Verkehrsteilnehmer sowie des Betroffenen selbst die zuständige Ordnungsbehörde oder das Kraftverkehrsamt benachrichtigen, ist jedoch nicht dazu verpflichtet. Voraussetzungen sind konkrete Hinweise für Gefährdungen und erfolglose Versuche, den Betroffenen zur Aufgabe des Autofahrens zu bewegen. Eine sorgfältige Dokumentation ist erforderlich.

Die spezifischen Symptome, die die Fahreignung bei einer Demenz beeinträchtigen können, sind insbesondere räumliche Orientierungsstörungen, Beeinträchtigungen der räumlichen Wahrnehmung und des Arbeitsgedächtnisses sowie eine verminderte Fähigkeit, komplexe Situationen schnell zu erfassen. Hinzu können Störungen der motorischen Koordination sowie eine unzureichende Inhibition automatischer Reaktionen kommen. Der Grad der Beeinträchtigung variiert in Abhängigkeit von Subtyp und Schweregrad der Demenz (Iverson et al., 2010; Toepper & Falkenstein, 2019).

Die meisten Studien gibt es zur Demenz bei Alzheimer-Krankheit. Sowohl im Fahrsimulator wie im Realverkehr zeigen die Menschen mit dieser Erkrankung deutliche Einschränkungen im Vergleich zu Gesunden. Mehr als die Hälfte von Menschen mit Alzheimer Demenz würden eine Fahrprüfung nicht bestehen (Chee et al., 2017; Hird et al., 2016; Man-Son-Hing et al., 2007; Piersma et al., 2016; Toepper & Falkenstein, 2019).

Menschen mit frontotemporaler Demenz (FTD) zeigen aufgrund einer Beeinträchtigung exekutiver Funktionen und der Impulskontrolle im Realverkehr und im Fahrsimulator einen riskanten und impulsiven Fahrstil und verursachen häufiger Unfälle (Iverson et al., 2010; Toepper & Falkenstein, 2019). Zudem fehlen meist Krankheitseinsicht und eine adäquate Risiko-Wahrnehmung. Ca. 50% der Menschen mit einer frontotemporalen Demenz würden bereits in frühen Erkrankungsstadien einen Fahrtstest nicht bestehen (Turk & Dugan, 2014).

Zu anderen nicht-Alzheimer-Demenzen gibt es nur wenige Studien. Hier zeigen sich auch Beeinträchtigungen des Fahrverhaltens und eine Wahrscheinlichkeit von über 50% Fahrtstests nicht zu bestehen (Piersma et al., 2018; Toepper & Falkenstein, 2019).

Menschen mit leichter kognitiver Störung zeigen im Vergleich zu Gesunden beim Fahren im Realverkehr und/oder im Fahrsimulator oft geringfügige Leistungseinbußen. Diese zeigen sich meist erst in komplexen Fahrsituationen. Komorbide Depressionen haben in dieser

Patientengruppe eine stärkere Auswirkung auf die Fahreignung als bei Personen mit Depression ohne kognitive Beeinträchtigungen (Hird et al., 2016; Hird et al., 2017; Toepper & Falkenstein, 2019).

Zur Nutzung elektromotorisierter Fahrräder liegen bislang keine Studien vor.

2.3.1 Diagnostik der Fahreignung

12	Empfehlung	Neu Stand 2023
Empfehlungsgrad: ↑ Schwach dafür (B)	Wir schlagen vor, bei leichter Demenz und bei leichter kognitiver Störung die Fahreignung durch eine Kombination von fahrbezogener Anamnese und neuropsychologischer Untersuchung mit verkehrsrelevanten Tests und im Zweifelsfall im Simulator oder Realverkehr zu untersuchen.	
Fahrtauglichkeit: Niedrig ⊕⊕⊖⊖	Literatur: Hird et al. (2016) PMID: 27176076 Weitere Hintergrundliteratur: Bennett et al. (2016) PMID: 27253511 Fuermaier et al. (2017) PMID: 27623685 Joseph et al. (2014) PMID: 25040793 Piersma et al. (2016) PMID: 26910535 Piersma et al. (2018a) PMID: 30390211 Schlag et al. (2019)	
	100 % (starker) Konsens	

Eine ausführliche klinische und fahrbezogene Anamnese (inklusive einer Fremdanamnese), eine differenzierte fahrspezifische neuropsychologische Testung, und wenn möglich ein Test im Fahrsimulator sind Methoden zur Prüfung der Fahreignung bei leichter Demenz und leichter kognitiver Störung. Die einzelnen Verfahren erlauben jeweils eine relativ gute Abschätzung, vor allem die neuropsychologische Testung. Die Testung sollte in hierfür spezialisierten Einrichtungen erfolgen. Hierbei sollten unterschiedliche für das Fahren relevante Funktionen erfasst werden wie exekutive Funktionen, Aufmerksamkeit und räumlich-visuelle Funktionen (Bennet et al., 2016; Hird et al., 2016). Durch Kombination der Verfahren kann die Aussagekraft maximiert werden (Bennett et al., 2016; Fuermaier et al., 2017; Joseph et al., 2014; Piersma et al., 2016). Bei uneindeutigem oder grenzwertigem Ergebnis der beschriebenen Diagnostik kann dem Patienten empfohlen werden, eine Fahrverhaltensbeobachtung mit einem Fahrlehrer (Rückmeldefahrt) zu absolvieren (Schlag et al., 2019).

Einzeltests sind nicht prädiktiv. Auch der Mini-Mental-Status-Test (MMST) allein erlaubt keine Beurteilung der Fahreignung bei Menschen mit leichter Demenz (Joseph et al., 2014, Fuermaier et al., 2017, Piersma et al., 2018).

Bei der fahrbezogenen Anamnese sollte nach der jährlichen Fahrleistung, dem Vermeiden von Fahrten, Fahrfehlern und Unsicherheiten im Straßenverkehr, Bagatellschäden und (Beinahe-) Unfällen sowie nach der eigenen und fremdbeurteilten Einschätzung der Fahreignung gefragt werden (Piersma et al., 2016; Joseph et al., 2014).

Es wird zusätzlich auf die Auflistung „Geeignete(r) Testverfahren und -geräte im Rahmen der Fahreignungsbegutachtung oder einer Eignungsuntersuchung nach § 11 Absatz 9 der Fahrerlaubnis-Verordnung (FeV)“ von der Bundesanstalt für Straßenwesen (BASt) verwiesen: <https://www.bast.de/DE/Verkehrssicherheit/Qualitaetsbewertung/Anerkennung/u3-erkennung/geeignete-Verfahren.html?nn=1816480> (Stand: 22.06.2023).

Von der Evidenz zur Empfehlung (GRADE summary factors)

Nutzen/Schaden

Eine Beurteilung der Fahreignung hat den Nutzen, den Betroffenen vor unsicherem Fahren und Unfällen zu schützen. Ein Risiko besteht durch die Prüfung der Fahreignung nicht. Hohe Gefährdung besteht bei Fahren mit Fahrbeeinträchtigung.

Vertrauenswürdigkeit der Evidenz

Niedrig

Risiko für Bias: Moderat, Stichproben nur fraglich repräsentativ

Direktheit: Indirekt, die Fahreignung wird immer nur approximativ bewertet

Konsistenz der Ergebnisse: im Wesentlichen konsistent, aber viele verschiedenen Untersuchungsansätze

Präzision: moderat, nur Approximation der Fahreignung

Publikations-Bias: wahrscheinlich gering

Effektstärke: nicht zutreffend

Dosis-Wirkungsbeziehung: nicht zutreffend

Einfluss von Confoundern: nicht zutreffend

Wertvorstellung und Präferenzen

Einige werden eine Beurteilung der Fahrfähigkeit wünschen, andere werden dies nicht wünschen, da die Prüfung mit dem Rat nicht mehr zu fahren einhergehen kann.

Ressourcen

Die Anwendung des Verfahrens ist zeitintensiv. Die spezifische Kompetenz ist nicht überall verfügbar.

3 Diagnostik

3.1 Allgemeine Empfehlungen zur Diagnostik

Demenzkrankungen sind definiert durch den Abbau und Verlust kognitiver Funktionen und Alltagskompetenzen. Bei den zumeist progressiven Verläufen kommt es u.a. zu Beeinträchtigungen der zeitlich-örtlichen Orientierung, der Kommunikationsfähigkeit, der autobiographischen Identität und von Persönlichkeitsmerkmalen. Häufig ist das schwere Stadium der Demenz durch vollständige Hilflosigkeit und Abhängigkeit von der Umwelt charakterisiert. Demenzerkrankte haben ein erhöhtes Morbiditätsrisiko für andere Erkrankungen und eine verkürzte Lebenserwartung. Aufgrund dieser Charakteristik sind Demenzen als schwere Erkrankungen zu verstehen.

Für Betroffene und Angehörige können hohe emotionale Belastungen durch die Diagnose, die zunehmende Beeinträchtigungen, Veränderungen im Verhalten und soziale Isolation entstehen. Physische Belastung der Angehörigen entsteht ferner durch körperliche Pflege und z.B. als Folge von Störungen des Tag-Nacht-Rhythmus des Erkrankten. Pflegende Angehörige von Demenzkranken haben ein erhöhtes Risiko für psychische und körperliche Erkrankungen. Sowohl von Seiten der Erkrankten und Angehörigen wie auch von Seiten der Behandelnden bestehen oft Ängste und Vorurteile gegenüber der Diagnose einer Demenz. Gründe hierfür sind u.a. die spezielle Symptomatik von Demenzkrankungen mit dem Verlust von persönlichkeitsdefinierenden Eigenschaften, von Selbstständigkeit und Autonomie sowie die Annahme von fehlenden therapeutischen Möglichkeiten und die noch begrenzte Wirksamkeit heute verfügbarer Interventionen. Darüber hinaus besteht noch immer gelegentlich die Vorstellung, dass eine Demenz Teil eines normalen Alterungsprozesses sei.

Im Gegensatz dazu werden Demenzen in der medizinischen Wissenschaft als Krankheiten mit neuropathologischem Korrelat und klinischer Krankheits symptomatik konzeptualisiert. Basierend auf diesem Modell ist es in den letzten Jahren zu weitreichenden Fortschritten im Verständnis der zugrunde liegenden Pathophysiologie, des klinischen Verlaufs und damit der Prognose verschiedener Demenzkrankungen gekommen. Parallel dazu sind wesentliche Fortschritte im Bereich der Früh- und Differenzialdiagnostik durch den Einsatz von Biomarkern gekommen. Neue Therapie sind in der Zukunft zu erwarten.

Die Diagnostik von Demenzkrankungen dient dazu, den Erkrankten und die Angehörigen über die Ätiologie, die Symptomatik, die Prognose, die Therapie und über präventive Maßnahmen aufzuklären. Sie stellt damit die Grundlage der Behandlung und Betreuung von Erkrankten und Angehörigen dar. Die Symptomatik von Demenzkrankungen ist dynamisch und progredient und viele therapeutische und präventive Ansätze sollen bereits im Frühstadium der Erkrankung eingesetzt werden, was eine frühe Diagnostik erfordert.

Vor dem Hintergrund unterschiedlicher Symptomatik, Prognose und therapeutischen Optionen ist neben der syndromalen Diagnose einer Demenz oder einer leichten kognitiven Störung, die sich aus klinischer und neuropsychologischer Untersuchung ergibt, eine ätiologische Differenzialdiagnostik erforderlich. Sie dient dazu, adäquat zu beraten und die richtigen Therapien den Betroffenen und den Angehörigen anzubieten. Ferner soll sie die Identifikation von nicht-degenerativen bzw. nicht-vaskulären Ursachen eines Demenzsyndroms ermöglichen, um hier ggf. spezielle Therapien einzuleiten. Für die ätiologische Zuordnung stehen neben der neuropsychologischen Charakterisierung Biomarker und bildgebende Verfahren zur Verfügung.

Die Syndromdiagnose und die ätiologische Zuordnung sollen unter Würdigung aller Informationen, die im Einzelfall zur Verfügung stehen, vorgenommen.

Frage: Wann sollte eine Demenz diagnostiziert werden?

13	Empfehlung	Neu Stand 2023
EK	Eine zeitgerechte Diagnose ist Grundlage der Behandlung und Versorgung von Patienten mit Demenzerkrankungen und soll den Betroffenen ermöglicht werden.	
	Literatur: Dubois et al. (2016) PMID: 26484931	
	97 % (starker) Konsens	

In der internationalen Diskussion zum richtigen Zeitpunkt der Diagnose einer Demenzerkrankung hat sich das Konzept der „timely diagnosis“ (zeitgerechte Diagnose) durchgesetzt. Unter dem Begriff wird ein Diagnosezeitpunkt verstanden, der eine bestmögliche weitere Behandlung und Versorgung des Betroffenen ermöglicht. Dies bedeutet unter anderem, dass die Diagnose zu einem Zeitpunkt gestellt werden sollte, an dem wirksame Interventionsmöglichkeiten eingesetzt werden können, von denen die Betroffenen profitieren, z.B. i.S. einer Verbesserung der Symptome oder einer Verzögerung des Fortschreitens des Krankheitsverlaufs. Eine zeitgerechte Diagnose ist nicht grundsätzlich, aber häufig eine Diagnose im frühen Krankheitsstadium („early diagnosis“) (Dubois et al., 2016).

Frage: Wie wird die Diagnose einer Demenz gestellt?

14	Empfehlung	Neu Stand 2023
EK	Wir empfehlen, dass die Diagnostik einer Demenzerkrankung die klinisch-syndromale Diagnose mit Schweregrad und eine ätiologische Zuordnung basierend auf klinischen Kriterien, gegebenenfalls unter Hinzunahme apparativer Diagnostik, umfasst.	
	Literatur: ICD-10: Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (2023a)	
	83 % Konsens	

Die syndromale Diagnose einer Demenz richtet sich nach den Kriterien der ICD-10. Eine Demenz kann in einen leichten, mittleren und schwerer Ausprägungsgrad eingeteilt werden. Die Einteilung ist eine klinische Beurteilung, der der kognitive und funktionelle Beeinträchtigungsgrad zugrunde liegt. Der vielfach verwendete und international etablierte Mini-Mental-Status-Test (MMST) kann zur Einstufung mit herangezogen werden. Die folgende

MMST-Einteilung ist nur als Orientierung zu verstehen und definiert die Einteilung nicht alleine. Wesentlich ist auch, dass die Form der Demenz Effekte auf MMST-Ergebnisse hat, z.B. ist der MMST-Wert bei aphasischer Symptomatik deutlich niedriger als bei amnestischer Symptomatik bei ähnlicher Schwere des Demenzsyndroms.

Orientierende Demenz-Schweregradeinteilung anhand de MMST:

- Leicht: 20 bis 26 Punkte
- Mittelschwer: 10 bis 19 Punkte
- Schwer: 0 bis 9 Punkte

Entsprechend ICD-10 werden die Demenzerkrankungen ätiologisch kodiert, falls dies möglich ist. Im Regelfall basiert die ätiologische Zuordnung auf klinische Kriterien. Apparative Zusatzdiagnostik in Form von Biomarker und Bildgebung ist Teil der Kriterien einzelner Demenzformen.

Diagnostische Kriterien: *folgen*

- Alzheimer Demenz
- Vaskuläre Demenz
- Gemischte Demenz
- Frontotemporale Demenz mit Unterformen
- Demenz mit Lewy-Körpern
- Demenz bei Parkinson Krankheit

Frage: Wie wird eine leichte kognitive Störung diagnostiziert?

15	Empfehlung	Neu Stand 2023
EK	Die Diagnose einer leichten kognitiven Störung (leichte neurokognitive Störung) sollte basierend auf dem klinischen Befund und dem neuropsychologischen Nachweis einer kognitiven Störung bei vollständig oder weitgehend erhaltender Alltagskompetenz und vollständiger Selbstständigkeit gestellt werden. Falls eine Ätiologie festgestellt werden kann, sollte diese der Diagnose hinzugefügt werden.	
	Literatur: ICD-10: Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (2023a) ICD-11: Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (2023b) DSM-5: American Psychiatric Association (2013)	
	100 % (starker) Konsens	

Die leichte kognitive Störung (mild cognitive impairment, MCI) ist ein wichtiges Früh- oder Risikosyndrom von Demenzerkrankungen und wird in der klinischen Praxis zunehmend

diagnostiziert. Es existieren Beratungs- und Behandlungsempfehlungen für die leichte kognitive Störung. Die Alzheimer Krankheit kann mit Hilfe von Biomarkern bereits im Stadium der leichten kognitiven Störung diagnostiziert werden.

Grundsätzlich ist die leichte kognitive syndromal über das Vorliegen objektiver kognitiver Beeinträchtigungen definiert, die eine Verschlechterung von einem unbeeinträchtigten Ausgangsstadium darstellen, aber nicht so stark ausgeprägt sind, dass sie die selbstständige Lebensführung beeinträchtigen. Eine Beeinträchtigung bei komplexen Alltagsfunktionen ist mit der Diagnose einer leichten kognitiven Störung vereinbar.

Die Diagnose der leichten kognitiven Störung nach ICD-10 (F06.7) ist weit gefasst und bezieht sich auf kognitiven Störungen bei verschiedenen, auch transienten körperlichen Erkrankungen, die nicht die Schwere einer Demenz oder eines Delirs erreicht (BfArM, 2023a). Die Kodierung zusammen mit der Alzheimer Krankheit oder einer anderen nachgewiesenen neurodegenerativen Erkrankung ist möglich.

Im zukünftigen ICD-11 (BfArM, 2023b) und in DSM 5 (APA, 2013) ist die leichte kognitive Störung als **Leichte Neurokognitive Störung** und im Kontext spezifischer neurodegenerativer Erkrankungen, z.B. der Alzheimer Krankheit, definiert.

Frage: Kann eine Alzheimer Krankheit im Stadium der leichten kognitiven Störung diagnostiziert werden?

16	Empfehlung	Neu Stand 2023
EK	Die Diagnose einer Alzheimer Krankheit kann bei typischer Symptomausprägung und eindeutigem Biomarkerhinweis (Tau- und beta-Amyloidpathologie) für das Vorliegen einer Alzheimer Pathologie auch im Stadium der leichten kognitiven Störung gestellt werden.	
	Literatur: ICD-11: Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (2023b) DSM-5: American Psychiatric Association (2013) Dubois et al. (2021) PMID: 33933186	
	90 % Konsens	

Die Alzheimer Krankheit entwickelt sich sehr langsam und Betroffene durchlaufen regelhaft das Stadium der leichten kognitiven Störung. Der Übergang zwischen einer leichten kognitiven Störung und einer Demenz ist unscharf und bemisst sich an der Bewertung des Ausmaßes der Alltagskompetenzen. Nach Definition kann die leichte kognitive Störung mit geringen Alltagsbeeinträchtigungen verbunden sein, ist aber im Wesentlichen durch die erhaltene Selbstständigkeit definiert. Die Differenzierung von der Demenz hängt somit auch von den

individuellen Fähigkeiten, Gewohnheiten und Lebensumständen der Betroffenen, den Angaben der Angehörigen und der Einschätzung des Diagnostikers ab.

Vor diesem Hintergrund hat die International Working Group (IWG) das Kriterium der Alltagsbeeinträchtigung und damit der Trennung zwischen dem Stadium der leichten kognitiven Störung und der Demenz als diagnostisches Kriterium der Alzheimer Krankheit zu verlassen. Nach den IWG-Kriterien der Alzheimer Krankheit muss ein spezifisches Symptom vorliegen und die Alzheimer Krankheit muss über Biomarker nachgewiesen sein. In diesem Fall kann die Alzheimer Krankheit diagnostiziert werden, auch wenn noch keine Demenz besteht.

Das geforderte Symptom bei der typischen Alzheimer Krankheit ist die Gedächtnisstörung von hippocampalen Typ (z.B. gemessen über einen Test mit hinweisgestütztem Abruf, cued recall). Atypische Varianten sind frühe Manifestation in Form einer logopenischen-aphasischen Störung oder einer posterior-kortikalen Störung.

Zur Bestätigung der Alzheimer Pathologie muss die Amyloid-Pathologie und die Tau-Pathologie mittels Liquordiagnostik oder PET-Bildgebung nachgewiesen sein. (Dubois et al., 2021).

Dieses diagnostische Konzept ist vereinbar mit der Leichten Neurokognitiven Störung aufgrund einer Alzheimer Krankheit nach DSM V und mit der Leichten Neurokognitiven Störung bei Alzheimer Krankheit nach ICD-11.

Aktuelle Therapieentwicklungen zur Alzheimer Krankheit umfassen das Stadium der leichten kognitiven Störung und der leichten Demenz bei der Alzheimer Krankheit als eine Zielgruppe.

Die Diagnostik einer Alzheimer Krankheit im Stadium der leichten kognitiven Störung ist nicht zu verwechseln mit der Prognosestellung bzw. Risikoschätzung für eine Demenz in der Zukunft bei leichter kognitiver Störung mittels apparativer Diagnostik (s. hierzu Empfehlungen 32, 37, 42 und 44 in dem Kapitel der apparativen Diagnostik).

3.2 Erkennung von Demenz

Frage: Sind Tests in nicht-spezialisierten Settings sinnvoll, um eine Demenz zu erkennen bei Personen, die kognitive Störungen berichten oder bei denen eine kognitive Störung beobachtet wird und die einer solchen Untersuchung zustimmen?

17	Empfehlung	Neu Stand 2023
Empfehlungsgrad: ↑↑ Stark dafür (A)	Wir empfehlen, im nicht-spezialisierten, z.B. hausärztlichen Setting, einen kognitiven Kurztest (z.B. MMST, MOCA) bei selbst berichteten kognitiven Beschwerden - auch auf aktive Nachfrage - oder anderen Hinweise für eine Demenz nach Einwilligung des Betroffenen für die Objektivierung einer kognitiven Störung durchzuführen.	
Sensitivität, Spezifität, positive und negative Likelihood Ratio für die Diagnose einer Demenz: Hoch ⊕⊕⊕⊕	Literatur: Tsoi et al. (2015) PMID: 26052687	
	97 % (starker) Konsens	

Die Erkennung einer Demenz oder einer kognitiven Störung im nicht-spezialisierten Setting, z.B. in der Hausarztpraxis oder im Krankenhaus soll Patienten grundsätzlich ermöglicht werden. Startpunkt kann eine von dem Patienten oder anderen vorgebrachte Beschwerde über kognitive Störungen sein oder eine entsprechende Antwort bei aktivem Erfragen im Gespräch im ärztlichen Gespräch. Ergibt sich auf dieser Basis ein Verdacht auf eine kognitive Störung oder eine Demenz stehen kognitive Kurztests zur Verfügung, um diesen Verdacht zu erhärten und möglicherweise weitere Diagnostik und/oder Therapie einzuleiten.

Eine Metaanalyse über 149 Studien mit insgesamt über 49.000 Teilnehmern zeigte sich über verschiedene Kurztest hinweg eine Sensitivität von 81% und eine Spezifität 89% für die Erkennung einer kognitiven Störung oder Demenz. Im Vergleich mit dem Mini-Mental-Status-Test (MMST) zeigte sich keine Überlegenheit einzelner Verfahren. Es zeigte sich keine Unterschiede zwischen den verschiedenen Settings (Hausarzt, Krankenhaus, Ambulanz, Bevölkerung) (Tsoi et al., 2015).

Von der Evidenz zur Empfehlung (GRADE summary factors)

Nutzen/Schaden

Bei Personen, die kognitive Störungen berichten oder bei denen kognitive Störungen beobachtet werden und die einer kognitiven Kurztestung zustimmen, haben einen potenziellen Nutzen durch eine Diagnostik einer Demenz oder kognitiven Störung. Bei

Personen, die einer solcher Testung zustimmen besteht durch die Testung ein geringes Schadensrisiko durch psychische Belastung bei der Erkennung einer kognitiven Störung. Dieses geringe Schadensrisiko kann durch adäquates klinisches Management reduziert werden.

Vertrauenswürdigkeit der Evidenz

Hoch

Risiko für Bias: gering, sehr große Anzahl von Studien und Fällen

Direktheit: gegeben, gemessen wurde die Erkennung einer kognitiven Beeinträchtigung in Bezug zu einem validierten Standard

Konsistenz der Ergebnisse: moderate Konsistenz

Präzision: hoch, Vergleich mit validiertem Standard

Publikations-Bias: geringe Wahrscheinlichkeit

Effektstärke: hoch

Dosis-Wirkungsbeziehung: nicht zutreffend

Einfluss von Confoundern: nicht zutreffend

Wertvorstellung und Präferenzen

Bei den Personen, die in eine Testung einwilligen, ist der Wunsch nach einer Feststellung einer kognitiven Störung mit großer Wahrscheinlichkeit gegeben.

Ressourcen

Kognitive Kurztest sind flächendeckend verfügbar und können zu geringen Kosten angewendet werden.

Frage: Welche Tests sind im nicht-spezialisierten Setting besonders geeignet, eine leichte kognitive Störung zu erkennen bei Personen, die kognitive Störungen berichten oder bei denen eine kognitive Störung beobachtet wird, und die einer solchen Untersuchung zustimmen?

18	Empfehlung	Neu Stand 2023
Empfehlungsgrad: ↑ Schwach dafür (B)	Wir schlagen vor, zur Objektivierung einer leichtgradigen kognitiven Störung im nicht-spezialisierten, z.B. hausärztlichen Setting wegen höherer Sensitivität eher den MOCA als den MMST einzusetzen.	
Sensitivität, Spezifität, Positiver und Negativer Prädiktiver Wert, Likelihood Ratios für die Diagnose von aMCI im Vergleich zur klinischen Goldstandarddiagnose:	Literatur: Ozer et al. (2016) PMID: 26891238 Weitere Hintergrundliteratur: Kalbe et al. (2004), PMID: 14758579	

Moderat ⊕⊕⊕⊖	
	90 % Konsens

In dem Fall, dass bei einer Person der Verdacht auf eine kognitive Störung besteht und die Person einer kognitiven Testung zustimmt, kann im Fall einer nur leichten kognitiven Störung die Sensitivität für einen Kurztest für eine Demenz (z.B. MMST) nicht ausreichend sein. Die Person würde dann eine unbeeinträchtigte Leistung zeigen, obwohl eine leichte objektivierbare Beeinträchtigung vorliegt. In diesem Fall ist es erforderlich, einen Test mit einer höheren Sensitivität für eine leichte kognitive Beeinträchtigung einzusetzen.

Eine systematische Übersichtsarbeit zur Anwendung verschiedener kognitiver Kurztest bei leichter kognitiver Störung zeigte in der Differenzierung von Patienten und gesunden Personen für den MOCA (12 Studien) AUCs (area under the curve) von mindestens 86%, wohingegen die AUC für den MMST bei insgesamt 19 Studie in nur zwei Studie über 80% (82%,86%) und bei allen übrigen unter 80% lag. Daraus leitet sich ab, dass MoCA dem MMST in der Differenzierung von Menschen mit MCI und gesunden Personen überlegen sind. (Ozer et al., 2016).

Es gibt weitere Tests, die in Bezug auf eine leichte Beeinträchtigung z.B. im Rahmen einer Alzheimer Krankheit eingesetzt werden können. Hierzu zählt im deutschen Sprachraum z.B. der DemTect (Kalbe et al., 2004).

Grundsätzlich sollte auch schon bei einer initialen orientierenden Testung auf möglich weitere Symptome geachtet werden, die eine kognitive Leistungsbeeinträchtigung bedingen oder mitbedingen können. Hierzu zählt z.B. die Erfassung von Symptomen einer Depression, entweder im Rahmen der klinischen Untersuchung oder mittels eines Instruments zur Erfassung depressiver Symptome.

Von der Evidenz zur Empfehlung (GRADE summary factors)

Nutzen/Schaden

Bei Personen, die kognitive Störungen berichten oder bei denen kognitive Störungen beobachtet werden und die einer kognitiven Kurztestung zustimmen, habe einen Nutzen von der Verwendung eines sensitiven Tests im Vergleich zu einem weniger sensitiven Test.

Vertrauenswürdigkeit der Evidenz

Moderat

Risiko für Bias: gering, große Anzahl von Studien und Fällen

Direktheit: indirekt, gemessen wurde die Erkennung einer kognitiven Beeinträchtigung in Bezug zu einer Goldstandard-Diagnose der leichten kognitiven Störung, wenig direkten Vergleiche der Tests

Konsistenz der Ergebnisse: moderate Konsistenz

Präzision: moderat, wenig direkte Vergleiche der Tests
Publikations-Bias: geringe Wahrscheinlichkeit
Effektstärke: moderat für die Differenz von MOCA und MMSE
Dosis-Wirkungsbeziehung: nicht zutreffend
Einfluss von Confoundern: nicht zutreffend

Wertvorstellung und Präferenzen

Bei den Personen, die in eine Testung einwilligen ist der Wunsch nach einer sensitiven Feststellung einer kognitiven Störung grundsätzlich gegeben.

Ressourcen

Kognitive Kurztest sind flächendeckend verfügbar und können zu geringen Kosten angewendet werden. Der MOCA ist weniger bekannt und verbreitet als der MMSE.

Frage: Welche Rolle spielt die Befragung von Angehörigen (Fremdanamnese) in nicht-spezialisierten Settings, um eine Demenz oder eine leichte kognitive Störung zu erkennen bei Personen, die kognitive Störungen berichten oder bei denen eine kognitive Störung beobachtet wird und die einer solchen Untersuchung zustimmen?

19	Empfehlung	Neu Stand 2023
Empfehlungsgrad: ↑↑ Stark dafür (A)	Es wird empfohlen, im nicht-spezialisierten, z. B. hausärztlichen Setting eine Befragung von Angehörigen – falls verfügbar und nach Zustimmung des Betroffenen – zum Funktionsniveau des Betroffenen zur Diagnostik einer Demenz oder leichten kognitiven Störung durchzuführen.	
Sensitivität, Spezifität, AUC bzgl Alzheimer Pathologie: Moderat ⊕⊕⊕⊖	Literatur: Liew et al. (2020) PMID: 32441837	
	100 % (starker) Konsens	

Der Selbstbericht über kognitiven Beeinträchtigungen ist durch zahlreiche Aspekte beeinflusst. Dies führt auf der einen Seite zu einer Überschätzung von Defiziten und auf der anderen Seite zu einer Unterschätzung. Die Unterschätzung kann Scham, Selbststigmatisierung, Bagatellisierung, aber auch die Unfähigkeit die eigenen Beeinträchtigungen zu spüren (Anosognosie) zugrundeliegen. Zusätzlich zu einem kognitiven Test kann daher eine Fremdanamnese helfen, den Beeinträchtigungsgrad der Kognition, aber auch der Alltagsfunktion, was für die Demenzdiagnose von zentraler Bedeutung ist, und auch deren Entwicklung einzuschätzen. In einzelnen Fällen kann es auch möglich sein, dass ein Betroffener einer kognitiven Testung nicht zustimmt, wohl aber einer Befragung von Angehörigen.

In einer Studie amerikanischen Studie (Demenz: n=2.589, leichte kognitive Störung: n=2.510 Kontrolle: n=5.958) zeigte eine Sensitivität von 84,5% und eine Spezifität von 87,3% (AUC: 92,7%) für die Differenzierung von Menschen mit Demenz vs. Menschen ohne Demenz anhand der 4-Item Version des MOCA sowie eine Sensitivität von 90,9% und eine Spezifität von 88,6% (AUC: 95,9%) eines Angehörigenfragebogens zur Alltagsfunktionalität (Functional Activities Questionnaire, FAQ) für die gleiche Differenzierung. Die kombinierte Anwendung erbrachte eine Sensitivität von 91,7% und eine Spezifität von 90,8% (AUC: 97,0%). Die Befragung der Angehörigen allein und die Kombination waren beidem dem Kurztest alleine signifikant überlegen (Liew 2020).

In der gleichen Studie zeigte die 4-Item Version des MOCA eine Sensitivität von 80,8% und eine Spezifität von 80,0% (AUC: 88,5%) für die Differenzierung von Menschen mit Demenz oder leichter kognitiver Störung vs. Personen ohne kognitive Störung sowie eine Sensitivität von 80,0% und eine Spezifität von 89,0% (AUC: 87,7%) eines Angehörigenfragebogens zur Alltagsfunktionalität (FAQ) für die gleiche Differenzierung. Die kombinierte Anwendung erbrachte eine Sensitivität von 85,2% und eine Spezifität von 85,7% (AUC: 92,9%). Die Kombination war beiden einzelnen Verfahren signifikant überlegen (Liew, 2020).

Von der Evidenz zur Empfehlung (GRADE summary factors)

Nutzen/Schaden

Personen, die kognitive Störungen berichten oder bei denen kognitive Störungen beobachtet werden und einer Befragung von Angehörigen zustimmen, habe einen Nutzen der Angehörigenbefragung zusätzlich zu einer kognitiven Kurztestung i.S. einer höheren Genauigkeit der Diagnostik. Die alleinige Befragung von Angehörigen zur Funktion des Betroffenen zeigt eine ähnlich gute diagnostische Genauigkeit wie ein kognitiver Kurztest. Hiervon haben die Personen einen Nutzen i.S. einer Diagnostik, die einer kognitiven Kurztestung nicht zustimmen oder bei denen eine solche Testung nicht durchführbar ist, die aber einer Angehörigenbefragung zustimmen.

Es besteht ein geringes Schadensrisiko durch die Kenntnis um die Diagnose einer kognitiven Störung.

Vertrauenswürdigkeit der Evidenz

Moderat

Risiko für Bias: moderat, eine Studie große Anzahl von Fällen

Direktheit: direkt, gemessen wurde die Erkennung einer Demenz oder leichten kognitiven Störung in Bezug zu einer klinischen Goldstandard-Diagnose durch die einzelnen und kombinierten Ansätze, die auch direkt verglichen wurden.

Konsistenz der Ergebnisse: eine Studie

Präzision: hoch

Publikations-Bias: geringe Wahrscheinlichkeit

Effektstärke: hoch für die Angehörigenbefragung in Bezug auf die Diagnose einer Demenz, gering im Vergleich zu einem kognitiven Test

Dosis-Wirkungsbeziehung: nicht zutreffend

Einfluss von Confoundern: nicht zutreffend

Wertvorstellung und Präferenzen

Bei den Personen, die einer Angehörigenbefragung zustimmen, ist der Wunsch nach einer Feststellung einer kognitiven Störung grundsätzlich gegeben.

Ressourcen

Strukturierte Angehörigenbefragungen, auch anhand von Fragebögen können kostengünstig weitreichend eingesetzt werden.

Frage: Soll ein anlassloses Screening auf eine kognitive Störung mittels eines kognitiven Tests bei Personen ohne kognitive Beschwerden und ohne Beobachtung von kognitiver Beeinträchtigung durch andere durchgeführt werden?

20	Empfehlung	Neu Stand 2023
Empfehlungsgrad: ↓↓ Stark dagegen (A)	Ein anlassloses Screening auf kognitive Beeinträchtigung bei Personen ohne kognitive Beschwerden und ohne Hinweis auf kognitive Störungen durch andere mittels kognitiver Kurztests wird nicht empfohlen.	
Nutzen und Schaden von Screening in Bezug auf die leichte kognitive Störung und Demenz (krankheitsbezogene Lebensqualität, Depressionssymptome, Angstsymptome, Nutzung des Gesundheitssystems, Vorausplanung): Sehr niedrig ⊕⊖⊖⊖	Literatur: Fowler et al. (2020) PMID: 31792940 Weitere Hintergrundliteratur: Patnode et al. (2020) PMID: 32129963 Wilson & Jungner (1968)	
	100 % (starker) Konsens	

Abzugrenzen von der diagnostischen Fallidentifikation ist das anlasslose Screening von beschwerdefreien Menschen mittels kognitiver Untersuchung mit dem Ziel eine kognitive Störung oder eine Demenz aufzudecken.

Fowler et al. (2020) führten eine klinische Studie durch, bei der 4.005 Patienten (mittleres Alter: 74,2 Jahre) aus Hausarztpraxen randomisiert und auf das Vorliegen einer Demenz gescreent wurden. Es wurde die Endpunkte krankheitsbezogene Lebensqualität,

Depressionssymptome, Angstsymptome, Nutzung des Gesundheitssystems und Vorausplanung über ein Jahr untersucht. Es fand sich kein Unterschied zwischen den Personen, die eine Screening erhielten und den Personen, die kein Screening erhielten, in den genannten Endpunkten (Fowler et al., 2020).

In einem HTA-Bericht der *US Agency for Healthcare and Quality für die US Preventive Services Task Forces* wurde Schaden und Nutzen eines solchen Screenings im Vergleich zu keinem Screening untersucht. Die Analyse bezog auf Menschen über 65 Jahre. Die Autoren fanden nur die o.g. Studie von Fowler et al. (2020) zu den längsschnittlichen Fragen zu Nutzen und Schaden des Screenings. Zusätzlich bewerteten die Autoren die diagnostischen Kennwerte der Screening-Instrumente metaanalytisch und fanden ähnlich Ergebnisse wie vorherige Metaanalyse (s. 3.2.1.1.1). Außerdem wurden pharmakologische und nicht-pharmakologische Therapieoptionen bewertet. Die Autoren kommen zu dem Schluss, dass kognitive Kurztests geeignet sind, kognitive Störungen bei anlasslosem Screening aufzudecken, dass aber in der Gesamtheit kein Hinweis für einen ausreichenden Nutzen vorliegen, um ein anlassloses Screening auf kognitive Beeinträchtigungen zu empfehlen. Hinweise für Schaden liegen ebenfalls nicht vor (Patnode et al., 2020).

Nach der WHO wird ein anlassloses Screening nur empfohlen, wenn (1) die Krankheit zuverlässig detektierbar ist, (2) die Krankheit ohne Früherkennung nicht rechtzeitig erkannt worden wäre und eine rechtzeitige Diagnose für eine erfolgreiche Behandlung notwendig ist, (3) die verfügbare Behandlung ausreichend wirksam ist, (4) die Erkrankung schwerwiegend ist und (5) die Screening-Tests sicher und mit hohem Vorhersagewert sind (Wilson & Jungner, 1968).

Im Kontext der Alzheimer Krankheit sind die Punkte (1), (3) und (5) bei beschwerdefreien Personen noch nicht ausreichend entwickelt. Punkt (2) ist möglicherweise bei zukünftigen Therapien zutreffend. Punkt (4) ist zutreffend.

Von der Evidenz zur Empfehlung (GRADE summary factors)

Nutzen/Schaden

Es konnte bisher kein Nutzen für ein anlassloses Screening auf kognitive Störungen nachgewiesen werden. Ebenso konnte kein Schaden nachgewiesen werden

Vertrauenswürdigkeit der Evidenz

Sehr niedrig

Risiko für Bias: hoch, eine Studie

Direktheit: direkt, aber begrenzt. Gemessen wurden patientenrelevante Endpunkte in Abhängigkeit von Screening oder kein Screening. Die Fragebögen messen die Konstrukte aber nur mit begrenzter Genauigkeit

Konsistenz der Ergebnisse: eine Studie

Präzision: gering, nur eine Studie in einem US Hausarztsetting

Publikations-Bias: geringe Wahrscheinlichkeit

Effektstärke: kein signifikanter Gruppenunterschied

Dosis-Wirkungsbeziehung: nicht zutreffend

Einfluss von Confoundern: nicht zutreffend

Wertvorstellung und Präferenzen

Die Wertvorstellungen und Präferenzen in der Bevölkerung in Bezug auf anlassloses Screening auf kognitive Beeinträchtigung variieren stark.

Ressourcen

Geeignete kognitive Screeningtest in Bezug auf die Erkennung einer kognitiven Störung sind verfügbar und können kostengünstig weitreichend eingesetzt werden.

3.3 Neuropsychologische Diagnostik

Frage: In welchen Fällen sollte eine spezialisierte neuropsychologische Diagnostik erfolgen?

21	Empfehlung	Neu Stand 2023
Empfehlungsgrad: ↑↑ Stark dafür (A)	Wir empfehlen, bei Personen mit Verdacht auf eine leichte kognitive Störung oder eine leichte Demenz eine neuropsychologische Diagnostik zur Erkennung und Beschreibung des kognitiven Defizits durchzuführen, auch wenn kognitive Kurztests unauffällige Befunde erbracht haben oder differenzialdiagnostische Fragestellungen beantwortet werden sollen.	
Sensitivität und Spezifität in Bezug auf die Differenzierung von Demenz bzw. MCI vs. Kontrollen: Hoch ⊕⊕⊕⊕	Literatur: Weissberger et al. (2017) PMID: 28940127	
100 % (starker) Konsens		

Die Wahrnehmung kognitiver Beeinträchtigung durch Betroffene und nahestehende Personen ist durch vielfältige Faktoren beeinflusst. Kognitive Kurztests können dazu beitragen eine kognitive Beeinträchtigung zu erkennen. Sie sind jedoch besonders in Fällen von leichter oder fraglicher Demenz, bei seltenen Demenzformen oder atypischen Varianten oft unzureichend, da sie Deckeneffekte aufweisen bzw. relevante kognitive Funktionen nicht ausreichend abbilden. Eine vertiefte neuropsychologische Untersuchung leistet deshalb bei einem klinisch nicht eindeutigen Befund, im frühen Stadium oder zur ätiologischen Zuordnung eines Demenzsyndroms einen wesentlichen Beitrag. Neben der Diagnose einer Demenz ermöglicht die neuropsychologische Diagnostik die Differenzierung zwischen einer leichten kognitiven Störung (mild cognitive impairment, MCI) und einer altersbezogenen Normleistung.

Beispielhaft zeigt e sich in Bezug auf die neuropsychologische Testung des Gedächtnisses in einer Metaanalyse über 47 Studien, die Menschen mit Alzheimer Demenz mit Kontrollpersonen verglichen, für den direkten Abruf eine Sensitivität von 87% und eine Spezifität von 89% und für den verzögerten Abruf eine Sensitivität von 89% und eine Spezifität von 89%. Für die leichte kognitive Störung zeigte sich für neuropsychologische Gedächtnistests bei 38 Studien eine metaanalytische Sensitivität von 72% und eine Spezifität von 81% für den direkten Abruf und eine Sensitivität von 75% und eine Spezifität von 81% für den verzögerten Abruf (Weissberger et al., 2017).

Bei fortgeschrittenen Demenzerkrankungen sollte die neuropsychologische Diagnostik nur für spezifische Fragestellungen eingesetzt werden, da in diesen Erkrankungsstadien differentialdiagnostische Aussagen auf Basis der Testergebnisse häufig nicht mehr möglich sind.

Bei der Untersuchung ist immer das gesamte neuropsychologische Defizit- und Fähigkeitsprofil zu interpretieren. Gleichwohl kann die Diagnose einer Demenz nicht allein anhand eines neuropsychologischen Testbefundes gestellt werden, da die Diagnose einer Demenz als wesentliches Merkmal Funktionseinschränkungen bei Alltagsaktivitäten umfasst. Diese sollten in der neuropsychologischen Untersuchung zusätzlich durch anamnestische und fremdanamnestische Informationen objektiviert werden.

Die verwendeten Testverfahren sollen in valider Form einzelne kognitive Domänen differenziert abbilden und über Normwerte verfügen, die für die jeweils zu untersuchende Person passend sind. Bei der Interpretation der Ergebnisse einer neuropsychologischen Untersuchung sollen zusätzlich alle sich aus der Anamnese ergebenden Informationen berücksichtigt werden, die einen Einfluss auf das Leistungsvermögen der untersuchten Person haben können. Dazu gehören soziokultureller Hintergrund, Ausbildungsgrad, besondere Fähigkeiten, früheres Leistungsniveau, Sprachkompetenz, sensorische Funktionen, psychiatrische oder körperliche Erkrankungen sowie Testerfahrungen, auch wenn nicht für alle Faktoren validierte Normwerte in Bezug auf das kognitive Leistungsniveau zur Verfügung stehen.

Vor einer neuropsychologischen Diagnostik im Kontext einer Demenz oder leichten kognitiven Störung sollen potentiell reversible Ursachen (Delir, Depression oder z.B. unerwünschte Wirkungen von Medikamenten) ausgeschlossen werden bzw. bei der Interpretation der Testergebnisse berücksichtigt werden. Dabei ist besonderes Augenmerk darauf zu richten, dass depressive Symptome auch Frühsymptom einer neurodegenerativen Erkrankung sein können. Liegen sensorische Beeinträchtigung wie Seh- oder Hörminderung oder Sprachbarrieren vor, sollte geprüft werden, ob eine neuropsychologische Diagnostik durchführbar ist oder ob Testverfahren angepasst oder spezifische Testverfahren ausgewählt werden müssen.

Von der Evidenz zur Empfehlung (GRADE summary factors)

Nutzen/Schaden

Bei Personen, die kognitive Störungen berichten oder bei denen kognitive Störungen beobachtet werden und die einer weitergehenden Untersuchung zustimmen, haben einen potenziellen Nutzen durch eine weitergehende neuropsychologische Untersuchung i.S. einer genaueren syndromalen Diagnose. Es besteht durch die Untersuchung ein kleines Schadensrisiko durch psychische Belastung bei der Erkennung einer kognitiven Störung.

Vertrauenswürdigkeit der Evidenz

Hoch

Risiko für Bias: gering

Direktheit: gegeben, gemessen wurde die Erkennung einer kognitiven Beeinträchtigung

Konsistenz der Ergebnisse: hohe Konsistenz

Präzision: hoch

Publikations-Bias: geringe Wahrscheinlichkeit

Effektstärke: entfällt

Dosis-Wirkungsbeziehung: nicht zutreffend

Einfluss von Confoundern: nicht zutreffend

Wertvorstellung und Präferenzen

Bei den Personen, die sich in eine spezialisierte Einrichtung zur Diagnostik kognitiver Störungen begeben und in eine weitergehende Untersuchung einwilligen, ist der Wunsch nach einer Feststellung einer kognitiven Störung mit großer Wahrscheinlichkeit gegeben.

Ressourcen, Verfügbarkeit

Spezialisierte neuropsychologische Diagnostik ist verfügbar und wird typischerweise durch Zuweisung ermöglicht. Im niedergelassenen Bereich besteht ein begrenztes Angebot. Die Diagnostik wird durch die Krankenkassen finanziert.

Frage: Welche kognitive Leistungsdomänen sind in spezialisierten Settings zu untersuchen, um eine leichte kognitive Störung oder leichte Demenz bei Alzheimerkrankheit zu erkennen?

22	Empfehlung	Neu Stand 2023
Empfehlungsgrad: ↑↑ Stark dafür (A)	Wir empfehlen, bei Personen zur Erkennung einer Alzheimer Krankheit im Stadium der leichten kognitiven Störung oder der leichten Demenz in der neuropsychologischen Diagnostik neben der formalisierten Erfassung des prämorbidem Leistungsniveaus und der Alltagsfunktionalität (ADL) das episodische Gedächtnis zusammen mit anderen Gedächtnis-, Aufmerksamkeits- und Exekutivfunktionen sowie sprachlichen und visuell-räumlichen Fähigkeiten zu untersuchen.	
Sensitivität und Spezifität in Bezug auf die Differenzierung von Demenz bzw. MCI vs. Kontrollen: Hoch ⊕⊕⊕⊕	Literatur: Weissberger et al. (2017) PMID: 28940127 Weitere Hintergrundliteratur: Dubois et al. (2021) PMID: 33933186 Leplow (2019) NICE (2018) Recommendation 1.2.10 Park et al. (2018) PMID: 30047147	

Konsensstärke: 100 % (starker) Konsens
--

Der Früherkennung der Alzheimer Krankheit kommt auch aufgrund der Möglichkeit die Krankheit durch Biomarker ätiologisch zu verifizieren eine besondere Bedeutung zu. Die diagnostische Leistung der Neuropsychologie ist hierbei die Erkennung von Defiziten in den für die Erkrankung typischen kognitiven Domänen.

In Bezug auf die neuropsychologische Testung des Gedächtnisses zeigte sich in einer Metaanalyse über 47 Studien, die Menschen mit Alzheimer Demenz mit Kontrollpersonen verglichen, für den direkten Abruf eine Sensitivität von 87% und eine Spezifität von 89% und für den verzögerten Abruf eine Sensitivität von 89% und eine Spezifität von 89%. Für die leichte kognitive Störung zeigte sich für neuropsychologische Gedächtnistests bei 38 Studien eine metaanalytische Sensitivität von 72% und eine Spezifität von 81% für den direkten Abruf und eine Sensitivität von 75% und eine Spezifität von 81% für den verzögerten Abruf (Weissberger et al., 2017).

Der häufig verwendete Uhrentest zeigte in einer Metaanalyse über 18 Studien bei der Auswertung nach Shulman eine Sensitivität von 82% und eine Spezifität von 75,7% sowie eine Sensitivität von 72,6% und eine Spezifität von 87,9% bei der Auswertung nach Sunderland für die Differenzierung einer Demenz von gesunden Personen (Park et al., 2018). Der Uhrentest erreicht somit nicht die diagnostische Genauigkeit eines gedächtnisbasierten Tests.

Die International Working Group (IWG) zur diagnostischen Konzeption der Alzheimer Krankheit weist darauf hin, dass in der frühen Phase der Alzheimer Krankheit, insbesondere in der Phase der leichten kognitiven Störung bei Alzheimer Krankheit, der beeinträchtigte Abruf auch unter Zuhilfenahme von Schlüsselreizen spezifisch für die hippokampale Funktionsstörung ist, die diese Krankheitsphase kennzeichnet (cued recall deficit) (Dubois et al., 2021). Dies kann bei der neuropsychologischen Untersuchung bei Menschen mit Verdacht auf eine frühe symptomatische Alzheimer Krankheit berücksichtigt werden. Ferner werden in der Übersichtsarbeit die frühen Symptome der atypischen Formen der Alzheimer Krankheit benannt (logopenische Aphasie, posteriore kortikale Atrophie), die Tests der Aufmerksamkeit, der exekutiven Funktionen, der Sprache und visuell-räumlicher Fähigkeiten umfassen. Außerdem ergibt sich aus der gemeinsamen Untersuchung der genannten Bereiche ein umfassendes Bild des kognitiven Beeinträchtigungsprofils des einzelnen Patienten.

NICE (2018) Recommendation 1.2.10

Von der Evidenz zur Empfehlung (GRADE summary factors)

Nutzen/Schaden

Personen, die kognitive Störungen berichten oder bei denen kognitive Störungen beobachtet werden und die einer weitergehenden Untersuchung zustimmen, haben einen potenziellen Nutzen durch eine weitergehende neuropsychologische Untersuchung i.S.

einer genaueren syndromalen Diagnose. Es besteht durch die Untersuchung ein kleines Schadensrisiko durch psychische Belastung bei der Erkennung einer kognitiven Störung.

Vertrauenswürdigkeit der Evidenz

Hoch

Risiko für Bias: gering

Direktheit: gegeben, gemessen wurde die Erkennung einer kognitiven Beeinträchtigung

Konsistenz der Ergebnisse: hohe Konsistenz

Präzision: hoch

Publikations-Bias: geringe Wahrscheinlichkeit

Effektstärke: entfällt

Dosis-Wirkungsbeziehung: nicht zutreffend

Einfluss von Confoundern: nicht zutreffend

Wertvorstellung und Präferenzen

Bei den Personen, die sich in eine spezialisierte Einrichtung zur Diagnostik kognitiver Störungen begeben und in eine weitergehende Untersuchung einwilligen, ist der Wunsch nach einer Feststellung einer kognitiven Störung und Darstellung der Beeinträchtigungen mit großer Wahrscheinlichkeit gegeben.

Ressourcen, Verfügbarkeit

Spezialisierte neuropsychologische Diagnostik ist verfügbar und wird typischerweise durch Zuweisung ermöglicht. Im niedergelassenen Bereich besteht ein begrenztes Angebot. Die Diagnostik wird durch die Krankenkassen finanziert.

Frage: Welche kognitiven Leistungsdomänen sind in spezialisierten Settings zu untersuchen, um eine leichte kognitive Störung oder eine leichte Demenz bei anderen Erkrankungen als der Alzheimer Krankheit zu erkennen?

23	Empfehlung	Neu Stand 2023
Empfehlungsgrad: ↑ schwach dafür (B)	Wir schlagen vor, bei Personen mit Verdacht auf eine leichte kognitive Störung oder eine leichte Demenz zur Differentialdiagnose eine neuropsychologische Diagnostik durchzuführen, die neben der formalisierten Erfassung des prämorbidem Leistungsniveaus und der Alltagsfunktionalität (ADL) eine Untersuchung des episodischen Gedächtnisses zusammen mit anderen Gedächtnis-, Aufmerksamkeits- und Exekutivfunktionen sowie der sprachlichen und visuell-räumlichen Fähigkeiten umfasst.	
Sensitivität und Spezifität in Bezug auf die	Literatur: Ferman et al. (2006) PMID: 16980250	

Differenzierung von Alzheimer-Demenz und Demenz mit Lewy Körper bzw. subkortikaler ischämisch-vaskulärer Demenz bzw. Frontotemporallappen-Degeneration: Niedrig ⊕⊕⊖⊖	Ramirez-Gomez et al. (2017) PMID: 28595184 Ritter et al. (2017) PMID: 28005562 Weitere Hintergrundliteratur: Beck et al. (2014) PMID: 24227657 NICE (2018) Recommendation 1.2.11
	100 % (starker) Konsens

Die neuropsychologische Untersuchung kann durch die Darstellung des neuropsychologischen Beeinträchtigungsprofils zur Differenzialdiagnose kognitiver Störungen und Demenzen beitragen.

In einer Studie bei 106 post-mortem bestätigten Menschen mit frontotemporaler Demenz zeigte sich eine weniger stark beeinträchtigte Gedächtnisleistung als bei 558 post-mortem bestätigten Menschen mit Alzheimer Demenz. Tests anderer kognitiver Domänen zeigten keine sicheren Unterschiede (Ritter et al., 2017).

In einer Studie bei 69 Menschen mit Demenz bei Alzheimer Krankheit im Vergleich zu 20 Menschen mit subkortikaler vaskulärer Demenz, jeweils mit post-mortem Bestätigung, zeigte sich eine schlechtere Leistung im verzögerten Abruf der Menschen mit Demenz bei Alzheimer Krankheit (Ramirez-Gomez et al., 2017).

In einer Stichprobe von 87 Menschen mit Demenz mit Lewy Körper und 138 Menschen mit Alzheimer Demenz zeigte die neuropsychologische Untersuchung eine differenzialdiagnostisch korrekte Zuordnung mit einer Sensitivität von 83,3% und einer Spezifität von 91,4%. Aufmerksamkeitsstörungen und Störungen der visuellen Wahrnehmung sprachen eher für Demenz mit Lewy Körper, wohingegen Gedächtnis- und Benennstörungen eher auf die Alzheimer Demenz hinwiesen (Fermann et al., 2006).

Eine Faktorenanalyse über die neuropsychologischen Testergebnisse bei insgesamt 1.646 Patienten einer Gedächtnisambulanz identifizierte 7 kognitive Faktoren, die teilweise signifikant unterschiedliche Ergebnisse zwischen den diagnostischen Gruppen der Alzheimer Demenz, der leichten kognitiven Störung, der Depression und der frontotemporalen Demenz zeigten. Die Gruppe der Menschen mit frontotemporaler Demenz umfasste allerdings nur 16 Personen (Beck et al., 2014).

Siehe NICE Recommendation 1.2.11 (NICE-Guideline, 2018)

Von der Evidenz zur Entscheidung (GRADE summary factors)

Nutzen/Schaden

Personen, die kognitive Störungen berichten oder bei denen kognitive Störungen beobachtet werden und die einer weitergehenden Untersuchung zustimmen, haben einen potenziellen Nutzen durch die differenzialdiagnostische Zuordnung der kognitiven Störung. Es besteht ein Schadensrisiko durch psychische Belastung bei der Erkennung einer kognitiven Störung. Das Schadensrisiko ist bei Demenzsyndromen ohne verfügbare Behandlungsoptionen (FTD) erhöht.

Vertrauenswürdigkeit der Evidenz

Niedrig

Risiko für Bias: hoch, wenig Studien mit post-mortem Validierung der ätiologischen Diagnose

Direktheit: gegeben, die Kognition wird direkt mit der Pathologie in Verbindung gebracht

Konsistenz der Ergebnisse: sehr wenig post-mortem validierte Studien

Präzision: gering, Latenz zwischen Testung und Diagnosebestätigung

Publikations-Bias: geringe Wahrscheinlichkeit

Effektstärke: entfällt

Dosis-Wirkungsbeziehung: nicht zutreffend

Einfluss von Confoundern: nicht zutreffend

Wertvorstellung und Präferenzen

Bei den Personen, die sich in eine spezialisierte Einrichtung begeben und in eine weitergehende Untersuchung einwilligen, ist der Wunsch nach einer differenzialdiagnostischen Bewertung der kognitiven Störung mit großer Wahrscheinlichkeit gegeben.

Ressourcen

Spezialisierte neuropsychologische Diagnostik ist verfügbar und wird typischerweise durch Zuweisung ermöglicht. Im niedergelassenen Bereich besteht ein begrenztes Angebot. Die Diagnostik wird durch die Krankenkassen finanziert.

Frage: Mit welchen Verfahren können Veränderungen des Affekts bei Menschen mit MCI oder Demenz untersucht werden?

24	Empfehlung	Neu Stand 2023
Empfehlungsgrad: ↑ schwach dafür (B)	Wir schlagen vor, bei Personen mit leichter kognitiver Störung oder Demenz Symptome einer Depression mittels klinischem Interview und Fragebogen standardisiert zu erfassen.	
Sensitivität und Spezifität in Bezug auf die Erkennung von Depression bei Demenz: Hoch ⊕⊕⊕⊕	Literatur: Goodarzi et al. (2017) PMID: 28152174	
	100 % (starker) Konsens	

Psychische und Verhaltenssymptome sind häufig bei Demenz und leichter kognitiver Störung. Eine Erfassung mit Hilfe geeigneter Instrumente kann bei der Befundinterpretation und Diagnostik neuropsychologischer Untersuchungen hilfreich sein. Außerdem leiten sich hieraus eventuell therapeutische Maßnahmen ab.

In einer Metaanalyse über 15 Studien zeigten sich für die Erkennung einer Depression bei Demenz für die Cornell Scale for Depression in Dementia (CSDD) eine Sensitivität von 0.84 (95% KI = 0.73-0.91) und eine Spezifität von 0.80 (95% KI = 0.65-0.90), für die Geriatric Depression Scale, 30 Items (GDS) eine Sensitivität von 0.62 (95% KI = 0.45-0.76) und eine Spezifität von 0.81 (95% KI = 0.75-0.85) und für die Hamilton Depression Rating Scale (HDRS): eine Sensitivität von 0.86 (95% KI = 0.63-0.96) und diagnostische Werte für einzelne Instrumente: (Goodarzi et al., 2017).

Von der Evidenz zur Empfehlung (GRADE summary factors)

Nutzen/Schaden

Menschen mit leichter kognitiver Störung oder Demenz haben in zweifacher Hinsicht einen Nutzen durch die Quantifizierung von Art und Ausmaß depressiver Symptome. Zum einen trägt diese Information zur diagnostischen Genauigkeit der neuropsychologischen Untersuchung bei. Zum anderen bestehen bei Behandlungsbedürftigkeit Behandlungsoptionen. Bei Personen, die einer solchen weitergehenden Untersuchung zustimmen, besteht durch die Testung ein kleines Schadensrisiko durch psychische Belastung bei der Erkennung der Störung.

Vertrauenswürdigkeit der Evidenz

Hoch

Risiko für Bias: potentieller Selektionsbias in Studien mit Bezugspersonen

Direktheit: gegeben, die Instrumente messen die Symptome der Depression

Konsistenz der Ergebnisse: hoch

Präzision: mittelgradig

Publikations-Bias: geringe Wahrscheinlichkeit

Effektstärke: entfällt

Dosis-Wirkungsbeziehung: nicht zutreffend

Einfluss von Confoundern: nicht zutreffend

Wertvorstellung und Präferenzen

Bei den Personen, die sich in eine spezialisierte Einrichtung begeben und in eine Testung einwilligen, ist der Wunsch nach einer Feststellung depressiver Symptome wahrscheinlich gegeben.

Ressourcen

Spezialisierte neuropsychologische Diagnostik ist verfügbar und wird typischerweise durch Zuweisung ermöglicht. Im niedergelassenen Bereich besteht ein begrenztes Angebot. Die Diagnostik wird durch die Krankenkassen finanziert.

3.4 Blut- und Liquordiagnostik

3.4.1 Blutdiagnostik

Im Rahmen der ätiologischen Diagnostik einer Demenz oder auch einer leichten kognitiven Störung spielen Blutuntersuchung eine Rolle in der Erkennung einer Ursache kognitiver Störungen, die nicht durch eine primäre Demenzerkrankung ausgelöst sind. Blutbasierte Biomarker für neurodegenerative Erkrankungen, insbesondere für die Alzheimer Krankheit, sind in Entwicklung, aber aktuell noch nicht ausreichend validiert für die klinische Praxis.

25	Empfehlung	Neu Stand 2023
EK	Wir empfehlen, im Rahmen der Basisdiagnostik kognitiver Störungen folgende Blutuntersuchungen durchzuführen: Blutbild, Elektrolyte (Na, K, Ca), GOT, Gamma-GT, Kreatinin, Harnstoff, CRP, TSH, Vitamin B12, eGFR.	
	Literatur: -	
	97 % (starker) Konsens	

26	Empfehlung	Neu Stand 2023
EK	Wir empfehlen, im Falle spezifischer Verdachtsdiagnosen gezielte weitergehende Laboruntersuchungen durchzuführen.	
	Literatur: -	
	100 % (starker) Konsens	

3.4.2 Liquordiagnostik

Die Liquordiagnostik dient ebenfalls der Erkennung möglicher nicht primärer Demenzerkrankungen als Ursache einer kognitiven Störung (z.B. entzündliche Gehirnerkrankungen) und auch der Bestätigung der Alzheimer Krankheit. Zahlreiche Liquorbiomarker für neurodegenerative Erkrankungen sind in der Entwicklung. In der Leitlinie werden aber nur Empfehlungen für Liquormarker gegeben, die für die klinische Praxis validiert sind.

27	Empfehlung	Neu Stand 2023
EK	Wir empfehlen, eine Liquordiagnostik zum Ausschluss einer entzündlichen Gehirnerkrankung durchzuführen, wenn sich dafür Hinweise aus der Anamnese, dem körperlichen Befund oder der Zusatzdiagnostik ergeben.	
	Literatur: -	
	100 % (starker) Konsens	

28	Empfehlung	Neu Stand 2023
EK	Wir empfehlen, die Parameter des Liquorgrundprofils zu bestimmen, wenn eine Liquordiagnostik bei Demenz durchgeführt wird.	
	Literatur: -	
	Konsensstärke: 100 % (starker) Konsens	

3.1.1.1 Liquorbiomarker für die Alzheimer Krankheit

Liquor-Biomarker erlauben eine quantitative Analyse von Proteinen und Peptiden, die eng mit der molekularen Pathophysiologie der Alzheimer Krankheit assoziiert sind. Die drei wesentlichen in der Alzheimer-Diagnostik verwendeten Liquor-Biomarker sind A β 42, pTau und gesamt-Tau. Die häufigste in der klinischen Diagnostik verwendete Variante von pTau ist pTau 181. Es finden sich typischerweise im Vergleich zu gesunden Personen erniedrigte Werte von A β 42. Als wahrscheinliche Ursache hierfür wird die Einlagerung von A β 42 in lösliche A β -Oligomere und die neuritischen Plaques angenommen. Die Verwendung des Quotienten A β 42/40 ist bezüglich der Feststellung einer Amyloid-Pathologie der alleinigen Quantifizierung von A β 42 überlegen.

Die Konzentration von pTau 181 im Liquor ist bei der Alzheimer Krankheit erhöht, was primär in Zusammenhang mit der Ausbildung von Neurofibrillen durch hyperphosphoryliertes Tau (pTau) und deren Freisetzung durch neuronale Schädigung gebracht wird. Gesamt-Tau ist im Liquor ebenfalls erhöht, was als eher unspezifischer Indikator einer neuronalen Schädigung gewertet wird (Bjerke & Engelborghs, 2018).

Durch die Entwicklung und den Einsatz automatisierter Analysesysteme können die Parameter mit hoher Reliabilität und vergleichbar über Labore hinweg gemessen werden (Doecke et al., 2020; Kaplow et al., 2020). Zu beachten sind die jeweiligen Vorgaben zur Abnahme, Verarbeitung, Lagerung und Versand des Liquors, die eingehalten werden müssen, um

verlässliche Messungen zu erhalten. Eine Abstimmung mit dem Labor, in dem die Liquormessungen durchgeführt werden, wird empfohlen.

In Bezug auf die Durchführung der Liquorentnahme wird auf die Leitlinie zur Lumbalpunktion der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN) verwiesen (Tumani et al., 2019).

Zahlreiche weitere Liquorbiomarker sind in Entwicklung. Ein regelhafter Einsatz dieser neuen Biomarker in der klinischen Praxis wird aber aktuell noch nicht empfohlen.

Frage: Welche Sensitivität und Spezifität haben die Liquor-Biomarker Aβ42, pTau und gesamt-Tau oder die Ratios bei Menschen mit Demenz oder leichter kognitiver Störung in Bezug auf die Erkennung der Alzheimer Pathologie?

Frage: Welche Sensitivität und Spezifität haben die Liquor-Biomarker Aβ42, pTau und gesamt-Tau oder die Ratios bei Menschen mit Demenz in Bezug auf die klinische Diagnose einer Alzheimer Demenz?

Frage: Welche Sensitivität und Spezifität haben die Liquor-Biomarker Aβ42, pTau, gesamt-Tau oder die Ratios bei Menschen mit Demenz oder leichter kognitiver Störung in Bezug auf die Alzheimer Krankheit in Abgrenzung zu einer nicht-Alzheimer Pathologie?

Frage: Welche Effekte hat der Einsatz der Liquor-Biomarker auf das klinische Management (u.a. Sicherheit der Diagnose, Änderung der Diagnose, Änderungen von Therapien) bei Menschen mit Demenz oder leichter kognitiver Störung?

29	Empfehlung	Neu Stand 2023
Empfehlungsgrad: ↑↑ stark dafür (A)	Wenn das Ergebnis einen zu erwartenden Effekt auf das klinische Management hat, empfehlen wir eine Liquordiagnostik mit Bestimmung der Biomarker Aβ42, gesamt-Tau und pTau in Fällen einer Demenz oder leichten kognitiven Störung mit unklarer Ursache nach klinischer und neuropsychologischer Untersuchung und nach Ausschluss potenziell reversibler Ursachen zur ätiologischen Differenzialdiagnostik primärer Demenz-Erkrankungen (insbesondere bei Alzheimer Krankheit, frontotemporale Demenz, vaskuläre kognitive Störung/Demenz).	
Sensitivität, Spezifität bzgl. Alzheimer Pathologie (alle), Amyloid Pathologie, Konversion von MCI zu Alzheimer: Hoch ⊕⊕⊕⊕ Abgrenzung zu anderen Demenzen: Hoch ⊕⊕⊕⊕	Literatur: Bloudek et al. (2011) PMID: 21694448 Hazan et al. (2023) PMID: 36096664 Mitchell et al. (2009) PMID: 19465413 Roher et al. (2009) PMID: 19863188 Shaw et al. (2009) PMID: 19296504 Weitere Hintergrundliteratur: Bjerke & Engelborghs, 2018 PMID: 29562530 Cure et al. (2014) PMID: 24840572	

diagnostischer und klinischer Nutzen (Änderung der Diagnose, Diagnosesicherheit, Patienten-Management): Hoch ⊕⊕⊕⊕	Doecke et al., 2020, PMID: 32234072 Ferreira et al. (2014) PMID: 24715863 Kaplow et al., 2020 PMID: 31914216 Olsson et al. (2016) PMID: 27068280 S1-LL Lumbalpunktion und Liquordiagnostik (Tumani et al., 2019)
	97 % (starker) Konsens

30	Empfehlung	Neu Stand 2023
Empfehlungsgrad: ↑ schwach dafür (B)	Wir schlagen vor, die Ratio Aβ42/40 im Liquor zur Feststellung einer Amyloid-Pathologie bevorzugt gegenüber der Messung von Aβ42 alleine einzusetzen.	
Sensitivität, Spezifität bzgl. Alzheimer Pathologie, Amyloid Pathologie: Moderat ⊕⊕⊕⊖ Abgrenzung zu anderen Demenzen: Moderat: ⊕⊕⊕⊖	Literatur: Baiardi et al. (2018) PMID: 30847359 Duits et al. (2014) PMID: 24721526 Hansson et al. (2019) PMID: 31010420 Kokkinou et al. (2021) PMID: 33566374 Shaw et al. (2009) PMID: 19296504 Van Harten et al., 2011) PMID: 21342021 Willemse et al. (2021) PMID: 33969174 Weitere Hintergrundliteratur: Duits et al. (2014) PMID: 24721526 Lewczuk et al. (2004) PMID: 15123331	
	100 % (starker) Konsens	

31	Empfehlung	Neu Stand 2023
Empfehlungsgrad: ↑ schwach dafür (B)	Wir schlagen vor, die Ratio Aβ42/pTau oder Aβ42/gesamt-Tau im Liquor zur Feststellung einer Alzheimer Pathologie bevorzugt gegenüber der Messung der einzelnen Marker einzusetzen.	
Sensitivität, Spezifität bzgl. Alzheimer Pathologie, Amyloid Pathologie / Abgrenzung zu anderen Demenzen: Moderat ⊕⊕⊕⊖	Literatur: Baiardi et al. (2018) PMID: 30847359 Duits et al. (2014) PMID: 24721526 Hansson et al. (2019) PMID: 31010420 Kokkinou et al., (2021) PMID: 33566374 Shaw et al. (2009) PMID: 19296504 Van Harten et al. (2011) PMID: 21342021 Willemse et al. (2021) PMID: 33969174	

	Weitere Hintergrundliteratur: Chin et al. (2020) PMID: 33260030
	97 % (starker) Konsens

Sensitivität und Spezifität der Liquor-Biomarker A β 42, pTau und gesamt-Tau bei Menschen mit Demenz oder leichter kognitiver Störung in Bezug auf die Erkennung der Alzheimer Pathologie

Cure et al. fassten in einer Metaanalyse 20 Studien zu verschiedenen Biomarkern mit post-mortem Validierung zusammen (Cure et al., 2014). Es wurden 2 Studien zu Liquorbiomarkern berichtet.

In der Studie von Shaw et al. zeigte sich bei 56 Menschen mit Alzheimer Krankheit und 52 Kontrollpersonen für A β 42 eine Sensitivität von 96.4%, eine Spezifität von 76.9% und eine Genauigkeit von 87%, für pTau 181 eine Sensitivität von 67.9%, eine Spezifität von 73.1% und eine Genauigkeit von 70.4% und für gesamt-Tau eine Sensitivität von 69.6%, eine Spezifität von 92.3% und eine Genauigkeit 80.6% (Shaw et al., 2009).

In der zweiten Studie bei 47 Menschen mit Alzheimer Demenz und 43 Personen ohne Demenz zeigte sich in Bezug auf die post-mortem Alzheimer Pathologie eine für A β 42 eine Sensitivität von 84%, eine Spezifität von 72% und eine Genauigkeit von 72%. Gesamt-Tau und pTau zeigten unter Einbezug einer Gruppe von Menschen mit nicht-Alzheimer Demenz keine Unterschiede zwischen den drei Gruppen, so dass keine diagnostischen Kennwerte berichtet wurden (Roher et al., 2009).

Sensitivität und Spezifität der Liquor-Biomarker A β 42, pTau und gesamt-Tau bei Menschen mit Demenz in Bezug auf die klinische Diagnose einer Alzheimer Demenz

In einem Meta-Review über 2 Metaanalysen zur Differenzierung von Menschen mit Alzheimer Demenz und gesunden Kontrollen berichtete Ferreira et al., eine Sensitivität für A β 42 von 80% (95% KI: 73%-85%) mit einer Spezifität von 82% (95% KI: 74%-88%) (eine Metaanalyse, Bloudek et al., 2011), Sensitivitäten für pTau von 78% (95% KI: 71%-84%) und 80% (95% KI: 70-87) mit Spezifitäten von 88% (95% KI: 84%-91%) und 83% (95% KI: 75%-88%) (2 Metaanalysen, Mitchell, 2009, Bloudek et al., 2009) sowie eine Sensitivität für gesamt-Tau von 82% (95% KI: 76%-87%) und eine Spezifität von 90% (95% KI: 86%-93%) (eine Metaanalyse, Bloudek et al., 2011). Für die kombinierte Anwendung von A β 42 und gesamt-Tau wurde eine Sensitivität von 89% (95% KI: 84%-92%) und eine Spezifität von 87% (95% KI: 83%-90%) berichtet (Ferreira et al., 2014).

In einer Metaanalyse über 131 Studie zu A β 42 mit insgesamt 9.949 Patienten und 6.841 Kontrollpersonen berechnete Olsson et al. die Ratio aus A β 42 (Patienten)/ A β 42 (Kontrollen) mit 0.56 (95% KI: 0.55-0.58, p<0.001). Mit dem gleichen Ansatz zeigte die Gruppen über 89 Studien zu pTau mit 7.498 Patienten und 5.126 Kontrollen eine Ratio von 1.88 (95% KI: 1.79-

1.97, $p < 0.001$) und über 151 Studien mit 11.341 Patienten und 7.086 Kontrollen für gesamt-Tau eine Ratio von 2.54 (95% KI: 2.44-2.64, $p < 0.001$) (Olsson et al., 2016).

Sensitivität und Spezifität der verschiedenen Biomarker-Ratios bei Menschen mit Demenz oder leichter kognitiver Störung in Bezug auf die Erkennung der Alzheimer Pathologie und auf die klinische Alzheimer Demenz Diagnose

Im Gegensatz zur Konzentration von A β 42 im Liquor geht man davon aus, dass die Konzentration von A β 40 auch bei Vorliegen von Alzheimer-Pathologie unverändert bleibt (Lewczuk et al., 2004). A β 40 ist ein Maß für die gesamt-A β Konzentration und kann daher zur individuellen Normierung herangezogen werden, wobei ein Quotient A β 42/A β 40 gebildet wird. In einer post-mortem Validierungsstudie bei 211 Patienten konnte bestätigt werden, dass die Liquor-Ratio A β 42/A β 40 eine höhere diagnostische Genauigkeit für die Alzheimer Pathologie mit einer Sensitivität von 87% und einer Spezifität von 88% (AUC: 0.90) als A β 42 allein mit einer Sensitivität von 76% und einer Spezifität von 77% (AUC: 0.81) (Baiardi et al., 2018).

In einer Übersichtsarbeit zum Vergleich von Liquor A β 42 und der Ratio A β 42/40 berichtete Hansson et al. 13 Studien zum Vergleich von Alzheimer Demenz vs. nicht-Alzheimer Demenz, inkl. Menschen mit leichter kognitiver Störung mit und ohne Alzheimer Pathologie. Für A β 42 zeigten sich Sensitivitäten zwischen 67%-100% und Spezifitäten zwischen 40%-89% mit AUC zwischen 0.58-0.95. Für die Ratio A β 42/A β 40 zeigte sich Sensitivitäten von 51%-95% und Spezifitäten zwischen 57%-100% mit AUC von 0.71-0.95.

In Bezug auf die Korrespondenz von A β 42 mit Amyloid-PET-Positivität berichten die Autoren 4 Studien die AUC zwischen 0.81-0.92. Bei der Ratio A β 40/A β 42 werden AUC von 0.91-0.98 berichtet.

In den direkten Vergleichen innerhalb der einzelnen Studien zeigt sich für beide Fragestellungen (Differenzierung Alzheimer Krankheit vs. keine Alzheimer Krankheit und Korrespondenz mit Amyloid-PET) nahezu durchgehend höherer AUC Werte für die Ratio A β 42/A β 40 als für A β 42 alleine (Hansson et al., 2019).

In der klinischen Praxis werden zusätzlich die Ratios A β 42/pTau 181 und A β 42/ gesamt-Tau eingesetzt. In verschiedenen Studien konnte gezeigt werden, dass alle drei Ratios ähnlich diagnostische Werte in zeigen, die in der Tendenz höher liegen als die diagnostischen Werte für die einzelnen Marker.

In einer Studie bei 56 Menschen mit Alzheimer Krankheit und 52 Kontrollpersonen mit post-mortem Validierung wurde für die Ratio A β 42/gesamt-Tau eine Sensitivität von 85.7%, eine Spezifität von 84.6% und eine Genauigkeit von 85.2% gezeigt. Für die Ratio A β 42/p-Tau 181 zeigte sich eine Sensitivität von 91.1%, eine Spezifität von 71.2% und eine Genauigkeit von 81.5% (Shaw et al., 2009).

Auf den neuen automatisierten Biomarker-Plattformen zeigten Willemse et al. in Bezug auf Amyloid-PET Positivität eine AUC für beide Verfahren für A β 42 alleine von jeweils 0.88. Dahingegen zeigten die Ratio A β 42/A β 40 AUC von 0.93 bzw. 0.94, die Ratio A β 42/pTau181

AUC von 0.95 bzw. 0.96 und die Ratio A β 42/gesamt-Tau AUC von jeweils 0.94 (Willemse et al., 2021).

In einer klinischen Stichprobe von 1.385 Fällen mit einer Validierungskohorte von 1.442 Fällen berichtet Duits et al. für den Vergleich von Alzheimer Demenz (631 Fälle) mit nicht beeinträchtigten Kontrollpersonen (251 Fälle) eine AUC von 0.91 für A β 42, von 0.83 für pTau und 0.88 für gesamt-Tau. Für die Ratios pTau/A β 42 zeigte sich eine AUC von 0.92 und für die Ratio gesamt-Tau/A β 42 von 0.92. In der Arbeit wurden weitere komplexe Formel berechnet (Hulstaert, Mulder, Mattsson, Schoonenboom), die alle vergleichbare AUC von 0.92 bzw. 0.93 zeigten (Duits et al., 2014).

Sensitivität und Spezifität der Liquor-Biomarker A β 42, pTau, gesamt-Tau oder die Ratios bei Menschen mit Demenz oder leichter kognitiver Störung in Bezug auf die Alzheimer Krankheit in Abgrenzung zu einer nicht-Alzheimer Pathologie

Bei der Differenzierung von Pathologien bei Demenzerkrankungen ist zu bedenken, dass die klinischen Syndrome nicht vollständig mit der Neuropathologie überlappen. Bei der Lewykörperchen Demenz liegt z.B. häufig auch eine Alzheimer Pathologie vor. Auch bei vaskulärer Demenz kann Alzheimer Pathologie zusätzlich vorliegen. Bei der frontotemporalen Demenz gibt es die Unterform der logopenischen Aphasie, die zum überwiegenden Teil durch die Alzheimer Krankheit bedingt ist.

In eine Metaanalyse zu Liquor A β 42 in der Differenzierung einer Alzheimer Demenz von anderen Demenzen berichtete Kokkinou et al. für die Differenzierung der Alzheimer Demenz von der vaskulären Demenz eine Sensitivität von 79% (95% KI 0.75-0.83) und eine Spezifität von 69% (95% KI 0.55-0.81) bei 11 Studien mit insgesamt 1.151 Teilnehmern, davon 941 mit Alzheimer Demenz. Für die Differenzierung der Alzheimer Demenz von der frontotemporalen Demenz zeigte sich eine Sensitivität von 85% (95% KI 0.79-0.89) und eine Spezifität von 72% (95% KI 0.55-0.84) bei 17 Studien mit 1.948 Teilnehmern, davon 1.371 mit Alzheimer Demenz. Bei dem Vergleich der Alzheimer Demenz mit der Demenz mit Lewy Körper zeigte sich eine Sensitivität von 76% (95% KI 0.69-0.82) und eine Spezifität von 67% (95% KI 0.52-0.79) bei 9 Studien mit 1.929 Teilnehmern von denen 1.521 eine Alzheimer Demenz hatten (Kokkinou et al., 2021).

In einer Metaanalyse zu gesamt-Tau und pTau berichtet van Harten et al. im Vergleich zu Kontrollpersonen eine im Mittelwert leicht erhöhte gesamt-Tau Konzentration bei Demenz mit Lewy Körper, frontotemporaler Demenz und vaskulärer Demenz. Die Konzentration von pTau war nur bei der Demenz mit Lewy Körper leicht erhöht, nicht aber bei der vaskulären Demenz oder der frontotemporalen Demenz.

Gesamt-Tau war am höchsten in der Gruppe der Menschen mit Alzheimer Demenz und differenzierte gegenüber der Demenz mit Lewy Körper mit einer Sensitivität von 73% und einer Spezifität von 90%, gegenüber der frontotemporalen Demenz mit einer Sensitivität und

Spezifität von 74% und gegenüber der vaskulären Demenz mit einer Sensitivität von 79% und einer Spezifität von 83%. Die Konzentration von pTau war ebenfalls am höchsten in der Gruppe der Menschen mit Alzheimer Demenz. In Abgrenzung zur frontotemporalen Demenz zeigte sich eine Sensitivität von 79% und eine Spezifität von 83%. Im Vergleich der Alzheimer Demenz zur vaskulären Demenz zeigte sich eine Sensitivität von 88% und eine Spezifität von 78% (van Harten et al., 2011)

In einer klinischen Studie mit insgesamt 631 Fällen mit Alzheimer Demenz und 267 Fällen von anderen Demenzen berichtete Duits et al. eine AUC von 0.8 für A β 42, von 0.81 für pTau und von 0.79 für Gesamt-Tau. Für die Ratio pTau/A β 42 zeigte sich eine AUC von 0.86 und für Gesamt-Tau/A β 42 von 0.85 (Duits et al., 2014).

In einer Übersichtsarbeit zur Tau-Pathologie bei der Demenz mit Lewy Körper und Parkinson Demenz wurde berichtet, dass bei 66% von insgesamt 1.511 Autopsien bei Demenz mit Lewy Körper und bei 52% von insgesamt 433 Autopsien von Menschen mit Parkinson Demenz eine Tau-Pathologie von Braak Stadium 3 oder höher gefunden wurde. Die Übersichtsarbeit berichtet ferner, dass bei 28% von insgesamt 925 Menschen mit Demenz mit Lewy Körper und bei 15% von insgesamt 172 Menschen mit Parkinson Demenz ein erhöhtes pTau im Liquor beschrieben wurde (Chin et al., 2020).

Effekte des Einsatzes der Liquor-Biomarker auf das klinische Management (u.a. Sicherheit der Diagnose, Änderung der Diagnose, Änderungen von Therapien) bei Menschen mit Demenz oder leichter kognitiver Störung

In einer Metaanalyse zu den klinischen Effekten von Liquor-Biomarkern im Kontext von Demenz über 17 Studien mit insgesamt 2.090 Patienten und 593 Klinikern zeigte sich eine Änderung der Diagnose in 25% aller Fällen (95% KI: 14%-37%). Es zeigte sich eine Zunahme der diagnostischen Sicherheit bei 14% (95% KI: 9%-18%) und ein Gesamtanteil von 31% (95% KI: 12%-50%), bei denen es zu einer Änderung des klinischen Managements kam (Hazan et al., 2023).

Nebenwirkungen eine Lumbalpunktion

Das Schadensrisiko durch eine Lumbalpunktion im Kontext einer Gedächtnisambulanz wurde in Europa in einer multizentrischen Studie (23 Zentren) bei 3.868 Patienten untersucht. Post-punktionell berichteten 17% Rückenschmerzen im Bereich der Einstichstelle, 19% Kopfschmerzen, davon 9% in Form des typischen post-punktionellen Kopfschmerzsyndroms. 0.3% (11 Personen) erhielten leitliniengemäß eine Blut-patch, 0.7% (23 Patienten) wurden hospitalisiert. Der wesentliche Risikofaktor für Kopfschmerzen waren Kopfschmerzen in der Vorgeschichte. Die Nutzung einer atraumatischen Nadel (war nicht bei allen Zentren der Fall) und ein Alter > 65 Jahre waren schützende Faktoren (Duits et al., 2016). Insgesamt besteht

somit neben dem Schmerz bei der Punktion selber ein Risiko für Nebenwirkungen. Schwerwiegende bzw. irreversible Nebenwirkungen treten nicht auf bzw. wären seltene einzelne Ereignisse

Von der Evidenz zur Empfehlung (GRADE summary factors): Anwendung von Alzheimer Biomarkern

Nutzen/Schaden

Es besteht ein potentieller Nutzen durch die Feststellung der ätiologischen Diagnose, da sich hierdurch Änderungen im Management ergeben können, insbesondere durch Änderung der Diagnose in der Beratung bzgl. der Prognose und den sich daraus ableitenden begleitenden Empfehlungen sowie in der Behandlung, u.a. mit Antidementiva. Ein potenzieller Schaden entsteht durch Nebenwirkungen der Lumbalpunktion, am häufigsten transiente post-punktionelle Kopfschmerzen. Gravierende oder überdauernde Schäden sind sehr seltene Ereignisse.

.

Referenz

Vertrauenswürdigkeit der Evidenz

Hoch

Risiko für Bias: Moderat, große Anzahl von Studien aus Expertenzentren, inkl. Expertenversorgungszentren. Da die Untersuchung in der Primärversorgung nicht durchgeführt wird, sind die Studien in großen Teilen repräsentativ.

Direktheit: Indirekter Nachweis spezifischer Pathologien, Effekt auf das klinische Management als indirekte Folge

Konsistenz der Ergebnisse: Moderat in Bezug auf diagnostische Genauigkeit, Metaanalysen und Einzelstudien weisen vergleichbare Ergebnisse auf. In jüngerer Zeit methodischer Fortschritt in Bezug auf Stabilität der Messungen über Zentren hinweg durch automatisierte Verfahren. Dadurch höhere Konsistenz bei neueren Studien.

Präzision: Moderat, Messung mit mittelgroßen Variationskoeffizienten, Fehlen von allgemeingültigen Cut-offs

Publikations-Bias: wahrscheinlich gering

Effektstärke: nicht zutreffend

Dosis-Wirkungsbeziehung: nicht zutreffend

Einfluss von Confoundern: nicht zutreffend

Wertvorstellung und Präferenzen

Es ist davon auszugehen, dass die überwiegende Anzahl von Betroffenen eine Präferenz für die Feststellung der Ätiologie einer syndromal diagnostizierten Demenz hat und ein angepasstes klinisches Management wünscht. Es ist davon auszugehen, dass es eine Gruppe von Patienten gibt, die eine Lumbalpunktion als invasive Maßnahme nicht wünschen.

Ressourcen

Der Zugang zur stationären und ambulanten Lumbalpunktion ist grundsätzlich flächendeckend möglich, wenn auch außerhalb von Ballungszentren mit längeren Wegstrecken und Wartezeiten verbunden. Die Kosten werden u.a. im Rahmen von pauschalisierten Vergütungen oder als Einzelleistungen durch die Krankenkassen gedeckt.

Von der Evidenz zur Empfehlung (GRADE summary factors): Anwendung von Liquorbiomarker Ratios

Nutzen/Schaden

Es besteht ein potenzieller Nutzen durch die Feststellung der ätiologischen Diagnose, da sich hierdurch Änderungen im Management ergeben können, insbesondere durch Änderung der Diagnose in der Beratung bzgl. der Prognose und den sich daraus ableitenden begleitenden Empfehlungen sowie in der Behandlung, u.a. mit Antidementiva. Die Verbesserung der Korrektheit der Feststellung der Pathologie durch die Anwendung von Biomarker-Ratios erhöht den potenziellen Nutzen.

Ein Schadensrisiko zusätzlich zur Liquordiagnostik besteht für den Patienten durch die Messung der Biomarker-Ratios nicht, da keine zusätzlichen Abnahmen von Liquor notwendig sind.

Vertrauenswürdigkeit der Evidenz

moderat

Risiko für Bias: Moderat, im Wesentlichen Forschungskohorten.

Direktheit: Direkter Vergleich von Biomarker-Ratios mit einzelnen Biomarkern.

Konsistenz der Ergebnisse: Moderat in Bezug auf Verbesserung der diagnostischen Genauigkeit.

Präzision: Moderat, Messung mit mittelgroßen Variationskoeffizienten, Fehlen von allgemeingültigen Cut-offs

Publikations-Bias: wahrscheinlich gering

Effektstärke: nicht zutreffend

Dosis-Wirkungsbeziehung: nicht zutreffend

Einfluss von Confoundern: nicht zutreffend

Wertvorstellung und Präferenzen

Es ist davon auszugehen, dass die überwiegende Anzahl von Betroffenen eine möglichst genaue ätiologische Zuordnung der Demenz durch die Untersuchung des abgenommenen Liquors wünscht.

Ressourcen

Die Bestimmung der Biomarker-Ratio ist mit eventuell erhöhten Kosten verbunden.

Frage: Erlaubt die Liquor-basierte Biomarkerbestimmung eine Feststellung des Progressionsrisikos der Alzheimer-Krankheit von der leichten kognitiven Störung zur Demenz?

32	Empfehlung	Neu Stand 2023
EK	Patienten mit leichter kognitiver Störung, die nach Aufklärung eine Schätzung ihres individuellen Demenzrisikos haben möchten, kann eine Liquor-Diagnostik mit Bestimmung der Biomarker für die Alzheimer Krankheit mit Ergebnisinterpretation durch einen Experten und Aufklärung über die Unsicherheit der Schätzung sowie mögliche psychische Belastung als Folge des Ergebnisses angeboten werden.	
	Literatur: Günak et al. (2021) PMID: 33760039 Lingler et al. (2020) PMID: 32588971 Mattos et al. (2019) PMID: 31322563	
	95 % Konsens	

Manche Personen mit einer leichten kognitiven Störung stellen sich ärztlich vor, um zu erfahren, welches Risiko sie haben, zu einem späteren Zeitpunkt eine Demenz zu entwickeln, was eine zusätzliche Information über die Feststellung der Alzheimer Krankheit bei leichter kognitiver Störung durch Biomarker hinaus ist. Dieser Wunsch besteht bei Patienten auch in Abwesenheit von Therapie, die ein Fortschreiten zu einer Demenz behindern könnten. Die Frage, die sich stellt, ist, ob Patienten durch eine solchen Prädiktion Schaden nehmen können. Die Frage des Nutzens und Schadens durch eine Biomarker-basierte Schätzung des Demenzrisikos bei Personen mit leichter kognitiver Störung wurde in Studien mit Amyloid-PET durchgeführt, die in ihrer Aussagekraft vergleichbar sind und die stellvertretend für Liquoruntersuchungen hier vorgestellt werden.

Für die Prognostik in Bezug auf Demenz bei leichter kognitiver Störung gilt, dass bei unauffälligen Biomarkerstatus das Risiko für eine Demenz in den kommenden Jahren bei ca. 10% oder weniger liegt, während das Risiko bei Nachweis von Amyloid-Pathologie und pathologischen pTau-Werten im Liquor bei > 90 % innerhalb von 5 Jahren liegt (van Maurik et al. 2019).

Die Aufklärung über den Biomarkerstatus und das damit verbundene Risiko für eine kognitive Verschlechterung und Demenz bei Personen mit leichter kognitiver Störung wurde in einer randomisierten klinischen Studie bei 82 Dyaden (Patient*innen, Angehörige) untersucht, wobei die Hälfte die Möglichkeit einer Amyloid-PET Bildgebung erhielt. Beide Gruppen wurden umfassend über das Risiko für eine Demenz bei leichter kognitiver Störung aufgeklärt.

Die Amyloid-PET Gruppe erhielt zusätzlich vor und nach der Untersuchung eine umfassende Aufklärung über die Aussagekraft der Untersuchung, inklusive der Möglichkeit der Bestimmung des Demenzrisikos. Vier Wochen, 24 Wochen und 52 Wochen nach Aufklärungen wurde psychische Symptome erhoben.

In der Gruppe, die die Möglichkeit einer Amyloid-PET Bildgebung erhielt (n=39), entschieden sich von 37 nach Aufklärung für die Untersuchung, wovon eine Dyade keine Ergebnisse erhalten wollte. Von den ausgewerteten Patient:innen waren 12 Amyloid-positiv und 24 Amyloid-negativ. Es zeigte sich in keiner der Gruppen bei den Patient:innen oder den Angehörigen klinische relevante Zunahmen von Depressions- oder Angstsymptomen. In der Gruppe der Amyloid-positiven zeigten sich bei den Patient:innen höhere Werte auf einer *Impact of Event* Skala (Impact of Event Scale, IES), die über die Zeit wieder abnahmen. Auf einer Skala zur Messung der psychologischen Effekte von der Mitteilung genetischer Risiken für die Alzheimer-Krankheit (Impact of Genetic Testing in Alzheimer's Disease, IGT-AD) zeigte sich eine Zunahme bei den Amyloid-positiven Patient:innen sowohl in der *Distress* Skala als auch in der Skala der positiven Effekte. Bei den Angehörigen der Amyloid-positiven zeigte sich eine Abnahme der *self efficacy* im Umgang mit der leichten kognitiven Störung über die Zeit (Lingler et al., 2020).

In einer Studie zur Erfassung von Symptomen im Alltag mittels Ecological Momentary Assessment (EMA) wurden insgesamt 24 Patient:innen mit leichter kognitiver Störung innerhalb von 14 Tagen nach Mitteilung des Amyloid-Status angerufen und nach psychischen Symptomen gefragt. Es fand sich weder in der Gruppe der Amyloid-Positiven (N=12) noch in der Gruppe der Amyloid-Negativen (N=12) eine relevante Zunahme von Depressions- oder Angstsymptomen (Mattos et al., 2019).

In einer amerikanischen Registerstudie wurde die Häufigkeit von Suizidversuchen im zeitlichen Zusammenhang mit der Diagnose einer leichten kognitiven Störung oder einer Demenz untersucht. Es wurden insgesamt 147.595 Personen eingeschlossen, davon 21.085 mit der Diagnose einer leichten kognitiven Störung, 63.255 mit einer Demenz-Diagnose und 63.255 Vergleichspersonen (propensity matching). Untersucht wurde die Häufigkeit von Suizidversuchen und Suiziden in Abhängigkeit davon, wie lang die Diagnose zurücklag. Der Untersuchungszeitraum war 2011-2013 (baseline) bis 2016 (follow-up). Erstmalige Diagnose im Zeitraum der Baseline wurden als kurz zurückliegend klassifiziert. Diagnose im Zeitraum vor Baseline wurden als länger zurückliegend klassifiziert.

Es zeigte sich keine erhöhte Suizidrate in der Gruppe der Personen mit leichter kognitiver Störung oder bei den Personen mit Demenz. Eine länger zurückliegende Demenzdiagnose war mit einem reduzierten Suizidrisiko assoziiert. In Bezug auf Suizidversuche ohne Todesfolge zeigte sich eine Risikoerhöhung bei Personen mit einer kurz zurückliegenden Diagnose einer leichten kognitiven Störung (N=138, 0.7%) oder einer Demenz (N=400, 0.6%) im Vergleich zu der Kontrollgruppe (N=253, 0.4%). Diese Unterschiede waren jeweils signifikant (leichte kognitive Störung: HR, 1.34; 95% KI: 1.09-1.65; P = .005; Demenz: HR, 1.23; 95% CI, 1.05-1.44; P = .01). Es bestand kein Zusammenhang mit kodierten psychiatrischen Diagnosen. Es

zeigte sich keine signifikante Erhöhung bei länger zurückliegenden Diagnosen (Günak et al., 2021).

Von der Evidenz zur Empfehlung (GRADE summary factors)

Nutzen/Schaden

Es besteht ein potenzieller Nutzen durch die Schätzung des Risikos für eine zukünftige Demenz insbesondere vom Alzheimer-Typ bei Menschen mit leichter kognitiver Störung. Dieser Nutzen besteht u.a. in der Umsetzung lebensstilbasierten Präventionsmaßnahmen und in Zukunftsplanung. Ein potenzieller Nutzen ist auch im Ausschluss einer Alzheimer-Pathologie durch Reduktion psychischer Belastung. Der persönliche Wert dieses potenziellen Nutzens ist individuell sehr variabel.

Es besteht ein Risiko für psychische Belastung durch das Wissen um ein erhöhtes Risiko für eine Demenz. Ein potenzieller Schaden entsteht durch Nebenwirkungen der Lumbalpunktion, am häufigsten transiente post-punktionelle Kopfschmerzen. Gravierende oder überdauernde Schäden sind sehr seltene Ereignisse.

Vertrauenswürdigkeit der Evidenz

Niedrig

Risiko für Bias: Hoch, keine Stichproben der Primärversorgung, insgesamt begrenzte Fallzahl

Direktheit: Indirekt, es werden Konstrukte von Effekten gemessen

Konsistenz der Ergebnisse: Geringe Studienanzahl, schwache Konsistenz

Präzision: Gering. Kleine Stichproben zu einzelnen Fragebögen

Publikations-Bias: wahrscheinlich gering

Effektstärke: nicht zutreffend

Dosis-Wirkungsbeziehung: nicht zutreffend

Einfluss von Confoundern: nicht zutreffend

Wertvorstellung und Präferenzen

Der Wunsch nach individueller Demenzrisikoschätzung bei Menschen mit leichter kognitiver Störung ist sehr variabel. Patienten sollten über die Möglichkeit aufgeklärt werden und eine informierte Entscheidung treffen.

Ressourcen

Der Zugang zur stationären und ambulanten Lumbalpunktion ist grundsätzlich flächendeckend möglich, wenn auch außerhalb von Ballungszentren mit längeren Wegstrecken und Wartezeiten verbunden. Die Kosten werden u.a. im Rahmen von pauschalisierten Vergütungen oder als Einzelleistungen durch die Krankenkassen gedeckt.

3.5 Strukturelle Bildgebung

Die strukturelle Bildgebung in Form einer Magnetresonanztomographie (MRT) oder einer Computertomographie (CT) im Rahmen der ätiologischen Diagnostik einer Demenz oder einer leichten kognitiven Störung dient der Darstellung von Atrophiemustern und vaskulären Läsionen sowie dem Ausschluss raumfordernder oder anderen Ursachen der Symptomatik.

Frage: Welche Bedeutung hat die strukturelle Bildgebung in der Erkennung von potenziell reversiblen zu behandelnden Ursachen einer Demenz bei Menschen mit Demenz ohne spezifischen klinischen Hinweis auf eine solche potenziell reversible Ursache?

33	Empfehlung	Neu Stand 2023
EK	Wir schlagen vor, im Rahmen der Erstdiagnostik, u. a. zum Ausschluss potenziell reversibler Ursachen einer Demenz, eine strukturelle Bildgebung des Gehirns zu machen.	
	Literatur: IQWiG (2021) V20-03D Weitere Hintergrundliteratur: Clarfield (2003) PMID: 14557220 Gifford et al. (2000) PMID: 11025796 Health Quality Ontario (2014) PMID: 24592296	
	94 % Konsens	

In der klinischen Praxis wird eine zerebrale strukturelle Bildgebung im Rahmen einer Demenzdiagnostik häufig durchgeführt, um potenziell reversible Ursachen einer Demenz zu erkennen. Nachfolgend ist die Evidenz hierfür ausgeführt.

[IQWiG Evidenzbericht Nr. 1012 \(Auftrag: V20-03D\) – Strukturelle Bildgebung, vollständiger Bericht s. PDF im Anhang](#)

Fragestellung

Darstellung von Evidenz bezüglich der Effekte der erweiterten Differenzialdiagnostik mittels struktureller Bildgebung im Vergleich zu einer Diagnostik ohne erweiterte Differenzialdiagnostik mittels struktureller Bildgebung bei Menschen mit leichter bis schwerer Demenz ohne Verdacht auf eine die Demenz verursachende Hirnanomalie.

Methoden

Für die auftragsgemäß zu erstellenden Evidenzberichte wurden Evidenzprofile gemäß Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE)

entwickelt. Den methodischen Vorgaben von GRADE wurde gefolgt bzw. diese wurden in Anlehnung an die Allgemeinen Methoden des IQWiG konkretisiert.

Kriterien für den Einschluss von Studien

Population

In die Evidenzdarstellung wurden Studien mit Menschen mit einer leichten bis schweren Demenz jeglicher Ätiologie aufgenommen, bei denen kein Verdacht auf eine die Demenz verursachende Hirnanomalie vorliegt und noch keine erweiterte Differenzial-diagnostik durchgeführt wurde wie in Abschnitt Prüf- und Vergleichsintervention beschrieben.

Prüf- und Vergleichsintervention

Die zu prüfende Intervention umfasste die erweiterte Differenzialdiagnostik mittels struktureller Bildgebung (zerebrale Computertomografie [CT] oder Magnetresonanztomografie [MRT], jeweils ohne Kontrastmittel). Als Vergleichsintervention galt die Diagnostik ohne die beschriebene erweiterte Differenzialdiagnostik mittels struktureller Bildgebung.

Endpunkte

Die Darstellung der Evidenzgrundlage der erweiterten Differenzialdiagnostik mittels struktureller Bildgebung sollte anhand von Endpunkten erfolgen, die durch die Leitliniengruppe festgelegt und hinsichtlich ihrer Bedeutung für Menschen mit Demenz der Kategorie „kritisch für die Entscheidung“ zugeordnet worden waren:

§ Therapieänderung infolge eines Befundes aufgrund einer strukturellen Bildgebung § unerwünschte Ereignisse

Hätten zur Beurteilung verwertbare Ergebnisse zu weiteren Endpunkten wie z.B. Demenzsymptomatik und gesundheitsbezogene Lebensqualität vorgelegen, hätten diese ebenfalls einbezogen werden können.

Studientypen

Für den zu erstellenden Evidenzbericht wurde die folgende Evidenz zur Beantwortung der Fragestellung berücksichtigt.

Randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) sind, sofern sie methodisch adäquat und der jeweiligen Fragestellung angemessen durchgeführt wurden, mit der geringsten Ergebnisunsicherheit behaftet. Sie liefern daher die zuverlässigsten Ergebnisse für die Evidenzdarstellung einer medizinischen Intervention.

Da RCTs nicht in ausreichender Zahl und / oder Qualität für einen Vergleich vorlagen, wären auch Studien niedrigerer Evidenzstufe (wie vergleichende Kohortenstudien) in die Evidenzdarstellung einbezogen worden. Ein wesentlicher Aspekt der Ergebnissicherheit bei nicht randomisierten vergleichenden Studien ist die Kontrolle für Confounder, z. B. durch multifaktorielle statistische Methoden.

Studiendauer

Hinsichtlich der Studiendauer bestand keine Einschränkung.

Publikationssprache

Die Publikation musste in deutscher oder englischer Sprache verfasst sein.

Publikationszeitraum

Es wurden Studien mit einem Publikationsdatum ab dem Jahr 2010 in die Evidenzdarstellung eingeschlossen.

Ergebnis

Das Ergebnis der Recherche weist auf die unzureichende Evidenzlage zur vorliegenden Fragestellung hin, denn es konnten weder relevante RCTs noch Non-RCTs identifiziert werden.

Da keine Studien eingeschlossen werden konnten, fehlen entsprechend Daten zu den Endpunkten. Die fehlende Evidenz weist auf einen zukünftigen Forschungsbedarf hin.

Weiterer Hintergrundtext

Häufigkeit potenziell reversibler Ursachen einer Demenz, die mittels struktureller Bildgebung diagnostiziert werden können, und Sensitivität und Spezifität klinisch-symptomatischer Algorithmen.

In einer Arbeit wurden 7 Studien mit insgesamt 1.505 Patienten aus Gedächtnisambulanzen oder Krankenhäusern zusammengefasst, die die Häufigkeit von radiologisch zu diagnostizierenden potenziell reversible Demenzursachen berichteten. Über alle Studien zusammen betrug die Häufigkeit 84 Fälle (5,6%). Die Häufigkeit innerhalb einzelner Studie reichte von 0%-10,4%. Es wurden nur Arbeiten eingeschlossen, die einen klinischen Vorhersagealgorithmus in Bezug auf das Vorliegen eines solchen Befundes berichteten. Darauf basierend wurden verschiedene Prädiktionsalgorithmen entwickelt und an einer hypothetischen Kohorte von 1.000 Menschen mit einer Frequenz von potenziell mittels Bildgebung zu identifizierenden reversiblen Demenzursachen von 5% getestet. Einer von sechs Algorithmen zeigte eine Sensitivität von >85%. Keiner zeigte eine Spezifität von >85%. Alle zeigten einen Positiven Prädiktiven Wert (PPW) von <15%. Zwischen 6 und 44 Personen der hypothetischen 50 Personen (5%) wurden je nach Algorithmus identifiziert (Gifford et al., 2000).

In einer weiteren Metaanalyse über 39 Studien aus den Jahren 1987-2001 mit insgesamt 5.620 Menschen mit Demenz zusammengefasst, die die Häufigkeit potenziell reversibler Demenzursachen darstellten. Davon berichteten 23 Studien Verlaufsdaten. Über alle Studien zusammen betrug die Häufigkeit potenziell reversibler Demenzursachen 9%. In

den Studien, die Verlaufsdaten berichteten zeigten sich eine Besserung oder Remission bei 0.6% (Clarfield, 2003)

In einer unabhängigen konsekutiven Fallserie von 1.000 Patienten einer dänischen Gedächtnisambulanz hatten 432 Personen die Diagnose einer Demenz. Hiervon wiesen 15 Personen einen Normaldruckhydrocephalus und 8 Personen eine intrakranielle Raumforderung als potenziell reversible Hauptursache der Demenz (4%) (Hejl et al., 2002).

Ein kanadischer HTA-Bericht umfasst insgesamt 15 Studien, bezieht sich wesentlich auf die Studien von Gifford et al (2000) und Clarfield (2003) und ergänzt zwei weiteren Einzelzentrums-Studien aus Gedächtnisambulanzen mit 210 und 146 Patienten. Die Autoren betonen die heterogene Datenlage und das Fehlen von Studien aus dem hausärztlichen Bereich. Sie kommen zu dem Schluss, dass der klinische Nutzen von struktureller Bildgebung am größten bei vermuteter gemischter Ätiologie der Demenz und bei diagnostischer Unsicherheit auch im Verlauf ist. Der Nutzen ist wahrscheinlich am geringsten bei Personen, die die klinischen Kriterien einer Alzheimer Demenz erfüllen. Zusätzlich sagen die Autoren, dass klinische Zeichen oder klinische Algorithmen nicht voraussagen, wer einen potenziellen Nutzen von zerebraler Bildgebung hat (Ontario Health Technology Assessment Series, 14; No. 1, 2014). (IQWiG, 2021, V20-03D,)

Frage: Ist die strukturelle von MRT der cCT in der Diagnostik von Demenzerkrankungen überlegen?

34	Empfehlung	Neu Stand 2023
Empfehlungsgrad: ↑ schwach dafür (B)	Wir schlagen vor, eine MRT im Vergleich zu einer CT bevorzugt für die strukturelle Bildgebung im Rahmen der ätiologischen Demenzdiagnostik einzusetzen.	
Sensitivität, Spezifität bzgl. vaskulärer Demenz: Niedrig ⊕⊕⊖⊖ Interrater- Übereinstimmung bzgl. Läsionen und Atrophie der weißen Substanz: Niedrig ⊕⊕⊖⊖	Literatur: Beynon et al. (2012) PMID: 22672344 Ferguson et al. (2018) PMID: 29576397	
	97 % (starker) Konsens	

In einer Metaanalyse von 7 Autopsie und 31 Nicht-Autopsie-Studien verglichen Beynon et al. (2012) die Sensitivität und Spezifität von CT und MRT für die Diagnose einer in den meisten Studien mit NINDS-AIREN-Kriterien diagnostizierten vaskulären Demenz. Die Sensitivität und Spezifität für entsprechende vaskuläre Läsionen waren 71% (95% Konfidenzintervall 53-85%) und 55% (44-66%) 11 CT-Studien. Die Sensitivität und Spezifität in 6 MRT-Studien waren 95% (87-98% Konfidenzintervall 53-85%) und 26% (12-50%). Die Gesamtzahl der Patienten betrug 4.377.

In einer Untersuchung von Ferguson et al. (2018) wurden MRT und CT-Aufnahmen in Bezug auf die Erkennung von Läsionen der weißen Substanz und Atrophiemustern bei 70 Patienten verglichen. Die Übereinstimmung visueller Ratings beider Verfahren für Läsionen der weißen Substanz (gewichtetes K = .55-.75) und der Atrophie (gewichtetes K = .18-.44) waren moderat. MRT war sensitiver für die Erkennung kleiner und lakunärer Infarkte (Ferguson et al., 2018).

Von der Evidenz zur Empfehlung (GRADE summary factors)

Nutzen/Schaden

Das MRT ist sensitiver für relevante Befunde im Rahmen der ätiologischen Demenzdiagnostik, insbesondere in Bezug auf vaskuläre Läsionen. Sie ist nicht mit einem erhöhten Schadensrisiko im Vergleich zur cCT verbunden.

Vertrauenswürdigkeit der Evidenz

Niedrig

Risiko für Bias: gering

Direktheit: Diagnostisch relevante Bildgebungsmarker beider Verfahren wurden untersucht und auch an kleineren Stickproben post-mortem validiert.

Konsistenz der Ergebnisse: Moderat in Bezug auf eine höhere Sensitivität von MRT insbesondere bei Läsionen der weißen Substanz.

Präzision: moderat, visuelle Ratingskalen wurden verwendet

Publikations-Bias: wahrscheinlich gering

Effektstärke: groß in Bezug auf Sensitivitätsunterschiede im Nachweis von Läsionen der weißen Substanz.

Dosis-Wirkungsbeziehung: nicht zutreffend

Einfluss von Confoundern: nicht zutreffend

Wertvorstellung und Präferenzen

Es ist davon auszugehen, dass es keine Präferenz für ein Verfahren gibt mit Ausnahme von Menschen mit Platzangst in Bezug auf die MRT-Untersuchung oder mit MRT-Kontraindikationen.

Ressourcen

MRT- und CT-Geräte sind flächendeckend in Deutschland verfügbar. Die Kosten werden seitens der Kostenträger übernommen.

Frage: Welche Wertigkeit hat die MRT bei der ätiologischen Differenzialdiagnose von Demenzen?

35	Empfehlung	Neu Stand 2023
Empfehlungsgrad: ↑↑ stark dafür (A)	Wir empfehlen, eine strukturelle MRT, insbesondere zur Beurteilung regionaler Atrophie, inklusive des medialen Temporallappens, und des Ausmaßes vaskulärer Läsionen in der ätiologischen Differenzialdiagnose von primären Demenzerkrankungen einzusetzen.	
Spezifität, Sensitivität bzgl. Alzheimer Pathologie: Hoch ⊕⊕⊕⊕	Literatur: Bloudek et al. (2011) PMID: 21694448 Cure et al. (2014) PMID: 24840572 Weitere Hintergrundliteratur: Fazekas et al. (1987) PMID: 3496763 Scheltens et al. (1992) PMID: 1431963	
	97 % (starker) Konsens	

In einer Metaanalyse über 20 Studien wurde eine Sensitivität von 83% (95% KI: 77%-87%) und eine Spezifität von 89% (85%-91%) (AUC: 0.93, 95% KI: 0.90-0.95) für die Differenzierung der von Menschen mit Alzheimer Demenz im Vergleich zu Gesunden mittels MRT berichtet. Für die Trennung der Alzheimer Demenz von Nicht-Alzheimer Demenzen betragen die Sensitivität über 7 Studien 84% (95% KI: 79%-88%) und die Spezifität 76% (95% KI: 55%-89%) (AUC: 0.85, 95% KI: 0.81-0.87) (Bloudek et al. 2011).

In einer Metaanalyse zu verschiedenen diagnostischen Verfahren zur Erkennung der Alzheimer Krankheit mit jeweils post-mortem Validierung wurden 5 MRT-Studien zusammengefasst, die entweder Personen ohne Demenz oder Menschen mit Nicht-Alzheimer Demenz als Kontrollgruppen hatten. Es wurde eine Sensitivität von 75,4% (95% KI: 67,0%-83,3%) und eine Spezifität von 80,0% (95% KI: 73,2%-86,8%) und eine AUC von 0,83 berichtet (Cure et al., 2014)

Hintergrundinformation:

Die typische Alzheimer Krankheit mit amnestischer Symptomausprägung zeigt eine medio-temporale und parietal betonte globale Atrophie. Die Hippocampi beidseits zeigten eine besonders starke Atrophie.

Es existieren atypische Varianten der Alzheimer Krankheit, die posterior-occipitale oder frontal oder links betont temporo-parietale Atrophiemuster zeigen.

Bei der fronto-temporalen Demenz können bitemporal-frontale und links betont temporo-parietale oder temporo-polare Atrophiemuster vorliegen.

Vaskuläre Läsionen, insbesondere Läsionen der weißen Substanz, sind bis zu einem mittleren Ausprägungsgrad mit einer Alzheimer Krankheit vereinbar. Liegt eine darüberhinausgehende vaskuläre Läsionslast vor bei gleichzeitigen Hinweisen für eine Alzheimer Krankheit besteht eine gemischte Demenz.

Eine vaskuläre Demenz sollte nicht alleine basierend auf einem Bildgebungsbefund diagnostiziert werden, sondern anhand der Kriterien der vaskulären Demenz.

Bei der Verwendung klinischer Diagnosekriterien schließt ein MRT-Befund, der für die Diagnose nicht typisch ist, die Diagnose nicht aus.

Insbesondere in frühen Krankheitsstadien kann der neuronale Schaden noch so gering sein, dass eine Atrophie in der Bildgebung nicht nachgewiesen werden kann.

Bei der Aufnahme der MRT ist in Bezug auf Sequenzen, Kippungen und Auflösung darauf zu achten, dass die regionale Atrophie, inklusive des medialen Temporallappens, sowie die vaskuläre Läsionslast bewertet werden kann. Visuelle Ratings (z.B. Scheltens Skala für den Hippokampus, Faszekas Skala für vaskuläre Läsionen) werden empfohlen (Scheltens et al., 1992; Faszekas et al., 1987)

Von der Evidenz zur Empfehlung (GRADE summary factors)

Nutzen/Schaden

Das MRT trägt neben dem Ausschluss von potenziell reversiblen Ursachen einer Demenz zur ätiologischen Differenzialdiagnose bei. Dies kann einen Nutzen in Bezug auf Prognostik und Therapieentscheidungen bedingen. Bei Beachtung von MRT-Ausschlusskriterien ist das Schadensrisiko sehr gering.

Vertrauenswürdigkeit der Evidenz

Hoch

Risiko für Bias: gering

Direktheit: Atrophiemuster, die aus post-mortem Studien bekannt sind, und vaskuläre Läsionen werden mit der MRT dargestellt

Konsistenz der Ergebnisse: hoch, aber zu beachten ist die nicht vollständige Überlappung von klinisch definierten Demenzsyndromen, falls in den Studien als diagnostisches Kriterium verwendet, und der neuropathologischen Krankheit, die sich in Form von Atrophiemustern in der MRT ausdrückt. In Frühstadien der Erkrankung ist die Atrophie oft sehr diskret oder nicht nachweisbar.

Präzision: mittelgradig

Publikations-Bias: wahrscheinlich gering

Effektstärke: mittelgradig zwischen den untersuchten Gruppen

Dosis-Wirkungsbeziehung: nicht zutreffend

Einfluss von Confoundern: nicht zutreffend

Wertvorstellung und Präferenzen

Es ist davon auszugehen, dass Betroffenen einen MRT bei Beachtung von Ausschlusskriterien im Rahmen der Diagnostik wünschen, um die Ursache einer Demenz zu erkennen,

Ressourcen

MRT-Geräte sind flächendeckend in Deutschland verfügbar. Die Kosten werden seitens der Kostenträger übernommen.

Frage: Ist eine strukturelle Bildgebung regelhaft im Verlauf einer Demenz sinnvoll?

36	Empfehlung	Neu Stand 2023
EK	Wir empfehlen keine regelhafte strukturelle Bildgebung im Verlauf bei Demenz.	
	Literatur: -	
	91 % Konsens	

Es gibt keine wissenschaftliche oder klinische Evidenz für die Notwendigkeit von regelhaften Verlaufsuntersuchungen bei Demenz. Im Einzelfall kann eine klinische Indikation bestehen, z.B. bei ungewöhnlichem Krankheitsverlauf oder bei plötzlicher Veränderung des klinischen Zustandes. Zukünftige Therapien erfordern eventuell Verlaufsuntersuchungen zum Monitoring von möglichen Nebenwirkungen.

Frage: Ist eine Demenzrisikoschätzung bei leichter kognitiver Störung mittels struktureller MRT möglich?

37	Empfehlung	Neu Stand 2023
Empfehlungsgrad: ↑ schwach dafür (B)	Wir schlagen vor, das Volumen des Hippocampus bei der Schätzung des Risikos für eine zukünftige Demenz bei Personen mit leichter kognitiver Störung als ergänzendes, aber nicht als einziges Maß zu berücksichtigen, um eine Demenz im Einzelfall vorherzusagen.	
Sensitivität, Spezifität bzgl. Konversion von MCI zu Alzheimer: Moderat ⊕⊕⊕⊖	Literatur: Lombardi et al. (2020) PMID: 32119112	
	97 % (starker) Konsens	

Lombardi et al. fassten in einer Metaanalyse Studien mit insgesamt 3.935 Menschen mit leichter kognitiver Störung zusammen, von denen 1.341 (34%) im Zeitraum von 2-3 Jahren eine Alzheimer-Demenz entwickelten und 2.594 (66%) keine (99%) oder eine nicht-Alzheimer-Demenz (1%).

Die Sensitivität des Hippocampusvolumens (22 Studien) bei Menschen mit leichter kognitiver Störung für die Entwicklung einer Demenz betrug 73% (95% KI: 64%-80%) und die Spezifität

71% (95% KI: 65%-77%). Das Volumen des medialen Temporallappens (7 Studien) zeigte eine Sensitivität von 64% (95% KI: 53%-73%) und eine Spezifität von 65% (95% KI: 51%-76%). Die Seiten-Ventrikelgröße (5 Studien) zeigte eine Sensitivität von 57% (95% KI: 49%-65%) und eine Spezifität von 64% (95% KI: 59%-70%). Die Volumina des entorhinalen Kortex oder das Gesamthirnvolumen konnten aufgrund einer zu geringen Studienlage nicht metaanalytisch ausgewertet werden (Lombardi et al. 2020).

Von der Evidenz zur Empfehlung (GRADE summary factors)

Nutzen/Schaden

Es besteht ein potenzieller Nutzen durch die Schätzung des Risikos für eine zukünftige Demenz insbesondere vom Alzheimer-Typ bei Menschen mit leichter kognitiver Störung. Dieser Nutzen besteht u.a. in der Umsetzung lebensstilbasierter Präventionsmaßnahmen und in Zukunftsplanung. Der persönliche Wert dieses potenziellen Nutzens ist individuell sehr variabel.

Es besteht ein Risiko für psychische Belastung durch das Wissen um ein erhöhtes Risiko für eine Demenz. Bei Beachtung von MRT-Ausschlusskriterien ist das Schadensrisiko durch die MRT-Untersuchung sehr gering.

Vertrauenswürdigkeit der Evidenz

Moderat

Risiko für Bias: moderat, da Studienprobanden nicht vollständig der Patientenpopulation in der Versorgung entsprechen

Direktheit: gegeben, die Studien untersuchen die Fragestellung, die sich auch in der Versorgung stellt (Zusammenhang von Hirnvolumina mit zukünftigem Demenzrisiko bei Menschen mit leichter kognitiver Störung)

Konsistenz der Ergebnisse: gering, große Breite der Effektstärken

Präzision: hoch, die diagnostischen Kriterien für MCI und Demenz sowie die MRT-Datenerhebung und Datenanalysen entsprechen den Standards auch in der Versorgung

Publikations-Bias: geringe Wahrscheinlichkeit

Effektstärke: moderat

Dosis-Wirkungsbeziehung: nicht zutreffend

Einfluss von Confoundern: nicht zutreffend

Wertvorstellung und Präferenzen

Der Wunsch nach Demenzrisikoschätzung ist bei Menschen mit leichter kognitiver Störung individuell sehr variabel.

Ressourcen

MRT-Geräte sind flächendeckend in Deutschland verfügbar. Die Kosten werden seitens der Kostenträger übernommen.

Frage: Welchen Stellenwert haben automatisierte MR-Analyse-Verfahren im Vergleich zur visuellen Beurteilung im Rahmen der Demenzdiagnostik?

38	Empfehlung	Neu Stand 2023
Empfehlungsgrad: ⇓⇓ stark dagegen (A)	Es wird nicht empfohlen, automatisierte Analyseverfahren für die strukturelle MRT als einzige Methode ohne radiologisch-visuelle Befundung im Rahmen der Demenzdiagnostik einzusetzen.	
Sensitivität, Spezifität bzgl. Alzheimer Demenz oder leichter kognitiver Störung: Niedrig ⊕⊕⊖⊖	Literatur: Quek et al. (2022) PMID: 34964531 Weitere Hintergrundliteratur: Battineni et al. (2022) PMID: 36004895 Ciungnet et al. (2011) PMID: 20542124 Fritzsche et al. (2010) PMID: 20440655 Hänggi et al. (2011) PMID: 21709375 Ivanoiu et al. (2015) PMID: 25114071 Min et al. (2017) PMID: 28075620 Prestia et al. (2013) PMID: 23375562 Vermuri et al. (2011) PMID: 21195775 Westman et al. (2011) PMID: 21811624 Westman et al. (2010) PMID: 20847449	
	100 % (starker) Konsens	

Die Entwicklung voll- oder teilautomatisierter Auswertungsansätze struktureller Bildgebungsdaten im Kontext von Demenzerkrankungen ist sehr schnell. Die Methoden umfassen die automatisierte Vermessung einzelner Hirnregionen mit Vergleich zu Normkollektiven und die Vermessung von weiteren Parametern wie der Kortexdicke oder der vaskulären Läsionslast. In der diagnostischen Analyse kommen Machine Learning (ML) oder andere Verfahren der künstlichen Intelligenz (KI) zu Anwendung. In vielen Studien wird eine Gleichwertigkeit oder Überlegenheit dieser Verfahren im Vergleich mit der visuellen Diagnostik beschrieben. Es fehlen allerdings weitgehend Studien, die die Anwendungen in der klinischen Versorgungspraxis untersuchen und es fehlen auch Verfahren, die als Standard angesehen werden können. Vor diesem Hintergrund wird der Einsatz dieser Verfahren als einziges diagnostischen Verfahren ohne die visuelle Befundung aktuell noch nicht empfohlen.

In zahlreichen Arbeiten wurden T1-gewichtete 3D-MRT-Datensätze mit etwa 1 mm³ großen Voxeln visuell, auch unter Zuhilfenahme von visuellen Skalen (z.B. MTA = Scheltens score, Erica-Score, PA = Koedam score, global atrophy score) beurteilt sowie Hippokampi und temporo-mesiale Strukturen manuell, semi- oder vollautomatisch volumetriert oder das Gehirn mittels Voxel-basierter, Oberflächen-basierter, Regionen-basierter Morphometrie, Kortexdikemessungen, zum Teil unter Zuhilfenahme KI-basierter Algorithmen ausgewertet.

Zumeist wurden Menschen mit der Demenz vom Alzheimer Typ oder anderen Demenzformen oder mit leichter kognitiver Störung und gesunde Kontrollen eingeschlossen und sowohl die Gruppentrennung als auch die Genauigkeit untersucht, mit der die Konversion von der leichten kognitiven Störung zu einer Demenz vorhergesagt werden kann.

Die Sensitivität der diagnostisch visuellen Auswertung struktureller MRT beträgt für die Trennung von Demenz vom Alzheimer Typ vs. gesunde Personen im Mittel etwa 80% mit einer Spezifität von 70-95%. Mit visuellen Scores, manueller Hippokampus-Volumetrie, automatisierter (Hippokampus)-Volumetrie, Voxel- und Regionen-basierter Morphometrie, Kortexdicken-Messungen und AI-unterstützten prädiktiven Modellen wird die Sensitivität und die Spezifität geringfügig gesteigert.

Beispielhafte einzelne Studien

Fritzsche et al. untersuchten 15 Menschen mit Demenz vom Alzheimer Typ, 18 Menschen mit leichter kognitiver Störung (davon 10, die im Längsschnitt eine Demenz entwickelten) und 15 Kontrollen mittels manueller Messung der Weite des Temporalhorns sowie manueller und automatisierter Hippokampus-Volumetrie. Alzheimer-Demenz-Erkrankte konnten von Gesunden mit einer Sensitivität von 60% bzw. Spezifität von 80% für die Weite des Temporalhorns, 80% und 87% für die manuelle und 87% und 87% für die automatisierter Hippokampus-Volumetrie unterschieden werden. Für die Vorhersage einer Konversion von MCI zu Alzheimer-Erkrankung betrugten die Werte 40% und 100%, 60% und 88% bzw. 70% und 88% (Fritzsche et al., 2010).

Westman et al. untersuchten 30 Menschen mit Demenz vom Alzheimer Typ und 36 Kontrollen mittels AI-unterstützter Regionen-basierter Volumetrie, Kortexdicke-Messungen und MR-Spektroskopie. Menschen mit Demenz vom Alzheimer Typ konnten von Gesunden auf den strukturellen MRT-Aufnahmen mit einer Sensitivität von 93% und Spezifität von 86% getrennt werden (Westman et al. 2010).

Cuingnet et al. untersuchten bei 509 Personen aus der ADNI-Datenbank die Genauigkeit verschiedener Voxel- und Regionen-basierter Morphometrie-Verfahren sowie Kortexdicke-Messungen und wendete eine automatische Klassifikation unter Verwendung der Parameter an. An M. Alzheimer Erkrankte konnten von Gesunden mit einer Sensitivität von 65%-81% und einer Spezifität von 77%-95% getrennt werden. Für die Trennung von Menschen mit einer leichten kognitiven Störung, die eine Demenz entwickelten, im Vergleich zu Menschen mit einer leichten kognitiven Störung, die keine Demenz entwickelten, betrugten die Sensitivität 51%-73% und die Spezifität etwa 85% (Cuingnet et al. 2011).

Hänggi et al. untersuchten 59 Menschen mit Demenz vom Alzheimer Typ, 18 Menschen mit leichter kognitiver Störung und 52 Kontrollen mit Regionen-basierter Morphometrie in insgesamt 28 temporalen und parietalen Regionen. Beide Hippokampi sowie der linke Gyrus

parietalis superior und Gyrus supramarginalis waren die Regionen, die Menschen mit leichter kognitiver Störung und Kontrollen am besten trennten (Sensitivitäten 62%-81%, Spezifitäten 56%-67%) (Hänggi et al., 2011).

Vemuri et al. analysierten strukturelle MRTs von autoptisch bestätigten 48 Menschen mit Alzheimer Krankheit, 20 mit Demenz mit Lewy Körper, 47 FTLD-TDP43-Erkrankten und 120 Kontrollen mittels Voxel- und Regionen-basierter Morphometrie. In einer Cluster-Analyse sprach ein temporo-mesiales und temporo-parietales Atrophie-Muster für eine Alzheimer-Erkrankung, ein frontales und temporales Atrophie-Muster für eine FTLD und eine Atrophie-Muster mit Beteiligung der Amygdalae, der basalen Temporallappen und des dorsalen Mittelhirns für eine Demenz mit Lewy Körper. In einer leave one out-Klassifikation betragen Sensitivität und Spezifität für eine Alzheimer-Erkrankung 91% und 84%, für eine FTLD 84% und 94% und für eine DLB 79% und 99% (Vermuri et al. 2011).

Westman et al. untersuchten 75 Menschen mit Alzheimer-Erkrankung, 101 Menschen mit leichter kognitiver Störung und 81 Kontrollen mittels Erfassung des MTA-Scores nach Scheltens, mittels manueller Hippokampus-Volumetrie und mittels einer multivariaten Analyse mit 57 Variablen, zu denen regionale Volumina und Kortexdicke-Messungen zählten. Menschen mit Demenz vom Alzheimer Typ konnten von Gesunden durch die Erfassung des MTA-Scores nach Scheltens mit einer Sensitivität von 79% und einer Spezifität von 83% getrennt werden. Die multivariate Analyse ergab bei ähnlicher Sensitivität eine geringfügig höhere Spezifität von 88%. Die manuelle Volumetrie zeigte eine Sensitivität von 93% und eine Spezifität von 85%. Die Sensitivität für die Erkennung einer Person mit leichter kognitiver Störung, die eine Demenz entwickelten betragen 68%, 79% und 68% (Westman et al. 2011).

Hata et al. haben bei 49 Menschen mit Demenz vom Alzheimer Typ, 30 Menschen mit leichter kognitiver Störung und 30 Kontrollen Volumetrie des Hippokampus mit einer vollautomatisch durchgeführten Volumetrie der temporo-mesialen Strukturen (entorhinaler Kortex, Subiculum, G. dentatus, CA1-CA4, BA 35, 36) verglichen. Entorhinaler Kortex, Subiculum und CA1 wiesen sowohl in der Trennung von Menschen mit Demenz vom Alzheimer Typ und Gesunden als auch von Menschen mit leichter kognitiver Störung und Kontrollen vergleichbare Sensitivitäten und Spezifitäten wie die Hippokampus-Volumetrie auf (Hata et al. 2019).

Prestia et al. untersuchten in 2 Kohorten 42 Menschen mit Alzheimer-Erkrankte mit prodromaler Alzheimer Krankheit und 51 stabile Menschen mit leichter kognitiver Störung mit manueller, semiautomatischer und vollautomatischer Hippokampus-Volumetrie. Die Sensitivität für die Erkennung der prodromalen Alzheimer-Patienten war mit 28%-50% gering, die Spezifität mit 61%-94% deutlich höher (Prestia et al. 2013).

Ivanoiu et al. untersuchten verschiedene Biomarker (FDG-PET, Flutemetamol-PET, MRT), um 60 Menschen mit leichter kognitiver Störung und 32 Gesunde zu trennen. MRT-Biomarker war

das auf das intrakranielle Volumen normalisierte Hippokampus-Volumen. Dieses Maß erreichte bei einer Spezifität von 84% eine Sensitivität von 50%. (Ivanoiu et al. 2015)

Min et al. untersuchten 30 Menschen mit milder bis mittelschwerer Demenz vom Alzheimer Typ und 25 Kontrollen mittels visueller Beurteilung des medialen Temporallappens sowie vollautomatischer Volumetrie. Beide Verfahren waren mit 63% wenig sensitiv in der Erkennung der Alzheimer-Erkrankten, erkannten aber mit 92% bzw. 100% zuverlässig die Gesunden (Min et al. 2017).

Metaanalysen

Quek et al. verglichen manuelle und automatisierte Volumenmessungen des Hippokampus bei Datensätzen zur Alzheimer Krankheit. Die gepoolte standard mean difference (SMD) zwischen beiden Methoden war 0.22 (95% CI -0.50 bis 0.93) und damit nicht signifikant. Die Autoren weisen auf die erhebliche Heterogenität der Studien hin (Quek et al., 2022).

Battineni et al. untersuchten Arbeiten zur Anwendung von KI in der Diagnose der Alzheimer Krankheit mittels MRT. Es wurden 29 Studien eingeschlossen. Insgesamt wurde eine diagnostische Genauigkeit von 73.3% bis 99% berichtet (Battineni et al., 2022).

Metaanalysen

Quek et al. verglichen manuelle und automatisierte Volumenmessungen des Hippokampus bei Datensätzen zur Alzheimer Krankheit. Die gepoolte standard mean difference (SMD) zwischen beiden Methoden war 0.22 (95% CI -0.50 bis 0.93) und damit nicht signifikant. Die Autoren weisen auf die erhebliche Heterogenität der Studien hin (Quek et al., 2022).

Von der Evidenz zur Empfehlung (GRADE summary factors)

Nutzen/Schaden

Ein automatisiertes MR-Analyseverfahren kann durch eine höhere diagnostische Genauigkeit einen Zusatznutzen im Vergleich zu einer Auswertung der MR-Bildgebung ohne Zuhilfenahme eines automatisierten Verfahrens bringen. Eine fehlerhafte Diagnose, insbesondere bei alleiniger Anwendung kann einen Schaden bedingen.

Vertrauenswürdigkeit der Evidenz

Niedrig

Risiko für Bias: hoch, viele Methoden sind noch in der Erprobung

Direktheit: gegeben, die Studien untersuchen die Fragestellung, ob automatisierte Verfahren klinisch-visuellen Verfahren überlegen sind

Konsistenz der Ergebnisse: gering, große Breite der diagnostischen Genauigkeit

Präzision: gering, große Breite der Methoden, keine klinisch diagnostisch etablierte Methode

Publikations-Bias: wahrscheinlich moderat

Effektstärke: kein Zusatzeffekt bis großer Zusatzeffekt

Dosis-Wirkungsbeziehung: nicht zutreffend

Einfluss von Confoundern: nicht zutreffend

Wertvorstellung und Präferenzen

Der Wunsch von Patienten nach einer richtigen Diagnose ist in den meisten Fällen hoch.

Ressourcen

Automatisierte Analyseverfahren sind nur begrenzt verfügbar, häufig nicht validiert und existiert kein etablierter Standard.

3.6 Molekulare Bildgebung

Die molekulare Bildgebung umfasst nuklearmedizinischer Verfahren, die der Darstellung des zerebralen Metabolismus, der zerebralen Perfusion, zerebraler Amyloidablagerungen, Dopamintransporterdichte oder der sympathischen Innervation dienen. Bei einzelnen neurodegenerativen Erkrankungen kommt den Verfahren eine Rolle in der Diagnostik zu.

3.6.1 Fludeoxyglukose [18F] Positronen-Emissions-Tomographie (FDG-PET), Hexamethyl-Propylenamin-Oxim-Single-Photon-Emission-Computed-Tomographie (HMPAO-SPECT)

Frage: Welche Sensitivität und Spezifität hat die FDG-PET oder alternativ ein Perfusions-SPECT (HMPAO-SPECT) in Bezug auf die Diagnose einer Alzheimer Krankheit (verifiziert durch post-mortem Analyse oder Amyloid-PET)?

Frage: Welche Sensitivität und Spezifität hat die FDG-PET oder alternativ ein Perfusions-SPECT (HMPAO-SPECT) in Bezug auf die klinische Diagnose einer Alzheimer Demenz?

Frage: Welche Sensitivität und Spezifität hat die FDG-PET bei Menschen mit Demenz in Bezug auf AD und non-AD, innerhalb von non-AD Demenz-Formen und innerhalb von atypischen AD-Varianten?

Frage: Welche Effekte hat der Einsatz von FDG-PET auf das klinische Management (u.a. Sicherheit der Diagnose, Änderung der Diagnose, Änderungen von Therapien) bei Menschen mit Demenz oder leichter kognitiver Störung?

39	Empfehlung	Neu Stand 2023
Empfehlungsgrad: ↑↑ stark dafür (A)	Wir empfehlen, wenn die Ursache einer Demenz oder leichten kognitiven Störung nach Ausschluss reversibler Ursachen und nach klinischer und neuropsychologischer Untersuchung und ggf. Liquorbiomarkern unklar ist, und durch die Differentialdiagnostik ein Effekt auf das klinische Management zu erwarten ist, eine FDG-PET Untersuchung durchzuführen.	
Sensitivität, Spezifität bzgl. Alzheimer- Pathologie: Moderat ⊕⊕⊕⊖ Änderung des klinischen Managements, Veränderung der ätiologischen Diagnose: Moderat ⊕⊕⊕⊖	Literatur: Bloudek et al. (2011) PMID: 21694448 Fink et al. (2020) PMID: 32340038 Lesman-Segev et al. (2021) PMID: 33219525 Mosconi et al. (2008) PMID: 18287270 Perini et al. (2021) PMID: 32734458 Weitere Hintergrundliteratur: Bergeron et al. (2016) PMID: 26484904 Jagust et al. (2007) PMID: 17724289 Laforce et al. (2010) PMID: 20539026	

	Motara et al. (2017) PMID: 27637430 Ossenkoppele et al. (2013) PMID: 23953396
	100 % (starker) Konsens

40	Empfehlung	Neu Stand 2023
Empfehlungsgrad: ↑ schwach dafür (B)	Wir schlagen vor, automatisierte FDG-PET Analysen zusätzlich zu visuellen Analysen anzuwenden.	
Sensitivität, Spezifität bzgl. Alzheimer- Pathologie: Moderat ⊕⊕⊕⊖	Literatur: Mosconi et al. (2008) PMID: 18287270	
	100 % (starker) Konsens	

41	Empfehlung	Neu Stand 2023
Empfehlungsgrad: ↑ schwach dafür (B)	Wir schlagen vor, eine Perfusions-SPECT (HMPAO-SPECT) bei fehlender Verfügbarkeit einer FDG-PET als Alternative einzusetzen und automatisiert Analyseverfahren zusätzlich anzuwenden.	
Sensitivität, Spezifität bzgl. Alzheimer Pathologie: Moderat ⊕⊕⊕⊖ Abgrenzung zu anderen Demenzen: Moderat ⊕⊕⊕⊖	Literatur: Bloudek et al. (2011) PMID: 21694448 Fink et al. (2020) PMID: 32340038 Weitere Hintergrundliteratur: Guedj et al. (2022) PMID: 34882261 Fink et al. (2020) PMID: 32340038 Foster et al. (2007) PMID: 17704526 Kerklaan et al. (2014) PMID: 24576796 Minoshima et al. (2001) PMID: 11558792 Parmera et al. (2021) PMID: 33206389 Taswell et al. (2015) PMID: 26251415	
	95 % Konsens	

Die FDG-PET misst die Aufnahme von Glukose in die Nervenzelle. Ein Hypometabolismus zeigt eine neuronale Schädigung an. Einzelne neurodegenerative Erkrankungen sind durch typische Muster des Hypometabolismus charakterisiert. Bei der Alzheimer Krankheit liegt im typischen Fall ein Hypometabolismus in beidseits temporo-partietal und medioparietal (Präcuneus) vor. Bei der Demenz mit Lewy Körper reicht der Hypometablismus typischerweise bis in den

Okzipitallappen. Fronto-temporale Erkrankungen sind durch einen typischen regionale Hypometabolismus in Abhängigkeit vom Subtyp gekennzeichnet.

Die HMPAO-SPECT misst die zerebrale Perfusion, die bei neurodegenerativen Erkrankungen ein vergleichbares Muster zeigt wie die FDG-PET.

Sensitivität und Spezifität von FDG-PET für die Alzheimer Demenz

In einer Metaanalyse über 2 FDG-PET Studien (182 Probanden) mit post-mortem Validierung zeigte sich eine Sensitivität von 89% (95% KI: 84%-94%) und Spezifität von 74% (95% KI: 73%-74%) für die Differenzierung von Menschen mit Demenz und Alzheimer Pathologie im Vergleich zu Menschen mit Demenz ohne Alzheimer Pathologie anhand des Verteilungsmusters des Hypometabolismus (Fink et al., 2020).

Für denselben Vergleich zeigte eine Metaanalyse über 3 HMPAO-SPECT Studien (205 Probanden) eine Sensitivität von 64% (95% KI: 57%-94%) und Spezifität von 83% (95% KI: 76%-92%) (Fink et al., 2020).

In einer weiteren Studie mit 101 Menschen mit post-mortem Befund zeigten FDG-PET-Muster eine Sensitivität von 80% (95% KI: 68%-92%) und Spezifität von 84% (95% KI: 74%-93%) für die Differenzierung von Alzheimer Pathologien vs. andere Pathologien (Lesman-Segev et al., 2021).

In einer Metaanalyse zu FDG-PET zur Differenzierung von klinisch diagnostizierter Alzheimer Demenz und Kontrollpersonen ohne Demenz über 20 Studien zeigte sich eine Sensitivität von 90% (95% KI: 84%-94%) und eine Spezifität von 89% (95% KI: 81%-94%) (AUC: 0.96, 95% KI: 0.93-0.97). In der gleichen Arbeit zeigte eine Metaanalyse über 11 HMPAO-SPECT Studien eine Sensitivität von 80% (95% KI: 71%-87%) und eine Spezifität von 85% (95% KI: 79%-90%) (AUC: 0.90, 95% KI: 0.87-0.92) (Bloudek et al., 2011).

Zusätzliche Hintergrundinformation zur Sensitivität und Spezifität von FDG-PET für die Alzheimer Demenz

Jagust et al. zeigten in einer Autopsie-bestätigten Studie über 44 Fälle, dass die Sensitivität der FDG-PET für die pathologische Diagnose einer Alzheimer Demenz bei 84%, die Spezifität bei 74% lag, während die rein klinische Diagnose Werte von 76% Sensitivität und 58% Spezifität erzielte (Jagust et al., 2007). Dies deutet auf einen zusätzlichen diagnostischen Wert der FDG-PET hin.

Differenzierung verschiedener Demenzformen

In der Metaanalyse von Bloudek et al. wird für den Vergleich von Alzheimer Demenz vs. nicht-Alzheimer Demenz über 10 Studien eine Sensitivität von 93% (95% KI: 85%-97%) und eine Spezifität von 70% (95% KI: 64%-76%) (AUC: 0.72, 95% KI: 0.68-0.76) für FDG-PET angegeben. (Bloudek et al., 2011).

Eine Metaanalyse über 8 HMPAO-SPECT Studien zeigte für den Vergleich von Alzheimer Demenz vs. nicht-Alzheimer eine Sensitivität von 79% (95% KI: 65%-88%) und eine Spezifität von 81% (95% KI: 72%-87%) (AUC: 0.86, 95% KI: 0.83-0.89) (Bloudek et al., 2011).

Eine internationalen Multicenter-Studie von Mosconi et al. zeigt bei insgesamt 548 Menschen mit Alzheimer Demenz, leichter kognitiver Störung, Demenz mit Lewy Körper und frontotemporaler Demenz sowie gesunden Personen korrekte Klassifikationsraten von durchgängig > 90 % bei Anwendung der FDG-PET mit standardisierter voxel-basierter Auswertung (Mosconi et al. 2008).

Zusätzliche Hintergrundinformation zur Differenzierung verschiedener Demenzformen (beispielhafte Einzelstudien)

Alzheimer Demenz vs. Frontotemporale Demenz

Für die Differenzierung von Demenz mit Alzheimer Pathologie und frontotemporaler Degeneration (eine Studie, 45 Probanden) zeigte sich für die FDG-PET eine Sensitivität von 97% (95% KI: 96%-98%) und Spezifität von 66% (95% KI: 59%-73%) (Fink et al., 2020).

In einer Studie mit 31 Menschen mit Alzheimer Demenz und 14 Menschen mit frontotemporaler Demenz, bei denen jeweils post-mortem Validierungen der Diagnose vorgenommen wurden, wurde durch FDG-PET mit einer voxel-basierten Analyse (stereotactic surface projection (SSP) eine Sensitivität von 86% und eine Spezifität von 98% mit einer diagnostischen Genauigkeit von 90% erreicht. Die rein klinische Bewertung erreichte eine diagnostische Genauigkeit von 79% (Foster et al., 2007).

Alzheimer Demenz vs. Demenz mit Lewy Körper

Für die Diagnose der Demenz mit Lewy Körper in der Abgrenzung zur Alzheimer Demenz berichten Minoshima et al. anhand von Autopsie-unterstützten Auswertungen (11 DLB, 10 AD) eine Sensitivität von 90% bei 80% Spezifität basierend auf dem okzipitalen Hypometabolismus bei LBD (Minoshima et al. 2001).

Varianten der Alzheimer-Krankheit

Taswell et al. berichten eine diagnostische Genauigkeit der FDG-PET von im Mittelwert 84% in der Differenzierung klinischer Alzheimer-Subtypen, definiert durch positives Amyloid-PET (insgesamt 94 Fälle), gegenüber einer im Mittelwert 65% Genauigkeit der rein klinischen Diagnose (Taswell et al., 2015).

In Bezug auf die ätiologische Einordnung des kortikobasalen Syndroms (CBS) zeigte die FDG-PET mit Amyloid-PET als Goldstandard bei 45 Patienten eine Sensitivität von 77% und eine Spezifität von 100% mit einer Genauigkeit von 88% zur Erkennung einer zugrundeliegenden Alzheimer Krankheit (Parmera et al., 2021).

Frontotemporale-Demenzen

In einer Übersichtsarbeit wurde die diagnostische Wertigkeit von FDG-PET zur für die Differenzierung der verschiedenen Formen der primären progressiven Aphasien (PPA) untereinander zusammengefasst. Es wurde Genauigkeitswerte von 84% über alle Varianten und von über 90% für einzelne Varianten berichtet. Die Autoren weisen auf die kleinen Stichproben und die dadurch schwache Evidenz hin (Bouwman et al., 2018)

Bei 52 Menschen mit vermuteter behavioraler FTD ohne nachweisbarer Atrophie im MRT wurden mittels FDG-PET mit einer Sensitivität von 47% und einer Spezifität von 92% die Personen identifiziert, die sich im Verlauf von zwei Jahren in einer für die behaviorale FTD typischen Form verschlechterten (Kerklaan et al., 2014).

Effekte von FDG-PET auf das klinische Management

In einer prospektiven Studie bei 277 Patienten einer Gedächtnisambulanz mit einer initialen ätiologischen Diagnose, die auf klinischer Untersuchung und struktureller Bildgebung basierte, bei der aber ein unklarer Liquor-Biomarkerbefund bestand oder keine Liquorbiomarkern vorlagen, zeigte Perini et al., dass die FDG-PET bei 31% der Patienten (leichte kognitive Störung oder Demenz) zu einer Veränderung der initialen ätiologischen Diagnose führte, (bei 32% der Menschen mit leichter kognitiver Störung und bei 29% der Menschen mit Demenz). Bei Patienten, die zuvor ätiologisch nicht zugeordnet wurden, ergab sich eine Diagnose bei 63% (Perini et al., 2021).

Zusätzliche Hintergrundinformation zu Effekten von FDG-PET auf die diagnostische Bewertung und klinische Management

Bergeron et al. untersuchte retrospektiv bei 59 Menschen mit unklarer Demenz den Effekt einer FDG-PET Verlaufsuntersuchung. Die Anzahl der unklaren Diagnosen wurde von 80% auf 34% reduziert. Dies führte in 24% der Fälle zu einer Änderung der Diagnose und in 22% der Patienten zu einer Änderung der Behandlung (Bergeron et al 2016).

Laforce et al. zeigten bei 94 Menschen mit leichter kognitiver Störung und typischen und atypischen bzw. unklaren Demenzen retrospektiv durch die FDG-PET eine Veränderung der Diagnose bei 29%, eine Reduktion unklarer Fälle um 23% und eine 64%-ige Steigerung des Einsatzes von Acetylcholinesterase Inhibitoren (Laforce et al., 2010).

Motara et al zeigten bei 136 Menschen mit verschiedenen Diagnosen aus Expertenzentren für Gedächtnisstörungen retrospektiv, dass sich bei 43% die diagnostische Sicherheit erhöhte. Bei 35 % wurde die initiale klinische Diagnose geändert. Bei 42% führte die FDG-PET dazu, dass weiterführende Untersuchungen nicht mehr nötig erschienen und bei 32% kam es zu einer Änderung der Therapie (Motara et al., 2016).

Ossenkoppele et al zeigten retrospektiv bei 154 Patienten einer Gedächtnisambulanz bei kombinierter Anwendung der FDG-PET mit der Amyloid-PET einen Wechsel der Diagnose bei 23% von Patienten. Die diagnostische Sicherheit erhöhte sich dabei von 71% auf 87% (Ossenkoppele et al., 2013).

Von der Evidenz zur Empfehlung (GRADE summary factors)

Nutzen/Schaden

Es besteht ein potenzieller Nutzen durch die Feststellung der ätiologischen Diagnose, da sich hierdurch Änderungen im Management ergeben können, insbesondere durch Änderung der Diagnose in der Beratung bzgl. der Prognose und den sich daraus ableitenden begleitenden Empfehlungen sowie in der Behandlung, u.a. mit Antidementiva. Ein Nutzen i.S. einer molekular-spezifischen Pharmakotherapie einzelner neurodegenerativer Erkrankungen besteht aktuell nicht.

Ein Schadensrisiko besteht durch die Untersuchung bei regelrechter Durchführung und Beachtung von Kontraindikationen in keinem relevanten Ausmaß.

Vertrauenswürdigkeit der Evidenz

Moderat

Risiko für Bias: Hoch, keine Stichproben der Primärversorgung, insgesamt begrenzte Fallzahl

Direktheit: Indirekt, kein direkter, nur indirekter Nachweis spezifischer Pathologien, Effekt auf das klinische Management als indirekte Folge

Konsistenz der Ergebnisse: Hoch in Bezug auf diagnostische Genauigkeit, Metaanalysen und Einzelstudien weisen vergleichbare Ergebnisse auf

Präzision: Gering, Fehlen von allgemeingültigen Cut-off-Kriterien für die Differenzierung verschiedener Erkrankungen

Publikations-Bias: wahrscheinlich gering

Effektstärke: nicht zutreffend

Dosis-Wirkungsbeziehung: nicht zutreffend

Einfluss von Confoundern: nicht zutreffend

Wertvorstellung und Präferenzen

Es ist davon auszugehen, dass die überwiegende Anzahl von Betroffenen eine Präferenz für die Ätiologie einer syndromal diagnostizierten Demenz hat und ein angepaßtes klinisches Management wünscht.

Ressourcen

Der Zugang zu FDG-PET oder Perfusions-SPECT ist grundsätzlich flächendeckend gegeben, Eine Kostenübernahme der Perfusions-SPECT ist mittels EBM-Nuklidpauschale möglich, eine Erstattung der FDG-PET durch die Gesetzlichen Krankenkassen kann im Einzelfall bei der gesetzlichen Krankenkasse beantragt werden.

Frage: Welchen Wert hat die FDG-PET bei der leichten kognitiven Störung in der Vorhersage einer Demenz?

42	Empfehlung	Neu Stand 2023
Empfehlungsgrad: ↑ schwach dafür (B)	Wir schlagen vor, wenn bei Menschen mit einer gesichert diagnostizierten leichten kognitiven Störung ein Anlass besteht, über den Stellenwert einer FDG-PET Untersuchung zur Schätzung des individuellen Demenzrisikos zu informieren, die Person ergebnisoffen über die Vor- und Nachteile und mögliche Konsequenzen zu beraten, bevor eine FDG-PET-Untersuchung in Betracht gezogen wird. Wir schlagen vor, nach der Aufklärung, ein FDG-PET anzubieten.	
Sensitivität, Spezifität bzgl. Konversion von MCI zu Alzheimer: Niedrig ⊕⊕⊖⊖	Literatur: Smailagic et al. (2015) PMID: 25629415 Smailagic et al. (2018) PMID: 30010119 Weitere Hintergrundliteratur: Caminiti et al. (2018) PMID: 29387532 Drzezga et al. (2005) PMID: 16204712 Iaccarino et al. (2017) PMID: 28671117 Iaccarino et al. (2019) PMID: 31211176 Landau et al. (2010) PMID: 20592257 Ottoy et al. (2019) PMID: 30927601 Prestia et al. (2015) PMID: 25646957 Zhang et al. (2012) PMID: 22257044	
	95 % Konsens	

In einer Cochrane Metaanalyse bewertete Smailagic et al. die Wertigkeit von FDG-PET in der Prädiktion einer Demenz bei Menschen mit leichter kognitiver Störung. Insgesamt wurde 14 Studien eingeschlossen. Die Sensitivität für den Übergang von einer leichten kognitiven Störung zu einer Demenz betrug zwischen 25% und 100%, die Spezifität reicht von 15% bis 100%. Über alle Studien betrug die Sensitivität 76% und die Spezifität 82%. Die Autoren

betonen die hohe Varianz der Studien, das Fehlen von allgemeingültigen Schwellenwerten sowie das Fehlen eines standardisierten Verfahrens der Auswertung (Smailagic et al., 2015). Die gleiche Arbeitsgruppe publizierte 2018 ein Update, in dem sie zu einer ähnlichen Bewertung kommt. Es wird erwähnt, dass insbesondere automatisierte Analyseverfahren höhere Genauigkeit liefern können (Smailagic et al. 2018).

Zusätzliche Hintergrundinformation (beispielhafte Studien)

In einer Metaanalyse wurde die diagnostische Genauigkeit von FDG-PET und 11C-PIB-PET (Amyloid-PET) unter dem Aspekt der Vorhersage des kurzfristigen Übergangs zur Demenz verglichen, wobei sich eine höhere Spezifität der FDG-PET bei höherer Sensitivität der Amyloid-PET zeigte (Zhang et al. 2012).

Landau et al. zeigten bei 85 Menschen mit leichter kognitiver Störung, dass FDG-PET insbesondere bei Menschen mit episodischen Gedächtnisstörungen (amnesic MCI) ein um den Faktor 11.7 erhöhtes Risiko anzeigt, eine Demenz zu entwickeln (Landau et al., 2020)

Caminiti et al. zeigten in einer multizentrischen Studie bei 80 Menschen mit einer leichten kognitiven Störung, dass FDG-PET im Vergleich zu Liquorbiomarkern eine höhere Vorhersagekraft für eine Progression zur Alzheimer-Demenz als auch zu frontotemporalen Demenzen hat (Caminiti et al., 2018).

In einer Arbeit über 519 Menschen mit MCI und 268 gesunden Kontrollpersonen zeigte FDG-PET eine Prädiktion für die klinische Verschlechterung. Ein unauffälliger FDG-PET Befund hat einen Negativen Prädiktiven Wert von > 80%, auch bei positivem Amyloid-Status (Iaccarino et al., 2019).

Verschiedene Studien zeigen, dass die Hinzunahme von einzelnen klinischen bzw. testpsychologischen oder genetischen Informationen oder Biomarkern die Voraussage der FDG-PET in Bezug auf die Entwicklung einer Demenz bei leichter kognitiver Störung weiter erhöhen kann (Drzezga et. al., 2005; Landau et al., 2010; Prestia et al. 2015; Iaccarino et al. 2017; Ottoy et al., 2019).

Von der Evidenz zur Empfehlung (GRADE summary factors)

Nutzen/Schaden

Es besteht ein potenzieller Nutzen durch die Schätzung des Risikos für eine zukünftige Demenz bei Menschen mit leichter kognitiver Störung. Dieser Nutzen besteht u.a. in der Umsetzung lebensstilbasierter Präventionsmaßnahmen und in Zukunftsplanung. Ein

potenzieller Nutzen ist auch in der Möglichkeit der Feststellung eines sehr geringen Progressionsrisikos durch einen unauffälligen FDG-PET zu sehen.

Ein Schadensrisiko besteht durch die Untersuchung bei regelrechter Durchführung und Beachtung von Kontraindikationen in keinem relevanten Ausmaß. Es besteht ein Risiko für psychische Belastung durch das Wissen um ein erhöhtes Risiko für eine Demenz.

Vertrauenswürdigkeit der Evidenz

Niedrig

Risiko für Bias: Hoch, keine Stichproben der Primärversorgung, insgesamt begrenzte Fallzahl

Direktheit: Direkt, Konversion zur Demenz wird klinisch durch Untersuchung bestimmt.

Konsistenz der Ergebnisse: Gering.

Präzision: Gering, Fehlen von allgemeingültigen Cut-off-Kriterien für die Differenzierung von hohem und geringem Risiko

Publikations-Bias: wahrscheinlich gering

Effektstärke: nicht zutreffend

Dosis-Wirkungsbeziehung: nicht zutreffend

Einfluss von Confoundern: nicht zutreffend

Wertvorstellung und Präferenzen

Der Wunsch nach individueller Demenzrisikoschätzung bei Menschen mit leichter kognitiver Störung ist sehr variabel. Patienten können über die Möglichkeit aufgeklärt werden und eine informierte Entscheidung treffen.

Ressourcen

Der Zugang zu FDG-PET ist grundsätzlich flächendeckend gegeben. Eine Erstattung der durch die Gesetzlichen Krankenkassen kann im Einzelfall bei der gesetzlichen Krankenkasse beantragt werden.

3.6.2 [18F] Amyloid-PET Bildgebung

Frage: Welche Sensitivität und Spezifität hat die Amyloid-PET in Bezug auf die post-mortem Amyloid-Pathologie?

Frage: Welche Sensitivität und Spezifität hat die Amyloid-PET bei Menschen mit Demenz in Bezug auf AD und non-AD und innerhalb von inneren von atypischen AD-Varianten?

Frage: Welche Effekte hat der Einsatz von Amyloid-PET auf das klinische Management (u.a. Sicherheit der Diagnose, Änderung der Diagnose, Änderungen von Therapien) bei Menschen mit Demenz oder leichter kognitiver Störung?

43	Empfehlung	Neu Stand 2023
Empfehlungsgrad: ↑↑ stark dafür (A)	Wir empfehlen, wenn die Ursache einer Demenz oder leichten kognitiven Störung nach Ausschluss reversibler Ursachen und nach klinischer und neuropsychologischer Untersuchung und ggf. Liquorbiomarkern unklar ist, und durch die Differentialdiagnostik ein Effekt auf das klinische Management zu erwarten ist, zur Erkennung oder zum Ausschluss einer Alzheimer-Pathologie eine Amyloid-PET Untersuchung durchzuführen.	
Klinisches Management (Diagnose-Änderung, Diagnose-Konfidenz, Änderung der Behandlung): Hoch ⊕⊕⊕⊕	Literatur: Fantoni et al. (2018) PMID: 29689725 Fink et al. (2020) PMID: 32340038 Lesman-Segev et al. (2021) PMID: 33219525 Leuzy et al. (2019) PMID: 30915522 Rabinovici et al. (2019) PMID: 30938796	
Sensitivität, Spezifität bzgl. Amyloid Pathologie, Alzheimer Pathologie: Hoch ⊕⊕⊕⊕	Weitere Hintergrundliteratur: Biundo et al. (2021) PMID: 34458730 Chui et al. (2015) PMID: 25722748 Cipriano et al. (2022) PMID: 35659868 Kang et al. (2021) PMID: 34569949 Koga et al. (2022) PMID: 35697501 Nelson et al. (2019) PMID: 31039256 Singh et al. (2015) PMID: 25862483 Whitwell et al. (2020) PMID: 32039841 Clark et al. (2012) PMID: 22749065 Clark et al. (2011) PMID: 21245183 Collij et al. (2021) PMID: 33615397 Driscoll et al. (2012) PMID: 22864813 Ikonovic et al. (2020) PMID: 32772265 La Joie et al. (2019) PMID: 30347188 Sabri et al. (2015) PMID: 25824567	
	86 % Konsens	

Die Amyloid-PET Bildgebung wird zur Darstellung der Amyloid-Plaque Pathologie beim Menschen verwendet. Für alle verwendeten Tracer wurden humane post-mortem Validierungsstudien durchgeführt. Aktuell sind ¹⁸F-Florbetaben,¹⁸F-Florbetapir und ¹⁸F-Flutemetamol in Europa zugelassen. Für alle drei in der EU zugelassenen Amyloid-PET Radiopharmaka ist in der Zulassung verankert, dass zusätzlich zur visuellen Auswertung eine quantitative Bewertung der Amyloid-Plaque-Last mit Hilfe einer validierten, CE-zertifizierten Amyloid-PET Software herangezogen werden kann. Die Kostenübernahme durch die Krankenversicherungen ist aktuell nicht regelhaft gegeben.

Sensitivität und Spezifität von Amyloid-PET für die Amyloid-Pathologie

In einer Metaanalyse über 4 Studie zu Amyloid-PET (426 Probanden) zeigte sich in Bezug auf den post-mortem Befund eine Sensitivität von 91% (95% KI: 79%-98%) und Spezifität von 92% (95% KI: 76%-100%) für die Erkennung der Amyloid-Plaques Pathologie (Fink et al., 2020).

In eine aktuelle Studie mit 101 Menschen mit post-mortem Befund zeigten Amyloid-PET eine Sensitivität von 96% (95% KI: 89%-100%) und Spezifität von 86% (95% KI: 76%-95%) für die Differenzierung von Alzheimer Pathologien vs. andere Pathologien (Lesman-Segev et al., 2021).

Zusätzliche Hintergrundinformation zur Sensitivität und Spezifität von Amyloid-PET für die Amyloid-Pathologie

In einer Studie mit 74 Personen, die zu Lebzeiten eine PET-Untersuchung erhalten hatten und die post-mortem neuropathologisch untersucht wurden, zeigte sich für ¹⁸F-Florbetaben eine Sensitivität von 98% (95% KI: 94%-100%) und eine Spezifität von 89% (95% KI: 77%-100%) für die Erkennung von moderater bis starker Amyloid-Plaques Pathologie* (Sabri et al., 2015).

Für ¹⁸F-Florbetapir zeigte sich in einem vergleichbaren Studiendesign eine Sensitivität von 92% (95% KI: 78%-98%) und eine Spezifität von 100% (95% KI: 80%-100%) für die Erkennung von moderater bis starker Amyloid-Plaques Pathologie* bei Personen, bei denen die PET Untersuchung und die Autopsie innerhalb von zwei Jahren lagen. Bei Personen, bei denen beide Untersuchungen innerhalb von einem Jahr lagen, stieg die Sensitivität auf 96% (95% KI: 80%-100%) an. Die Spezifität blieb bei 100% (95% KI: 78%-100%) (Clark et al., 2012).

In einer Untersuchung zu ¹⁸F-Flutemetamol zeigte sich bei 106 Patienten eine Sensitivität von 91% und eine Spezifität von 90% für die Erkennung moderater bis starker Amyloid-Plaques Pathologie* post-mortem (Ikonovic et al., 2016).

Der erste Amyloid-Tracer [¹¹C]-PIB (Pittsburgh Compound B) ist nicht zugelassen und aufgrund der 11C-Markierung anstatt der 18F-Markierung für den breiten klinischen Einsatz aufgrund der sehr kurzen Halbwertszeit auch nicht geeignet. Er wird aber in der Forschung

weitreichend eingesetzt. In einer multizentrischen Studie wurden 56 Teilnehmern mit verschiedenen klinischen Diagnosen und post-mortem Befunden untersucht. Für die PET-Auswertung wurde die Centiloid-Methoden verwendet, die einen Vergleich über Zentren und auch verschiedene Tracer ermöglicht. Es wurde eine Sensitivität von 89%, eine Spezifität von 86% und eine AUC von 0.91 für eine moderater bis starker Amyloid-Plaques Pathologie* gezeigt (La Joie et al., 2018). (*der Begriff moderate (moderate) bis starke (frequent) Amyloid-Plaques Pathologie bezieht sich auf die neuropathologische CERAD Stadieneinteilung der neuritschen Plaques. Das Stadium moderat bis stark muss vorliegen, damit eine Demenz mit einer mittleren bis hohen Wahrscheinlichkeit durch die Alzheimer Pathologie ausgelöst ist (Hyman et al., 2012).

Es konnte gezeigt werden, dass die Intensität der Amyloid-PET-Traceranreicherung mit der Quantität der post-mortem Amyloid-Pathologie im Gehirn korreliert (Clark et al., 2011; Driscoll et al. 2012).

Die visuelle Befundung stellt die primäre Methode zur Auswertung dar. Sie korrespondiert mit der automatisierten Centiloid-(CL)-Auswertung. In einer Analyse von 497 Amyloid-PET zeigte sich eine Übereinstimmung von visueller und CL-Auswertung von 95% sowohl in der Einschätzung als frühe Amyloid-Pathologie (CL: 12-29) und als auch als vollen Amyloid-Pathologie (CL: >30). In der gleichen Studie zeigte sich bei 28 Personen eine Übereinstimmung des post-mortem Befundes mit der visuellen Auswertung von 89% (Collij et al., 2021).

Differenzierung verschiedener Demenzformen

In der Differentialdiagnostik kann die Amyloid-PET eine Amyloid-Pathologie darstellen und damit Alzheimer Pathologie nachweisen bzw. ausschließen.

Beispielhaft wurde in einer multizentrischen Studie 110 Menschen mit progressiven Aphasien untersucht. 32 Patienten hatten eine logopenische Aphasie, die meistens mit der Alzheimer Pathologie assoziiert ist. In der Studie zeigten von diesen Patienten 81.3% einen positiven Amyloid-PET-Befund. 9.8% von 41 Menschen mit einer semantischen Aphasie, 18.5% der 27 Menschen mit einer nicht-flüssigen Aphasie und 60% von 10 Menschen mit einer nicht-klassifizierten Aphasie zeigten ebenfalls ein positiven Amyloid-PET Befund (Kang et al., 2021).

Singh et al berichteten von einer konsekutiv rekrutierten Gruppe von 25 Menschen mit dem Syndrom einer posterioren kortikalen Atrophie (PCA). Alle Patienten zeigten einen positiven Amyloid-PET-Befund (Singh et al., 2015). In einer Übersichtarbeit weisen Cipriano et al. allerdings daraufhin, dass eine PCA nicht ausschließlich die Alzheimer Pathologie ausgelöst werden kann, sondern auch durch andere Pathologien (Cipriano et al., 2022). Die Amyloid-PET kann somit die Differenzierung der PCA als atypische Form der AD von ätiologisch anders bedingten Formen ermöglichen.

In Bezug auf die frontale Variante der Alzheimer Krankheit fanden Whitwell et al. bei 184 Menschen mit einer frontotemporale Demenz bei 48 (26%) einen positiven Amyloid-PET Befund, so dass bei diesen Patienten die frontale Variante der Alzheimer Krankheit vorliegen kann (Whitwell et al., 2020).

Amyloid-PET kann zur ätiologischen Klärung eines kortikalen Syndroms (CBS) beitragen, dass in ca. 20% der Fälle mit der Alzheimer Pathologie assoziiert ist (Koga et al., 2021).

Bei Verdacht auf eine gemischte Demenz aus Alzheimer Krankheit und vaskulären Läsionen kann die Amyloid-PET zur Darstellung der Alzheimer Pathologie dienen (Chui et al., 2015).

Amyloid-PET eignet sich nicht zur Differentialdiagnose Alzheimer Demenz vs. Demenz mit Lewy Körper, da bis zu 50% aller Menschen mit Demenz mit Lewy Körper Amyloid aufweisen, die Erkrankung aber durch eine α -Synukleinopathie verursacht ist. Ein Zusammenhang von Amyloid und beschleunigter kognitiver Verschlechterung bei Demenz mit Lewy Körper ist beschrieben worden (Biundo et al., 2021).

Die limbic-predominant age-related TDP-43 encephalopathy (LATE) beschreibt ein Krankheitsbild mit TDP-43-Aggregaten und Sklerose sowie Atrophie des Hippokampus mit einem dem klinischen Bild, was einer typischen Alzheimer Krankheit ähnelt. LATE tritt typischerweise im hohen Alter ohne oder mit Amyloid-Pathologie auf. Bei einem hochaltrigen Menschen mit einem amnestischen Demenzsyndrom und ggf. Hippocampusatrophie, aber einem negativen Amyloid-PET, kann LATE vorliegen. Einen positiven Biomarkernachweis gibt es es für LATE aktuell nicht (Nelson et al., 2019).

Effekte von Amyloid-PET auf das klinische Management

In einer Übersichtsarbeit und aggregierten Analyse zu den Effekten der Amyloid-PET auf das klinische Management fassten Fantoni et al., 7 Studien mit insgesamt 1.142 Patienten zusammen. Durch Amyloid-PET kam es in 31% der Fälle zu einer Änderung der ätiologischen Diagnose. Bei 62% kam es zu einer erhöhten Sicherheit der Diagnose (diagnostic confidence). Insgesamt kam es bei 72% der Fälle es zu einer Änderung des klinischen Managements. Die Autoren dieser Analyse sind Mitarbeiter eines der Hersteller eines Amyloid Tracers (GE Healthcare) (Fantoni et al., 2018).

Leuzy et al. untersuchten die Effekte von Amyloid-PET auf das klinische Management von 207 Patienten einer Gedächtnisambulanz, bei denen trotz neuropsychologischer, MR-bildgebender und Liquor-basierte Diagnostik die ätiologische Diagnose nicht eindeutig war. Syndromal umfassten die Patienten Menschen mit leichter kognitiver Störung und verschiedenen Demenzformen. Nach der Durchführung der Amyloid-PET kam es zu einem Wechsel oder zur ersten Festlegung der ätiologischen Diagnose bei 44% der Patienten (innerhalb der Gruppe der Menschen mit leichter kognitiver Störung bei 68%). Die Anzahl der

Patienten, die eine Behandlung mit einem Acetylcholinesterasehemmer erhielten, stieg nach der Amyloid-PET von 34 auf 108 (Leuzy et al. 2019).

In einer prospektiven Studie in den USA wurde bei 11.409 Patienten im Alter von über 65 Jahren mit leichter kognitiver Störung (60.5%) oder Demenz (39.5%) mit bis zum Einschluss unbekanntem Amyloid Status, die durch Demenz-Spezialisten betreut wurden, der klinische Effekt der Amyloid-Bildgebung untersucht, indem behandelnden Ärzten die Möglichkeit gegeben wurde, eine Amyloid-PET Bildgebung durchführen zu lassen. Die Studie hatte keine Kontrollgruppe. Gemessen wurden Veränderungen vom Zeitpunkt vor bis 90 (± 30) Tage nach PET-Bildgebung. Der primäre Endpunkt der Studie war eine Kombination aus Änderung der antidementiven Pharmakotherapie oder anderer Änderungen anderer Pharmakotherapien sowie die Durchführung von Beratung bzgl. krankheitsbezogenen Sicherheitsaspekten und bzgl. Zukunftsplanung. Diese Kombination sollte Elemente eines umfassenden Behandlungsplans repräsentieren. Im Anschluss an die Amyloid-PET Untersuchung kam es bei 60.2% der Menschen mit leichter kognitiver Störung und bei 63.5% der Demenzpatienten zu einer Änderung in dem primären Endpunkt.

Als sekundärer Endpunkt wurde die Änderung der ätiologischen Diagnose erfasst. Bei 25.1% der Menschen mit leichter kognitiver Störung oder Demenz kam es nach der Amyloid-PET zu einem Wechsel von einer zuvor Alzheimer-Diagnose zu einer nicht-Alzheimer-Diagnose. Bei 10.5% kam es zu einem Wechsel von einer nicht-Alzheimer Diagnose zu einer Alzheimer Diagnose (Rabinovici et al. 2019).

Von der Evidenz zur Empfehlung (GRADE summary factors)

Nutzen/Schaden

Es besteht ein potenzieller Nutzen durch die Feststellung der ätiologischen Diagnose, da sich hierdurch Änderungen im Management ergeben können, insbesondere durch Änderung der Diagnose in der Beratung bzgl. der Prognose und den sich daraus ableitenden begleitenden Empfehlungen sowie in der Behandlung, u.a. mit Antidementiva. Die Amyloid-PET erlaubt die Detektion von syndromal atypischen Varianten der Alzheimer-Erkrankung als auch den Ausschluss einer Alzheimer-Pathologie in Fällen die klinisch als Alzheimer-Erkrankung imponieren.

Ein Schadensrisiko besteht durch die Untersuchung bei regelrechter Durchführung und Beachtung von Kontraindikationen in keinem relevanten Ausmaß.

Vertrauenswürdigkeit der Evidenz

Hoch

Risiko für Bias: gering, post-mortem Validierungsstudien zu allen Amyloid-PET-Tracern

Direktheit: Direkt, direkter Nachweis der Amyloid-Pathologie

Konsistenz der Ergebnisse: Hoch in Bezug auf die Fähigkeit der Tracer Amyloid darzustellen

Präzision: Moderat, verschiedene cut-offs für Amyloid-Positivität inkl. automatisierten Analysen (z.B. Centiloid)

Publikations-Bias: wahrscheinlich gering

Effektstärke: nicht zutreffend

Dosis-Wirkungsbeziehung: nicht zutreffend

Einfluss von Confoundern: nicht zutreffend

Wertvorstellung und Präferenzen

Es ist davon auszugehen, dass die überwiegende Anzahl von Betroffenen eine Präferenz für die Ätiologie einer syndromal diagnostizierten Demenz hat und ein angepasstes klinisches Management wünscht

Ressourcen

Der Zugang zur Amyloid-PET ist grundsätzlich flächendeckend gegeben. Eine Erstattung der Amyloid-PET durch die Gesetzlichen Krankenkassen ist nicht gesichert, aber auf Basis eines individuellen Antrags auf Kostenübernahme im Einzelfall möglich.

Frage: Welchen Wert hat die Amyloid-PET bei der leichten kognitiven Störung in der Vorhersage der Konversion zu Demenz?

44	Empfehlung	Neu Stand 2023
Empfehlungsgrad: ↑↑ schwach dafür (B)	Wir schlagen vor, wenn bei Menschen mit einer gesichert diagnostizierten leichten kognitiven Störung ein Anlass besteht, über den Stellenwert einer Amyloid-PET Untersuchung zur Schätzung des individuellen Demenzrisikos zu informieren, den Patienten ergebnisoffen über die Vor- und Nachteile und mögliche Konsequenzen zu beraten, bevor eine Amyloid-PET-Untersuchung in Betracht gezogen wird. Wir schlagen vor, nach der Aufklärung, ein Amyloid-PET anzubieten.	
[11C]-PIB-Retention in neo- und subkortikalen Hirnregionen, Übergang von MCI zu Alzheimer: Niedrig ⊕⊕⊖⊖ Sensitivität, Spezifität bzgl. Konversion von MCI zu Alzheimer: Niedrig ⊕⊕⊖⊖	Literatur: Nordberg et al. (2013) PMID: 22961445 Zhang et al. (2012) PMID: 22257044 Weitere Hintergrundliteratur: Jack et al. (2013) PMID: 23446680 Villemagne et al. (2011) PMID: 21280088 Günak et al. (2021) PMID: 33760039 Lingler et al. (2020) PMID: 32588971 Mattos et al. (2019) PMID: 31322563	
	82 % Konsens	

Einer Metaanalyse zur Prädiktion von Demenz bei leichter kognitiver Störung über 9 [11C]-PIB-Studien mit insgesamt 274 Patienten, von denen 112 eine Alzheimer Demenz entwickelten zeigte Sensitivitäten von 83%-100% und eine Spezifitäten 46%-88%. Die Autoren betonen die Unterschiede der Studien in Bezug auf die Messmethoden und verwendete Schwellenwerte, was eine zusammenfassende Analyse erschwert. In einer Modellrechnung berechneten die Autoren bei einer Spezifität von 58% (Median der einbezogenen Studien) eine Sensitivität von 96%. Unter der Annahme einer Konversionsrate von 34% von der leichten kognitiven Störung zur Demenz in einem definierten Zeitraum würde bei 100 Amyloid-PET-Aufnahmen eine Person mit einem negativen Befund eine Demenz (eventuell eine nicht-Alzheimer Demenz) entwickeln und 28 Menschen mit einem positiven Befund würden im Untersuchungszeitraum keine Demenz entwickeln. (Zhang et al., 2012).

In einer europäischen [11C]-PIB-Multizenterstudie zeigten von 64 Menschen mit einer leichten kognitiven Störung, die längsschnittlich über im Mittel 28 Monate untersucht wurden, 67% der Amyloid-positiven und keiner der Amyloid-negativen einen Übergang zu einer Alzheimer Demenz (Nordberg et al., 2013)

Villemagne et al., zeigten in einer [11C]-PIB PET Studie eine Konversion zur Alzheimer-Demenz bei 67% der Personen mit einer leichten kognitiven Störung und hoher Amyloid-Last und nur bei 5% der bei Personen mit leichter kognitiver Störung mit niedriger Amyloid-Last. Bei 20% der Personen mit niedriger Amyloid-Last fand sich dagegen ein Fortschreiten zu einer nicht-Alzheimer Demenz nach 20 Monaten (Villemagne et al., 2011)

In Verlauf der Alzheimer-Erkrankung, spätestens in der klinischen Phase der Demenz, tritt bezüglich der mittels der Amyloid-PET Bildgebung nachweisbaren Ablagerungen ein Plateau ein, so dass eine Prognose des weiteren Verlaufes anhand der PET-Bildgebung in diesen Stadien nicht mehr möglich ist (Jack et al., 2013).

Die Aufklärung über den Biomarkerstatus und das damit verbundene Risiko für eine kognitive Verschlechterung und Demenz bei Personen mit leichter kognitiver Störung wurde in einer randomisierten klinischen Studie bei 82 Dyaden (Patient*innen, Angehörige) untersucht, wobei die Hälfte die Möglichkeit einer Amyloid-PET Bildgebung erhielt. Beide Gruppen wurden umfassend über das Risiko für eine Demenz bei leichter kognitiver Störung aufgeklärt. Die Amyloid-PET Gruppe erhielt zusätzlich vor und nach der Untersuchung eine umfassende Aufklärung über die Aussagekraft der Untersuchung, inklusive der Möglichkeit der Bestimmung des Demenzrisikos. Vier Wochen, 24 Wochen und 52 Wochen nach Aufklärungen wurde psychische Symptome erhoben. In der Gruppe, die die Möglichkeit einer Amyloid-PET Bildgebung erhielt (n=39), entschieden sich von 37 nach Aufklärung für die Untersuchung, wovon eine Dyade keine Ergebnisse erhalten wollte. Von den ausgewerteten Patient:innen waren 12 Amyloid-positiv und 24 Amyloid-negativ. Es zeigte sich in keiner der Gruppen bei den Patient:innen oder den Angehörigen klinische relevante Zunahmen von Depressions- oder

Angstsymptomen. In der Gruppe der Amyloid-positiven zeigten sich bei den Patient:innen höhere Werte auf einer Impact of Event Skala (Impact of Event Scale, IES), die über die Zeit wieder abnahmen. Auf einer Skala zur Messung der psychologischen Effekte von der Mitteilung genetischer Risiken für die Alzheimer-Krankheit (Impact of Genetic Testing in Alzheimer's Disease, IGT-AD) zeigte sich eine Zunahme bei den Amyloid-positiven Patient*innen sowohl in der Distress Skala als auch in der Skala der positiven Effekte. Bei den Angehörigen der Amyloid-positiven zeigte sich eine Abnahme der self efficacy im Umgang mit der leichten kognitiven Störung über die Zeit (Lingler et al., 2020).

In einer Studie zur Erfassung von Symptomen im Alltag mittels Ecological Momentary Assessment (EMA) wurden insgesamt 24 Patient*innen mit leichter kognitiver Störung innerhalb von 14 Tagen nach Mitteilung des Amyloid-Status angerufen und nach psychischen Symptomen gefragt. Es fand sich weder in der Gruppe der Amyloid-Positiven (N=12) noch in der Gruppe der Amyloid-Negativen (N=12) eine relevante Zunahme von Depressions- oder Angstsymptomen (Mattos et al., 2019).

In einer amerikanischen Registerstudie wurde die Häufigkeit von Suizidversuchen im zeitlichen Zusammenhang mit der Diagnose einer leichten kognitiven Störung oder einer Demenz untersucht. Es wurden insgesamt 147.595 Personen eingeschlossen, davon 21.085 mit der Diagnose einer leichten kognitiven Störung, 63.255 mit einer Demenz-Diagnose und 63.255 Vergleichspersonen (propensity matching). Untersucht wurde die Häufigkeit von Suizidversuchen und Suiziden in Abhängigkeit davon, wie lang die Diagnose zurücklag. Der Untersuchungszeitraum war 2011-2013 (baseline) bis 2016 (follow-up). Erstmalige Diagnose im Zeitraum der Baseline wurden als kurz zurückliegend klassifiziert. Diagnose im Zeitraum vor Baseline wurden als länger zurückliegend klassifiziert.

Es zeigte sich keine erhöhte Suizidrate in der Gruppe der Personen mit leichter kognitiver Störung oder bei den Personen mit Demenz. Eine länger zurückliegende Demenzdiagnose war mit einem reduzierten Suizidrisiko assoziiert. In Bezug auf Suizidversuche ohne Todesfolge zeigte sich eine Risikoerhöhung bei Personen mit einer kurz zurückliegenden Diagnose einer leichten kognitiven Störung (N=138, 0.7%) oder einer Demenz (N=400, 0.6%) im Vergleich zu der Kontrollgruppe (N=253, 0.4%). Diese Unterschiede waren jeweils signifikant (leichte kognitive Störung: HR, 1.34; 95% KI: 1.09-1.65; P = .005; Demenz: HR, 1.23; 95% CI, 1.05-1.44; P = .01). Es bestand kein Zusammenhang mit kodierten psychiatrischen Diagnosen. Es zeigte sich keine signifikante Erhöhung bei länger zurückliegenden Diagnosen (Günak et al., 2021).

Von der Evidenz zur Empfehlung (GRADE summary factors)

Nutzen/Schaden

Es besteht ein potenzieller Nutzen durch die Schätzung des Risikos für eine zukünftige Demenz insbesondere vom Alzheimer-Typ bei Menschen mit leichter kognitiver Störung.

Dieser Nutzen besteht u.a. in der Umsetzung lebensstilbasierter Präventionsmaßnahmen und in Zukunftsplanung. Ein potenzieller Nutzen ist auch im Ausschluss einer Alzheimer-Pathologie durch Reduktion psychischer Belastung. Ein negatives Amyloid-PET macht eine zukünftige Demenz vom Alzheimer-Typ besonders in der näheren Zukunft unwahrscheinlich, schließt aber andere Demenzformen nicht aus. Ein positiver Amyloid-PET Scan weist auf eine Alzheimer-Pathologie hin, kann aber den Zeitpunkt des Auftretens einer möglichen manifesten Demenz nicht exakt definieren. Der persönliche Wert dieses potenziellen Nutzens ist individuell sehr variabel.

Ein Schadensrisiko besteht durch die Untersuchung bei regelrechter Durchführung und Beachtung von Kontraindikationen in keinem relevanten Ausmaß. Es besteht ein Risiko für psychische Belastung durch das Wissen um ein erhöhtes Risiko für eine Demenz.

Vertrauenswürdigkeit der Evidenz

Niedrig

Risiko für Bias: Hoch, keine Stichproben der Primärversorgung, insgesamt begrenzte Fallzahl

Direktheit: Direkt, Konversion zur Demenz wird klinisch durch Untersuchung bestimmt.

Konsistenz der Ergebnisse: Gering in Bezug auf Übergang zur Demenz bzw. Ausschluss eines Übergangs

Präzision: Gering für einen positiven Amyloid-PET-Befund in Bezug auf den Übergang zur Demenz, moderat für einen negativen Amyloid-PET-Befund in Bezug auf keinen Übergang zur Demenz.

Publikations-Bias: wahrscheinlich gering

Effektstärke: nicht zutreffend

Dosis-Wirkungsbeziehung: nicht zutreffend

Einfluss von Confoundern: nicht zutreffend

Wertvorstellung und Präferenzen

Der Wunsch nach individueller Demenzrisikoschätzung bei Menschen mit leichter kognitiver Störung ist sehr variabel. Patienten sollten über die Möglichkeit aufgeklärt werden und eine informierte Entscheidung treffen.

Ressourcen

Der Zugang zu Amyloid-PET ist grundsätzlich flächendeckend gegeben, Eine Erstattung der durch die Gesetzlichen Krankenkassen ist nicht gesichert, kann aber im Einzelfall bei der gesetzlichen Krankenkasse beantragt werden.

3.6.3 Dopamintransporter-SPECT und MIBG-Szintigraphie

Frage: Welche Sensitivität und Spezifität haben die Dopamintransporter-Bildgebung und die MIBG Szintigraphie in Bezug auf eine Demenz mit Lewy-Körper?

45	Empfehlung	Neu Stand 2023
Empfehlungsgrad: ↑↑ Stark dafür (A)	Wir empfehlen, bei Verdacht auf Demenz mit Lewy Körper, wenn das Ergebnis einen zu erwartenden Effekt auf das klinische Management hat, eine DaT-SPECT-Untersuchung oder eine MIBG-Szintigraphie einzusetzen.	
Sensitivität, Spezifität bzgl. Demenz mit Lewy Körper: Hoch ⊕⊕⊕⊕	Literatur: Nihashi et al. (2020) PMID: 31423561 Weitere Hintergrundliteratur: Chung et al. (2019) PMID: 30980099 McKeith et al. (2017) PMID: 28592453 Nicasastro et al. (2018) PMID: 29406901	
	100 % (starker) Konsens	

Mittels Dopamintransporter-SPECT kann die Dichte striataler präsynaptischer Dopamintransporter dargestellt werden. Die Demenz mit Lewy Körper und die Parkinson Erkrankung sind mit einer reduzierten Dichte des Dopamintransporters assoziiert. Die MIBG Szintigraphie zeigt eine reduzierte sympathische Innervation des Herzens bei der Demenz mit Lewy Körper und der Parkinson Krankheit an.

In einer Metaanalyse über insgesamt 27 Studien und 2.236 Patienten wurde die Rolle von DaT-SPECT und MIBG Szintigraphie in der Diagnostik der Demenz mit Lewy Körper untersucht. Zwei Studien berichtet post-mortem Daten. Für die Erkennung einer α -Synukleinopathie zeigte die DaT SPECT eine Sensitivität von 86% (95% KI: 76%-95%) und eine Spezifität von 81% (95% KI: 70%-92%) für die visuelle Auswertung. Bei semiquantitativer Auswertung wurde eine Sensitivität von 93% (95% KI: 74%-100%) und eine Spezifität von 75% (95% KI: 0.47%-94%) erzielt. Für die späte MIBG-Phase zeigte sich eine Sensitivität von 92% (95% KI: 81%-99%) und eine Spezifität von 87% (95% KI: 74%-98%); für die frühe MIBG-Phase zeigte sich eine Sensitivität von 80% (95% KI: 67%-93%) und eine Spezifität von 80% (95% KI: 69%-93%).

In Bezug auf das klinische Syndrom der Demenzen mit Lewy Körper zeigte sich für die visuelle DaT-SPECT Auswertung eine Sensitivität von 89% (95% KI: 75%-98%) und eine Spezifität von 87% (95% KI: 72%-97%). Für die semiquantitative Auswertung wurde eine Sensitivität von 97% (95% KI: 78%-100%) und eine Spezifität von 70% (95% KI: 43%-92%) berichtet. Für die späte MIBG-Phase zeigte sich eine Sensitivität von 93% (95% KI: 81%-98%) und eine Spezifität von 90% (95% KI: 73%-97%) und für die frühe Phase eine Sensitivität von 85% (95% KI: 66%-96%) und eine Spezifität von 96% (95% KI: 83%-100%) (Nihashi et al., 2020)

Zusätzliche Hintergrundinformation

In einer Untersuchung bei DaT SPECT Aufnahmen von 53 Menschen mit Demenz mit Lewy Körper und 155 Menschen mit Parkinson-Syndromen, die alle nach klinischen Kriterien diagnostiziert wurden, zeigten sich bei einem Menschen mit Demenz mit Lewy Körper und bei 3 Menschen mit Parkinsonsyndrom visuell ein unauffälliger Befund. Nach semiquantitativer Auswertung zeigten nur noch 2 Patienten einen unauffälligen Befund (1 Patient mit kortikobasalem Syndrom, 1 Patient mit Multisystematrophie) (Nicastro et al., 2018).

Chung et al. untersuchten 29 Menschen mit Alzheimer Krankheit und leichten Parkinsonsymptomen sowie 32 Menschen mit Demenz mit Lewy Körper und 21 Kontrollpersonen. Menschen mit der Alzheimer Krankheit und milden Parkinsonsymptomen zeigten eine Reduktion des Dopamintransporters im Caudatum, quantitativ aber geringer ausgeprägt als in den anderen beiden Patientengruppen. In den weiteren striatalen Regionen zeigten sich keine Unterschiede zwischen den Menschen mit Alzheimer Krankheit und den Kontrollpersonen (Chung et al., 2019).

Von der Evidenz zur Empfehlung (GRADE summary factors)

Nutzen/Schaden

Es besteht ein potentieller Nutzen durch die Feststellung der ätiologischen Diagnose, da sich hierdurch Änderungen im Management ergeben können, insbesondere durch Änderung der Diagnose in der Beratung bzgl. der Prognose und den sich daraus ableitenden begleitenden Empfehlungen sowie in der Behandlung.

Ein Schadensrisiko besteht durch die Untersuchung bei regelrechter Durchführung und Beachtung von Kontraindikationen in keinem relevanten Ausmaß.

Vertrauenswürdigkeit der Evidenz

Hoch

Risiko für Bias: moderat, post-mortem Studien vorhanden

Direktheit: Indirekt, indirekter Nachweis einer Reduktion dopaminergischer Zellen

Konsistenz der Ergebnisse: Moderat

Präzision: Moderat, semiquantitative Auswerteverfahren verfügbar

Publikations-Bias: wahrscheinlich gering

Effektstärke: nicht zutreffend

Dosis-Wirkungsbeziehung: nicht zutreffend

Einfluss von Confoundern: nicht zutreffend

Wertvorstellung und Präferenzen

Es ist davon auszugehen, dass die überwiegende Anzahl von Betroffenen eine Präferenz für die Ätiologie einer syndromal diagnostizierten Demenz hat und ein angepaßtes klinisches Management wünscht.

Ressourcen

Der Zugang zu DaT-SPECT oder MIBG-szintigraphie ist flächendeckend gegeben. Die Kostenübernahmen durch die gesetzlichen Krankenkassen ist für DaT-SPECT in der Indikation gegeben.

3.7 Elektroenzephalographie

Frage: Hat das EEG einen Nutzen in der Differenzialdiagnostik von Menschen mit Alzheimer-Demenz gegenüber anderen Demenzformen (fronto-temporale Demenz, oder Parkinson-Demenz, oder Lewy-Körperchen-Demenz, oder vaskuläre Demenz)?

46	Empfehlung	Neu Stand 2023
Empfehlungsgrad: ↓ schwach dagegen (B)	Wir schlagen die Durchführung eines quantitativen EEG in der Regelversorgung nicht vor, um Patienten mit Alzheimer-Demenz von Patienten mit Demenz mit Lewy Körpern differentialdiagnostisch abzugrenzen.	
Sensitivität, Spezifität bzgl. Demenz mit Lewy Körpern, Alzheimer Demenz: Sehr niedrig ⊕⊖⊖⊖	Literatur: Law et al. (2020) PMID: 32825520 Chatzikonstantinou et al. (2021) PMID: 32383032 Weitere Hintergrundliteratur: Jelic et al. (2009) PMID: 19534305	
	80 % Konsens	

In einer systematischen Übersichtsarbeit über insgesamt 46 Studien zur Wertigkeit von EEG-Parametern in Diagnostik von Demenzen und leichter kognitive Störung berichten die Autoren über eine große Breite der Sensitivität und Spezifität einzelner Studien. Die Autoren kommen zu dem Schluss, dass die Datenlage zu heterogen ist, um den Einsatz in der Diagnostik zu begründen und dass große multizentrische Studie mit standardisierten Methoden fehlen (Jelic & Kowalski, 2009).

Zwei systematische Übersichtsarbeiten evaluierten die Wertigkeit des EEG für die ätiologische Zuordnung der DLK. Es wurden 43 Studien mit 6901 Teilnehmern (20.0% waren Patienten mit Demenz mit Lewy Körper) in der ersten und 21 Studien in der zweiten Arbeit eingeschlossen (Law et al. 2020; Chatzikonstantinou et al. 2021).

Das konsistenteste EEG-Ergebnis, das Personen mit Demenz bei Lewy Körper und Personen mit der Alzheimer Krankheit unterscheidet, ist die Verlangsamung des Hintergrundrhythmus. Der vorherrschende Hintergrundrhythmus lag bei AD überwiegend im Alfarhythmus, während er bei Demenz bei Lewy Körper niedriger ist (prä-Alpha oder hoher theta-Rhythmus). 85-100 % der Personen mit Demenz Lewy Körper und der mit Alzheimer Krankheit können durch einen Grenzwert für die dominante Frequenz von weniger als 8 Hz unterschieden werden. Das quantitative EEG hat eine höhere Aussagekraft als die visuelle EEG-Bewertung. Die Auswertung erfordert allerdings eine hohe technische Expertise und ist in der Versorgungspraxis nur selten reliabel anwendbar. Der Stellenwert innerhalb anderer diagnostischer Verfahren zur Differenzierung der beiden Krankheitsbilder ist begrenzt.

Von der Evidenz zur Empfehlung (GRADE summary factors)

Nutzen/Schaden

Es besteht ein potenzieller Nutzen durch die Differenzierung einer Alzheimer Demenz von einer DLK, da sich hierdurch Änderungen im Management ergeben können, insbesondere durch Änderung der Diagnose in der Beratung bzgl. der Prognose und den sich daraus ableitenden begleitenden Empfehlungen sowie in der Behandlung.

Ein Schadensrisiko besteht bei einer EEG-Untersuchung praktisch nicht.

Vertrauenswürdigkeit der Evidenz

Sehr niedrig

Risiko für Bias: hoch

Direktheit: Indirekter, kein direkter Nachweis der Pathologie der Erkrankungen

Konsistenz der Ergebnisse: Unklar.

Präzision: gering, Fehleranfälligkeit der Methode. Keine etablierte Standardisierung der unterschiedlich angewandten Verfahren.

Publikations-Bias: unklar

Effektstärke: nicht zutreffend

Dosis-Wirkungsbeziehung: nicht zutreffend

Einfluss von Confoundern: hoch. In den meisten Studien wird die zentral wirksame Medikation der untersuchten Patienten nicht im Detail angegeben.

Wertvorstellung und Präferenzen

Es ist davon auszugehen, dass die überwiegende Anzahl von Betroffenen eine Präferenz für die Ätiologie einer syndromal diagnostizierten Demenz hat und ein angepasstes klinisches Management wünscht.

Ressourcen

Der Zugang zu einem EEG ist gegeben. Die quantitative Analyse ist in der regelhaften Versorgung zum gegenwärtigen Zeitpunkt nicht etabliert.

Frage: Hat das EEG einen Nutzen, um bei Menschen mit Demenz oder leichter kognitiver Beeinträchtigung ein erhöhtes Epilepsierisiko zu identifizieren?

47	Empfehlung	Neu Stand 2023
Empfehlungsgrad: ↓↓ stark dagegen (A)	Wir empfehlen, ein EEG zur Identifikation eines erhöhten Epilepsierisikos bei Patienten mit Demenz oder leichter kognitiver Beeinträchtigung nicht einzusetzen.	
Prävalenz epileptiformer Entladungen: Sehr niedrig ⊕⊖⊖⊖	Literatur: Liedorp et al. (2010) PMID: 20502017 Weitere Hintergrundliteratur: Csernus et al. (2022) PMID: 35444602 Horvath et al. (2021) PMID: 34034963 Lam et al. (2020) PMID: 32764101 Ranasinghe et al. (2022) PMID: 34919638 Vossel et al. (2013) PMID: 23835471 Vossel et al. (2016) PMID: 27696483	
	100 % (starker) Konsens	

Neurodegenerative Erkrankungen gehen mit einer erhöhten Inzidenz von epileptischen Anfällen einher. Klinisch stellt sich oft die Frage, ob mittels EEG eine erhöhte Bereitschaft für epileptische Anfälle erkannt werden kann.

Die Prävalenz subklinischer epileptiformer Aktivität (SEA) in Menschen mit Alzheimer-Demenz oder leichter kognitiver Beeinträchtigung, d.h. Patienten ohne bisherige klinische Manifestation einer Epilepsie, variiert in den publizierten Studien zwischen 3% und 54% (Csernus et al., 2022). Diese Variabilität ist vor allem durch die EEG Methode (Standard-Ruhe-EEG vs. wiederholte EEG-Ableitungen oder Langzeit-EEG-Monitoring) und den Status des Patienten zum Zeitpunkt der EEG Ableitung (Wach vs. REM-Schlaf vs. Non-REM-Schlaf) zu erklären, da wiederholte EEG-Ableitungen und Langzeit-EEG-Monitoring und Ableitung während Non-REM-Schlaf die diagnostische Sensitivität gegenüber Standard-Ruhe-EEG (Vossel et al., 2013) und Ableitung im Wachzustand erhöhen (Lam et al., 2020).

Der Zusammenhang zwischen epilepsietypischen Potenzialen und Entwicklung einer Epilepsie wurde bisher nur in einer Studie adressiert. 1.674 Menschen mit Alzheimer-Demenz oder anderen Demenzformen einer Gedächtnissprechstunde wurden mit einem Standard-Ruhe-EEG untersucht. Epilepsietypische Potenziale wurde in 42 (3%) Patienten nachgewiesen. Diese waren fokal und überwiegend in den Temporallappen lokalisiert. 25 (60%) dieser Patienten hatten bis zu dem Untersuchungszeitpunkt keine epileptischen Anfälle. 20 dieser Patienten

wurden über $2,3 \pm 2$ Jahre nachverfolgt, und 2 (10%) Patienten entwickelten einen ersten unprovokierten epileptischen Anfall (Liedorp et al., 2010).

Von der Evidenz zur Empfehlung (GRADE summary factors)

Nutzen/Schaden

Es besteht ein potenzieller Nutzen durch die Vorhersage eines epileptischen Anfalls bei einer Demenz durch eine präventive Behandlung.

Ein Schadensrisiko besteht bei einer EEG-Untersuchung nicht.

Vertrauenswürdigkeit der Evidenz

Sehr niedrig

Risiko für Bias: hoch, nur eine multizentrische Studie

Direktheit: direkt (EEG Messung und epileptischer Anfall aus Endpunkt)

Konsistenz der Ergebnisse: Unklar, nur eine Multizenter-Studie, keine Replikation

Präzision: gering, Fehleranfälligkeit der Methode hoch, nur eine Methode der EEG-Analyse kam zu Anwendung

Publikations-Bias: unklar

Effektstärke: nicht zutreffend

Dosis-Wirkungsbeziehung: nicht zutreffend

Einfluss von Confoundern: nicht zutreffend

Wertvorstellung und Präferenzen

Es ist davon auszugehen, dass die überwiegende Anzahl von Betroffenen die Prädiktion eines epileptischen Anfalls wünschen würde

Ressourcen

Der Zugang zu einem EEG ist gegeben.

3.8 Genetische Diagnostik

Frage: Hat die Apolipoprotein-E-Genotypisierung eine Aussagekraft in der Diagnostik oder Differenzialdiagnostik der Alzheimer Krankheit?

48	Empfehlung	Neu Stand 2023
Empfehlungsgrad: ↓↓ stark dagegen (A)	Wir empfehlen, die Bestimmung des Apolipoprotein-E-Genotyp für die Diagnostik oder Differenzialdiagnostik oder für prognostische Fragestellung <i>bei Demenz</i> , nicht einzusetzen.	
Neuropathologische Diagnose der Alzheimer Krankheit: Hoch ⊕⊕⊕⊕	Literatur: Mayeux et al. (1998) PMID: 9468467 Weitere Hintergrundliteratur: Qian et al. (2017) PMID: 28323826	
	Konsensstärke: 81 % Konsens	

Das Apolipoprotein-E-Gen (APOE-Gen) liegt in drei allelischen Varianten beim Menschen vor. Die Varianten werden als Epsilon 2, 3 und 4 bezeichnet, wobei Epsilon 3 die häufigste Variante ist. Epsilon 4 ist mit der Alzheimer Pathologie und der Alzheimer Demenz assoziiert.

Diagnostik der Alzheimer Krankheit

In einer Multizenterstudie mit 1.770 Demenzkranken mit post-mortem diagnostiziertem M. Alzheimer wurde die Sensitivität für das APOE4-Allel bezüglich der Diagnose eine Alzheimer Pathologie mit 65% und die Spezifität mit 68% angegeben (Mayeux R et al. 1998).

Risiko für eine Alzheimer Demenz:

In einer Metaanalyse über 4 longitudinale Studien mit insgesamt 16.844 Teilnehmern zeigte sich folgende mittlere Lebenszeitinzidenzen (bis zum 80-85. Lebensjahr) in Prozent für eine Demenz in von dem APOE-Genotyp und in Abhängigkeit vom Alter (Qian et al., 2017):

60-64 Jahre: kein E4: 6.2 (95% KI: 5.2-7.4); ein E4 (heterozygot): 15.9 (95% KI: 13.0-19.5); zwei E4 (homozygot): 38.5 (95% KI: 25.5-55.2)

65-69 Jahre: kein E4: 6.6 (95% KI: 5.5-7.8); ein E4 (heterozygot): 16.2 (95% KI: 13.2-19.9); zwei E4 (homozygot): 40.3 (95% KI: 25.8-59.0)

70-75 Jahre: kein E4: 5.7 (95% KI: 4.6-6.9); ein E4 (heterozygot): 13.9 (95% KI: 10.8-17.9); zwei E4 (homozygot): 35.2 (95% KI: 20.3-56.3).

Zu den rechtlichen Vorgaben, die bei der Einwilligung von genetischen Untersuchungen zu beachten sind, wird auf [Kapitel 2.1.6.1](#) verwiesen.

Von der Evidenz zur Empfehlung (GRADE summary factors)

Nutzen/Schaden

In Bezug auf die Sicherung einer ätiologischen Demenzdiagnose hat die Bestimmung des APOE-Genotyps eine zu geringe Aussagekraft und hat daher keinen Nutzen für den Patienten.

Das Schadensrisiko der Blutabnahme ist minimal. Das Wissen um einen genetischen Risikofaktor kann belastend sein.

Vertrauenswürdigkeit der Evidenz

Hoch

Risiko für Bias: Gering, große post-mortem Studie.

Direktheit: Direkt. Der Genotyp und die post-mortem Pathologie können beide direkt bestimmt werden.

Konsistenz der Ergebnisse: Moderat.

Präzision: Hoch

Publikations-Bias: wahrscheinlich gering

Effektstärke: nicht zutreffend

Dosis-Wirkungsbeziehung: nicht zutreffend

Einfluss von Confoundern: nicht zutreffend

Wertvorstellung und Präferenzen

Es ist davon auszugehen, dass die überwiegende Zahl von Personen eine Untersuchung, die nicht zur ätiologischen Diagnosesicherung nicht sicher beiträgt, nicht wünscht.

Ressourcen

Die APOE-Genotypisierung ist über kommerzielle Labore verfügbar. Die Kostenerstattung durch Krankenkassen ist nicht sicher gegeben.

Frage: Wann soll eine Untersuchung auf eine monogene Ursache einer Demenz erwogen werden?

49	Empfehlung	Neu Stand 2023
Empfehlungsgrad: ↑ schwach dafür (B)	Wir schlagen vor, bei Verdacht auf eine monogen verursachte Demenz, z. B. bei frühem Erkrankungsbeginn oder einer positiven Familienanamnese eine qualifizierte genetische Beratung und genetische Testung zur Ursachenklärung anzubieten.	
Genmutationen (APP, PS1, PS2, C9orf72, MAPT, GRN, TARDBP, FUS, VCP, CHMP2B, NOTCH3): Hoch ⊕⊕⊕⊕	Literatur: Boeve et al. (2022) PMID: 35182511 Reitz (2015) PMID: 25634383 Sorbi et al. (2012) PMID: 22891773	
	100 % (starker) Konsens	

Monogene Varianten der Alzheimer Krankheit machen weniger als 1% aller Fälle der Alzheimer Krankheit aus. Die bisher beschriebenen Mutationen befinden sich auf dem Gen für das Amyloid-Precursor Protein (APP) und den Genen Presenilin 1 (PS1) und Presenilin 2 (PS2). Monogene Varianten der Erkrankungen machen ca. 50% aller Fälle mit frühem bis sehr frühem Erkrankungsbeginn aus. Oft sind mehrere Familienmitglieder erkrankt. Das Fehlen von erkrankten Familienmitgliedern schließt aber eine Mutation in den genannten Genen als Ursache nicht aus. Die Mutationen werden dominant vererbt und sind hoch penetrant (Reitz, 2015).

30-50% aller Fälle der frontotemporalen Demenz sind familiär. Die häufigsten Mutationen sind auf den Genen (1) C9orf72 (chromosome 9 open reading frame 72), häufig assoziiert mit der behavioralen Variante der frontotemporalen Demenz und mit frontotemporaler Demenz und Motoneuron Erkrankung, (2) MAPT (Microtubule Associated Protein Tau), häufig assoziiert mit der behavioralen frontotemporalen Demenz und (3) GRN (granulin precursor), häufig assoziiert mit der behavioralen frontotemporalen Demenz und der nicht-flüssigen progressiven Aphasie. Sehr seltene Mutationen finden sich ferner in den Genen TARDBP, FUS, VCP und CHMP2B (Boeve et al. 2022).

Grundsätzlich entwickelt sich das Feld der monogenen Ursachen von Demenzen immer weiter und es werden kontinuierlich neue Mutationen beschrieben. Vor diesem Hintergrund schließt ein fehlender Nachweis bei einer Untersuchung das Vorliegen einer kausalen Mutation nicht aus. Hierauf muss im Aufklärungsgespräch hingewiesen werden.

Therapeutische Differentialindikationen ergeben sich zwischen monogenen und nicht-monogene Formen von Demenzen nicht.

Von der Evidenz zur Empfehlung (GRADE summary factors)

Nutzen/Schaden

Die Sicherung einer ätiologischen Demenzdiagnose durch den Nachweis einer monogenen Ursache kann für den Patienten einen Nutzen haben, führt aber zu keiner alternativen Behandlung. Das Wissen um eine Mutation bei dem Erkrankten kann zu Effekten bei Verwandten führen. Ein fehlender Nachweis einer Mutation schließt das Vorliegen einer kausalen Mutation nicht aus, so dass eine Unsicherheit bleibt.

Vertrauenswürdigkeit der Evidenz

Hoch

Risiko für Bias: Gering, Kausale Mutation sind für verschiedene Demenzformen nachgewiesen worden.

Direktheit: Direkt. Die genetische Mutation wird direkt bestimmt

Konsistenz der Ergebnisse: Hoch.

Präzision: Hoch

Publikations-Bias: wahrscheinlich gering

Effektstärke: nicht zutreffend

Dosis-Wirkungsbeziehung: nicht zutreffend

Einfluss von Confoundern: nicht zutreffend

Wertvorstellung und Präferenzen

Der Wunsch nach Klärung einer genetischen Ursache einer Demenz ist bei Betroffenen und Angehörigen variabel ausgeprägt.

Ressourcen

Die Genotypisierung ist über kommerzielle Labore verfügbar. Die Kostenerstattung durch Krankenkassen kann beantragt werden.

4 Therapie

Die Therapie von Demenzerkrankungen umfasst die medikamentöse und nicht-medikamentöse Behandlung der primären Demenzsymptome kognitiven Störungen und Funktionsbeeinträchtigungen sowie die Behandlung von psychischen und Verhaltenssymptomen. Diese Therapien sollte in eine umfassenden Behandlungsplan, der auch Beratung umfasst, eingebettet sein, auf informierter Entscheidung des Betroffenen basieren und den Erfordernissen einzelner Krankheitsphasen angepasst sein. Die Einbindung des betreuenden Umfeldes ist ein zentraler Bestandteil der Versorgung. Verschiedene Berufsgruppen sind an der Behandlung und Versorgung von Menschen mit Demenz und leichter kognitiver Störung beteiligt.

Frage: Verbessert eine Dementia Care Manager die Versorgung von Menschen mit Demenz?

50	Empfehlung	Neu Stand 2023
Empfehlungsgrad: ↑↑ Stark dafür (A)	Wir empfehlen, ein Dementia Care Management in der Behandlung von Demenzerkrankten zu etablieren und einzusetzen.	
Häufigkeit der Klinikeinweisung, Arztkontakte, Zeit bis zur Heimeinweisung: Niedrig ⊕⊕⊖⊖ Zeit, zu Hause zu verbleiben, Globalwert für neuropsychische Symptome, wie behaviorale und psychologische Symptome der Demenz (BPSD), Medikationsverbrauch (Antidementiva), Zufriedenheit: Niedrig ⊕⊕⊖⊖ Stress der informell Pflegerinnen: Niedrig ⊕⊕⊖⊖	Literatur: IQWiG (2021) V20-03C	
	85 % Konsens	

Die Versorgung von Menschen mit Demenz ist komplex. Sie ist stadienabhängig und wird durch verschiedene Berufsgruppen erbracht. Sie umfasst neben pharmakologischen und nicht-pharmakologischen Behandlungen beispielhaft auch Beratungen der Angehörigen zum Umgang mit der Erkrankung, zu sozialrechtlichen Fragen, zur Pflege und zu Betreuungsmöglichkeiten. In der Versorgungsrealität ist häufig das Wissen um verfügbare

Angebote und die Koordination der Versorgung unzureichend, so dass Betroffene erforderliche und vorhandene Angebote nicht adäquat in Anspruch nehmen können. Eine Koordinierung der Versorgung durch eine hierfür zuständige Person oder Institution kann potenziell die Inanspruchnahme vorhandener Angebote verbessern und damit positive Effekte für die Betroffenen erzielen. Unter dem Begriff Dementia Care Management werden Ansätze zusammengefasst, die eine solche Koordinierung bieten. Im deutschen Sprachraum wird die Koordination der Versorgung von Menschen mit Demenz und Angehörigen unter verschiedenen Begriffen und durch verschiedenen Akteure erbracht. Das wesentliche Charakteristikum eines solchen Angebots sollten die Beratung und Leitung der Betroffenen und Angehörigen zu den jeweils erforderlichen Angeboten sein. Ein koordinierendes Angebot dieser Art ist flächendeckend als Krankenkassenleistung in Deutschland nicht verfügbar.

Care und Case Management kann konzeptionell durch die verwendeten Ansätze unterschieden werden: Care Management findet i.d.R. auf Systemebene, Case Management auf Fallebene statt. Anzumerken ist, dass die beiden Ansätze z. T. nicht klar voneinander abzugrenzen sind und synonym verwendet werden (Klie et al., 2020).

Die Evidenz für Wirksamkeit von Dementia Care Management Interventionen wurde von dem IQWiG bearbeitet.

[IQWiG Evidenzbericht Nr. 1044 \(Auftrag: V20-03C\) - Dementia Care Management, vollständiger Bericht s. PDF im Anhang](#)

Fragestellung

Darstellung der Evidenz bezüglich der Effekte von Dementia Care Management im Vergleich zur Standardtherapie bei Menschen mit leichter bis schwerer Demenz

Methoden

Für die auftragsgemäß zu erstellenden Evidenzberichte wurden Evidenzprofile gemäß Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) [3] entwickelt. Den methodischen Vorgaben von GRADE wurde gefolgt bzw. diese wurden in Anlehnung an die Allgemeinen Methoden des IQWiG [4] konkretisiert.

Kriterien für den Einschluss von Studien

Population

In die Evidenzdarstellung wurden Studien mit Menschen mit einer leichten bis schweren Demenz jeglicher Ätiologie aufgenommen.

Prüf- und Vergleichsintervention

Die zu prüfende Intervention umfasste ein Dementia Care Management.

Als Vergleichsintervention galt die Standardtherapie.

Endpunkte

Die Darstellung der Evidenzgrundlage eines Dementia Care Management erfolgte anhand von Endpunkten, die durch die Leitliniengruppe festgelegt und hinsichtlich ihrer Bedeutung für Menschen mit Demenz der Kategorie „kritisch für die Entscheidung“ zugeordnet wurden:

- Häufigkeit der Klinikeinweisung
- Arztkontakte
- Zeit bis zur Heimeinweisung / Zeit, zu Hause zu verbleiben
- Globalwert für neuropsychische Symptome, wie behaviorale und psychologische Symptome der Demenz (BPSD)
- Medikationsverbrauch (Antidementiva)
- Zufriedenheit / Stress der informell Pflegenden

Studientypen

Für den zu erstellenden Evidenzbericht wurden RCTs zur Beantwortung der Fragestellung berücksichtigt.

Randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) sind, sofern sie methodisch adäquat und der jeweiligen Fragestellung angemessen durchgeführt wurden, mit der geringsten Ergebnisunsicherheit behaftet. Sie liefern daher die zuverlässigsten Ergebnisse für die Evidenzdarstellung einer medizinischen Intervention.

Studiendauer

Hinsichtlich der Studiendauer bestand keine Einschränkung.

Publikationssprache

Die Publikation musste in deutscher oder englischer Sprache verfasst sein.

Publikationszeitraum

Es wurden Studien mit einem Publikationsdatum ab dem Jahr 2010 in die Evidenzdarstellung eingeschlossen.

Ergebnis

Studienpool

Es wurden 9 RCTs zur Behandlung von Menschen mit Demenz mit einem Dementia Care Management identifiziert, von denen 6 Studien verwertbare Daten zu den zuvor festgelegten klinisch wichtigen Endpunkten berichteten. Für die Endpunkte Häufigkeit der Klinikeinweisung sowie Arztkontakte lagen keine verwertbaren Daten vor. Die Endpunkte Zeit bis zur Heimeinweisung sowie Medikationsverbrauch (Antidementiva) wurden jeweils in 1 Studie mit verwertbaren Daten berichtet. Zum Endpunkt Globalwert

für BPSD lagen verwertbare Daten aus 5 Studien vor, welche im Rahmen einer Metaanalyse zusammengefasst wurden, für den Endpunkt Stress der informell Pflegenden lagen Ergebnisse aus 6 Studien vor, welche aufgrund der 5 inhaltlich unterschiedlichen Messinstrumente einzeln nach Messinstrumenten dargestellt wurden.

Zusammenfassung der Evidenzdarstellungen

Insgesamt zeigte die verfügbare Evidenz signifikante Effekte eines Dementia Care Managements in Bezug auf einen Anstieg des Medikationsverbrauchs (Antidementiva), die Verlängerung bis zur Heimeinweisung sowie eine Reduktion der Belastung der informell Pflegenden. Ein signifikanter Effekt auf behaviorale und psychologische Symptome der Demenz konnte anhand der verfügbaren Evidenz nicht festgestellt werden. Für die Endpunkte Häufigkeit der Klinikeinweisung und Arztkontakte lagen in den eingeschlossenen Studien keine verwertbaren Daten vor. Somit besteht für diese Endpunkte eine Evidenzlücke.

Es zeigten sich eine signifikant längere Dauer bis zur Heimeinweisung sowie ein geringerer Anteil der Patientinnen und Patienten, die ins Heim eingewiesen wurden, in der Interventionsgruppe im Vergleich zur Vergleichsgruppe (HR: 0,63; 95 %-KI: [0,42; 0,94]). Der Effekt für diesen Endpunkt basiert aufgrund schwerwiegender Studienlimitationen auf einer moderaten Qualität der Evidenz aus 1 RCT.

Für den Endpunkt Globalwert für BPSD zeigte sich nach Interventionsende eine nicht signifikant höhere Reduktion der Symptomatik in der Interventionsgruppe im Vergleich zur Vergleichsgruppe (Hedges' g: -0,19; 95 %-KI: [-0,61; 0,23] bzw. -0,14 [-0,44; 0,16]). Diese Reduktion basiert auf einer Metaanalyse mit sehr niedriger Qualität der Evidenz aufgrund von sehr schwerwiegenden Studienlimitationen und schwerwiegender Inkonsistenz der Evidenz.

Ausschließlich 2 Studien führten für den Endpunkt BPSD eine Nachbeobachtung der Patientinnen und Patienten durch, welche sich mit einem Zeitraum von 8 und 18 Monaten erheblich unterschieden. Aufgrund der ebenfalls erheblich unterschiedlichen Ergebnisse wurde auf die Erstellung einer Metaanalyse verzichtet.

Für den Endpunkt Medikationsverbrauch zeigte sich ein signifikant höherer Anteil von Menschen mit einer Antidementiva-Medikation in der Interventionsgruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe (OR: 1,77; 95%-KI: [1,10; 2,84]). Der Effekt für diesen Endpunkt basiert aufgrund sehr schwerwiegender Studienlimitationen auf einer niedrigen Qualität der Evidenz aus 1 RCT.

Für den Endpunkt Stress der informell Pflegenden lagen verwertbare Daten aus 6 von 9 eingeschlossenen Studien nach Interventionsende vor. Es wurden 5 verschiedene Messinstrumente verwendet, welche aufgrund der inhaltlich unterschiedlichen Konstrukte nicht gepoolt wurden. Darüber hinaus zeigten sich in Bezug auf die Richtung des Effektes keine konsistenten Ergebnisse:

Bei den Ergebnissen mit einer moderaten Qualität der Evidenz zeigte sich gemessen mit dem NPI Caregiver Distress bzw. dem FCBI eine statistisch signifikant geringere Belastung in der Interventionsgruppe (Hedges' g : -0,70 [-1,22; -0,18]; 95 %-KI: bzw. -0,50 [-0,92; -0,09]), dagegen gemessen mit dem SPPIC eine nicht statistisch signifikant höhere Belastung in der Interventionsgruppe (Hedges' g : 0,34; 95 %-KI: [-0,06; 0,74]). Bei den Ergebnissen mit einer niedrigen Qualität der Evidenz zeigte sich gemessen mit dem BIZA-D bzw. ZBI jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied (Hedges' g : -0,20; 95 %-KI: [-0,42; 0,01] bzw. -0,17 [-0,42; 0,07]). Somit konnte keine Veränderung bezüglich des Endpunkts Stress der informell Pflegenden gezeigt werden.

Ausschließlich aus einer Studie lagen Ergebnisse zum Stress der informell Pflegenden mit einer Nachbeobachtung von 18 Monaten nach Interventionsende vor. In dieser Studie bei moderater Qualität der Evidenz zeigte sich eine statistisch signifikante niedrigere Belastung in der Interventionsgruppe.

Unterschiede der Interventionen in den Studien

Beim Dementia Care Management werden aufbauend auf einem möglichst interdisziplinären Assessments Unterstützungsbedarfe und -bedürfnisse der Menschen mit Demenz und ihrer pflegenden Angehörigen erfasst und gezielt Versorgungsangebote und wirksame medizinische, pflegerische, therapeutische und/oder andere Maßnahmen implementiert bzw. koordiniert [52,53].

Obwohl die Interventionen aller eingeschlossenen Studien grundlegende Kernelemente des Dementia Care Managements wie ein Assessment der individuellen Bedürfnisse, eine Planung und Koordination individueller Maßnahmen sowie deren Evaluation beinhalten, unterscheiden sie sich in der konkreten Umsetzung. Die Interventionen der eingeschlossenen Studien unterschieden sich vor allem in der Bedürfniserhebung, der Dauer und des Umfangs von Schulungen und Unterstützungsangeboten sowie der Häufigkeit der Kontakte mit der Case Managerin oder dem Case Manager. Darüber hinaus wurden die Studien in verschiedenen Ländern mit unterschiedlichen Gesundheitssystemen, unterschiedlichen Vorgaben zur Patientinnen- und Patientenbetreuung und Kulturen / Einstellungen zum Umgang mit älteren, demenzkranken Menschen durchgeführt, was zu Unterschieden in der Intervention führen konnte. Die Übertragbarkeit ist somit von den individuellen Voraussetzungen des Settings und der spezifischen Umsetzung abhängig. Ein weiteres Problem bestand in der lückenhaften Beschreibung von Details der Interventionen, was die Replizierbarkeit, Vergleichbarkeit sowie die Übertragbarkeit der Interventionen erschwerte.

Vergleich mit anderen systematischen Übersichten

Wie bereits beschrieben konnte die NICE-Leitlinie [16] zwar aufgrund ihrer breiten Suche zur Identifizierung von Studien berücksichtigt werden. Die Fragestellungen sind jedoch nicht mit denen des vorliegenden Evidenzberichts vergleichbar. So wurden beispielsweise in der NICE- Leitlinie auch Studien zu Menschen mit schwerer Demenz sowie Studien vor 2010 eingeschlossen, die Population jedoch auf Menschen mit einem Alter ab 40 eingeschränkt. Die Kriterien für die Intervention waren ebenfalls deutlich

breiter und umfassten alle (intra- und interprofessionellen) Modelle zur Koordination der Begleitung und Versorgung von Menschen mit Demenz.

Neben der NICE-Leitlinie [16] deckte ein Cochrane-Review von Reilly et al. aus dem Jahr 2015 [54] die Fragestellung am besten ab, jedoch war dieses mit einer Suche bis 2013 nicht aktuell genug, berücksichtigte überwiegend Studien vor 2010 und berichtete keine Ergebnisse zu den Endpunkten Arztkontakte, Globalwert für BPSD sowie Medikationsverbrauch. (IQWiG, 2021, V20-03C)

Von der Evidenz zur Empfehlung (GRADE summary factors)

Nutzen/Schaden

Der Nutzen eines Dementia Care Managers für die an Demenz erkrankte Person, die Angehörigen und die Behandler ist eine bessere Koordination der Versorgung mit der Möglichkeit einer verzögerten Aufnahme in ein Pflegeheim, einer erhöhten antidementiven Medikation und einer Entlastung der Angehörigen. Risiken sind nur im individuellen Fall aufgrund persönlicher Umstände im Kontakt zwischen Betroffenen, Versorgung und dem Dementia Care Manager denkbar.

Vertrauenswürdigkeit der Evidenz

Moderat

Risiko für Bias: s. IQWiG Bericht

Indirektheit: s. IQWiG Bericht

Konsistenz der Ergebnisse: s. IQWiG Bericht

Präzision: s. IQWiG Bericht

Publikations-Bias: s. IQWiG Bericht

Effektstärke: s. IQWiG Bericht

Dosis-Wirkungsbeziehung: nicht gezeigt

Einfluss von Confoundern: s. IQWiG Bericht

Wertvorstellung und Präferenzen

Es ist davon auszugehen, dass Betroffene eine Unterstützung durch einen Dementia Care Manager wünschen. Es kann im Einzelfall Gründe geben, die dagegensprechen.

Ressourcen

Dementia Care Manager sind nicht Teil der Regelversorgung, daher ist die Verfügbarkeit stark begrenzt.

4.1 Antidementive Behandlung

Der Begriff der antidementiven Therapie bezieht sich auf die Behandlung kognitiver Störungen sowie auf die Behandlung von Einschränkungen auf Alltagsfunktionen. Unterschieden werden psychosoziale (nicht-pharmakologische) Interventionen und pharmakologische Behandlung. Beides sollte die im Regelfall gemeinsam angewendet werden.

4.1.1 Psychosoziale, nicht-pharmakologische antidementive Behandlung

Psychosoziale, nicht-pharmakologische Interventionen zur antidementiven Behandlung umfassen Therapien in Form von Trainings oder Aktivierungen in Einzel- oder Gruppenangeboten. Interventionen, die durch einzelnen Berufsgruppen durchgeführt werden, sind vielfach Regelleistungen der gesetzlichen Krankenkassen

4.1.1.1 Psychosoziale, nicht-pharmakologische Behandlung der Kognition

Frage: Mit welchen nicht-pharmakologischen Verfahren kann die Kognition bei Demenz und leichter kognitiver Störung verbessert werden?

4.1.1.1.1 Kognitive Verfahren

In der Behandlung von Demenz werden untenstehende kognitive Verfahren unterschieden, die von verschiedenen Berufsgruppen in der Versorgung von Menschen mit Demenz angeboten werden.

Kognitives Training: Üben spezifischer kognitiver Funktionen durch Aufgaben, einzeln oder in Gruppen.

Kognitive Stimulation: Anregung durch angenehme Aktivierungen, die häufig in Gruppen angeboten werden, einen Fokus auf sozialer Interaktion haben und auf eine breite kognitive Aktivierung abzielen. Kognitive Stimulation kann Elemente von Reminzenztherapie enthalten.

Reminzenz-Therapie: Aktivierung von Altgedächtnis in Verbindung mit positiven Emotionen durch Biographie-bezogenes Arbeiten.

Realitätsorientierung: Hilfestellungen zur Orientierung

Kognitive Rehabilitation: Training von beeinträchtigten komplexen kognitiven Fähigkeiten, die für die Alltagsgestaltung und Partizipation wichtig sind, meistens in Form von Einzeltherapie.

51	Empfehlung	Neu Stand 2023
Empfehlungsgrad: ↑ schwach dafür (B)	Wir schlagen vor, kognitives Training mit Personen mit leichter und mittelschwerer Demenz zur Verbesserung der Kognition durchzuführen.	
Kognition: Niedrig ⊕⊕⊖⊖	Literatur: Bahar-Fuchs et al. (2019) PMID: 30909318	
	91 % Konsens	

In einer Metaanalyse über 33 Studien zum kognitiven Training bei leichter bis mittelschwerer Demenz mit einer großen Variabilität in der Größe der Stichproben und der Länge der Behandlungen sowie oft potenziellen Verzerrung durch unklare Zuordnung der Patienten zu den Gruppen und unklarer Verblindung zeigte sich ein moderater Effekt (SMD: 0.42, 95% KI 0.23 bis 0.62, n=1389) im Vergleich zu einer Kontrollbedingung auf die Kognition mit Hinweisen für überdauernde Effekte nach Beendigung der Intervention. Im Vergleich zu alternativen Interventionen zeigte sich kein sicherer Hinweis für Überlegenheit (Bahar-Fuchs et al., 2019).

Von der Evidenz zur Empfehlung (GRADE summary factors)

Nutzen/Schaden

Menschen mit Demenz haben einen potenziellen Nutzen von kognitivem Training. Ein relevantes Schadenrisiko besteht nicht. Falls die Intervention für den Betroffenen als unangenehm erlebt wird, kann sie abgebrochen werden.

Vertrauenswürdigkeit der Evidenz

Niedrig

Risiko für Bias: hoch, zumeist geringe Studienqualität in Bezug auf Patienten-Allokation und Verblindung.

Direktheit: gegeben, es werden kognitive Tests zur Messung der Kognition verwendet

Konsistenz der Ergebnisse: geringe Konsistenz, hohe Variation der Effektstärken

Präzision: moderat, es werden validierte kognitive Tests verwendet, die aber nicht alle Effekte der verbesserten Kognition im Alltag abbilden.

Publikations-Bias: geringe Wahrscheinlichkeit

Effektstärke: moderat

Dosis-Wirkungsbeziehung: wahrscheinlich

Einfluss von Confoundern: wahrscheinlich gering

Wertvorstellung und Präferenzen

Es ist davon auszugehen, dass im Regelfall Menschen mit Demenz kognitive Training wünschen. Im Einzelfall wird kognitives Training aversiv erlebt.

Ressourcen

Die Therapie ist im ambulanten und stationären Umfeld grundsätzlich verfügbar, aber in der konkreten Verfügbarkeit am Ort variabel.

52	Empfehlung	Neu Stand 2023
Empfehlungsgrad: ↑ schwach dafür (B)	Wir schlagen vor, kognitive Stimulation mit Personen mit leichter und mittelschwerer Demenz zur Verbesserung der Kognition durchzuführen	
Kognition: Niedrig ⊕⊕⊖⊖	Literatur: Cafferata et al. (2021) PMID: 34292011 Weitere Hintergrundliteratur: Chen (2022) PMID: 35940038 Chen et al. (2019) PMID: 31371930 Chiu et al. (2018) PMID: 29960104 Kim et al. (2017) PMID: 29042888 Saragih et al. (2022a) PMID: 35149325 Saragih et al. (2022b) PMID: 35348260 Wong et al. (2021) PMID: 34588315 Woods et al. (2023) PMID: 29493789	
	88 % Konsens	

In einer Metaanalyse über 45 randomisierte klinische Studien mit insgesamt 2.444 Teilnehmer mit leichter und mittelschwerer Demenz zeigte kognitive Stimulation, typischerweise in Gruppen durchgeführt und inklusive Realitätsorientierung und Reminiszenz-Therapie über mindestens 4 Wochen im Vergleich zu Kontrollbedingung eine moderate Effektstärke von $g=0.49$ (95 % KI: 0.35 bis 0.63) auf den primären Endpunkt globale Kognition jeweils am Ende der Behandlung. Die metaanalytische Effektgröße betrug bei aktiver Kontrolle $g=0.41$ (95% KI: 0.18 bis 0.65) und bei passiver Kontrollbedingung $g=0.51$ (95% KI: 0.34 bis 0.68). Es zeigt sich eine hohe Varianz der Effektstärken über alle Studien. Es zeigte sich kein signifikanter metaanalytischer Effekt bei Untersuchungen nach therapiefreiem Intervall. (Cafferata et al., 2021 Psychol. Bull.)

Weitere Metaanalysen zur kognitiven Stimulation kommen zu ähnlichen Ergebnissen (Chen, 2022; Kim et al., 2017; Saragih et al., 2022; Wong et al., 2021). Chen et al. betonen in einer Metaanalyse, dass kognitive Stimulation in Kombinationen mit antidementiver

Pharmakotherapie wirksamer ist als antidementive Pharmakotherapie alleine und dass eine langfristige kognitive Stimulation Intervention stärkerer Effekte auf die Kognition zeigt als eine zeitlich begrenzte oder niederfrequente Erhaltungstherapie (Chen et al., 2019).

In Metaanalysen speziell zur Reminiszenz-Therapie oder Realitätsorientierung bei Demenz wurden kleine bis moderate positive Effekte auf die Kognition in einzelnen Studien beschrieben. Es wurde auf die hohe Variabilität der Studienqualität und der Ergebnisse hingewiesen (Chiu et al., 2018; Saragih et al., 2022; Wood et al., 2023).

Von der Evidenz zur Empfehlung (GRADE summary factors)

Nutzen/Schaden

Menschen mit Demenz haben einen potenziellen Nutzen von kognitiver Stimulation. Ein relevantes Schadenrisiko besteht nicht. Falls die Intervention für den Betroffenen als unangenehm erlebt wird, kann sie abgebrochen werden.

Vertrauenswürdigkeit der Evidenz

Niedrig

Risiko für Bias: hoch, nahezu keine größeren doppel-blinden Studien

Direktheit: gegeben, es werden kognitive Tests zur Messung der Kognition verwendet

Konsistenz der Ergebnisse: geringe Konsistenz, hohe Variation der Effektstärken

Präzision: moderat, es werden validierte kognitive Tests verwendet, die aber nicht alle Effekte der verbesserten Kognition im Alltag abbilden.

Publikations-Bias: geringe Wahrscheinlichkeit

Effektstärke: moderat

Dosis-Wirkungsbeziehung: wahrscheinlich

Einfluss von Confoundern: wahrscheinlich gering

Wertvorstellung und Präferenzen

Es ist davon auszugehen, dass im Regelfall Menschen mit Demenz kognitive Stimulation wünschen.

Ressourcen

Die Therapie ist im ambulanten und stationären Umfeld grundsätzlich verfügbar, aber in der konkreten Verfügbarkeit am Ort variabel.

Frage: Sind selbst-durchgeführte, computerbasierte kognitive Trainingsprogramme bei Demenz geeignet um die Kognition zu verbessern?

53	Empfehlung	Neu Stand 2023
Empfehlungsgrad: ↓ schwach dagegen (B)	Basierend auf der Evidenz schlagen wir keine Anwendung von selbstdurchgeführten, computerbasierten kognitiven Trainingsprogrammen für Menschen mit Demenz vor.	
Kognition: Sehr niedrig ⊕⊖⊖⊖	Literatur: IQWiG (2021) V20-03A	
	94 % Konsens	

Betroffene mit Demenz stellen häufig die Frage, ob selbst durchgeführte, computerbasierte kognitive Trainings zur Verbesserung der Kognition empfohlen werden können. Das IQWiG wurde mit der Recherche und Bewertung der Evidenz zu dieser Frage beauftragt.

[IQWiG Evidenzbericht 1083 \(V20-03A\), vollständiger Bericht s. PDF im Anhang](#)

Fragestellung

Darstellung der Evidenz bezüglich der Effekte kognitiver Trainings / kognitiver Stimulation mittels einer App bzw. Website im Vergleich zur Standardtherapie zur Verbesserung der kognitiven Leistung bei Menschen mit leichter bis schwerer Demenz

Methoden

Für den auftragsgemäß zu erstellenden Evidenzbericht wurden Evidenzprofile gemäß Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) entwickelt. Den methodischen Vorgaben von GRADE wurde gefolgt bzw. diese wurden in Anlehnung an die Allgemeinen Methoden konkretisiert.

Kriterien für den Einschluss von Studien

Population

In die Evidenzdarstellung wurden Studien mit Menschen mit einer leichten bis schweren Demenz jeglicher Ätiologie aufgenommen.

Prüf- und Vergleichsintervention

Die zu prüfende Intervention umfasste kognitives Training / kognitive Stimulation zur eigenständigen Durchführung ohne Trainerin oder Trainer mittels einer App bzw. Website.

Als Vergleichsintervention galt die Standardtherapie.

Endpunkte

Die Darstellung der Evidenzgrundlage des kognitiven Trainings / der kognitiven Stimulation erfolgte anhand von Endpunkten, die durch die Leitliniengruppe festgelegt und hinsichtlich ihrer Bedeutung für Menschen mit Demenz der Kategorie „kritisch für die Entscheidung“ zugeordnet wurden:

- Kognition
- Gedächtnisleistung
- Aufmerksamkeit
- Exekutivfunktion

Studientypen

Für den zu erstellenden Evidenzbericht wurde die folgende Evidenz zur Beantwortung der Fragestellung berücksichtigt.

Randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) sind, sofern sie methodisch adäquat und der jeweiligen Fragestellung angemessen durchgeführt wurden, mit der geringsten Ergebnis-unsicherheit behaftet. Sie liefern daher die zuverlässigsten Ergebnisse für die Evidenzdarstellung einer medizinischen Intervention.

Studiendauer

Hinsichtlich der Studiendauer bestand keine Einschränkung.

Publikationssprache

Die Publikation musste in deutscher oder englischer Sprache verfasst sein.

Publikationszeitraum

Es wurden Studien mit einem Publikationsdatum ab dem Jahr 2010 in die Evidenzdarstellung eingeschlossen.

Ergebnisse

Studienpool

Es wurden 6 RCTs identifiziert, in denen Menschen mit einer leichten Alzheimer – Demenz mit einem webbasierten kognitiven Training behandelt werden sollten. Von diesen RCTs lieferten 5 verwertbare Daten zu den zuvor festgelegten für die

Entscheidung kritischen Endpunkte. Für alle zuvor festgelegten Endpunkte lagen verwertbare Daten aus mindestens einer RCT vor.

Die verfügbare Evidenz teilte sich auf 2 Vergleiche auf. 4 von 6 Studien untersuchten die Intervention im Vergleich zu einer Standardbehandlung. 1 von diesen 4 Studien lieferte keine verwertbaren Daten [21]. In 2 der 6 Studien erhielten beide Gruppen zusätzlich eine Sockeltherapie [23,24]. Da ein Einfluss der Sockeltherapie auf den Effekt der Intervention im Vergleich zur Standardbehandlung nicht auszuschließen war, wurden diese beiden Studien in einem separaten Vergleich analysiert und dargestellt.

Ausschließlich in einer Studie zu jedem Vergleich (Brem 2020) und (Cotelli 2014) wurden verwertbare Ergebnisse zu einem Nachbeobachtungszeitraum berichtet.

Ergebnisse der Evidenzdarstellung

Die eingeschlossenen Studien unterschieden sich zum Teil in der individuellen Gestaltung der Intervention. So umfasste beispielsweise die Intervention in Brem 2020 ein tägliches (Montag bis Freitag) einstündiges Training über einen Zeitraum von 6 Wochen. In Nousia 2018 hingegen erfolgte ein 2 wöchentliches einstündiges Training über 15 Wochen. Diese individuellen Unterschiede sollten bei der Interpretation der folgenden Ergebnisse berücksichtigt werden.

Kognition

Beim webbasierten kognitiven Training zum Interventionsende wurden in einer Metaanalyse aus 2 Studien der ADAS-Cog und der MMSE zusammengefasst. Es zeigte sich bei der standardisierten Mittelwertdifferenz statistisch nicht signifikant geringere Beeinträchtigungen in der Interventionsgruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe bei moderater Qualität der Evidenz. Eine Zusammenfassung der Mittelwertdifferenzen der beiden Studien erschien aufgrund der unterschiedlichen Skalen nicht sinnvoll.

Beim webbasierten kognitiven Training und Sockeltherapie wiesen die Effekte für den MoCA und den MMSE aus 2 Studien zu Interventionsende in entgegengesetzte Richtungen und die Konfidenzintervalle überlappten nicht. Dies ist möglicherweise auf Unterschiede der Interventionsdauer (2 versus 12 Wochen), der potenziellen Wirkung des motorischen Trainings in der Kontrollgruppe in Cotelli 2020, sowie auf die Unterschiede der Sockeltherapie zurückzuführen. Da in diesem Fall ein gepoolter Effekt nicht interpretierbar war, wurden die Studien Cinar 2020 und Cotelli 2014 getrennt dargestellt. Für diesen Vergleich lag insgesamt eine sehr niedrige Qualität der Evidenz vor.

Beim webbasierten kognitiven Training und Sockeltherapie nach einer Nachbeobachtung lagen für den MMSE ausschließlich Ergebnisse einer Studie mit

niedriger Qualität der Evidenz vor. Diese zeigten, bei einer Nachbeobachtungszeit von 26 Wochen, statistisch nicht signifikant höhere Beeinträchtigungen in der Interventionsgruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe.

In der Gesamtschau und unter Berücksichtigung der Qualität der Evidenz lagen für den Endpunkt Kognition keine auffälligen Unterschiede zwischen den verglichenen Gruppen zu den betrachteten Zeitpunkten vor.

Gedächtnisleistung

Beim webbasierten kognitiven Training zeigten sich in den Lerntests statistisch nicht signifikant höhere Werte in der Interventionsgruppe. Für den Rey-Osterrieth Complex Figure Test (Delayed Copy) lag ein nicht signifikanter Effekt nahe dem Nulleffekt vor. Diese Ergebnisse beruhten auf niedriger Qualität der Evidenz.

Beim webbasierten kognitiven Training und Sockeltherapie zeigten sich in 3 der 4 Gedächtnis- Tests bei niedriger Qualität der Evidenz statistisch nicht signifikant höhere Scores in der Interventionsgruppe, wobei ein Effekt nahe dem Nulleffekt lag. Ausschließlich im Rey auditory verbal learning Test (Delayed Recall) lag ein statistisch signifikant höherer Score in der Interventionsgruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe vor. Dieser zeigte sich auch bei der Betrachtung der Ergebnisse nach einer Nachbeobachtungszeit von 26 Wochen.

In der Gesamtschau und unter Berücksichtigung der niedrigen Qualität der Evidenz lagen für den Endpunkt Gedächtnisleistung keine auffälligen Unterschiede zwischen den verglichenen Gruppen zu den betrachteten Zeitpunkten vor.

Aufmerksamkeit

Beim webbasierten kognitiven Training lag für 2 Tests eine moderate Qualität der Evidenz vor. Es zeigten sich in einer einzelnen Studie für den Trail-making Test A statistisch signifikant kürzere Zeiten zur Bewältigung der Aufgabe in der Interventionsgruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe. In einer Metaanalyse für den Digit span forward zeigten sich bei der standardisierten Mittelwertdifferenz statistisch signifikant längere Zahlenspannen in der Interventionsgruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe. Eine Zusammenfassung der Mittelwertdifferenzen der beiden Studien erschien aufgrund möglicherweise verwendeter Auswertungsarten nicht sinnvoll.

Beim webbasierten kognitiven Training und Sockeltherapie lag ausschließlich Evidenz mit niedriger Qualität aus einer Studie für den Trail-making Test A vor, welche sowohl nach Interventionsende als auch zum Nachbeobachtungszeitpunkt statistisch nicht signifikant längere Zeiten in der Interventionsgruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe zeigte.

Insgesamt zeigte sich für das webbasierte kognitive Training ein Vorteil für die Intervention in Bezug auf eine Verbesserung der Aufmerksamkeit. Für das webbasierte kognitive Training und Sockeltherapie lagen für den Endpunkt Aufmerksamkeit keine auffälligen Unterschiede zwischen den verglichenen Gruppen zu den betrachteten Zeitpunkten vor.

Exekutivfunktion

Beim webbasierten kognitiven Training lagen Ergebnisse für 5 Tests aus 3 Studien vor. Diese Ergebnisse von 2 Tests entstammten Studien, die für diesen Endpunkt eine moderate Qualität der Evidenz aufwiesen. Hier zeigte sich zum einen in einer Metaanalyse von 2 Studien für den Digit Span backward eine statistisch signifikant längere Zahlenspanne in der Interventionsgruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe. Zum anderen zeigte sich beim Trail- making Test B in einer einzelnen Studie mit derselben Qualität der Evidenz eine statistisch nicht signifikant kürzere Zeit in der Interventionsgruppe. Die Ergebnisse der 3 weiteren Tests, welche eine niedrige Qualität der Evidenz aus jeweils einer Studie aufwiesen, zeigten statistisch nicht signifikante uneinheitliche Ergebnisse in der Interventionsgruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe.

Beim webbasierten kognitiven Training und Sockeltherapie lag sehr niedrige Qualität der Evidenz aus einer Studie vor, welche eine statistisch nicht signifikant längere Zeit für den Trail-making Test B in der Interventionsgruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe zeigte. Nach einer Nachbeobachtungszeit von 26 Wochen zeigte sich eine statistisch signifikant längere Zeit für diesen Test in der Interventionsgruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe. Zu beachten ist hier, dass deutliche Unterschiede bereits zu Baseline vorhanden waren.

Insgesamt zeigte sich kein einheitliches Bild der Effekte. Unter Berücksichtigung der Qualität der Evidenz lagen für den Endpunkt Exekutivfunktion keine auffälligen Unterschiede zwischen den verglichenen Gruppen zu den betrachteten Zeitpunkten vor. (IQWiG, 2021, V20-03A)

Von der Evidenz zur Empfehlung (GRADE summary factors)

Nutzen/Schaden

Menschen mit Demenz haben keine sicheren Nutzen von der Anwendung selbst durchzuführender kognitiver Trainingsprogramme. Ein relevantes Schadenrisiko besteht nicht. Falls die Intervention für den Betroffenen als unangenehm erlebt wird, kann sie abgebrochen werden.

Vertrauenswürdigkeit der Evidenz

Sehr niedrig

Risiko für Bias: hoch, keine größeren doppel-blinden Studien

Direktheit: gegeben, es werden kognitive Tests zur Messung der Kognition verwendet

Konsistenz der Ergebnisse: geringe Konsistenz, hohe Variation der Effektstärken

Präzision: gering, es werden validierte kognitive Tests verwendet, die aber nicht alle Effekte der verbesserten Kognition im Alltag abbilden.

Publikations-Bias: geringe Wahrscheinlichkeit

Effektstärke: sehr gering

Dosis-Wirkungsbeziehung: unklar

Einfluss von Confoundern: wahrscheinlich gering

Wertvorstellung und Präferenzen

Es ist davon auszugehen, dass bei Menschen mit Demenz der Wunsch für ein selbst durchgeführtes computerbasiertes kognitives Training variabel ausgeprägt ist.

Ressourcen

Selbst durchführbares kognitives Training am Computer ist verfügbar.

4.1.1.1.2 Kognitives Training bei leichter kognitiver Störung

54	Empfehlung	Neu Stand 2023
Empfehlungsgrad: ↑ Schwach dafür (B)	Wir schlagen vor, kognitives Training oder kognitive Stimulation mit Personen mit leichter kognitiver Störung zur Verbesserung der Kognition durchzuführen.	
Kognition: Niedrig ⊕⊕⊖⊖	Literatur: Liang et al. (2019) PMID: 30682429 Weitere Hintergrundliteratur: Sherman et al. (2017) PMID: 29282641	
	97 % (starker) Konsens	

Bei einer leichten kognitiven Störung wird oft die Frage nach der Effektivität eines kognitiven Trainings gestellt.

In einer Netzwerk-Metaanalyse über zu den Effekten von kognitivem Training, kognitiver Stimulation und kognitiver Rehabilitation auf Kognition bei leichter kognitiver Störung zeigten Liang et al. einen signifikanten Effekt für kognitives Training (mean difference (MD) = 0.70, 95% KI: 0.11 bis 1.30, n=433 vs. 414) und für kognitive Stimulation (MD = 0.95, 95% KI: 0.27 bis 1.70, n=433 vs. 414). Für kognitive Rehabilitation zeigte sich kein signifikanter Effekt (n=48 vs. 52). Subgruppen-Analysen bestätigten die Effekte für das Gruppen- und Einzelsetting. Es besteht das Risiko für Bias in Bezug auf unzureichende Verblindung (Liang et al., 2019).

In einer Metaanalyse beschreiben Sherman et al., dass Interventionen, die spezifisch auf Gedächtnisleistungen fokussieren, die größten Effekte auf Kognition bei Menschen mit leichter kognitiver Störung erreichen (Sherman et al., 2017).

Von der Evidenz zur Empfehlung (GRADE summary factors)

Nutzen/Schaden

Menschen mit leichter kognitiver Störung haben einen potenziellen Nutzen von kognitiver Stimulation oder kognitivem Training. Ein relevantes Schadenrisiko besteht nicht. Falls die Intervention für den Betroffenen als unangenehm erlebt wird, kann sie abgebrochen werden.

Vertrauenswürdigkeit der Evidenz

Niedrig

Risiko für Bias: hoch, nahezu keine größeren doppel-blinden Studien

Direktheit: gegeben, es werden kognitive Tests zur Messung der Kognition verwendet

Konsistenz der Ergebnisse: geringe Konsistenz, hohe Variation der Effektstärken

Präzision: gering, es werden validierte kognitive Tests verwendet, die aber nicht alle Effekte der verbesserten Kognition im Alltag abbilden.

Publikations-Bias: geringe Wahrscheinlichkeit

Effektstärke: moderat

Dosis-Wirkungsbeziehung: wahrscheinlich

Einfluss von Confoundern: wahrscheinlich gering

Wertvorstellung und Präferenzen

Es ist davon auszugehen, dass im Regelfall Menschen mit leichter kognitiver Störung kognitive Stimulation oder kognitives Training wünschen.

Ressourcen

Die Therapie ist im ambulanten Umfeld grundsätzlich verfügbar, aber in der konkreten Verfügbarkeit am Ort variabel.

4.1.1.1.3 Körperliche Aktivierung

55	Empfehlung	Neu Stand 2023
Empfehlungsgrad: ↑ schwach dafür (B)	Wir schlagen vor, dass Menschen mit leichter kognitiver Störung oder Demenz körperliches Training (Krafttraining und/oder aerobes Training) zur Verbesserung der kognitiven Leistung erhalten.	
Kognition: Niedrig ⊕⊕⊖⊖	Literatur: Huang et al. (2022) PMID: 34004389 Weitere Hintergrundliteratur: Ahn & Kim (2022) PMID: 36436448 Balbim et al. (2022) PMID: 35577539 Pisani et al. (2021) PMID: 34490652 Zhang et al. (2022) PMID: 36497772 Zhou et al. (2022) PMID: 36042589	
	97 % (starker) Konsens	

Körperliche Aktivität hat verschiedene positive Effekte bei Menschen mit Demenz und leichter kognitiver Störung. Zahlreiche Studien haben die Effekte auf Kognition untersucht. Körperliche Aktivierung in Studien ist im Regelfall angeleitete Aktivierung.

In einer Netzwerk-Metanalyse zu körperlichen Übungen (exercise intervention) über insgesamt 71 randomisierte kontrollierte klinische Studien mit insgesamt 5.606 Teilnehmern mit Demenz oder leichter kognitiver Störung zeigten sich signifikant positive Effekte auf die globale Kognition (45 Studien) sowohl für Krafttraining (SMD: 1.05, 95% KI: 0.56-1.54), aerobes Training (SMD: 0.67, 95% KI: 0.32-1.01), Multikomponentenübungen (SMD: 0.60, 95% KI: 0.28-0.92) und mind-body Übungen (z.B. Yoga) (SMD: 0.64, 95% KI: 0.25-1.03). Signifikante Effekt auf spezifische kognitive Funktionen zeigten sich für die exekutiven Funktionen (28 Studien) für Krafttraining (SMD: 0.85, 95% KI: 0.21-1.49) und für aerobes Training (SMD: 0.47, 95% KI: 0.06-0.88). Für Gedächtnisfunktionen (27 Studien) zeigte nur Krafttraining einen signifikanten Effekt (0.32, 95% KI: 0.01-0.63) (Huang et al., 2022).

Zu vergleichbaren Ergebnissen kommen weitere Metaanalysen zu körperlichem Training bei Demenz (Balbim et al., 2021; Zhang et al., 2022) und bei leichter kognitiver Störung (Juhyun, Kim, 2022, Hzhou & Li, 2022). In einer weiteren Metaanalyse zeigt sich kein Moderatoreffekt verschiedener Demenzformen (Balbim et al., 2022). In einer vergleichenden Metaanalyse wurde eine vergleichbare Effektgröße von körperlichen Aktivitätsinterventionen und die Behandlung mit dem Acetylcholinesterasehemmer bei Demenz beschrieben (Pisani et al., 2021).

Von der Evidenz zur Empfehlung (GRADE summary factors)

Nutzen/Schaden

Menschen mit leichter kognitiver Störung oder Demenz haben einen potenziellen Nutzen von körperlicher Aktivierung für die Kognition und für darüberhinausgehende weitere Bereiche (z.B. körperliche Fitness). Ein relevantes Schadenrisiko besteht nicht. Falls die Intervention für den Betroffenen als unangenehm oder überfordernd erlebt wird, kann sie abgebrochen oder modifiziert werden.

Vertrauenswürdigkeit der Evidenz

Niedrig

Risiko für Bias: hoch, wenig größeren doppel-blinden Studien

Direktheit: gegeben, es werden kognitive Tests zur Messung der Kognition verwendet

Konsistenz der Ergebnisse: geringe Konsistenz, hohe Variation der Effektstärken

Präzision: gering, es werden validierte kognitive Tests verwendet, die aber nicht alle Effekte der verbesserten Kognition im Alltag abbilden.

Publikations-Bias: geringe Wahrscheinlichkeit

Effektstärke: moderat

Dosis-Wirkungsbeziehung: wahrscheinlich

Einfluss von Confoundern: wahrscheinlich gering

Wertvorstellung und Präferenzen

Es ist davon auszugehen, dass im Regelfall Menschen mit leichter kognitiver Störung oder Demenz körperlich Aktivierung wünschen.

Ressourcen

Die Therapie ist im ambulanten Umfeld grundsätzlich verfügbar, aber in der konkreten Verfügbarkeit am Ort variabel.

4.1.1.1.4 Verbesserung der Kognition bei Menschen mit leichter kognitiver Störung und Biomarker-Nachweis der Alzheimer Krankheit durch nicht-pharmakologische Verfahren

Frage: Gibt es nicht-pharmakologische Verfahren, die zur Verbesserung der Kognition bei Menschen mit leichter kognitiver Störung mit Biomarker-Nachweis für die Alzheimer-Krankheit wirksam sind?

56	Empfehlung	Neu Stand 2023
EK	Für Patienten mit leichter kognitiver Beeinträchtigung mit zusätzlichem Biomarker-Nachweis für die Alzheimer-Krankheit können kognitives Training oder kognitive Stimulation und körperliches Training (Krafttraining und/oder aerobes Training, siehe Empfehlungen 54 und 55) vorgeschlagen werden. Darüberhinausgehend kann keine weitere nicht-pharmakologische Interventionen zur Behandlung empfohlen werden.	
	Literatur: IQWiG (2021) V20-03F	
	100 % (starker) Konsens	

Bei Personen, bei denen eine Alzheimer Krankheit im Stadium der leichten kognitiven Störung mittels Biomarker diagnostiziert wurde, stellt sich häufig die Frage nach nicht-pharmakologischen Ansätzen zur Behandlung der kognitiven Beeinträchtigung. Die Recherche und Bewertung der Evidenz für die Fragestellung wurde durch das IQWiG durchgeführt.

[IQWiG Evidenzbericht Nr. 1018 \(Auftrag: V20-03F\) - Nicht medikamentöse Interventionen bei milder kognitiver Einschränkung und Biomarker-Nachweis, vollständiger Bericht s. PDF im Anhang](#)

Fragestellung

Darstellung der Evidenz bezüglich der Effekte von nicht-medikamentösen Interventionen im Vergleich zur Standardtherapie bei Menschen mit leichter kognitiver Störung (MCI, mild cognitive impairment), bei denen ein Biomarker-Nachweis für die Alzheimer-Pathologie oder Alzheimer Krankheit vorhanden ist

Methoden

Für die auftragsgemäß zu erstellenden Evidenzberichte wurden Evidenzprofile gemäß Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE)

entwickelt. Den methodischen Vorgaben von GRADE wurde gefolgt bzw. diese wurden in Anlehnung an die Allgemeinen Methoden des IQWiG konkretisiert.

Kriterien für den Einschluss von Studien

Population

In die Evidenzdarstellung wurden Studien mit Menschen mit MCI, bei denen ein Biomarker-Nachweis für die Alzheimer-Pathologie oder Alzheimerkrankheit vorhanden ist, aufgenommen.

Ein Biomarker-Nachweis bei Menschen mit MCI soll der genaueren Einschätzung des späteren Demenzrisikos dienen. Der Biomarker-Nachweis erfolgt durch eine Liquoranalyse (Bestimmung von pathologischen Tau-Proteinablagerungen und Amyloid-Proteinablagerungen) oder / und eine Amyloid-Positronenemissionstomografie (Amyloid-PET; Bestimmung von Amyloid-Proteinablagerungen). Hierbei unterscheidet man zwischen 2 Risikoabschätzungen:

1. Ist eine Positivität von Amyloid-Proteinablagerungen erfasst worden, steigt das Risiko, eine Alzheimer-Pathologie zu entwickeln. Eine Alzheimer-Pathologie bedeutet, dass beispielsweise pathologische Proteinablagerungen bereits ersichtlich sind, aber die Personen keine klinischen Symptome aufweisen.
2. Ist die Positivität von Amyloid-Proteinablagerungen und Tau-Proteinablagerungen erfasst worden, steigt das Risiko, eine Alzheimererkrankung zu entwickeln. In der Literatur wird daher von Menschen mit MCI mit Biomarker-Nachweis für die Alzheimer-Pathologie oder Alzheimerkrankheit gesprochen.

Befunde, die sich mittels Magnetresonanztomografie (MRT) oder Fluor-Desoxy-Glukose (FDG)-PET ergaben, wurden in der Berichterstellung nicht berücksichtigt.

Prüf- und Vergleichsintervention

Die zu prüfenden Interventionen stellten folgende nicht medikamentöse Interventionen dar:

- kognitive Interventionen
- körperliche Interventionen
- Ernährungsinterventionen
- Entspannungsverfahren
- Kombinationsansätze von diesen (multimodale Therapien)

Als Vergleichsintervention galt die Standardtherapie.

Endpunkte

Die Darstellung der Evidenzgrundlage für die nicht medikamentösen Interventionen erfolgte anhand von Endpunkten, die durch die Leitliniengruppe festgelegt und

hinsichtlich ihrer Bedeutung für Menschen mit MCI der Kategorie „kritisch für die Entscheidung“ zugeordnet wurden:

- Kognition
- Übergang zur Demenz
- Depression
- Angst
- Schlafstörungen / nächtliche Unruhe
- Apathie
- Amyloid-Veränderungen

Studientypen

Für den zu erstellenden Evidenzbericht wurde die folgende Evidenz zur Beantwortung der Fragestellung berücksichtigt.

Randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) sind, sofern sie methodisch adäquat und der jeweiligen Fragestellung angemessen durchgeführt wurden, mit der geringsten Ergebnisunsicherheit behaftet. Sie liefern daher die zuverlässigsten Ergebnisse für die Evidenzdarstellung einer medizinischen Intervention.

Lagen RCTs in ausreichender Zahl und / oder Qualität für einen Vergleich nicht vor, wurden Studien niedrigerer Evidenzstufe (vergleichende Kohortenstudien) in die Evidenzdarstellung einbezogen. Ein wesentlicher Aspekt der Ergebnissicherheit bei nicht randomisierten vergleichenden Studien ist die Kontrolle für Confounder, z.B. durch multifaktorielle statistische Methoden.

Studiendauer

Hinsichtlich der Studiendauer bestand keine Einschränkung.

Publikationssprache

Die Publikation musste in deutscher oder englischer Sprache verfasst sein.

Publikationszeitraum

Es wurden Studien mit einem Publikationsdatum ab dem Jahr 2010 in die Evidenzdarstellung eingeschlossen.

Einordnung der Evidenzergebnisse

Studienpool

Für die untersuchte Fragestellung konnten nur wenige Studien identifiziert werden. Menschen mit MCI stellen eine heterogene Population dar. Mit Biomarkern, die es ermöglichen sollen, Menschen mit MCI mit einem hohen Risiko für die Entwicklung einer Alzheimer-Demenz frühzeitig zu erkennen, soll der Weg geebnet werden, Präventionsmaßnahmen gezielt an Hochrisikopersonen zu adressieren. Die Biomarker

für die Alzheimerkrankheit werden in Marker für die Amyloid-Pathologie, für die Tau-Pathologie und für die Neurodegeneration unterschieden. Für die vorliegende Fragestellung wurden lediglich Studien mit Menschen mit MCI eingeschlossen, bei denen ein Biomarker-Nachweis für die Alzheimer-Pathologie oder Alzheimerkrankheit durch eine Liquoranalyse (Bestimmung von pathologischen Tau- Proteinablagerungen und Amyloid-Proteinablagerungen) oder/und eine Amyloid-PET (Bestimmung von Amyloid-Proteinablagerungen) vorhanden war. Die klar begrenzte Definition der Studienpopulation führte zu einer deutlichen Reduktion des Studienpools (siehe auch Abschnitt 8.1).

2 der eingeschlossenen Studien lieferten keine verwertbaren Ergebnisse und konnten somit nicht für die Evidenzdarstellung berücksichtigt werden (siehe Abschnitt 5.2). Die RCT von Soininen 2017 beispielsweise schloss 311 Menschen mit prodromaler Alzheimerkrankheit ein, von denen 94 Personen den gemäß den Einschlusskriterien geforderten Biomarker-Nachweis der Amyloid-Positivität mittels Liquoranalyse aufwiesen. Allerdings fehlten separate Auswertungen für diese Personengruppe. In zukünftigen Studien ist es wünschenswert, dass solche separaten Auswertungen zur Verfügung gestellt werden, um u. a. mehr Daten über die verschiedenen Biomarker für die gezielte Auswahl von Hochrisikopersonen für Präventionsmaßnahmen zu gewinnen.

Ergebnis der Evidenzdarstellungen

Der Endpunkt Kognition wurde bei Tarumi 2019 über die Teilaspekte Gedächtnisfunktion und Exekutivfunktionen und bei Delrieu 2019 über einen zusammengesetzten kognitiven Scorewert abgebildet. Bei Tarumi 2019 führte das Aerobic-Training im Vergleich zu Stretching & Toning zu einer Verbesserung der Exekutivfunktion gemessen anhand des Delis-Kaplan Executive Function System (D-KEFS) Letter Fluency Score. Bei Delrieu 2019 besserten die Multidomain- Intervention und Placebo sowie die Multidomain-Intervention in Kombination mit PUFA im Vergleich zu Placebo den zusammengesetzten kognitiven Score. Die Qualität der Evidenz wurde jeweils als sehr niedrig bewertet. Das bedeutet, dass das Gesamtvertrauen in die Effektschätzungen als sehr niedrig bewertet wird und der wahre Effekt wahrscheinlich relevant verschieden von der Effektschätzung ist. Die Abstufungen der Evidenz basierten vorrangig auf schwerwiegenden bis sehr schwerwiegenden Studienlimitationen und schwerwiegenden Einschränkungen der Übertragbarkeit.

(IQWiG, 2021, V20-03F)

Von der Evidenz zur Empfehlung (GRADE summary factors)

Nutzen/Schaden

Es gibt unsichere Hinweise für einen Effekt von körperlichem Training oder einer multimodalen Intervention im Vergleich zu einer Kontrollbedingung auf die Kognition bei Menschen mit einer leichten kognitiven Störung und Biomarker-Nachweis für eine Alzheimer -Krankheit. Ein Schaden ist durch die genannten Interventionen nicht zu erwarten.

Vertrauenswürdigkeit der Evidenz

Sehr gering

Risiko für Bias: hoch

Direktheit: gegeben, es werden kognitive Tests zur Messung der Kognition verwendet

Konsistenz der Ergebnisse: geringe Konsistenz, hohe Variation der Effektstärken

Präzision: gering, kleine Stichproben

Publikations-Bias: geringe Wahrscheinlichkeit

Effektstärke: klein bis mittelgradig

Dosis-Wirkungsbeziehung: unklar

Einfluss von Confoundern: wahrscheinlich gering

Wertvorstellung und Präferenzen

Es ist davon auszugehen, dass bei Menschen mit einer leichten kognitiven Störung und Biomarker-Nachweis für eine Alzheimer -Krankheit der Wunsch nach einer wirksamen nicht-pharmakologischen Intervention zur Verbesserung der Kognition vorhanden ist.

Ressourcen

Nicht-pharmakologische Interventionen sind grundsätzlich verfügbar. Die tatsächliche Verfügbarkeit ist häufig aber limitiert.

4.1.1.2 Antidementive nicht-pharmakologische Behandlung (zur Verbesserung der Aktivitäten des täglichen Lebens)

Frage: Mit welchen nicht-pharmakologischen Verfahren kann die Fähigkeit zur Durchführung von Aktivitäten des täglichen Lebens bei Demenz verbessert werden?

57	Empfehlung	Neu Stand 2023
Empfehlungsgrad: ↑↑ stark dafür (A)	Wir empfehlen, dass Menschen mit Demenz körperliches Training (Krafttraining und/oder aerobes Training) zur Verbesserung der Aktivitäten des täglichen Lebens angeboten wird.	
Durchführung der Aktivitäten des täglichen Lebens: Niedrig ⊕⊕⊖⊖	Literatur: Zhou et al. (2022) PMID: 35162238 Weitere Hintergrundliteratur: Braz de Oliveira et al. (2023) PMID: 35171074	
	83 % Konsens	

Neben der Kognition ist die Alltagsfunktionsfähigkeit bei der Demenz eingeschränkt. Im Folgenden werden psychosoziale bzw. nicht-pharmakologische Verfahren zur Behandlung der Alltagsfunktionalität in Bezug auf die vorliegende Evidenz dargestellt.

In einer Metaanalyse über 9 Studien (n=449) mit Menschen mit Demenz verschiedener Schweregrade zeigte sich ein positiver Effekt von körperlicher Aktivität im Vergleich zu Kontrollbedingungen auf die Fähigkeiten zur Durchführung der Aktivitäten des täglichen Lebens auf verschiedene Skalen gemessen (SMD: 0.56, 95% KI: 0.32-0.79) (Zhou et al., 2022).

In einem systematischen Review über 13 randomisierte klinische Studien mit insgesamt n=811 Menschen mit Alzheimer Demenz wird bei geringer Qualität der Evidenz ein Effekt von körperlichen Übungen, auch im häuslichen Umfeld unter Einbezug der versorgenden Angehörigen, auf die Fähigkeit zur Durchführung der Aktivitäten des täglichen Lebens beschrieben. Die Übungen umfassten sowohl aerobische Übungen als auch Kraftübungen und Übungen zur Balance und Flexibilität (Braz de Oliveira et al., 2023).

In der Versorgung muss zwischen körperlichen Training und Aktivierung, die auch selbst oder durch Angehörige induziert werden kann, unterschiedene werden.

Von der Evidenz zur Empfehlung (GRADE summary factors)

Nutzen/Schaden

Menschen mit Demenz haben einen potenziellen Nutzen von körperlicher Aktivierung für die Durchführung der Aktivitäten des täglichen Lebens und für darüberhinausgehende weitere Bereiche (z.B. körperliche Fitness). Ein relevantes Schadenrisiko besteht nicht. Falls die Intervention für den Betroffenen als unangenehm oder überfordernd erlebt wird, kann sie abgebrochen oder modifiziert werden.

Vertrauenswürdigkeit der Evidenz

Niedrig

Risiko für Bias: hoch, wenig größeren doppel-blinden Studien

Direktheit: indirekt, es werden validierte Skalen zur Messung der Durchführung Alltagsaktivitäten verwendet, die auf Beobachtungen von Angehörigen basieren

Konsistenz der Ergebnisse: geringe Konsistenz, hohe Variation der Effektstärken

Präzision: gering, es werden Skalen verwendet, die auf Beobachtung durch Angehörige basieren.

Publikations-Bias: geringe Wahrscheinlichkeit

Effektstärke: moderat

Dosis-Wirkungsbeziehung: wahrscheinlich

Einfluss von Confoundern: wahrscheinlich gering

Wertvorstellung und Präferenzen

Es ist davon auszugehen, dass im Regelfall Menschen mit Demenz körperlich Aktivierung wünschen.

Ressourcen

Die Therapie ist im ambulanten Umfeld grundsätzlich verfügbar, aber in der konkreten Verfügbarkeit am Ort variabel. Angeleitetes Training ist in der Verfügbarkeit limitiert. Lokale Sportangebote sollte bezüglich der Möglichkeit von Menschen mit Demenz geprüft werden.

4.1.2 Antidementive Pharmakotherapie

4.1.2.1 Antidementive Pharmakotherapie der leichten bis mittelschweren Alzheimer Demenz

Frage: Welche Pharmakotherapie ist zur Verbesserung von Kognition und Alltagsfunktionen bei leichter bis mittelschwerer Alzheimer Demenz geeignet?

58	Empfehlung	Neu Stand 2023
Empfehlungsgrad: ↑↑ stark dafür (A)	Wir empfehlen, Acetylcholinesterase-Hemmer zur Behandlung von Kognition und der Fähigkeit zur Verrichtung von Alltagsaktivitäten bei der leichten bis mittelschweren Alzheimer-Demenz einzusetzen.	
Kognition, Aktivitäten des täglichen Lebens: Hoch ⊕⊕⊕⊕	Literatur: IQWiG-Abschlussbericht (2007) a0519a Weitere Hintergrundliteratur: S3-Leitlinie Demenzen (DGPPN & DGN, 2016) NICE Guideline Dementia (2018)	
	91 % Konsens	

Die Acetylcholinesterase-Hemmer Donepezil, Galantamin und Rivastigmin sind in Deutschland zugelassen zur Therapie der leichten und mittelschweren Alzheimer-Demenz (s. Tabelle 5). Es handelt sich um symptomatische Therapien.

Sie sind wirksam hinsichtlich Besserung kognitiver Funktionen (Donepezil: Cohen's d: -0.51 [-0.60, -0.42], Galantamin: Cohen's d: -0.51 [-0.59, -0.43], Rivastigmin: Cohen's d: -0.42 [-0.65, -0.19] und der Verrichtung von Alltagsaktivitäten Donepezil: Cohen's d: -0.44 [-0.66, -0.21]; Cohen's d: Galantamin: -0.18 [-0.26, -0.10], Cohen's d: Rivastigmin: -0.27 [-0.37, -0.16] (IQWiG-Bericht. Jahr: 2007 Nr. 17).

Die Auswahl des Acetylcholinesterase-Hemmers sollte sich primär am Neben- und Wechselwirkungsprofil orientieren, da keine Hinweise für klinisch relevante Unterschiede in der Wirksamkeit der verfügbaren Substanzen vorliegen. Es sollte immer die höchste zugelassene Dosis angestrebt werden.

Die Nebenwirkungen treten dosisabhängig auf und sind im Regelfall transient. Persistierenden Nebenwirkung, z.B. in Form von Übelkeit, Diarrhoe, Urininkontinenz, Schlafstörungen oder erhöhter Reizbarkeit können im Einzelfall zu einer Beendigung der Therapie führen, wobei bei persistierender Nebenwirkung eine Dosisreduktion die Verträglichkeit deutlich erhöhen kann. Bei der Pflasterapplikation von Rivastigmin können Hautreaktionen auftreten, die auch zu einer Beendigung der Therapie führen können. Ein Wechsel des Präparats bei Nebenwirkungen innerhalb der Substanzklasse ist sinnvoll, da eine unterschiedliche Nebenwirkungssensitivität bei den einzelnen Präparaten bei einer Person beobachtet werden.

Tabelle 4: Zugelassene Acetylcholinesterasehemmer zur Behandlung der leichten bis mittelschweren Alzheimer-Demenz

Substanzklasse	Wirkstoff	Initialdosis (pro Tag)	Steigerung	Maximaldosis (pro Tag)	Anmerkung	Nebenwirkungen, Wechselwirkungen, Kontraindikation, Kontrolluntersuchungen
Cholinesterase-Hemmer	Donepezil	5 mg Tabletten	nach 4 Wochen um 5 mg	10 mg	auch als Schmelztablette erhältlich	s. Fachinformation
	Galantamin	8 mg	nach je 4 Wochen um 8 mg	24 mg	auch als Tropfen (2 × tgl.) möglich	s. Fachinformation
	Rivastigmin	2 × 1,5 mg Kapseln	nach je 2 Wochen um 2 × 1,5 mg	2 × 6 mg	auch als Pflaster (4,6 mg/d, nach 4 Wochen 9,5 mg/d) oder Tropfen (2 × tgl.) möglich nach 6 Monaten Therapie mit 9,5 mg/d Aufdosierung auf 13,3 mg/d	s. Fachinformation

Von der Evidenz zur Empfehlung (GRADE summary factors)

Nutzen/Schaden

Es besteht ein symptomatischer Nutzen in den Bereichen Kognition und Fähigkeit zur Durchführung von Alltagsaktivitäten von kleiner bis moderater Effektgröße durch die Behandlung mit Acetylcholinesterasehemmern. Nebenwirkungen sind typischerweise dosisabhängig und transient. Persistierende Nebenwirkung, z.B. in Form von Übelkeit, Diarrhoe, Urininkontinenz, Schlafstörungen oder erhöhter Reizbarkeit können im Einzelfall zu einer Beendigung der Therapie führen.

Vertrauenswürdigkeit der Evidenz

Hoch

Risiko für Bias: gering

Indirektheit: die Kognition wurde direkt durch kognitive Tests gemessen. Die Aktivitäten des täglichen Lebens wurden mittels Fragebögen über die Angehörigen erfasst. Die Studien zu den Acetylcholinesterase-Inhibitoren wurden bei Menschen mit klinischer Diagnose einer Alzheimer Demenz durchgeführt. Diese Studien waren nicht Biomarker-basiert und erforderten keinen Nachweis der Alzheimer Pathologie. Es ist davon auszugehen, daß auch Menschen mit Mischdemenzen und nicht-Alzheimer Demenzen in den Studien behandelt wurden (bis ca. 20%).

Konsistenz der Ergebnisse: Konsistent über die Studien hinweg

Präzision: hoch

Publikations-Bias: nicht bekannt

Effektstärke: schwach bis moderat

Dosis-Wirkungsbeziehung: vorhanden

Einfluss von Confoundern: nicht bekannt

Wertvorstellung und Präferenzen

Es ist davon auszugehen, dass Patienten eine Therapie mit Acetylcholinesterase-Hemmer wünschen. Im Fall von Nebenwirkungen kann sich diese Einschätzung ändern und eine Behandlung kann nicht mehr gewünscht sein.

Ressourcen

Die Medikamente sind zugänglich und verfügbar.

59	Empfehlung	Neu Stand 2023
Empfehlungsgrad: ↓↓↓ stark dagegen (A)	Wir empfehlen, Memantin aufgrund fehlender Evidenz für Wirksamkeit bei der leichten Alzheimer Demenz nicht einzusetzen.	
Kognition, Aktivitäten des täglichen Lebens: Hoch ⊕⊕⊕⊕	Literatur: McShane et al. (2019) PMID: 30891742	
	100 % (starker) Konsens	

Der N-methyl-d-aspartate(NMDA) Rezeptor Antagonist Memantin ist in Deutschland zugelassen zur Therapie der mittelschweren bis schweren Alzheimer-Demenz. Es handelt sich um eine symptomatische Therapie. Memantin ist für die Behandlung der leichten Alzheimer Demenz in Deutschland nicht zugelassen.

In einer Metaanalyse zur Memantin bei leichter Alzheimer Demenz mit 600 Patienten aus 4 Studien zeigte sich kein signifikanter Effekt für Kognition (0.21 ADAS-Cog Punkte (95% KI -0.95 bis 1.38) oder Aktivitäten des täglichen Lebens (-0.07 ADL 23 Punkte (95% KI -1.80 bis 1.66) im Vergleich zu Placebo.

Die Verträglichkeit von Memantin ist im Regelfall sehr gut. Bei Niereninsuffizienz muss eine Dosisanpassung erfolgen.

Von der Evidenz zur Empfehlung (GRADE summary factors)

Nutzen/Schaden

Memantin hat keinen Effekt auf Kognition oder Alltagsfunktionen bei der leichten Alzheimer Demenz. Die Verträglichkeit von Memantin ist gut. Das Schadenrisiko ist sehr gering

Vertrauenswürdigkeit der Evidenz

Hoch

Risiko für Bias: gering

Indirektheit: die Kognition wurde direkt durch kognitive Tests gemessen. Die Aktivitäten des täglichen Lebens wurden mittels Fragebögen über die Angehörigen erfasst. Die Studien zu den Memantin wurden bei Menschen mit klinischer Diagnose einer Alzheimer Demenz durchgeführt. Diese Studien waren nicht Biomarker-basiert und erforderten keinen Nachweis der Alzheimer Pathologie. Es ist davon auszugehen, daß auch Menschen mit Mischdemenzen und nicht-Alzheimer Demenzen in den Studien behandelt wurden (bis ca. 20%).

Konsistenz der Ergebnisse: Konsistent über die Studien hinweg

Präzision: hoch

Publikations-Bias: nicht bekannt

Effektstärke: kein Effekt

Dosis-Wirkungsbeziehung: kein Effekt

Einfluss von Confoundern: nicht bekannt

Wertvorstellung und Präferenzen

Es ist davon auszugehen, dass Patienten eine Therapie ohne Wirksamkeitsnachweis nicht wünschen

Ressourcen

Die Medikamente sind zugänglich und verfügbar.

4.1.2.2 Antidementive Pharmakotherapie der mittelschweren bis schweren Alzheimer-Demenz

Frage: Welche Pharmakotherapie ist zur Verbesserung von Kognition und Alltagsfunktionen bei mittelschwerer bis schwere Alzheimer Demenz geeignet?

60	Empfehlung	Neu Stand 2023
Empfehlungsgrad: ↑↑ stark dafür (A)	Wir empfehlen, Memantin zur Behandlung von Kognition und der Fähigkeit zur Verrichtung von Alltagsaktivitäten bei der mittelschweren bis schweren Alzheimer-Demenz einzusetzen.	
Kognition, Aktivitäten des täglichen Lebens: Hoch ⊕⊕⊕⊕	Literatur: McShane et al. (2019) PMID: 30891742 IQWiG (2011) A10-06	
	91 % Konsens	

Der of N-methyl-d-aspartate(NMDA) Rezeptor Antagonist Memantin ist in Deutschland zugelassen zur Therapie der mittelschweren bis schweren Alzheimer-Demenz. Es handelt sich um eine symptomatische Therapie.

In einer Metaanalyse über 3700 Menschen mit moderater bis schwerer Alzheimer Demenz über 14 Studien zeigten sich auf Kognition und auf Alltagsfähigkeiten kleine Effekte (Kognition: 3.11 Severe Impairment Battery (SIB) Punkte (95% KI 2.42 bis 3.92); Alltagsfunktionen: 1.09 ADL19 Punkte (95% CI 0.62 to 1.64) (Mc Shane et al., 2019).

Das IQWiG hat den patientenbezogenen Nutzen von Memantin bei mittelschwere bis schwerer Demenz auf Kognition und den Hinweis für Nutzen auf alltagpraktische Fähigkeiten bestätigt (IQWiG, 2011).

Eine Dosisanpassung muss bei eingeschränkter Nierenfunktion entsprechend der Nierenfunktion erfolgen (EMA): Bei Patienten mit leichter Beeinträchtigung der Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance 50 - 80 ml/min) ist keine Anpassung der Dosis erforderlich. Bei Patienten mit einer mittelschweren Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance 30- 49 ml/min) sollte die Dosis 10 mg täglich betragen. Bei guter Verträglichkeit über mindestens 7 Tage kann die Dosis auf 20 mg pro Tag entsprechend dem Standardtitrationsschema erhöht werden. Bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance 5 – 29 ml/min) sollte die Dosis 10 mg pro Tag betragen.

Tabelle 5:

Substanzklasse	Wirkstoff	Initialdosis (pro Tag)	Steigerung	Maximaldosis (pro Tag)	Anmerkung	Nebenwirkungen, Wechselwirkungen, Kontraindikation, Kontrolluntersuchungen
Nicht-kompetitiver NMDA-Rezeptor Antagonist	Memantin	5 mg	5 mg pro Woche	20 mg	auch als Lösung erhältlich	s. Fachinformation

Von der Evidenz zur Empfehlung (GRADE summary factors)

Nutzen/Schaden

Memantin hat einen kleinen Effekt auf Kognition oder Alltagsfunktionen bei der mittelschweren bis schweren Alzheimer Demenz. Die Verträglichkeit von Memantin ist üblicherweise gut. Mögliche Nebenwirkungen sind Schwindel, Kopfschmerz, Obstipation, erhöhter Blutdruck und Schläfrigkeit, die zumeist passager auftreten. Das Schadenrisiko ist sehr gering

Vertrauenswürdigkeit der Evidenz

Hoch

Risiko für Bias: gering

Indirektheit: die Kognition wurde direkt durch kognitive Tests gemessen. Die Aktivitäten des täglichen Lebens wurden mittels Fragebögen über die Angehörigen erfasst. Die Studien zu den Memantin wurden bei Menschen mit klinischer Diagnose einer Alzheimer Demenz durchgeführt. Diese Studien waren nicht Biomarker-basiert und erforderten keinen Nachweis der Alzheimer Pathologie. Es ist davon auszugehen, daß auch Menschen mit Mischdemenzen und nicht-Alzheimer Demenzen in den Studien behandelt wurden (bis ca. 20%).

Konsistenz der Ergebnisse: Konsistent über die Studien hinweg

Präzision: hoch

Publikations-Bias: nicht bekannt

Effektstärke: kleiner Effekt

Dosis-Wirkungsbeziehung: nein (Maximaldosis)

Einfluss von Confoundern: nicht bekannt.

Wertvorstellung und Präferenzen

Es ist davon auszugehen, dass Patienten eine Therapie zur Verbesserung von Kognition und Alltagsfunktionen nicht wünschen

Ressourcen

Die Medikamente sind zugänglich und verfügbar.

61	Empfehlung	Neu Stand 2023
Empfehlungsgrad: ↑↑ stark dafür (A)	Wir schlagen vor, den Einsatz von Donepezil oder transdermalem Rivastigmin zur Behandlung von Kognition und der Verrichtung von Alltagsaktivitäten bei der schweren Alzheimer-Demenz zu erwägen.*	
Kognition, Aktivitäten des täglichen Lebens: Hoch ⊕⊕⊕⊕	Literatur: Birks et al (2018) PMID: 29923184 Burns et al. (2009) PMID: 19042161 Farlow et al. (2013) PMID: 23924050	
	88 % Konsens	

*Die Behandlung stellt eine off-label Behandlung dar.

Sollte es in der Behandlung der schweren Alzheimer-Demenz dazu kommen, dass eine Behandlung mit dem zugelassen Medikament Memantin nicht möglich ist oder es erheblich Zweifel an der Wirksamkeit im Einzelfall gibt und eine Behandlungsindikation besteht, kann der Einsatz von Acetylcholinesterasehemmern, die für die leichte bis mittelschwere Alzheimer Demenz zugelassen sind, erwogen werden.

In einer Metaanalyse über 5 randomisierte klinische Studien mit 1.348 Menschen mit mittelschwerer bis schwerer Alzheimer Demenz zeigte ein signifikanter Effekt auf die Kognition (Severe Impairment Battery (SIB), MD 5.92, 95% KI 4.53 to 7.31) und über 3 Studien mit 733 Patienten auf die Alltagsfunktionen (Alzheimer's Disease Cooperative Study activities of daily living score for severe Alzheimer's disease (ADCS-ADL-sev), MD 1.03, 95% KI 0.21 bis 1.85) (Birks et al., 2018).

Eine randomisierte klinische Studie mit transdermalen Rivastigmin 4,6mg/24h (Eindosierungs-dosis ohne nachgewiesenen Effekt auf Kognition oder Alltagsfunktionen) im Vergleich zu transdermalen 13,3mg/24h Rivastigmin bei 716 Menschen mit schwerer Alzheimer Demenz zeigte eine signifikante Überlegenheit der höheren Dosis in Bezug auf Kognition (SIB, least-squares means difference: 4.9, 95% KI 2.8 bis 7.0; p <0.001) und Alltagsfunktionen (ADCS-ADL-SIV, least-squares means difference: 1.2, 95 % KI: 0.2 bis 2.3, p=0.025) bei vergleichbarer Verträglichkeit (Farlow et al., 2013).

In einer Studie mit insgesamt 407 Menschen mit schwere Alzheimer Demenz zeigte sich eine Überlegenheit von Galantamin auf Kognition (SIB, least squares mean difference 4.36, 1.3 to 7.5; p=0.006). Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied in den Alltagsfunktionen (Burns et al., 2009).

Donepezil ist in den USA auch für die Behandlung der schweren Alzheimer-Demenz zugelassen.

Von der Evidenz zur Bewertung (GRADE summary factors)

Nutzen/Schaden

Es besteht ein symptomatischer Nutzen in den Bereichen Kognition und Fähigkeit zur Durchführung von Alltagsaktivitäten von kleiner bis moderater Effektgröße durch die Behandlung mit Donepezil oder Rivastigmin.

Nebenwirkungen treten auf, sind typischerweise dosisabhängig und transient.

Vertrauenswürdigkeit der Evidenz

Moderat

Risiko für Bias: gering

Indirektheit: die Kognition wurde direkt durch kognitive Tests gemessen. Die Aktivitäten des täglichen Lebens wurden mittels Fragebögen über die Angehörigen erfasst. Die Studien zu Donepezil und Rivastigmin wurden bei Menschen mit klinischer Diagnose einer Alzheimer-Demenz durchgeführt. Diese Studien waren nicht Biomarker-basiert und erforderten keinen Nachweis der Alzheimer Pathologie. Es ist davon auszugehen, daß auch Menschen mit Mischdemenzen und nicht-Alzheimer Demenzen in den Studien behandelt wurden (bis ca. 20%).

Konsistenz der Ergebnisse: Konsistent über die Studien hinweg

Präzision: hoch

Publikations-Bias: nicht bekannt

Effektstärke: kleiner Effekt

Dosis-Wirkungsbeziehung: nein

Einfluss von Confoundern:

Wertvorstellung und Präferenzen

Es ist davon auszugehen, dass Patienten eine Therapie zur Verbesserung von Kognition und Alltagsfunktionen wünschen

Ressourcen

Die Medikamente sind zugänglich und verfügbar. Es besteht keine Zulassung in der Indikation schwere Alzheimer-Demenz, daher handelt es sich um off-Label Behandlungen.

4.1.2.3 Antidementive Kombinationsbehandlungen

Frage: Ist die Kombination von Antidementiva der Monotherapie in der Behandlung der Alzheimer-Demenz überlegen?

62	Empfehlung	Neu Stand 2023
Empfehlungsgrad: ↓↓↓ stark dagegen (A)	Wir empfehlen, eine Kombinationsbehandlung aus einem Acetylcholinesterasehemmer und Memantin zur Behandlung von Kognition und der Fähigkeit zur Verrichtung von Alltagsaktivitäten bei der Alzheimer-Demenz aller Schweregrade nicht einzusetzen.	
Kognition, Aktivitäten des täglichen Lebens: Hoch ⊕⊕⊕⊕	Literatur: Tsoi et al. (2019) PMID: 29717478	
	100 % (starker) Konsens	

In der klinischen Praxis stellt sich insbesondere beim Fortschreiten der Symptomatik unter Monotherapie mit einem Antidementivum oft die Frage, ob die Kombination von einem Acetylcholinesterasehemmer mit Memantin einen zusätzlichen Therapieeffekt erzielen würde.

In einer Metaanalyse über 13 randomisierte Studie, die eine Behandlung mit einem Acetylcholinesterasehemmer in Monotherapie mit der Kombination aus einem Acetylcholinesterasehemmer mit Memantin verglichen konnten für die leichte bis mittelschwere und die mittelschwere bis schwere Demenz weder für Kognition noch für Alltagsfunktionen eine signifikante Überlegenheit der Kombinationstherapie nachgewiesen werden (Tsoi et al., 2019).

Von der Evidenz zur Empfehlung (GRADE summary factors)

Nutzen/Schaden

Es besteht kein Nutzen durch die Kombinationstherapie. Es besteht ein erhöhtes Risiko für Nebenwirkungen durch die Kombinationstherapie.

Vertrauenswürdigkeit der Evidenz

Hoch

Risiko für Bias: gering

Indirektheit: die Kognition wurde direkt durch kognitive Tests gemessen. Die Aktivitäten des täglichen Lebens wurden mittels Fragebögen über die Angehörigen erfasst. Die Studien wurden bei Menschen mit klinischer Diagnose einer Alzheimer Demenz durchgeführt. Diese Studien waren nicht Biomarker-basiert und erforderten keinen Nachweis der Alzheimer Pathologie. Es ist davon auszugehen,

daß auch Menschen mit Mischdemenzen und nicht-Alzheimer Demenzen in den Studien behandelt wurden (bis ca. 20%).

Konsistenz der Ergebnisse: inkonsistent über die Studien hinweg

Präzision: moderat

Publikations-Bias: nicht bekannt

Effektstärke: kein Effekt

Dosis-Wirkungsbeziehung: nein

Einfluss von Confoundern: nicht bekannt

Wertvorstellung und Präferenzen

Es ist davon auszugehen, dass Patienten keine Kombinationstherapie wünschen, die einer Monotherapie nicht überlegen ist.

Ressourcen

Die Medikamente sind zugänglich und verfügbar.

4.1.2.4 Dauer der antidementiven Pharmakotherapie

Frage: Wie lange soll die Therapie mit einem Antidementivum durchgeführt werden?

63	Empfehlung	Neu Stand 2023
Empfehlungsgrad: ↑ Schwach dafür (B)	Wir schlagen vor, Acetylcholinesterasehemmer zur Behandlung von Kognition und der Fähigkeit zur Verrichtung von Alltagsaktivitäten bei der Alzheimer-Demenz langfristig einzusetzen, auch bei Verschlechterung der klinischen Symptomatik.	
Kognition, Aktivitäten des täglichen Lebens: Niedrig ⊕⊕⊖⊖	Literatur: Parsons et al. (2021) PMID: 35608903	
	97 % (starker) Konsens	

In der klinischen Praxis stellt sich oft die Frage nach der Dauer der Behandlung mit einem Acetylcholinesterasehemmer, insbesondere wenn die Patienten unter der Behandlung eine Verschlechterung zeigen.

In einer Metaanalyse über 7 randomisierte kontrollierte Absetzstudien mit insgesamt 759 Patienten und Beobachtungszeiträumen von 6 Wochen bis zu 12 Monaten zeigte sich eine Verschlechterung der Kognition bei Patienten, bei denen Acetylcholinesterasehemmer abgesetzt wurde im Vergleich zu Patienten, bei denen die Behandlung fortgeführt wurde im kurzen Beobachtungszeitraum (SMD: 0.42, 95% KI: -0.64 bis -0.21; 4 Studien), in einem mittlerer Beobachtungszeitraum (SMD -0.40, 95% CI -0.87 bis 0.07; 3 Studien) und nach 12 Monaten (-2.09 standardisierte Mini-Mental Status Test (SMMST) Punkte, 95% KI -3.43 bis -0.75; 1 Studie). In Bezug auf Alltagsfunktionen zeigte sich kein signifikanter Effekt im kurzen Beobachtungszeitraum, ein Effekt im mittleren Beobachtungszeitraum (SMD -0.38, 95% KI -0.74 bis -0.01; 2 Studien) und ein Effekt nach 12 Monaten (MD -3.38 Bristol Activities of Daily Living Scale (BADLS) Punkte, 95% KI -6.67 bis -0.10; eine Studie) zugunsten der Weiterbehandlung (Parsons et al, 2021).

Hieraus ergibt sich, dass Evidenz für eine langfristige Behandlung der Alzheimer-Demenz vorliegt, auch bei Personen, die sich in der Symptomatik verschlechtern. Im Einzelfall stellt sich dann die Frage, wann eine Therapie beendet werden soll. Hierfür kann keine evidenzbasierte Aussage getroffen werden. Gründe für eine Beendigung der Therapie können z.B. neu aufgetretene Kontraindikationen sein. Außerdem kann im Verlauf der Behandlung, häufig im sehr fortgeschrittenen Stadium der Demenz, Zweifel an der Wirksamkeit bestehen und Umstände auftreten, die die weitere Einnahme problematisch machen, wie zum Beispiel eine Ablehnung der Medikamenteneinnahme. Auch die Phase der sehr schweren Demenz mit weitgehend aufgehobener Kommunikationsfähigkeit und mit Bettlägerigkeit bzw. vollständiger Pflegebedürftigkeit können Situationen sein, in denen in einem gemeinsamen

Beschluss der bevollmächtigten Person bzw. des Betreuers, den Angehörigen und den Behandlern die antidementive Therapie beendet werden kann.

Von der Evidenz zur Empfehlung (GRADE summary factors)

Nutzen/Schaden

Es besteht einen Nutzen durch eine Wirksamkeit in Bereich der Kognition und Alltagsfunktionen durch eine Langzeitbehandlung mit Acetylcholinesterasehemmern im Vergleich zum Absetzen der Therapie. Es besteht kein wesentliches Risiko neuer Nebenwirkungen bei Fortführung der Therapie im Vergleich zum Absetzen. Es besteht das Risiko der beschleunigten symptomatischen Verschlechterung durch Absetzen.

Vertrauenswürdigkeit der Evidenz

Niedrig

Risiko für Bias: moderat, durch Indikation zum Absetzen

Indirektheit: die Kognition wurde direkt durch kognitive Tests gemessen. Die Aktivitäten des täglichen Lebens wurden mittels Fragebögen über die Angehörigen erfasst.

Konsistenz der Ergebnisse: inkonsistent über die Studien hinweg

Präzision: moderat

Publikations-Bias: nicht bekannt

Effektstärke: klein

Dosis-Wirkungsbeziehung: trifft nicht zu

Einfluss von Confoundern: Die Studien wurden bei Menschen mit klinischer Diagnose einer Alzheimer Demenz durchgeführt. Diese Studien waren nicht Biomarker-basiert und erforderten keinen Nachweis der Alzheimer Pathologie. Es ist davon auszugehen, daß auch Menschen mit Mischdemenzen und nicht-Alzheimer Demenzen in den Studien behandelt wurden (bis ca. 20%).

Wertvorstellung und Präferenzen

Es ist davon auszugehen, dass Patienten eine Fortführung der Behandlung wünschen, wenn ein Absetzen mit dem Risiko der Verschlechterung verbunden ist. Es gibt auch Patienten, die ein Absetzen wünschen

Ressourcen

Die Medikamente sind zugänglich und verfügbar.

4.1.2.5 Antidementive Pharmakotherapie der vaskulären Demenz

Frage: Welche Pharmakotherapie ist zur Verbesserung von Kognition und Alltagsfunktionen bei vaskulärer Demenz geeignet?

64	Empfehlung	Neu Stand 2023
Empfehlungsgrad: ↑ Schwach dafür (B)	Wir schlagen vor, Donepezil oder Galantamin in hoher Dosierung oder Memantin bei Patienten mit vaskulärer Demenz zur Behandlung der Kognition einzusetzen.*	
Kognition, Aktivitäten des täglichen Lebens: Moderat ⊕⊕⊕⊖	Literatur: Battle et al. (2021) PMID: 33704781 McShane et al (2019) PMID: 30891742	
	91 % Konsens	

*Die Behandlung stellt eine off-label Behandlung dar.

In einer Metaanalyse über 8 Studien zur Behandlung der vaskulären Demenz mit insgesamt 4.373 Patienten über einen Zeitraum von 24 Wochen wurde ein signifikanter sehr kleiner Effekt durch Donepezil 5mg (MD -0.92 ADAS-Cog Punkte, 95% KI: -1.44 bis -0.40) und ein kleiner bis moderater Effekt durch Donepezil 10 mg (MD -2.21 ADAS-Cog Punkte, 95% KI -3.07 bis -1.35) sowie durch Galantamin 24mg (MD -2.01 ADAS-Cog Punkte, 95%CI -3.18 bis -0.85) auf Kognition im Vergleich zu Placebo gezeigt. Für Rivastigmin konnte kein signifikanter Therapieeffekt auf Kognition nachgewiesen werden (Battle et al., 2021).

Als Nebenwirkungen wurden die für die Medikamentengruppen bekannten beschrieben (s. Fachinformation), wobei die Nebenwirkungsrate bei 5mg Donepezil in der Häufigkeit nicht unterschiedlich von Placebo war. Bei 10mg Donepezil zeigte sich eine erhöhte Nebenwirkungsrate (OR: 1.95, 95% KI 1.20 bis 3.15). Auch für Galantamin zeigte sich eine leicht erhöhte Nebenwirkungsrate im Vergleich zu Placebo (OR: 1.57, 95% KI 1.02 bis 2.43) (Battle et al., 2021).

In einer Metaanalyse über 2 Studie mit insgesamt 750 Patienten zeigte sich ein kleiner bis moderater Effekt von Memantin im Vergleich zu Placebo auf Kognition bei leichter bis mittelschwerer vaskuläre Demenz (2.15 ADAS-Cog Punkte, 95% KI 1.05 to 3.25). Im Vergleich zur Placebogruppe zeigte sich unter der Behandlung mit Memantin eine leichte Häufung von Schwindel (6.1% vs. 3.9%) und Kopfschmerzen (5.5% vs. 4.3%), (Mc Shane et al., 2019).

Von der Evidenz zur Empfehlung (GRADE summary factors)

Nutzen/Schaden

Es besteht ein potenzieller Nutzen in Bereich der Kognition durch die Behandlung der Kognition bei vaskulärer Demenz mit Donepezil (10mg), Galantamin (24mg) oder Memantin (20mg). Es bestehen die Risiken der Nebenwirkungen der Medikamente.

Vertrauenswürdigkeit der Evidenz

moderat

Risiko für Bias: moderat

Indirektheit: die Kognition wurde direkt durch kognitive Tests gemessen.

Konsistenz der Ergebnisse: weitgehend über die Studien hinweg

Präzision: moderat Die vaskuläre Demenz ist breit definiert und umfasst verschiedene Untergruppen, die unterschiedlich gut respondieren könnten. Der Anteil der Menschen mit neuropathologisch gemischter Demenz (z.B. zusätzlich Alzheimer Pathologie) ist nicht bekannt.

Publikations-Bias: nicht bekannt

Effektstärke: klein bis moderat

Dosis-Wirkungsbeziehung: trifft zu

Einfluss von Confoundern: nicht bekannt

Wertvorstellung und Präferenzen

Es ist davon auszugehen, dass Patienten eine wirksame Behandlung der Kognition wünschen

Ressourcen

Die Medikamente sind zugänglich und verfügbar. Es besteht keine Zulassung in der Indikation und stellt damit eine Off-Label-Behandlung dar.

4.1.2.6 Ginkgo Biloba in der der Behandlung von Demenz

Frage: Gibt es Hinweise für Wirksamkeit von Ginkgo Biloba Extrakten bei der Behandlung von Demenzen?

65	Empfehlung	Neu Stand 2023
Empfehlungsgrad: ↑ Schwach dafür (B)	Wir schlagen vor, Ginkgo Biloba EGb 761 in einer Dosis von 240 mg täglich zur Behandlung der Kognition und Alltagsfunktionen bei leichter bis mittelgradiger Alzheimer-Demenz oder vaskulärer Demenz mit nicht-psychotischen Verhaltenssymptomen einzusetzen.	
Kognition, Aktivitäten des täglichen Lebens: Moderat ⊕⊕⊕⊖	Literatur: Tan et al. (2015) PMID: 25114079 Weitere Hintergrundliteratur: IQWiG (2008) Abschlussbericht A05-19B Kellermann & Kloft (2011) PMID: 21923430	
	97 % (starker) Konsens	

In der klinischen Praxis stellt sich die Frage nach der Wirksamkeit von Ginkgo Biloba in der Behandlung von Demenzen.

Ginkgo biloba EGb 761 (Extrakt von Ginkgo biloba 761) wurde in randomisierten placebo-kontrollierten Studien in Bezug auf Wirksamkeit geprüft. Die Studienpopulationen umfassten meistens gemischte Gruppe aus Menschen mit Alzheimer Demenz, gemischter Demenz und vaskulärer Demenz im leichten bis mittleren Schweregrad. In einigen Studien wurden nur Menschen mit zusätzlichen nicht-psychotischen Verhaltenssymptomen eingeschlossen. In einer Metaanalyse über 9 Studien mit insgesamt 2.561 Patienten zeigte sich im Vergleich zu Placebo ein signifikanter Effekt auf Kognition (Std. MW-Diff: -2.86, 95%KI -3.18 bis -2.54) und auf Alltagsfunktionen (Std. MW-Diff: -0.36, 95%CI -0.44; -0.28). Die Effekte waren in der Subgruppe der Menschen mit Alzheimer Demenz ähnlich stark wie in der Subgruppen mit gemischter und vaskulärer Demenz. In der Gruppe der Menschen mit nicht-psychotischen neuropsychiatrischen Symptomen waren die Effekte größer als in der Gesamtgruppe. Es zeigte sich keine erhöhte Nebenwirkungsrate (Tan et al., 2015).

Das IQWiG sah in seinem Bericht von 2008 für 240mg EGb 761 einen Nutzen für die Fähigkeit zur Durchführung von Alltagsfunktionen und einen Hinweis für Nutzen auf kognitive Funktionen (IQWiG, 2008).

Die Studien, die zu Ginkgo biloba EGb 761 durchgeführt wurden, haben in den meisten Fällen breitere Einschlusskriterien als die Studien zu Acetylcholinesterasehemmern und Memantin und verwenden auch andere Instrumente zur Erfassung der Endpunkte, so dass ein direkter Vergleich der Datenlagen zwischen beiden nur eingeschränkt möglich ist.

In einer Meta-Analyse von 18 randomisierten kontrollierten Studien wurde die Wirkung von standardisierten Ginkgo biloba-Blattextrakten (GBE) auf Parameter der Hämostase im Zusammenhang mit dem Blutungsrisiko untersucht. Im Vergleich der mittleren Differenz am Ende der Behandlung oder der Veränderung des Ausgangswertes während der Behandlung zwischen den Verum- und Placebogruppen zeigten sich keine Hinweise für ein erhöhtes Blutungsrisiko (Kellermann et al., 2011).

Von der Evidenz zur Empfehlung (GRADE summary factors)

Nutzen/Schaden

Es besteht ein Nutzen im Bereich der Alltagsfunktionen und der Kognition durch die Behandlung mit Ginkgo biloba EGb 761, 240mg, insbesondere bei Menschen mit Demenz und nicht-psychotischen Verhaltenssymptomen.

Vertrauenswürdigkeit der Evidenz

Moderat

Risiko für Bias: moderat

Indirektheit: Kognition wird direkt gemessen, die Fähigkeit, die Alltagsfunktionen durchzuführen wird über die Berichte der Angehörigen indirekt erhoben

Konsistenz der Ergebnisse: Die Ergebnisse sind nicht konsistent über die Studien hinweg.

Präzision: gering. Es werden heterogene Patientengruppen in den Studien behandelt und kognitive Tests verwendet, die in anderen Studien mit ähnlichen Patientengruppe nicht zur Anwendung kommen.

Publikations-Bias: unklar

Effektstärke: moderat

Dosis-Wirkungsbeziehung: Dosierungen unter 240mg sind wahrscheinlich nicht wirksam

Einfluss von Confoundern: nicht bekannt

Wertvorstellung und Präferenzen

Es ist davon auszugehen, dass Patienten eine Behandlung zur Besserung von Kognition und Alltagsfunktionen wünschen.

Ressourcen

Ginkgo biloba EGb 761 ist zugänglich und verfügbar. Es gehört in dieser Indikation zum Leistungskatalog der gesetzlichen Krankenkassen. Ginkgo biloba EGb 761

4.1.2.7 Antidementive Pharmakotherapie der Demenz bei M. Parkinson

Frage: Welche Pharmakotherapie ist zur Verbesserung der Kognition bei Parkinson-Krankheit mit Demenz geeignet?

66	Empfehlung	Neu Stand 2023
Empfehlungsgrad: ↑ schwach dafür (B)	Wir schlagen vor, zur Behandlung der Kognition bei Demenz bei Parkinson-Krankheit Rivastigmin-Kapseln oder Rivastigmin-Pflaster oder Donepezil einzusetzen.*	
Kognition: Hoch ⊕⊕⊕⊕	Literatur: Meng et al. (2019) PMID: 30783428 Weitere Hintergrundliteratur: Emre et al. (2014) PMID: 24434526	
	94 % Konsens	

*Rivastigmin Kapseln sind zur Behandlung der Demenz bei Parkinson-Krankheit zugelassen. Bei Donepezil und dem Rivastigmin-Pflaster handelt es sich um eine off-label Behandlung.

In einer Metaanalyse über 3 Studien zu Rivastigmin Kapseln mit insgesamt 609 Menschen mit Parkinson Demenz zeigte sich in Bezug auf den Endpunkt Kognition gemessen mit dem MMST oder dem MOCA eine signifikante Überlegenheit gegenüber Placebo (Std. MD: 0.45, 95%KI: 0.28-0.62). Die Dosis soll mindestens 6mg pro Tag als Kapsel oder 9.5mg pro Tag als Pflaster betragen. Ein ähnlicher Effekt zeigte sich für Donepezil über 5 Studien bzw. Dosierungen mit insgesamt 715 Patienten (Std. MD: 0.51, 95% KI: 0.36-0.66). Es gibt keine Evidenz für Wirksamkeit für Galantamin oder Memantin (Meng et al., 2019). Die Nebenwirkungen sind entsprechend der Substanzgruppe (s. Fachinformation).

In einer vergleichenden randomisierten open-label Studie mit 583 Patienten über 76 Wochen zeigten die Rivastigmin Kapseln eine leichte Überlegenheit hinsichtlich der kognitiven Endpunkte im Vergleich zu der Pflasterapplikation, während die gastrointestinalen und motorischen Nebenwirkungen bei der Pflasterapplikation geringer waren (Emre et al., 2014). Das Rivastigmin-Pflaster ist nicht zugelassen für die Therapie der Demenz bei Parkinson-Krankheit.

Von der Evidenz zur Empfehlung (GRADE summary factors)

Nutzen/Schaden

Es besteht ein symptomatischer Nutzen in den Bereichen Kognition moderater Effektgröße durch die Behandlung mit Rivastigmin oder Donepezil bei der Parkinson-Demenz.

Nebenwirkungen treten auf, sind typischerweise dosisabhängig und transient. Für die Patienten gefährliche Nebenwirkungen sind bei Einhaltung der Gegenanzeigen in RCT nicht beschrieben.

Vertrauenswürdigkeit der Evidenz

Hoch

Risiko für Bias: gering

Indirektheit: die Kognition wurde direkt durch kognitive Tests gemessen. Die Studien zu Donepezil und Rivastigmin wurden bei Menschen mit klinischer Diagnose einer Parkinson Demenz durchgeführt.

Konsistenz der Ergebnisse: statistische Heterogenität

Präzision: hoch

Publikations-Bias: nicht bekannt

Effektstärke: mittlerer Effekt

Dosis-Wirkungsbeziehung: nein

Einfluss von Confoundern: nicht bekannt

Wertvorstellung und Präferenzen

Es ist davon auszugehen, dass Patienten eine Therapie zur Verbesserung von Kognition wünschen

Ressourcen

Die Medikamente sind zugänglich und verfügbar. Es besteht keine Zulassung für Donepezil.

4.1.2.8 Antidementive Pharmakotherapie Demenz mit Lewy Körpern

Frage: Welche Pharmakotherapie ist zur Verbesserung von Kognition bei Demenz mit Lewy Körper geeignet?

67	Empfehlung	Neu Stand 2023
Empfehlungsgrad: ↑ schwach dafür (B)	Wir schlagen vor, zur Behandlung der Kognition bei leichter bis mittelschwerer Demenz mit Lewy Körper Donepezil einzusetzen. *	
Kognition: Niedrig ⊕⊕⊖⊖	Literatur: Meng et al. (2019) PMID: 30783428	
	97 % (starker) Konsens	

*Es handelt sich um eine off-label Behandlung

Bei der leichten bis mittelschweren Demenz mit Lewy Körper zeigte Donepezil in 2 Studien mit 2 bzw. 3 unterschiedlichen Dosierungen und insgesamt 376 Patienten eine signifikante Überlegenheit im Vergleich zu Placebo in Bezug auf die Kognition, gemessen durch MMST bzw. MOCA (Std. MD: 0.63, 95%KI: 0.42-0.84). Es bestehen keine Hinweise für Wirksamkeit für Rivastigmin, Galantamin oder Memantin auf die kognitive Leistung bei Demenz mit Lewy Körper (Meng et al., 2019).

Von der Evidenz zur Empfehlung (GRADE summary factors)

Nutzen/Schaden

Es besteht ein symptomatischer Nutzen in den Bereichen Kognition moderater Effektgröße durch die Behandlung mit Donepezil bei der Demenz mit Lewy Körper.

Nebenwirkungen treten auf, sind typischerweise dosisabhängig und transient. Für die Patienten gefährliche Nebenwirkungen sind bei Einhaltung der Gegenanzeigen in RCT nicht beschrieben.

Vertrauenswürdigkeit der Evidenz

Moderat

Risiko für Bias: gering

Indirektheit: die Kognition wurde direkt durch kognitive Tests gemessen. Die Studien zu Donepezil wurden bei Menschen mit klinischer Diagnose einer Demenz mit Lewy Körper durchgeführt.

Konsistenz der Ergebnisse: Konsistent über die Studien hinweg

Präzision: hoch

Publikations-Bias: nicht bekannt

Effektstärke: mittlerer Effekt

Dosis-Wirkungsbeziehung: nein

Einfluss von Confoundern: keine

Wertvorstellung und Präferenzen

Es ist davon auszugehen, dass Patienten eine Therapie zur Verbesserung von Kognition wünschen

Ressourcen

Die Medikamente sind zugänglich und verfügbar. Es besteht keine Zulassung für Donepezil.

4.1.2.9 Antidementive Pharmakotherapie der frontotemporalen Demenz

Frage: Welche Pharmakotherapie ist zur Verbesserung von Kognition bei frontotemporaler Demenz geeignet?

68	Statement	Neu Stand 2023
EK	Es kann keine pharmakologische Behandlung zur Verbesserung der Kognition bei frontotemporaler Demenz empfohlen werden.	
	Literatur: -	
	100 % (starker) Konsens	

Es existieren keine Studien, die die Wirksamkeit einer Pharmakotherapie auf die Kognition bei frontotemporaler Demenz belegen. Es kann keine Behandlungsempfehlung gegeben werden.

4.1.2.10 Antidementive Pharmakotherapie der leichten kognitiven Störung

Frage: Welche Pharmakotherapie ist zur Verbesserung von Kognition bei leichter kognitiver Störung geeignet?

69	Empfehlung	Neu Stand 2023
Empfehlungsgrad: ↓↓↓ stark dagegen (A)	Wir empfehlen keine Behandlung mit Acetylcholinesterasehemmern bei der leichten kognitiven Störung zur Verbesserung der Kognition.	
Kognition: Moderat ⊕⊕⊕⊖	Literatur: Russ et al. (2012) PMID: 22972133	
	Konsensstärke: 94 % Konsens	

70	Statement	Neu Stand 2023
EK	Es gibt keine Evidenz für die Wirksamkeit von Acetylcholinesterasehemmern bei der leichten kognitiven Störung mit Biomarkernachweis für die Alzheimerkrankheit.	
	Literatur: -	
	100 % (starker) Konsens	

In einer Metaanalyse über 9 Studien mit insgesamt 5.149 Menschen mit leichter kognitiver Störung zeigt sich keine Überlegenheit von Acetylcholinesterasehemmern im Vergleich zu

Placebo bei Menschen mit leichter kognitiver Störung in Bezug auf die Kognition (Russ et al., 2012).

Studien zu Acetylcholinesterasehemmern bei Menschen mit leichter kognitiver Störung und Biomarkernachweis für die Alzheimer Krankheit liegen nicht vor.

Von der Evidenz zur Empfehlung (GRADE summary factors)

Nutzen/Schaden

Es besteht kein Nutzen durch die Gabe eines Acetylcholinesterasehemmers in Bezug auf die Kognition bei der leichten kognitiven Störung. Es besteht ein Nebenwirkungsrisiko.

Vertrauenswürdigkeit der Evidenz

moderat

Risiko für Bias: gering

Indirektheit: die Kognition wurde direkt durch kognitive Tests gemessen.

Konsistenz der Ergebnisse: Konsistent über die Studien hinweg

Präzision: hoch

Publikations-Bias: nicht bekannt

Effektstärke: kein Effekt

Dosis-Wirkungsbeziehung: nein

Einfluss von Confoundern: Nicht bekannt

Wertvorstellung und Präferenzen

Es ist davon auszugehen, dass Patienten eine nicht wirksame Therapie nicht wünschen.

Ressourcen

Acetylcholinesterasehemmer sind verfügbar. Sie sind zur Behandlung der leichten kognitiven Störung nicht zugelassen.

4.2 Behandlung von psychischen und Verhaltenssymptomen

Im Verlauf einer Demenz treten psychische und Verhaltenssymptome bei der überwiegenden Zahl der Betroffenen auf. Hierzu zählen z.B. Depression, Angst und Apathie, aber auch Aggressivität, psychotische Symptome, enthemmtes Verhalten oder Schlafstörungen. Psychische und Verhaltenssymptome führen oft zu einer erheblichen Belastung der Betroffenen und des versorgenden Umfeldes, z.B. der pflegenden Angehörigen. Sie sind auch oft der Grund für einen Umzug des Betroffenen in eine Pflegeeinrichtung oder für die Aufnahme in einem Krankenhaus.

Psychische und Verhaltenssymptome stehen oft im Kontext der Umgebung und der Kommunikation mit dem Betroffenen. Daher sollte bereits in der Beratung auf Kommunikationsstrategien und Milieugestaltung eingegangen werden, um das Auftreten von psychischen und Verhaltenssymptomen zu vermeiden. Sollten trotzdem entsprechende Symptome auftreten, sollte zunächst versucht werden durch Ursachenerkennung und Anpassung von der Kommunikation oder der Umgebung oder z.B. auch bestimmter Abläufe die Symptomatik zu verbessern. Erst in dem Fall, dass dies nicht ausreichend ist, sollten psychopharmakologischen Behandlungen erwogen werden. In Notfallsituationen kann auch direkt psychopharmakologisch behandelt werden.

4.2.1 Nicht-pharmakologische Behandlung von Verhaltenssymptomen

4.2.1.1 Depression

Frage: Welche nicht-pharmakologischen Therapien sind zur Verbesserung einer Depression bei Demenz geeignet?

In einer Netzwerkmetaanalyse über insgesamt 213 Studien und 25.177 Patienten wurden verschiedene Verfahren zur Behandlung von Depressionssymptomen bei Menschen mit Demenz verglichen. Kognitive Stimulation (Mittlere Differenz: -2.93, 95% KI: -4.35 - -1.52), Massage und Berührungstherapie (Mittlere Differenz: -9.03, 95% KI: -12.28 - -5.88), Ergotherapie (Mittlere Differenz: -2.59, -4.70 - -0.40), Bewegungstherapie mit sozialer Interaktion (Mittlere Differenz: -12.37, 95% KI: -19.01 - -5.36) und Reminiszenztherapie (Mittlere Differenz -2.30, 95% KI: -3.68 - -0.93) zeigten Überlegenheit gegenüber der Standardbehandlung (Watt et al., 2021).

Weitere Verfahren:

Kognitive Verhaltenstherapie

In einer Metaanalyse über 11 RCT mit insgesamt 893 Menschen mit leichter Demenz zeigte die kognitive Verhaltenstherapie Überlegenheit gegenüber TAU (treatment as usual) in Bezug auf die Reduktion von Depressionssymptomen mit einer SMD von 0.40 (95% KI: 0.57-0.23). Die Studien umfassten Follow-up-Zeiträume bis zu zwei Jahren. Für die leichte kognitive Störung konnte der Effekt über 3 Studien nicht nachgewiesen werden. In der gleichen Metaanalyse zeigte eine supportive Therapie oder reine Beratung in 9 RCT mit insgesamt 994 Patienten keinen relevanten Effekt auf Depressionssymptome im Vergleich zu TAU (SMD von 0.05) (Orgeta et al., 2022).

In einer weiteren Metaanalyse zur kognitiven Verhaltenstherapie zur Behandlung der Depression bei Demenz über insgesamt 37 RCT wurden verschiedene Anwendungsformen untersucht. Es wurde gezeigt, dass internetbasierte (SMD: -1.3, 95% KI: -2.88 - -0.66), telefonbasierte (SMD: -1.29, 95% KI: -1.89 - -0.61) und im persönlichen Kontakt (SMD: -1.04, 95% KI: -2.01 - -0.07) durchgeführte kognitive Verhaltenstherapie zu vergleichbaren Ergebnissen führte (Sun et al., 2022).

Tanztherapie

In einer Metaanalyse zur Tanztherapie bei Demenz zur Reduktion von Depression über insgesamt 5 RCT mit 458 Patienten zeigte sich eine Überlegenheit der Tanztherapie im Vergleich zu Kontrollbedingungen am Ende der Behandlung ohne überdauernde Effekte nach Therapieende (SMD: -0.42, 95% KI: -0.60 - -0.23) (Wang et al., 2022).

Musiktherapie

In einer Metaanalyse über 11 Studien mit 503 Patienten, die in Pflegeeinrichtungen lebten und unterschiedliche Schweregrade der Demenz aufweisen, zeigte Musiktherapie in Einzel- und Gruppensettings mit aktiven und passiven Anteilen eine Reduktion von Depressionssymptomen im Vergleich zu TAU (SMD -0.27, 95% KI -0.45 - -0.09) (van der Steen et al., 2018).

Achtsamkeitsbasierte Therapien

In einer Metaanalyse über 11 RCT zur achtsamkeitsbasierten Therapie (mindfulness-based therapy) zur Behandlung depressiver Symptome bei Menschen mit Demenz zeigte sich kein Effekt der Intervention im Vergleich zu einer Kontrollintervention (Han, 2022).

71	Empfehlung	Neu Stand 2023
Empfehlungsgrad: ↑ ↑ stark dafür (A)	Wir empfehlen, Bewegungstherapie, bevorzugt als Angebot in Gruppen, zur Behandlung von Depressionssymptomen bei Demenz anzubieten.	
Depression: Moderat ⊕⊕⊕⊖	Literatur: Orgeta et al. (2022) PMID: 35466396 Weitere Hintergrundliteratur: Sun et al. (2022)	
	100 % (starker) Konsens	

Von der Evidenz zur Empfehlung (GRADE summary factors)

Nutzen/Schaden

Eine Besserung von Depressionssymptomen stellt einen Nutzen dar. Bewegung und soziale Kontakte haben eventuell einen Nutzen, der über die Verbesserung der Depressionssymptome hinausgeht. Ein relevantes Schadensrisiko besteht nicht.

Vertrauenswürdigkeit der Evidenz

Moderat

Risiko für Bias: Moderat bis hoch

Indirektheit: Direkte Messung der Depression

Konsistenz der Ergebnisse: Inkonsistenz, auch abhängig von der spezifischen Intervention und Patientencharakteristik

Präzision: moderat, wenige Studien mit geringen Patientenzahlen

Publikations-Bias: nicht bekannt

Effektstärke: moderat

Dosis-Wirkungsbeziehung: nicht bekannt

Einfluss von Confoundern: nicht bekannt

Wertvorstellung und Präferenzen

Es ist davon auszugehen, dass Patienten eine Besserung der Depression wünschen. Die Motivation zur Teilnahme an körperlicher Aktivierung kann begrenzt sein.

Ressourcen

Grundsätzlich gibt es entsprechende Gruppenangebote, allerdings ist die Verfügbarkeit nicht immer gegeben. Es können Gruppen in verschiedenen Settings angeboten oder organisiert werden.

72	Empfehlung	Neu Stand 2023
Empfehlungsgrad: ↑ ↑ stark dafür (A)	Wir empfehlen, als psychotherapeutisches Verfahren kognitive Verhaltenstherapie in der Behandlung von Depressionssymptomen bei leichter Demenz anzubieten.	
Depression: Moderat ⊕⊕⊕⊖	Literatur: Orgeta et al. (2022) PMID: 35466396	
	83 % Konsens	

Von der Evidenz zur Empfehlung (GRADE summary factors)

Nutzen/Schaden

Eine Besserung von Depressionssymptomen stellt einen Nutzen dar. Ein relevantes Schadensrisiko besteht wahrscheinlich nicht.

Vertrauenswürdigkeit der Evidenz

Moderat

Risiko für Bias: Moderat bis hoch

Indirektheit: Direkte Messung der Depression

Konsistenz der Ergebnisse: Inkonsistenz, auch abhängig von der spezifischen Intervention und Patientencharakteristik

Präzision: moderat, wenige Studien mit geringen Patientenzahlen

Publikations-Bias: nicht bekannt

Effektstärke: gering

Dosis-Wirkungsbeziehung: nicht bekannt

Einfluss von Confoundern: nicht bekannt

Wertvorstellung und Präferenzen

Es ist davon auszugehen, dass Patienten eine Besserung der Depression wünschen. Die Motivation zur Teilnahme an einer kognitiven Verhaltenstherapie kann im Einzelfall begrenzt sein.

Ressourcen

Kognitive Verhaltenstherapie bei Demenz wird in der Versorgung nahezu nicht angeboten.

73	Empfehlung	Neu Stand 2023
Empfehlungsgrad: ↑ schwach dafür (B)	Wir schlagen vor, kognitive Stimulation oder Reminiszenztherapie oder Ergotherapie zur Behandlung von Depressionssymptomen bei Demenz anzubieten.	
Depression: Moderat ⊕⊕⊕⊖	Literatur: Watt et al. (2021) PMID: 33762262	
	100 % (starker) Konsens	

Von der Evidenz zur Empfehlung (GRADE summary factors)

Nutzen/Schaden

Eine Besserung von Depressionssymptomen stellt einen Nutzen dar. Kognitive Stimulation oder Reminiszenztherapie oder Ergotherapie haben eventuell einen Nutzen, der über die Verbesserung der Depressionssymptome hinausgeht. Ein relevantes Schadensrisiko besteht nicht.

Vertrauenswürdigkeit der Evidenz

Moderat

Risiko für Bias: Moderat bis hoch

Indirektheit: Direkte Messung der Depression

Konsistenz der Ergebnisse: Inkonsistenz, auch abhängig von der spezifischen Intervention und Patientencharakteristik

Präzision: moderat, wenige Studien mit geringen Patientenzahlen

Publikations-Bias: nicht bekannt

Effektstärke: gering

Dosis-Wirkungsbeziehung: nicht bekannt

Einfluss von Confoundern: nicht bekannt

Wertvorstellung und Präferenzen

Es ist davon auszugehen, dass Patienten eine Besserung der Depression wünschen. Die Motivation zur Teilnahme an kognitiver Stimulation oder Reminiszenztherapie oder Ergotherapie ist in den meisten Fällen gegeben, kann aber im Einzelfall auch nicht gegeben sein.

Ressourcen

Grundsätzlich gibt es entsprechende professionelle Angebote, allerdings ist die Verfügbarkeit im Regelfall begrenzt, insbesondere im ambulanten Bereich.

74	Empfehlung	Neu Stand 2023
Empfehlungsgrad: ↑ schwach dafür (B)	Wir schlagen vor, Musiktherapie oder Tanztherapie zur Behandlung von Depressionssymptomen bei Demenz anzubieten.	
Depression: Niedrig ⊕⊕⊖⊖	Literatur: Van der Steen et al. (2018) PMID: 30033623 Wang et al. (2022) PMID: 35069306	
	100 % (starker) Konsens	

Von der Evidenz zur Empfehlung (GRADE summary factors)

Nutzen/Schaden

Eine Besserung von Depressionssymptomen stellt einen Nutzen dar. Musiktherapie oder Tanztherapie haben eventuell einen Nutzen, der über die Verbesserung der Depressionssymptome hinausgeht. Ein relevantes Schadensrisiko besteht nicht.

Vertrauenswürdigkeit der Evidenz

Niedrig

Risiko für Bias: Moderat bis hoch

Indirektheit: Direkte Messung der Depression

Konsistenz der Ergebnisse: Inkonsistenz, auch abhängig von der spezifischen Intervention und Patientencharakteristik

Präzision: moderat, wenige Studien mit geringen Patientenzahlen

Publikations-Bias: nicht bekannt

Effektstärke: gering

Dosis-Wirkungsbeziehung: nicht bekannt

Einfluss von Confoundern: nicht bekannt

Wertvorstellung und Präferenzen

Es ist davon auszugehen, dass Patienten eine Besserung der Depression wünschen. Die Motivation zur Teilnahme an Tanz- oder Musiktherapie teilzunehmen ist eventuell in einzelnen Fällen begrenzt.

Ressourcen

Grundsätzlich gibt es entsprechende professionelle Angebote, allerdings ist die Verfügbarkeit im Regelfall sehr begrenzt.

4.2.1.2 Angst

Frage: Welche nicht-pharmakologischen Therapien sind zur Verbesserung von Angstsymptomen bei Demenz geeignet?

Kognitive Verhaltenstherapie

In einer Metaanalyse zur Psychotherapie zur Behandlung von Angstsymptomen bei Demenz und leichter kognitiver Störung zeigte sich kein Hinweis für Wirksamkeit für die kognitive Verhaltenstherapie über 3 RCT mit insgesamt 143 Personen (SMD -0.03, 95% KI: -0.36 - 0.30;). Es zeigt sich auch kein Hinweis für Wirksamkeit supportiver Verfahren (Orgeta et al., 2022).

Musiktherapie und Aktivierungsansätze

In einer Metaanalyse über 13 Studien zur nicht-pharmakologischen Behandlung von Angstsymptomen bei Menschen mit Demenz in Pflegeeinrichtungen, die hauptsächlich Musiktherapie und Aktivierungsansätze umfassten zeigten sich keine Evidenz für Wirksamkeit (Brown Wilson et al., 2019).

Achtsamkeitsbasierte Therapien

In einer Metaanalyse über 11 RCT zur achtsamkeitsbasierten Therapie (mindfulness-based therapy) zur Behandlung depressiver Symptome bei Menschen mit Demenz zeigte sich kein Effekt der Intervention im Vergleich zu einer Kontrollintervention (Han, 2022).

Es kann keine spezifische nicht-pharmakologische Therapie zur Behandlung von Angstsymptomen bei Demenz vorgeschlagen werden.

4.2.1.3 Halluzinationen

Frage: Welche nicht-pharmakologischen Therapien sind zur Verbesserung von Halluzinationen bei Demenz geeignet?

Es wurde keine Literatur mit ausreichender Evidenzqualität gefunden, die nicht-pharmakologischen Therapien zur Verbesserung von Halluzinationen bei Demenz adressiert.

4.2.1.4 Psychose

Frage: Welche nicht-pharmakologischen Therapien sind zur Verbesserung von Psychose (Wahn) bei Demenz geeignet?

Es wurde keine Literatur mit ausreichender Evidenzqualität gefunden, die nicht-pharmakologischen Therapien zur Verbesserung von Psychose (Wahn) adressiert.

4.2.1.5 Agitation/ Aggression

Frage: Welche nicht-pharmakologischen Therapien sind zur Verbesserung von Agitation und Aggression bei Demenz geeignet?

75	Empfehlung	Neu Stand 2023
Empfehlungsgrad: ↑↑ stark dafür (A)	Wir empfehlen bei agitiertem Verhalten, personenzentrierter Aktivierung oder Musiktherapie oder Berührungstherapie einzusetzen.	
Agitation: Niedrig ⊕⊕⊖⊖	Literatur: Leng et al. (2020) PMID: 31862527 Möhler et al. (2023) PMID: 29438597 Watt et al. (2019) PMID: 31610547 Weitere Hintergrundliteratur: Ball et al. (2020) PMID: 32813272 Fong et al. (2023) PMID: 36924042 Lai et al. (2019) PMID: 31763689	
	89 % Konsens	

Agitation als angetriebenes, unruhiges Verhalten und Aggression werden häufig zusammen in klinischen Studien untersucht, aber getrennt ausgewertet.

In einem systematischen Review und Netzwerkmetaanalyse über insgesamt 148 RCT mit insgesamt 21.686 Menschen mit Demenz zeigte eine Überlegenheit von multidisciplinary care (SMD: -0.5, 95% KI: -0.99 - -0.01), Massage und Berührungstherapie (SMD: -0.75, 95% KI: -1.12 - -0.38) und Musik mit Massage und Berührungstherapie (SMD: -0.91, 95% KI: -1.75 - -0.07) gegenüber TAU in der Behandlung von agitiertem Verhalten (Watt et al., 2019).

In einer Netzwerkmetaanalyse zu nicht-pharmakologischen Interventionen zur Behandlung von agitiertem Verhalten bei Demenz mit 65 RCT und 11 verschiedenen Interventionen zeigte sich eine Überlegenheit von personenzentrierter Aktivierung, tiergestützter Therapie und Massage gegenüber einer Kontrollbedingung oder anderen Interventionen (Leng et al., 2020).

Personenzentrierte Aktivierung

In einer Metaanalyse über 7 Studien mit insgesamt 485 Menschen mit Demenz in Pflegeeinrichtungen zeigte ein personenzentriertes Aktivierungsprogramm im Vergleich zu TAU oder einer aktiven Kontrolle eine Überlegenheit in der Reduktion von agitiertem Verhalten (SMD: -0.26, 95% KI: -0.53 - 0.01) (Möhler et al., 2023)

Tiergestützte Therapien

In einer Übersichtarbeit über 3 RCT mit insgesamt 143 Menschen mit Demenz konnte kein Hinweis für Wirksamkeit im Vergleich zu Kontrollbedingungen auf Agitation (SMD: -0.39, 95% KI: -0.89 - 0.10) nachgewiesen werden (Lai et al., 2019).

Lichttherapie

In einer Metaanalyse über 11 RCT zeigte sich kein Effekt von Lichttherapie auf agitiertes Verhalten bei Menschen mit Demenz (Fong et al., 2023).

Aromatherapie

In einem Review über 5 Studie zur Aromatherapie bei Demenz zeigte sich kein Hinweis für Wirksamkeit auf agitiertes Verhalten (Ball et al., 2020).

Von der Evidenz zur Empfehlung (GRADE summary factors)

Nutzen/Schaden

Eine Besserung von agitiertem Verhalten stellt einen Nutzen dar. Ein relevantes Schadensrisiko besteht bei den genannten Interventionen wahrscheinlich nicht.

Vertrauenswürdigkeit der Evidenz

Niedrig

Risiko für Bias: Moderat bis hoch

Indirektheit: Direkte Messung des agitierten Verhaltens

Konsistenz der Ergebnisse: Inkonsistenz, auch abhängig von der spezifischen Intervention und Patientencharakteristik

Präzision: moderat, wenige Studien mit geringen Patientenzahlen

Publikations-Bias: nicht bekannt

Effektstärke: gering bis moderat

Dosis-Wirkungsbeziehung: nicht bekannt

Einfluss von Confoundern: nicht bekannt

Wertvorstellung und Präferenzen

Es ist davon auszugehen, dass Patienten eine Besserung von agitierten Symptomen wünschen. Im Einzelfall kann es zu Ablehnung der genannten Therapien kommen.

Ressourcen

Die genannten Therapien sind grundsätzlich anwendbar. Sie sollten durch geschultes Personal durchgeführt werden, was die Verfügbarkeit limitiert.

4.2.1.6 Apathie

Frage: Welche nicht-pharmakologischen Behandlungen ist zur Verbesserung von Apathie bei Alzheimer Demenz geeignet?

Es wurde keine Literatur mit ausreichender Evidenzqualität gefunden, die nicht-pharmakologischen Therapien zur Verbesserung von Apathie adressiert.

4.2.1.7 Unangemessenem Verhalten /Enthemmung

Frage: Welche nicht-pharmakotherapie ist zur Verbesserung von unangemessenem Verhalten /Enthemmung bei Alzheimer Demenz geeignet?

Es wurde keine Literatur mit ausreichender Evidenzqualität gefunden, die nicht-pharmakologischen Therapien zur Verbesserung von unangemessenem Verhalten /Enthemmung adressiert.

4.2.1.8 Schlafstörungen

Frage: Welche Pharmakotherapie ist zur Verbesserung von Schlafstörungen, Störungen des Tag-/Nacht-Rhythmus bei Alzheimer Demenz geeignet?

In einer Metaanalyse über 4 Studien mit insgesamt 242 Menschen mit Demenz zur Lichttherapie zeigte sich eine signifikante Reduktion der Häufigkeit des Erwachens während der Nacht. (SMD: -0.31, 95% KI: -0.56 bis -0.05). Andere Schlafparameter wurden nicht beeinflusst (Fong et al., 2023).

In einer weiteren Metaanalyse über 18 RCT zeigte sich ebenfalls eine signifikante Reduktion des Aufwachens ($p = 0.04$) durch Lichttherapie. Zusätzlich zeigte sich ein positiver Effekt auf die Schlafqualität ($p = 0.01$) und ein Anstieg in der Schlaftiefe ($p = 0.01$) mit kleiner bis mittlerer Effektgröße. Die Evidenz wird als insgesamt schwach beschrieben. ($g = 0.26-0.43$) (Tan et al., 2022).

Eine weitere Metaanalyse über 11 Studien zur Lichttherapie bei Demenz fand keinen signifikanten Effekt für zirkadiane Aktivität gemessen mit Actimetern und auch keine Effekte für Schlafparameter, wie Gesamtschlafzeit, Schlaffeffizienz, Einschlaf latenz oder Häufigkeit des Aufwachens (Canazei et al., 2022).

Aufgrund der heterogenen Datenlage, lässt sich keine Empfehlung zur Lichttherapie oder anderer nicht-pharmakologischer Verfahren bei Schlafstörungen bei Demenz ableiten.

4.2.1.9 Wandering

Frage: Welche nicht-pharmakotherapie ist zur Verbesserung von Wandering bei Alzheimer Demenz geeignet?

Unter Wandering wird das rastlose gehen über lange Zeiträume bei Demenz verstanden.

Es wurde keine Literatur mit ausreichender Evidenzqualität gefunden, die nicht-pharmakologischen Therapien zur Verbesserung von Wandering adressiert.

4.2.1.10 Volkalisierungen, Rufen

Frage: Welche nicht-pharmakotherapie ist zur Verbesserung von Volkalisierungen/Rufen bei Alzheimer Demenz geeignet?

Es wurde keine Literatur mit ausreichender Evidenzqualität gefunden, die nicht-pharmakologischen Therapien zur Verbesserung von Vokalisierungen und Rufen adressiert.

4.2.1.11 Abwehrverhalten

Frage: Welche nicht-pharmakotherapie ist zur Verbesserung von Abwehrverhalten bei Alzheimer Demenz geeignet?

Es wurde keine Literatur mit ausreichender Evidenzqualität gefunden, die nicht-pharmakologischen Therapien zur Verbesserung von Abwehrverhalten adressiert.

4.2.1.12 Nahrungsaufnahme

Frage: Welche nicht-pharmakotherapie ist zur Verbesserung der Nahrungsaufnahme bei Alzheimer Demenz geeignet?

Es wurde keine Literatur mit ausreichender Evidenzqualität gefunden, die nicht-pharmakologischen Therapien zur Verbesserung von der Nahrungsaufnahme adressiert.

4.2.1.13 Nicht-pharmakologische Therapien von Verhaltenssymptomen bei leichter kognitiven Störung

Frage: Welche nicht-pharmakologischen Therapien sind zur Verbesserung einer Depression oder affektive Störung bei leichter kognitiver Störung geeignet?

76	Empfehlung	Neu Stand 2023
Empfehlungsgrad: ↑↑ stark dafür (A)	Wir empfehlen, bei Depressionssymptomen bei leichter kognitiver Störung körperliche Aktivierung und/oder kognitives Training anzubieten.	
Depression: Moderat ⊕⊕⊖⊖	Literatur: Ahn & Kim (2023) PMID: 36436448 Wang et al. (2022) PMID: 35069306 Xu et al. (2022) PMID: 34841997	
	100 % (starker) Konsens	

77	Empfehlung	Neu Stand 2023
Empfehlungsgrad: ↑ schwach dafür (B)	Wir schlagen vor, bei Depressionssymptomen bei leichter kognitiver Störung Tanztherapie anzubieten.	
Depression: Niedrig ⊕⊕⊖⊖	Literatur: Wang et al. (2022) PMID: 35069306	
	89 % Konsens	

In einer Metaanalyse über 7 RCT zur körperlichen Aktivität bei Leichter Kognitiver Störung zeigte sich eine Verbesserung der Depressionssymptome (SMD: -0.38, 95% KI: -0.63 - -0.12) (Ahn & Kim, 2023).

In einer Netzwerk-Metaanalyse über 22 RCT zeigten Kognitions-basierte Verfahren (SMD=-0.25, 95% KI: -0.46 - -0.04) und körperliche Aktivität (SMD=-0.33, 95% KI: -0.56 - -0.10) signifikante Effekte in der Reduktion von Depressionssymptomen bei leichter kognitiver Störung (Xu et al., 2022).

In einer Metaanalyse zur Tanztherapie über 3 Studien mit insgesamt 210 Menschen mit leichter kognitiver Störung zeigte sich eine signifikante Reduktion der depressiven Symptome (d=-0.31, 95% KI: -0.63 - -0.01) (Wang et al., 2022).

Von der Evidenz zur Empfehlung (GRADE summary factors): körperliche Aktivierung, kognitives Training

Nutzen/Schaden

Eine Besserung von Depressionssymptomen stellt einen Nutzen dar. Bewegung und kognitives Training haben eventuell einen Nutzen, der über die Verbesserung der Depressionssymptome hinausgeht. Ein relevantes Schadensrisiko besteht nicht.

Vertrauenswürdigkeit der Evidenz

Moderat

Risiko für Bias: Moderat bis hoch

Indirektheit: Direkte Messung der Depression

Konsistenz der Ergebnisse: Inkonsistenz, auch abhängig von der spezifischen Intervention und Patientencharakteristik

Präzision: moderat, wenige Studien mit geringen Patientenzahlen

Publikations-Bias: nicht bekannt

Effektstärke: gering bis moderat

Dosis-Wirkungsbeziehung: nicht bekannt

Einfluss von Confoundern: nicht bekannt

Wertvorstellung und Präferenzen

Es ist davon auszugehen, dass Patienten eine Besserung der Depression wünschen. Die Motivation zur Teilnahme an körperlicher Aktivierung oder kognitivem Training kann begrenzt sein.

Ressourcen

Grundsätzlich gibt es entsprechende Gruppenangebote, allerdings ist die Verfügbarkeit nicht immer gegeben. Es können Gruppen in verschiedenen Settings angeboten oder organisiert werden. Beides kann auch ohne professionelle Leitung durchgeführt werden.

Von der Evidenz zur Empfehlung (GRADE summary factors): Tanztherapie

Nutzen/Schaden

Eine Besserung von Depressionssymptomen stellt einen Nutzen dar. Bei Tanztherapie besteht kein relevantes Schadensrisiko.

Vertrauenswürdigkeit der Evidenz

Niedrig

Risiko für Bias: Hoch

Indirektheit: Direkte Messung der Depression

Konsistenz der Ergebnisse: Inkonsistenz, auch abhängig von der spezifischen Intervention und Patientencharakteristik

Präzision: moderat, wenige Studien mit geringen Patientenzahlen

Publikations-Bias: nicht bekannt

Effektstärke: gering bis moderat

Dosis-Wirkungsbeziehung: nicht bekannt

Einfluss von Confoundern: nicht bekannt

Wertvorstellung und Präferenzen

Es ist davon auszugehen, dass Patienten eine Besserung der Depression wünschen. Die Motivation zur Teilnahme an Tanztherapie kann begrenzt sein.

Ressourcen

Grundsätzlich gibt es entsprechende Gruppenangebote. Die Verfügbarkeit für Menschen mit leichter kognitiver Störung ist aber sehr begrenzt.

Frage: Welche nicht-pharmakologischen Therapien sind zur Verbesserung von Angst bei leichter kognitiver Störung geeignet?

Es wurde keine Literatur mit ausreichender Evidenzqualität gefunden, die nicht-pharmakologischen Therapien zur Verbesserung von Angst bei leichter kognitiver Störung adressiert.

Frage: Welche nicht-pharmakologischen Therapien sind zur Verbesserung von Apathie bei leichter kognitiver Störung geeignet?

Es wurde keine Literatur mit ausreichender Evidenzqualität gefunden, die nicht-pharmakologischen Therapien zur Verbesserung von Apathie adressiert.

4.2.2 Technische Unterstützungssysteme

Frage: Sind technische Unterstützungssysteme (z.B. Roboter, Sensoren) wirksam in der Verbesserung von psychischen und Verhaltenssymptomen bei Demenz?

78	Statement	Neu Stand 2023
EK	Es liegt keine ausreichende Evidenz für Wirksamkeit von technischen Unterstützungssystemen in der Behandlung von psychischen und Verhaltenssymptomen bei Demenz vor.	
	Literatur: IQWiG (2021) V20-03B	
	100 % (starker) Konsens	

Es werden zunehmend technische Unterstützungssysteme (z.B. Roboter, Sensoren) für die Versorgung von Menschen mit Demenz angeboten. Mit der Erstellung und Bewertung der Evidenz für Wirksamkeit von technischen Unterstützungssystemen auf psychische und Verhaltenssymptome wurde das IQWiG beauftragt.

[IQWiG Evidenzbericht Nr. 1036 \(Auftrag: V20-03B\) - Technische Unterstützungssysteme, vollständiger Bericht s. PDF im Anhang](#)

Fragestellung

Darstellung von Evidenz bezüglich der Effekte technischer Unterstützungssysteme, die auf behaviorale und psychologische Aspekte der Demenz abzielen, im Vergleich zur Standardtherapie bei Menschen mit leichter bis schwerer Demenz.

Methoden

Für die auftragsgemäß zu erstellenden Evidenzberichte wurden Evidenzprofile gemäß Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) [3] entwickelt. Den methodischen Vorgaben von GRADE wurde gefolgt bzw. diese wurden in Anlehnung an die Allgemeinen Methoden des IQWiG [4] konkretisiert.

Kriterien für den Einschluss von Studien

Population

In die Evidenzdarstellung wurden Studien mit Menschen mit einer leichten bis schweren Demenz jeglicher Ätiologie aufgenommen.

Prüf- und Vergleichsintervention

Die zu prüfende Intervention stellten technische Unterstützungssysteme dar, die auf behaviorale und psychologische Aspekte der Demenz abzielen. Dazu gehören insbesondere folgende Interventionen:

- virtuelle Begleiter (VIBE) und Navigationsassistenten
- Therapie- und Zuwendungsroboter (z. B. Robbe Paro)
- Unterstützungsroboter (z. B. CompanionAble, Car-O-Bot)
- sensorische Erfassung am Körper (z. B. Smart Wearables)

Technische Unterstützungssysteme, die ausschließlich darauf abzielen, die Kognition zu verbessern, wurden ausgeschlossen.

Als Vergleichsintervention galt die Standardtherapie.

Endpunkte

Die Darstellung der Evidenzgrundlage für die Anwendung technischer Unterstützungssysteme erfolgte anhand von Endpunkten, die durch die Leitliniengruppe festgelegt und hinsichtlich ihrer Bedeutung für Menschen mit Demenz der Kategorie „kritisch für die Entscheidung“ zugeordnet wurden:

- Depression
- Angst
- Apathie
- Agitation/Aggression
- Schlafstörungen (nächtliche Unruhe/Schlaf-Wach-Rhythmusstörungen)
- Appetit
- Abendliche Unruhe (Wandering)

Studientypen

Für den zu erstellenden Evidenzbericht wurde die folgende Evidenz zur Beantwortung der Fragestellung berücksichtigt.

Randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) sind, sofern sie methodisch adäquat und der jeweiligen Fragestellung angemessen durchgeführt wurden, mit der geringsten Ergebnisunsicherheit behaftet. Sie liefern daher die zuverlässigsten Ergebnisse für die Evidenzdarstellung einer medizinischen Intervention.

Studiendauer

Es war geplant, Studien mit einer Nachbeobachtungszeit nach Beendigung der Intervention von mindestens 4 Wochen einzuschließen. Jedoch erscheinen für die Versorgung von Menschen mit Demenz auch solche Interventionen relevant, die unmittelbar während ihrer Anwendung einen Effekt zeigen. Daher wurden auch Studien ohne eine Nachbeobachtungszeit von mindestens 4 Wochen eingeschlossen.

Publikationssprache

Die Publikation musste in deutscher oder englischer Sprache verfasst sein.

Publikationszeitraum

Es wurden Studien mit einem Publikationsdatum ab dem Jahr 2010 in die Evidenzdarstellung eingeschlossen.

Einordnung der Evidenzergebnisse Studienpool

Fast alle Studien untersuchten den Effekt von Zuwendungsrobotern, 1 einzige Studie untersuchte den Effekt eines Schlaf-Monitoring-Systems. Zu anderen technischen Unterstützungssystemen, wie z. B. VIBE und Navigationsassistenten oder Unterstützungsrobotern (siehe Abschnitt 4.1.2), wurden keine Studien identifiziert.

Anders als ursprünglich geplant, wurden auch Studien ohne eine Nachbeobachtungszeit von mindestens 4 Wochen eingeschlossen (siehe Abschnitt 4.1.5), da für die Versorgung von Menschen mit Demenz auch solche Interventionen relevant erscheinen, die unmittelbar nach Interventionsende einen Effekt zeigen. Somit lagen Ergebnisse für 2 verschiedene Zeitpunkte vor: nach Interventionsende sowie zu einem Nachbeobachtungszeitpunkt.

Ergebnis der Evidenzdarstellungen für den Vergleich Zuwendungsroboter versus Standardtherapie

Für die Endpunkte Depression und Agitation / Aggression lagen jeweils Ergebnisse aus mehreren Studien vor. Die gepoolten Effektschätzungen waren jeweils nicht statistisch signifikant zum üblichen Signifikanzniveau. Unter Berücksichtigung der Qualität der Evidenz ist bei Betrachtung der Datenlage (im Forest Plot) keine auffällige Veränderung erkennbar.

Für die Endpunkte Angst und Apathie lag jeweils das Ergebnis 1 einzigen Studie vor. Die Effektschätzungen waren jeweils nicht statistisch signifikant zum üblichen Signifikanzniveau. Unter Berücksichtigung der Qualität der Evidenz ist bei Betrachtung der Datenlage keine auffällige Veränderung erkennbar.

Für den Endpunkt Schlafstörungen lagen Ergebnisse aus 2 Studien vor. Die Ergebnisse konnten nicht metaanalytisch zusammengefasst werden, da in diesen Studien verschiedene Operationalisierungen berichtet wurden. Die meisten Ergebnisse zeigten zwar in die gleiche Richtung (zugunsten der Prüfintervention; Ausnahme: Schlafdauer), jedoch waren nicht alle Ergebnisse statistisch signifikant– sowohl nach Interventionsende als auch zum Nachbeobachtungszeitpunkt. Zudem erscheint die klinische Relevanz der statistisch signifikanten Ergebnisse teilweise fraglich. Beispielsweise lagen die Schlaffeffizienz-Level beider Gruppen sowohl vor als auch nach der Intervention in einem Bereich, der von der National Sleep Foundation weder als klar ausreichend noch als klar mangelhaft eingeschätzt wird [21,33], während sich die Zeit nächtlicher körperlicher Aktivität durch die Zuwendungsroboter in eingeschränktem Umfang um 0,19 Stunden (entspricht etwa 11 Minuten) verringerte. Unter

Berücksichtigung der Qualität der Evidenz ist bei Betrachtung der Datenlage keine auffällige Veränderung erkennbar.

Ergebnis der Evidenzdarstellungen für den Vergleich Schlaf-Monitoring-System versus kein Schlaf-Monitoring-System

Für den Endpunkt Schlafstörungen lag 1 Ergebnis aus 1 Studie nach Interventionsende zur Operationalisierung Häufigkeit des nächtlichen Verlassens des Betts vor. Die Effektschätzung war nicht statistisch signifikant zum üblichen Signifikanzniveau. Unter Berücksichtigung der Qualität der Evidenz ist bei Betrachtung der Datenlage keine auffällige Veränderung erkennbar.

Vergleich mit anderen systematischen Übersichten

Es wurden 13 systematische Übersichten identifiziert (siehe Abschnitt 8.1). In keiner dieser systematischen Übersichten wurde die GRADE-Methodik angewendet. In den systematischen Übersichten, die den Vergleich Zuwendungsroboter versus Standardtherapie untersuchten, finden sich – wie im vorliegenden Evidenzbericht – Ergebnisse zu den Endpunkten Depression und Agitation / Aggression, jedoch nicht zu den Endpunkten Appetit und Wandering. Im Unterschied zum vorliegenden Evidenzbericht finden sich dort keine Ergebnisse zu den Endpunkten Angst, Apathie und Schlafstörungen. Zudem finden sich in den systematischen Übersichten keine Auswertungen zum Nachbeobachtungszeitpunkt.

Forschungsbedarf

Das Fehlen von Studien zu anderen technischen Unterstützungssystemen, wie z. B. VIBE und Navigationsassistenten oder Unterstützungsrobotern, das Fehlen (verwertbarer) Ergebnisse zu den Endpunkten Appetit und Wandering sowie die niedrige Qualität der Evidenz hinsichtlich der Endpunkte Angst, Apathie und Schlafstörungen weisen auf einen zukünftigen Forschungsbedarf hin. (IQWiG, 2021, V20-03B)

4.2.3 Pharmakologische Behandlung von Verhaltenssymptomen

Der Einsatz von Psychopharmaka sollte dann erwogen werden, wenn nicht-pharmakologische Interventionen nicht wirksam oder nicht umsetzbar sind. In Nofallsituationen kann eine direkte psychopharmakologische Behandlung erwogen werden.

Bei Behandlung mit Antidepressiva sollte auf darauf geachtet werden, dass die Präparate keine anticholinerge Nebenwirkung haben. Zusätzlich sollten Antidepressiva vermieden werden, die die Sturzgefahr erhöhen. Auf spezifische Kontraindikationen einzelner Medikamente, auch im Kontext von Polypharmazie und Multimorbidität sollte geachtet werden. Bei Wirksamkeit können Antidepressiva analog zur Behandlung der Depression unabhängig von Demenz, langfristig gegeben werden.

Für Antipsychotika gelten die gleichen Auswahlkriterien wie für Antidepressiva. Antipsychotika sind zusätzlich mit einem erhöhten Risiko für zerebrovaskuläre Ereignisse und für Mortalität assoziiert sowie mit einem negativen Effekt auf die Kognition. Ihr Einsatz sollte daher zeitlich begrenzt sein. Regelmäßige Absetzversuche, z.B. monatlich, sollen durchgeführt werden.

Risiken durch Antipsychotika bei Demenz

Risiko für zerebrovaskuläre Ereignisse (CVA): In der systematischen Übersichtsarbeit von Hsu et al. (2017) wurde ein signifikanter Anstieg des CVA-Risikos bei Behandlung mit Antipsychotika der ersten Generation berichtet (OR 1,49; 95% CI 1,24-1,77). Die Risikoerhöhung durch Antipsychotika der zweiten Generation (OR 1,31; 95% CI 0,74-2,30) war nicht signifikant. Die Gabe von Antipsychotika bei Menschen mit Demenz war auch mit einem signifikanten CVA-Risiko verbunden (OR 1,17; 95% CI 1,08- 1,26). Anzumerken ist, dass aufgrund der unterschiedlichen Wirkprofile von atypischen Antipsychotika eine gemeinsame Betrachtung der Nebenwirkungen keine direkten Rückschlüsse auf die Nebenwirkungen einzelner Präparate zulässt.

Risiko für Mortalität: In der Arbeit von Maust et al. (2021), die Medicare claims Daten zur Grundlage hatten, hatten Personen, die Haloperidol erhielten, im Vergleich zu Kontrollpersonen eine Erhöhung des Sterberisiko um 3,8% (95% CI, 1,0%-6,6%; $P < .01$) mit einem Number needed to harm (NNH) von 26 (95% CI, 15-99); gefolgt von Risperidon mit 3,7% (95% CI, 2. 2%-5,3%; $P < .01$) und einer NNH von 27 (95% CI, 19-46); Olanzapin mit 2,5% (95% CI, 0,3%-4,7%; $P = .02$) mit einer NNH von 40 (95% CI, 21-312); und Quetiapin von 2,0% (95% CI, 0,7%-3,3%; $P < .01$) mit einer NNH von 50 (95% CI, 30-150). In der Gruppe der atypischen Antipsychotika (Olanzapin, Quetiapin und Risperidon) zeigte sich ein dosisabhängiger Anstieg des Mortalitätsrisikos mit einer um 3,5% höheren Mortalität (95 % KI, 0,5 %-6,5 %; $P = .02$) in der hochdosierten Untergruppe im Vergleich zur niedrigdosierten Gruppe. Im direkten Vergleich mit Quetiapin war das dosisadjustierte Mortalitätsrisiko sowohl bei Risperidon (1,7 %; 95 % KI, 0,6 %-2,8 %; $P = .003$) als auch bei Olanzapin (1,5 %; 95 % KI, 0,02 %-3,0 %; $P = .047$) erhöht.

Risiko von Somnolenz: Die typischen Antipsychotika (Mühlbauer et al., 2021) können das Risiko von Somnolenz mit den damit verbundenen Risiken beim alten Menschen erhöhen

(Risikoverhältnis (RR) 2,62, 95 % KI 1,51 bis 4,56, 3 Studien, n = 466), ebenso von extrapyramidalen Symptomen (RR 2,26, 95 % KI 1,58 bis 3,23, 3 Studien, n = 467). Die atypischen Antipsychotika erhöhen ebenfalls das Risiko von Somnolenz (RR 1,93, 95% CI 1,57 bis 2,39, 13 Studien, n= 3878; Belege mit hoher Sicherheit) und sind auch mit einem erhöhten Risiko für extrapyramidale Symptome verbunden (RR 1,39, 95% CI 1,14 bis 1,68, 15 Studien, n = 4180; mäßige Sicherheit). Anzumerken ist, dass aufgrund der unterschiedlichen Wirkprofile von atypischen Antipsychotika eine gemeinsame Betrachtung der Nebenwirkungen keine direkten Rückschlüsse auf die Nebenwirkungen einzelner Präparate zulässt.

Weitere Risiken: In einer aktuellen Übersichtarbeit wird zusätzlich auf ein erhöhtes Pneumonie- und Thrombose-Risiko sowie auf Gangstörungen bei Antipsychotika-Therapie bei Demenz hingewiesen (Rogowska et al., 2022).

Der Betroffene und die juristisch vertretende Person müssen über die potenziellen Nebenwirkungen aufgeklärt werden.

4.2.3.1 Depression

Frage: Welche Pharmakotherapie ist zur Verbesserung einer Depression bei Alzheimer Demenz geeignet?

79	Empfehlung	NeuStand 2023
Empfehlungsgrad: ↑ schwach dafür (B)	Wir schlagen vor, Mirtazapin oder Sertralin zur Behandlung von Depression bei der Alzheimer-Demenz einzusetzen.	
Depression: Niedrig ⊕⊕⊖⊖	Literatur: He et al. (2021) PMID: 34238048 Weitere Hintergrundliteratur: NVL Depression (BÄK, KBV, AWMF, 2022) Tible et al. (2017) PMID: 28781611	
	95 % Konsens	

In einem systematischen Review mit Netzwerk-Metaanalyse, die insgesamt 25 Studien umfasste, wurden 14 verschiedene Antidepressiva evaluiert (siehe Abbildung 2; He et al., 2021). Endpunkte waren die Effektivität gemessen auf Depressionsskalen (mittlere Veränderung im Depressionswert von Baseline zu Endpunkt der Studie) und Sicherheit (Anzahl der Adverse Events) sowie der Einfluss auf die Kognition gemessen anhand des MMSE. Die Fläche unter der kumulativen Rangkurve wurde zur Schätzung der Rangwahrscheinlichkeit für die unterschiedlichen Medikamente verwendet.

Im Vergleich zu Placebo zeigten nur Mirtazapin (SMD: -1,94; 95 KI -3,53 bis -0,36; $p < 0,05$) und Sertralin (SMD, -1,16; 95 % KI, -2,17 bis -0,15; $p < 0,05$) eine signifikant überlegene Wirkung gegenüber Placebo.

In Bezug auf die Beeinflussung der kognitiven Funktion gab es keinen signifikanten Unterschied zwischen den untersuchten Antidepressiva und Placebo.

Clomipramin erhöhte das Risiko für unerwünschte Ereignisse im Vergleich zu Placebo (Odds Ratio: 3,01; 95% CI, 1,45 bis 4,57; $p < 0,05$). Trizyklische Antidepressiva (TCA) im allgemeinen, Venlafaxin und Paroxetin zeigen die ungünstigen Sicherheitsprofile (He et al., 2021).

Die meisten Studien hatten geringe Fallzahlen. Allgemein ist die Studienlage zur Wirksamkeit einer medikamentösen antidepressiven Behandlung bei Menschen mit einer Demenz und einer gleichzeitig bestehenden Depression limitiert. Es besteht Forschungsbedarf.

Die Behandlungsdauer richtet sich nach den Empfehlungen der NVL Depression (BÄK, KBV, AWMF, 2022).

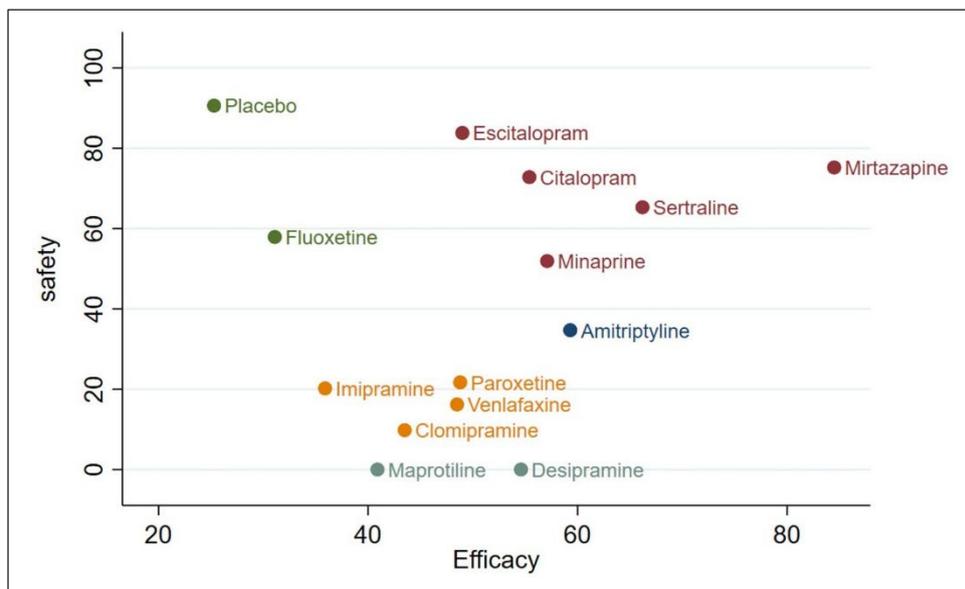


Abbildung 1: Fläche unter den kumulativen Ranking-Kurven (SUCRA) der Wirksamkeits- und Sicherheitswerte.

Jede Farbe steht für eine Gruppe von Behandlungen, die demselben Cluster angehören. Behandlungen, die in der oberen rechten Ecke liegen, sind wirksamer und haben weniger unerwünschte Ereignisse als die anderen Behandlungen (He et al., 2021).

Von der Evidenz zur Empfehlung (GRADE summary factors)

Nutzen/Schaden

Die Behandlung einer Depression stellt einen Nutzen für die betroffene Person dar. Häufige Nebenwirkungen von Mirtazapin sind Schläfrigkeit, Sedierung, Gewichtszunahme, verstärkter Appetit, Schwindel, Erschöpfung. Häufige Nebenwirkungen von Sertralin sind: Schlaflosigkeit, Schwindelgefühl, Kopfschmerzen, Somnolenz, Übelkeit, Diarrhoe, Mundtrockenheit, Ejakulationsversagen, Müdigkeit. Bei Beachtung der Ausschlusskriterien bestehen keine Risiken für gefährliche Nebenwirkungen.

Vertrauenswürdigkeit der Evidenz

Moderat

Risiko für Bias: moderat

Indirektheit: Die Symptome der Depression werden in den Studien direkt zu Placebo gemessen. Der Vergleich zwischen den unterschiedlichen Antidepressiva ist meist nicht durch head-to-head Vergleiche durchgeführt worden, sondern indirekt anhand einer Network-Metaanalyse.

Konsistenz der Ergebnisse: Geringe Konsistenz über die Studien hinweg

Präzision: In vielen Studien geringe Patientenzahlen (in 13 von 27 ≤ 60 Patienten eingeschlossen); Dauer der Studien: 19/27 Studien < 8 Wochen

Publikations-Bias: nicht bekannt

Effektstärke: kleiner Effekt

Dosis-Wirkungsbeziehung: nicht gezeigt

Einfluss von Confoundern: Komorbiditäten.

Wertvorstellung und Präferenzen

Es ist davon auszugehen, dass Patienten eine Therapie der Depression wünschen. Gleichzeitig bestehen gelegentlich Vorbehalte gegenüber psychopharmakologischer Behandlung. Es kann darauf hingewiesen werden, dass die Verträglichkeit der genannten Medikamente im Allgemeinen gut ist, dass kein Abhängigkeitspotenzial besteht und dass keine Verschlechterung der Kognition zu erwarten ist.

Ressourcen

Die Medikamente sind in Deutschland verfügbar und zur Behandlung einer depressiven Episode zugelassen.

4.2.3.3 Angst

Frage: Welche Pharmakotherapie ist zur Verbesserung einer Angststörung bei Alzheimer Demenz geeignet?

80	Statement	Neu Stand 2023
EK	Für die Therapie von Angst und Angststörungen bei Patienten mit Demenz kann keine durch höherwertige Evidenz gesicherte medikamentöse Behandlungsempfehlung gegeben werden.	
	Weitere Hintergrundliteratur: Bandelow et al. (2021)	
	100 % (starker) Konsens	

Angstsymptome, wie innere Anspannung, Befürchtungen und Nervosität sind häufig bei Demenz. Oft treten sie gemeinsam mit Symptomen einer Depression auf. Verhaltenssymptomen wie z.B. Agitation oder Aggression kann Angst zugrunde liegen. RCT bei Demenz mit Angstsymptomen als primärem Endpunkt liegen nicht vor.

Unabhängig von einer Demenz-Erkrankung gibt die S3-Leitlinie Angststörungen Empfehlungen zur Behandlung der generalisierten Angststörung. Diese umfassen Escitalopram (A-Empfehlung), Paroxetin (A-Empfehlung), Venlafaxin (A-Empfehlung), Duloxetin (A-Empfehlung), Pregabalin (B-Empfehlung) und Opipramol (O-Empfehlung) und Buspiron (O-Empfehlung) (Bandelow et al., 2021). Sollten diese Medikamente in Betracht gezogen werden, sind Demenz-spezifische potenzielle Nebenwirkungen und erforderliche Dosisanpassungen zu beachten. Der Einsatz von Benzodiazepinen sollte vermieden werden aufgrund von Abhängigkeitspotenzial mit dem Risiko eines Entzugsdelirs, Verschlechterung der Kognition und Sturzgefahr. Sollte eine Gabe im Einzelfall trotzdem erforderlich sein, soll die kleinstmögliche Dosis eines kurz wirksamen Benzodiazepins über eine nur kurze Behandlungszeit eingesetzt werden.

4.2.3.4 Psychotischen Symptomen (Wahn, Halluzinationen)

Frage: Welche Pharmakotherapie ist zur Verbesserung von psychotischen Symptomen (Wahn, Halluzinationen) bei Demenz geeignet?

81	Empfehlung	Neu Stand 2023
Empfehlungsgrad: ↑ schwach dafür (B)	Wir schlagen vor, im Fall medikamentöser Behandlungsnotwendigkeit von psychotischen Symptomen (Wahn, Halluzinationen) bei Demenz Risperidon als erste Wahl oder Haloperidol als zweite Wahl zeitlich begrenzt und in möglichst geringer Dosis einzusetzen*.	
Psychose: Niedrig ⊕⊕⊖⊖	Literatur: Mühlbauer et al. (2021) PMID: 34918337 Weitere Hintergrundliteratur: Maust et al. (2015) PMID: 25786075 Maust et al. (2021) PMID: 33687462 Rogowska et al. (2022) PMID: 36513918 Tsu et al. (2017) PMID: 28431909	
	100 % (starker) Konsens	

*Risperidon ist in dieser Indikation nicht Alzheimer Demenz, die durch nicht-pharmakologische Behandlungen nicht ausreichend wirksam sind und ein Risiko für Eigen- oder Fremdgefährdung besteht

Psychotische Symptome i.S. von Wahn oder Halluzinationen können bei Demenz in allen Krankheitsstadien auftreten. Sie stellen nicht per se eine pharmakologische Behandlungsindikation dar, sondern nur in dem Fall, dass die Betroffenen oder das Umfeld durch die Effekte, die durch psychotische Symptome ausgelöst werden, negativ beeinträchtigt sind. Auch in diesem Fall ist zu klären, ob nicht-pharmakologische Maßnahmen und Aufklärung eine Verbesserung der Situation ermöglichen. Sollte weiterhin eine Behandlungsindikation bestehen, können Antipsychotika zur Anwendung kommen. Aufgrund des Nebenwirkungsprofils dieser Substanzgruppe ist aber immer eine möglichst geringe Dosis und eine kurze Behandlungsdauer anzustreben. Eine engmaschige Betreuung und Absetzversuche der Medikation in regelmäßigen Abständen (z.B. monatlich) soll gewährleistet sein.

In einer Cochrane Metaanalyse von 2021 (Mühlbauer et al., 2021) wurden typische und atypische Antipsychotika bezüglich der Wirksamkeit auf psychotische Symptome untersucht.

Für Haloperidol liegt im Vergleich zu Placebo Evidenz für Wirksamkeit zur Reduktion psychotischer Symptome auf quantitativen Skalen vor (SMD -0,29, 95% CI -0,55 bis -0,03, 2 Studien, n= 240; Evidenz mit geringer Sicherheit). Die Responderanalyse war nicht signifikant (1.31, 95% KI: 0.90-1.92).

Für atypische Antipsychotika zeigte sich ein signifikanter Effekt auf psychotische Symptome im Vergleich zu Placebo auf den quantitativen Endpunkten (SMD -0,11, 95% CI -0,18 bis -0,03, 12 Studien, n = 3364) und in der Responderanalyse (1.13, 95% KI: 1.03-1.23).

Auf quantitativen Skalen zeigte Risperidon alleine im Vergleich zu Placebo einen Effekt an der Grenze zur Signifikanz (SMD -0,11 95% CI -0,23 bis 0,01, 5 Studien, n= 1205). Keine Signifikanz zeigten allerdings die metaanalytischen Auswertungen von Risperidon alleine in der Responderanalyse (1.05, 95% KI: 0.93-1.19) oder Quetiapin alleine (SMD 0,05, 95% CI -0,22 bis 0,31, 2 Studien, n= 220, Responderanalyse: 1.03, 95% KI: 0.78 - 1.36). Zu Aripiprazol wurde in der Cochrane Arbeit keine Metaanalyse durchgeführt, aber 3 einzelne Studien aufgeführt. Zwei Studien zeigten keine signifikanten Effekte im Vergleich zu Placebo, eine Studie zeigte einen signifikanten Effekt. Aufgrund der zwei negativen Studien liegt keine eindeutige Evidenz für Wirksamkeit von Aripiprazol vor.

In Bezug auf Nebenwirkungen von Haloperidol beschreibt die Metaanalyse erhöhte Risiken für Somnolenz (RR 2.62, 95% KI 1.51 - 4.56, 3 Studien, n = 466) und extrapyramidale Symptome (RR 2.26, 95% KI 1.58 bis 3.23, 3 Studien, n = 467;). Es zeigten sich nicht-signifikante Risikoerhöhungen für Tod (RR 1.46, 95% KI 0.54 bis 4.00, 6 Studien, n = 578). Haloperidol zeigte negative Effekt auf die Durchführung von Aktivitäten des täglichen Lebens (SMD -0,38 95% KI -0,63 bis -0,13, 2 Studien, n= 249). Der negative Effekt auf Kognition ist nicht signifikant (SMD -0,25 95% KI -1,27 bis 0,77, 2 Studien, n= 205).

Für atypische Antipsychotika zeigte erhöhte Risiken für Somnolenz (RR 1.93, 95% KI 1.57 bis 2.39, 13 Studien, n = 3878), extrapyramidale Symptome (RR 1.39, 95% KI 1.14 bis 1.68, 15 Studien, n = 4180) und Tod (RR 1.36, 95% KI 0.90 bis 2.05, 17 Studien, n= 5032). Atypische Antipsychotika zeigten negative Effekt auf die Durchführung von Aktivitäten des täglichen Lebens (SMD 0-,21 95% KI 0,39 bis 0,03, 5 Studien, n= 514) und auf Kognition (SMD -0,10 95% KI -0,19 bis -0,02, 14 Studien, n= 2698). Anzumerken ist, dass aufgrund der unterschiedlichen Wirkprofile von atypischen Antipsychotika eine gemeinsame Betrachtung der Nebenwirkungen keine direkten Rückschlüsse auf die Nebenwirkungen einzelner Präparate zulässt.

Die Effektgrößen der antipsychotischen Wirkung von Haloperidol ist größer als von Risperidon. Die Effektgröße der Nebenwirkungen ist bei Haloperidol ebenfalls größer. Aufgrund des günstigeren Nebenwirkungsprofils sollte ein Behandlungsversuch psychotischer Symptome zunächst mit Risperidon (2x 0,25mg bis max. 2x1mg pro Tag) durchgeführt und nur bei fehlender Wirksamkeit ein Behandlungsversuch mit Haloperidol erwogen werden. Die empfohlene Dosis von Haloperidol ist 0,5mg pro Tag. Die Maximaldosis in 5mg/Tag, die aber nur in seltenen Ausnahmefällen ausgeschöpft werden soll.

Der Betroffene und die juristisch vertretende Person müssen über die potenziellen Nebenwirkungen aufgeklärt werden.

Von der Evidenz zur Empfehlung (GRADE summary factors)

Nutzen/Schaden

Es besteht ein Nutzen in der Behandlung von psychotischen Symptomen, insbesondere, wenn sie negative Auswirkungen auf den Betroffene haben oder auf das Umfeld mit wiederum negativen Effekten auf den Betroffenen. Die Risiken der Antipsychotika beziehen sich auf ein erhöhtes Mortalitätsrisiko, ein erhöhtes Risiko für zerebrovaskuläre Ereignisse und weitere negative Effekte im Krankheitsverlauf

Vertrauenswürdigkeit der Evidenz

Niedrig

Risiko für Bias: schwerwiegend, Menschen mit ausgeprägten Symptomen können eventuell nicht in Studien eingeschlossen werden aufgrund von zur großer Krankheitsschwere und/oder fehlender Einwilligungsfähigkeit.

Indirektheit: Die Wirksamkeit einzelner Antipsychotika wird typischerweise direkt gegen Placebo gemessen und es kommen Skalen zur Erfassung der Wirksamkeit zum Einsatz, die die psychotischen Symptome direkt messen. Der Vergleich zwischen den unterschiedlichen Antipsychotika ist zumeist indirekt und nicht durch head-to-head Studien untersucht.

Konsistenz der Ergebnisse: moderat

Präzision: ungenau

Publikations-Bias: unklar

Effektstärke: kleiner Effekt.

Dosis-Wirkungsbeziehung: nicht sicher gezeigt

Einfluss von Confoundern: Komorbiditäten. Polypharmazie

Wertvorstellung und Präferenzen

Es ist davon auszugehen, dass Patienten im Regelfall eine Therapie von psychotischen Symptomen wünschen. Im Einzelfall kann aber insbesondere bei Wahn eine fehlende Krankheitseinsicht vorliegen. Die möglichen Nebenwirkungen können belastend sein und dem Wunsch der pharmakologischen Behandlung beeinflussen.

Ressourcen

Risperidon ist in Deutschland verfügbar, in der Indikation Behandlung psychotischer Symptome bei Demenz aber nicht zugelassen. Haloperidol ist zur Behandlung von psychotischen Symptomen bei Alzheimer Demenz, die durch nicht-pharmakologische Behandlungen nicht ausreichen gemildert werden können und durch die ein Risiko für Eigen-oder Fremdgefährdung besteht, zugelassen.

4.2.3.4.1 Behandlung von psychotischen Symptomen bei Demenz bei M. Parkinson oder bei Demenz mit Lewy Körper

Frage: Welche Pharmakotherapie ist zur Verbesserung von Wahn und Halluzinationen bei Demenz bei M. Parkinson oder bei Demenz mit Lewy Körpern geeignet?

82	Empfehlung	Neu Stand 2023
Empfehlungsgrad: ↑ schwach dafür (B)	Wir schlagen vor, bei psychotischen Symptomen bei Demenz mit Lewy Körper oder bei M. Parkinson im Fall einer pharmakologischen Behandlungsbedürftigkeit Clozapin einzusetzen.	
Psychose, visuelle Halluzinationen: Niedrig ⊕⊕⊖⊖	Literatur: Swann und O`Brian (2019) PMID: 30398127	
	95 % Konsens	

Halluzinationen (oft optische, wie z.B. das Sehen von Personen oder Figuren) oder auch Wahn treten sehr häufig im Verlauf bei DLK oder PPD auf. Die affektiven Reaktionen der Betroffenen und der Umwelt können zu herausfordernden Situationen führen. Auf der anderen Seite werden visuelle Halluzinationen häufig auch nicht als belastend erlebt und müssen in dem Fall nach einem gemeinsamen Entscheidungsprozess auch nicht unbedingt pharmakologisch behandelt werden.

Eine wesentliche Maßnahme ist zunächst zu prüfen, ob eine bestehende Medikation zur Behandlung der Parkinsonsymptomatik reduziert werden kann und ob sie die Symptomatik dadurch bessert.

Menschen mit DLK oder PDD sind in besonderem Maß gefährdet motorische Nebenwirkungen unter Antipsychotika-Therapie zu zeigen, bis zu krankenhauspflchtigen akinetischen Krisen. Vor diesem Hintergrund ist eine Behandlung mit den typischen und den meisten atypischen Antipsychotika in diese Patientengruppe kontraindiziert.

Eine Übersichtsarbeit von 2019 (Swann und O`Brian) fand Häufigkeitsangaben zu visuellen Halluzinationen in epidemiologischen Studien bei der Parkinson Demenz von 20% und bei der Demenz mit Lewy-Körpern von 80%. In der gleichen Arbeit werden pharmakologische Studien zur Behandlung psychotischer Symptome bei PDD und DLK zusammengefasst. Es zeigt sich nur für Clozapin im Vergleich zu Placebo eine konsistente signifikante Überlegenheit über 4 Studien mit insgesamt 195 Patient*innen. RCT zu Quetiapin oder Olanzapin zeigten keine signifikanten Effekte in dieser Gruppe von Patienten.

Sollte sich für eine Behandlung entschieden werden, soll die Dosis von Clozapin möglichst niedrig gewählt werden und der Behandlungszeitraum sollte möglichst kurz sein.

In der gleichen Übersichtsarbeit wurden Studien zusammenfasst, die einen Effekt von Rivastigmin im Vergleich zu Placebo auf visuelle Halluzinationen bei PDD (eine Studie, n=60) und von Donepezil bei DLK (eine Studie, n=140) zeigten. Allerdings zeigten zwei weitere Studien keinen signifikanten Effekt von Donepezil auf Halluzinationen bei DLK (n=142) oder PDD (n=550).

Von der Evidenz zur Empfehlung (GRADE summary factors)

Nutzen/Schaden

Die Behandlung von den Betroffenen belastenden psychotischen Symptomen stellt einen Nutzen dar. Die Therapie mit Clozapin erfordert regelmäßige Blutabnahmen zur Blutbildkontrolle. Die Verträglichkeit in den sehr geringen Dosierungen, die in dieser Indikation gewählt werden, ist typischerweise gut.

Vertrauenswürdigkeit der Evidenz

Niedrig

Risiko für Bias: schwerwiegend, Menschen mit ausgeprägten Symptomen können eventuell nicht in Studien eingeschlossen werden aufgrund von zur großen Krankheitsschwere und/oder fehlender Einwilligungsfähigkeit.

Indirektheit: Die Wirksamkeit einzelner Antipsychotika wird typischerweise direkt gegen Placebo gemessen und es kommen Skalen zur Erfassung der Wirksamkeit zum Einsatz, die die psychotischen Symptome direkt messen.

Konsistenz der Ergebnisse: moderat

Präzision: sehr gering, wenige und kleine Studie

Publikations-Bias: unklar

Effektstärke: kleiner Effekt.

Dosis-Wirkungsbeziehung: nicht sicher gezeigt

Einfluss von Confoundern: Komorbiditäten. Polypharmazie

Wertvorstellung und Präferenzen

Es ist davon auszugehen, dass Menschen mit DLK oder PDD eine Therapie von psychotischen Symptomen, die für sie eine Belastung darstellen wünschen. Im Einzelfall kann aber insbesondere bei Wahn ein fehlendes Krankheitsgefühl vorliegen, was zu einer Ablehnung der Therapie führen kann.

Ressourcen

Clozapin ist in Deutschland verfügbar und zur Behandlung von Psychose-Symptomen bei M. Parkinson zugelassen.

4.2.3.5 Agitiertes Verhalten und Aggressivität

Frage: Welche Pharmakotherapie ist zur Verbesserung von agitiertem Verhalten und Aggressivität bei Alzheimer Demenz geeignet?

83	Empfehlung	Neu Stand 2023
Empfehlungsgrad: ↑ schwach dafür (B)	Wir schlagen vor, bei pharmakologisch behandlungsbedürftigem agitiertem oder aggressivem Verhalten, Risperidon als erste Wahl oder Haloperidol als zweite Wahl zeitlich begrenzt einzusetzen. Alternativ kann eine Behandlung mit Citalopram* erwogen werden.	
Agitation: Moderat ⊕⊕⊕⊖	Literatur: Mühlbauer et al. (2021) PMID: 34918337 Weitere Hintergrundliteratur: Chen et al. (2023) PMID: 36936502 De Deyn et al. (1999) PMID: 10496251 Porsteinsson et al. (2014) PMID: 24549548	
	95 % Konsens	

*off-label Behandlung, dosisabhängiges kardiales Risiko beachten

Agitiertes oder aggressives Verhalten bei Demenz sind sowohl für die Betroffenen als auch für die Pflegenden sehr belastende Symptome, die mit einer erhöhten Institutionalisierung in Verbindung (Pflegeeinrichtung, Akutkrankenhaus) stehen. Häufig stehen sie in einem umweltbezogenen Kontext. Daher ist eine Verhaltensanalyse mit Ursachenidentifikation der erste notwendige Schritt der Behandlung. Kommunikationstraining und Milieuthérapie sind in erster Linie einzusetzen. Beides soll auch präventiv im Versorgungs- und Pflegekontext eingesetzt werden. Aufgrund der möglichen Nebenwirkungen von Antipsychotika sollen diese erst zum Einsatz kommen, wenn durch Kommunikation- und Umweltgestaltung und nicht-pharmakologische Interventionen keine ausreichende Besserung erzielt werden kann und die Symptomatik eine erhebliche Belastung für die Betroffenen und/oder Pflegenden darstellt. Sollten Antipsychotika eingesetzt werden, soll die Gabe zeitlich begrenzt sein und regelmäßige Absetzversuchen in Zeitabständen von wenigen Wochen umgesetzt werden.

Da agitiertes und aggressives Verhalten mit den gängigen Messinstrumenten (NPI, "Cohen Mansfield Agitation Scale") in klinischen Studien häufig gemeinsam untersucht werden, werden beide Symptomkomplexe hier zusammen dargestellt.

Antipsychotika

In einer Cochrane Übersicht von 2021 (Mühlbauer et al., 2021) wurden RCT zu typischen und atypischen Antipsychotika in der Behandlung von Agitation und Aggression bei Demenz untersucht. Anzumerken ist, dass eine randomisierte placebo-kontrollierte Studie zu

Haloperidol und Risperidon mit 344 Patienten, bei der Agitation mit der der Cohen Mansfield Agitation Inventory (CMAI) gemessen wurde (De Deyn et al., 1999), nicht in die Metaanalyse eingeschlossen wurde.

In der Metaanalyse wurde für Haloperidol eine signifikante Wirksamkeit im Vergleich zu Placebo nachgewiesen (SMD: -0,29, 95% KI -0,51 bis -0,07, 3 Studien, n = 330). Die Responderanalyse war nicht signifikant (1.15, 95% KI: 0.99-1.35). Eine weitere Studie mit Haloperidol, die nicht in die Metaanalyse eingeschlossen werden konnte, zeigte keinen signifikanten Effekt.

Atypische Antipsychotika (Risperidon, Olanzapin, Aripiprazol, Quetiapin, Tiaprid) reduzieren im Vergleich zu Placebo agitiertes und aggressives Verhalten (SMD -0,21, 95% CI -0,30 bis -0,12, 7 Studien, n = 1971, Responderanalyse: 1.31, 95% KI: 1.16-1.48).

Einzelne Metaanalysen zeigten eine Überlegenheit von Risperidon gegenüber Placebo (SMD -0,26, 95% KI -0,44 bis -0,09, 2 Studien, n = 524, Responderanalyse: 1.16, 95% KI: 1.29-2.01). Zusätzlich zeigte die nicht eingeschlossene Studie von de Deyn et al. eine signifikante Überlegenheit von Risperidon im Vergleich zu Placebo (De Deyn et al., 1999).

Für Quetiapin zeigte sich kein metaanalytisch-signifikanter Effekt auf die quantitative Veränderung von agitiertem und aggressivem Verhalten (SMD -0,14, 95% CI -0,31 bis 0,02, 5 Studien, n = 615), wohl aber eine signifikante Responderanalyse (1.35, 95% KI: 1.02-1.78).

In Bezug auf Nebenwirkungen von Haloperidol beschreibt die Metaanalyse erhöhte Risiken für Somnolenz (RR 2.62, 95% KI 1.51 - 4.56, 3 Studien, n = 466) und extrapyramidale Symptome (RR 2.26, 95% KI 1.58 bis 3.23, 3 Studien, n = 467;). Es zeigten sich nicht-signifikante Risikoerhöhungen für Tod (RR 1.46, 95% KI 0.54 bis 4.00, 6 Studien, n = 578). Haloperidol zeigte negative Effekt auf die Durchführung von Aktivitäten des täglichen Lebens (SMD -0,38 95% KI -0,63 bis -0,13, 2 Studien, n= 249). Der negative Effekt auf Kognition ist nicht signifikant (SMD -0,25 95% KI -1,27 bis 0,77, 2 Studien, n= 205).

Für atypische Antipsychotika zeigten sich erhöhte Risiken für Somnolenz (RR 1.93, 95% KI 1.57 bis 2.39, 13 Studien, n = 3878), extrapyramidale Symptome (RR 1.39, 95% KI 1.14 bis 1.68, 15 Studien, n = 4180) und Tod (RR 1.36, 95% KI 0.90 bis 2.05, 17 Studien, n= 5032). Atypische Antipsychotika zeigten negative Effekt auf die Durchführung von Aktivitäten des täglichen Lebens (SMD -0,21 95% KI 0,39 bis 0,03, 5 Studien, n= 514) und auf Kognition (SMD -0,10 95% KI -0,19 bis -0,02, 14 Studien, n= 2698). Anzumerken ist, dass aufgrund der unterschiedlichen Wirkprofile von atypischen Antipsychotika eine gemeinsame Betrachtung der Nebenwirkungen keine direkten Rückschlüsse auf die Nebenwirkungen einzelner Präparate zulässt.

Die Effektgrößen der Wirkung von Risperidon und Haloperidol sind vergleichbar. Die Effektgröße der Nebenwirkungen ist bei Haldol höher als bei Risperidon. Quetiapin hat kleinerer Effektgröße in Bezug auf die Wirksamkeit als Risperidon.

Antidepressiva

In einer vergleichenden Metaanalyse zum Einsatz von Antidepressiva zur Behandlung von agitiertem und aggressivem Verhalten über 10 RCT (n = 1.146) unter Einbezug von Citalopram, Escitalopram, Sertralin, Fluoxetin, Mirtazapin, und Trazodon zeigte nur Citalopram eine Überlegenheit gegenüber Placebo (SMD = -0.44, 95% KI -0.72 to -0.16, 4 Studien, n=407). Zu beachten ist, dass 3 von 4 Studie eine Dosis bis 30mg erlaubten. In Deutschland wird eine Maximaldosis von 20mg bei Personen über 65 Jahre empfohlen. In der Citalopram-Gruppe zeigte sich in einer Studie eine Verschlechterung der Kognition im Vergleich zur Placebogruppe um einen Punkt im Mini-Mental-Status -Test (Porsteinsson et al., 2014). Trazodon zeigte eine signifikant erhöhte Nebenwirkungsrate im Vergleich zu Placebo (OR = 4.58, 95% CI = 1.12–18.69) (Chen et al., 2023).

Von der Evidenz zur Empfehlung (GRADE summary factors)

Nutzen/Schaden

Die Behandlung von aggressivem oder agitiertem Verhalten stellt einen Nutzen dar. Die Risiken der Antipsychotika beziehen sich auf ein erhöhtes Mortalitätsrisiko, ein erhöhtes Risiko für zerebrovaskuläre Ereignisse und weitere negative Effekte im Krankheitsverlauf. Bei der Behandlung mit Citalopram sind u.a. kardiale Nebenwirkungen möglich.

Vertrauenswürdigkeit der Evidenz

moderat

Risiko für Bias: schwerwiegend. Menschen mit ausgeprägten Symptomen können eventuell nicht in Studien eingeschlossen werden aufgrund von zur großer Krankheitsschwere und/oder fehlender Einwilligungsfähigkeit.

Indirektheit: Die Wirksamkeit einzelner Antipsychotika oder Citalopram wird typischerweise direkt gegen Placebo gemessen und es kommen Skalen zur Erfassung der Wirksamkeit zum Einsatz, die die psychotischen Symptome direkt messen. Der Vergleich zwischen den unterschiedlichen Medikamenten ist zumeist indirekt und nicht durch head-to-head Studien untersucht.

Konsistenz der Ergebnisse: moderat

Präzision: begrenzte Anzahl von Studien und Probanden

Publikations-Bias: unklar

Effektstärke: kleiner Effekt.

Dosis-Wirkungsbeziehung: nicht sicher gezeigt

Einfluss von Confoundern: Komorbiditäten. Polypharmazie

Wertvorstellung und Präferenzen

Es ist davon auszugehen, dass Patienten eine Therapie von agitiertem oder aggressivem Verhalten wünschen. Im Einzelfall kann aber insbesondere eine fehlende Krankheitseinsicht vorliegen. Die möglichen Nebenwirkungen können belastend sein und dem Wunsch der pharmakologischen Behandlung beeinflussen.

Ressourcen

Risperidon und Citalopram sind in Deutschland verfügbar. Risperidon ist in der Indikation aggressives Verhalten bei Alzheimer Demenz zugelassen. Citalopram ist in dieser Indikation in Deutschland nicht zugelassen.

4.2.3.5.1 Massive Agitation und Aggression

Trotz umgesetzter Versuche einer demenzgerechten Gestaltung in der häuslichen Versorgung, in Pflegeheimen oder in Krankenhäusern kommt es immer wieder zu Notfallsituationen mit massiver Aggression, die zur Gefährdung von Pflegepersonen sowie den Betroffenen selber führen. Die S2k-Leitlinie „Notfallpsychiatrie“ (Stand: 13.04.2019, AWMF-Registernummer: 038-023) listet für diesen Fall verschiedene Notfallmedikamente auf. Hierbei wird Risperidon als orale Medikation besonders zur Notfallbehandlung von älteren Menschen mit Demenz hervorgehoben. Als i.m. applizierbare Notfallmedikament wird Haloperidol aufgeführt. Unter den niederpotenten Antipsychotika werden Melperon und Pipamperon aufgrund der fehlenden anticholinergen Nebenwirkungen als besonders geeignet in der Geriatrie und Gerontopsychiatrie benannt. (Tabelle 8.5, Seite 153). Die Dosierung ist dabei der körperlichen Gesamtsituation anzupassen. Melperon kann als 2D6 Inhibitor mit anderen Medikamenten interagieren.

Insgesamt ist die Evidenzlage für die einzelnen Medikamente aufgrund der generell fehlenden Studienlage sowohl für medikamentöse als auch nichtmedikamentöse Interventionen in dieser Situation schwach. Auch für die zeitliche Dauer einer so begonnenen Medikation gibt es kaum belastbare Daten, ein rasches Ausschleichen wird empfohlen. Ein Algorithmus zum Vorgehen zum Ausschleichen von Antipsychotika bei Demenz findet sich in Anlehnung an den Best Praxis Algorithmus aus der Leitlinie von NICE im Anhang.

4.2.3.5.2 Absetzen von Antipsychotika

84	Empfehlung	Neu Stand 2023
Empfehlungsgrad: ↑ schwach dafür (B)	Wir schlagen vor, Absetzversuche von Antipsychotika bei Demenz regelmäßig im Abstand von wenigen Wochen durchzuführen.	
Wiederauftreten von Verhaltenssymptomen: moderat ⊕⊕⊕⊖	Literatur: Declercq et al. (2013) PMID: 23543555	
	100 % (starker) Konsens	

In einer Übersichtsarbeit wurden 9 randomisierte kontrollierte Studien mit insgesamt 606 Menschen mit verschiedenen Antipsychotika, unterschiedlicher Behandlungsdauer und unterschiedlichen Absetzverfahren zusammengefasst. Aufgrund der Heterogenität der

Studiendesigns waren nahezu keine Metaanalysen möglich. In 8 von 9 Studien zeigte sich kein signifikant häufigeres Wiederauftreten von Verhaltenssymptomen in der Absetzgruppe. In einer der 8 Studien (Haloperidol) zeigte sich allerdings ein früheres Wiederauftreten von Verhaltenssymptomen. In der 9. Studie mit Risperidon zeigte sich in der Absetzgruppe ein gehäuftes Auftreten von Verhaltenssymptomen. In einer Studie zeigte sich ein positiver Effekt in der Absetzgruppe auf Kognition (verbale Flüssigkeit). In einer Studie zeigte sich eine nicht-signifikant höhere Anzahl von Todesfällen in der Antipsychotikagruppe (Declercq et al., 2013).

Erste Effekte einer antipsychotischen Behandlung zeigen sich in der Regel innerhalb von zwei Behandlungswochen (Yoshida et al., 2017). Dementsprechend sollte über die Fortsetzung oder Umstellung einer solchen Behandlung nach etwa so viel Zeit entschieden werden. Im weiteren Verlauf sollte die Indikation für eine Fortsetzung einer medikamentösen Behandlung von BPSD regelmäßig, ggf. anhand von Reduktions- und Auslassversuchen, überprüft werden.

Von der Evidenz zur Empfehlung (GRADE summary factors)

Nutzen/Schaden

Das Absetzen von Antipsychotika kann die Betroffenen vor Nebenwirkungen schützen. Verhaltenssymptome können nach Absetzen wieder auftreten, häufig treten sie aber nicht wieder auf.

Vertrauenswürdigkeit der Evidenz

Moderat

Risiko für Bias: Moderat. Menschen mit ausgeprägten Symptomen können eventuell nicht in Studien eingeschlossen werden aufgrund der Schwere der Verhaltenssymptome und/oder fehlender Einwilligungsfähigkeit.

Indirektheit: Die Endpunkte der Studien (Wiederauftreten von Verhaltenssymptomen, Nebenwirkungen) wurden direkt gemessen

Konsistenz der Ergebnisse: moderat

Präzision: begrenzte Anzahl von Studien und Probanden

Publikations-Bias: unklar

Effektstärke: entfällt

Dosis-Wirkungsbeziehung: entfällt

Einfluss von Confoundern: Umgebungsfaktoren, die zum Auftreten von Verhaltenssymptomen bei Demenz beitragen können

Wertvorstellung und Präferenzen

Es ist davon auszugehen, dass Betroffene nur die erforderliche Therapie mit Antipsychotika wünschen. Im Einzelfall kann die Befürchtung des Wiederauftretens von Verhaltenssymptomen aus Sicht der Betroffenen und/oder Pflegenden gegen ein Absetzen von Antipsychotika sprechen.

Ressourcen

Nicht zutreffend.

4.2.3.6 Apathie

Frage: Welche Pharmakotherapie ist zur Verbesserung von Apathie bei Alzheimer Demenz geeignet?

85	Empfehlung	Neu Stand 2023
Empfehlungsgrad: ↑ schwach dafür (B)	Wir schlagen vor, bei Apathie im Rahmen von Demenzerkrankungen einen Behandlungsversuch mit Methylphenidat* durchzuführen.	
Rückgang von Apathie: Moderat ⊕⊕⊕⊖	Literatur: Lee et al. (2022) PMID: 36243827	
	88 % Konsens	

*off-label Behandlung

Das häufigste Verhaltenssymptom bei Demenzkranken ist die Apathie, definiert durch reduzierten Antrieb und Initiative. Die Apathie kann die Teilnahme von Demenz-Patienten am Alltagsleben verhindern und auch zu einer emotionalen Belastung der Pflegenden führen. Sie führt auch zu einer beschleunigten Verschlechterung der Demenzsymptomatik (Dolphin et al., 2023).

In einer Metaanalyse über 4 RCTs zeigte Methylphenidat Überlegenheit gegenüber Placebo in der Behandlung von Apathie bei Menschen mit Alzheimer-Demenz. Die gepoolte Metaanalyse ergab eine Verbesserung der Apathie bei Patienten, die Methylphenidat erhielten, im Vergleich zu Placebo (MD = - 5,12, p = 0,04, drei Studien, 144 Teilnehmer) bei einer Nachbeobachtungszeit von 1 bis 3 Monaten, bewertet mit der Apathy Evaluation Scale (AES). Mit der NPI-Apathie-Subskala konnte in der Nachbeobachtung nach 1 bis 2 Monaten (MD = - 0,74, p = 0,37, drei Studien, 265 Teilnehmer) keine Verbesserung nachgewiesen werden, allerdings wurde bei der Nachuntersuchung nach 6 Monaten eine signifikante Verbesserung festgestellt (MD = - 1,4, p = 0,02, eine Studie, 180 Teilnehmer) (Lee et al., 2022).

Methylphenidat unterliegt in Deutschland dem Betäubungsmittelgesetz.

Von der Evidenz zur Empfehlung (GRADE summary factors)

Nutzen/Schaden

Die Behandlung einer Apathie kann einen Nutzen für einen Menschen mit Demenz haben. Nicht-pharmakologische Interventionen zur Behandlung der Demenz stehen nicht zur Verfügung. Sehr häufige ($\geq 1/10$) und häufige ($\geq 1/100$, $< 1/10$) Nebenwirkungen von Methylphenidat sind Appetitverlust, Schlaflosigkeit, Nervosität, Kopfschmerzen, Arrhythmie, Tachykardie, Hypertonie, Palpitationen und Fieber (siehe Fachinformation). Daten über eine Langzeitbehandlung liegen nicht vor.

Vertrauenswürdigkeit der Evidenz

Moderat

Risiko für Bias: moderat, Menschen mit Apathie wünschen eventuell keine Studienteilnahme

Indirektheit: Der Effekt der Behandlung wird mit Apathie-Skalen direkt gemessen.

Konsistenz der Ergebnisse: im Wesentlichen konsistent in Bezug auf Methylphenidat

Präzision: moderat, Angehörigenbefragungen

Publikations-Bias: nicht bekannt

Effektstärke: kleiner Effekt.

Dosis-Wirkungsbeziehung: nein

Einfluss von Confoundern: Komorbiditäten. Polypharmazie

Wertvorstellung und Präferenzen

Es ist grundsätzlich davon auszugehen, dass Patienten bei schweren Formen von Apathie eine Therapie wünschen. Gleichzeitig ist die reine Apathie oft nicht mit einem hohen Leidensdruck der Betroffenen verbunden, wohl aber häufig der Pflegenden. Vor diesem Hintergrund stimmen nicht alle Betroffenen einer medikamentösen Behandlung zu bzw. sehe die Notwendigkeit.

Ressourcen

Methylphenidat ist in Deutschland verfügbar. Es ist in der Indikation nicht zugelassen. Die Verschreibung unterliegt dem Betäubungsmittelgesetz.

4.2.3.7 Unangemessenes Verhalten / Enthemmung

Frage: Welche Pharmakotherapie ist zur Verbesserung von unangemessenes Verhalten oder Enthemmung bei Demenz geeignet?

86	Statement	Neu Stand 2023
EK	Für die Behandlung von unangemessenem oder enthemmten Verhalten kann keine durch höherwertige Evidenz gesicherte medikamentöse Behandlungsempfehlung gegeben werden	
	100% (starker) Konsens	

Unangemessenes Verhalten und Enthemmung können bei Menschen mit einer Demenzerkrankung auftreten; insbesondere bei frontotemporaler Demenz können sie früh und beeinträchtigend im Vordergrund stehen. Dies kann das Sozialverhalten inklusive sexueller Enthemmung als auch andere Bereiche wie z.B. die Nahrungsaufnahme (Hyperphagie, Verschlucken von nicht Essbarem) betreffen. Daraus können erhebliche Gesundheitsbeeinträchtigungen aber auch potenziell rechtlich relevante Folgen erwachsen.

Studien zu einer medikamentösen Behandlung von unangemessenem Verhalten oder Enthemmung auf einem höheren Evidenzlevel liege nicht vor. In kasuistischen Berichten oder kleinen Fallserien werden Antipsychotika oder antihormonelle Medikamente als symptomreduzierend beschrieben.

4.2.3.8 Schlafstörungen, Störungen des Tag-/Nacht-Rhythmus

Frage: Welche Pharmakotherapie ist zur Verbesserung von Schlafstörungen, Störungen des Tag-/Nacht-Rhythmus bei Alzheimer Demenz geeignet?

87	Expertenkonsens	Neu Stand 2023
EK	Für die Therapie von Schlafstörungen bei Patienten mit Demenz kann keine durch höherwertige Evidenz gesicherte medikamentöse Behandlungsempfehlung gegeben werden. Melperon oder Pipamperon können im Rahmen ihrer Zulassung zur Behandlung von Schlafstörungen bei Demenz eingesetzt werden.	
	Literatur: McCleery & Sharpley (2020) PMID: 33189083 Weitere Hintergrundliteratur: Koren et al. (2023) PMID: 36356799 S3-Leitlinie Insomnie (AWMF-Nr. 063-003)	

Ein Cochrane Review zur Behandlung von Schlafstörungen bei Demenz (McCleery & Sharpley, 2020) umfasste insgesamt 9 Studien (n=649). Bewertet wurden Melatonin, Trazodon, Ramelteon und Orexin-Antagonisten. In den Studien zeigte sich eine fehlende Wirksamkeit von Melatonin und dem Melatonin-Rezeptor Agonist Ramelton. Für Trazodon (30 Studienteilnehmer) und Orexinantagonisten (323 Studienteilnehmer) fand sich eine Zunahme der nächtlichen Schlafdauer um ca. 30 min, jedoch keine Abnahme der Häufigkeit nächtlichen Aufwachens.

Melatonin:

Melatonin in Dosierungen von bis zu 10 mg über einen Zeitraum von 8-10 Wochen haben nur eine geringe oder gar keine Auswirkung auf die zentralen Schlafparameter: die nächtliche Gesamtschlafzeit (TNST¹) (MD² 10,68 Minuten, 95% CI -16,22 bis 37,59; 2 Studien, n = 184) und das Verhältnis von Tages- zu Nachtschlaf (MD -0,13, 95% CI -0,29 bis 0,03; 2 Studien; n = 184).

Es wurden keine schwerwiegenden unerwünschten Wirkungen von Melatonin berichtet.

Trazodon:

Trazodon 50 mg zeigte in einer kleinen Studie über zwei Wochen eine Zunahme der TNST (MD 42,46 Minuten, 95% CI 0,9 bis 84,0; 1 Studie, n= 30) und der Schlafeffizienz (MD 8,53%, 95%

1 TNST: total nocturnal sleep time

2 MD: Mean difference: mittlere Differenz

CI 1,9 bis 15,1) bei Menschen mit mittelschwerer bis schwerer Alzheimer Demenz. Die Wirkung auf die Wachzeit nach Einsetzen des Schlafs (MD -20,41 Minuten, 95% CI -60,4 bis 19,6), auf die Anzahl der nächtlichen Aufwachzeiten (MD -3,71, 95% CI -8,2 bis 0,8) oder die Einschlafzeit am Tag (MD 5,12 Minuten, 95% CI -28,2 bis 38,4) konnte nicht signifikant verbessert werden. Es wurden keine schwerwiegenden unerwünschten Wirkungen von Trazodon gemeldet.

Orexin-Antagonisten

Die Orexin-Antagonisten Suvorexant und Lemborexant sind in Deutschland nicht zugelassen. Ein weiterer Orexin-Antagonist Daridorexant ist in Europa seit April 2022 für die Behandlung von Schlafstörungen zugelassen; allerdings liegen zum gegenwärtigen Zeitpunkt keine Studien zur Behandlung von Menschen mit Demenz vor.

Weitere Medikamente

Für die in der Praxis häufige Anwendung von niedrig potenten Antipsychotika (Melperon, Pipamperon, Prothipendyl) zur Schlafinduktion liegt keine höhergradige Evidenz vor.

Keine RCTs konnten für die Behandlung mit Benzodiazepin- und Nicht-Benzodiazepin-Hypnotika identifiziert werden (McCleery & Sharpley, 2020).

In Deutschland gibt es folgende Zulassungstatus:

1. Melperon zur Behandlung von Schlafstörungen, Verwirrheitszuständen und zur Dämpfung von psychomotorischer Unruhe und Erregungszuständen, insbesondere bei Patienten der Geriatrie und Psychiatrie sowie bei Psychosen, Oligophrenie, organisch bedingter Demenz, Psychoneurosen
2. Pipamperon bei Schlafstörungen, insbesondere bei geriatrischen Patienten.

Vor diesem Hintergrund ist eine Behandlung mit den genannten Medikamenten möglich. Aufgrund der fehlenden anticholinergen Nebenwirkungen sind sie grundsätzlich auch zur Behandlung bei Demenz geeignet.

Es wird zusätzlich auf die S3-Leitlinie Insomnie (AWMF-Nr. 063-003) verwiesen, welche derzeit überarbeitet wird (Riemann et al., 2017).

4.2.3.9 Wandering

Frage: Welche Pharmakotherapie ist zur Verbesserung von Wandering bei Alzheimer Demenz geeignet?

88	Statement	Neu Stand 2023
EK	Für die Behandlung von Hin- und Weglaufen bei Menschen mit Demenz kann keine durch höherwertige Evidenz gesicherte medikamentöse Behandlungsempfehlung gegeben werden.	
	Weitere Hintergrundliteratur: Tible et al. (2017)	
	100 % (starker) Konsens	

Ein Drang zum Wandern, teils als Hinlaufen zu früheren wichtigen Orten, teils als Weglaufen aus einer als fremd verkannten eigenen Wohnung oder neuen Umgebung führt in der Versorgung von Menschen mit einer Demenz oft zu Herausforderungen.

Mehr als 60 % der Menschen mit Demenz wandern umher (Tible et al., 2017). Die Folgen dieses Verhaltens reichen von allgemeiner Unruhe und Angehörigenbelastung über Gewichtsverlust bis zu Verletzungen und selten Such- und Rettungskosten.

Für diese Indikation liegen keine randomisierten klinischen Studien für eine pharmakologische Behandlung vor.

4.2.3.10 Vokalisationen, Stereotypen

Frage: Welche Pharmakotherapie ist zur Verbesserung von Vokalisationen oder Stereotypen bei Alzheimer Demenz geeignet?

89	Statement	NeuStand 2023
EK	Für die Behandlung von Vokalisationen oder Stereotypen kann keine durch höherwertige Evidenz gesicherte medikamentöse Behandlungsempfehlung gegeben werden.	
	Weitere Hintergrundliteratur: Von Gunten et al. (2008) PMID: 18272010	
	100 % (starker) Konsens	

Andauerndes Rufen und Schreien, welches durch Veränderungen in der Umwelt nicht oder nur kurzfristig zu beeinflussen ist, kann bei zumeist schwerer Demenz die Versorgung in einer Wohnung oder Pflegeheim gefährden. Schmerzen, Harnverhalt u.ä. als mögliche Ursache müssen in Betracht gezogen werden.

Für diese Indikation Vokalisationen und Stereotypen liegen keine randomisierten klinischen Studien für eine pharmakologische Behandlung vor.

4.2.3.11 Abwehrendes Verhalten

Frage: Welche Pharmakotherapie ist zur Verbesserung von abwehrendem Verhalten bei Alzheimer Demenz geeignet?

90	Statement	Neu Stand 2023
EK	Für die Behandlung von abwehrendem Verhalten kann keine durch höherwertige Evidenz gesicherte medikamentöse Behandlungsempfehlung gegeben werden.	
	100 % (starker) Konsens	

Ein abwehrendes Verhalten gegenüber Hilfestellung bei körpernahen pflegerischen Maßnahmen kann zumeist bei einer schweren Demenz zur körperlichen Vernachlässigung bis hin zu gesundheitsbedrohlichen Situationen führen.

Für abwehrendes Verhalten liegen keine randomisierten klinischen Studien für eine pharmakologische Behandlung vor.

4.2.3.12 Appetit- und Essstörungen

Frage: Welche Pharmakotherapie ist zur Verbesserung von Appetit- oder Essstörungen bei Alzheimer Demenz geeignet?

91	Statement	Neu Stand 2023
EK	Für die Behandlung von Appetit- und Essstörungen kann keine durch höherwertige Evidenz gesicherte medikamentöse Behandlungsempfehlung gegeben werden.	
	100 % (starker) Konsens	

Die Beeinträchtigung des Appetits/Essens ist ein häufiger Befund bei älteren Menschen. Die zugrundeliegenden Mechanismen sind vielfältig. Demenzerkrankte leiden häufig unter Gewichtsverlust als Folge von Appetitstörungen.

Für die Behandlung von Appetit und Essstörungen bei Demenz liegen keine randomisierten klinischen Studien für eine pharmakologische Behandlung vor.

Zu beachten ist, dass Acetylcholinesterasehemmer zu einer Appetitstörung führen können.

4.2.3.13 Epileptische Anfälle

Frage: Welche Pharmakotherapie ist zur Verbesserung von epileptischen Anfällen bei Alzheimer Demenz geeignet?

92	Empfehlung	Neu Stand 2023
↑↑ stark dafür (A)	Wir empfehlen, eine Epilepsie bei Demenz nach den Leitlinienstandards der Epilepsitherapie zu behandeln. Es gibt keine spezifischen Empfehlungen für Demenz.	
EK	Medikamente mit guter Verträglichkeit im Alter und ohne negative Effekte auf die Kognition sollten ausgewählt werden.	
Häufigkeit epileptischer Anfälle: Sehr niedrig ⊕⊖⊖⊖	Literatur: Frederiksen et al. (2020) PMID: 32713125 Liu et al. (2021) PMID: 33973646 Musaeus et al. (2021) PMID: 34825872 Weitere Hintergrundliteratur: Cumbo & Ligorì (2010) PMID: 20188634	
	100 % (starker) Konsens	

Ein Cochrane Review aus dem Jahr 2021 hat eine Bewertung der Wirksamkeit und Verträglichkeit von pharmakologischen oder nicht-pharmakologischen Interventionen zur Behandlung von Epilepsie bei Menschen mit Alzheimer-Krankheit durchgeführt (Liu et al. 2021). Nur eine Studie erfüllte die geforderten Qualitätskriterien. In die Studie wurden insgesamt 95 Menschen mit Alzheimer-Krankheit und epileptischen Anfällen (41 Männer, 54 Frauen) aufgenommen (Cumbo et al., 2010). Die Studienteilnehmer wurden randomisiert einem Antiepileptikum (AED) als Monotherapie zugeteilt: 38 erhielten Levetiracetam, 28 Phenobarbital und 29 Lamotrigin. Die Studie umfasste eine vierwöchige Dosisanpassungsphase gefolgt von einer 12-monatigen Beobachtung. Es wurde kein Unterschied hinsichtlich des Anteils der Teilnehmer mit Anfallsfreiheit zwischen den Armen gefunden: Levetiracetam vs. Lamotrigin (RR 1,20, 95% CI 0,53 bis 2,71; n=67), Levetiracetam vs. Phenobarbital (RR 1,01, 95% CI 0,47 bis 2,19; n=66), Lamotrigin vs. Phenobarbital (RR 0,84, 95% CI 0,35 bis 2,02; n=57).

Die Autoren folgerten, dass keine ausreichende Evidenz für eine unterschiedliche Wirksamkeit der Behandlung von Epilepsie bei Alzheimer Demenz zwischen Levetiracetam, Phenobarbital oder Lamotrigin bei Menschen mit Alzheimer-Krankheit besteht. Hinsichtlich der Verträglichkeit wurden ebenfalls keine signifikanten Unterschiede zwischen Levetiracetam, Phenobarbital und Lamotrigin gezeigt.

4.3 Interventionen zur Reduktion der Belastung von Angehörigen

Welche Interventionen sind zum Schutz der Gesundheit von pflegenden Angehörigen von Menschen mit Demenz geeignet?

93	Empfehlung	Neu Stand 2023
Empfehlungsgrad: ↑↑ stark dafür (A)	Wir empfehlen, Angehörigen von Demenzerkrankten bereits bei leichter Depression oder bei Anpassungsstörung kognitive Verhaltenstherapie oder Verhaltensaktivierung oder Multikomponenten Intervention in Kombination mit Beratung anzubieten.	
Wohlbefinden, Fähigkeit zur Pflege, Angst, Stress, (subjektive) Belastung, Depression, Lebensqualität: Moderat ⊕⊕⊕⊖	Literatur: Bayly et al. (2021) PMID: 34591552 Jensen et al. (2015) PMID: 25354132 Laver et al. (2017) PMID: 27458254 Sun et al. (2022) PMID: 35429541 Verreault et al. (2021) PMID: 33125307 Xu et al. (2020) PMID: 32143964	
	76 % Konsens	

94	Empfehlung	Neu Stand 2023
Empfehlungsgrad: ↑ schwach dafür (B)	Wir schlagen vor, pflegenden Angehörigen von Demenzerkrankten ein Kommunikationstraining zur Verbesserung des Wissens und der Fähigkeiten im Umgang mit Demenz anzubieten.	
Kommunikationsfähigkeit, Wissen: Moderat ⊕⊕⊕⊖	Literatur: Nguyen et al. (2019) PMID: 30357952	
	79 % Konsens	

Pflegende Angehörige von Menschen mit Demenz sind häufig psychisch und auch körperlich stark belastet. Sie sind gefährdet selber psychisch oder körperlich zu erkranken und zeigen häufig entsprechende Symptome. Vor diesem Hintergrund haben Interventionen zum Schutz der psychischen und körperlichen Gesundheit von pflegenden Angehörigen von Menschen mit Demenz eine besondere Bedeutung. Grundsätzlich wird an dieser Stelle auch auf die DEGAM-Leitlinie *Pflegende Angehörige* und die Nationale Versorgungsleitlinie (NVL) *Depression* verwiesen.

In einer Metaanalyse über 10 randomisierte klinische Studien zeigte sich eine Überlegenheit von kognitiver Verhaltenstherapie im Vergleich zu Kontrollbedingungen in Bezug auf die

Reduktion subjektiver Belastung von pflegenden Angehörigen. In der gleichen Arbeit zeigte eine Metaanalyse über 17 randomisierte kontrollierte Studie eine Wirksamkeit von kognitiver Verhaltenstherapie im Vergleich zu Kontrollbedingungen in Bezug auf die Reduktion von Depressionssymptomen (Verreault et al., 2021).

In einer Metaanalyse über insgesamt 37 Studien mit 4.191 pflegenden Angehörigen von Demenzkranken zeigte sich kognitive Verhaltenstherapie überlegen in Bezug auf Depressionssymptome überlegen gegenüber Kontrollbedingungen im persönlichen Einzelsetting (SMD = -1.04, 95% KI: -2.01, bis -0.07), in der telemedizinischen Anwendung über Telefon (SMD = -1.29, 95% KI: -1.89 bis -0.61) oder über das Internet (SMD = -1.33, 95% KI: -2.18 bis -0.66). Gruppentherapien waren den Kontrollbedingungen nicht überlegen (Sun et al., 2022).

In einer Metaanalyse über 18 Studien mit verschiedenen Interventionen (Psychotherapie, Beratung, Aufklärung, Multikomponenten, Einzel- und Gruppensetting) bei Angehörigen von Menschen mit nur leichter Krankheitsausprägung, wie leichter kognitiver Störung oder leichter Demenz, zeigten sich bei einer heterogenen Datenlage kleine positive Effekte auf das allgemeine Wohlbefinden (well-being), hierbei insbesondere auf die Komponenten Angst und Stress, und auf die Fähigkeit die erkrankte Person zu unterstützen. Es konnten keine spezifischen Effekte einzelner Interventionstypen identifiziert werden. Die Effekte waren am größten bei Intervention nur für die pflegenden Angehörigen (Bayly et al., 2021).

In einer Metaanalyse zur Verhaltensaktivierung bei pflegenden Angehörigen von Demenzkranken über 9 randomisierte klinische Studien mit insgesamt 786 Teilnehmer*innen zeigt sich eine signifikante Reduktion von Depressionssymptomen (SMD = -0.69; 95% KI: -1.12 bis -0.25). (Xu et al., 2020).

Angehörigenaufklärung zeigte in einer Metaanalyse über 7 randomisierte klinische Studie mit insgesamt 764 Teilnehmenden einen signifikanten Effekt auf Belastung der Angehörigen und (SMD: -0.52; 95% KI: -0.79 bis -0.26, 5 Studien) und auf depressive Symptome (SMD: -0.37; 95% KI -0.65bis -0.09; 2 Studien) (Jensen et al., 2015).

Eine Metaanalyse über insgesamt 17 Studien zu Multikomponentenintervention bei pflegenden Angehörigen und 23 Studien zur Multikomponenteninterventionen bei Angehörigen unter Einbezug des Erkrankten zeigte signifikante Effekte auf depressive Symptome der pflegenden Angehörigen (ohne Erkrankte: SMD: -0.18, 95% KI: -0.37- 0.00, 13 Studien, n=1527; mit Erkrankten: SMD: -0.33, 95% KI: -0.62- -0.04, 7 Studien, n=661). Über beide Varianten hinweg zeigte sich auch signifikante positive Effekte auf die Lebensqualität der pflegenden Angehörigen (SMD: 0.24, 95% KI: 0.04 - 0.44, 7 Studien, n=1001) und auf die Belastung von pflegenden Angehörigen durch psychische und Verhaltenssymptom der Erkrankten (SMD: -0.26, 95% KI: -0.42 - -0.10, 7 Studien, n=867) Laver et al., 2017). Die Interventionen waren zwischen den Studien unterschiedlich. Grundsätzlich umfassen Multikomponenteninterventionen Aufklärung, Beratung und Informationsvermittlung, aber auch das Erlernen von Fähigkeiten (skills) im Umgang mit der Erkrankung und mit Belastungen (coping) sowie Problemlösekompetenzen und Übungen zur Stärkung der Resilienz (Laver et al., 2017). Multikomponenteninterventionen können berufsgruppenübergreifend angeboten werden.

In einer Metaanalyse über 17 Studien, inklusive 12 randomisierten klinischen Studien, zeigte sich ein signifikanter Effekt von Kommunikationstraining auf das Wissen und die Fähigkeiten von pflegenden Angehörigen im Umgang mit Demenz (Nguyen et al., 2019).

Von der Evidenz zur Empfehlung (GRADE summary factors)

Nutzen/Schaden

Die Verbesserung depressiver Symptome von pflegenden Angehörigen von Menschen mit Demenz sowie die Verbesserung des Wissens um den Umgang mit Demenz stellen einen Nutzen dar. Das Schadensrisiko durch nicht-pharmakologischen Interventionen und Therapien ist sehr gering.

Vertrauenswürdigkeit der Evidenz

Moderat

Risiko für Bias: moderat

Indirektheit: Die Zielsymptome, z.B. Depressionssymptome bei pflegenden Angehörigen werden direkt gemessen.

Konsistenz der Ergebnisse: Geringe Konsistenz über die Studien hinweg

Präzision: moderat, die Studiensituation bildet nicht exakt die Versorgungsrealität ab. Die einzelnen Studien sind sehr variabel.

Publikations-Bias: nicht bekannt

Effektstärke: kleiner Effekt

Dosis-Wirkungsbeziehung: nicht gezeigt

Einfluss von Confoundern: Spezifische Ausgestaltung und Schweregrad der Demenz. Variabilität innerhalb der Angehörigen und der Pflegesituation.

Wertvorstellung und Präferenzen

Es ist davon auszugehen, dass pflegende Angehörige mit Depressionssymptomen eine Verbesserung durch Interventionen wünschen. Es ist auch davon auszugehen, dass pflegende Angehörige eine Verbesserung des Umgangs mit den Erkrankten wünschen. Es kann im Einzelfall Vorbehalte oder mangelnde Motivation zu einer Teilnahme an solchen Interventionen bei den pflegenden Angehörigen geben.

Ressourcen

Die erforderlichen Angebote sind nicht überall und nicht zu jeder Zeit verfügbar. Durch die grundsätzliche Möglichkeit der telemedizinischen Umsetzung können räumliche Distanzen überbrückt werden.

5 Geriatrische Versorgung

5.1.1 Geriatrisches Assessment

Frage: Kann ein ausführliches geriatrisches Assessment bei Menschen mit Demenz im Vergleich zu keinem Assessment Risiken für negative Ereignisse reduzieren?

95	Empfehlung	Neu Stand 2023
Empfehlungsgrad: ↑ schwach dafür (B)	Wir schlagen vor, ein Geriatrisches Assessment bei Menschen mit Demenz in regelmäßigen Abständen durchzuführen.	
Wahrscheinlichkeit noch im häuslichen Umfeld zu leben, Aufnahme in Pflegeeinrichtung, Mortalität, Abhängigkeit von anderen, Kognition: Niedrig ⊕⊕⊖⊖	Literatur: Ellis et al. (2017) PMID: 28898390 Hintergrundliteratur: S1-L Geriatrisches Assessment (AWMF-Nr: 084-002LG)	
	100 % (starker) Konsens	

Ein umfassendes geriatrisches Assessment (engl. Comprehensive Geriatric Assessment) ist ein mehrdimensionaler diagnostischer Prozess, der sich darauf konzentriert, die medizinischen, psychischen und funktionellen Fähigkeiten von älteren Personen zu bestimmen, um einen koordinierten und integrierten Behandlungs- und Pflegeplan zu entwickeln. Ein umfassendes geriatrisches Assessment beschränkt sich nicht nur auf die Beurteilung, sondern leitet auch einen Managementplan für ältere Menschen an, der zu konkreten Maßnahmen führt. Zu den einzelnen geriatrischen Assessmentinstrumenten wird auf die die S1-Leitlinie Geriatrisches Assessment (AWMF-Nr: 084-002LG) verwiesen, welche als Living Guideline jährlich aktualisiert wird (Krupp et al., 2022).

Es liegt eine Cochrane-Untersuchung zur Wertigkeit des geriatrischen Assessments vor, die allerdings nicht speziell bei Menschen mit Demenz durchgeführt wurden. In dieser Metaanalyse wurden 29 Studien mit insgesamt 13.766 Patient:innen eingeschlossen. CGA erhöhte die Wahrscheinlichkeit, dass die untersuchten Patient:innen nach 3 bis 12 Monaten noch im häuslichen Umfeld lebten (risk ratio (RR) 1.06, 95% KI: 1.01 bis 1.10; 16 Studien, 6.799 Personen) und verminderte nach 3 bis 12 Monaten die Häufigkeit einer Aufnahme in eine Pflegeeinrichtung (RR 0.80, 95% KI: 0.72 bis 0.89; 14 Studien, 6.285 Personen). Es zeigte sich kein Effekt auf Mortalität nach 3 bis 12 Monaten (RR 1.00, 95% KI 0.93 bis 1.07; 21 Studien, 10.023 Personen), auf Abhängigkeit von anderen (RR 0.97, 95% KI: 0.89 bis 1.04; 14 Studien, 6.551 Personen) oder auf Kognition (SMD: -0.22 to 0.35, 5 Studien, 3.534 Personen) (Ellis et al., 2017).

Von der Evidenz zur Empfehlung (GRADE summary factors)

Nutzen/Schaden

Es gibt Hinweise darauf, dass ein CGA zu einer Verzögerung eines Einzugs in einer Pflegeeinrichtung führt. Ein Schadensrisiko besteht durch das CGA nicht.

Vertrauenswürdigkeit der Evidenz

Niedrig

Risiko für Bias: moderat, mehrere Studien, große Fallzahlen

Direktheit: Direkt gemessene Endpunkte

Konsistenz der Ergebnisse: Unklar, hohe Heterogenität der Studien und Endpunkte

Präzision: sehr gering, keine spezifischen Analysen für Demenz

Publikations-Bias: unklar

Effektstärke: in Bezug auf Pflegeheimeinzug moderat, keine Effekte auf andere Endpunkte

Dosis-Wirkungsbeziehung: unklar

Einfluss von Confoundern: unklar

Wertvorstellung und Präferenzen

Es ist davon auszugehen, dass die überwiegende Anzahl von Betroffenen ein CGA wünscht.

Ressourcen

Grundsätzlich ist das CGA in allen Versorgungsbereichen durchführbar, allerdings sind in der ambulanten Versorgung die Ressourcen eventuell nicht ausreichend.

5.1.2 Erfassung von Multimorbidität

Frage: Führt die Identifikation und die Berücksichtigung von Multimorbidität im Vergleich zu Nicht-Identifikation und Nicht-Berücksichtigung zu einem Nutzen für Menschen mit Demenz?

96	Empfehlung	Neu Stand 2023
EK	Wir schlagen vor, eine strukturierte Evaluation und Erfassen von Multimorbidität und Komorbiditäten bei Menschen mit Demenz durchzuführen.	
	Literatur: DEGAM (2017) de Groot et al. (2003) PMID: 12725876	
	100 % (starker) Konsens	

Multimorbidität wird als das gleichzeitige Vorliegen mehrerer Erkrankungen oder Gesundheitsprobleme (mindestens 2 oder mehr) bei einer Person definiert. Die Prävalenz der Multimorbidität steigt mit zunehmendem Alter. Im Alter von 45 bis 64 Jahren sind 30% der Personen von Multimorbidität betroffen, bei Personen von 65 bis 84 Jahren sind es 65% und bei Personen über 85 Jahren 82% (Skou et al., 2022). Bei Multimorbidität besteht neben einzelnen Erkrankungen zusätzlich Interaktionen zwischen Erkrankungen („Disease-Disease Interactions“, DDI). Multimorbidität verschlechtert die Prognose einzelner Erkrankungen. Die Behandlung multimorbider Patienten basiert oft auf Leitlinien zu Einzelerkrankungen. Es gibt keine randomisierten klinischen Studien zur spezifischen Behandlung von Multimorbidität bei Demenz. Bezüglich des Umgangs mit Multimorbidität im Allgemeinen wird auf die S3-Leitlinie Multimorbidität der DEGAM verwiesen (DEGAM, 2017). Für die die strukturierte Evaluation von Multimorbidität und Komorbiditäten liegen validierte Instrumente vor, u.a. die Cumulative Illness Rating Scale (CIRS) (de Groot et al., 2003). Spezifische RCT zu den Effekten von der Erkennung von Multimorbidität bei Demenz liegen nicht vor.

5.1.3 Bewertung von Polypharmazie

Frage: Können regelmäßige Medikamentenreviews bei Menschen mit Demenz im Vergleich zu keinen Medikamentenreviews unerwünschte Ereignisse reduzieren?

97	Empfehlung	Neu Stand 2023
Empfehlungsgrad: ↑ schwach dafür (B)	Wir schlagen vor, eine regelmäßige Evaluation der Medikation durchzuführen, um Polypharmazie, Arzneimittelinteraktionen und Nebenwirkungen zu reduzieren.	
Risiko medikamenten- bezogener Nebenwirkungen, Reduktion nicht geeigneter Medikation, Reduktion von Verschreibungsversäumnissen, klinischer Nutzen: Niedrig ⊕⊕⊖⊖	Literatur: Gray et al. (2018) PMID: 29265170 Rankin et al. (2018) PMID: 30175841	
		94 % Konsens

Bei älteren Menschen ist Polypharmazie häufig und kann durch Interaktion von Medikamenten oder auch durch die Gabe von für ältere Menschen nicht geeigneten Medikamenten zu Gesundheitsschäden führen und Symptome und Verlauf einer Demenz negativ beeinflussen.

Die Effekte verschiedener Interventionen zur Reduktion von Polypharmazie in Form von Medikamentenreviews bei alten Menschen wurden in zwei Metaanalysen untersucht. In der Arbeit von Gray et al. (2018) wurden 13 randomisierte kontrollierte Studien mit 6.198 Teilnehmer*innen eingeschlossen, die durch Pharmazeuten oder durch andere Health Professionals geleitete Interventionen umfassten. Einzelne Studien umfassten auch Lehrmaterialien oder Technologie-gestützte Ansätze. Die Teilnehmer*innen in den Interventionsgruppen hatten eine um 21% verringertes Risiko irgendeine medikamentenbezogene Nebenwirkung zu erleben im Vergleich zu der die Kontrollgruppe (OR = 0.79, 95% KI: = 0.62-0.99). In 6 Studien, die nur schwerwiegende Nebenwirkungen untersuchten, zeigte sich eine Risikoreduktion um 36% (OR = 0.64, 95% KI = 0.42-0.98).

In einer Metaanalyse über 32 Studien, die unterschiedliche Interventionen oder Maßnahmen zur Vermeidung von unangemessener Medikation bei Personen im Alter von über 65 Jahren untersucht hat, zeigte sich kein sicherer Effekt durch die Maßnahmen zu einer Reduktion von nicht geeigneter Medikation. Es zeigte sich ein Hinweis für eine Reduktion von Verschreibungsversäumnissen (SMD -0.81, 95% KI -0.98 bis -0.64; 2 Studien; N = 569). Ein klinischer Nutzen für die Patient:innen ließ sich in der Analyse nicht zeigen (Rankin et al., 2018).

Studie, die Medikamentenreviews und ähnliche Verfahren speziell bei Demenz prüfen, wurde nicht identifiziert.

In Deutschland stehen die PRISCUS-Liste (<https://www.priscus2-0.de/priscus-1.html>) und die FORTA-Liste (<https://www.medikamente-im-alter.de/medikamente-im-alter/forta-liste>) zur Darstellung nicht geeigneter Medikation bei älteren Menschen zur Verfügung.

Von der Evidenz zur Empfehlung (GRADE summary factors)

Nutzen/Schaden

Es gibt Hinweise darauf, dass ein Medikamenten-Review Polypharmazie und Nebenwirkungen reduzieren und auch fehlende Medikamente identifizieren kann. Hierdurch entsteht ein Nutzen. Ein Schadensrisiko besteht nicht.

Vertrauenswürdigkeit der Evidenz

Niedrig

Risiko für Bias: moderat, mehrere Studien, große Fallzahlen

Direktheit: Direkt gemessene Endpunkte

Konsistenz der Ergebnisse: Unklar, hohe Heterogenität der Studien und Endpunkte

Präzision: gering, keine spezifischen Analysen für Demenz

Publikations-Bias: unklar

Effektstärke: unklar, z.T. gegensätzliche Ergebnisse

Dosis-Wirkungsbeziehung: unklar

Einfluss von Confoundern: unklar

Wertvorstellung und Präferenzen

Es ist davon auszugehen, dass die überwiegende Anzahl von Betroffenen eine regelmäßige Bewertung der Medikation wünscht.

Ressourcen

Grundsätzlich ist der Medikamenten-Review in allen Versorgungsbereichen durchführbar.

5.1.4 Erkennung von Schmerzen

5.1.4.1 Erkennung von Schmerzen durch professionell Betreuende

Frage: Können durch medizinisches und pflegerische Personal durchgeführte regelmäßige Schmerzscreenings oder standardisierte Schmerz-Assessments bei Menschen mit Demenz verglichen mit keinen Screenings oder Assessments Schmerzen identifizieren?

98	Empfehlung	Neu Stand 2023
EK	Wir schlagen zusätzlich zur klinischen Beurteilung ein regelmäßiges Schmerzscreening bei Menschen mit Demenz im Heim durch geschultes Personal vor; vorzugsweise mit validierten Skalen und durch Personen, die mit dem Betroffenen vertraut sind.	
	Literatur: Felton et al. (2021) PMID: 34698157 S1-L Geriatisches Assessment (AWMF-Nr: 084-002LG)	
	100 % (starker) Konsens	

20-50 % der älteren Menschen (und bis zu 80 % der Bewohner von Pflegeheimen) berichten über chronische Schmerzen. Nicht krebsbedingte Schmerzen wurden von ca. 50 % der Menschen mit Demenz angegeben. Bei fortgeschrittener Demenz kann es durch die eingeschränkte Kommunikationsfähigkeit schwierig sein, Schmerzen zu erkennen, so dass chronische Schmerzen bei fortgeschrittener Demenz unterdiagnostiziert werden.

In einer Übersichtsarbeit mit insgesamt 26 Studien (3 RCT + Beobachtungs- und Evaluationsstudien) wurden verschiedene Instrumente zum Schmerzassessment bei Heimbewohnern zusammengefasst (Felton et al., 2021). Die Studien verwendeten auch unterschiedliche Herangehensweisen, z.B. bei der Festlegung, wer die Instrumente anwendet. Die Autoren weisen darauf hin, dass die alleinige Anwendung von Instrumenten zur Schmerzerkennung nicht ausreicht, sondern dass die Schmerzerkennung durch Anwendung von Instrumenten von darin geschulten Personen immer im Kontext mit klinischer Beurteilung und einer grundsätzlichen Vertrautheit mit der betreffenden Person erfolgen soll, um erfolgreich zu sein.

Für die einzelnen Schmerz-Skalen wird auf die S1-Leitlinie Geriatisches Assessment (AWMF-Nr 084-002LG) verwiesen, welche als „Living Guideline“ jährlich aktualisiert wird (Krupp et al., 2022).

5.1.4.2 Erkennung von Schmerzen durch pflegende Angehörige

Frage: Können durch Angehörige durchgeführte, regelmäßige Schmerzscreenings bei Menschen mit Demenz, die zu Hause leben - verglichen mit keinen Screenings - Schmerzen bei Menschen mit Demenz identifizieren?

99	Statement	Neu Stand 2023
EK	Ein regelmäßiges Schmerzscreening bei Menschen mit Demenz kann durch Angehörige durchgeführt werden, wenn diese ausreichend geschult wurden, die Evaluation mit validierten Skalen durchgeführt wird, sie im direkten Kontakt hierzu mit Mitarbeiter*innen des Gesundheitssystems stehen und ihnen nicht die Endverantwortung für die Schmerzerkennung übertragen wird.	
	Literatur: Pu et al. (2023) PMID: 35898190	
	94 % Konsens	

Wenn ein Mensch mit Demenz an Schmerzen leidet, stellt dies neben der Belastung für die betroffene Person eine der am häufigsten genannten Belastungen für pflegende Angehörige dar, insbesondere bei der Pflege von Menschen mit fortgeschrittener Demenz. Angehörige berichten häufig über negative emotionale Reaktionen wie Hilflosigkeit und Angst, wenn Menschen mit Demenz unter Schmerzen leiden. Die adäquate Schmerzbewältigung ist für Angehörige ein wichtiges Anliegen. Dabei sehen sich pflegende Angehörige mit vielen Herausforderungen konfrontiert, wie z. B. Schmerzerkennung und -kommunikation, Missverständnisse bei der Verabreichung von Schmerzmedikamenten und schlechte Kommunikation mit den Pflegediensten.

Pu und Mitarbeiter fassen in einem Übersichtartikel über insgesamt 12 Studien das Wissen um die Einbindung der Familie in die Schmerzbehandlung von Menschen mit Demenz zusammen (Pu et al., 2023). Sie weisen darauf hin, dass Familienmitglieder alleine ein Schmerzmanagement nicht durchführen können, sondern dass dies nur in sehr enger Abstimmung mit Mitarbeiter*innen des Gesundheitssystems gelingen kann. Sollten Angehörige in die Erfassung von Schmerzen eingebunden sein, ist es von Bedeutung, nicht die Verantwortung hierfür auf sie zu verlagern.

5.1.4.3 Behandlung mit Schmerzmedikation bei Unruhe

Frage: Ist die Behandlung mit Schmerzmedikamenten bei Demenz ohne spezifischen Anlass geeignet, um einen Nutzen für die Betroffenen zu erzielen?

100	Empfehlung	Neu Stand 2023
EK	Wir schlagen vor, keine Behandlung mit Schmerzmedikamenten ohne spezifische Schmerzindikation bei Demenz durchzuführen.	
	Literatur: van Dam et al. (2020) PMID: 33342434 EAN-Guideline	
	89 % Konsens	

Bei Menschen mit fortgeschrittener Demenz, die in ihrer Ausdrucksfähigkeit beeinträchtigt sind, stellt sich in der klinischen Praxis oft die Frage, ob eine Behandlung mit einem Schmerzmedikament ohne spezifische Indikation unter der Vorstellung, dass Schmerzen vorliegen, die die betroffene Person nicht mehr benennen kann, wirksam sein kann gegen z.B. agitiertes Verhalten.

In einer randomisierten klinischen Studie wurde vor diesem Hintergrund bei 95 Menschen mit Demenz und mittlerer bis geringer Lebensqualität die Gabe von Paracetamol mit der Gabe von Placebo über 2 x 6 Wochen verglichen. Es zeigte sich keine Effekte auf die Endpunkte Lebensqualität, Unwohlsein, psychische und Verhaltenssymptome und Schmerz (van Dam et al., 2020).

5.1.5 Vermeidung von Stürzen

Frage: Welche Intervention ist geeignet, um Stürze von Menschen mit Demenz zu vermeiden?

101	Empfehlung	Neu Stand 2023
↑ Schwach dafür (B)	Wir schlagen vor, körperliches Training zur Prävention von Stürzen bei Menschen mit Demenz anzubieten.	
Sturzhäufigkeit: Niedrig ⊕⊕⊖⊖	Literatur: Chan et al. (2015) PMID: 25304179	
	100 % (starker) Konsens	

Stürzen treten bei älteren Menschen mit und ohne Demenz gehäuft auf und führen durch Verletzungen häufig zu wesentlichen Verschlechterungen des Gesundheitszustandes. Die Vermeidung von Stürzen ist daher bedeutsam.

In einer Metaanalyse von Chan et al. (2015) über sieben randomisierte klinische Studien mit insgesamt 781 Teilnehmer*innen konnte gezeigt werden, dass körperliches Training die Sturzhäufigkeit signifikant verringert (0.68, 95% KI: 0.51-0.91).

Von der Evidenz zur Empfehlung (GRADE summary factors)

Nutzen/Schaden

Es gibt Hinweise darauf, dass ein körperliches Training die Sturzhäufigkeit bei Menschen mit Demenz reduziert. Körperliches Training hat wahrscheinlich darüber hinaus noch positive Effekte auf den Betroffenen. Bei adäquater Durchführung besteht kein Schadensrisiko.

Vertrauenswürdigkeit der Evidenz

Niedrig

Risiko für Bias: moderat, mehrere Studien, große Fallzahlen

Direktheit: Direkt gemessene Endpunkte

Konsistenz der Ergebnisse: Unklar, Heterogenität der Studien und Endpunkte

Präzision: moderat

Publikations-Bias: unklar

Effektstärke: moderat

Dosis-Wirkungsbeziehung: unklar

Einfluss von Confoundern: unklar

Wertvorstellung und Präferenzen

Es ist davon auszugehen, dass die überwiegende Anzahl von Betroffenen eine Sturzprophylaxe wünscht. Einige Menschen möchten kein körperliches Training.

Ressourcen

Eigenangeleitetes Training kann umgesetzt werden. Die Ressourcen für professionell angeleitetes Training sind begrenzt.

Frage: Führt die Reduktion von Medikamenten, die das Sturzrisiko erhöhen bei Menschen mit Demenz zu einer Reduktion der Sturzinzidenz oder der Anzahl sturzbedingter Verletzungen?

102	Empfehlung	Neu Stand 2023
EK	Wir empfehlen, Medikamente, die die Sturzgefahr erhöhen, bei Menschen mit Demenz zu vermeiden.	
	Literatur: Scheel et al. (2022) PMID: 35982409 Weitere Hintergrundliteratur: De Vries et al. (2018) PMID: 29396189 Seppala et al. (2018a) PMID: 29402652 Seppala et al. (2018b) PMID: 29402646 Seppala et al. (2019) PMID: 30741371	
	100 % (starker) Konsens	

Eine randomisierte klinische Studie, die spezifisch die Reduktion von sturzgefährdenden Medikamenten in Bezug auf die Anzahl von Stürzen oder Verletzungen bei Menschen mit Demenz untersucht, liegt nicht vor.

In einer Untersuchung bei 433 Menschen mit Demenz aus zwei Tageskliniken zeigte sich bei 60,3% eine Polypharmazie (>5 Medikamente) mit einem hohen Anteil an nicht geeigneter Medikation (Scheel et al., 2022). Innerhalb von 6 Monaten stürzten 19,4% der Patient*innen. Die Anzahl der eingenommenen Medikamente erhöhte das Risiko für Stürze auch nach Kontrolle für die Anzahl der Erkrankungen (OR = 1.152, p = 0.001).

5.1.6 Behandlung von Urininkontinenz

Frage: Haben Medikamente gegen Dranginkontinenz bei Menschen mit Demenz und Dranginkontinenz einen negativen Einfluss auf die Kognition?

103	Empfehlung	Neu Stand 2023
↑↑ stark dafür (A)	Wir empfehlen bei Demenz und Dranginkontinenz, die eine Behandlung mit einer anticholinergen Substanz erfordert, Trosipium oder Darifenacin oder Imidefanacin oder Fesoterodin, jedoch nicht Oxybutynin oder Tolterodin einzusetzen.	
Kognitive, funktionelle oder psychische Verschlechterung: Gering ⊕⊕⊖⊖	Literatur: Duong et al. (2021) PMID: 34213600	
	100 % (starker) Konsens	

Dranginkontinenz, die gehäuft bei älteren Menschen auftritt, wird mit Medikamenten mit anticholinergischer Wirkung behandelt, die potenziell kognitive Störungen bei Demenz verstärken können.

Eine Übersichtsarbeit über 5 randomisierte klinische Studien und 13 Beobachtungsstudien bei älteren Menschen mit und ohne kognitive Beeinträchtigung berichtete eine kognitive Verschlechterung bei der Behandlung mit Oxybutynin (5 von 8 Studien) und Tolterodin (4 von 7 Studien). Oxybutynin war auch mit psychischer und funktioneller Verschlechterung bei Menschen mit Alzheimer Demenz assoziiert (2 Studien). Keine kognitive Verschlechterung zeigte sich durch die Behandlung mit Trosipium (6 Studien), Darifenacin (3 Studie), Imidafenacin (2 Studie) und Fesoterodine (1 Studie) (Duong et al., 2021).

Von der Evidenz zur Empfehlung (GRADE summary factors)

Nutzen/Schaden

Durch die Vermeidung von Nebenwirkungen zentral wirksamer Anticholinergika ist ein Nutzen für die Betroffenen möglich. Der Einsatz geeigneter Substanzen ist mit keinem Schadensrisiko verbunden.

Vertrauenswürdigkeit der Evidenz

Gering

Risiko für Bias: gering, mehrere Studien

Direktheit: Direkt gemessene Endpunkte

Konsistenz der Ergebnisse: moderat

Präzision: hoch, Endpunkte wurde adäquat gemessen

Publikations-Bias: unklar

Effektstärke: gering

Dosis-Wirkungsbeziehung: unklar

Einfluss von Confoundern: unklar

Wertvorstellung und Präferenzen

Es ist davon auszugehen, dass die Betroffenen möglichst wenig unerwünschte Wirkungen einer Behandlung einer Dranginkontinenz haben möchten.

Ressourcen

Eine Vermeidung von Spasmolytika mit zentralen anticholinergen Nebenwirkungen ist möglich.

5.1.7 Behandlung von Dysphagie

Frage: Gibt es für Menschen mit Demenz Methoden eine Dysphagie zu verbessern?

104	Empfehlung	Neu Stand 2023
EK	Wir schlagen vor, bei Patienten mit Demenz und Dysphagie Übungen für Kopf, Lippen, Zunge, Wange und Artikulation anzubieten.	
	Literatur: Fetherstonhaugh et al. (2019) PMID: 31060734 Weitere Hintergrundliteratur: Chen et al. (2022) PMID: 36152018 Flynn et al. (2018) PMID: 30251253	
	94 % Konsens	

Schluckstörungen (Dysphagie) treten bei Demenz, insbesondere im fortgeschrittenen Stadium, gehäuft auf. Sie erschweren die Nahrungsaufnahme und können zu Aspirationen von Nahrung in die Lunge führen, was mit medizinischen Risiken (z.B. Pneumonie) verbunden ist.

Ein einzelner RCT (n=114) untersuchte den Effekt einer Intervention zur Einübung eines oralen Trainings und oraler Hygiene bei Menschen mit Alzheimer Demenz. Die Übungen umfassten Kopf-, Lippen-, Zungen- und Wangenübungen sowie Sprechübungen und Massage der Speicheldrüsen. Im Vergleich zu einer Kontrollgruppe zeigte sich positive Effekte u.a. auf das Schlucken von Speichel, auf die orale Diadochokinese und das Sprechen von Silben (Chen et al., 2022).

Eine Zusammenfassung von zwei Studien zur Reduktion von Aspiration durch angedickte Flüssigkeiten zeigten uneinheitliche Ergebnisse und kann nicht für eine Empfehlung herangezogen werden (Flynn et al., 2018).

5.1.7.1 Ernährung mittels perkutane endoskopisch kontrollierte Gastrostomie (PEG)-Sonde

Frage: Hat die künstliche Ernährung über eine PEG-Sonde bei Menschen mit mittelschwerer oder schwerer Demenz und Dysphagie einen positiven Effekt auf Überlebenszeit und Lebensqualität verglichen mit einem Verzicht auf künstliche Ernährung?

105	Empfehlung	Adoption GKE DGIM/DGG
↓↓ stark dagegen (A)	Bei Patienten mit fortgeschrittener Demenz soll die Ernährung nicht durch eine Perkutane Endoskopische Gastrostomie (PEG) erfolgen.	
	Leitlinien-Adoption: GKE DGIM/DGG (2016)	
	Weitere Hintergrundliteratur: Davies et al. (2021) PMID: 34387363 Volkert et al. (2013)	
	Konsensstärke: 94 % Konsens	

Im Stadium der fortgeschrittenen Demenz kommt es oft zu Schwierigkeiten bei der oralen Ernährung. Es stellt sich dann die Frage, ob eine perkutane endoskopisch kontrollierte Gastrostomie (PEG)-Sonde gelegt werden soll, was ein invasiver Eingriff ist.

In einer Übersichtarbeit zur Anwendung einer Magensonde bei Menschen mit Demenz mit Schluckstörungen zeigte sich zunächst, dass keine randomisierten klinischen Studien vorliegen. Basierend auf insgesamt 14 kontrollierten, nicht-randomisierten Studien, die in unterschiedlicher Anzahl zu verschiedenen Analysen beitrugen (n=6.203 Menschen mit Sonde, n=43.511 ohne Sonde) fassen die Autoren zusammen, dass es keinen Hinweis dafür gibt, dass die Anlage einer Ernährungssonde die Überlebenszeit verlängert, die Lebensqualität verbessert, Schmerzen abschwächt, Verhaltenssymptome vermindert, den Ernährungsstatus verbessert oder die psychische Gesundheit von Pflegenden verbessert. Es gibt schwache Hinweise auf vermehrte Magendruckulzerationen durch Sonden (Davies et al., 2021).

In der S3-LL *Klinische Ernährung in der Geriatrie* findet sich folgende Empfehlung (Volkert et al., 2013): Bei Menschen mit schwerer und fortgeschrittener Demenz können Sonden- und parenterale Ernährung nicht empfohlen werden. Die Entscheidung muss jedoch in jedem Einzelfall individuell getroffen werden (Empfehlung 35).

Empfehlung 106 wurde aus der „Klug entscheiden“-Initiative der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM) für Patienten mit fortgeschrittener Demenz adaptiert. Der Hintergrundtext dazu lautet: „Eine perorale Ernährungsunterstützung („careful hand-feeding“) für Patienten mit schwerer Demenz (< 10 Punkte im Mini Mental Status Examination [MMSE]) ist hinsichtlich der Ergebnisse Sterblichkeit, Aspirationspneumonie, funktioneller Status und Wohlbefinden mindestens so effektiv wie eine Sondenernährung durch PEG.

Normale Nahrung wird von Patienten bevorzugt. Sondenernährung ist assoziiert mit Agitationszuständen, vermehrtem Einsatz von mechanischen und medikamentösen Fixierungsmaßnahmen und der Verschlechterung von Dekubitalulzera. Die Anlage von Ernährungs sonden ist assoziiert mit den Risiken der Blutung und Infektion. Eine perorale Ernährungsunterstützung soll erfolgen“ (<https://www.klug-entscheiden.com/empfehlungen/geriatrie>).

Hinzuweisen ist darauf, dass ein RCT, der eine perorale Ernährung mit einer PEG-Ernährung vergleicht, nicht vorliegt.

Von der Evidenz zur Empfehlung (GRADE summary factors)

Nutzen/Schaden: Es gibt keinen Hinweis dafür, dass eine PEG-Ernährung einen Nutzen gegenüber einer peroralen Ernährung bei Menschen mit fortgeschrittener Demenz in bezug auf Wirksamkeit in wesentlichen Endpunkten hat. Potenzieller Schaden durch den Eingriff und die Anlage der PEG-Sonde können auftreten.

Vertrauenswürdigkeit der Evidenz

Gering

Risiko für Bias: unklar, große Beobachtungsstudien, keine RCT

Direktheit: Direkt gemessene Endpunkte

Konsistenz der Ergebnisse: moderat

Präzision: hoch, Endpunkte wurde adäquat gemessen

Publikations-Bias: unwahrscheinlich

Effektstärke: unklar, keine RCT

Dosis-Wirkungsbeziehung: nicht zutreffend

Einfluss von Confoundern: unklar

Wertvorstellung und Präferenzen

Betroffene wünschen mit hoher Wahrscheinlichkeit die Ernährungsform, die das beste Verhältnis von Nutzen und potenziellem Schaden hat.

Ressourcen

PEG-Sonden sind grundsätzlich einsetzbar. Perorale Ernährungsunterstützung ist grundsätzlich verfügbar.

106	Empfehlung	Leitlinien-Adaptation: ESPEN Guidelines on nutrition in dementia (2015) Stand 2023
↑ schwach dafür (B)	Wir schlagen vor, eine Magensondenernährung bei Patienten mit leichter oder mittelschwerer Demenz lediglich für einen begrenzten Zeitraum einzusetzen, wenn eine Krisensituation mit deutlich unzureichender oraler Aufnahme überwunden werden soll und wenn die geringe Nahrungsaufnahme überwiegend durch eine potenziell reversible Erkrankung verursacht wird.	
	Leitlinien-Adaptation: ESPEN Guidelines on nutrition in dementia (2015) Weitere Hintergrundliteratur: Lee et al. (2021) PMID: 32736992 DEGAM-Leitlinie Demenz (Vollmar et al., 2008).	
	Konsensstärke: 94 % Konsens	

Es kann Situationen geben, in denen vorübergehend eine PEG erforderlich ist, um einen medizinischen Zustand zu überbrücken, bei dem davon auszugehen ist, dass er reversibel ist und die Fähigkeit der peroralen Nahrungsaufnahme wieder erreicht wird.

Für die Entscheidungsfindung zur Indikation einer vorübergehenden PEG-Anlage wird auf den Versorgungsalgorithmus der DEGAM-Leitlinie Nr. 12 Demenz verwiesen (Vollmar et al., 2008).

5.1.8 Behandlung von Mangelernährung

In Bezug auf Fragen der Mangelernährung bei Demenz wird auf die Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Ernährungsmedizin (DGEM) *Klinische Ernährung in der Geriatrie* (Volkert et al., 2013, Kap. 4.7; AWMF-Register-Nr. 073/019) verwiesen (diese Leitlinie befindet sich in der Aktualisierungsphase).

6 Prävention

Frage: Welche Interventionen sind zur Prävention von leichter kognitiver Störung oder Demenz geeignet?

107	Empfehlung	Neu Stand 2023
Empfehlungsgrad: ↑ schwach dafür (B)	Wir schlagen vor, eine Hypertonie* auch mit dem Ziel einer Senkung des Risikos für Demenz zu behandeln.	
Risikoreduktion für inzidente Demenz: Moderat ⊕⊕⊕⊖	Literatur: Peters et al. (2021) PMID: 36282295	
	95 % Konsens	

*Zur Diagnostik und Behandlung der Hypertone wird auf die *NVL Hypertonie (Stand 2023)* verwiesen.

108	Statement	Neu Stand 2023
EK	Wir empfehlen potenziell modifizierbare Risikofaktoren für eine Demenz bei der Beratung von Personen zur Demenzprävention zu berücksichtigen.	
Reduktion inzidenter Demenz, Risikofaktoren für Demenzentwicklung: Moderat ⊕⊕⊕⊖	Literatur: Yu et al. (2020) PMID: 32690803 Weitere Hintergrundliteratur: Livingston et al. (2020) PMID: 32738937	
	100 % (starker) Konsens	

Die Frage nach Prävention von kognitiver Verschlechterung und Demenz wird zunehmend durch einzelne Personen und auch durch Akteure im Gesundheitssystem gestellt.

Eine umfassende Metaanalyse zur Prävention der Alzheimer Demenz über 153 randomisiert klinische Studien und 243 Beobachtungsstudien zu 104 verschiedenen Risikofaktoren zeigte für kein Medikament oder Nahrungssupplement oder anderen Substanzen oder nicht-pharmakologische Interventionen Evidenz für Wirksamkeit in Bezug auf eine Reduktion inzidenter Demenz basierend auf prospektiven randomisierten klinischen Studien (Yu et al., 2020). Ein Grund hierfür ist wahrscheinlich, dass die RCT zu kurze Zeiträume umfassen, um Effekte von Prävention durch Risikofaktorreduktion abzudecken.

Die Metaanalyse gibt darüber hinaus eine Negativempfehlung zur Hormonersatztherapie und zur Gabe von Acetylcholinesterasehemmern im Rahmen einer Demenzprävention (Yu et al., 2020).

In einer Metaanalyse mit Einzelfalldaten von insgesamt 28.008 Patient*innen aus randomisierten klinischen Studien zeigte sich eine signifikante Reduktion des Risikos für eine inzidente Demenz in einem Beobachtungszeitraum von im Mittelwert 4,6 Jahren (OR: 0.87, 95% KI: 0.75-0.99). Die Größe der Risikoreduktion wurde von der Größe der Blutdrucksenkung moderiert (je stärker die Senkung, des größer die Risikoreduktion (Peters et al., 2022).

Basierend auf allen eingeschlossenen Studien (n=396), inklusive Beobachtungsstudien, beschreibt die Arbeit von Yu et al, 2020 folgende Risikofaktoren für die Entwicklung einer Demenz als bedeutsam im Kontext von Demenzprävention:

Niedrige Bildung, geringe kognitive Aktivität, geringe körperliche Aktivität, schlechter Schlaf, Adipositas im mittleren und höheren Lebensalter, Depression, Stress, Diabetes, Hypertonie, Vorhofflimmern. Hyperhomocysteinämie, Kopfverletzungen, Rauchen (Yu et al., 2020).

In der Übersichtsarbeit der Lancet Commission werden folgende potenziell modifizierbare Risikofaktoren genannt (Livingston et al., 2020): Niedrige Bildung, Hörstörungen, Kopfverletzungen, Hypertonie, Übergewicht, Diabetes, Bewegungsmangel, Depression, soziale Isolation, >21 Einheiten Alkohol pro Woche, Rauchen, Luftverschmutzung.

Das Wissen um diese Risikofaktoren und Beratung hierzu im Sinn allgemeiner Prävention und auch in Sinn von spezifischer Prävention in Bezug auf Gehirngesundheit sind werden empfohlen.

Von der Evidenz zur Entscheidung (GRADE summary factors)

Nutzen/Schaden

Die Behandlung einer Hypertonie und die Kontrolle der Risikofaktoren für eine Demenz hat wahrscheinlich neben einem möglichen Effekt auf das individuelle Demenzrisiko auch andere gesundheitsbezogenen protektive Effekte. Mögliche Risiken sind von den spezifischen Maßnahmen abhängig, die zur Behandlung einer Hypertonie oder zur Reduktion andere Risikofaktoren angewendet werden.

Vertrauenswürdigkeit der Evidenz (Hypertoniebehandlung)

Moderat

Risiko für Bias: gering

Indirektheit: Der Übergang zu einer Demenz wurde in den Studien zur Hypertonie nur als sekundärer oder explorativer Endpunkt mitgeführt.

Konsistenz der Ergebnisse: Moderate Konsistenz über die Studien hinweg

Präzision: gut, >20.000 Patienten auf RCT mit im Mittelwert 4,6 Jahren Behandlungszeit

Publikations-Bias: nicht bekannt

Effektstärke: kleiner Effekt

Dosis-Wirkungsbeziehung: nicht gezeigt

Einfluss von Confoundern: Komorbiditäten.

Wertvorstellung und Präferenzen

Es ist davon auszugehen, dass Menschen Maßnahmen zur Demenzprävention wünschen, insbesondere, wenn sie zusätzliche gesundheitliche Effekte haben und keine oder nur sehr geringe Nebenwirkungen oder andere Belastungen haben.

Ressourcen

Maßnahmen, inklusive Medikamente, zur Behandlung der Hypertonie sind in Deutschland verfügbar.

7 Verwendete Abkürzungen

Abkürzung	Erläuterung
ACP	Advance Care Planning
AD	Alzheimer's disease (Alzheimer-Krankheit)
ADAS-Cog	Alzheimer's Disease Assessment Scale-Cognitive Subscale
ADL	Activities of daily Living (Aktivitäten des täglichen Lebens)
AUC	Area Under the Curve (Fläche unter der Kurve)
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
BMG	Bundesministerium für Gesundheit
CL	Centiloid
DGN	Deutsche Gesellschaft für Neurologie e. V.
DGPPN	Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde e. V.
DLK	Demenz mit Lewy Körper
DSM-5	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (Diagnostischer und statistischer Leitfaden psychischer Störungen)
FDG-PET	18F-Fluordesoxyglucose- Positronenemissionstomographie
GBA	Gemeinsamen Bundesausschuss
GBE	Ginkgo biloba-Blattextrakten
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GRADE	Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (Bewertung von Empfehlungen, Entwicklung und Auswertung)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IWG	International Working Group
KI	Konfidenzintervall
McCAT-T	MacArthur Competence Assessment Tool-Treatment
MCI	Mild Cognitive Impairment (leichte kognitive Beeinträchtigung)
MD	Mean Difference (Mittelwertdifferenz)
MMST	Mini-Mental-Status-Test
MOCA	Montreal Cognitive Assessment
OR	Odds Ratio
PEG	Perkutane endoskopische Gastrostomie
PET	Positronenemissionstomographie
PICO	Population Intervention Comparison Outcome (Akronym für Studienteilnehmer, Interventionsgruppe, Vergleichsgruppe, Endpunkt)
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
rTMS	Repetitive transkranielle Magnetstimulation
SCD	Subjective Cognitive Decline (subjektiven kognitiven Beeinträchtigung)
SMD	Standard Mean Difference (Standardisierte Mittelwertdifferenz)

SPECT	single photon emission computer tomography (Einzelphotonen-Emissionscomputertomographie)
TAU	Treatment as usual (Behandlung wie üblich)
tDCS	Transcranial Direct Current Stimulation (Transkranielle Gleichstromstimulation)

8 Literaturverzeichnis

- Ahn, J., & Kim, M. (2023). Effects of exercise therapy on global cognitive function and depression in older adults with mild cognitive impairment: A systematic review and meta-analysis. *Archives of gerontology and geriatrics*, *106*, 104855. <https://doi.org/10.1016/j.archger.2022.104855>
- Ahn, J., & Kim, M. (2023). Effects of exercise therapy on global cognitive function and depression in older adults with mild cognitive impairment: A systematic review and meta-analysis. *Archives of gerontology and geriatrics*, *106*, 104855. <https://doi.org/10.1016/j.archger.2022.104855>
- American Bar Association & American Psychological Association (2008). *Assessment of Older Adults with Diminished Capacities: A Handbook for Lawyers*. American Psychological Association.
- American Psychiatric Association (2013). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders (5th ed.)*.
- American Psychiatric Association (2018). *Diagnostisches und Statistisches Manual Psychischer Störungen DSM-5 (2. Aufl.)*. Deutsche Ausgabe herausgegeben von P. Falkai und H.-U. Wittchen, mitherausgegeben von M. Döpfner, W. Gaebel, W. Maier, W. Rief, H. Saß und M. Zaudig. Hogrefe.
- Appelbaum P. S. (2010). Consent in impaired populations. *Current neurology and neuroscience reports*, *10*(5), 367–373. <https://doi.org/10.1007/s11910-010-0123-5>
- Austin, C. A., Mohottige, D., Sudore, R. L., Smith, A. K., & Hanson, L. C. (2015). Tools to Promote Shared Decision Making in Serious Illness: A Systematic Review. *JAMA internal medicine*, *175*(7), 1213–1221. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2015.1679>
- Bahar-Fuchs, A., Martyr, A., Goh, A. M., Sabates, J., & Clare, L. (2019). Cognitive training for people with mild to moderate dementia. *The Cochrane database of systematic reviews*, *3*(3), CD013069. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD013069.pub2>
- Baiardi, S., Abu-Rumeileh, S., Rossi, M., Zenesini, C., Bartoletti-Stella, A., Polischi, B., Capellari, S., & Parchi, P. (2018). Antemortem CSF A β 42/A β 40 ratio predicts Alzheimer's disease pathology better than A β 42 in rapidly progressive dementias. *Annals of clinical and translational neurology*, *6*(2), 263–273. <https://doi.org/10.1002/acn3.697>
- Balbim, G. M., Falck, R. S., Barha, C. K., Starkey, S. Y., Bullock, A., Davis, J. C., & Liu-Ambrose, T. (2022). Effects of exercise training on the cognitive function of older adults with different types of dementia: a systematic review and meta-analysis. *British journal of*

sports medicine, bjsports-2021-104955. Advance online publication.
<https://doi.org/10.1136/bjsports-2021-104955>

- Ball, E. L., Owen-Booth, B., Gray, A., Shenkin, S. D., Hewitt, J., & McCleery, J. (2020). Aromatherapy for dementia. *The Cochrane database of systematic reviews*, 8(8), CD003150. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD003150.pub3>
- Bandelow, B., Aden, I., Alpers, G., W., Benecke, C., Deckert, J., Domschke, K., Eckhardt-Henn, A., Geiser, F., Gerlach, A. L., Harfst, T., Hau, S., Hoffmann, S., Hoyer, J., Hunger-Schoppe, C., Kellner, M., Köllner, V., Kopp, I. B., Langs, G., Liebeck, H., Matzak, J., Ohly, M., Rüdell, H. P., Rudolf, S., Scheufele, E., Simon, R., Staats, H., Ströhle, A., Waldherr, B., Wedekind, D., Werner, A. M., Wiltink, J., Wolters, J. P., Zwanzger, P., & Beutel, M. E. (2021). *Deutsche S3-Leitlinie Behandlung von Angststörungen, Version 2*. www.awmf.org/leitlinien/detail/II/051-028.html756285617712979
- Battineni, G., Chintalapudi, N., Hossain, M. A., Losco, G., Ruocco, C., Sagaro, G. G., Traini, E., Nittari, G., & Amenta, F. (2022). Artificial Intelligence Models in the Diagnosis of Adult-Onset Dementia Disorders: A Review. *Bioengineering (Basel, Switzerland)*, 9(8), 370. <https://doi.org/10.3390/bioengineering9080370>
- Battle, C. E., Abdul-Rahim, A. H., Shenkin, S. D., Hewitt, J., & Quinn, T. J. (2021). Cholinesterase inhibitors for vascular dementia and other vascular cognitive impairments: a network meta-analysis. *The Cochrane database of systematic reviews*, 2(2), CD013306. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD013306.pub2>
- Bayly, M., Morgan, D., Elliot, V., Kosteniuk, J., Froehlich Chow, A., Peacock, S., & O'Connell, M. E. (2021). Does early-stage intervention improve caregiver well-being or their ability to provide care to persons with mild dementia or mild cognitive impairment? A systematic review and meta-analysis. *Psychology and aging*, 36(7), 834–854. <https://doi.org/10.1037/pag0000642>
- Beck, I. R., Schmid, N. S., Berres, M., & Monsch, A. U. (2014). Establishing robust cognitive dimensions for characterization and differentiation of patients with Alzheimer's disease, mild cognitive impairment, frontotemporal dementia and depression. *International journal of geriatric psychiatry*, 29(6), 624–634. <https://doi.org/10.1002/gps.4045>
- Bennett J. M., Hons, Chekaluk, E., Batchelor, J. (2016). Cognitive Tests and Determining Fitness to Drive in Dementia: A Systematic Review. *Journal of the American Geriatrics Society*, 64(9), 1904–1917. <https://doi.org/10.1111/jgs.14180>
- Bergeron, D., Beaugregard, J. M., Guimond, J., Fortin, M. P., Houde, M., Poulin, S., Verret, L., Bouchard, R. W., Laforce, R. (2016). Clinical Impact of a Second FDG-PET in Atypical/Unclear Dementia Syndromes. *Journal of Alzheimers Disease: JAD*, 49(3), 695-705.

- Beynon, R., Sterne, J. A., Wilcock, G., Likeman, M., Harbord, R. M., Astin, M., Burke, M., Bessell, A., Ben-Shlomo, Y., Hawkins, J., Hollingworth, W., & Whiting, P. (2012). Is MRI better than CT for detecting a vascular component to dementia? A systematic review and meta-analysis. *BMC neurology*, *12*, 33. <https://doi.org/10.1186/1471-2377-12-33>
- Birks, J. S., & Harvey, R. J. (2018). Donepezil for dementia due to Alzheimer's disease. *The Cochrane database of systematic reviews*, *6*(6), CD001190. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD001190.pub3>
- Biundo, R., Weis, L., Fiorenzato, E., Pistonesi, F., Cagnin, A., Bertoldo, A., Anglani, M., Cecchin, D., & Antonini, A. (2021). The contribution of beta-amyloid to dementia in Lewy body diseases: a 1-year follow-up study. *Brain communications*, *3*(3), fcab180. <https://doi.org/10.1093/braincomms/fcab180>
- Bjerke, M., & Engelborghs, S. (2018). Cerebrospinal Fluid Biomarkers for Early and Differential Alzheimer's Disease Diagnosis. *Journal of Alzheimer's disease : JAD*, *62*(3), 1199–1209. <https://doi.org/10.3233/JAD-170680>
- Bloudek, L. M., Spackman, D. E., Blankenburg, M., & Sullivan, S. D. (2011). Review and meta-analysis of biomarkers and diagnostic imaging in Alzheimer's disease. *Journal of Alzheimer's disease: JAD*, *26*(4), 627–645. <https://doi.org/10.3233/JAD-2011-110458>
- Boeve, B. F., Boxer, A. L., Kumfor, F., Pijnenburg, Y., & Rohrer, J. D. (2022). Advances and controversies in frontotemporal dementia: diagnosis, biomarkers, and therapeutic considerations. *The Lancet. Neurology*, *21*(3), 258–272. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(21\)00341-0](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(21)00341-0)
- Braz de Oliveira, M. P., Moreira Padovez, R. F. C., Serrão, P. R. M. D. S., de Noronha, M. A., Cezar, N. O. C., & Andrade, L. P. (2023). Effectiveness of physical exercise at improving functional capacity in older adults living with Alzheimer's disease: a systematic review of randomized controlled trials. *Disability and rehabilitation*, *45*(3), 391–402. <https://doi.org/10.1080/09638288.2022.2037744>
- Brazil, K., Carter, G., Cardwell, C., Clarke, M., Hudson, P., Froggatt, K., McLaughlin, D., Passmore, P., & Kernohan, W. G. (2018). Effectiveness of advance care planning with family carers in dementia nursing homes: A paired cluster randomized controlled trial. *Palliative medicine*, *32*(3), 603–612. <https://doi.org/10.1177/0269216317722413>
- Brown Wilson, C., Arendt, L., Nguyen, M., Scott, T. L., Neville, C. C., & Pachana, N. A. (2019). Nonpharmacological Interventions for Anxiety and Dementia in Nursing Homes: A Systematic Review. *The Gerontologist*, *59*(6), e731–e742. <https://doi.org/10.1093/geront/gnz020>
- Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) (2022). *Nationale*

VersorgungsLeitlinie Unipolare Depression – Langfassung, Version 3.1.
<https://doi.org/10.6101/AZQ/000496>. www.leitlinien.de/depression.

Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Nationale VersorgungsLeitlinie Hypertonie – Langfassung, Version 1.0. 2023 [cited: 2023-08-15]. DOI: 10.6101/AZQ/000502. www.leitlinien.de/hypertonie.

[https://www.bast.de/DE/Verkehrssicherheit/Qualitaetsbewertung/Anerkennung/u3-
anerkennung/geeignete-Verfahren.html?nn=1816480](https://www.bast.de/DE/Verkehrssicherheit/Qualitaetsbewertung/Anerkennung/u3-
anerkennung/geeignete-Verfahren.html?nn=1816480) (Stand: 22.06.2023).

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (2023a, Januar). *ICD-10-GM. Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, German Modification*.
https://www.bfarm.de/DE/Kodiersysteme/Klassifikationen/ICD/ICD-10-GM/_node.html

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (2023a, Januar). *ICD-10-GM. Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, German Modification*.
https://www.bfarm.de/DE/Kodiersysteme/Klassifikationen/ICD/ICD-10-GM/_node.html

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (2023b, Januar). *ICD-11. Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 11. Revision*.
https://www.bfarm.de/DE/Kodiersysteme/Klassifikationen/ICD/ICD-11/_node.html

Burns, A., Bernabei, R., Bullock, R., Cruz Jentoft, A. J., Frölich, L., Hock, C., Raivio, M., Triau, E., Vandewoude, M., Wimo, A., Came, E., Van Baelen, B., Hammond, G. L., van Oene, J. C., & Schwalen, S. (2009). Safety and efficacy of galantamine (Reminyl) in severe Alzheimer's disease (the SERAD study): a randomised, placebo-controlled, double-blind trial. *The Lancet. Neurology*, 8(1), 39–47. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(08\)70261-8](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(08)70261-8)

Cafferata, R. M. T., Hicks, B., & von Bastian, C. C. (2021). Effectiveness of cognitive stimulation for dementia: A systematic review and meta-analysis. *Psychological bulletin*, 147(5), 455–476. <https://doi.org/10.1037/bul0000325>

Caminiti, S. P., Ballarini, T., Sala, A., Cerami, C., Presotto, L., Santangelo, R., Fallanca, F., Vanoli, E. G., Gianolli, L., Iannaccone, S., Magnani, G., Perani, D., & BIOMARKAPD Project (2018). FDG-PET and CSF biomarker accuracy in prediction of conversion to different dementias in a large multicentre MCI cohort. *NeuroImage. Clinical*, 18, 167–177. <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2018.01.019>

- Canazei, M., Papousek, I., & Weiss, E. M. (2022). Light Intervention Effects on Circadian Activity Rhythm Parameters and Nighttime Sleep in Dementia Assessed by Wrist Actigraphy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *The Gerontologist*, *62*(10), e614–e628. <https://doi.org/10.1093/geront/gnab168>
- Chan, W. C., Yeung, J. W., Wong, C. S., Lam, L. C., Chung, K. F., Luk, J. K., Lee, J. S., & Law, A. C. (2015). Efficacy of physical exercise in preventing falls in older adults with cognitive impairment: a systematic review and meta-analysis. *Journal of the American Medical Directors Association*, *16*(2), 149–154. <https://doi.org/10.1016/j.jamda.2014.08.007>
- Chatzikonstantinou, S., McKenna, J., Karantali, E., Petridis, F., Kazis, D., & Mavroudis, I. (2021). Electroencephalogram in dementia with Lewy bodies: a systematic review. *Aging clinical and experimental research*, *33*(5), 1197–1208. <https://doi.org/10.1007/s40520-020-01576-2>
- Chee, J. N., Rapoport, M. J., Molnar, F., Herrmann, N., O'Neill, D., Marottoli, R., Mitchell, S., Tant, M., Dow, J., Ayotte, D., Lanctôt, K. L., McFadden, R., Taylor, J. P., Donaghy, P. C., Olsen, K., Classen, S., Elzohairy, Y., & Carr, D. B. (2017). Update on the Risk of Motor Vehicle Collision or Driving Impairment with Dementia: A Collaborative International Systematic Review and Meta-Analysis. *The American journal of geriatric psychiatry: Official journal of the American Association for Geriatric Psychiatry*, *25*(12), 1376–1390. <https://doi.org/10.1016/j.jagp.2017.05.007>
- Chen X. (2022). Effectiveness of cognitive stimulation therapy (CST) on cognition, quality of life and neuropsychiatric symptoms for patients living with dementia: A meta-analysis. *Geriatric nursing (New York, N.Y.)*, *47*, 201–210. <https://doi.org/10.1016/j.gerinurse.2022.07.012>
- Chen, J., Duan, Y., Li, H., Lu, L., Liu, J., & Tang, C. (2019). Different durations of cognitive stimulation therapy for Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis. *Clinical interventions in aging*, *14*, 1243–1254. <https://doi.org/10.2147/CIA.S210062>
- Chen, K., Li, H., Yang, L., Jiang, Y., Wang, Q., Zhang, J., & He, J. (2023). Comparative efficacy and safety of antidepressant therapy for the agitation of dementia: A systematic review and network meta-analysis. *Frontiers in aging neuroscience*, *15*, 1103039. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2023.1103039>
- Chen, M. A., Liu, C. K., Yang, Y. H., Huang, S. T., Yen, C. W., Kabasawa, Y., & Huang, H. L. (2022). Clinical-based oral rehabilitation programme improved the oral diadochokinesis and swallowing function of older patients with dementia: A randomised controlled trial. *Journal of oral rehabilitation*, *49*(12), 1163–1172. <https://doi.org/10.1111/joor.13375>

- Chin, K. S., Yassi, N., Churilov, L., Masters, C. L., & Watson, R. (2020). Prevalence and clinical associations of tau in Lewy body dementias: A systematic review and meta-analysis. *Parkinsonism & Related Disorders*, *80*, 184-193.
- Chiu, H. Y., Chen, P. Y., Chen, Y. T., & Huang, H. C. (2018). Reality orientation therapy benefits cognition in older people with dementia: A meta-analysis. *International journal of nursing studies*, *86*, 20–28. <https://doi.org/10.1016/j.ijnurstu.2018.06.008>
- Chui, H. C., & Ramirez-Gomez, L. (2015). Clinical and imaging features of mixed Alzheimer and vascular pathologies. *Alzheimer's research & therapy*, *7*(1), 21. <https://doi.org/10.1186/s13195-015-0104-7>
- Chung, S. J., Lee, Y. H., Yoo, H. S., Sohn, Y. H., Ye, B. S., Cha, J., & Lee, P. H. (2019). Distinct FP-CIT PET patterns of Alzheimer's disease with parkinsonism and dementia with Lewy bodies. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*, *46*(8), 1652–1660. <https://doi.org/10.1007/s00259-019-04315-6>
- Cipriano, L., Oliva, M., Puoti, G., Signoriello, E., Bonavita, S., & Coppola, C. (2022). Is the pathology of posterior cortical atrophy clinically predictable?. *Reviews in the neurosciences*, *33*(8), 849–858. <https://doi.org/10.1515/revneuro-2022-0003>
- Clarfield A. M. (2003). The decreasing prevalence of reversible dementias: an updated meta-analysis. *Archives of internal medicine*, *163*(18), 2219–2229. <https://doi.org/10.1001/archinte.163.18.2219>
- Clark, C. M., Pontecorvo, M. J., Beach, T. G., Bedell, B. J., Coleman, R. E., Doraiswamy, P. M., Fleisher, A. S., Reiman, E. M., Sabbagh, M. N., Sadowsky, C. H., Schneider, J. A., Arora, A., Carpenter, A. P., Flitter, M. L., Joshi, A. D., Krautkramer, M. J., Lu, M., Mintun, M. A., Skovronsky, D. M., & AV-45-A16 Study Group (2012). Cerebral PET with florbetapir compared with neuropathology at autopsy for detection of neuritic amyloid- β plaques: a prospective cohort study. *The Lancet. Neurology*, *11*(8), 669–678. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(12\)70142-4](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(12)70142-4)
- Clark, C. M., Schneider, J. A., Bedell, B. J., Beach, T. G., Bilker, W. B., Mintun, M. A., Pontecorvo, M. J., Hefti, F., Carpenter, A. P., Flitter, M. L., Krautkramer, M. J., Kung, H. F., Coleman, R. E., Doraiswamy, P. M., Fleisher, A. S., Sabbagh, M. N., Sadowsky, C. H., Reiman, E. P., Zehntner, S. P., Skovronsky, D. M., ... AV45-A07 Study Group (2011). Use of florbetapir-PET for imaging beta-amyloid pathology. *JAMA*, *305*(3), 275–283. <https://doi.org/10.1001/jama.2010.2008>
- Collij, L. E., Salvadó, G., Shekari, M., Lopes Alves, I., Reimand, J., Wink, A. M., Zwan, M., Niñerola-Baizán, A., Perissinotti, A., Scheltens, P., Ikonovic, M. D., Smith, A. P. L., Farrar, G., Molinuevo, J. L., Barkhof, F., Buckley, C. J., van Berckel, B. N. M., Gispert, J. D., ALFA study, & AMYPAD consortium (2021). Visual assessment of [^{18}F]flutemetamol

- PET images can detect early amyloid pathology and grade its extent. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*, 48(7), 2169–2182. <https://doi.org/10.1007/s00259-020-05174-2>
- Csernus, E. A., Werber, T., Kamondi, A., & Horvath, A. A. (2022). The Significance of Subclinical Epileptiform Activity in Alzheimer's Disease: A Review. *Frontiers in neurology*, 13, 856500. <https://doi.org/10.3389/fneur.2022.856500>
- Cuingnet, R., Gerardin, E., Tessieras, J., Auzias, G., Lehéricy, S., Habert, M. O., Chupin, M., Benali, H., Colliot, O., & Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (2011). Automatic classification of patients with Alzheimer's disease from structural MRI: a comparison of ten methods using the ADNI database. *NeuroImage*, 56(2), 766–781. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2010.06.013>
- Cumbo, E., & Lorigi, L. D. (2010). Levetiracetam, lamotrigine, and phenobarbital in patients with epileptic seizures and Alzheimer's disease. *Epilepsy & behavior : E&B*, 17(4), 461–466. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2010.01.015>
- Cure, S., Abrams, K., Belger, M., Dell'agnello, G., & Happich, M. (2014). Systematic literature review and meta-analysis of diagnostic test accuracy in Alzheimer's disease and other dementia using autopsy as standard of truth. *Journal of Alzheimer's disease: JAD*, 42(1), 169–182. <https://doi.org/10.3233/JAD-131559>
- Cure, S., Abrams, K., Belger, M., Dell'agnello, G., & Happich, M. (2014). Systematic literature review and meta-analysis of diagnostic test accuracy in Alzheimer's disease and other dementia using autopsy as standard of truth. *Journal of Alzheimer's disease: JAD*, 42(1), 169–182. <https://doi.org/10.3233/JAD-131559>
- Davies, N., Barrado-Martín, Y., Vickerstaff, V., Rait, G., Fukui, A., Candy, B., Smith, C. H., Manthorpe, J., Moore, K. J., & Sampson, E. L. (2021). Enteral tube feeding for people with severe dementia. *The Cochrane database of systematic reviews*, 8(8), CD013503. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD013503.pub2>
- Davies, N., Schiowitz, B., Rait, G., Vickerstaff, V., & Sampson, E. L. (2019). Decision aids to support decision-making in dementia care: a systematic review. *International psychogeriatrics*, 31(10), 1403–1419. <https://doi.org/10.1017/S1041610219000826>
- De Deyn PP, Rabheru K, Rasmussen A, Bocksberger JP, Dautzenberg PL, Eriksson S, Lawlor BA. A randomized trial of risperidone, placebo, and haloperidol for behavioral symptoms of dementia. *Neurology*. 1999 Sep 22;53(5):946-55.
- de Groot, V., Beckerman, H., Lankhorst, G. J., & Bouter, L. M. (2003). How to measure comorbidity. a critical review of available methods. *Journal of clinical epidemiology*, 56(3), 221–229. [https://doi.org/10.1016/s0895-4356\(02\)00585-1](https://doi.org/10.1016/s0895-4356(02)00585-1)

- de Vries, M., Seppala, L. J., Daams, J. G., van de Glind, E. M. M., Masud, T., van der Velde, N., & EUGMS Task and Finish Group on Fall-Risk-Increasing Drugs (2018). Fall-Risk-Increasing Drugs: A Systematic Review and Meta-Analysis: I. Cardiovascular Drugs. *Journal of the American Medical Directors Association*, 19(4), 371.e1–371.e9. <https://doi.org/10.1016/j.jamda.2017.12.013>
- Declercq T, Petrovic M, Azermai M, Vander Stichele R, De Sutter AI, van Driel ML, Christiaens T. Withdrawal versus continuation of chronic antipsychotic drugs for behavioural and psychological symptoms in older people with dementia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013 Mar 28;(3):CD007726.
- Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM) (2017). *Multimorbidität. S3-Leitlinie*. AWMF-Register-Nr.: 053-047.
- Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde e.V. & Deutsche Gesellschaft für Neurologie e.V. (2016). *S3-Leitlinie Demenzen*. AWMF-Register-Nr.: 038-013.
- Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde. S2k-Leitlinie Notfallpsychiatrie. 2019 Im Internet (Stand: 13.04.2019), AWMF-Registernummer: 038-023: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/038-023l_S2k_Notfallpsychiatrie_2019-05_1.pdf
- DGGG, DGPPN & DGN. (2020). *Einwilligung von Menschen mit Demenz in medizinische Maßnahmen Interdisziplinäre S2k-Leitlinie für die medizinische Praxis*. Kohlhammer.
- Doecke, J. D., Ward, L., Burnham, S. C., Villemagne, V. L., Li, Q. X., Collins, S., Fowler, C. J., Manuilova, E., Widmann, M., Rainey-Smith, S. R., Martins, R. N., Masters, C. L., & AIBL Research Group (2020). Elecsys CSF biomarker immunoassays demonstrate concordance with amyloid-PET imaging. *Alzheimer's research & therapy*, 12(1), 36. <https://doi.org/10.1186/s13195-020-00595-5>
- Dolphin, H., Dyer, A. H., McHale, C., O'Dowd, S., & Kennelly, S. P. (2023). An Update on Apathy in Alzheimer's Disease. *Geriatrics (Basel, Switzerland)*, 8(4), 75. <https://doi.org/10.3390/geriatrics8040075>
- Driscoll, I., Troncoso, J. C., Rudow, G., Sojkova, J., Pletnikova, O., Zhou, Y., Kraut, M. A., Ferrucci, L., Mathis, C. A., Klunk, W. E., O'Brien, R. J., Davatzikos, C., Wong, D. F., & Resnick, S. M. (2012). Correspondence between in vivo (11)C-PiB-PET amyloid imaging and postmortem, region-matched assessment of plaques. *Acta neuropathologica*, 124(6), 823–831. <https://doi.org/10.1007/s00401-012-1025-1>
- Drzezga, A., Grimmer, T., Riemenschneider, M., Lautenschlager, N., Siebner, H., Alexopoulos, P., Minoshima, S., Schwaiger, M., & Kurz, A. (2005). Prediction of individual clinical outcome in MCI by means of genetic assessment and (18)F-FDG PET. *Journal of nuclear medicine: official publication, Society of Nuclear Medicine*, 46(10), 1625–1632.

- Dubois, B., Padovani, A., Scheltens, P., Rossi, A., & Dell'Agnello, G. (2016). Timely Diagnosis for Alzheimer's Disease: A Literature Review on Benefits and Challenges. *Journal of Alzheimer's disease: JAD*, 49(3), 617–631. <https://doi.org/10.3233/JAD-150692>
- Dubois, B., Villain, N., Frisoni, G. B., Rabinovici, G. D., Sabbagh, M., Cappa, S., Bejanin, A., Bombois, S., Epelbaum, S., Teichmann, M., Habert, M. O., Nordberg, A., Blennow, K., Galasko, D., Stern, Y., Rowe, C. C., Salloway, S., Schneider, L. S., Cummings, J. L., & Feldman, H. H. (2021). Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: recommendations of the International Working Group. *The Lancet. Neurology*, 20(6), 484–496. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(21\)00066-1](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(21)00066-1)
- Duits, F. H., Martinez-Lage, P., Paquet, C., Engelborghs, S., Lleó, A., Hausner, L., Molinuevo, J. L., Stomrud, E., Farotti, L., Ramakers, I. H. G. B., Tsolaki, M., Skarsgård, C., Åstrand, R., Wallin, A., Vyhnaek, M., Holmber-Clausen, M., Forlenza, O. V., Ghezzi, L., Ingelsson, M., Hoff, E. I., ... Blennow, K. (2016). Performance and complications of lumbar puncture in memory clinics: Results of the multicenter lumbar puncture feasibility study. *Alzheimer's & dementia: the journal of the Alzheimer's Association*, 12(2), 154–163. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2015.08.003>
- Duits, F. H., Teunissen, C. E., Bouwman, F. H., Visser, P. J., Mattsson, N., Zetterberg, H., Blennow, K., Hansson, O., Minthon, L., Andreasen, N., Marcusson, J., Wallin, A., Rikkert, M. O., Tsolaki, M., Parnetti, L., Herukka, S. K., Hampel, H., De Leon, M. J., Schröder, J., Aarsland, D., ... van der Flier, W. M. (2014). The cerebrospinal fluid "Alzheimer profile": easily said, but what does it mean? *Alzheimer's & dementia: the journal of the Alzheimer's Association*, 10(6), 713–723.e2. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2013.12.023>
- Dunn, L. B., Nowrangi, M. A., Palmer, B. W., Jeste, D. V., & Saks, E. R. (2006). Assessing decisional capacity for clinical research or treatment: a review of instruments. *The American journal of psychiatry*, 163(8), 1323–1334. <https://doi.org/10.1176/ajp.2006.163.8.1323>
- Duong, V., Iwamoto, A., Pennycuff, J., Kudish, B., & Iglesia, C. (2021). A systematic review of neurocognitive dysfunction with overactive bladder medications. *International urogynecology journal*, 32(10), 2693–2702. <https://doi.org/10.1007/s00192-021-04909-5>
- Dymek, M. P., Marson, D. C., & Harrell, L. (1999). Factor structure of capacity to consent to medical treatment in patients with Alzheimer's disease: An exploratory study. *Journal of Forensic Neuropsychology*, 1(1), 27–48. https://doi.org/10.1300/J151v01n01_03
- Ellis, G., Gardner, M., Tsiachristas, A., Langhorne, P., Burke, O., Harwood, R. H., Conroy, S. P., Kircher, T., Somme, D., Saltvedt, I., Wald, H., O'Neill, D., Robinson, D., & Shepperd, S. (2017). Comprehensive geriatric assessment for older adults admitted to hospital. *The*

Cochrane database of systematic reviews, 9(9), CD006211.
<https://doi.org/10.1002/14651858.CD006211.pub3>

- Emre, M., Poewe, W., De Deyn, P. P., Barone, P., Kulisevsky, J., Pourcher, E., van Laar, T., Storch, A., Micheli, F., Burn, D., Durif, F., Pahwa, R., Callegari, F., Tenenbaum, N., & Strohmaier, C. (2014). Long-term safety of rivastigmine in parkinson disease dementia: an open-label, randomized study. *Clinical neuropharmacology*, 37(1), 9–16.
<https://doi.org/10.1097/WNF.000000000000010>
- Ersek, M., Sefcik, J. S., Lin, F. C., Lee, T. J., Gilliam, R., & Hanson, L. C. (2014). Provider staffing effect on a decision aid intervention. *Clinical nursing research*, 23(1), 36–53.
<https://doi.org/10.1177/1054773812470840>
- Fantoni, E. R., Chalkidou, A., O' Brien, J. T., Farrar, G., & Hammers, A. (2018). A Systematic Review and Aggregated Analysis on the Impact of Amyloid PET Brain Imaging on the Diagnosis, Diagnostic Confidence, and Management of Patients being Evaluated for Alzheimer's Disease. *Journal of Alzheimer's disease: JAD*, 63(2), 783–796.
<https://doi.org/10.3233/JAD-171093>
- Farlow, M. R., Grossberg, G. T., Sadowsky, C. H., Meng, X., & Somogyi, M. (2013). A 24-week, randomized, controlled trial of rivastigmine patch 13.3 mg/24 h versus 4.6 mg/24 h in severe Alzheimer's dementia. *CNS neuroscience & therapeutics*, 19(10), 745–752.
<https://doi.org/10.1111/cns.12158>
- Fazekas, F., Chawluk, J. B., Alavi, A., Hurtig, H. I., & Zimmerman, R. A. (1987). MR signal abnormalities at 1.5 T in Alzheimer's dementia and normal aging. *AJR. American journal of roentgenology*, 149(2), 351–356. <https://doi.org/10.2214/ajr.149.2.351>
- Felton, N., Lewis, J. S., Cockburn, S. J., Hodgson, M., & Dawson, S. (2021). Pain Assessment for Individuals with Advanced Dementia in Care Homes: A Systematic Review. *Geriatrics (Basel, Switzerland)*, 6(4), 101. <https://doi.org/10.3390/geriatrics6040101>
- Ferguson, K. J., Cvorov, V., MacLulich, A. M. J., Shenkin, S. D., Sandercock, P. A. G., Sakka, E., & Wardlaw, J. M. (2018). Visual Rating Scales of White Matter Hyperintensities and Atrophy: Comparison of Computed Tomography and Magnetic Resonance Imaging. *Journal of stroke and cerebrovascular diseases: the official journal of National Stroke Association*, 27(7), 1815–1821.
<https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2018.02.028>
- Ferman, T. J., Smith, G. E., Boeve, B. F., Graff-Radford, N. R., Lucas, J. A., Knopman, D. S., Petersen, R. C., Ivnik, R. J., Wszolek, Z., Uitti, R., & Dickson, D. W. (2006). Neuropsychological differentiation of dementia with Lewy bodies from normal aging and Alzheimer's disease. *The Clinical neuropsychologist*, 20(4), 623–636.
<https://doi.org/10.1080/13854040500376831>

- Ferreira, D., Perestelo-Pérez, L., Westman, E., Wahlund, L. O., Sarría, A., & Serrano-Aguilar, P. (2014). Meta-Review of CSF Core Biomarkers in Alzheimer's Disease: The State-of-the-Art after the New Revised Diagnostic Criteria. *Frontiers in aging neuroscience*, *6*, 47. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2014.00047>
- Fetherstonhaugh, D., Haesler, E., & Bauer, M. (2019). Promoting mealtime function in people with dementia: A systematic review of studies undertaken in residential aged care. *International journal of nursing studies*, *96*, 99–118. <https://doi.org/10.1016/j.ijnurstu.2019.04.005>
- Fink, H. A., Linskens, E. J., Silverman, P. C., McCarten, J. R., Hemmy, L. S., Ouellette, J. M., Greer, N. L., Wilt, T. J., & Butler, M. (2020). Accuracy of Biomarker Testing for Neuropathologically Defined Alzheimer Disease in Older Adults With Dementia. *Annals of internal medicine*, *172*(10), 669–677. <https://doi.org/10.7326/M19-3888>
- Flynn, E., Smith, C. H., Walsh, C. D., & Walshe, M. (2018). Modifying the consistency of food and fluids for swallowing difficulties in dementia. *The Cochrane database of systematic reviews*, *9*(9), CD011077. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD011077.pub2>
- Fong, K. N., Ge, X., Ting, K. H., Wei, M., & Cheung, H. (2023). The Effects of Light Therapy on Sleep, Agitation and Depression in People With Dementia: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *American journal of Alzheimer's disease and other dementias*, *38*, 15333175231160682. <https://doi.org/10.1177/15333175231160682>
- Fong, K. N., Ge, X., Ting, K. H., Wei, M., & Cheung, H. (2023). The Effects of Light Therapy on Sleep, Agitation and Depression in People With Dementia: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *American journal of Alzheimer's disease and other dementias*, *38*, 15333175231160682. <https://doi.org/10.1177/15333175231160682>
- Foster, N. L., Heidebrink, J. L., Clark, C. M., Jagust, W. J., Arnold, S. E., Barbas, N. R., DeCarli, C. S., Turner, R. S., Koeppe, R. A., Higdon, R., & Minoshima, S. (2007). FDG-PET improves accuracy in distinguishing frontotemporal dementia and Alzheimer's disease. *Brain: a journal of neurology*, *130*(Pt 10), 2616–2635. <https://doi.org/10.1093/brain/awm177>
- Fowler, N. R., Perkins, A. J., Gao, S., Sachs, G. A., & Boustani, M. A. (2020). Risks and Benefits of Screening for Dementia in Primary Care: The Indiana University Cognitive Health Outcomes Investigation of the Comparative Effectiveness of Dementia Screening (IU CHOICE) Trial. *Journal of the American Geriatrics Society*, *68*(3), 535–543.
- Frederiksen, K. S., Cooper, C., Frisoni, G. B., Frölich, L., Georges, J., Kramberger, M. G., Nilsson, C., Passmore, P., Mantoan Ritter, L., Religa, D., Schmidt, R., Stefanova, E., Verdelho, A., Vandenbulcke, M., Winblad, B., & Waldemar, G. (2020). A European Academy of Neurology guideline on medical management issues in dementia. *European journal of neurology*, *27*(10), 1805–1820. <https://doi.org/10.1111/ene.14412>

- Fritzsche, K. H., Stieltjes, B., Schlindwein, S., van Bruggen, T., Essig, M., & Meinzer, H. P. (2010). Automated MR morphometry to predict Alzheimer's disease in mild cognitive impairment. *International journal of computer assisted radiology and surgery*, 5(6), 623–632. <https://doi.org/10.1007/s11548-010-0412-0>
- Fuermaier, A. B., Piersma, D., de Waard, D., Davidse, R. J., de Groot, J., Doumen, M. J., Bredewoud, R. A., Claesen, R., Lemstra, A. W., Scheltens, P., Vermeeren, A., Ponds, R., Verhey, F., Brouwer, W. H., & Tucha, O. (2017). Assessing fitness to drive-A validation study on patients with mild cognitive impairment. *Traffic injury prevention*, 18(2), 145–149. <https://doi.org/10.1080/15389588.2016.1232809>
- Gifford, D. R., Holloway, R. G., & Vickrey, B. G. (2000). Systematic review of clinical prediction rules for neuroimaging in the evaluation of dementia. *Archives of internal medicine*, 160(18), 2855–2862. <https://doi.org/10.1001/archinte.160.18.2855>
- Gilbert, T., Bosquet, A., Thomas-Antérion, C., Bonnefoy, M., & Le Saux, O. (2017). Assessing capacity to consent for research in cognitively impaired older patients. *Clinical interventions in aging*, 12, 1553–1563. <https://doi.org/10.2147/CIA.S141905>
- Gray, S. L., Hart, L. A., Perera, S., Semla, T. P., Schmader, K. E., & Hanlon, J. T. (2018). Meta-analysis of Interventions to Reduce Adverse Drug Reactions in Older Adults. *Journal of the American Geriatrics Society*, 66(2), 282–288. <https://doi.org/10.1111/jgs.15195>
- Grisso, T., Appelbaum, P. S., & Hill-Fotouhi, C. (1997). The MacCAT-T: a clinical tool to assess patients' capacities to make treatment decisions. *Psychiatric services (Washington, D.C.)*, 48(11), 1415–1419. <https://doi.org/10.1176/ps.48.11.1415>
- Groen van de Ven, L., Smits, C., Elwyn, G., Span, M., Jukema, J., Eefsting, J., & Vernooij-Dassen, M. (2017). Recognizing decision needs: first step for collaborative deliberation in dementia care networks. *Patient education and counseling*, 100(7), 1329–1337. <https://doi.org/10.1016/j.pec.2017.01.024>
- Guedj, E., Varrone, A., Boellaard, R., Albert, N. L., Barthel, H., van Berckel, B., Brendel, M., Cecchin, D., Ekmekcioglu, O., Garibotto, V., Lammertsma, A. A., Law, I., Peñuelas, I., Semah, F., Traub-Weidinger, T., van de Giessen, E., Van Weehaeghe, D., & Morbelli, S. (2022). EANM procedure guidelines for brain PET imaging using [¹⁸F]FDG, version 3. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*, 49(2), 632–651. <https://doi.org/10.1007/s00259-021-05603-w>
- Günak, M. M., Barnes, D. E., Yaffe, K., Li, Y., & Byers, A. L. (2021). Risk of Suicide Attempt in Patients With Recent Diagnosis of Mild Cognitive Impairment or Dementia. *JAMA psychiatry*, 78(6), 659–666. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2021.0150>

- Gurrera, R. J., Moye, J., Karel, M. J., Azar, A. R., & Armesto, J. C. (2006). Cognitive performance predicts treatment decisional abilities in mild to moderate dementia. *Neurology*, *66*(9), 1367–1372. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000210527.13661.d1>
- Haberstroh, J., Müller, T., Knebel, M., Kaspar, R., Oswald, F., & Pantel, J. (2014). Can the Mini-Mental State Examination predict capacity to consent to treatment? *GeroPsych: The Journal of Gerontopsychology and Geriatric Psychiatry*, *27*(4), 151–159. <https://doi.org/10.1024/1662-9647/a000113>
- Han A. (2022). Mindfulness-Based Interventions for Older Adults with Dementia or Mild Cognitive Impairment: A Meta-Analysis. *Clinical gerontologist*, *45*(4), 763–776. <https://doi.org/10.1080/07317115.2021.1995561>
- Hänggi, J., Streffer, J., Jäncke, L., & Hock, C. (2011). Volumes of lateral temporal and parietal structures distinguish between healthy aging, mild cognitive impairment, and Alzheimer's disease. *Journal of Alzheimer's disease: JAD*, *26*(4), 719–734. <https://doi.org/10.3233/JAD-2011-101260>
- Hanson, L. C., Carey, T. S., Caprio, A. J., Lee, T. J., Ersek, M., Garrett, J., Jackman, A., Gilliam, R., Wessell, K., & Mitchell, S. L. (2011). Improving decision-making for feeding options in advanced dementia: a randomized, controlled trial. *Journal of the American Geriatrics Society*, *59*(11), 2009–2016. <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2011.03629.x>
- Hanson, L. C., Zimmerman, S., Song, M. K., Lin, F. C., Rosemond, C., Carey, T. S., & Mitchell, S. L. (2017). Effect of the Goals of Care Intervention for Advanced Dementia: A Randomized Clinical Trial. *JAMA internal medicine*, *177*(1), 24–31. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2016.7031>
- Hansson, O., Lehmann, S., Otto, M., Zetterberg, H., & Lewczuk, P. (2019). Advantages and disadvantages of the use of the CSF Amyloid β (A β) 42/40 ratio in the diagnosis of Alzheimer's Disease. *Alzheimer's research & therapy*, *11*(1), 34. <https://doi.org/10.1186/s13195-019-0485-0>
- Hazan, J., Wing, M., Liu, K. Y., Reeves, S., & Howard, R. (2023). Clinical utility of cerebrospinal fluid biomarkers in the evaluation of cognitive impairment: a systematic review and meta-analysis. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*, *94*(2), 113–120. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2022-329530>
- He, Y., Li, H., Huang, J., Huang, S., Bai, Y., Li, Y., & Huang, W. (2021). Efficacy of antidepressant drugs in the treatment of depression in Alzheimer disease patients: A systematic review and network meta-analysis. *Journal of psychopharmacology (Oxford, England)*, *35*(8), 901–909. <https://doi.org/10.1177/026988112111030181>

- Health Quality Ontario (2014). The appropriate use of neuroimaging in the diagnostic work-up of dementia: an evidence-based analysis. *Ontario health technology assessment series*, 14(1), 1–64.
- Hird, M. A., Egeto, P., Fischer, C. E., Naglie, G., Schweizer, T. A. (2016). A Systematic Review and Meta-Analysis of On-Road Simulator and Cognitive Driving Assessment in Alzheimer's Disease and Mild Cognitive Impairment. *Journal of Alzheimer's disease: JAD*, 53(2), 713–729.
- Hird, M. A., Vesely, K. A., Fischer, C. E., Graham, S. J., Naglie, G., & Schweizer, T. A. (2017). Investigating Simulated Driving Errors in Amnesic Single- and Multiple-Domain Mild Cognitive Impairment. *Journal of Alzheimer's disease: JAD*, 56(2), 447–452. <https://doi.org/10.3233/JAD-160995>
- Horvath, A. A., Papp, A., Zsuffa, J., Szucs, A., Luckl, J., Radai, F., Nagy, F., Hidasi, Z., Csukly, G., Barcs, G., & Kamondi, A. (2021). Subclinical epileptiform activity accelerates the progression of Alzheimer's disease: A long-term EEG study. *Clinical neurophysiology: official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*, 132(8), 1982–1989. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2021.03.050>
- Hsu, W. T., Esmaily-Fard, A., Lai, C. C., Zala, D., Lee, S. H., Chang, S. S., & Lee, C. C. (2017). Antipsychotics and the Risk of Cerebrovascular Accident: A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies. *Journal of the American Medical Directors Association*, 18(8), 692–699. <https://doi.org/10.1016/j.jamda.2017.02.020>
- Huang, X., Zhao, X., Li, B., Cai, Y., Zhang, S., Wan, Q., & Yu, F. (2022). Comparative efficacy of various exercise interventions on cognitive function in patients with mild cognitive impairment or dementia: A systematic review and network meta-analysis. *Journal of sport and health science*, 11(2), 212–223. <https://doi.org/10.1016/j.jshs.2021.05.003>
- Iaccarino, L., Chiotis, K., Alongi, P., Almkvist, O., Wall, A., Cerami, C., Bettinardi, V., Gianolli, L., Nordberg, A., & Perani, D. (2017). A Cross-Validation of FDG- and Amyloid-PET Biomarkers in Mild Cognitive Impairment for the Risk Prediction to Dementia due to Alzheimer's Disease in a Clinical Setting. *Journal of Alzheimer's disease: JAD*, 59(2), 603–614. <https://doi.org/10.3233/JAD-170158>
- Iaccarino, L., Sala, A., Perani, D., & Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (2019). Predicting long-term clinical stability in amyloid-positive subjects by FDG-PET. *Annals of clinical and translational neurology*, 6(6), 1113–1120. <https://doi.org/10.1002/acn3.782>
- Ikonomovic, M. D., Buckley, C. J., Abrahamson, E. E., Kofler, J. K., Mathis, C. A., Klunk, W. E., & Farrar, G. (2020). Post-mortem analyses of PiB and flutemetamol in diffuse and cored amyloid- β plaques in Alzheimer's disease. *Acta neuropathologica*, 140(4), 463–476. <https://doi.org/10.1007/s00401-020-02175-1>

- Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (2007). *Cholinesterasehemmer bei Alzheimer Demenz. Abschlussbericht A05-19A.*
- Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (2011). *Responderanalysen zu Memantin bei Alzheimer Demenz. Rapid Report A10-06.*
- Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (2008). *Ginkgohaltige Präparate bei Alzheimer Demenz. Abschlussbericht A05-19B.*
- Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (2021). *Dementia Care Management. Evidenzbericht zur S3-Leitlinie Demenzen V20-03C.*
- Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (2021). *Technische Unterstützungssysteme. Evidenzbericht zur S3-Leitlinie Demenzen V20-03B.*
- Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (2021). *Kognitives Training/Kognitive Stimulation. Evidenzbericht zur S3-Leitlinie Demenzen V20-03A.*
- Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (2021). *Strukturelle Bildgebung. Evidenzbericht zur S3-Leitlinie Demenzen V20-03D.*
- Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (2021). *Strukturelle Aufklärung über die Erstdiagnose. Evidenzbericht zur S3-Leitlinie Demenzen V20-03E.*
- Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (2021). *Nicht medikamentöse Interventionen bei milder kognitiver Beeinträchtigung und Biomarker-Nachweis. Evidenzbericht zur S3-Leitlinie Demenzen V20-03F.*
- Ivanoiu, A., Dricot, L., Gilis, N., Grandin, C., Lhommel, R., Quenon, L., & Hanseeuw, B. (2015). Classification of non-demented patients attending a memory clinic using the new diagnostic criteria for Alzheimer's disease with disease-related biomarkers. *Journal of Alzheimer's disease: JAD*, 43(3), 835–847. <https://doi.org/10.3233/JAD-140651>
- Iverson, D. J., Gronseth, G. S., Reger, M. A., Classen, S., Dubinsky, R. M., Rizzo, M., & Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology (2010). Practice Parameter update: Evaluation and management of driving risk in dementia. *Neurology*, 74(16), 1316–1324. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3181da3b0f>
- Jack, C. R., Jr, Wiste, H. J., Lesnick, T. G., Weigand, S. D., Knopman, D. S., Vemuri, P., Pankratz, V. S., Senjem, M. L., Gunter, J. L., Mielke, M. M., Lowe, V. J., Boeve, B. F., & Petersen, R. C. (2013). Brain β -amyloid load approaches a plateau. *Neurology*, 80(10), 890–896. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3182840bbe>
- Jagust, W., Reed, B., Mungas, D., Ellis, W., & Decarli, C. (2007). What does fluorodeoxyglucose PET imaging add to a clinical diagnosis of dementia? *Neurology*, 69(9), 871–877. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000269790.05105.16>

- Jelic, V., & Kowalski, J. (2009). Evidence-based evaluation of diagnostic accuracy of resting EEG in dementia and mild cognitive impairment. *Clinical EEG and neuroscience*, 40(2), 129–142. <https://doi.org/10.1177/155005940904000211>
- Jensen, M., Agbata, I. N., Canavan, M., & McCarthy, G. (2015). Effectiveness of educational interventions for informal caregivers of individuals with dementia residing in the community: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *International journal of geriatric psychiatry*, 30(2), 130–143. <https://doi.org/10.1002/gps.4208>
- Joseph, P. G., O'Donnell, M. J., Teo, K. K., Gao, P., Anderson, C., Probstfield, J. L., Bosch, J., Khatib, R., & Yusuf, S. (2014). The Mini-Mental State Examination, Clinical Factors, and Motor Vehicle Crash Risk. *Journal of the American Geriatrics Society*, 62(8), 1419–1426. <https://doi.org/10.1111/jgs.12936>
- Yoshida, K., Roberts, R., Suzuki, T., Lebowitz, B., Reeves, S., Howard, R., Abe, T., Mimura, M., & Uchida, H. (2017). Lack of Early Improvement with Antipsychotics is a Marker for Subsequent Nonresponse in Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia: Analysis of CATIE-AD Data. *The American journal of geriatric psychiatry : official journal of the American Association for Geriatric Psychiatry*, 25(7), 708–716. <https://doi.org/10.1016/j.jagp.2017.01.016>
- 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. *International journal of geriatric psychiatry*, 19(2), 136–143. <https://doi.org/10.1002/gps.1042>
- Kang, S. H., Cho, H., Shin, J., Kim, H. R., Noh, Y., Kim, E. J., Lyoo, C. H., Jang, H., Kim, H. J., Koh, S. B., Na, D. L., Suh, M. K., & Seo, S. W. (2021). Clinical Characteristic in Primary Progressive Aphasia in Relation to Alzheimer's Disease Biomarkers. *Journal of Alzheimer's disease: JAD*, 84(2), 633–645. <https://doi.org/10.3233/JAD-210392>
- Kaplow, J., Vandijck, M., Gray, J., Kanekiyo, M., Huyck, E., Traynham, C. J., Esquivel, R., Fagan, A. M., & Luthman, J. (2020). Concordance of Lumipulse cerebrospinal fluid t-tau/A β 42 ratio with amyloid PET status. *Alzheimer's & dementia : the journal of the Alzheimer's Association*, 16(1), 144–152. <https://doi.org/10.1002/alz.12000>
- Kellermann, A. J., & Kloft, C. (2011). Is there a risk of bleeding associated with standardized Ginkgo biloba extract therapy? A systematic review and meta-analysis. *Pharmacotherapy*, 31(5), 490–502. <https://doi.org/10.1592/phco.31.5.490>
- Kelly, A. J., Lockett, T., Clayton, J. M., Gabb, L., Kochovska, S., & Agar, M. (2019). Advance care planning in different settings for people with dementia: A systematic review and narrative synthesis. *Palliative & supportive care*, 17(6), 707–719. <https://doi.org/10.1017/S1478951519000257>

- Kemper, S., & Harden, T. (1999). Experimentally disentangling what's beneficial about elderspeak from what's not. *Psychology and aging*, 14(4), 656–670. <https://doi.org/10.1037//0882-7974.14.4.656>
- Kerklaan, B. J., van Berckel, B. N., Herholz, K., Dols, A., van der Flier, W. M., Scheltens, P., & Pijnenburg, Y. A. (2014). The added value of 18-fluorodeoxyglucose-positron emission tomography in the diagnosis of the behavioral variant of frontotemporal dementia. *American journal of Alzheimer's disease and other dementias*, 29(7), 607–613. <https://doi.org/10.1177/1533317514524811>
- Kim, K., Han, J. W., So, Y., Seo, J., Kim, Y. J., Park, J. H., Lee, S. B., Lee, J. J., Jeong, H. G., Kim, T. H., & Kim, K. W. (2017). Cognitive Stimulation as a Therapeutic Modality for Dementia: A Meta-Analysis. *Psychiatry investigation*, 14(5), 626–639. <https://doi.org/10.4306/pi.2017.14.5.626>
- Kim, S. Y., Karlawish, J. H., & Caine, E. D. (2002). Current state of research on decision-making competence of cognitively impaired elderly persons. *The American journal of geriatric psychiatry: official journal of the American Association for Geriatric Psychiatry*, 10(2), 151–165.
- Klie, T. (2020). Care und Case Management – Steuerung im Kontext von Pflegebedürftigkeit. In: Jacobs, K., Kuhlmeier, A., Greß, S., Klauber, J., Schwinger, A. (eds) *Pflege-Report 2020*. Springer, Berlin, Heidelberg. https://doi.org/10.1007/978-3-662-61362-7_11
- Klug-entscheiden in der Geriatrie <https://www.klug-entscheiden.com/empfehlungen/geriatrie> (letzter Abruf: 29.08.2023)
- Koga, S., Josephs, K. A., Aiba, I., Yoshida, M., & Dickson, D. W. (2022). Neuropathology and emerging biomarkers in corticobasal syndrome. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*, 93(9), 919–929. Advance online publication. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2021-328586>
- Kokkinou, M., Beishon, L. C., Smailagic, N., Noel-Storr, A. H., Hyde, C., Ukoumunne, O., Worrall, R. E., Hayen, A., Desai, M., Ashok, A. H., Paul, E. J., Georgopoulou, A., Casoli, T., Quinn, T. J., & Ritchie, C. W. (2021). Plasma and cerebrospinal fluid ABeta42 for the differential diagnosis of Alzheimer's disease dementia in participants diagnosed with any dementia subtype in a specialist care setting. *The Cochrane database of systematic reviews*, 2(2), CD010945. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD010945.pub2>
- Krupp S für die AG Assessment der Deutschen Gesellschaft für Geriatrie e. V., S1-Leitlinie Geriatisches Assessment der Stufe 2, Living Guideline, Version 11.07.2022, AWMF-Register-Nr. 084-002LG

- La Joie, R., Ayakta, N., Seeley, W. W., Borys, E., Boxer, A. L., DeCarli, C., Doré, V., Grinberg, L. T., Huang, E., Hwang, J. H., Ikonomic, M. D., Jack, C., Jr, Jagust, W. J., Jin, L. W., Klunk, W. E., Kofler, J., Lesman-Segev, O. H., Lockhart, S. N., Lowe, V. J., Masters, C. L., ... Rabinovici, G. D. (2019). Multisite study of the relationships between antemortem [¹¹C]PIB-PET Centiloid values and postmortem measures of Alzheimer's disease neuropathology. *Alzheimer's & dementia: the journal of the Alzheimer's Association*, 15(2), 205–216. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2018.09.001>
- Laforce, R., Jr, Buteau, J. P., Paquet, N., Verret, L., Houde, M., & Bouchard, R. W. (2010). The value of PET in mild cognitive impairment, typical and atypical/unclear dementias: A retrospective memory clinic study. *American journal of Alzheimer's disease and other dementias*, 25(4), 324–332. <https://doi.org/10.1177/1533317510363468>
- Lai, N. M., Chang, S. M. W., Ng, S. S., Tan, S. L., Chaiyakunapruk, N., & Stanaway, F. (2019). Animal-assisted therapy for dementia. The Cochrane database of systematic reviews, 2019(11), CD013243. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD013243.pub2>
- Lam, A. D., Sarkis, R. A., Pellerin, K. R., Jing, J., Dworetzky, B. A., Hoch, D. B., Jacobs, C. S., Lee, J. W., Weisholtz, D. S., Zepeda, R., Westover, M. B., Cole, A. J., & Cash, S. S. (2020). Association of epileptiform abnormalities and seizures in Alzheimer disease. *Neurology*, 95(16), e2259–e2270. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000010612>
- Lamont, S., Jeon, Y. H., & Chiarella, M. (2013). Assessing patient capacity to consent to treatment: an integrative review of instruments and tools. *Journal of clinical nursing*, 22(17-18), 2387–2403. <https://doi.org/10.1111/jocn.12215>
- Landau, S. M., Harvey, D., Madison, C. M., Reiman, E. M., Foster, N. L., Aisen, P. S., Petersen, R. C., Shaw, L. M., Trojanowski, J. Q., Jack, C. R., Jr, Weiner, M. W., Jagust, W. J., & Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (2010). Comparing predictors of conversion and decline in mild cognitive impairment. *Neurology*, 75(3), 230–238. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3181e8e8b8>
- Laver, K., Milte, R., Dyer, S., & Crotty, M. (2017). A Systematic Review and Meta-Analysis Comparing Carer Focused and Dyadic Multicomponent Interventions for Carers of People With Dementia. *Journal of aging and health*, 29(8), 1308–1349. <https://doi.org/10.1177/0898264316660414>
- Lee, C. W., Chen, J. Y., Ko, C. C., Chuang, M. H., Tsai, W. W., Sun, C. K., & Hung, K. C. (2022). Efficacy of methylphenidate for the treatment of apathy in patients with Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled studies. *Psychopharmacology*, 239(12), 3743–3753. <https://doi.org/10.1007/s00213-022-06261-y>

- Lee, Y. F., Hsu, T. W., Liang, C. S., Yeh, T. C., Chen, T. Y., Chen, N. C., & Chu, C. S. (2021). The Efficacy and Safety of Tube Feeding in Advanced Dementia Patients: A Systemic Review and Meta-Analysis Study. *Journal of the American Medical Directors Association*, 22(2), 357–363. <https://doi.org/10.1016/j.jamda.2020.06.035>
- Leng, M., Zhao, Y., & Wang, Z. (2020). Comparative efficacy of non-pharmacological interventions on agitation in people with dementia: A systematic review and Bayesian network meta-analysis. *International journal of nursing studies*, 102, 103489. <https://doi.org/10.1016/j.ijnurstu.2019.103489>
- Leplow, B. (2019) Prämorbides Leistungsniveau. In: R. Drechsler, D. Heinemann, Schellig, D. & W. Sturm (Eds.), *Handbuch neuropsychologischer Testverfahren Band 3*. (S. 727-767). Göttingen: Hogrefe.
- Lesman-Segev, O. H., La Joie, R., Iaccarino, L., Lobach, I., Rosen, H. J., Seo, S. W., Janabi, M., Baker, S. L., Edwards, L., Pham, J., Olichney, J., Boxer, A., Huang, E., Gorno-Tempini, M., DeCarli, C., Hepker, M., Hwang, J. L., Miller, B. L., Spina, S., Grinberg, L. T., ... Rabinovici, G. D. (2021). Diagnostic Accuracy of Amyloid versus ¹⁸F-Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography in Autopsy-Confirmed Dementia. *Annals of neurology*, 89(2), 389–401. <https://doi.org/10.1002/ana.25968>
- Leuzy, A., Savitcheva, I., Chiotis, K., Lilja, J., Andersen, P., Bogdanovic, N., Jelic, V., & Nordberg, A. (2019). Clinical impact of [¹⁸F]flutemetamol PET among memory clinic patients with an unclear diagnosis. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*, 46(6), 1276–1286. <https://doi.org/10.1007/s00259-019-04297-5>
- Lewczuk, P., Esselmann, H., Otto, M., Maler, J. M., Henkel, A. W., Henkel, M. K., Eikenberg, O., Antz, C., Krause, W. R., Reulbach, U., Kornhuber, J., & Wiltfang, J. (2004). Neurochemical diagnosis of Alzheimer's dementia by CSF Aβ₄₂, Aβ₄₂/Aβ₄₀ ratio and total tau. *Neurobiology of aging*, 25(3), 273–281. [https://doi.org/10.1016/S0197-4580\(03\)00086-1](https://doi.org/10.1016/S0197-4580(03)00086-1)
- Liang, J. H., Shen, W. T., Li, J. Y., Qu, X. Y., Li, J., Jia, R. X., Wang, Y. Q., Wang, S., Wu, R. K., Zhang, H. B., Hang, L., Xu, Y., & Lin, L. (2019). The optimal treatment for improving cognitive function in elder people with mild cognitive impairment incorporating Bayesian network meta-analysis and systematic review. *Ageing research reviews*, 51, 85–96. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2019.01.009>
- Liedorp, M., Stam, C. J., van der Flier, W. M., Pijnenburg, Y. A., & Scheltens, P. (2010). Prevalence and clinical significance of epileptiform EEG discharges in a large memory clinic cohort. *Dementia and geriatric cognitive disorders*, 29(5), 432–437. <https://doi.org/10.1159/000278620>

- Liew, T. M. (2020). Active case finding of dementia in ambulatory care settings: a comparison of three strategies. *European journal of neurology*, 27(10), 1867–1878. <https://doi.org/10.1111/ene.14353>
- Lingler, J. H., Sereika, S. M., Butters, M. A., Cohen, A. D., Klunk, W. E., Knox, M. L., McDade, E., Nadkarni, N. K., Roberts, J. S., Tamres, L. K., & Lopez, O. L. (2020). A randomized controlled trial of amyloid positron emission tomography results disclosure in mild cognitive impairment. *Alzheimer's & dementia : the journal of the Alzheimer's Association*, 16(9), 1330–1337. <https://doi.org/10.1002/alz.12129>
- Liu, J., & Wang, L. N. (2021). Treatment of epilepsy for people with Alzheimer's disease. *The Cochrane database of systematic reviews*, 5(5), CD011922. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD011922.pub4>
- Lombardi, G., Crescioli, G., Cavedo, E., Lucenteforte, E., Casazza, G., Bellatorre, A. G., Lista, C., Costantino, G., Frisoni, G., Virgili, G., & Filippini, G. (2020). Structural magnetic resonance imaging for the early diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease in people with mild cognitive impairment. *The Cochrane database of systematic reviews*, 3(3), CD009628. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD009628.pub2>
- Lundberg, C., Johansson, K., Ball, K., Bjerre, B., Blomqvist, C., Braekhus, A., Brouwer, W. H., Bylsma, F. W., Carr, D. B., Englund, L., Friedland, R. P., Hakamies-Blomqvist, L., Klemetz, G., O'Neill, D., Odenheimer, G. L., Rizzo, M., Schelin, M., Seideman, M., Tallman, K., Viitanen, M., ... Winblad, B. (1997). Dementia and driving: an attempt at consensus. *Alzheimer disease and associated disorders*, 11(1), 28–37. <https://doi.org/10.1097/00002093-199703000-00006>
- Man-Son-Hing, M., Marshall, S. C., Molnar, F. J., & Wilson, K. G. (2007). Systematic Review of Driving Risk and the Efficacy of Compensatory Strategies in Persons with Dementia. *Journal of the American Geriatrics Society*, 55(6), 878–884. <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2007.01177.x>
- Marson, D. C., Chatterjee, A., Ingram, K. K., & Harrell, L. E. (1996). Toward a neurologic model of competency: Cognitive predictors of capacity to consent in Alzheimer's disease using three different legal standards. *Neurology*, 46(3), 666–672. <https://doi.org/10.1212/WNL.46.3.666>
- Mastwyk, M., Ames, D., Ellis, K. A., Chiu, E., & Dow, B. (2014). Disclosing a dementia diagnosis: what do patients and family consider important?. *International psychogeriatrics*, 26(8), 1263–1272. <https://doi.org/10.1017/S1041610214000751>
- Mattos, M. K., Sereika, S. M., Beach, S. R., Kim, H., Klunk, W. E., Knox, M., Nadkarni, N. K., Parker, L. S., Roberts, J. S., Schulz, R., Tamres, L., & Lingler, J. H. (2019). Research Use of Ecological Momentary Assessment for Adverse Event Monitoring Following

- Amyloid- β Results Disclosure. *Journal of Alzheimer's disease : JAD*, 71(4), 1071–1079.
<https://doi.org/10.3233/JAD-190091>
- Maust, D. T., Kim, H. M., Seyfried, L. S., Chiang, C., Kavanagh, J., Schneider, L. S., & Kales, H. C. (2015). Antipsychotics, other psychotropics, and the risk of death in patients with dementia: number needed to harm. *JAMA psychiatry*, 72(5), 438–445.
<https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2014.3018>
- Maust, D. T., Strominger, J., Kim, H. M., Langa, K. M., Bynum, J. P. W., Chang, C. H., Kales, H. C., Zivin, K., Solway, E., & Marcus, S. C. (2021). Prevalence of Central Nervous System-Active Polypharmacy Among Older Adults With Dementia in the US. *JAMA*, 325(10), 952–961. <https://doi.org/10.1001/jama.2021.1195>
- Mayeux, R., Saunders, A. M., Shea, S., Mirra, S., Evans, D., Roses, A. D., Hyman, B. T., Crain, B., Tang, M. X., & Phelps, C. H. (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. *The New England journal of medicine*, 338(8), 506–511. <https://doi.org/10.1056/NEJM199802193380804>
- Riemann, D., Baum, E., Cohrs, S., Crönlein, T., Hajak, G., Hertenstein, E., ... & Spiegelhalder, K. (2017). S3-Leitlinie nicht erholsamer schlaf/schlafstörungen. *Somnologie*, 21(1), 2-44.). (abgerufen am 29.08.2023)
- McCleery, J., & Sharpley, A. L. (2020). Pharmacotherapies for sleep disturbances in dementia. *The Cochrane database of systematic reviews*, 11(11), CD009178.
<https://doi.org/10.1002/14651858.CD009178.pub4>
- McKeith, I. G., Boeve, B. F., Dickson, D. W., Halliday, G., Taylor, J. P., Weintraub, D., Aarsland, D., Galvin, J., Attems, J., Ballard, C. G., Bayston, A., Beach, T. G., Blanc, F., Bohnen, N., Bonanni, L., Bras, J., Brundin, P., Burn, D., Chen-Plotkin, A., Duda, J. E., ... Kosaka, K. (2017). Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies: Fourth consensus report of the DLB Consortium. *Neurology*, 89(1), 88–100.
<https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000004058>
- McShane, R., Westby, M. J., Roberts, E., Minakaran, N., Schneider, L., Farrimond, L. E., Maayan, N., Ware, J., & Debarros, J. (2019). Memantine for dementia. *The Cochrane database of systematic reviews*, 3(3), CD003154.
<https://doi.org/10.1002/14651858.CD003154.pub6>
- McShane, R., Westby, M. J., Roberts, E., Minakaran, N., Schneider, L., Farrimond, L. E., Maayan, N., Ware, J., & Debarros, J. (2019). Memantine for dementia. *The Cochrane database of systematic reviews*, 3(3), CD003154.
<https://doi.org/10.1002/14651858.CD003154.pub6>
- Meng, Y. H., Wang, P. P., Song, Y. X., & Wang, J. H. (2019). Cholinesterase inhibitors and memantine for Parkinson's disease dementia and Lewy body dementia: A meta-

- analysis. *Experimental and therapeutic medicine*, 17(3), 1611–1624. <https://doi.org/10.3892/etm.2018.7129>
- Min, J., Moon, W. J., Jeon, J. Y., Choi, J. W., Moon, Y. S., & Han, S. H. (2017). Diagnostic Efficacy of Structural MRI in Patients With Mild-to-Moderate Alzheimer Disease: Automated Volumetric Assessment Versus Visual Assessment. *AJR. American journal of roentgenology*, 208(3), 617–623. <https://doi.org/10.2214/AJR.16.16894>
- Minoshima, S., Foster, N. L., Sima, A. A., Frey, K. A., Albin, R. L., & Kuhl, D. E. (2001). Alzheimer's disease versus dementia with Lewy bodies: cerebral metabolic distinction with autopsy confirmation. *Annals of neurology*, 50(3), 358–365. <https://doi.org/10.1002/ana.1133>
- Mintzer, J., Lanctôt, K. L., Scherer, R. W., Rosenberg, P. B., Herrmann, N., van Dyck, C. H., Padala, P. R., Brawman-Mintzer, O., Porsteinsson, A. P., Lerner, A. J., Craft, S., Levey, A. I., Burke, W., Perin, J., Shade, D., & ADMET 2 Research Group (2021). Effect of Methylphenidate on Apathy in Patients With Alzheimer Disease: The ADMET 2 Randomized Clinical Trial. *JAMA neurology*, 78(11), 1324–1332. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2021.3356>
- Mitchell A. J. (2009). CSF phosphorylated tau in the diagnosis and prognosis of mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: a meta-analysis of 51 studies. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*, 80(9), 966–975. <https://doi.org/10.1136/jnnp.2008.167791>
- Mittal, D., Palmer, B. W., Dunn, L. B., Landes, R., Ghormley, C., Beck, C., Golshan, S., Blevins, D., & Jeste, D. V. (2007). Comparison of two enhanced consent procedures for patients with mild Alzheimer disease or mild cognitive impairment. *The American journal of geriatric psychiatry: official journal of the American Association for Geriatric Psychiatry*, 15(2), 163–167. <https://doi.org/10.1097/JGP.0b013e31802dd379>
- Möhler, R., Renom, A., Renom, H., & Meyer, G. (2018). Personally tailored activities for improving psychosocial outcomes for people with dementia in long-term care. *The Cochrane database of systematic reviews*, 2(2), CD009812. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD009812.pub2>
- Mosconi, L., Tsui, W. H., Herholz, K., Pupi, A., Drzezga, A., Lucignani, G., Reiman, E. M., Holthoff, V., Kalbe, E., Sorbi, S., Diehl-Schmid, J., Perneczky, R., Clerici, F., Caselli, R., Beuthien-Baumann, B., Kurz, A., Minoshima, S., & de Leon, M. J. (2008). Multicenter standardized 18F-FDG PET diagnosis of mild cognitive impairment, Alzheimer's disease, and other dementias. *Journal of nuclear medicine: official publication, Society of Nuclear Medicine*, 49(3), 390–398. <https://doi.org/10.2967/jnumed.107.045385>
- Motara, H., Olusoga, T., Russell, G., Jamieson, S., Ahmed, S., Brindle, N., Pillai, A., Scarsbrook, A. F., Patel, C. N., & Chowdhury, F. U. (2017). Clinical impact and diagnostic accuracy of 2-[¹⁸F]-fluoro-2-deoxy-d-glucose positron-emission tomography/computed tomography (PET/CT) brain imaging in patients with cognitive impairment: a tertiary

- centre experience in the UK. *Clinical radiology*, 72(1), 63–73. <https://doi.org/10.1016/j.crad.2016.08.003>
- Moye, J., & Marson, D. C. (2007). Assessment of decision-making capacity in older adults: an emerging area of practice and research. *The journals of gerontology. Series B, Psychological sciences and social sciences*, 62(1), P3–P11. <https://doi.org/10.1093/geronb/62>.
- Moye, J., Karel, M. J., Gurrera, R. J., & Azar, A. R. (2006). Neuropsychological predictors of decision-making capacity over 9 months in mild-to-moderate dementia. *Journal of general internal medicine*, 21(1), 78–83. <https://doi.org/10.1111/j.1525-1497.2005.00288.x>
- Mühlbauer, V., Möhler, R., Dichter, M. N., Zuidema, S. U., Köpke, S., & Luijendijk, H. J. (2021). Antipsychotics for agitation and psychosis in people with Alzheimer's disease and vascular dementia. *The Cochrane database of systematic reviews*, 12(12), CD013304. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD013304.pub2>
- Müller, T., Haberstroh, J., Knebel, M., Oswald, F., Kaspar, R., Kemper, C. J., Halder-Sinn, P., Schroeder, J., & Pantel, J. (2017). Assessing capacity to consent to treatment with cholinesterase inhibitors in dementia using a specific and standardized version of the MacArthur Competence Assessment Tool (MacCAT-T). *International psychogeriatrics*, 29(2), 333–343. <https://doi.org/10.1017/S104161021600154X>
- Müller, T., Haberstroh, J., Knebel, M., Oswald, F., Weygandt, M., Schröder, J., Markwort, S., & Pantel, J. (2015). Comparison of Three Different Assessments of Capacity to Consent in Dementia Patients. *GeroPsych: The Journal of Gerontopsychology and Geriatric Psychiatry*, 28(1), 21-29. <https://doi.org/10.1024/1662-9647/a000119>
- Musaeus, C. S., Nilsson, C., Cooper, C., Kramberger, M. G., Verdelho, A., Stefanova, E., Religa, D., Waldemar, G., & Frederiksen, K. S. (2021). Pharmacological Medical Treatment of Epilepsy in Patients with Dementia: A Systematic Review. *Current Alzheimer research*, 18(9), 689–694. <https://doi.org/10.2174/1567205018666211126121529>
- National Institute for Health and Care Excellence (2018). Dementia - Assessment, management and support for people living with dementia and their carers. NICE Guideline 97 - Methods, evidence and recommendations.
- Nelson, P. T., Dickson, D. W., Trojanowski, J. Q., Jack, C. R., Boyle, P. A., Arfanakis, K., Rademakers, R., Alafuzoff, I., Attems, J., Brayne, C., Coyle-Gilchrist, I. T. S., Chui, H. C., Fardo, D. W., Flanagan, M. E., Halliday, G., Hokkanen, S. R. K., Hunter, S., Jicha, G. A., Katsumata, Y., Kawas, C. H., ... Schneider, J. A. (2019). Limbic-predominant age-related TDP-43 encephalopathy (LATE): consensus working group report. *Brain: a journal of neurology*, 142(6), 1503–1527. <https://doi.org/10.1093/brain/awz099>

- Nguyen, H., Terry, D., Phan, H., Vickers, J., & McInerney, F. (2019). Communication training and its effects on carer and care-receiver outcomes in dementia settings: A systematic review. *Journal of clinical nursing*, *28*(7-8), 1050–1069. <https://doi.org/10.1111/jocn.14697>
- Nicastro, N., Burkhard, P. R., & Garibotto, V. (2018). Scan without evidence of dopaminergic deficit (SWEDD) in degenerative parkinsonism and dementia with Lewy bodies: A prospective study. *Journal of the neurological sciences*, *385*, 17–21. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2017.11.039>
- Law, Z. K., Todd, C., Mehraram, R., Schumacher, J., Baker, M. R., LeBeau, F. E. N., Yarnall, A., Onofrj, M., Bonanni, L., Thomas, A., & Taylor, J. P. (2020). The Role of EEG in the Diagnosis, Prognosis and Clinical Correlations of Dementia with Lewy Bodies-A Systematic Review. *Diagnostics (Basel, Switzerland)*, *10*(9), 616. <https://doi.org/10.3390/diagnostics10090616>
- Nihashi, T., Ito, K., & Terasawa, T. (2020). Diagnostic accuracy of DAT-SPECT and MIBG scintigraphy for dementia with Lewy bodies: an updated systematic review and Bayesian latent class model meta-analysis. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*, *47*(8), 1984–1997. <https://doi.org/10.1007/s00259-019-04480-8>
- Nordberg, A., Carter, S. F., Rinne, J., Drzezga, A., Brooks, D. J., Vandenberghe, R., Perani, D., Forsberg, A., Långström, B., Scheinin, N., Karrasch, M., Någren, K., Grimmer, T., Miederer, I., Edison, P., Okello, A., Van Laere, K., Nelissen, N., Vandenberghe, M., Garibotto, V., ... Herholz, K. (2013). A European multicentre PET study of fibrillar amyloid in Alzheimer's disease. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*, *40*(1), 104–114. <https://doi.org/10.1007/s00259-012-2237-2>
- Olsson, B., Lautner, R., Andreasson, U., Öhrfelt, A., Portelius, E., Bjerke, M., Hölttä, M., Rosén, C., Olsson, C., Strobel, G., Wu, E., Dakin, K., Petzold, M., Blennow, K., & Zetterberg, H. (2016). CSF and blood biomarkers for the diagnosis of Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet. Neurology*, *15*(7), 673–684. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(16\)00070-3](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(16)00070-3)
- Orgeta, V., Leung, P., Del-Pino-Casado, R., Qazi, A., Orrell, M., Spector, A. E., & Methley, A. M. (2022). Psychological treatments for depression and anxiety in dementia and mild cognitive impairment. *The Cochrane database of systematic reviews*, *4*(4), CD009125. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD009125.pub3>
- Ossenkoppele, R., Prins, N. D., & van Berckel, B. N. (2013). Amyloid imaging in clinical trials. *Alzheimer's research & therapy*, *5*(4), 36. <https://doi.org/10.1186/alzrt195>
- Ottoy, J., Niemantsverdriet, E., Verhaeghe, J., De Roeck, E., Struyfs, H., Somers, C., Wyffels, L., Ceysens, S., Van Mossevelde, S., Van den Bossche, T., Van Broeckhoven, C., Ribbens, A., Bjerke, M., Stroobants, S., Engelborghs, S., & Staelens, S. (2019). Association of short-term cognitive decline and MCI-to-AD dementia conversion with CSF, MRI,

- amyloid- and ¹⁸F-FDG-PET imaging. *NeuroImage. Clinical*, 22, 101771. <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2019.101771>
- Ozer, S., Young, J., Champ, C., & Burke, M. (2016). A systematic review of the diagnostic test accuracy of brief cognitive tests to detect amnesic mild cognitive impairment. *International journal of geriatric psychiatry*, 31(11), 1139–1150. <https://doi.org/10.1002/gps.4444>
- Palmer, B. W., Harmell, A. L., Dunn, L. B., Kim, S. Y., Pinto, L. L., Golshan, S., & Jeste, D. V. (2018). Multimedia Aided Consent for Alzheimer's Disease Research. *Clinical gerontologist*, 41(1), 20–32. <https://doi.org/10.1080/07317115.2017.1373177>
- Park, J., Jeong, E., & Seomun, G. (2018). The clock drawing test: A systematic review and meta-analysis of diagnostic accuracy. *Journal of advanced nursing*, 74(12), 2742–2754. <https://doi.org/10.1111/jan.13810>
- Parmera, J. B., Coutinho, A. M., Aranha, M. R., Studart-Neto, A., de Godoi-Carneiro, C., de Almeida, I. J., Fontoura-Solla, D. J., Ono, C. R., Barbosa, E. R., Nitrini, R., Buchpiguel, C. A., Brucki, S. M. D. (2021). FDG-PET Patterns Predict Amyloid Deposition and Clinical Profile in Corticobasal Syndrome. *Movement Disorders*, 36(3), 651–661.
- Parsons, C., Lim, W. Y., Loy, C., McGuinness, B., Passmore, P., Ward, S. A., & Hughes, C. (2021). Withdrawal or continuation of cholinesterase inhibitors or memantine or both, in people with dementia. *The Cochrane database of systematic reviews*, 2(2), CD009081. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD009081.pub2>
- Patnode, C. D., Perdue, L. A., Rossom, R. C., Rushkin, M. C., Redmond, N., Thomas, R. G., Lin, J. S. (2020). *Screening for Cognitive Impairment in Older Adults: An Evidence Update for the U.S. Preventive Services Task Force* [Internet]. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); Report No.: 19-05257-EF-1.
- Pennington, C., Davey, K., Ter Meulen, R., Coulthard, E., & Kehoe, P. G. (2018). Tools for testing decision-making capacity in dementia. *Age and ageing*, 47(6), 778–784. <https://doi.org/10.1093/ageing/afy096>
- Perini, G., Rodriguez-Vieitez, E., Kadir, A., Sala, A., Savitcheva, I., & Nordberg, A. (2021). Clinical impact of ¹⁸F-FDG-PET among memory clinic patients with uncertain diagnosis. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*, 48(2), 612–622. <https://doi.org/10.1007/s00259-020-04969-7>
- Piersma, D., Fuermaier, A. B. M. de Waard, D., De Deyn, P. P., Davidse, R. J., de Groot, J., Doumen, M. J. A., Bredewoud, R. A., Claesen, R., Lemstra, A. W., Vermeeren, A., Ponds, R., Verhey, F., Brouwer, W. H., & Tucha, O. (2018a). The MMSE should not be the sole

- indicator of fitness to drive in mild Alzheimer's dementia. *Acta Neurologica Belgica*, 118, 637–642. <https://doi.org/10.1007/s13760-018-1036-3>
- Piersma, D., Fuermaier, A. B. M., De Waard, D., Davidse, R. J., De Groot, J., Doumen, M. J. A., Bredewoud, R. A., Claesen, R., Lemstra, A. W., Scheltens, P., Vermeeren, A., Ponds, R., Verhey, F., De Deyn, P. P., Brouwer, W. H., & Tucha, O. (2018b). Assessing Fitness to Drive in Patients With Different Types of Dementia. *Alzheimer disease and associated disorders*, 32(1), 70–75. <https://doi.org/10.1097/WAD.0000000000000221>
- Piersma, D., Fuermaier, A. B., de Waard, D., Davidse, R. J., de Groot, J., Doumen, M. J., Bredewoud, R. A., Claesen, R., Lemstra, A. W., Vermeeren, A., Ponds, R., Verhey, F., Brouwer, W. H., & Tucha, O. (2016). Prediction of Fitness to Drive in Patients with Alzheimer's Dementia. *PLoS one*, 11(2), e0149566. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0149566>
- Pisani, S., Mueller, C., Huntley, J., Aarsland, D., & Kempton, M. J. (2021). A meta-analysis of randomised controlled trials of physical activity in people with Alzheimer's disease and mild cognitive impairment with a comparison to donepezil. *International journal of geriatric psychiatry*, 36(10), 1471–1487. <https://doi.org/10.1002/gps.5581>
- Porsteinsson AP, Drye LT, Pollock BG, Devanand DP, Frangakis C, Ismail Z, Marano C, Meinert CL, Mintzer JE, Munro CA, Pelton G, Rabins PV, Rosenberg PB, Schneider LS, Shade DM, Weintraub D, Yesavage J, Lyketsos CG; CitAD Research Group. Effect of citalopram on agitation in Alzheimer disease: the CitAD randomized clinical trial. *JAMA*. 2014 Feb 19;311(7):682-91.
- Poth, A., Penger, S., Knebel, M., Müller, T., Pantel, J., Oswald, F., & Haberstroh, J. (2022). Empowering patients with dementia to make legally effective decisions: a randomized controlled trial on enhancing capacity to consent to treatment. *Aging & mental health*, 1–9. Advance online publication. <https://doi.org/10.1080/13607863.2021.2024797>
- Prestia, A., Caroli, A., Herholz, K., Reiman, E., Chen, K., Jagust, W. J., Frisoni, G. B., Translational Outpatient Memory Clinic Working Group, & Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (2013). Diagnostic accuracy of markers for prodromal Alzheimer's disease in independent clinical series. *Alzheimer's & dementia: the journal of the Alzheimer's Association*, 9(6), 677–686. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2012.09.016>
- Prestia, A., Caroli, A., Wade, S. K., van der Flier, W. M., Ossenkoppele, R., Van Berckel, B., Barkhof, F., Teunissen, C. E., Wall, A., Carter, S. F., Schöll, M., Choo, I. H., Nordberg, A., Scheltens, P., & Frisoni, G. B. (2015). Prediction of AD dementia by biomarkers following the NIA-AA and IWG diagnostic criteria in MCI patients from three European memory clinics. *Alzheimer's & dementia: the journal of the Alzheimer's Association*, 11(10), 1191–1201. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2014.12.001>

- Pu, L., Chen, H., Jones, C., & Moyle, W. (2023). Family Involvement in Pain Management for People Living With Dementia: An Integrative Review. *Journal of family nursing*, 29(1), 43–58. <https://doi.org/10.1177/10748407221114502>
- Qian, J., Wolters, F. J., Beiser, A., Haan, M., Ikram, M. A., Karlawish, J., Langbaum, J. B., Neuhaus, J. M., Reiman, E. M., Roberts, J. S., Seshadri, S., Tariot, P. N., Woods, B. M., Betensky, R. A., & Blacker, D. (2017). APOE-related risk of mild cognitive impairment and dementia for prevention trials: An analysis of four cohorts. *PLoS medicine*, 14(3), e1002254. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1002254>
- Quek, Y. E., Fung, Y. L., Cheung, M. W., Vogrin, S. J., Collins, S. J., & Bowden, S. C. (2022). Agreement Between Automated and Manual MRI Volumetry in Alzheimer's Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of magnetic resonance imaging: JMRI*, 56(2), 490–507. <https://doi.org/10.1002/jmri.28037>
- Rabinovici, G. D., Gatsonis, C., Apgar, C., Chaudhary, K., Gareen, I., Hanna, L., Hendrix, J., Hillner, B. E., Olson, C., Lesman-Segev, O. H., Romanoff, J., Siegel, B. A., Whitmer, R. A., & Carrillo, M. C. (2019). Association of Amyloid Positron Emission Tomography With Subsequent Change in Clinical Management Among Medicare Beneficiaries With Mild Cognitive Impairment or Dementia. *JAMA*, 321(13), 1286–1294. <https://doi.org/10.1001/jama.2019.2000>
- Ramirez-Gomez, L., Zheng, L., Reed, B., Kramer, J., Mungas, D., Zarow, C., Vinters, H., Ringman, J. M., & Chui, H. (2017). Neuropsychological Profiles Differentiate Alzheimer Disease from Subcortical Ischemic Vascular Dementia in an Autopsy-Defined Cohort. *Dementia and geriatric cognitive disorders*, 44(1-2), 1–11. <https://doi.org/10.1159/000477344>
- Ranasinghe, K. G., Kudo, K., Hinkley, L., Beagle, A., Lerner, H., Mizuiri, D., Findlay, A., Miller, B. L., Kramer, J. H., Gorno-Tempini, M. L., Rabinovici, G. D., Rankin, K. P., Garcia, P. A., Kirsch, H. E., Vessel, K., & Nagarajan, S. S. (2022). Neuronal synchrony abnormalities associated with subclinical epileptiform activity in early-onset Alzheimer's disease. *Brain: a journal of neurology*, 145(2), 744–753. <https://doi.org/10.1093/brain/awab442>
- Rankin, A., Cadogan, C. A., Patterson, S. M., Kerse, N., Cardwell, C. R., Bradley, M. C., Ryan, C., & Hughes, C. (2018). Interventions to improve the appropriate use of polypharmacy for older people. *The Cochrane database of systematic reviews*, 9(9), CD008165. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD008165.pub4>
- Rapoport, M. J., Chee, J. N., Carr, D. B., Molnar, F., Naglie, G., Dow, J., Marottoli, R., Mitchell, S., Tant, M., Herrmann, N., Lanctôt, K. L., Taylor, J. P., Donaghy, P. C., Classen, S., & O'Neill, D. (2018). An International Approach to Enhancing a National Guideline on Driving and Dementia. *Current psychiatry reports*, 20(3), 16. <https://doi.org/10.1007/s11920-018-0879-x>

- Reitz C. (2015). Genetic diagnosis and prognosis of Alzheimer's disease: challenges and opportunities. *Expert review of molecular diagnostics*, *15*(3), 339–348. <https://doi.org/10.1586/14737159.2015.1002469>
- Ritter, A. R., Leger, G. C., Miller, J. B., & Banks, S. J. (2017). Neuropsychological Testing in Pathologically Verified Alzheimer Disease and Frontotemporal Dementia: How Well Do the Uniform Data Set Measures Differentiate Between Diseases?. *Alzheimer disease and associated disorders*, *31*(3), 187–191. <https://doi.org/10.1097/WAD.000000000000181>
- Rogowska, M., Thornton, M., Creese, B., Velayudhan, L., Aarsland, D., Ballard, C., Tsamakis, K., Stewart, R., & Mueller, C. (2022). Implications of Adverse Outcomes Associated with Antipsychotics in Older Patients with Dementia: A 2011-2022 Update. *Drugs & aging*, *40*(1), 21–32. <https://doi.org/10.1007/s40266-022-00992-5>
- Roher, A. E., Maarouf, C. L., Sue, L. I., Hu, Y., Wilson, J., & Beach, T. G. (2009). Proteomics-derived cerebrospinal fluid markers of autopsy-confirmed Alzheimer's disease. *Biomarkers: biochemical indicators of exposure, response, and susceptibility to chemicals*, *14*(7), 493–501. <https://doi.org/10.3109/13547500903108423>
- Rubright, J., Sankar, P., Casarett, D. J., Gur, R., Xie, S. X., & Karlawish, J. (2010). A memory and organizational aid improves Alzheimer disease research consent capacity: results of a randomized, controlled trial. *The American journal of geriatric psychiatry: official journal of the American Association for Geriatric Psychiatry*, *18*(12), 1124–1132. <https://doi.org/10.1097/JGP.0b013e3181dd1c3b>
- Russ, T. C., & Morling, J. R. (2012). Cholinesterase inhibitors for mild cognitive impairment. *The Cochrane database of systematic reviews*, *2012*(9), CD009132. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD009132.pub2>
- Sabri, O., Sabbagh, M. N., Seibyl, J., Barthel, H., Akatsu, H., Ouchi, Y., Senda, K., Murayama, S., Ishii, K., Takao, M., Beach, T. G., Rowe, C. C., Leverenz, J. B., Ghetti, B., Ironside, J. W., Catafau, A. M., Stephens, A. W., Mueller, A., Koglin, N., Hoffmann, A., ... Florbetaben Phase 3 Study Group (2015). Florbetaben PET imaging to detect amyloid beta plaques in Alzheimer's disease: phase 3 study. *Alzheimer's & dementia: the journal of the Alzheimer's Association*, *11*(8), 964–974. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2015.02.004>
- Sævareid, T. J. L., Thoresen, L., Gjerberg, E., Lillemoen, L., & Pedersen, R. (2019). Improved patient participation through advance care planning in nursing homes-A cluster randomized clinical trial. *Patient education and counseling*, *102*(12), 2183–2191. <https://doi.org/10.1016/j.pec.2019.06.001>
- Saragih, I. D., Tonapa, S. I., Saragih, I. S., & Lee, B. O. (2022a). Effects of cognitive stimulation therapy for people with dementia: A systematic review and meta-analysis of

- randomized controlled studies. *International journal of nursing studies*, 128, 104181. <https://doi.org/10.1016/j.ijnurstu.2022.104181>
- Saragih, I. D., Tonapa, S. I., Yao, C. T., Saragih, I. S., & Lee, B. O. (2022b). Effects of reminiscence therapy in people with dementia: A systematic review and meta-analysis. *Journal of psychiatric and mental health nursing*, 29(6), 883–903. <https://doi.org/10.1111/jpm.12830>
- Schatz, T., Haberstroh, J., Bindel, K., Oswald, F., Pantel, J., Paulitsch, M., Konopik, N., & Knopf, M. (2017). Improving comprehension in written medical informed consent procedures. *GeroPsych: The Journal of Gerontopsychology and Geriatric Psychiatry*, 30(3), 97–108. <https://doi.org/10.1024/1662-9647/a000169>
- Scheel, J., Luttenberger, K., Graessel, E., Kratzer, A., & Donath, C. (2022). Predictors of falls and hospital admissions in people with cognitive impairment in day-care: role of multimorbidity, polypharmacy, and potentially inappropriate medication. *BMC geriatrics*, 22(1), 682. <https://doi.org/10.1186/s12877-022-03346-3>
- Scheltens, P., Leys, D., Barkhof, F., Huglo, D., Weinstein, H. C., Vermersch, P., Kuiper, M., Steinling, M., Wolters, E. C., & Valk, J. (1992). Atrophy of medial temporal lobes on MRI in "probable" Alzheimer's disease and normal ageing: diagnostic value and neuropsychological correlates. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*, 55(10), 967–972. <https://doi.org/10.1136/jnnp.55.10.967>
- Schlag, B., Zwicker, L., & Gehlert, T. (2019). Entwicklung und Evaluation einer Rückmeldefahrt für ältere PKW-Fahrer. *Forschungsbericht Nr.61*. Gesamtverband der Deutschen Versicherungswirtschaft e.V.; Berlin.
- Seppala, L. J., van de Glind, E. M. M., Daams, J. G., Ploegmakers, K. J., de Vries, M., Wermelink, A. M. A. T., van der Velde, N., & EUGMS Task and Finish Group on Fall-Risk-Increasing Drugs (2018b). Fall-Risk-Increasing Drugs: A Systematic Review and Meta-analysis: III. Others. *Journal of the American Medical Directors Association*, 19(4), 372.e1–372.e8. <https://doi.org/10.1016/j.jamda.2017.12.099>
- Seppala, L. J., van der Velde, N., Masud, T., Blain, H., Petrovic, M., van der Cammen, T. J., Szczerbińska, K., Hartikainen, S., Kenny, R. A., Ryg, J., Eklund, P., Topinková, E., Mair, A., Laflamme, L., Thaler, H., Bahat, G., Gutiérrez-Valencia, M., Caballero-Mora, M. A., Landi, F., Emmelot-Vonk, M. H., ... EuGMS Special Interest Group on Pharmacology (2019). EuGMS Task and Finish group on Fall-Risk-Increasing Drugs (FRIDs): Position on Knowledge Dissemination, Management, and Future Research. *Drugs & aging*, 36(4), 299–307. <https://doi.org/10.1007/s40266-018-0622-7>
- Seppala, L. J., Wermelink, A. M. A. T., de Vries, M., Ploegmakers, K. J., van de Glind, E. M. M., Daams, J. G., van der Velde, N., & EUGMS task and Finish group on fall-risk-increasing drugs (2018a). Fall-Risk-Increasing Drugs: A Systematic Review and Meta-Analysis: II.

- Psychotropics. *Journal of the American Medical Directors Association*, 19(4), 371.e11–371.e17. <https://doi.org/10.1016/j.jamda.2017.12.098>
- Shaw, L. M., Vanderstichele, H., Knapik-Czajka, M., Clark, C. M., Aisen, P. S., Petersen, R. C., Blennow, K., Soares, H., Simon, A., Lewczuk, P., Dean, R., Siemers, E., Potter, W., Lee, V. M., Trojanowski, J. Q., & Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (2009). Cerebrospinal fluid biomarker signature in Alzheimer's disease neuroimaging initiative subjects. *Annals of neurology*, 65(4), 403–413. <https://doi.org/10.1002/ana.21610>
- Sherman, D. S., Mauser, J., Nuno, M., & Sherzai, D. (2017). The Efficacy of Cognitive Intervention in Mild Cognitive Impairment (MCI): a Meta-Analysis of Outcomes on Neuropsychological Measures. *Neuropsychology review*, 27(4), 440–484. <https://doi.org/10.1007/s11065-017-9363-3>
- Singh, T. D., Josephs, K. A., Machulda, M. M., Drubach, D. A., Apostolova, L. G., Lowe, V. J., & Whitwell, J. L. (2015). Clinical, FDG and amyloid PET imaging in posterior cortical atrophy. *Journal of neurology*, 262(6), 1483–1492. <https://doi.org/10.1007/s00415-015-7732-5>
- Smailagic, N., Lafortune, L., Kelly, S., Hyde, C., & Brayne, C. (2018). 18F-FDG PET for Prediction of Conversion to Alzheimer's Disease Dementia in People with Mild Cognitive Impairment: An Updated Systematic Review of Test Accuracy. *Journal of Alzheimer's disease: JAD*, 64(4), 1175–1194. <https://doi.org/10.3233/JAD-171125>
- Smailagic, N., Vacante, M., Hyde, C., Martin, S., Ukoumunne, O., & Sachpekidis, C. (2015). ¹⁸F-FDG PET for the early diagnosis of Alzheimer's disease dementia and other dementias in people with mild cognitive impairment (MCI). *The Cochrane database of systematic reviews*, 1(1), CD010632. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD010632.pub2>
- Snyder, E. A., Caprio, A. J., Wessell, K., Lin, F. C., & Hanson, L. C. (2013). Impact of a decision aid on surrogate decision-makers' perceptions of feeding options for patients with dementia. *Journal of the American Medical Directors Association*, 14(2), 114–118. <https://doi.org/10.1016/j.jamda.2012.10.011>
- Sorbi, S., Hort, J., Erkinjuntti, T., Fladby, T., Gainotti, G., Gurvit, H., Nacmias, B., Pasquier, F., Popescu, B. O., Rektorova, I., Religa, D., Rusina, R., Rossor, M., Schmidt, R., Stefanova, E., Warren, J. D., Scheltens, P., & EFNS Scientist Panel on Dementia and Cognitive Neurology (2012). EFNS-ENS Guidelines on the diagnosis and management of disorders associated with dementia. *European journal of neurology*, 19(9), 1159–1179. <https://doi.org/10.1111/j.1468-1331.2012.03784.x>
- Span, M., Smits, C., Jukema, J., Groen-van de Ven, L., Janssen, R., Vernooij-Dassen, M., Eefsting, J., & Hettinga, M. (2015). An Interactive Web Tool for Facilitating Shared

- Decision-Making in Dementia-Care Networks: A Field Study. *Frontiers in aging neuroscience*, 7, 128. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2015.0012>
- Sturman E. D. (2005). The capacity to consent to treatment and research: a review of standardized assessment tools. *Clinical psychology review*, 25(7), 954–974. <https://doi.org/10.1016/j.cpr.2005.04.010>
- Sudo, F. K., & Laks, J. (2017). Financial capacity in dementia: a systematic review. *Aging & mental health*, 21(7), 677–683. <https://doi.org/10.1080/13607863.2016.1226761>
- Sun, Y., Ji, M., Leng, M., & Wang, Z. (2022). Which cognitive behavioral therapy delivery formats work for depressive symptoms in dementia caregivers? - A systematic review and network meta-analysis of randomized controlled trials. *Journal of affective disorders*, 308, 181–187. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2022.04.055>
- Swann, P., & O'Brien, J. T. (2019). Management of visual hallucinations in dementia and Parkinson's disease. *International psychogeriatrics*, 31(6), 815–836. <https://doi.org/10.1017/S1041610218001400>
- Tan, J. S. I., Cheng, L. J., Chan, E. Y., Lau, Y., & Lau, S. T. (2022). Light therapy for sleep disturbances in older adults with dementia: a systematic review, meta-analysis and meta-regression. *Sleep medicine*, 90, 153–166. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2022.01.013>
- Tan, M. S., Yu, J. T., Tan, C. C., Wang, H. F., Meng, X. F., Wang, C., Jiang, T., Zhu, X. C., & Tan, L. (2015). Efficacy and adverse effects of ginkgo biloba for cognitive impairment and dementia: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Alzheimer's disease: JAD*, 43(2), 589–603. <https://doi.org/10.3233/JAD-140837>
- Taswell, C., Villemagne, V. L., Yates, P., Shimada, H., Leyton, C. E., Ballard, K. J., Piguet, O., Burrell, J. R., Hodges, J. R., & Rowe, C. C. (2015). 18F-FDG PET Improves Diagnosis in Patients with Focal-Onset Dementias. *Journal of nuclear medicine: official publication, Society of Nuclear Medicine*, 56(10), 1547–1553. <https://doi.org/10.2967/jnumed.115.161067>
- Tesky, V. A., Haberstroh, J., Liener, U. C., Eschenbach, D., Müller, N. H. & Pantel, J. (2021). Besondere Situationen der Einwilligungsfähigkeit - Einwilligung von Menschen mit kognitiven Einschränkungen in medizinische Maßnahmen. In U. C. Liener, M. J. Raschke, D. C. Wirtz, B. Klady, C. Becker und K. Rapp (Hrsg.), *Weißbuch Alterstraumatologie und Orthogeriatric*(S. 68-71). Kohlhammer.
- Toepper, M., & Falkenstein, M. (2019). Driving fitness in different forms of dementia. *Journal of the American Geriatrics Society*, 67(10), 2186–2192. <https://doi.org/10.1111/jgs.16077>

- Tsoi, K. K., Chan, J. Y., Chan, F. C., Hirai, H. W., Kwok, T. C., & Wong, S. Y. (2019). Monotherapy Is Good Enough for Patients with Mild-to-Moderate Alzheimer's Disease: A Network Meta-analysis of 76 Randomized Controlled Trials. *Clinical pharmacology and therapeutics*, *105*(1), 121–130. <https://doi.org/10.1002/cpt.1104>
- Tsoi, K. K., Chan, J. Y., Hirai, H. W., Wong, S. Y., & Kwok, T. C. (2015). Cognitive Tests to Detect Dementia: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA internal medicine*, *175*(9), 1450–1458. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2015.2152>
- Tumani H., Petereit H.-F. et al., Lumbalpunktion und Liquordiagnostik, S1-Leitlinie, 2019, in: Deutsche Gesellschaft für Neurologie (Hrsg.), Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. Online: www.dgn.org/leitlinien
- Turk, K., & Dugan, E. (2014). Research Brief: A Literature Review of Frontotemporal Dementia and Driving. *American journal of Alzheimer's disease and other dementias*, *29*(5), 404–408. <https://doi.org/10.1177/15333>
- Hird, M. A., Egeto, P., Fischer, C. E., Naglie, G., Schweizer, T. A. (2016). A Systematic Review and Meta-Analysis of On-Road Simulator and Cognitive Driving Assessment in Alzheimer's Disease and Mild Cognitive Impairment. *Journal of Alzheimer's disease: JAD*, *53*(2), 713–729. <https://doi.org/10.3233/JAD-16027617513518656>
- van Dam, P. H., Achterberg, W. P., Husebo, B. S., & Caljouw, M. A. A. (2020). Does paracetamol improve quality of life, discomfort, pain and neuropsychiatric symptoms in persons with advanced dementia living in long-term care facilities? A randomised double-blind placebo-controlled crossover (Q-PID) trial. *BMC medicine*, *18*(1), 407. <https://doi.org/10.1186/s12916-020-01858-6>
- Van der Steen, J. T., Smaling, H. J., van der Wouden, J. C., Bruinsma, M. S., Scholten, R. J., & Vink, A. C. (2018). Music-based therapeutic interventions for people with dementia. *The Cochrane database of systematic reviews*, *7*(7), CD003477. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD003477.pub4>
- Van Duinkerken, E., Farme, J., Landeira-Fernandez, J., Dourado, M. C., Laks, J., & Mograbi, D. C. (2018). Medical and Research Consent Decision-Making Capacity in Patients with Alzheimer's Disease: A Systematic Review. *Journal of Alzheimer's disease: JAD*, *65*(3), 917–930. <https://doi.org/10.3233/JAD-180311>
- van Harten, A. C., Kester, M. I., Visser, P. J., Blankenstein, M. A., Pijnenburg, Y. A., van der Flier, W. M., & Scheltens, P. (2011). Tau and p-tau as CSF biomarkers in dementia: a meta-analysis. *Clinical chemistry and laboratory medicine*, *49*(3), 353–366. <https://doi.org/10.1515/CCLM.2011.086>
- van Maurik, I. S., Vos, S. J., Bos, I., Bouwman, F. H., Teunissen, C. E., Scheltens, P., Barkhof, F., Frolich, L., Kornhuber, J., Wiltfang, J., Maier, W., Peters, O., Rütger, E., Nobili, F., Frisoni, G. B., Spuru, L., Freund-Levi, Y., Wallin, A. K., Hampel, H., Soininen, H., ...

- Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (2019). Biomarker-based prognosis for people with mild cognitive impairment (ABIDE): a modelling study. *The Lancet. Neurology*, 18(11), 1034–1044. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(19\)30283-2](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(19)30283-2)
- Vemuri, P., Simon, G., Kantarci, K., Whitwell, J. L., Senjem, M. L., Przybelski, S. A., Gunter, J. L., Josephs, K. A., Knopman, D. S., Boeve, B. F., Ferman, T. J., Dickson, D. W., Parisi, J. E., Petersen, R. C., Jack, C. R. Jr. (2011). Antemortem differential diagnosis of dementia pathology using structural MRI: Intervention: Differential-STAND. *Neuroimage*, 55(2), 522-31. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2010.12.073>.
- Verreault, P., Turcotte, V., Ouellet, M. C., Robichaud, L. A., & Hudon, C. (2021). Efficacy of cognitive-behavioural therapy interventions on reducing burden for caregivers of older adults with a neurocognitive disorder: a systematic review and meta-analysis. *Cognitive behaviour therapy*, 50(1), 19–46. <https://doi.org/10.1080/16506073.2020.1819867>
- Villemagne, V. L., Pike, K. E., Chételat, G., Ellis, K. A., Mulligan, R. S., Bourgeat, P., Ackermann, U., Jones, G., Szoeke, C., Salvado, O., Martins, R., O'Keefe, G., Mathis, C. A., Klunk, W. E., Ames, D., Masters, C. L., & Rowe, C. C. (2011). Longitudinal assessment of A β and cognition in aging and Alzheimer disease. *Annals of neurology*, 69(1), 181–192. <https://doi.org/10.1002/ana.22248>
- Volandes, A. E., Paasche-Orlow, M. K., Barry, M. J., Gillick, M. R., Minaker, K. L., Chang, Y., Cook, E. F., Abbo, E. D., El-Jawahri, A., & Mitchell, S. L. (2009). Video decision support tool for advance care planning in dementia: randomised controlled trial. *BMJ (Clinical research ed.)*, 338, b2159. <https://doi.org/10.1136/bmj.b2159>
- Volkert, D., Bauer, J. M., Frühwald, T., Gerke, I., Lechleitner, M., Lenzen-Großimlinghaus, R., Wirth, R., Sieber, C., DGEM Steering Committee (2013). Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Ernährungsmedizin (DGEM) in Zusammenarbeit mit der GESKES, der AKE und der DGG. Klinische Ernährung in der Geriatrie - Teil des laufenden S3-Leitlinienprojekts Klinische Ernährung. *Aktuelle Ernährungsmedizin*, 38(03), 1-48. <https://doi.org/10.1055/s-0033-1343169>
- Volkert, D., Chourdakis, M., Faxen-Irving, G., Frühwald, T., Landi, F., Suominen, M. H., Vandewoude, M., Wirth, R., & Schneider, S. M. (2015). ESPEN guidelines on nutrition in dementia. *Clinical nutrition (Edinburgh, Scotland)*, 34(6), 1052–1073. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2015.09.004>
- Vollmann, J. (2008). *Patientenselbstbestimmung und Selbstbestimmungsfähigkeit. Beiträge zur Klinischen Ethik*. Kohlhammer.
- Vollmann, J., Bauer, A., Danker-Hopfe, H., & Helmchen, H. (2003). Competence of mentally ill patients: a comparative empirical study. *Psychological medicine*, 33(8), 1463–1471. <https://doi.org/10.1017/s0033291703008389>

Vollmar, H., Mand, P., & Butzlaff, M. E. (2008). DEGAM-Leitlinie Nr. 12: Demenz.

- Vossel, K. A., Beagle, A. J., Rabinovici, G. D., Shu, H., Lee, S. E., Naasan, G., Hegde, M., Cornes, S. B., Henry, M. L., Nelson, A. B., Seeley, W. W., Geschwind, M. D., Gorno-Tempini, M. L., Shih, T., Kirsch, H. E., Garcia, P. A., Miller, B. L., & Mucke, L. (2013). Seizures and epileptiform activity in the early stages of Alzheimer disease. *JAMA neurology*, *70*(9), 1158–1166. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2013.136>
- Vossel, K. A., Ranasinghe, K. G., Beagle, A. J., Mizuiri, D., Honma, S. M., Dowling, A. F., Darwish, S. M., Van Berlo, V., Barnes, D. E., Mantle, M., Karydas, A. M., Coppola, G., Roberson, E. D., Miller, B. L., Garcia, P. A., Kirsch, H. E., Mucke, L., & Nagarajan, S. S. (2016). Incidence and impact of subclinical epileptiform activity in Alzheimer's disease. *Annals of neurology*, *80*(6), 858–870. <https://doi.org/10.1002/ana.24794>
- Wang, Y., Liu, M., Tan, Y., Dong, Z., Wu, J., Cui, H., Shen, D., & Chi, I. (2022). Effectiveness of Dance-Based Interventions on Depression for Persons With MCI and Dementia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Frontiers in psychology*, *12*, 709208. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2021.709208>
- Watt, J. A., Goodarzi, Z., Veroniki, A. A., Nincic, V., Khan, P. A., Ghassemi, M., Lai, Y., Treister, V., Thompson, Y., Schneider, R., Tricco, A. C., & Straus, S. E. (2021). Comparative efficacy of interventions for reducing symptoms of depression in people with dementia: systematic review and network meta-analysis. *BMJ (Clinical research ed.)*, *372*, n532. <https://doi.org/10.1136/bmj.n532>
- Watt, J. A., Goodarzi, Z., Veroniki, A. A., Nincic, V., Khan, P. A., Ghassemi, M., Thompson, Y., Tricco, A. C., & Straus, S. E. (2019). Comparative Efficacy of Interventions for Aggressive and Agitated Behaviors in Dementia: A Systematic Review and Network Meta-analysis. *Annals of internal medicine*, *171*(9), 633–642. <https://doi.org/10.7326/M19-0993>
- Weissberger, G. H., Strong, J. V., Stefanidis, K. B., Summers, M. J., Bondi, M. W., & Stricker, N. H. (2017). Diagnostic Accuracy of Memory Measures in Alzheimer's Dementia and Mild Cognitive Impairment: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Neuropsychology review*, *27*(4), 354–388. <https://doi.org/10.1007/s11065-017-9360-6>
- Westman, E., Cavallin, L., Muehlboeck, J. S., Zhang, Y., Mecocci, P., Vellas, B., Tsolaki, M., Kłoszewska, I., Soinen, H., Spenger, C., Lovestone, S., Simmons, A., Wahlund, L. O., & AddNeuroMed consortium (2011). Sensitivity and specificity of medial temporal lobe visual ratings and multivariate regional MRI classification in Alzheimer's disease. *PLoS one*, *6*(7), e22506. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0022506>
- Westman, E., Wahlund, L. O., Foy, C., Poppe, M., Cooper, A., Murphy, D., Spenger, C., Lovestone, S., & Simmons, A. (2010). Combining MRI and MRS to distinguish between

- Alzheimer's disease and healthy controls. *Journal of Alzheimer's disease: JAD*, 22(1), 171–181. <https://doi.org/10.3233/JAD-2010-100168>
- Whitwell, J. L., Tosakulwong, N., Weigand, S. D., Graff-Radford, J., Duffy, J. R., Clark, H. M., Machulda, M. M., Botha, H., Utianski, R. L., Schwarz, C. G., Senjem, M. L., Strand, E. A., Ertekin-Taner, N., Jack, C. R., Lowe, V. J., & Josephs, K. A. (2020). Longitudinal Amyloid- β PET in Atypical Alzheimer's Disease and Frontotemporal Lobar Degeneration. *Journal of Alzheimer's disease: JAD*, 74(1), 377–389. <https://doi.org/10.3233/JAD-190699>
- Willemse, E. A. J., Tijms, B. M., van Berckel, B. N. M., Le Bastard, N., van der Flier, W. M., Scheltens, P., & Teunissen, C. E. (2021). Comparing CSF amyloid-beta biomarker ratios for two automated immunoassays, Elecsys and Lumipulse, with amyloid PET status. *Alzheimer's & dementia (Amsterdam, Netherlands)*, 13(1), e12182. <https://doi.org/10.1002/dad2.12182>
- Wilson, J. M. G., & Jungner, G. (1968). Principles and practice of screening for disease. *Public health papers*, 34. Geneva: World Health Organization. Bjerke, M., & Engelborghs, S. (2018). Cerebrospinal Fluid Biomarkers for Early and Differential Alzheimer's Disease Diagnosis. *Journal of Alzheimer's disease: JAD*, 62(3), 1199–1209. <https://doi.org/10.3233/JAD-170680>
- Wong, Y. L., Cheng, C. P. W., Wong, C. S. M., Wong, S. N., Wong, H. L., Tse, S., Wong, G. H. Y., & Chan, W. C. (2021). Cognitive Stimulation for Persons with Dementia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *East Asian archives of psychiatry: official journal of the Hong Kong College of Psychiatrists = Dong Ya jing shen ke xue zhi: Xianggang jing shen ke yi xue yuan qi kan*, 31(3), 55–66. <https://doi.org/10.12809/eaap2102>
- Woods, B., O'Philbin, L., Farrell, E. M., Spector, A. E., & Orrell, M. (2018). Reminiscence therapy for dementia. *The Cochrane database of systematic reviews*, 3(3), CD001120. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD001120.pub3>
- Xu, X. Y., Kwan, R. Y. C., & Leung, A. Y. M. (2020). Behavioural activation for family dementia caregivers: A systematic review and meta-analysis. *Geriatric nursing (New York, N.Y.)*, 41(5), 544–552. <https://doi.org/10.1016/j.gerinurse.2020.02.003>
- Xu, Z., Sun, W., Zhang, D., Chung, V. C., & Wong, S. Y. (2022). Comparative effectiveness of non-pharmacological interventions for depressive symptoms in mild cognitive impairment: systematic review with network meta-analysis. *Aging & mental health*, 26(11), 2129–2135. <https://doi.org/10.1080/13607863.2021.1998356>
- Zhang, S., Han, D., Tan, X., Feng, J., Guo, Y., & Ding, Y. (2012). Diagnostic accuracy of 18 F-FDG and 11 C-PIB-PET for prediction of short-term conversion to Alzheimer's disease in subjects with mild cognitive impairment. *International journal of clinical practice*, 66(2), 185–198. <https://doi.org/10.1111/j.1742-1241.2011.02845.x>

- Zhang, S., Zhen, K., Su, Q., Chen, Y., Lv, Y., & Yu, L. (2022). The Effect of Aerobic Exercise on Cognitive Function in People with Alzheimer's Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *International journal of environmental research and public health*, 19(23), 15700. <https://doi.org/10.3390/ijerph192315700>
- Zhou, S., Chen, S., Liu, X., Zhang, Y., Zhao, M., & Li, W. (2022). Physical Activity Improves Cognition and Activities of Daily Living in Adults with Alzheimer's Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *International journal of environmental research and public health*, 19(3), 1216. <https://doi.org/10.3390/ijerph19031216>
- Zhou, Y., & Li, L. D. (2022). Exercise training for cognitive and physical function in patients with mild cognitive impairment: A PRISMA-compliant systematic review and meta-analysis. *Medicine*, 101(34), e30168. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000030168>

9 Informationen zu dieser Leitlinie

9.1 Zusammensetzung der Leitliniengruppe

9.1.1 Leitlinienkoordinator:in/ Ansprechpartner:in

Leitlinienkoordination:

Prof. Dr. med. Frank Jessen, Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde e. V. (DGPPN)

Prof. Dr. med. Richard Dodel, Deutsche Gesellschaft für Neurologie e. V. (DGN)

Leitliniensekretariate:

Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde e. V. (DGPPN)

Wissenschaftlicher Dienst

Dr. Julia Sander

Reinhardtstraße 29

10117 Berlin

leitlinien@dgppn.de

Deutsche Gesellschaft für Neurologie e. V. (DGN)

Editorial Office Leitlinien

Katja Ziegler M.A.

Reinhardtstraße 27 C

10117 Berlin

leitlinien@dgn.org

9.1.2 Mitglieder der Expertengruppe:

An der Leitlinienentwicklung waren folgende Expert:innen beteiligt (alphabetische Reihenfolge) :

Brüne-Cohrs, Dr. Ute

Bürger, Dr. Katharina

Diehl-Schmid, Prof. Dr. Janine

Drzezga, Prof. Dr. Alexander

Duning, Prof. Dr. Thomas

Falkenstein, Prof. Dr. Michael

Flöel, Prof. Dr. Agnes

Forstmeier, Prof. Dr. Simon

Frimmer, Daniela Theresia

Frölich, Prof. Dr. Lutz

Grimmer, Prof. Dr. Timo
 Gühne, Dr. Uta
 Haberstroh, Prof. Dr. Julia
 Hüll, Prof. Dr. Michael
 Jahn, Prof. Dr. Thomas
 Leplow, Prof. Dr. Bernd
 Levin, Prof. Dr. Johannes
 Lichte, Prof. Dr. Thomas
 Muthesius, Prof. Dr. Dorothea
 Nguyen, Prof. Dr.
 Pantel, Prof. Dr. Johannes
 Peters, Prof. Dr. Oliver
 Reetz, Prof. Dr. Kathrin
 Riedel-Heller, Prof. Dr. Steffi G.
 Riepe, Prof. Dr. Mathias
 Schmitz-Luhn, Dr. Björn
 Schulz, Prof. Dr. Jörg
 Seifert, Prof. Dr. Kathrin
 Teipel, Prof. Dr. Stefan
 Thyrian, Dr. Jochen René
 Töpfer, Prof. Dr. Max
 Urbach, Prof. Dr. Horst
 Vollmar, Prof. Dr. Hans Christian
 von Arnim, Prof. Dr. Christine
 Wiltfang, Prof. Dr. Jens
 Wollmer, Dr. Marc Axel
 Ziemann, Prof. Dr. Ulf
 Zieschang, Prof. Dr. Tanja

9.1.3 Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen

An der Leitlinienerstellung waren folgende Fachgesellschaften und Organisationen beteiligt:

Tabelle 6: Mitglieder der Konsensusgruppe

Fachgesellschaft/ Organisation	Mandatstragende	Stellvertretung
Deutsche Gesellschaft für Neurologie e. V. (DGN)	Prof. Dr. Agnes Flöel	
Deutsche Gesellschaft für Neurologie e. V. (DGN)	Prof. Dr. Jörg Schulz	

Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde e. V. (DGPPN)	Prof. Dr. Jens Wiltfang	Prof. Dr. Robert Perneczky
Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde e. V. (DGPPN)	Prof. Dr. Michael Hüll	Prof. Dr. Vjera Holthoff-Detto
Berufsverband Deutscher Humangenetiker e. V. (BVDH)	Dr. Ulrich Finckh	
Berufsverband Deutscher Nervenärzte e. V. (BVDN)	Dr. Sabine Köhler	Dr. Klaus Gehring
Berufsverband Deutscher Neurologen e. V. (BDN)	Dr. med. Klaus Gehring	Prof. Dr. med. Wolfgang Freund
Berufsverband Deutscher Psychiater e. V. (BVDP)	Dr. med. Christa Roth-Sackenheim	Dr. med. Christian Vogel, Dr. Dirk Bendfeldt
Berufsverband Deutscher Psychologinnen und Psychologen e. V. (BDP)	Dipl.-Psych. Inge Neiser	Dipl.-Psych. Hans-Jürgen Papenfuß
Bundesarbeitsgemeinschaft Künstlerische Therapien e. V. (BAG KT)	Prof. Dr. Dorothea Muthesius (bis 02.2023), Tabea Thurn (ab 02.2023)	Prof. Dr. Kathrin Seifert
Bundesfachvereinigung Leitender Krankenpflegepersonen der Psychiatrie e. V. (BFLK)	Silke Ludowisy-Dehl	Elvira Lange
Bundesverband Geriatrie e. V. (BVG)	Dr. Antje Kloth	Dr. Ariane Zinke
Deutsche Alzheimer Gesellschaft e. V. (DAIzG)	Saskia Weiß	Monika Kaus, Prof. Dr. René Thyrian
Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin e. V. (DEGAM)	Prof. Dr. Hans Christian Vollmar, Prof. Dr. Thomas Lichte (gemeinsames Stimmrecht)	
Deutsche Gesellschaft für Geriatrie e. V. (DGG)	Prof. Dr. Tania Zieschang	PD Dr. Sandra Schütze
Deutsche Gesellschaft für Gerontologie und Geriatrie e. V. (DGGG)	Prof. Dr. Julia Haberstroh (ab 05.2023), Prof. Dr. Cornelia Kricheldorf (bis 05.2023)	Prof. Dr. Johannes Pantel
Deutsche Gesellschaft für Gerontopsychiatrie und -psychotherapie e. V. (DGGPP)	PD Dr. Jens Benninghoff	Dr. Beate Baumgarte
Deutsche Gesellschaft für Humangenetik e. V. (GfH)	Prof. Dr. Hoa Huu Phuc Nguyen	
Deutsche Gesellschaft für klinische Neurophysiologie und funktionelle Bildgebung e. V. (DGKN)	Prof. Dr. Christian Grefkes	

Deutsche Gesellschaft für Liquordiagnostik und klinische Neurochemie e. V. (DGLN)	Prof. Dr. Markus Otto	Prof. Dr. Jens Wiltfang
Deutsche Gesellschaft für Neurogenetik e. V. (DGNG)	Prof. Dr. Matthias Riemenschneider	
Deutsche Gesellschaft für Neuroradiologie e. V. (DGNR)	Prof. Dr. Horst Urbach	Prof. Dr. Marc Schlamann
Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin e. V. (DGN)	Prof. Dr. Osama Sabri	Prof. Dr. Alexander Drzezga
Deutsche Gesellschaft für Palliativmedizin e. V. (DGP)	Dr. Klaus Maria Perrar (bis 02.2023)	
Deutsche Gesellschaft für Parkinson und Bewegungsstörungen e. V. (DPG)	Prof. Dr. Günter Höglinger	
Deutsche Gesellschaft für Pflegewissenschaften e. V. (DGP)	Prof. Anne Roll, PhD; Prof. Dr. Daniela Holle (gemeinsames Stimmrecht)	
Deutsche Gesellschaft für Psychologie e. V. (DGPs)	Prof. Dr. Simon Forstmeier	Prof. Dr. Julia Haberstroh
Deutsche Gesellschaft für Soziale Arbeit e. V. (DGSA)	Prof. Dr. Christian Bleck	Prof. Dr. Helene Ignatzi
Deutsche Vereinigung für Soziale Arbeit im Gesundheitswesen e. V. (DVSG)	Bettina Lauterbach	Susanne Lessing
Deutscher Berufsverband für Altenpflege e. V. (DBVA)	Dr. Ursula Kriesten	Stellvertretung: Ursula Hönigs
Deutscher Berufsverband für Pflegeberufe e. V. (DBfK)	Ph. D. Martin Dichter	Jonas Dörner
Deutscher Berufsverband für Soziale Arbeit e. V. (DBSH)	Friedrich Maus	Carmen Mothes-Weiher
Deutscher Bundesverband für Logopädie e. V. (dbl)	Prof. Dr. Christina Knels	Prof. Dr. Katharina Dressel
Deutscher Pflegerat e. V. (DPR)	Prof. Dr. Günter Meyer	
Deutscher Verband Ergotherapie e. V. (DVE)	Prof. Dr. Katharina Röse	Natalie Gätz
Deutscher Verband für Physiotherapie e. V. (ZVK)	Susanne Schulz	Carl Christopher Büttner, Dr. Minettchen Herchenröder
Gesellschaft für Neuropsychologie e. V. (GNP)	PD. Dr. Max Töpfer (ab 03.2023), Prof. Dr. Katja Werheid (bis 03.2023)	Prof. Dr. Bernd Leplow

Betroffene und deren Angehörige wurden durch die Deutsche Alzheimer Gesellschaft e. V. (DAzG) vertreten und waren stimmberechtigt an der Erstellung der Leitlinie beteiligt.

Der Betreuungsgerichtstag e. V. (BGT) hat mit den Vertretern Prof. Dr. Dr. h.c. Volker Lipp und Annette Loer (Stellvertretung) kommentierend, ohne Stimmrecht, an der Leitlinienerstellung mitgewirkt.

Folgende Fachgesellschaften bzw. Organisationen haben an der Leitlinienerstellung nicht teilgenommen: Deutsche Musiktherapeutische Gesellschaft e. V. (DMtG), Deutscher Fachverband für Kunst- und Gestaltungstherapie e. V. (DFKGT) und Deutscher Hausärzterverband e.V. Diese wurden zu Beginn der Leitlinienerstellung angefragt, konnten aber aus den folgenden Gründen keine (eigenen) Mandatsträger entsenden: Für die Deutsche Musiktherapeutische Gesellschaft wird eine Beteiligung über die Bundesarbeitsgemeinschaft Künstlerische Therapien (BAG KT) sichergestellt; der DFKGT ist Mitglied der Bundesarbeitsgemeinschaft Künstlerische Therapien (BAG KT); da die DEGAM die Schwestergesellschaft der Deutschen Hausärzterverbandes ist, wurde kein weiterer Mandatsträger benannt.

9.1.4 Methodische Begleitung der Leitlinie

Die Leitlinienaktualisierung wurde durch die AWMF-Leitlinienberaterinnen Frau Dr. med. Nothacker und Frau Prof. Dr. med. Kopp methodisch begleitet.

9.2 Redaktionelle Unabhängigkeit

9.2.1 Finanzierung der Leitlinie

Für die Durchführung der Leitlinie sind von den herausgebenden Fachgesellschaften DGN und DGPPN jeweils ein Betrag von €30.000 zur Verfügung gestellt worden. Die Kosten für die Verwendung der MAGICapp (www.magicapp.org) wurden von der AWMF zur Verfügung gestellt. Die Mitarbeit des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) an den ausgewiesenen Stellen der Leitlinie wurde durch die AWMF vermittelt. Die Kosten wurden durch das IQWiG im Rahmen eines Pilotprojektes finanziert.

Alle Autoren, die an der Leitlinie beteiligt waren, arbeiteten unentgeltlich. Eine inhaltliche Einflussnahme auf die Autoren durch die Fachgesellschaften hat nicht stattgefunden.

Es erfolgte keine weitere finanzielle Unterstützung von pharmazeutischen Unternehmen oder anderen Unternehmen des Gesundheitswesens.

9.2.2 Darlegung von Interessen und Umgang mit Interessenkonflikten

Alle Mitwirkenden an der Leitlinie haben ihre Interessenerklärungen (AWMF-Formular zur Erklärung von Interessen im Rahmen von Leitlinienvorhaben, zuletzt in der Version ab 23.05.2018; s. Leitlinienreport) zu Beginn der Tätigkeit in der Leitliniengruppe und vor der Konsensuskonferenz aktualisiert und vollständig ausgefüllt eingereicht. Im Formblatt wurden die Ausfüllenden gebeten, bei den dargelegten Interessen mit anzugeben, ob ein thematischer Bezug zur Leitlinie/zum Leitlinienthema besteht. Bei unvollständigen Angaben wurden Nachbesserungen eingefordert. Alle Interessenerklärungen wurden bei den Koordinatoren Frank Jessen (DGPPN) und Richard Dodel (DGN) und beim Editorial Office Leitlinien der DGN

und der DGPPN eingereicht. Alle Interessenerklärungen wurden von den Koordinatoren geprüft, die auch als nicht stimmberechtigte „Interessenkonfliktbeauftragte“ fungierten, und per Diskussion in der Leitliniengruppe geprüft.

Gemäß dem Algorithmus der AWMF (aktuelle Version 2.4 vom 17.01.2018) erfolgte die Einschätzung potenzieller Interessenskonflikte in „gering“, „moderat“ oder „hoch“.

Hauptamtliche Mitarbeiter von Unternehmen der Gesundheitswirtschaft waren von der Entwicklung der Leitlinie ausgeschlossen. Folgende Kriterien/Angaben wurden im Hinblick auf einen vorliegenden thematischen Bezug, die absolute Höhe der Bezüge sowie die Art und die Intensität der Beziehung geprüft:

- Gutachter-/Beratertätigkeit: bezahlte Gutachter-/Beratertätigkeit
- Mitarbeit in einem wissenschaftlichen Beirat/Advisory Board
- Vorträge
- Autoren- oder Ko-Autorenschaft
- Forschungsvorhaben/Durchführung klinischer Studien/Eigentümerinteressen (Patente, Aktienbesitz)
- Indirekte Interessen (Mitgliedschaft/Funktion in Interessenverbänden, Schwerpunkte wissenschaftlicher und klinischer Tätigkeiten)

Die DGN hat daneben unabhängig von diesem Verfahren die potenziellen Interessenskonflikte ihrer Delegierten geprüft.

Eine Vorgabe der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN) sieht seit Mai 2014 vor, dass für eine ausgewogene Zusammensetzung der Leitliniengruppe mindestens 50 % der an der Leitlinie Beteiligten keine oder nur geringe für die Leitlinie relevanten Interessenskonflikte haben dürfen. Die DGN hat sich zur Einführung der 50 %-Regel entschieden, weil damit bei Abstimmungen kein Überhang von Partikularinteressen entstehen kann.

Die beiden Autoren der Leitlinie Prof. Dr. Frank Jessen (DGPPN) und Prof. Dr. Richard Dodel (DGN) haben sich bei der Abstimmung über die Empfehlungen der Leitlinie ohne Ausnahme enthalten.

Entsprechend den Vorgaben der AWMF fungierten Leitliniengruppenmitglieder mit mind. geringen potenziellen Interessenskonflikten nicht als Kapitelverantwortlicher und waren nicht in führender Position an der Evidenzgewinnung beteiligt. Autoren mit moderaten Konflikten wurden instruiert an Abstimmungen zu Empfehlungen, bei denen konfliktbehaftete Präparate oder Medizinprodukte vorkamen, nicht teilzunehmen. Die Sekretäre der Leitliniengruppe achteten darauf, dass bei der Konsensuskonferenz diese Regel eingehalten wurde. Die dargelegten Interessen der Beteiligten sind in einer tabellarischen Zusammenfassung (Leitlinienreport) wiedergegeben.

Als geringer Interessenkonflikt wurden gewertet: Vortrags- und Autorentätigkeiten zu Produkten der Pharmaindustrie oder Drittmittel aus staatlicher Förderung, welche in der LL empfohlen werden. **Konsequenz: keine**

Als *moderater* Interessenkonflikt wurden gewertet: Ad-Board-, Berater- und Gutachter-Interessen zu Produkten der Pharmaindustrie, die in der LL besprochen werden. Des Weiteren Industrie-Drittmittel in verantwortlicher Position, welche in der LL empfohlen werden.

Konsequenz: Enthaltung

Als *hoher* Interessenkonflikt wurden gewertet: Eigentümerinteressen; Besitz von Geschäftsanteilen; Patentbesitz aus Verfahren oder Produkten mit Bezug zur LL; verwandtschaftliche Beziehungen zu einer Firma, die ein Produkt vermarktet, welches in der LL behandelt wird. **Konsequenz: Ausschluss aus den Beratungen, die das betroffene Produkt umfassen** (Mitarbeit als externer Berater ohne Rede- und Stimmrecht möglich, z. B. über schriftliche Stellungnahmen).

Ergebnisse bei festgestellten Interessen moderater Relevanz

Entsprechend den Vorgaben der AWMF fungierten Leitliniengruppenmitglieder mit mind. moderaten Interessenskonflikten nicht als Kapitelverantwortlicher und waren nicht in führender Position an der Evidenzgewinnung beteiligt. Autoren mit moderaten Konflikten wurden instruiert an Abstimmungen zu Empfehlungen, bei denen konfliktbehaftete Präparate oder Medizinprodukte vorkamen, nicht teilzunehmen. Die Sekretäre der Leitliniengruppe achteten darauf, dass bei der Konsensuskonferenz diese Regel eingehalten wurde. Die dargelegten Interessen der Beteiligten sind in einer tabellarischen Zusammenfassung (s. Leitlinienreport) wiedergegeben.

Den betreffenden Mitwirkenden wurde im Vorfeld mitgeteilt, wenn Enthaltungen erforderlich waren. Vor der Konsensuskonferenz wurden die abstimmungsberechtigten Mitglieder zudem um Aktualisierung ihrer Interessen gebeten. Zusätzlich wurde zu Beginn jeder virtuellen Konsensuskonferenz von der AWMF-Moderation auf die Interessenkonflikt-Kriterien und die ggf. erforderlichen Konsequenzen (Enthaltung) hingewiesen. Enthaltungen wurden protokolliert und bei Abstimmungen nicht zur Grundgesamtheit gezählt.

Enthaltungen sind in der tabellarischen Zusammenfassung aufgeführt.

Als protektive Faktoren, die einer Verzerrung durch Interessenkonflikte entgegenwirken, können die pluralistische Zusammensetzung der Leitliniengruppe, die strukturierte Konsensfindung unter neutraler Moderation, die Diskussion zu den Interessen und der Umgang mit Interessenkonflikten zu Beginn der Leitlinienarbeit und ein Review durch unabhängige Experten gewertet werden.

9.3 Externe Begutachtung und Verabschiedung

Die COI der Herausgeber sowie aller involvierten Experten sind durch externe, unabhängige Gutachter Herrn Prof. Dr. Kornhuber (DGPPN) und Prof. Dr. Steinmetz (DGN) begutachtet worden. Die beiden Gutachter wurden persönlich durch die AWMF für diese Tätigkeit nochmals geschult.

Zu Beginn der Leitlinie ist die Gruppe der Ärzte „Neurology First“ durch den Herausgeber kontaktiert worden und um Mitarbeit in der Steuerungsgruppe gebeten worden. Dies wurde nicht gewünscht.

Die PDF-Version dieser Leitlinie wurde im Zeitraum vom XX.XX.2023 bis XX.XX.2023 zur öffentlichen Konsultation im Leitlinienregister der AWMF online gestellt. Darüber hinaus

wurde die Version an alle beteiligten Fachgesellschaften und Organisationen gesendet. Kommentare zu der Konsultationsversion wurden tabellarisch erfasst und der Umgang damit dokumentiert (s. Leitlinienreport).

Die Leitlinie wurde vom XX.XX.2023 bis XX.XX.2023 von den Vorständigen den beteiligten Fachgesellschaften verabschiedet.

9.4 Gültigkeitsdauer

Die Leitlinie ist ab XX.XX.2023 bis zur nächsten Aktualisierung voraussichtlich bis XX.XX.2023 gültig. Die Gültigkeitsdauer beträgt maximal 5 Jahre und ist abhängig vom eingeschätzten Aktualisierungsbedarf.

Da bei der Behandlung der Demenzen regelmäßig Neuerungen bekannt gegeben werden, die Einfluss auf die Empfehlungen dieser Leitlinie haben könnten, haben wir die Gültigkeitsdauer in Absprache mit der AWMF auf && Jahre befristet. Die Notwendigkeit einer vorzeitigen Ergänzung wird von den Vorständen der DGPPN und DGN, sowie den Leitlinienkoordinatoren (Prof. Dr. Frank Jessen und Prof. Dr. Richard Dodel) fortwährend überprüft. Ein Jahr vor Ablauf der oben genannten Frist, werden die Vorstände der DGPPN und DGN die Aktualisierung in Auftrag geben. Alle Leser der Leitlinie sind nachdrücklich aufgefordert, Vorschläge zu Ergänzungen (z.B. neue zu bearbeitende Themenkomplexe) an das Leitlinienbüro der DGN (Leitlinien@dgn.org) oder die Autoren zu senden.

Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde e. V. (DGPPN)
Wissenschaftlicher Dienst
Reinhardtstraße 29
10117 Berlin
leitlinien@dgppn.de

Deutsche Gesellschaft für Neurologie e. V. (DGN)
Editorial Office Leitlinien
Reinhardtstr. 27 C
10117 Berlin
leitlinien@dgn.org

Versionsnummer:	X.Y.
Erstveröffentlichung:	YYYY/MM/DD
Überarbeitung von:	YYYY/MM/DD
Nächste Überprüfung geplant:	YYYY/MM/DD

Die AWMF erfasst und publiziert die Leitlinien der Fachgesellschaften mit größtmöglicher Sorgfalt - dennoch kann die AWMF für die Richtigkeit des Inhalts keine Verantwortung übernehmen. **Insbesondere bei Dosierungsangaben sind stets die Angaben der Hersteller zu beachten!**

Autorisiert für elektronische Publikation: AWMF online