

Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie  
der Ludwig-Maximilians-Universität München  
(Direktor: Prof. Dr. P. Falkai)

**Langzeiteffekte einer stadienspezifischen kognitiven Intervention  
für Patienten mit leichter kognitiver Störung und leichtgradiger  
Alzheimer Demenz**

Dissertation  
zum Erwerb des Doktorgrades der Zahnmedizin  
an der Medizinischen Fakultät der  
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

**Sabrina Jolk**

aus

Arnsberg (Deutschland)

2016

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät  
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. Dan Rujescu

Mitberichterstatter: Priv. Doz. Dr. Christof Haffner

Mitbetreuung durch den  
promovierten Mitarbeiter: Dr. rer. biol. hum. Annette Hartmann

Dekan: Prof. Dr. med. dent. Richard Hickel

Tag der mündlichen Prüfung: 26.07.2016

---

<b>1</b>	<b>Zusammenfassung</b>	<b>4</b>
<b>2</b>	<b>Einleitung</b>	<b>6</b>
2.1	<i>Alzheimer Demenz</i>	6
2.1.1	<i>Grundlagen der Alzheimer Demenz</i>	6
2.1.2	<i>Epidemiologie der Alzheimer Demenz</i>	8
2.1.3	<i>Klinische Diagnosekriterien der Alzheimer Demenz</i>	10
2.2	<i>Leichte Kognitive Störung</i>	15
2.2.1	<i>Grundlagen der leichten kognitiven Störung</i>	15
2.2.2	<i>Epidemiologie der leichten kognitiven Störung</i>	17
2.2.3	<i>Klinische Diagnosekriterien der leichten kognitiven Störung</i>	17
2.3	<i>Behandlungsmöglichkeiten bei Demenzen</i>	19
2.3.1	<i>Medikamentöse Therapie</i>	19
2.3.2	<i>Nicht medikamentöse Therapie</i>	21
2.3.3	<i>Kognitionsbezogene Interventionsmaßnahmen</i>	22
2.3.4	<i>Lerntechniken bei kognitiver Intervention</i>	23
2.3.5	<i>Stadienspezifische kognitive Intervention</i>	25
2.3.6	<i>Theoretische Grundlagen kognitiver Interventionsmaßnahmen</i>	27
2.3.7	<i>Kognitive Intervention bei LKS und AD</i>	28
<b>3</b>	<b>Fragestellung</b>	<b>36</b>
<b>4</b>	<b>Material und Methoden</b>	<b>37</b>
4.1	<i>Studienteilnehmer</i>	37
4.2	<i>Einschlusskriterien</i>	37
4.3	<i>Einverständniserklärung</i>	38
4.4	<i>Ablauf der Studie</i>	38
4.4.1	<i>Pilotstudie</i>	38
4.4.2	<i>Studie über die Langzeiteffekte einer stadienspezifischen kognitiven Intervention</i>	41
4.5	<i>Neuropsychologische Testbatterie</i>	44
4.6	<i>Angewandte statistische Verfahren</i>	49
<b>5</b>	<b>Ergebnisse</b>	<b>50</b>
5.1	<i>Beschreibung der Studienpatienten</i>	50
5.2	<i>Neuropsychologische Interventionseffekte der primären Zielvariablen (AD Gruppe)</i>	53

---

5.2.1	<i>ADAS-cog</i>	53
5.2.2	<i>MMSE</i>	54
5.3	<i>Neuropsychologische Interventionseffekte der sekundären Zielvariablen (AD Gruppe)</i>	55
5.3.1	<i>RBANS-1</i>	55
5.3.2	<i>RBANS-2</i>	56
5.3.3	<i>MADRS</i>	57
5.3.4	<i>TMT-A</i>	58
5.3.5	<i>TMT-B</i>	59
5.3.6	<i>QuoL-AD</i>	60
5.3.7	<i>Vergleich der Interventionsgruppen 1 und 2</i>	61
5.4	<i>Neuropsychologische Interventionseffekte der primären Zielvariablen (LKS Gruppe)</i>	62
5.4.1	<i>ADAS-cog</i>	62
5.4.2	<i>MMSE</i>	63
5.5	<i>Neuropsychologische Interventionseffekte der sekundären Zielvariablen (LKS Gruppe)</i>	64
5.5.1	<i>RBANS-1</i>	64
5.5.2	<i>RBANS-2</i>	65
5.5.3	<i>MADRS</i>	66
5.5.4	<i>TMT-A</i>	67
5.5.5	<i>TMT-B</i>	68
5.5.6	<i>QuoL-AD</i>	69
5.6	<i>Konversionsrate</i>	70
5.7	<i>Vergleich der Interventionsgruppen 1 und 2</i>	71
<b>6</b>	<b>Diskussion</b>	<b>73</b>
6.1	<i>Realisierbarkeit und Akzeptanz der Studie</i>	74
6.2	<i>Neuropsychologische Ergebnisse auf die primären Zielvariablen</i>	74
6.3	<i>Neuropsychologische Ergebnisse auf die sekundären Zielvariablen</i>	77
6.4	<i>Konversion in Alzheimer Demenz</i>	80
6.5	<i>Methodenkritik und Limitationen</i>	81
6.6	<i>Schlussfolgerung</i>	81
<b>I</b>	<b>Tabellenverzeichnis</b>	<b>83</b>
<b>II</b>	<b>Abbildungsverzeichnis</b>	<b>85</b>

---

<b>III</b>	<b>Abkürzungsverzeichnis .....</b>	<b>87</b>
<b>IV</b>	<b>Literaturverzeichnis .....</b>	<b>88</b>
<b>V</b>	<b>Danksagung.....</b>	<b>97</b>
<b>VI</b>	<b>Lebenslauf .....</b>	<b>98</b>

## 1 Zusammenfassung

Die amnestisch leichte kognitive Störung die mit subjektiven und objektivierbaren kognitiven Einbußen einhergeht, ohne einen Verlust der Alltagskompetenz aufzuweisen, wird als mögliches Prodromalstadium der Alzheimer Demenz bezeichnet. Patienten mit dieser Erkrankung zeigen ein erhöhtes Risiko (über 50% in 5 Jahren), später eine Demenz zu entwickeln (Gauthier et al., 2006). Derzeit wird nach geeigneten Therapieverfahren geforscht, um den kognitiven Abbau zu verlangsamen und eine mögliche Konversion in eine Alzheimer Demenz zu verzögern. Ein denkbare Therapieverfahren ist die kognitive Intervention, dessen Wirksamkeit in bisherigen Studien belegt werden konnte.

Die vorliegende Studie ist Teil der Pilotstudie von Buschert et al., einer stadienspezifischen kognitiven Interventionsstudie in der die kurzfristigen Effekte einer sechsmonatigen kognitiven Intervention bei Patienten mit einer leichten kognitiven Störung und leichtgradiger Alzheimer Demenz untersucht wurden (Buschert et al., 2010). Ziel der aktuellen Studie war es, die langfristigen Effekte dieser kognitiven Intervention über einen Zeitraum von 28 Monaten zu untersuchen. Die Teilnehmer einer frühzeitigen Interventionsgruppe wurden mit Teilnehmern, die eine 6-monatige zeitversetzte kognitive Intervention erhielten, verglichen. Dazu wurden 24 Probanden mit einer leichten kognitiven Störung in einer zufallsverteilten kontrollierten Studie auf zwei Gruppen verteilt.

In der aktuellen Studie wurden signifikante Effekte auf die primären (ADAS-cog) und sekundären Zielvariablen (MADRS) bei der frühen Interventionsgruppe gefunden. Zusätzlich kann über eine positive Tendenz dieser Gruppe auf die Bereiche Gedächtnis (RBANS) und Aufmerksamkeit (TMT-B) berichtet werden. Die Effekte konnten über die ursprüngliche Dauer der Interventionsphase hinaus bis zu 28 Monate danach aufrechterhalten werden. Auch die Patienten, die zu einem späteren Zeitraum an der kognitiven Intervention teilnahmen profitierten, jedoch in einem geringeren Ausmaß, als die Teilnehmer der früheren Intervention. Dies deutet darauf hin, dass eine frühzeitige Teilnahme an einem kognitiven Training wichtig ist, um eine optimale Wirksamkeit zu erreichen. Diese Ergebnisse bestätigen die Aussage von Clare und Kollegen, dass je früher mit den Patienten eine kognitive

Intervention durchgeführt wird, desto effektiver können die noch vorhandenen kognitiven Ressourcen genutzt werden (Clare et al., 2003). Darüber hinaus könnte eine frühzeitige Teilnahme von Patienten mit einer leichten kognitiven Störung eine Konversion in eine Alzheimer Demenz um mindestens 24 Monate verzögern. Die positiven Ergebnisse der Interventionsgruppe 1 im Bereich Erinnerungsvermögen, die sich zu einem späteren Zeitpunkt noch verstärkten, zeigen, wie bedeutend eine längere Dauer der kognitiven Intervention ist, damit sich das Erlernete verfestigen kann. Daher stellt insbesondere für die Patienten mit einer leichten kognitiven Störung vom amnestischen Typ die kognitive Intervention eine wichtige zusätzliche Behandlungsmöglichkeit dar, um die Selbstständigkeit im Alltag so lange wie möglich beizubehalten und eine mögliche Konversion in eine Alzheimer Demenz hinauszuzögern.

## **2 Einleitung**

### **2.1 Alzheimer Demenz**

Die Alzheimer Demenz (AD) ist eine der häufigsten chronischen Erkrankungen der älteren Bevölkerung (Bickel, 2012). Aufgrund der zu erwartenden demographischen Entwicklung, ist davon auszugehen, dass die Häufigkeit dieser Erkrankung weiter steigt (Wortmann, 2012).

Patienten mit einer leichten kognitiven Störung (LKS) vom amnestischen Typ, die primär ein Gedächtnisdefizit beklagen, haben im Vergleich zu gesunden Personen, ein erhöhtes Risiko an einer Alzheimer Demenz zu erkranken (Mitchell und Shiri-Feshki, 2009), daher kann die leichte kognitive Störung als ein mögliches Prodromal-Stadium für eine Alzheimer Demenz betrachtet werden (Petersen et al., 1999, Mitchell und Shiri-Feshki, 2009, Petersen und Morris, 2005).

#### **2.1.1 Grundlagen der Alzheimer Demenz**

Die Demenz vom Alzheimer Typ (AD) ist nach den internationalen Klassifizierungen (ICD-10) eine primär degenerative zerebrale Erkrankung mit unbekannter Ätiologie (Dilling, 2010). Weiterhin ist die Alzheimer Demenz ebenfalls nach ICD-10 sowie nach der Klassifikation des National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke und der Alzheimer`s Disease and Related Disorders Association (NINCDS-ADRDA) durch zwei oder mehr Defizite im kognitiven Bereich, sowie eine fortschreitende Verschlechterung des Gedächtnisses und anderer kognitiver Funktionen definiert.

Bei der Alzheimer Demenz kann es vor dem Auftreten erster kognitiver Defizite zu Verhaltensänderungen in Form von emotionalem Rückzug und Stimmungsschwankungen kommen (Schäfer und Rüter, 2004). AD Erkrankte neigen dazu das psychische Erleben verändert wahrzunehmen, dies kann zu Symptomen wie Depression, Angst und Aggressivität führen (Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie und Nervenheilkunde, 2010). Die Symptome variieren in Häufigkeit, Dauer und Intensität über die verschiedenen Krankheitsstadien bei einzelnen Erkrankten (Savva et al., 2009). Das Auftreten von Depressionen wird sowohl durch neuropathologische



Veränderungen im Gehirn, als auch durch die Konfrontation der eigenen Leistungsgrenze der Erkrankten begünstigt (Haupt, 2006). Zusätzlich können Konzentrationsstörungen und apathische Zustände bei Beginn der Erkrankung auftreten (Höwler, 2007). Im weiteren Verlauf ist ein zunehmender Verlust des Kurzzeitgedächtnisses zu beobachten, jedoch bleiben die im Langzeitgedächtnis gespeicherten Erfahrungen und Gewohnheiten noch relativ lange erhalten (Wallesch und Förstl, 2012). Im Endstadium der Erkrankung kommt es zu einem Verlust der zeitlichen und räumlichen Orientierung, der Sprache und der Beherrschung der körperlichen Grundfunktionen (Wallesch und Förstl, 2012).

Von der Alzheimer Erkrankung abzugrenzen sind die vaskuläre und frontotemporale Demenz, als auch die Demenz mit Lewy-Bodies. Bei der vaskulären Demenz kommt es aufgrund von Durchblutungsstörungen, ausgelöst beispielsweise durch Infarkte zu einem Absterben von Nervenzellen (Dilling, 2010). Da unterschiedliche Gehirnareale befallen sein können, kann es je nach Gehirnareal zusätzlich zu Halbseitenlähmungen und Sprachstörungen kommen. Die frontotemporale Demenz tritt meist früher auf als die Alzheimer Demenz (zwischen dem 50. und 60. Lebensjahr) und der Abbau der Nervenzellen beginnt bei dieser Demenzform im Fronto-Temporal-Lappen, von dort werden unter anderem Emotionen und Sozialverhalten kontrolliert (Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie und Nervenheilkunde, 2009). Die Demenz mit Lewy-Bodies hingegen ist charakterisiert durch optische Halluzinationen, Parkinson Symptome und einem fluktuierenden Verlauf (Svitek et al., 2007). Nachweisbar sind bei dieser Erkrankung eosinophile Einschlüsse, bestehend aus dem präsynaptischen Protein alpha-Synuclein im neuronalen Zytoplasma, die Lewy-Bodies genannt werden (Shults, 2006).

Unter neuropathologischen Gesichtspunkten zeichnet sich die Alzheimer Krankheit durch das Auftreten von  $\beta$ -Amyloid-Plaques, neurofibrillären Bündeln und einer Gefäßwandamyloidose im zentralen Nervensystem (ZNS) aus (Mohandas et al., 2009).

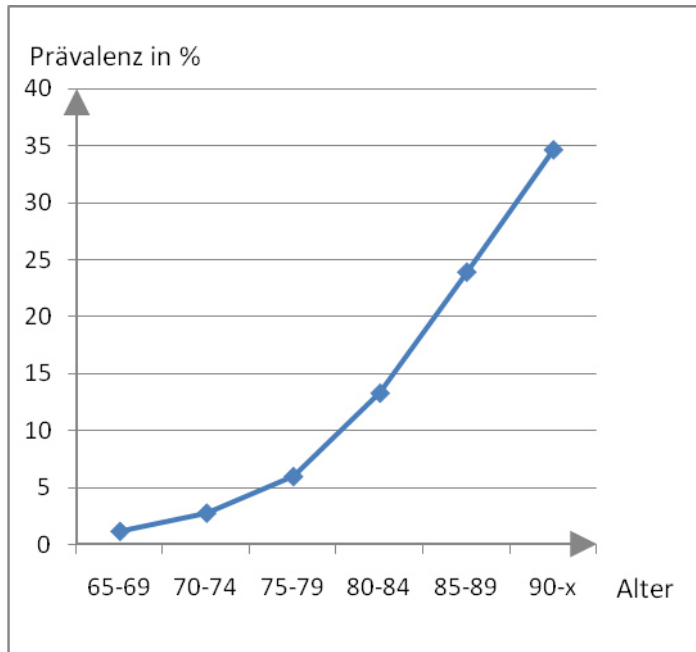
Weiterhin ist ein fortschreitender Verlust von Neuronen zu beobachten, der bereits bei den ersten objektivierbaren kognitiven Einbußungen der Patienten auftritt (Price et al., 2001). Zusätzlich kommt es zu einem Rückgang der kortikalen Dicke: ein

Rückgang, der in Zusammenhang mit den abnehmenden kognitiven Fähigkeiten gebracht werden kann (Frisoni et al., 2010, Putcha et al., 2011). Mikroskopisch sind ein ausgeprägter Verlust der synaptischen Verbindungen, sowie die Ausbildung seniler Plaques und Neurofibrillenveränderungen, die sich in den Neuronen anlagern zu sehen (Selkoe, 2001). Die senilen Plaques bestehen im Wesentlichen aus dem Beta-Amyloid, welches ein Spaltprodukt aus dem Amyloidvorläuferprotein (APP) ist. Im Gegensatz zu gesunden Personen, bei denen dieses Protein durch die Alpha-Sekretase gespalten wird, wird es bei an Alzheimer erkrankten Personen durch die Beta- bzw. Gamma-Sekretase gespalten. Dabei entstehen unlösliche Beta-Amyloid-Fragmente, die sich anreichern und neurotoxisch wirken (Butterfield und Boyd-Kimball, 2004). Durch die Beta-Amyloid-Fragmente sowie durch geschädigte Neurone werden Makrophagen und Mikrogliazellen aktiviert, die eine pathologisch erhöhte Glutamat Konzentration hervorrufen. Dadurch wird eine weitere Zellschädigung ausgelöst (Lipton, 2006, Stark et al., 2000). Die Neurofibrillen bestehen aus hyperphosphorylierten Tau-Proteinen, die sich intrazellulär anhäufen und somit einen Synapsenverlust und ein Absterben der Neurone bewirken (Eschweiler et al., 2010). Durch den Neuronenuntergang kommt es zu einem Mangel des Botenstoffes Acetylcholin, der wiederum für viele kognitive Prozesse wie Lernen und Gedächtnisbildung wichtig ist (Darvesh et al., 2003). Im Gegensatz zu den Plaques korrelieren Dichte und Verteilungsmuster von Alzheimerfibrillen und Neuropilfäden wesentlich besser mit dem klinischen Schweregrad der neuropsychologischen Beeinträchtigung (Braak und Braak, 1991).

### **2.1.2 Epidemiologie der Alzheimer Demenz**

In Deutschland wird die Anzahl der dementiell erkrankten Menschen auf ca. 1,5 Millionen geschätzt (Deutsche Alzheimer Gesellschaft, 2014). Dabei ist die AD mit einem Anteil von 2/3 die häufigste dementielle Erkrankung, gefolgt von den vaskulären Demenzen mit ca. 20%. Weltweit wird die momentane Anzahl an Erkrankten von der internationalen Vereinigung der Alzheimer Gesellschaften (Alzheimer's Disease International) auf 44,35 Millionen geschätzt (Alzheimer's Disease International, 2013).

Die altersspezifische Prävalenzrate nimmt annähernd exponentiell zu. Ab dem 60. Lebensjahr steigt die Prävalenz von unter 1% bei den 60-64-Jährigen auf über 30% bei den über 90-Jährigen (Ziegler und Doblhammer, 2009) (Abb. 1).



**Abbildung 1:** Altersspezifische Prävalenzrate (nach Ziegler und Doblhammer, 2009)

Bei den Frauen ist die Gesamtprävalenz höher als bei den Männern. Frauen stellen einen Anteil von 70% der Demenzerkrankten dar (Bickel, 2012). Die erhöhte Erkrankungsrate der Frauen erklärt sich möglicherweise durch eine höhere Lebenserwartung und den dadurch entstehenden Frauenüberschuss in den älteren Bevölkerungsschichten (Schmidt et al., 2008).

Die Anzahl der über 65-Jährigen wird nach Vorausschätzungen des Statistischen Bundesamtes in Deutschland in den nächsten Jahrzehnten vermutlich um weitere 7 Millionen ansteigen (Statistisches Bundesamt, 2011). Aufgrund dieser Entwicklung wird die Zahl der Erkrankten von ca. 1,5 Mio im Jahr 2020 auf über 2,6 Mio im Jahr 2050 ansteigen. Das jährliche Neuerkrankungsrisiko steigt von durchschnittlich 0,3% bei den 65-69-Jährigen bis auf 8% bei den 90-Jährigen (Bickel, 2012).

### 2.1.3 *Klinische Diagnosekriterien der Alzheimer Demenz*

Bei der Diagnosestellung einer AD ist es möglich sich an verschiedenen Richtlinien zu orientieren. Sowohl in der International Statistical Classification of Disease and related Health Problems (ICD-10), als auch in dem Diagnostischen und Statistischen Manual Mentaler Störungen (DSM-IV) finden sich Kriterien für eine AD-Diagnose.

Nach ICD-10 sind wichtige Kriterien für die Diagnose einer Demenz die Abnahme des Gedächtnisses, des Denkvermögens und der Orientierung. Diese Beschwerden müssen über mindestens 6 Monate anhalten (Tab.1).

**Tabelle 1:** Diagnose einer AD nach ICD-10

Dauer der Symptomatik	Mindestens 6 Monate
Symptome - Gedächtnis - Denken - Orientierung - Rechnen - Lernfähigkeit - Sprache - Urteilsvermögen	Störung höherer kortikaler Funktionen
Begleitsymptome mit Veränderung: - der emotionalen Kontrolle - des Sozialverhaltens - der Motivation	Beeinträchtigung der Alltagskompetenz
Verlauf	chronisch, progredient
Ausschluss	Bewusstseinsstörungen

Die Diagnose einer Alzheimer Demenz nach den DSM-IV Kriterien, erfordert im Vergleich zu ICD-10 neben der nachgewiesenen Gedächtnisstörung, mindestens ein weiteres kognitives Defizit (Tab. 2). Weiterhin muss zusätzlich eine Verschlechterung kognitiver Fähigkeiten auftreten und es zu einer Beeinträchtigung in sozialen und beruflichen Tätigkeiten gekommen sein (American Psychiatric Association, 2000) im Gegensatz zu ICD-10, die nur eine Beeinträchtigung des täglichen Lebens aufführt. Ein weiterer Unterschied besteht in der Angabe über die Dauer der Beschwerden. Nach ICD-10 müssen die Beschwerden über mindestens 6 Monate anhalten und nach den DSM-IV Kriterien wird keine zeitliche Begrenzung genannt (Tab.2).

**Tabelle 2:** Diagnose einer AD nach DSM-IV

Kriterium A 1	Gedächtnisstörung
Kriterium A 2	Weitere kognitive Störung A2a Aphasie A2b Apraxie A2c Agnosie A2d exekutive Störung
Kriterium B	Abfall der Leistungen von einem früher erreichten Niveau mit Behinderung der Alltagsaktivität
Kriterium C	Schleichender Beginn und langsame Zunahme
Kriterium D	Die Leistungsminderung ist nicht bedingt durch: D1 andere Erkrankungen des zentralen Nervensystems D2 systemische Erkrankungen D3 Substanzmissbrauch
Kriterium E	Die Leistungsminderung ist nicht nur im Rahmen eines Delirs vorhanden.
Kriterium F	Die Symptome lassen sich nicht durch eine andere psychiatrische Erkrankung erklären, zum Beispiel eine Depression oder Schizophrenie.

Zusätzlich stehen die Kriterien der National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke Alzheimer`s Disease and related Disorders Association (NINCDS-ADRDA) zur Verfügung (McKhann et al., 1984) (Tab. 3). Die NINCDS-ADRDA fordert wiederum Defizite in mindestens zwei Bereichen der Kognition für eine AD Diagnose. Weiterhin ist im Unterschied zu ICD-10 und DSM-IV keine Alltagsbeeinträchtigung gefordert. Eine weitere Abweichung besteht bei den Angaben über den Beginn der Krankheit. Während ICD-10 und DSM-IV zwischen einem frühen (<65 Jahre) und späten (>65 Jahre) Beginn unterscheiden erwähnt die NINCDS-ADRDA einen Zeitraum zwischen dem 40. und 90. Lebensjahr (Tab. 4). Ein Vorteil der NINCDS-ADRDA ist die Differenzierung zwischen möglicher, wahrscheinlicher und sicherer Diagnose. Zusätzlich wird für eine Diagnosesicherung der Einsatz medizinischer Untersuchungsmethoden wie beispielsweise der Computertomographie empfohlen. Die NINCDS-ADRDA erreicht eine Sensitivität von 81% und eine Spezifität von 70% (Knopman et al., 2001) und wird in klinischen Studien und in der klinischen Forschung verwendet.

**Tabelle 3:** Diagnose einer AD nach NINCDS-ADRDA

<b>Kriterien für das wahrscheinliche Vorliegen einer Alzheimer-Demenz (AD):</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Vorliegen einer Demenz (objektivierbar durch neuropsychologische Tests)</li> <li>- Defizite in mindestens einem kognitiven Bereich</li> <li>- Progressive Verschlechterung des Gedächtnisses und anderer kognitiver Funktionen</li> <li>- Keine Störung des Bewusstseins</li> <li>- Beginn zwischen dem 40. und 90. Lebensjahr, meist jedoch nach dem 65. Lebensjahr</li> <li>- Es liegt keine andere Störung oder Gehirnkrankung vor, die die kognitiven Defizite erklären könnte</li> </ul>
<b>Die Diagnose einer wahrscheinlichen AD wird zusätzlich durch folgende Kriterien gestützt:</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Progressive Verschlechterung spezifischer kognitiver Funktionen wie Sprache, Motorik und Wahrnehmung</li> <li>- Probleme bei der Bewältigung des Alltags und veränderte Verhaltensmuster</li> <li>- Ähnliche Erkrankungen in der Familie (vor allem, wenn diese neuropathologisch verifiziert werden konnten)</li> <li>- Ergebnisse verschiedener Untersuchungen wie zB. eine zerebrale Atrophie im Computertomographen (CT) mit progressivem Verlauf</li> </ul>
<b>Kriterien für das definitive Vorliegen einer Alzheimer-Demenz:</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Die Kriterien für das wahrscheinliche Vorliegen einer AD (s.o.) werden erfüllt</li> <li>- In einer Autopsie kann die Diagnose post mortem bestätigt werden</li> </ul>

**Tabelle 4:** Vergleich der diagnostischen Kriterien: ICD-10, DSM-IV und NINCDS-ADRDA

	<b>ICD-10</b>	<b>DSM-IV</b>	<b>NINCDS-ADRDA</b>
<b>Kognitives Störungsprofil</b>	Abnahme des Gedächtnisses und anderer kognitiver Funktionen	Nachweis einer Gedächtnisstörung und mindestens eine der folgenden kognitiven Störungen: Aphasie, Apraxie, Agnosie, Störung der Exekutivfunktionen	Defizite in 2 oder mehreren Bereichen der Kognition: progrediente Verschlechterung des Gedächtnisses und anderer kognitiver Funktionen
<b>Alltags-Beeinträchtigung</b>	Beeinträchtigung der Aktivitäten des täglichen Lebens	Beeinträchtigung in sozialen und beruflichen Funktionsbereichen und deutliche Verschlechterung gegenüber einem früheren Leistungsniveau	Beeinträchtigung nicht explizit gefordert, Beurteilung sollte zur Unterstützung der Diagnose erfolgen
<b>Verlauf</b>	Schleichender Beginn und zunehmender kognitiver Abbau. Im weiteren Verlauf kann ein Plateau erreicht werden. Früher (<65 Jahre) und später Beginn (>65 Jahre)	Schleichender Beginn und zunehmender kognitiver Abbau. Früher (<65 Jahre) und später Beginn (>65 Jahre)	Zunehmende Verschlechterung von Gedächtnis und anderen kognitiven Funktionen. Beginn zwischen 40. und 90. Lebensjahr. Meist nach 65

<b>Ausschluss-Diagnostik</b>	Fehlen klinischer Hinweise oder Untersuchungsbefunde für eine andere Demenzursache, eine systemische Erkrankung, Alkohol- oder Drogenmissbrauch	Ausschluss von anderen ZNS-Erkrankungen, systemischen demenzverursachenden Erkrankungen, substanzinduzierten Erkrankungen	Plötzlicher apoplektiformer Beginn, fokale neurologische Defizite, Anfallsleiden oder Gangstörungen früh im Krankheitsverlauf
<b>Bewusstseins-Klarheit</b>	Ausschluss qualitativer Bewusstseinsstörungen	Die Defizite treten nicht ausschließlich im Delir auf	Keine Bewusstseinsstörung
<b>Zeitkriterium</b>	Dauer der Symptome seit mindestens 6 Monaten	Kein Zeitkriterium	Kein Zeitkriterium

Nach der Diagnosestellung ist eine häufig verwendete Skala, um die Schwere einer Demenz oder den Verlauf der Erkrankung festzuhalten, die Global Deterioration Scale, GDS (Reisberg et al., 1982). Der Krankheitsverlauf wird auf der Grundlage eines klinischen Interviews in sieben Stufen eingeteilt, und die beobachteten kognitiven Beeinträchtigungen werden global einem der sieben Stadien auf der Skala zugeordnet. In die Bewertung fließen alle verfügbaren klinischen Informationen (Gedächtnis, Orientierung, Alltagskompetenz und die selbständige Versorgung des Patienten), insbesondere durch die Fremdanamnese ein. Die GDS bietet eine Hilfestellung um den Krankheitsverlauf zu dokumentieren. Weiterhin ist durch die Einstufung mit Hilfe der GDS eine vereinfachte Therapieanpassung entsprechend der Krankheitsstadien möglich. Somit wird bei den Stadien 1 und 2 von einem gesunden Probanden ausgegangen und beim Stadium 3 eine leichte kognitive Störung angenommen. Die Stadien 4 bis 5 bezeichnen eine leichtgradige bis mittelschwere Demenz. Eine mittelschwere bis schwere Demenz liegt bei Stadium 6 und das Spätstadium bei Stadium 7 vor (Reisberg et al., 1982).

**Tabelle 5:** Global Deterioration Scale nach (Reisberg et al., 1982)

<b>Stadium</b>	<b>Bewertung der kognitiven Leistungsfähigkeit</b>
1	<b>Keine kognitiven Leistungseinbußen</b> Keine subjektiven Hinweise auf ein Gedächtnisdefizit. Im klinischen Interview wird kein Gedächtnisdefizit evident.
2	<b>Zweifelhafte kognitive Leistungseinbußen</b> Subjektive Klagen über Defizit: vergisst, wo vertraute Gegenstände abgelegt wurden, vergisst früher gutbekannte Namen. Keine objektiven Zeichen eines Gedächtnisdefizits im klinischen Interview. Keine objektivierbaren Defizite im Beruf oder im sozialen Umfeld.

3	<p><b>Geringe kognitive Leistungseinbußen</b></p> <p>Erste eindeutige Defizite manifestieren sich in mehr als einem der nachfolgenden Bereiche: (a) Patient kann sich an einem fremden Ort nicht zurechtfinden, (b) Mitarbeiter bemerken die reduzierte Arbeitsleistung, (c) Freunde und Bekannte bemerken Wortfindungsstörungen und Schwierigkeiten, die Namen von Bekannten zu erinnern, (d) Patient behält nur einen geringen Teil einer gelesenen Textpassage, (e) Patient kann sich neue Namen schlechter merken, (f) Patient verlegt oder verliert Wertgegenstände, (g) während der klinischen Testung wird ein Konzentrationsdefizit evident.</p> <p>Objektive Gedächtnisdefizite lassen sich nur in einem ausführlichen klinischen Interview bzw. in psychometrischen Tests finden. Verringerte Leistungsfähigkeit im Beruf. Patient beginnt, Defizite zu verleugnen. Geringe bis mittelgradige Angst begleitet die Symptome.</p>
4	<p><b>Mäßige kognitive Leistungseinbußen</b></p> <p>Im sorgfältig durchgeführten klinischen Interview manifestieren sich eindeutige Defizite in folgenden Bereichen: (a) Kenntnis aktueller oder kurz zurückliegender Ereignisse, (b) Erinnern des eigenen Lebenslaufs, (c) Konzentration bei Aufgaben mit seriellen Subtraktionen, (d) Fähigkeit, sich an unbekanntem Orten zurechtzufinden oder mit Geld umzugehen, usw.</p> <p>Meist keine Defizite in nachfolgenden Bereichen: (a) Orientierung zu Zeit und Person, (b) Wiedererkennen vertrauter Personen und Gesichter, (c) Fähigkeit, sich an bekannten Orten zurechtzufinden.</p> <p>Unfähigkeit, komplexe Aufgaben durchzuführen. Verleugnen von Defiziten ist die dominierende Abwehrstrategie. Der Affekt verflacht, und der Patient beginnt, Situationen mit höheren Anforderungen zu vermeiden.</p>
5	<p><b>Mittelschwere kognitive Leistungseinbußen</b></p> <p>Patient kann ohne fremde Hilfe nicht mehr zurechtkommen, kann sich während des Interviews kaum an relevante Aspekte seines Lebens erinnern, z. B. an die Adresse, die langjährige Telefonnummer, die Namen naher Familienangehöriger. Häufig besteht Desorientierung zur Zeit oder zum Ort.</p> <p>Eine gebildete Person kann Schwierigkeiten haben, beginnend bei 40 in Viererschritten oder beginnend bei 20 in Zweierschritten rückwärts zu zählen. Patienten dieses Stadiums erinnern allerdings noch einige Fakten, die sie selbst oder andere betreffen. Sie erinnern ihren Namen ebenso gut wie den des Ehepartners oder der Kinder. Sie brauchen keine Hilfe beim Toilettengang oder Essen.</p>
6	<p><b>Schwere kognitive Leistungseinbußen</b></p> <p>Patient kann gelegentlich den Namen des Ehegatten vergessen. Keine Kenntnis kurz zurückliegender Ereignisse. Lückenhafte Erinnerung an eigene Vergangenheit. Jahreszeiten werden z. B. nicht mehr wahrgenommen. Kann Schwierigkeiten haben, von zehn bis eins rückwärts zu zählen, gelegentlich sogar beim Vorwärtzählen von eins bis zehn. Benötigt Hilfe bei alltäglichen Verrichtungen, kann z. B. inkontinent werden oder Hilfe benötigen, um sich an bekannten Orten zurechtzufinden. Gelegentlich gelingt es aber auch ohne Hilfe. Tag-Nacht-Rhythmus ist häufig gestört. Beinahe immer wird der eigene Name erinnert. Häufig können noch bekannte von unbekanntem Personen unterschieden werden.</p> <p>Persönlichkeitsveränderungen und Gefühlsstörungen treten in den Vordergrund. Sehr variabel ausgeprägte Störungen sind: (a) Verfolgungsgedanken, (b) Zwangssymptome, z. B. wird ständig ein und derselbe Gegenstand gereinigt, (c) Angstsymptome. Unruhe und aus der Vergangenheit nicht bekanntes aggressives Verhalten können auftreten, (d) fehlender Willensantrieb</p>
7	<p><b>Sehr schwere kognitive Leistungseinbußen</b></p> <p>Häufig totaler Sprachverlust, gelegentlich sind noch sprachliche Automatismen erhalten. Harninkontinenz; beim Essen auf Hilfe angewiesen. Verlust grundlegender psychomotorischer Fähigkeiten, kann z. B. nicht mehr laufen. Häufig finden sich generalisierte und fokale neurologische Symptome.</p>



## **2.2 Leichte Kognitive Störung**

### **2.2.1 Grundlagen der leichten kognitiven Störung**

Die leichte kognitive Störung (LKS; *mild cognitive impairment, MCI*) ist als Vorliegen subjektiver und objektivierbarer kognitiver Einbußen bei erhaltener Alltagskompetenz im Vergleich zu gesunden Personen definiert (Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie und Nervenheilkunde, 2009). Andere Bezeichnungen der LKS lauten „cognitively impaired not demented“, „possible dementia prodrome“, „age-associated cognitive impairment“ (Knopman et al., 2003). Weiterhin bezeichnet die LKS kognitive Defizite wie die Minderung der Merkfähigkeit, Aufmerksamkeit, oder des Denkvermögens bei älteren Personen, die die physiologischen Altersveränderungen überschreiten, ohne aber den Schweregrad einer Demenz zu erreichen (Schröder und Pantel, 2011). Um die kognitiven Defizite gegenüber dem physiologischen kognitiven Altern darzustellen, verglichen Nordlund und Kollegen LKS Patienten in neuropsychologischen Tests mit gesunden Kontrollpersonen. Die Patienten mit LKS waren primär in den kognitiven Bereichen Sprache (57.1%) und Exekutivfunktionen (52.7%) beeinträchtigt. Der Leistungsverlust betrug bis zu 1.5 Standardabweichungen (Nordlund et al., 2005). Jekel und Kollegen fassten in einer Übersichtsarbeit, die Veröffentlichungen aus den Jahren 1999 bis 2013 berücksichtigte, die Studienergebnisse zu kognitiven Beeinträchtigungen von LKS Patienten im Vergleich zu gesunden älteren Personen zusammen. Die Forschungsgruppe verglich Studien, die die Fähigkeiten der instrumentellen Alltagskompetenz (Medikamenteneinnahme, Geldangelegenheiten, Telefon Benutzug, Haushaltsführung) beider Gruppen untersuchte. Von den 37 eingeschlossenen Studien wiesen 35 Defizite in der globalen oder spezifischen (Auto fahren, Termineinhaltung) instrumentellen Alltagskompetenz bei den LKS Patienten nach (Jekel et al., 2015). LKS Patienten mit Defiziten bei der instrumentellen Alltagskompetenz zeigten ein höheres Risiko in eine AD zu konvertieren (Triebel et al., 2009, Peres et al., 2006). Die LKS kann eine vorübergehende Störung oder ein Ausdruck lebenslanger geringer Leistungsfähigkeit sein, als auch ein Frühstadium einer Demenz darstellen (Weyerer, 2007). Aufgrund der Heterogenität wird dieses Syndrom häufig als mögliches Prodromalstadium der Demenz oder als eigenständiges Krankheitsbild bezeichnet (Maier, 2010). Neben der objektiv

leichteren Ausprägung der kognitiven Defizite ist der entscheidende Unterschied zur Demenz die erhaltene Alltagsfunktion (Petersen et al., 2001). Patienten mit einer LKS weisen häufig pathologische Merkmale der frühen Alzheimer Demenz auf (Kordower et al., 2001, Morris et al., 2001). Es zeigen sich bei LKS-Patienten pathologisch erhöhte Konzentrationen an Neurofibrillenbündeln und amyloiden Plaques, die charakteristisch für eine Alzheimer Pathologie sind (Markesbery et al., 2006, Petersen et al., 2006). In einer Studie von Du und Kollegen konnte eine Reduktion des hippocampalen Volumens um 11% bei den LKS-Patienten und um 27% bei den AD-Patienten im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen festgestellt werden (Du et al., 2001). In einer weiteren Studie mit einer Diffusions-Tensor-Bildgebung (DTI) untersuchten O`Dwyer und Kollegen die Scans von 40 gesunden älteren Personen, 19 Personen mit nicht-amnestischer LKS, 14 Personen mit amnestischer LKS und 9 AD Patienten. O`Dwyer und Kollegen entdeckten, dass frühe neurodegenerative Veränderungen bei amnestischer und nicht-amnestischer LKS auftreten können und mit mehreren Indizes der Diffusion nachzuweisen sind. Die Patienten mit nicht-amnestischer LKS hatten eine signifikant erhöhte axiale Diffusivität im rechten Pars posterior des Cingulums (Precuneus) und bei den Patienten mit amnestischer LKS war eine signifikant erhöhte axiale Diffusivität im linken präfrontalen Cortex und teilweise in den Forceps frontalis (minor) und im Fasciculus uncinatus im Vergleich zu den gesunden älteren Personen zu beobachten. Beim Vergleich der Patienten mit amnestischer und nicht-amnestischer LKS konnte die Forschungsgruppe eine signifikant erhöhte axiale Diffusivität im linken präfrontalen Cortex bei den Patienten mit amnestischer LKS entdecken (O'Dwyer et al., 2011). Auf der Suche nach Risikogenen und einer anschließenden Entwicklung von Biomarkern für die leichte kognitive Störung konnten einige Studien Fortschritte verzeichnen. Nho und Kollegen identifizierten genetische Variationen innerhalb der Gene PARP 1 (Poly (ADP-ribose)-Polymerase 1) und CARD 10 (caspase recruitment domain family, member 10), die mit einer schnelleren Rate von hippocampalen Volumenverlust bei LKS assoziiert waren (Nho et al., 2013). Weiterhin konnte ein Zusammenhang zwischen den kognitiven Funktionen von AD Patienten und den GSK-3  $\beta$  Gen Varianten beobachtet werden (Kettunen et al., 2015). Xu und Kollegen ermittelten in einer Studie mit Diabetes mellitus Typ 2 Patienten, dass der Serumspiegel und die Aktivität des GSK-3  $\beta$  Enzyms bei Patienten mit einer zusätzlichen leichten kognitiven

Störung höher als bei Diabetes mellitus Typ 2 Patienten ohne LKS ist (Xu et al., 2016).

Derzeit kann die LKS in der klinischen Praxis eine Möglichkeit darstellen, Patienten mit einem hohen Demenzrisiko zu erfassen.

### **2.2.2 Epidemiologie der leichten kognitiven Störung**

In bisherigen epidemiologischen Studien wurde nachgewiesen, dass die Prävalenz für LKS bei den über 65-Jährigen zwischen 3% und 19% liegt (Gauthier et al., 2006). Dabei zeigt sich ein Anstieg der Prävalenz mit zunehmend höherem Lebensalter. Bei den 70-Jährigen beträgt die Prävalenz 20% und im Alter von 85 Jahren steigt sie auf 42% an (Weyerer, 2007).

Im Vergleich zur Normalbevölkerung, bei der die Konversionsrate in eine AD bei 2% liegt, sind Personen mit LKS einer Risikogruppe zuzuordnen (Mitchell und Shiri-Feshki, 2009). Die Personen mit einer LKS vom amnestischen Typ weisen ein höheres Risiko auf an einer AD zu erkranken, als andere Subtypen der LKS (Gauthier et al., 2006). Die Angabe der jährlichen Konversionsrate von einer LKS in eine AD schwankt in verschiedenen Studien deutlich. Dabei zeigten sich einerseits eine jährliche Konversionsrate bei Personen mit amnestischer LKS in eine AD von 10-15% (Petersen et al., 2001). In anderen Studien wurden mit 23% höhere Konversionsraten in eine AD ermittelt (Visser et al., 2002, Flicker et al., 1991). Darüber hinaus entwickeln viele Personen mit LKS im Laufe der Jahre keine Demenz und ein gewisser Teil der Patienten remittiert im Zeitverlauf spontan (Ganguli et al., 2004).

### **2.2.3 Klinische Diagnosekriterien der leichten kognitiven Störung**

Die LKS wird als Syndrom kognitiver Beeinträchtigungen bezeichnet.

Die Kriterien einer LKS nach Petersen (Petersen et al., 1999):

- Subjektive Gedächtnisstörungen (möglichst bestätigt durch eine Bezugsperson)

- Objektive Gedächtnisstörung anhand von psychometrischen Tests (Berücksichtigung von Alter und Bildungsniveau)
- Erhaltene sonstige kognitive Fähigkeiten (unter anderem Aufmerksamkeit und Orientierung)
- Normale Alltagskompetenz (intakte Erfüllung der Aktivitäten des täglichen Lebens)
- Abwesenheit einer Demenz

Petersens Kriterien wurden 2011 durch die US-amerikanischen Kriterien des National Institute on Aging und die Alzheimer's Association um den Begriff „MCI due to Alzheimer's disease“ (engl. MCI bedingt durch Alzheimer) erweitert (Albert et al., 2011, Sperling et al., 2011) Es wurden folgende Kriterien beschrieben, um eine ätiologische Zuordnung der LKS zu ermöglichen: Ausschluss anderer Ursachen (z.B. vaskulär, traumatisch, medikamentös), Nachweis einer progredienten kognitiven Verschlechterung zu verschiedenen neuropsychologischen Testzeitpunkten und Suche nach genetischen Mutationen (z.B. APP, PS1, PS2) bzw. genetischen Risikofaktoren, wie ApoE (Albert et al., 2011). Zusätzlich empfiehlt die Arbeitsgruppe zu einer sicheren ätiologischen Zuordnung im Rahmen von klinischen Studien den Einsatz von Markern der A $\beta$ -Last (Nachweis im Liquor oder im PET-CT) und des neuronalen Schadens (z.B. Nachweis von erhöhtem tau-Protein im Liquor oder eines verminderten Hippokampus-Volumens im MRT) (Albert et al., 2011).

Weiterhin ist die LKS in verschiedene Subtypen unterteilbar (Tab. 6). Es wird in einen amnestischen- und einen nicht-amnestischen LKS Subtyp unterschieden (Petersen et al., 2001).

Beim amnestischen Subtyp können neben der reinen Gedächtnisstörung („amnestisch single“) noch weitere kognitive Bereiche („amnestisch plus“) wie die Exekutivfunktionen, Aufmerksamkeitsleistungen und visuoräumliche Fähigkeiten betroffen sein. Zudem ist bei Betrachtung der Ursachen der LKS eine weitere Unterscheidung in mögliche Demenzformen möglich (Petersen und Morris, 2005):

Ist bei der amnestischen LKS die Ursache neurodegenerativ (Nachweis von erhöhtem tau-Protein, erhöhte  $\beta$ -Amyloid Last), kann es sowohl bei dem Subtyp

„amnestisch single“ als auch bei „amnestisch plus“ zu einer Konversion in eine AD kommen. Bei einer vaskulären Ursache ist die Entstehung einer vaskulären Demenz bei dem Subtyp „amnestisch plus“ möglich. Beide Subtypen können Vorläufer oder Symptome einer Depression darstellen. Vaskuläre Ursachen können bei den Subtypen „amnestisch“ und „nicht-amnestisch“ plus für die Konversion in eine vaskuläre Demenz verantwortlich sein.

Eine neurodegenerative Ursache beim „nicht-amnestisch single“ Subtyp führt möglicherweise zur Konversion in eine Frontotemporale Demenz, beim „nicht-amnestisch plus“ Subtyp in eine Demenz mit Lewy bodies (Tab. 6).

**Tabelle 6:** LKS: Einteilung in klinische Subtypen und mögliche Ursachen (Petersen und Morris, 2005)

Klinische Klassifikation		Ursachen		
		neurodegenerativ	Vaskulär	psychiatrisch
amnestische LKS	„amnestisch single“ (nur Gedächtnis betroffen)	Alzheimer Demenz		Depression
	„amnestisch plus“ (neben Gedächtnis weitere Bereiche betroffen)	Alzheimer Demenz	Vaskuläre Demenz	Depression
nicht-amnestische LKS	„nicht-amnestisch single“ (einzelner Bereich betroffen ohne Gedächtnisstörung)	Frontotemporale Demenz		
	„nicht-amnestisch plus“ (mehrere Bereiche betroffen ohne Gedächtnisstörung)	Demenz mit Lewy bodies	Vaskuläre Demenz	

## 2.3 Behandlungsmöglichkeiten bei Demenzen

### 2.3.1 Medikamentöse Therapie

Die momentan verfügbaren Medikamente zur Behandlung einer Alzheimer Demenz sind i.d.R. Acetylcholinesterase-Hemmer und ein nicht-kompetitiver NMDA-Antagonist Memantin. Beide Medikamentengruppen sind Therapieformen für eine symptomatische Behandlung.

Bei der Behandlung einer leicht- bis mittelgradigen Alzheimer Demenz werden meist Acetylcholinesterase-Hemmer eingesetzt (Donezepil, Rivastigmin, Galantamin). Durch den in Abschnitt 2.1.1 beschriebenen Neuronenabbau kommt es zu einem Acetylcholin-Mangel im Gehirn. Acetylcholin ist für die Gedächtnisbildung und weitere kognitive Prozesse wie Lernen notwendig (Darvesh et al., 2003). Die Cholinesterase-Inhibitoren vermindern den Abbau des Acetylcholin und erhöhen somit die Konzentration im synaptischen Spalt (Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie und Nervenheilkunde, 2009).

Symptome der moderaten- bis schwergradigen Alzheimer Demenz werden vorzugsweise durch die Gabe von Memantin behandelt. Memantin wirkt am NMDA-Rezeptor antagonistisch und besitzt eine neuroprotektive Wirkung, weil es an dem Rezeptor vor einer glutamatinduzierten pathologisch hohen Kalziumkonzentration schützt (Winblad et al., 2007). Da die Aufnahme sowie Freisetzung von Glutamat bei der AD gestört ist, erhöht sich dessen Konzentration. Dies führt wiederum zu der pathologisch erhöhten Kalziumkonzentration, die die neuronalen Zellen schädigt (Lipton, 2006, Stark et al., 2000). Zusätzlich konnte gezeigt werden, dass Memantin die Anzahl an Plaques und die Hyperphosphorylierung von Tau verringert (Martinez-Coria et al., 2010).

Weiterhin ist in Deutschland das Medikament aus dem Extrakt der Blätter des Fächerbaums *Ginkgo biloba L.* zur Behandlung einer AD zugelassen. Neben einer Behandlung von hirnorganischen Leistungsstörungen sind die weiteren zugelassenen Indikationen Vertigo, Tinnitus und Kopfschmerzen (Schwabe, 2012). Die Ginkgo-biloba-Extrakte sollen den zerebralen Blutfluss erhöhen als auch eine durchblutungsfördernde, stoffwechsellanregende, antioxidative und anti-inflammatorische Wirkung haben (Eckert, 2012). Jedoch wird die Wirkung der Ginkgo-haltigen Präparate kontrovers diskutiert. Während das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) einen Nutzen für die Aktivitäten des täglichen Lebens entdeckte, konnten andere Studien keine Verbesserung auf einzelne kognitive Funktionen des Gehirns und des geistigen Allgemeinbefindens ermitteln (Snitz et al., 2009, IQWiG, 2008).

### **2.3.2 Nicht medikamentöse Therapie**

Neben einer medikamentösen Therapie werden begleitende nicht medikamentöse Therapien bei der Behandlung von Demenzkranken eingesetzt, um häufig auftretende depressive Verstimmungszustände zu verbessern. Weiterhin zielt die nichtmedikamentöse Therapie darauf ab, die Befindlichkeit der Erkrankten und die Anpassungsfähigkeit an das nachlassende Leistungsvermögen zu verbessern (Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie und Nervenheilkunde, 2009). Die begleitende nicht medikamentöse Therapie soll den Erkrankten bei einer Stabilisierung unterstützen und möglicherweise zu einer Verbesserung der kognitiven Leistungen beitragen. Darüber hinaus zielen die nichtmedikamentösen Maßnahmen im Wesentlichen auf die Verbesserung oder Konsolidierung der kognitiven und der nichtkognitiven Symptome ab (Haupt, 2006). Die wichtigsten nicht medikamentösen Therapiekonzepte sind die Verhaltens-, Selbst-Erhaltungs-, Kunst- und Musiktherapie, das Realitäts-Orientierungs-Training sowie die kognitiven Interventionsmaßnahmen.

Mit dem Begriff der Verhaltenstherapie sind Techniken gemeint, die mit Hilfe von positiven Anreizen störendes Sozialverhalten (Aggressivität, Enthemmung) abbauen sollen. Ein zusätzliches Ziel ist, bei den Erkrankten die Rückgewinnung sozialer Kompetenzen zu erreichen (z.B. selbständig essen oder waschen) (Hautzinger und Welz, 2004).

Ebenso stellt die Selbst-Erhaltungs-Therapie eine weitere nicht medikamentöse Therapie dar. Das Ziel dieses Verfahrens ist der längere Erhalt der Persönlichkeit. Diese Therapie ist personenspezifisch und speziell an die verschiedenen Krankheitsstadien der Alzheimer Erkrankung angepasst (Romero, 1992).

Das Realitäts-Orientierungs-Training (ROT) soll die zeitliche, räumliche und personelle Orientierung der Erkrankten verbessern (Haag und Noll, 2000). Zum einen werden Informationen zu Zeit, Ort und wichtigen Personen in einer Gruppenarbeit stets aufs Neue wiederholt. Zum anderen werden den Patienten durch direkte Ansprache regelmäßig Orientierungshilfen zu Zeit und Ort gegeben.

Eine weitere Möglichkeit für eine nichtmedikamentöse Therapie sind kognitionsbezogene Interventionsmaßnahmen. Die Grundlage ist eine Aktivierung des noch vorhandenen Lernpotentials. Diese Interventionen bestehen im Allgemeinen aus einer Reihe von Standardaufgaben, um die kognitiven Fähigkeiten zu erhalten oder zu verbessern (Buschert et al., 2010).

Bei der Kunst- und Musiktherapie wird versucht, Gefühle und Emotionen zu wecken und wieder zu erleben. Dieses Therapieverfahren kann auch noch in einem fortgeschrittenen Stadium der Erkrankung angewandt werden, da die Patienten mit Hilfe von Musik und Bildern noch sehr lange emotionale Reaktionen zeigen (Müller-Schwartz, 1994).

Diesen nichtpharmakologischen Konzepten gemeinsam ist das Ziel der Krankheitsbewältigung, die Stabilisierung der kognitiven Leistung und der Erhalt der alltagspraktischen Fähigkeiten.

### ***2.3.3 Kognitionsbezogene Interventionsmaßnahmen***

Die kognitionsbezogenen Interventionsmaßnahmen werden in der Entwicklungspsychologie als ein wirksames Verfahren zur Aktivierung des Lernpotentials betrachtet. Grundlage solcher Interventionen ist die kognitive Plastizität, d.h. die Kapazität des Gehirns aus Erfahrung zu lernen (Steinwachs, 2011). Jeder gesunde Mensch verfügt über diese Plastizität bis ins hohe Lebensalter. Somit besitzt das Gehirn ein Lernpotential in jedem Lebensalter und kann seine kognitive Leistungsfähigkeit steigern (Bherer et al., 2005). In einer Übersichtsarbeit von Greenwood und Parasuraman ziehen die Autoren das Fazit, dass in nahezu allen Interventionsstudien ein kognitives Training mit älteren Personen in den Bereichen Verbesserungen erzielte, die trainiert wurden (Greenwood und Parasuraman, 2010). Auch demenziell erkrankte Personen können unter Umständen neue Informationen aufnehmen und speichern und sind lernfähig (Hill et al., 2000, Backman, 1992). Zudem zeigen Forschungsergebnisse, dass Patienten mit amnestisch leichter kognitiver Störung in der Lage sind, neue Informationen zu lernen (Simon et al., 2012).



Die am häufigsten eingesetzten kognitiven Interventionen beruhen auf unterschiedlichen Ansätzen und beinhalten die kognitive Rehabilitation, kognitive Stimulierung und kognitives Training (Clare et al., 2003).

Kognitive Rehabilitation: Mit Hilfe der kognitiven Rehabilitation sollen die Alltagsfertigkeiten der kognitiv beeinträchtigten Patienten verbessert werden oder zumindest erhalten bleiben. Dies geschieht durch eine Strukturierung des alltäglichen Ablaufs, Einüben von fest stehenden Verhaltensroutinen und einen strukturierten Einsatz von Gedächtnishilfen.

Kognitive Stimulierung: Ziel der kognitiven Stimulierung ist eine allgemeine Verbesserung der kognitiven und sozialen Fertigkeiten durch Aktivitäten und Gespräche im Rahmen einer Gruppentherapie (Clare et al., 2003).

Kognitives Training: Die Intention des kognitiven Training ist es, verschiedene kognitive Funktionen durch standardisierte Aufgaben zu aktivieren, um dadurch eine Verbesserung der kognitiven Fähigkeiten zu erreichen. Insbesondere werden die Funktionen wie Aufmerksamkeit und Gedächtnis angesprochen. Dadurch soll eine selbständige Lebensführung unterstützt und alltägliche Aufgaben durch den Patienten besser bewältigt werden (Clare et al., 2003). Durch regelmäßiges Üben, kann eine Stabilisierung der Leistung erreicht werden. Die noch intakten Gedächtnisleistungen sollen gefördert werden und bei bereits beeinträchtigten kognitiven Funktionen wird versucht, eine Kompensation zu erlangen (Buschert et al., 2010).

### **2.3.4 Lerntechniken bei kognitiver Intervention**

Grundlage einer erfolgreichen kognitiven Intervention bei beeinträchtigten Personen, ist ein Training der noch relativ gut erhaltenen Fähigkeiten (Backman, 1992). Laut Backman ist es sinnvoll, v.a. das implizite und prozedurale Gedächtnis zu trainieren, da dies noch am längsten intakt ist. Diese Gedächtnisformen zählen zu dem Langzeitgedächtnis, sie beinhalten v.a. erlernte Fertigkeiten, die Fähigkeit Wortanfänge in Worte zu komplettieren und das sogenannte Priming (Bilder

wiedererkennen, die früher schon einmal gesehen worden sind). Drei effektive Lerntechniken sind:

1. Vanishing-Cues-Technik (schrittweise Reduktion von Abrufhilfen): Bei dieser Technik werden Abrufprozesse unterstützt (Glisky et al., 1986), die anfänglich gegebenen Hinweisreize (*vanishing cues*) verschwinden schrittweise. Mit Hilfe eines Computers, wird die Definition des zu erratenden Wortes angezeigt. Dabei hat der Patient 10 Sekunden Zeit das Wort wiederzugeben. Bei nicht erfolgreicher Wiedergabe, erscheint ein Buchstabe des Wortes und es folgen wieder 10 Sekunden, um das Wort wiederzugeben. Die Aufgabe wird entweder durch eine erfolgreiche Wiedergabe des Wortes beendet oder bis jeder einzelne Buchstabe angegeben ist und somit das Wort komplett auf dem Display erscheint.

2. Spaced Retrieval Technik (gestufte Verzögerung der Wiedergabe) (Brush und Camp, 1998, Camp, 1990): Diese implizite Lernform wird vorzugsweise bei Alzheimer Patienten angewandt, da der kognitive Aufwand bei der Technik gering ist. Ziel ist eine allmähliche Vergrößerung der Behaltensintervalle bei wiederholtem Abrufen des Erlernen. Auch bei dieser Technik werden Abrufprozesse unterstützt. Zum Beispiel soll der Patient beim Erlernen einer Telefonnummer unmittelbar nach Informationsaufnahme die Telefonnummer wiederholen. Im Anschluss daran, wird die Telefonnummer nach einer kurzen Pause wiederholt und später nach einer längeren Pause wiedergegeben. Somit werden die zeitlichen Intervalle immer mehr ausgedehnt.

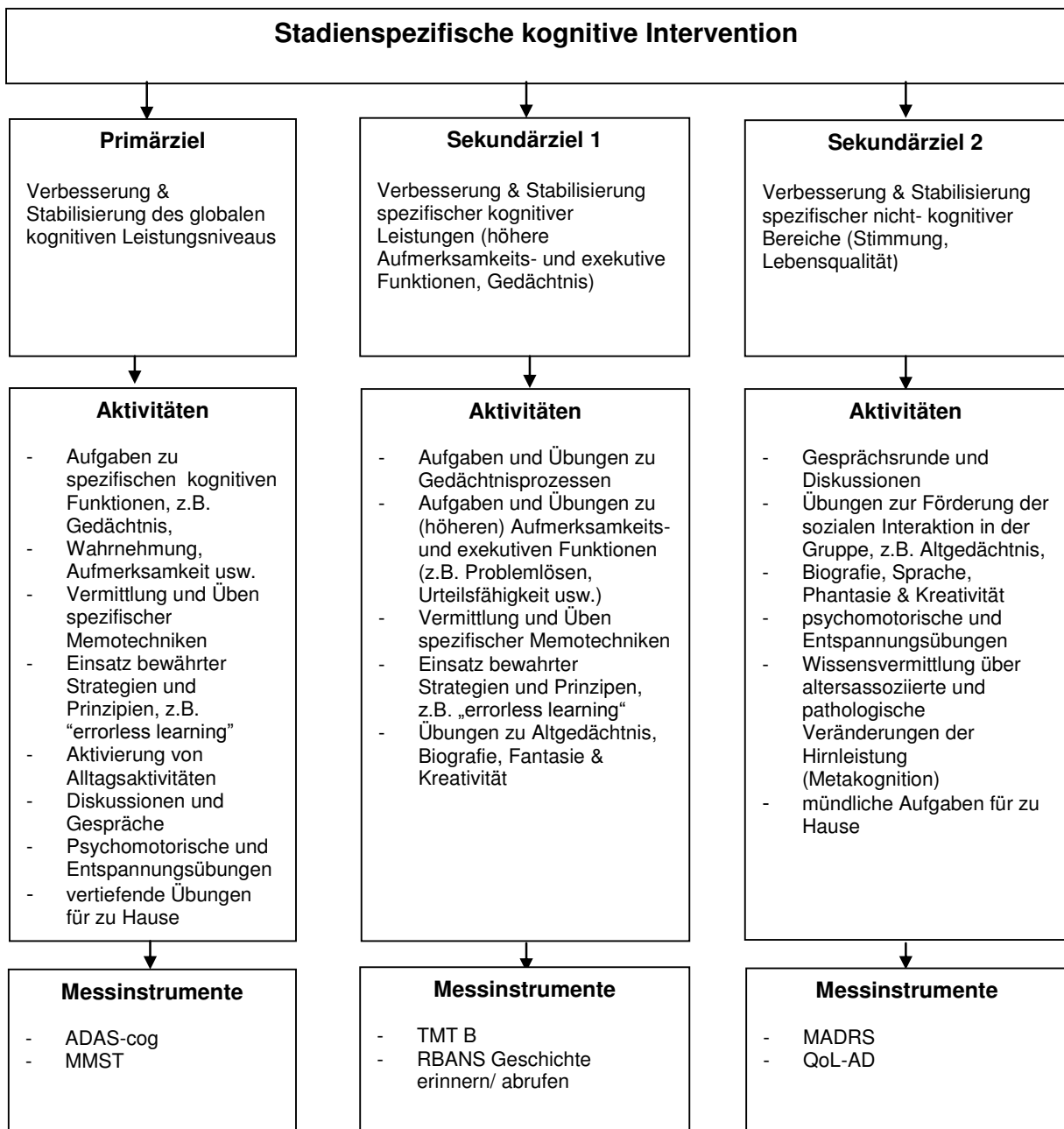
3. Errorless Learning (fehlerarmes Lernen) (Wilson et al., 1994): Mit Hilfe dieses Ansatzes, werden wenige Möglichkeiten gegeben, Fehler bei den Aufgaben zu machen, indem mit sehr leichten Übungsformen angefangen wird. Dadurch wird das Lösen der Aufgaben mit vielen Erfolgserlebnissen verbunden. Zielgruppe sind hier Patienten im Alzheimer Frühstadium. Mit dem Prinzip des fehlerarmen Lernens werden Einspeicherungsprozesse unterstützt. Zum Beispiel fragt der Betreuer den Patienten ob er sich seit dem letzten Treffen den Namen seines Betreuers merken konnte. Falls der Patient verneint, nennt der Betreuer noch einmal seinen Namen. Damit werden keine weiteren falschen Namen genannt.

Diese Lerntechniken können im kognitiven Training, in der kognitiven Stimulation als auch in der kognitiven Rehabilitation angewandt werden.

### ***2.3.5 Stadienspezifische kognitive Intervention***

Die stadienspezifische kognitive Intervention wurde zur Erhaltung, Wiederherstellung und Unterstützung kognitiver und nicht-kognitiver Funktionen von Personen mit LKS oder leichtgradiger AD entwickelt. Durch das stadienspezifische Interventionsprogramm sollen die individuellen Fähigkeiten der Patienten in den verschiedenen Stadien der Krankheit gefördert werden. Die Inhalte des Interventionsprogramms sind Aufgaben zur Aktivierung von Alltagsfähigkeiten und sozialer Kompetenz. Vorhandene kognitive Reserven der Patienten werden in einem zusätzlichen alltagsbezogenen Gedächtnistraining genutzt. Darüber hinaus werden auch die spezifischen Funktionen, wie zum Beispiel Aufmerksamkeit, Lern- und Merkfähigkeit, trainiert (Buschert et al., 2011). Die Operationalisierung und methodische Darstellung der stadienspezifischen Intervention, die in der Pilotstudie von Buschert et al. angewandt wurde (Tab. 7) richtete sich u.a. nach den Empfehlungen von Czaja. In dessen Konzept werden die trainierten Inhalte der Intervention hinsichtlich ihres Schwerpunktes unterteilt und die dazugehörigen Messinstrumente festgelegt (Czaja et al., 2003). Dies erleichtert die Auswertung möglicher Ergebnisse der Intervention. Eine Übersicht hierfür zeigt die Tabelle 7. Die Aufgaben unterscheiden sich im Schweregrad, sowie Art und Dauer entsprechend der Theorie der Retrogenese. Um letztendlich die Effekte der Intervention messen und bewerten zu können, werden die Aufgaben anhand ihrer unterschiedlichen Zielsetzung den entsprechenden Messinstrumenten zugeteilt (Buschert et al., 2011).

**Tabelle 7:** Charakterisierung der stadienspezifischen kognitiven Intervention (Czaja et al., 2003, Buschert et al., 2011)



LKS = amnestische leichte kognitive Störung; AD = leichtgradige Alzheimer Demenz; ADAS-cog = Alzheimer's Disease Assessment Scale-kognitiver Teil (Rosen, 1984); MMST = Mini Mental Status Test (Folstein et al., 1975); TMT-B = Trail Making Test-Teil B (Reitan, 1958); RBANS = Repeatable Battery for the Assessment of Neuropsychological Status (Randolph et al., 1998); MADRS = Montgomery Asberg Depression Rating Scale (Montgomery, 1979); QuoL-AD = Quality of Life-Alzheimer's Disease (Logsdon et al., 2002)

### **2.3.6 Theoretische Grundlagen kognitiver Interventionsmaßnahmen**

Die Grundlagen für die Entwicklung der kognitionsbezogenen Interventionsmaßnahmen bei LKS- und AD-Patienten beruhen zudem auf dem Modell der kognitiven Reserve und der Theorie der Retrogenese.

#### Theorie der kognitiven Reserve (Stern, 2006):

Die Theorie der kognitiven Reserve basiert auf der Erkenntnis, dass bei Hirnschädigungen, Patienten mit einer größeren kognitiven Reserve in der Lage sind, die Schädigungen erfolgreicher zu kompensieren sowie größere Schädigungen zu bewältigen. Hirnschädigungen können durch die Anwendung vorhandener kognitiver Verarbeitungs- oder kompensatorischer Methoden behoben werden. Positiv beeinflussbar ist die kognitive Reserve z.B. durch:

- Höhere Schulbildung
- Gehobene berufliche Verwirklichung
- Intellektuelles Engagement

#### Theorie der Retrogenese (Reisberg et al., 2002):

Die Theorie der Retrogenese definiert den Prozess, bei dem degenerative Mechanismen den Mechanismus der normalen Kindheitsentwicklung umkehren. Laut Reisberg verläuft der bei der AD-Erkrankung bedingte degenerative Abbau umgekehrt zu der Entwicklung eines Kleinkindes. Durch diese Parallele ist es möglich, dass sich ein AD-Patient in dem gleichen Stadium befindet wie ein Kind. Die Theorie der „Rückentwicklung“ soll die Behandlung und Begleitung der dementen Patienten mit Hilfe einer Einteilung in die entsprechende Stadien (FAST: Functional Assessment Staging) erleichtern (Tab. 8). Die Aufgabenart, sowie die Schwierigkeitsstufen der Aufgaben können sich dadurch an dem entsprechenden Stadium orientieren.

**Tabelle 8:** Theorie der Retrogenese (Reisberg et al., 2002, Wimmer-Elias und Donabauer, 2010)

FAST Stadium	Entwicklungsalter	Alzheimer Stadium	Zeitdauer
3	12+ Jahre	LKS	7 Jahre
4	8-12 Jahre	Leichte Demenz	2 Jahre
5	5-7 Jahre	Mittelschwere Demenz	1,5 Jahre
6	2-5 Jahre	Schwere Demenz	2,5 Jahre
7	0-2 Jahre	Sehr schwere Demenz	7 Jahre

In der Studie von Buschert et al. wurde eine kognitive Intervention speziell für Patienten mit LKS und einer leichtgradigen AD entwickelt (Buschert, 2010), die diese Problemstellung mit berücksichtigt. Kognitive Interventionen sollen bei Patienten mit LKS helfen, die episodischen Gedächtnisleistungen zu verbessern und effiziente Gedächtnisstrategien zu entwickeln (Belleville et al., 2006), oder aber auch durch ein computergestütztes Training unterschiedliche kognitive Funktionen ansprechen (Talassi et al., 2007). Der Behandlungszeitraum erstreckt sich vom Zeitpunkt der LKS- Diagnosestellung bis hin zur möglichen Konversion in AD.

### ***2.3.7 Kognitive Intervention bei LKS und AD***

Bei gesunden älteren Menschen konnte die Wirksamkeit einer kognitiven Intervention bereits wiederholt festgestellt werden. Die erfolgreichen Auswirkungen des kognitiven Trainings sind bei Betrachtung von Ergebnissen aus Studien über kognitive Interventionsmaßnahmen bei gesunden älteren Probanden erkennbar (Valenzuela und Sachdev, 2009).

In einer Studie von Carlson et al. trainierten Risikopatientinnen für die Entwicklung einer leichten kognitiven Störung (Durchschnittsalter 68 Jahre) in einem multimodalen Aktivitätenprogramm Gedächtnis, Exekutivfunktionen und Arbeitsgedächtnis, indem sie Kinder einer Grundschule beim Lesen und Rechnen lernen unterstützten. Nach der Intervention zeigten die Probandinnen im Vergleich zur Kontrollgruppe spezifischere cerebrale Aktivierungsmuster und verbesserte Werte im Bereich der exekutiven Funktionen (Carlson et al., 2009).

In einer weiteren Studie führten Cassvaugh und Kramer ein PC- gestütztes Training mit älteren Probanden (Durchschnittsalter 71,7 Jahre) durch und untersuchten den

Einfluss auf die Teilnehmer in einem Fahrsimulator. Mit Hilfe des Trainings wurden Arbeitsgedächtnis, visuelle Aufmerksamkeit und manuelle Kontrolle trainiert. In allen trainierten Bereichen konnten signifikante Verbesserungen erreicht werden und mittels einer Regressionsanalyse auf die simulierte Fahrfähigkeit der Probanden übertragen werden (Cassavaugh und Kramer, 2009).

In einer randomisierten kontrollierten Studie mit 2832 Probanden wurden 3 Behandlungsgruppen („Gedächtnis“, „Problemlösungen“, „Verarbeitungsgeschwindigkeit“) mit einer Kontrollgruppe verglichen. Die Behandlungsgruppen erhielten 10 Trainingseinheiten in einem Zeitraum von 5-6 Wochen mit unterschiedlichen Behandlungszielen des kognitiven Trainings (Gedächtnistraining, Training von Problemlösungen, Training der Verarbeitungsgeschwindigkeit von Informationen). Bei der Gruppe „Gedächtnis“ konzentrierte sich das Training auf das verbale episodische Gedächtnis. Die Gruppe „Problemlösungen“ hatte das Ziel, Strategien einzuüben, die zur Lösung unterschiedlicher Probleme einsetzbar sind. Die Teilnehmer der Gruppe „Verarbeitungsgeschwindigkeit“ erhielten auf dem Computer Aufgaben, mit dem Ziel die Verarbeitung visueller Informationen durch eine Erhöhung der Anzahl der Aufgaben in geringeren Zeitabständen zu verbessern. Eine signifikante Verbesserung im Vergleich zur Kontrollgruppe zeigte sich, nach Beendigung der Intervention über einen Zeitraum von 2 Jahren, in den jeweils trainierten Bereichen der Behandlungsgruppen (Ball et al., 2002).

Willis und Kollegen verglichen die 3 Behandlungs- und die Kontrollgruppe von Ball et al. in einer Folgestudie nach 5 Jahren, in denen kein kognitives Training durchgeführt wurde. Die Ergebnisse zeigten signifikante Verbesserungen bei der Alltagskompetenz in der Behandlungsgruppe mit dem Trainingsziel „Problemlösungen“ im Vergleich zu der Kontrollgruppe und den anderen Behandlungsgruppen (Willis et al., 2006).

Oswald und Kollegen konnten in einer Studie einen signifikanten Effekt auf den kognitiven Status bei einer Interventionsgruppe mit kombinierten Gedächtnis- und Psychomotorik Training bis zu 5 Jahre nach Studienbeginn nachweisen. Die Stichprobe bestand aus 375 gesunden älteren Probanden, die im Rahmen einer SimA-Studie (Selbstständigkeit im höheren Lebensalter) untersucht wurden. Ziel der

SimA-Studie war, die Erhaltung und Förderung der Selbständigkeit im höheren Lebensalter. Unterschiedliche Kompetenz-, Gedächtnis- und Psychomotorik Programme wurden einzeln oder in verschiedenen Kombinationen bei 5 Interventionsgruppen angewandt, die Kontrollgruppe in der Studie erhielt kein Programm (Oswald et al., 1996, Oswald et al., 2001). Das Kompetenztraining vermittelte Lösungsansätze zur Kompensation von Altersveränderungen. Das enthaltene Gedächtnistraining trainierte überwiegend dynamische Grundfunktionen des Gedächtnisses und das Psychomotoriktraining beinhaltete motorische Lernprogramme zur Förderung der Bewegungskoordination.

Einen Überblick über die Studien zeigt Tabelle 9.

**Tabelle 9:** Übersicht über randomisierte kontrollierte Studien mit kognitiven Interventionsmaßnahmen bei gesunden älteren Personen

Autor	N	Intervention	Dauer	Messinstrumente (outcome measures)
Ball et al. (2002)	2832 Gesunde Probanden	Gedächtnis, Problemlösungen Verarbeitungsgeschwindigkeit von Informationen	10 Einheiten je 60 min 5 Wochen	Verarbeitungsgeschwindigkeit von Informationen
Oswald et al. (2006)	375 Gesunde Probanden	„Paper pencil Aufgaben“ für Gedächtnis, Problemlösungen, und Informations- Verarbeitungsgeschwindigkeit	30 Einheiten	Verschiedene kognitive Bereiche
Willis et al. (2006)	2832 Gesunde Probanden	Gedächtnis, Training	10 Einheiten je 60 min 5 Wochen	IADL (instrumental activities of daily living) -> Skala zur Erfassung der Alltagskompetenz
Cassavaugh & Kramer (2009)	21 Gesunde Probanden	PC Training (Aufmerksamkeit, manuelle Kontrolle, Gedächtnis, visuell- räumliches Gedächtnis)	10 Einheiten je 90 min	Aufmerksamkeit, Aufgaben- verfolgung, Zurückverfolgung, Arbeitsgedächtnis
Carlson et al. (2009)	149 Gesunde Probanden	Gedächtnistraining	15 Stunden in der Woche 1 Jahr	Exekutive Funktionen, Gedächtnis, PET-CT

Bei Patienten mit AD ist angesichts des progredienten Charakters dieser Erkrankung das Ziel der kognitionsbezogenen Interventionsmaßnahmen eine Stabilisierung der Gehirnleistung sowie eine Kompensation der bereits beeinträchtigten Bereiche (Pientka, 2001). Darüber hinaus werden kognitionsbezogene Maßnahmen als sinnvolle Therapie bei beginnender bzw. leichtgradiger dementieller Erkrankung im



Katalog der nichtmedikamentösen therapeutischen Ansätze der Deutschen Gesellschaft für Psychiatrie und Nervenheilkunde aufgeführt (Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie und Nervenheilkunde, 2009).

Auch bei den LKS-Patienten ist das Ziel einer kognitiven Intervention eine Stabilisierung der Gedächtnisleistungen und eine Verzögerung der Konversion in eine Alzheimer Demenz. Zudem geht die Erkrankung, wie auch bei den AD-Patienten, mit einer erhöhten Depressivität und Reizbarkeit der Patienten einher (Lyketsos et al., 2002).

Positive Effekte eines kognitiv basierten Trainings, die den kognitiven Abbau bei LKS-Patienten verlangsamen, wurden von Belleville über ein Interventionsprogramm für LKS-Patienten und gesunde Kontrollprobanden berichtet (Belleville, 2008). Belleville konnte signifikante Verbesserungen des episodischen Gedächtnisses darlegen (Tab. 10).

Weiterhin wurden kurzfristige Erfolge von kognitiven Interventionen im Bereich der kognitiven Fähigkeiten, Alltagsfähigkeiten und Lebensqualität bei Patienten mit LKS und leichter bis moderater Alzheimer Demenz festgestellt (Olazaran et al., 2010) (Tab. 10).

Cipriani et al. verglichen eine Behandlungsgruppe aus LKS Teilnehmern mit einer aus AD-Patienten bestehenden Kontrollgruppe. Nach einer 4 wöchigen kognitiven Intervention in beiden Gruppen konnten die Autoren in der LKS Behandlungsgruppe signifikante Verbesserungen beim Arbeitsgedächtnis sowie beim psychomotorischen Lernen beobachten (Cipriani et al., 2006) (Tab. 10).

Eine weitere Studie wertete Langzeiteffekte über ein Jahr bei Patienten mit leichter bis moderater Alzheimer Demenz aus (Requena et al., 2006). Die Patienten wurden in unterschiedliche Gruppen eingeteilt: Behandlung mit kognitiver Intervention, Behandlung mit Cholinesterasehemmer Donepezil, kombinierte Behandlung mit kognitiver Intervention und medikamentöser Behandlung, keine Behandlung. Erfolge konnten nach einem Jahr bei den Gruppen, die entweder nur die kognitive Intervention oder eine Kombination beider Behandlungen erhielten, gezeigt werden (Requena et al., 2004). In einer erneuten Testung nach einem Jahr konnte

festgestellt werden, dass der kognitive Abbau der Gruppen mit alleiniger kognitiver Intervention und der Gruppe mit der kombinierten Behandlung nicht gestoppt werden konnte. Allerdings war der kognitive Abbau langsamer im Vergleich zu der Gruppe, die keine Behandlung erhielt (Requena et al., 2006) (Tab. 10).

Eine Studie von Rozzini et al., die nach einem Jahr in einem Follow up Patienten mit LKS nach einem 4-wöchigen computergestützten neuropsychologischen Training und Behandlung mit Cholinesterasehemmern untersuchten, verglich diese Patienten mit denjenigen, die entweder nur eine Therapie mit Cholinesterasehemmern oder keine Therapie bekamen. Die Teilnehmer ohne Behandlung blieben stabil, diejenigen mit Cholinesterasehemmerbehandlung zeigten Verbesserungen im Bereich der Stimmung. Signifikante Verbesserungen des Gedächtnisses, abstrakten Denkens und der Stimmung zeigte die Gruppe mit der Einnahme von Cholinesterasehemmern und dem zusätzlichen computergestützten neuropsychologischen Training (Rozzini et al., 2007) (Tab. 10).

In einer Studie von Kalbe und Kollegen wurde ein 6-wöchiges Trainingsprogramm bei drei Gruppen durchgeführt. Eine Gruppe bestand aus LKS-, eine andere aus AD-Patienten und eine weitere Gruppe setzte sich aus gesunden Teilnehmern zusammen. Das Training beinhaltete für jede Gruppe das gleiche Programm, welches sich auf Gedächtnis- und Aufmerksamkeitsleistungen und exekutive Funktionen fokussierte. In der LKS-Gruppe kam es zu einer signifikanten Leistungsverbesserung im verbalen und nonverbalen Gedächtnis und im kognitiven Gesamtniveau. Bei der AD-Gruppe kam es zu signifikanten Verbesserungen im kognitiven Gesamtniveau und bei den gesunden Probanden zeigten sich signifikante Verbesserungen im verbalen Gedächtnis und im Wortgenerieren (Kalbe et al., 2009) (Tab. 10).

In der Studie von Buschert et al. wurden in einem Zeitrahmen von 6 Monaten positive Ergebnisse im Bereich der kognitiven als auch der nicht-kognitiven Ebene bei amnestischen LKS-Patienten erzielt, die an einer 6 monatigen stadienspezifischen kognitiven Intervention teilnahmen (Forster et al., 2011a, Forster et al., 2011b, Buschert et al., 2011). Insgesamt wurden 39 Patienten mit LKS oder einer leichten AD in eine Interventionsgruppe und in eine Kontrollgruppe eingeteilt. Die Patienten

der Interventionsgruppe erhielten direkt nach dem Einschluss in die Studie 6 Monate 20 wöchentliche Interventionssitzungen mit dem Ziel eine Verbesserung und Stabilisierung des globalen kognitiven Leistungsniveaus, der spezifischen kognitiven Leistungen und der nicht- kognitiven Bereiche wie zum Beispiel Stimmung und Lebensqualität zu erreichen. Eine signifikante Leistungsverbesserung zeigte sich bei den LKS-Patienten der Interventionsgruppe auf die globale Leistungsfähigkeit und die Aufmerksamkeit. Weiterhin konnte eine signifikante Verbesserung im Bereich Stimmung beobachtet werden (Buschert et al., 2011) (Tab. 10). Das gleiche Patientenkollektiv wurde von der Studiengruppe von Förster et al. untersucht. Die Studiengruppe konnte in der prospektiven, plazebokontrollierten FDG-PET-Studie einen stabilisierenden Effekt der 6-monatigen nicht-pharmakologischen kognitiven Intervention auf den kortikalen Glukosehypometabolismus feststellen, der mit typischerweise bei AD betroffenen Hirnregionen assoziiert wird (Forster et al., 2011a, Forster et al., 2011b).

**Tabelle 10:** Übersichtstabelle über randomisierte kontrollierte Studien mit kognitiven Interventionsmaßnahmen bei LKS und AD

<b>Autor</b>	<b>N</b>	<b>Behandlungs- &amp; Kontrollbedingungen</b>	<b>Dauer</b>	<b>Ergebnisse (signifikant)</b>
Requena et al. (2004)	BG1: 18 BG2: 30 BG3: 20 KG: 18 (AD)	BG1: kognitive Intervention BG2: Cholinesterasehemmer BG3: kognitive Intervention und Cholinesterasehemmer KG: keine Behandlung	24 Wochen Mo - Fr 45 min	Verbesserung bei BG1 und BG3: allg. kognitiver Status (MMST, ADAS-cog), Verbesserung depressiver Symptomatik
Olazaran et al. (2004)	BG: 44 (LKS/AD) KG: 40 (LKS/AD)	BG: Kognitives und psychomotorisches Training (Gedächtnis, Aufmerksamkeit, Sprache, visuokonstruktive Fähigkeiten, Rechnen und Exekutivfunktionen), Training von Alltagsfähigkeiten sowie psychosoziale Aktivitäten vs. psychosoziale Unterstützung KG: Warteliste	2x die Woche 3,5 Stunden je Unterricht 103 Einheiten im Jahr	Verschlechterung des allg. kognitiven Status der KG bei Monat 6; Stabilisierung des allg. kognitiven Status (MMST, ADAS-cog) der BG bei Monat 6; Stabilisierung/Verbesserung des affektiven Status (GDS) bei der BG bei Monat 12

Cipriani et al. (2006)	BG: 10 (LKS) KG: 10 (AD)	BG und KG: Neuropsychologisches Training: Aufmerksamkeit, Gedächtnis, Wahrnehmung, visuell- räumliche Wahrnehmung, Sprache, non-verbale Intelligenz	zwei verschiedene Trainingsprogramme über 4 Wochen, 4 Tage die Woche 13-45min Dauer	Verbesserung bei Aufgaben zum Arbeitsgedächtnis und psychomotorischem Lernen bei LKS-Patienten; keine Verbesserungen beim affektiven und funktionellen Status bei LKS-Patienten; Verbesserung des allg. kognitiven Status (MMST) bei AD-Patienten
Requena et al. (2006)	BG1: 14 BG2: 20 BG3: 14 KG: 30 (AD)	BG1: kognitive Intervention BG2: Cholinesterasehemmer BG3: kognitive Intervention und Cholinesterasehemmer KG: keine Behandlung	Mo - Fr 45 min 2 Jahre	Keine Unterschiede zwischen BG1 und BG3 BG1 und BG3: kein Abbau im allg. kognitiven Status (ADAS-cog)
Rozzini et al. (2007)	BG: 30 (LKS) KG1: 22 (LKS) KG2: 22 (LKS)	BG: Kognitives Training (computerbasiertes neuropsychologisches Training) + Cholinesterasehemmer, Aufmerksamkeit, Sprache, visuell- räumliche Wahrnehmung, Argumentation KG1: Cholinesterasehemmer oder Placebo KG2: keine Behandlung	20 Einheiten je eine Stunde 5 Tage die Woche 4 Wochen	3 Monate nach Beendigung des Trainings: TNP + ChIEs: Verbesserung verschiedener kognitiver Funktionen (Gedächtnis, abstraktes Denken) sowie depressiver Symptomatik; ChIEs: Verbesserung lediglich depressiver Symptomatik; oB: Stabilisierung des kognitiven und funktionellen Status sowie des Verhaltens
Belleville et al. (2006)	BG: 18 (LKS) KG: 8 (LKS)	BG: Aufmerksamkeitstraining und episodisches Gedächtnis KG: Warteliste	8 wöchentliche Sitzungen jeweils 120 min	Verbesserung beim verzögerten Abruf der Wortliste, Namen-Gesichter-Assoziieren; Verbesserung der subjektiven Einschätzung der Gedächtnisleistung und des Wohlbefindens
Kalbe et al. (2009)	BG1: 18 (LKS) BG2: 12 (AD) BG3: 17 (gesund)	BG1, BG2, BG3: Kognitives Training (Gedächtnis, Aufmerksamkeit, exekutive Funktionen)	6 Wochen 12x 90 minütiger Unterricht	LKS: Signifikante Verbesserungen im verbalen und nonverbalen Gedächtnis und im kognitiven Gesamtniveau AD: signifikante Verbesserungen im kognitiven Gesamtniveau gesund: signifikante Verbesserungen im verbalen Gedächtnis und Wortgenerieren
Buschert et al. (2010), Förster et al. (2011a,b)	BG: 20 (LKS,AD) KG: 19 (LKS,AD)	BG: Training der globalen und spezifischen kognitiven Funktionen, Training von Alltagsfähigkeiten KG: Warteliste	6 Monate 20 wöchentliche Sitzungen 120 min	Verbesserung der globalen Leistungsfähigkeit, Aufmerksamkeit und Stimmung (LKS- Patienten)

BG = Behandlungsgruppe; KG = Kontrollgruppe; AD = Alzheimer Demenz ; MMST = Mini Mental Status Test (Folstein et al., 1975); ADAS-cog = Alzheimer's Disease Assessment Scale-kognitiver Teil (Rosen, 1984); ChEI = Cholinesteraseinhibitor

Aufgrund einer Vielzahl unterschiedlicher kognitiver Interventionen ist eine generelle Aussage über deren Wirksamkeit schwierig. Zudem ist eine Isolierung der ausschlaggebenden Erfolgsparameter zumeist unmöglich (Clare et al., 2003, Werheid und Thöne-Otto, 2006). Bisher wurden nur wenige Ansätze systematisch untersucht.

Die Ergebnisse neuerer Studien zeigen jedoch signifikante Verbesserungen im kognitiven Gesamtniveau oder zumindest eine Stabilisierung der kognitiven Leistung sowie erste Wirksamkeitsnachweise auf Alltagsfähigkeiten, Verhaltensauffälligkeiten und auf die Lebensqualität (Tab. 10). Bei Probanden mit LKS lassen sich erste Hinweise auf Evidenz ermitteln, zudem konnte die Wirksamkeit kognitiver Interventionen bei gesunden älteren Personen wiederholt nachgewiesen werden.

### 3 Fragestellung

LKS-Patienten zeigen ein erhöhtes Risiko in eine AD zu konvertieren. In der Pilotstudie von Buschert et al. konnte berichtet werden, dass eine kognitive Intervention eine Konversion kurzfristig verzögern kann (Buschert et al., 2010). Die Effekte einer 6 monatigen stadienspezifischen kognitiven Intervention bei LKS- und AD-Patienten zeigten eine signifikante Verbesserung bei den LKS-Teilnehmern einer Interventionsgruppe in Bezug auf den allgemeinen kognitiven Status und die Stimmung. Keine signifikanten Effekte auf die primären Zielvariablen konnten hingegen bei den AD-Teilnehmern der gleichen Interventionsgruppe gezeigt werden. Nach 6 Monaten zeigte die Bildgebung mittels FDG-PET bei der ersten Interventionsgruppe einen geringeren Abbau des Glucosestoffwechsels als bei der zweiten Interventionsgruppe, bei der die Intervention erst 6 Monate später durchgeführt wurde.

Die Hypothese dieser Follow up Studie ist, dass die kognitive Intervention auch langfristige Effekte bei den LKS-Patienten bewirkt. Des Weiteren sollen die Effekte der kognitiven Intervention auf die Interventionsgruppe 2, die das gleiche Interventionsprogramm 6 Monate verzögert erhielt, untersucht werden. Die Vermutung, den kognitiven Abbau zu verlangsamen und eine mögliche Konversion in eine Alzheimer Demenz durch eine frühzeitige kognitive Intervention über einen längeren Zeitraum zu verhindern, soll verifiziert werden. Folgende Hypothesen sollen bestätigt werden:

Eine kognitive Intervention scheint die unmittelbaren Verbesserungen auf den globalen kognitiven Status über einen Nachbeobachtungszeitraum von über 2 Jahren zu bewahren und kann somit möglicherweise nicht nur kurzfristig sondern auch langfristig eine Konversion in eine AD verzögern.

Weiterhin hat die kognitive Intervention offenbar einen größeren Effekt auf die frühe Interventionsgruppe, als auf die späte Interventionsgruppe die ca. 6 Monate später die Intervention erhielt.

## **4 Material und Methoden**

### **4.1 Studienteilnehmer**

Die Probanden wurden im Zeitraum zwischen März 2007 bis August 2007 im Alzheimer Gedächtniszentrum der Psychiatrischen Klinik der Ludwig-Maximilians Universität München rekrutiert. Die Studienteilnehmer wurden in der vorliegenden Follow up Studie Ende 2009 erneut telefonisch kontaktiert, um die Langzeiteffekte zu untersuchen. Eine Beurteilung der kognitiven Fähigkeiten der Probanden erfolgte in der Pilotstudie und allen weiteren Untersuchungen nach der Global Deterioration Scale (GDS) (Reisberg et al., 1982).

### **4.2 Einschlusskriterien**

Bedingungen für einen Einschluss in die Studie waren:

- Vorliegen einer leichten kognitiven Störung (LKS) amnestisch mono oder amnestisch plus nach den Petersen Kriterien (GDS 3) (Petersen et al., 2001); oder leichtgradig dementielles Syndrom bei klinisch wahrscheinlicher Alzheimer Demenz nach DSM-IV/ NINCDS-ADRDA-Diagnosekriterien (GDS 4, MMST  $\geq$ 19 Punkte)
- Für Patienten mit LKS war mindestens ein Punktwert von 23 und für AD-Patienten mindestens 19 Punkte im Mini Mental State Examination (MMSE) (Folstein et al., 1975) erforderlich
- Mindestalter 50 Jahre
- Einverständnis der Patienten für das Einbeziehen eines Angehörigen oder einer Bezugsperson
- Ausreichendes Hör- und Sehvermögen für die Teilnahme an Gruppenaktivitäten
- Einverständnis der Patienten für eine Überprüfung ihrer kognitiven Funktionen
- Keine Behinderung oder schwerwiegende Erkrankung, die eine Teilnahme an den Aktivitäten beeinträchtigen könnte
- Stabile medikamentöse Behandlung, falls benötigt, mit Antidementiva, Antidepressiva oder Psychopharmaka

- Keine Teilnahme an einer kognitiven Intervention mindestens 1 Jahr vor Studienbeginn
- Unterschreiben der Einverständniserklärung

### **4.3 Einverständniserklärung**

Die Teilnahme an der Studie erfolgte freiwillig. Alle teilnehmenden Probanden wurden vor dem klinischen Interview über die anonymisierte Auswertung der erhobenen Daten aufgeklärt. Zusätzlich wurde über die Zielsetzung und Fragestellung der Studie informiert. Vor Beginn der Tests unterschrieb jeder Studienteilnehmer eine Einverständniserklärung und stimmte somit der Studienteilnahme zu, die jederzeit auf Wunsch des Probanden beendet werden konnte. Die Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität prüfte und genehmigte die Studie vor Beginn.

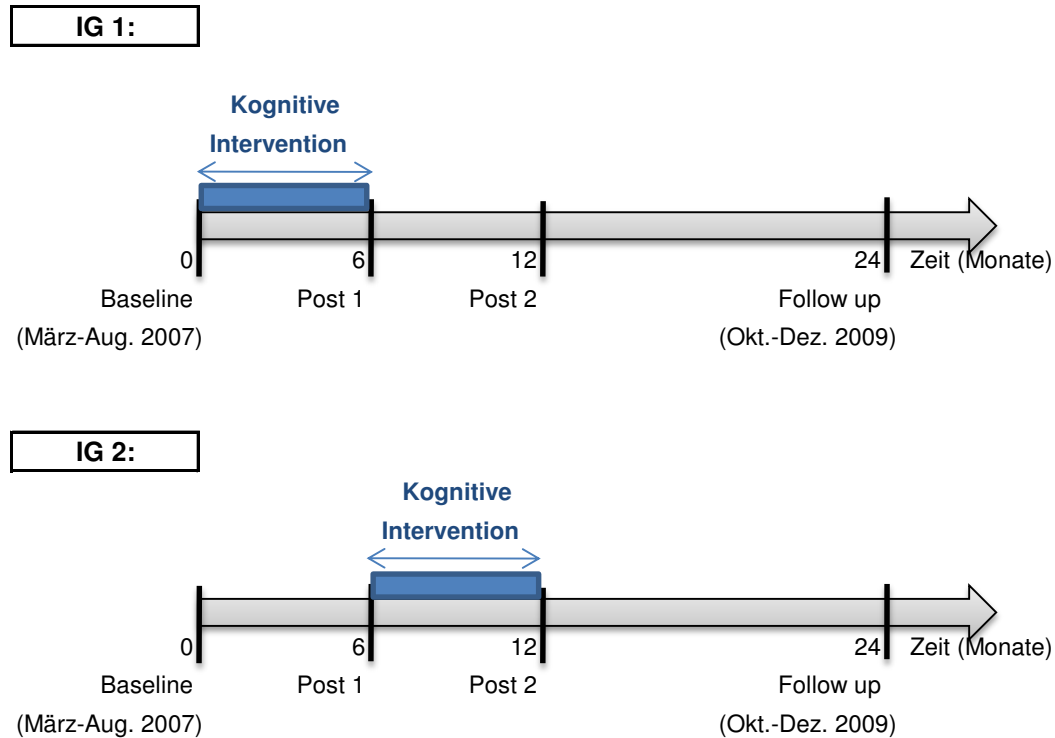
### **4.4 Ablauf der Studie**

#### **4.4.1 Pilotstudie**

In einer Pilotstudie wurde eine stadienspezifische kognitive Intervention durchgeführt (Buschert, 2010). Die randomisierte, kontrollierte Interventionsstudie untersuchte kurzfristige kognitive sowie nicht kognitive Effekte bei Patienten mit leichter kognitiver Störung (LKS) und leichtgradiger Alzheimer Demenz (AD). Zusätzlich wurde auf neurobiologischer Ebene mittels [18F] Fluorodeoxyglucose (FDG)-Positronenemissionstomographie (PET) der Zuckerstoffwechsel in AD-relevanten Hirnarealen im Vorher-/Nachher-Vergleich bei Menschen mit LKS und leichtgradiger AD ermittelt (Forster et al., 2011a, Forster et al., 2011b). Eine ApoE Genotypisierung der Studienteilnehmer wurde nicht vorgenommen. In einem Auswahlverfahren im Jahr 2007 nahmen 43 Patienten an einem Screening teil. Nach diesem Screening wurden 39 Probanden eingeschlossen (24 LKS, 15 AD). Per Zufallsverfahren erfolgte eine Einteilung in eine frühe Interventionsgruppe IG 1 (12 LKS, 8 AD) und in eine späte Interventionsgruppe IG 2 (12 LKS, 7 AD). Um zusätzliche fremdanamnestic Angaben zu erhalten, wurde für jeden Patienten ein Angehöriger oder eine Bezugsperson konsultiert.



Die unterschiedlichen Zeitpunkte der kognitiven Intervention in der Interventionsgruppe 1 und Interventionsgruppe 2 mit den Testzeitpunkten werden in Abbildung 2 dargestellt.



**Abbildung 2:** Zeitpunkte der kognitiven Intervention

Nach der Durchführung einer neuropsychologischen Testbatterie zum Zeitpunkt „Baseline“ startete 1-4 Wochen später die Interventionsgruppe 1 mit der kognitiven Intervention. Es gab insgesamt 20 wöchentliche Sitzungen mit einer Dauer von jeweils 120 min. Die Probandengruppen wurden nach Diagnosen in LKS- und AD-Gruppen unterteilt. Die Gruppengröße für die LKS wurde auf 8-12 Personen, für die leichtgradige AD auf 6-10 Personen festgelegt. Die Themen der Unterrichtseinheiten wechselten wöchentlich. Dadurch wurden Themen mit theoretischen Grundlagen und mit thematischen Schwerpunkten von allgemeinem Interesse behandelt (Tab. 11).

**Tabelle 11:** Interventionseinheiten der stadienspezifischen Intervention (nach Buschert et al., 2010)

Unterrichtseinheit	<b>LKS</b> theoretisch begründeter Schwerpunkt/ <b>thematischer</b> Schwerpunkt	<b>AD</b> theoretisch begründeter Schwerpunkt/ <b>thematischer</b> Schwerpunkt
1	Einführungsstunde	Einführungsstunde
2	Aufmerksamkeit	Aufmerksamkeit
3	<b>Tiere</b>	<b>Tiere</b>
4	Informationsverarbeitung	Sensorische Prozesse
5	<b>Jahreszeit</b>	<b>Jahreszeit</b>
6	Sensorische Prozesse	Gedächtnisprozesse 1 Assoziieren
7	<b>Kleidung</b>	<b>Kleidung</b>
8	Gedächtnisprozesse 1 Assoziieren	Gedächtnisprozesse 2 Namen
9	<b>Musik</b>	<b>Musik</b>
10	Gedächtnisprozesse 2 Namen	ADL 1 Automatisieren, externe Gedächtnishilfen
11	<b>Film &amp; Fernsehen</b>	<b>Haushalt</b>
12	Gedächtnisprozesse 3 Visuelle Gedächtnishilfen	ADL 2 Kompetenz
13	<b>Feste &amp; Bräuche/ ADL Geld</b>	<b>Feste &amp; Bräuche/ ADL Geld</b>
14	Gedächtnisprozesse Texte merken	<b>Film &amp; Fernsehen</b>
15	<b>Märchen</b>	<b>Märchen</b>
16	ADL 1 Automatisieren, externe Gedächtnishilfen	ADL 3 Ernährung
17	<b>Essen &amp; Trinken</b>	<b>Essen &amp; Trinken</b>
18	ADL 2 Kompetenz	ADL 4 Körper & Gesundheit
19	<b>Reisen</b>	<b>Reisen</b>
20	Abschlussstunde	Abschlussstunde

LKS = leichte kognitive Störung; AD= leichtgradige Alzheimer Demenz; ADL = Aktivitäten des täglichen Lebens

Die kognitive Intervention beinhaltete ein Gedächtnistraining und Aufgaben zur Bewältigung von Alltagssituationen und zur Förderung der Sozialkompetenz. Die Ausrichtung des Trainings erfolgte nach dem Schweregrad der Erkrankung. Somit unterschieden sich die standardisierten und detaillierten Protokolle zwischen den LKS- und AD-Patienten im Inhalt, Schweregrad, dem Schwerpunkt der kognitiven

Intervention als auch in der Anzahl und dem Zeitraum der Aufgaben und Übungen. Weiterhin wichen die Interventionsprotokolle, entsprechend der Theorie der Retrogenese, in Bezug auf die kognitionsbezogenen Schwerpunkte ab (kognitives Training/ kognitive Stimulierung, siehe Kapitel 2.3.3). Letztendlich wurden die Daten von 30 Teilnehmern zur Auswertung verwendet, die an mehr als der Hälfte der Einheiten teilgenommen hatten.

Die Teilnehmer der Interventionsgruppe 2 erhielten in dem 6 monatigen Zeitraum der kognitiven Intervention der Gruppe 1 wechselnde monatliche Aufgaben für zu Hause. Diese schriftlichen Aufgaben bestanden zum größten Teil aus den Aufgabensammlungen „geistig fit“ von 1998 und 2000 mit freundlicher Genehmigung von Sturm (Sturm, 1998, 2000).

Auch die Aufgaben dieser Gruppe unterschieden sich in Inhalt, Umfang und Dauer je nach Schweregrad der Erkrankung. Die LKS-Teilnehmer der Interventionsgruppe 2 bekamen ca. 3-4 Übungen pro Woche zugeteilt, die AD-Teilnehmer ca. 2-3 Aufgaben. Zusätzlich zu den Hausaufgaben, gab es ein monatliches Gruppentreffen um die Motivation der Teilnehmer beizubehalten. Die erledigten Hausaufgaben wurden nicht überprüft. Ebenso wie in der Interventionsgruppe 1 wurden die Daten von Teilnehmern ausgewertet, die an mehr als der Hälfte der Treffen teilgenommen haben (15 Teilnehmer).

Sechs Monate („Post 1“) später wurden beide Gruppen noch einmal getestet. Nach dem Testzeitpunkt „Post 1“ war die Pilotstudie beendet und die kurzfristigen Effekte der kognitiven Intervention wurden in der Studie von Buschert et al. veröffentlicht (Buschert, 2010).

#### ***4.4.2 Studie über die Langzeiteffekte einer stadienspezifischen kognitiven Intervention***

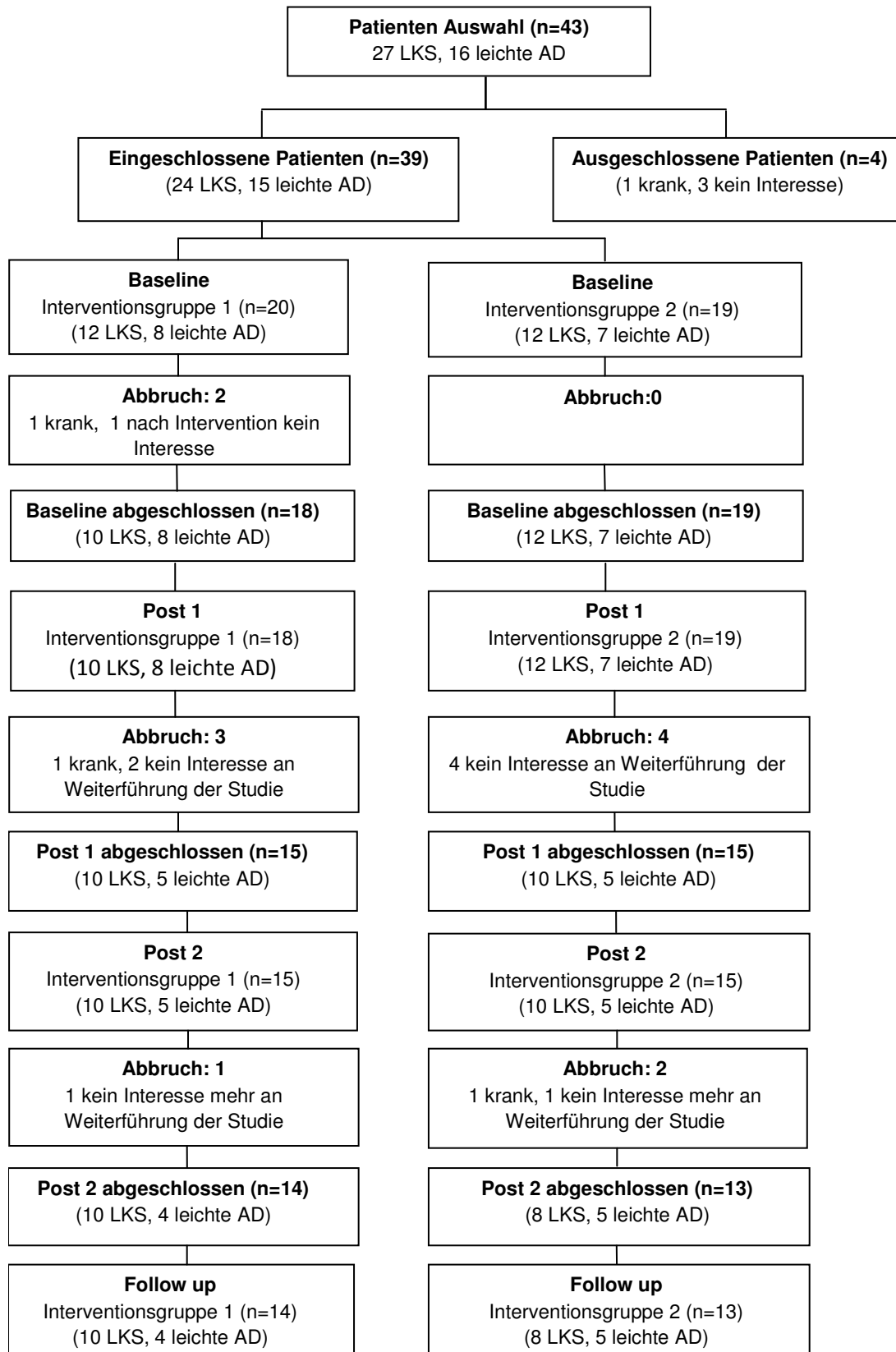
Für die Untersuchung der Langzeiteffekte erhielten die Patienten der Interventionsgruppe 2 in den darauffolgenden sechs Monaten nach „Post 1“ eine kognitive Intervention und die Interventionsgruppe 1 setzte aus.

Anschließend wurden beide Gruppen wieder zu einem klinischen Interview zum Zeitpunkt „Post 2“, 12 Monate nach „Baseline, eingeladen und getestet. Bis zu diesem Zeitpunkt schied eine weitere Anzahl an Teilnehmern aus der Studie aus. Insgesamt 7 Teilnehmer beendeten die Studie vorzeitig, entweder wegen einer weiteren Erkrankung oder mangelndem Interesse an einer Weiterführung der Studie.

Für die Untersuchungen, des Zeitpunktes „Follow up“, im Zeitraum Anfang Oktober 2009 bis Ende Dezember 2009 wurden die 30 Patienten aus der Pilotstudie rekontaktiert, 3 Probanden brachen die Studie ab. Gründe des Nichterscheinens waren bei 1 Patienten eine plötzliche Erkrankung und bei weiteren 2 Patienten mangelndes Interesse an der Fortführung der Studie. An dem klinischen Interview nahmen insgesamt 27 Probanden teil. Tabelle 12 zeigt die genaue Anzahl der Probanden inklusive der Abgänge zu den verschiedenen Untersuchungszeitpunkten. Bis zum Zeitpunkt „Follow up“ 24 Monate nach Baseline und 12 Monate nach der letzten Testung zum Zeitpunkt „Post 1“ wurde keine weitere kognitive Intervention durchgeführt. Die Gruppe IG 1 hatte somit 18 Monate und die Gruppe IG 2 12 Monate Pause bis zum letzten Testzeitpunkt „Follow up“.

Die Langzeiteffekte auf die primären und sekundären Zielvariablen der Teilnehmer mit einer leichten kognitiven sind teilweise in die Publikation von Buschert et al. eingegangen (Buschert et al., 2012).

**Tabelle 12:** Studienteilnehmer



#### **4.5 Neuropsychologische Testbatterie**

Die neuropsychologische Testbatterie wurde zu den Zeitpunkten Baseline, Post 1 und Post 2 (Pilotstudie), sowie zum Zeitpunkt Follow up durchgeführt. Die klinischen Interviews der neuropsychologischen Testbatterie fanden vormittags statt und dauerten ca. 50-60 Minuten. Die Testperson war mit dem Tester alleine in einem ruhigen Raum, um jegliche Störungen zu vermeiden, die das Testergebnis verfälschen können. Eine Untersuchung bestand aus mehreren neuropsychologischen Tests:

- MMSE
- ADAS
- RBANS 1
- RBANS 2
- TMT A
- TMT B
- MADRS
- QoL-AD

##### 1. Mini Mental State Examination MMSE (Folstein et al., 1975)

Der MMSE wird bei klinischen Untersuchungen zur Diagnostik von Demenzerkrankungen benutzt. Geeignet ist der MMSE zur Verlaufsbeobachtung der kognitiven Fähigkeiten z.B. im Rahmen von klinischen Studien, zudem ist er ein weitverbreiteter Screening Test zur Erfassung kognitiver Störungen. Der MMSE umfasst die Überprüfung der kognitiven Fähigkeiten: Aufmerksamkeit, Orientierung, Aufnahmefähigkeit, Rechnen, Gedächtnis, Sprache, Lesen, Schreiben, konstruktive Praxis und Durchführung von Anweisungen. Diese insgesamt 20 Aufgaben haben in der Regel eine Bearbeitungszeit von 10-15 Minuten. Maximal ist bei fehlerfreier Bearbeitung eine Punkteanzahl von 30 zu erreichen. Kognitiv nicht beeinträchtigte Personen bewältigen diesen Test problemlos, wohingegen Personen mit kognitiven Defiziten die Handlungsaufgaben nicht vollständig bewältigen können. Bei Patienten

mit AD macht sich der zunehmende kognitive Abbau im Mittel von 2-5 Punkten Verschlechterung des MMSE-Wertes jährlich bemerkbar (Weyer, 2005).

Punktwert im MMSE:	30-28 keine Demenz
	27-25 leichte kognitive Beeinträchtigung
	24-18 leichte Demenz
	17-10 mittelschwere Demenz
	≤ 9 schwere Demenz

## 2. Alzheimers Disease Assessment Scale, cognitive subscale; ADAS-cog (Rosen, 1984)

Die ADAS-cog wird in der Klinik für die Einschätzung und Verlaufsbeobachtung kognitiver Störungen verwendet. In der ADAS-cog gibt es 11 Untergruppen, zur Bewertung der verschiedenen kognitiven Fähigkeiten.

Die 11 Prüfungsgruppen der ADAS-cog sind:

- Wortliste, freie Reproduktion (Wiedergabe von 10 Wörtern, die zuvor gelernt wurden)
- Orientierung (Nennung von Name, Ort, Datum, Uhrzeit und Jahreszeit)
- Vorstellungsvermögen (Patient soll ein Papier falten, in einen Umschlag stecken und diesen mit einer Anschrift versehen)
- Abzeichnen (Kreis, Raute, 2 Rechtecke und einen Würfel abzeichnen)
- Befolgen von Anweisungen (Patient soll eine Faust machen, auf die Decke und anschließend auf den Boden zeigen)
- Benennen (abgebildete Gegenstände auf Karten sollen richtig benannt werden)
- Wortwiedererkennen (nach Einprägung einer Wortliste von 12 Wörtern, sollen anschließend in einer neuen Liste die gelernten Wörter erkannt werden)
- Prüfanweisung vergessen

- Sprachliche Ausdrucksfähigkeit
- Verständnis gesprochener Sprache
- Wortfindungsstörungen

Bei den letzten 4 Schwerpunkten der ADAS-cog, die keine durchzuführenden Aufgaben für die Patienten sind, bewertet der Prüfer das Verhalten der jeweiligen Testperson und erfasst mögliche psychopathologische Symptome. Die vollständige Bearbeitungszeit für dieses Interview liegt bei ca. 40 min. Die Punktwerte liegen zwischen 0-70 Punkten, wobei bei diesem Test die Fehlerpunkte zusammengezählt werden. Bei der Messung „Follow up“ wurde die Version B verwendet (Version B zum Zeitpunkt Baseline, Version C zum Zeitpunkt Post 1, Version D bei der Post 2 Testung). Die Versionen unterscheiden sich in den Wortlisten, abgebildeten Gegenständen, Anweisungen und Zeichnungen damit kein Lerneffekt bei den Patienten eintritt.

### 3. Repeatable Battery for the Assessment of Neuropsychological Status; RBANS 1 und 2 (Randolph et al., 1998)

Die RBANS ist ein Testinstrument zur Überprüfung der Gedächtnisfunktion. Das „sofortige Abrufen“ aus dem Gedächtnis testet die RBANS 1 und die RBANS 2 prüft das „verzögerte Abrufen“. Hierbei wurde den Probanden eine 12 Items umfassende Geschichte vorgelesen, die sie im Anschluss so wortgenau wie möglich wiedergeben sollten (Randolph et al., 1998). Für den verzögerten Abruf (RBANS 2) wurden die Probanden nach der Durchführung des MMSE und der ADAS-cog aufgefordert die Geschichte noch einmal so genau wie möglich zu erzählen. Die korrekt wiedergegebenen Details (=Items) werden zusammengezählt. Somit ist eine maximale Punkteanzahl von 12 pro Durchgang zu erreichen.



#### 4. Trail Making Test; TMT (Reitan, 1958)

Der Zahlenverbindungstest (TMT) ist ein leicht durchführbarer Test zur Überprüfung der Konzentrationsfähigkeit. Weiterhin ist es mit dem TMT möglich, die Schnelligkeit und Orientierung zu ermitteln. Dabei muss der Proband beim TMT A genau 25 eingekreiste Zahlen auf einem Blatt Papier in aufsteigender Reihenfolge mit einer durchgezogenen Linie so schnell wie möglich verbinden. Der TMT A testet überwiegend die Geschwindigkeit. Bei der Durchführung des TMT B soll der Proband abwechselnd Zahlen und Buchstaben in aufsteigender Reihenfolge so schnell wie möglich verbinden. Beim TMT B wurde somit überwiegend die Aufmerksamkeitsfähigkeit der Testperson überprüft. Beide Tests, TMT A und TMT B, wurden von den Probanden hintereinander durchgeführt und die Zeit gestoppt. Die dabei benötigte Zeit gibt Auskunft über eventuelle Hirnleistungsstörungen.

#### 5. Montgomery Asberg Depression Rating Scale; MADRS (Montgomery, 1979)

Ziel der MADRS ist die Beurteilung der Stimmung des Patienten. Die MADRS ist ein Fremdbeurteilungsverfahren zur Bewertung des Schweregrades depressiver Symptome und beinhaltet 10 Fragen zu der Stimmungslage des Probanden:

- Sichtbare Traurigkeit des Patienten
- Berichtete Traurigkeit
- Innere Spannung
- Schlaflosigkeit
- Appetitverlust
- Konzentrationsschwierigkeiten
- Untätigkeit
- Gefühllosigkeit
- Pessimistische Gedanken
- Selbstmordgedanken

Zu jeder Frage existiert eine Skala von 0-6, die Punkte aller Fragen werden zusammengezählt. Der Punktebereich liegt zwischen 0-60 Punkten und gibt den Schweregrad möglicher depressiver Symptome an, wobei ein hoher Wert eine starke Ausprägung depressiver Symptome bedeutet.

#### 6. Quality of Life-Alzheimer`s Disease; QuoL-AD (Logsdon et al., 2002)

Zum Abschluss des klinischen Interviews beantworteten die Probanden die Fragen des QuoL-AD Fragebogens. Der Fragebogen setzt sich aus 13 Fragen zusammen, die den Alltag und die Lebensqualität des Probanden hinterfragen. Dabei soll der Patient nach individuellem Eindruck seine eigene Situation mit Noten von 1-4 bewerten. Die Note 1 bedeutet in diesem Fall: schlecht und die Note 4: ausgezeichnet. Die Fragen umfassen folgende Bereiche:

1. Körperlicher Gesundheitszustand
2. Energie/Tatkraft
3. Stimmungslage
4. Lebenssituation
5. Gedächtnis
6. Familie
7. Ehe
8. Freunde
9. Die eigene Person insgesamt
10. Fähigkeit zur Verrichtung der Hausarbeit
11. Fähigkeit, Dinge zu tun, die Freude bereiten
12. Umgang mit Geld
13. Die eigene Lebenssituation insgesamt

Die maximale Punkteanzahl beträgt 52.

#### **4.6 Angewandte statistische Verfahren**

Die statistische Auswertung erfolgte mit Hilfe der Software SPSS (Statistical Package for Social Sciences), Version 18.0 (New York, USA). Chi-Quadrat Tests wurden für die Gruppen IG 1 und IG 2 verwendet, um einen möglichen Einfluss des Geschlechts zwischen den Gruppen zu überprüfen. Weitere T-Tests wurden, um den Einfluss von Alter und Bildung zu ermitteln, durchgeführt. Es wurden keine Unterschiede im Alter, Geschlecht und Bildung zum Zeitpunkt Baseline zwischen der Behandlungs- und Kontrollgruppe festgestellt. Alter, Geschlecht und Bildung hatten keinen Einfluss auf die Messskalen (ADAS, TMTA, TMTB, MADRS, QuoL-AD) zum Zeitpunkt Baseline. Um Abweichungen zwischen den Interventionsgruppen zu Beginn der jeweiligen kognitiven Intervention (IG 1 zum Zeitpunkt Baseline und IG 2 zum Zeitpunkt Post 1) und um Unterschiede zwischen den Zeitpunkten Post 1 und Post 2 zu testen wurde mit Hilfe von Post 1 Werten, die als Baseline Werte dienten weitere ANOVAS mit primären und sekundären Zielvariablen durchgeführt. Die Gruppe IG 1 erreichte bei RBANS 2 höhere Werte, daher wurde der Ausgangswert als Kovariate einbezogen. Weiterhin wurde eine Varianzanalyse (ANOVA) mit wiederholten Messungen durchgeführt, um die Haupteffekte zu untersuchen. Um weitere mögliche Unterschiede zwischen den Gruppen IG 1 und IG 2 in Bezug auf die primären und sekundären Zielvariablen, die sich aufgrund der Abgänge von Teilnehmern ergeben können zu ermitteln wurden weitere Varianzanalysen zu den Zeitpunkten Post 1, Post 2 und Follow up durchgeführt. Statistische Effekte mit  $p < 0,05$  werden als signifikant bezeichnet.

## 5 Ergebnisse

### 5.1 Beschreibung der Studienpatienten

#### LKS-Studienteilnehmer

Die Einteilung in eine Interventionsgruppe 1 (Anzahl=12) und eine Interventionsgruppe 2 (Anzahl=12) erfolgte nach dem Zufallsprinzip. Beide Gruppen unterschieden sich nicht in Bezug auf Alter ( $F=0,206$ ,  $df=1/22$ ,  $p=0,655$ ), Geschlecht ( $\chi^2=0,168$ ,  $df=1$ ,  $p=0,682$ ) und Bildungsniveau ( $F=1,569$ ,  $df=1/22$ ,  $p=0,224$ ).

2 Teilnehmer aus der Behandlungsgruppe schieden gleich zu Beginn nach der kognitiven Intervention aus. Basierend auf den 22 LKS-Patienten gab es keinen Unterschied der Gruppen im Hinblick auf Alter ( $F=0,122$ ,  $df=1/20$ ,  $p=0,730$ ), Geschlecht ( $\chi^2=0,006$ ,  $df=1$ ,  $p=0,937$ ) und Bildungsniveau ( $F=0,678$ ,  $df=1/20$ ,  $p=0,420$ ). Bei Betrachtung der neuropsychologischen Einflussgrößen gab es einen signifikanten Unterschied bei der RBANS 2. Die Interventionsgruppe 1 (IG 1) erreichte höhere Werte ( $F=5,263$ ,  $df=1/20$ ,  $p=0,033$ ) im Vergleich zu der Interventionsgruppe 2 (Tabelle 13). Folglich wurde der Baseline Wert als Kovariate mit eingerechnet.

**Tabelle 13:** Vergleich IG 1 (LKS) und IG 2 (LKS)

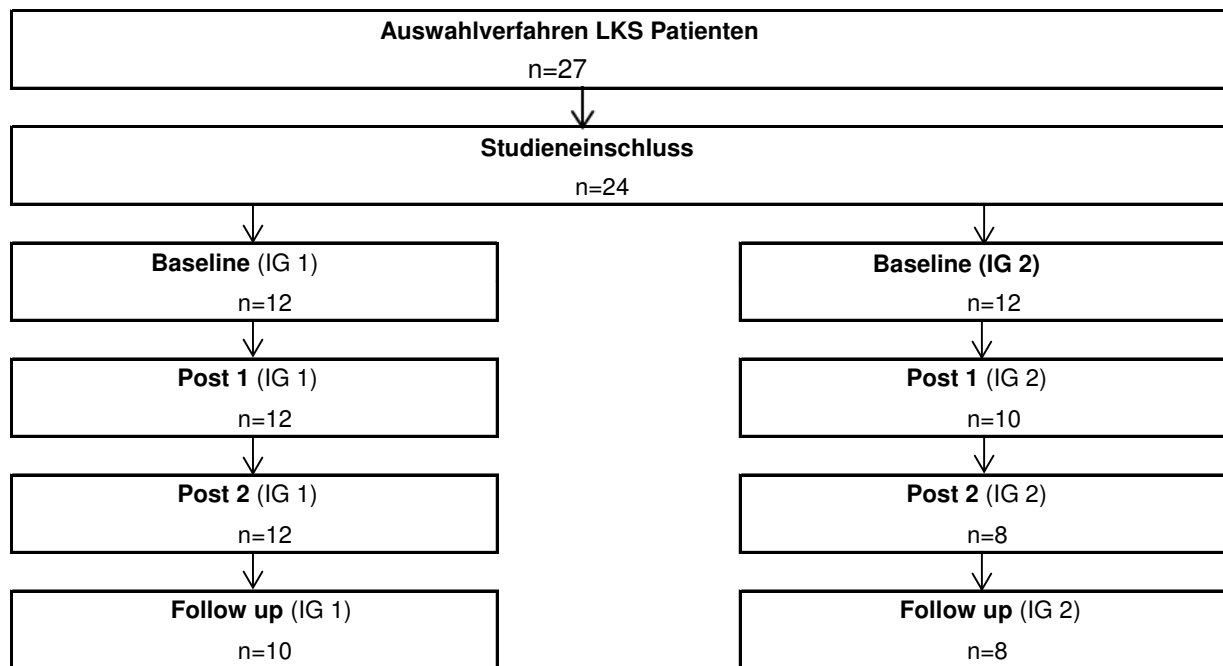
	Zeitpunkt	IG 1	IG 2	p	df
<b>RBANS 2</b>	Baseline	7,5 (2,6)	4,8 (3,0)	0,033	1/20

Zusätzlich gab es signifikante geschlechtsspezifische Unterschiede im Bereich Gedächtnis bei der RBANS 1 ( $F=5,057$ ,  $df=1/20$ ,  $p=0,036$ ) und RBANS 2 ( $F=5,435$ ,  $df=1/20$ ,  $p=0,030$ ) sowie bei der Stimmung beurteilt durch die MADRS ( $F=4,692$ ,  $df=1/20$ ,  $p=0,043$ ). Beim sofortigen (RBANS1) und verzögerten Gedächtnisabruf (RBANS2) erreichten die männlichen Teilnehmer höhere Werte, bei der Stimmungsbeurteilung (MADRS) erreichten die weiblichen Teilnehmer höhere Werte, welches eine depressivere Stimmungseinschätzung bedeutete (Tabelle 14). Somit wurde außerdem das Geschlecht als Kovariate mitgeführt.

**Tabelle 14:** Einfluss des Geschlechts (LKS)

<b>Variable</b>	<b>Zeitpunkt</b>	<b>Männlich</b>	<b>weiblich</b>	<b>p</b>	<b>df</b>
<b>RBANS 1</b>	Baseline	15,2 (2,8)	12,6 (2,6)	0,036	1/20
<b>RBANS 2</b>	Baseline	7,2 (2,1)	4,3 (3,6)	0,030	1/20
<b>MADRS</b>	Baseline	3,6 (2,0)	7,9 (6,8)	0,043	1/20

Zum Zeitpunkt Post 2 wurden 20 LKS-Teilnehmer getestet (Tabelle 15). An der letzten Testung nach 24 Monaten (Follow up) nahmen letztendlich 18 LKS-Patienten teil, da 2 weitere Patienten die Studie nicht beendeten. Gründe hierfür waren die jeweilige Konversion zu AD. Eine genauere Darstellung der Anzahl und Teilnahme der LKS-Patienten mit den jeweiligen Abgängen in den Interventionsgruppen zeigt die Tabelle 15.

**Tabelle 15:** Anzahl der LKS Patienten

IG=Interventionsgruppe

### AD-Studienteilnehmer

Bei den AD-Teilnehmern wurden 16 Personen aus insgesamt 43 Patienten mit leichtgradiger AD und LKS, die an einem Screening für die Pilotstudie im Jahr 2007 teilnahmen ausgewählt, wobei 15 in die Studie eingeschlossen wurden, da ein Patient wegen einer weiteren Krankheit aus der Studie ausschied. Per Zufallsverfahren wurden 8 Teilnehmer der Gruppe IG 1 und 7 der Gruppe IG 2 zugewiesen. Die Gruppen unterschieden sich nicht im Hinblick auf Alter, Geschlecht und Bildung.

Nach der Post 1 Messung brachen 5 AD-Patienten die Studie wegen mangelnden Interesses (4 Patienten) und weiterer Erkrankung (1 Patient) ab. Daraus resultierend nahmen 5 Teilnehmer aus der Gruppe 2 an der Intervention nach Post 1 teil. Zum Zeitpunkt Post 2 wurden 10 Patienten getestet. Bei der Follow up Untersuchung kamen 9 Teilnehmer zum klinischen Interview, da ein Teilnehmer kein Interesse mehr an der Weiterführung hatte und der Aufwand zu groß war. Auch zwischen den AD Gruppen gab es keinen Unterschied bei Alter, Geschlecht und Bildung. Basierend auf den 9 AD-Patienten gab es keinen Unterschied der Gruppen im

Hinblick auf Alter ( $t=-0,067$ ,  $df=1/13$ ,  $p=0,948$ ), Geschlecht ( $\chi^2=0,045$ ,  $df=1$ ,  $p=0,833$ ) und Bildungsniveau ( $t=-0,677$ ,  $df=1/13$ ,  $p=0,510$ ). Es konnte keine signifikante Auswirkung des kognitiven Trainings bei dieser Gruppe beobachtet werden, weder bei der Gruppe IG 1 noch bei IG 2.

### Demografischer Vergleich der LKS- und AD-Teilnehmer

Zum Zeitpunkt Baseline betrug die Anzahl der LKS-Teilnehmer 24 und die der AD-Teilnehmer 15. Weiterhin gab es Unterschiede im Durchschnittsalter der LKS- und AD-Probanden. Die Teilnehmer der LKS-Gruppe waren im Durchschnitt 71,2 Jahre alt und somit jünger als die AD-Teilnehmer, die durchschnittlich 75,9 Jahre alt waren. Bei den LKS-Teilnehmern überwogen die männlichen Patienten mit insgesamt 13 Teilnehmern, im Gegensatz zu den AD-Teilnehmern mit einer Mehrheit von insgesamt 9 weiblichen Teilnehmerinnen. Die demografischen Merkmale der AD und LKS Teilnehmer zum Zeitpunkt Baseline zeigt Tabelle 16.

**Tabelle 16:** Beschreibung der Studienpatienten

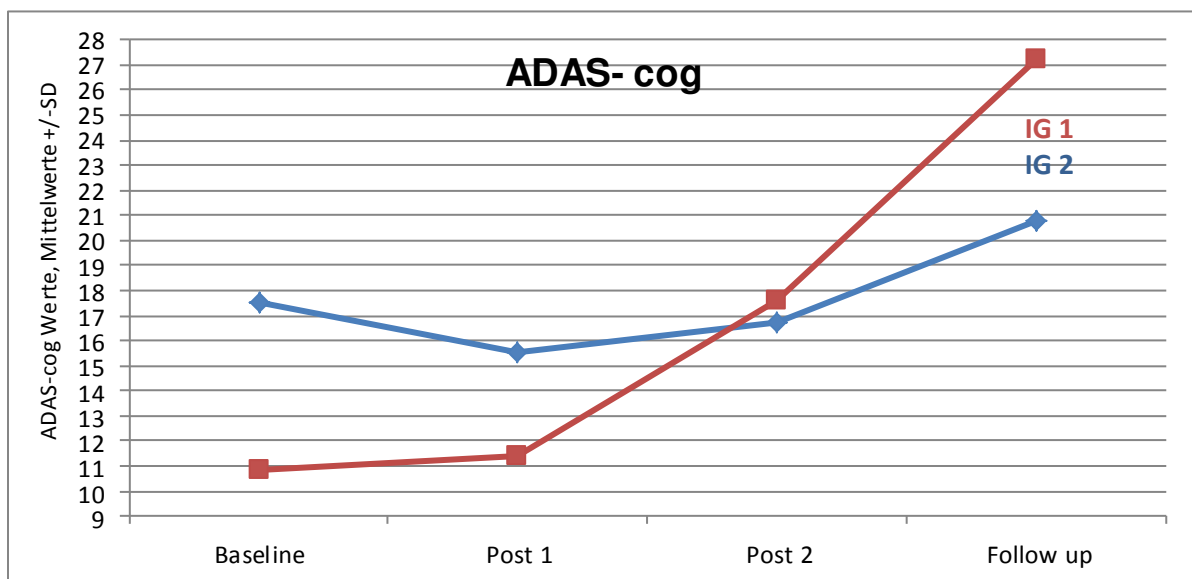
	LKS			AD		
	IG 1	IG 2	Insgesamt	IG 1	IG 2	insgesamt
<b>Probandenanzahl</b>	12	12	24	8	7	15
<b>Alter</b>	71,8 (8,6)	70,7 (5,7)	71,2 (7,0)	77,3 (7,6)	74,2 (9,0)	75,9 (8,1)
<b>Geschlecht (w/m)</b>	6/6	5/7	11/13	5/3	4/3	9/6
<b>Schulbildung (Jahre)</b>	12,3 (3,6)	13,3 (2,2)	12,9 (2,9)	11,8 (3,2)	13,6 (6,5)	12,6 (4,9)

## **5.2 Neuropsychologische Interventionseffekte der primären Zielvariablen (AD Gruppe)**

### **5.2.1 ADAS-cog**

Bei der primären Zielvariablen ADAS-cog konnten keine signifikanten Effekte beobachtet werden (Haupteffekt über alle Messzeitpunkte:  $F=1,686$ ,  $df=1/7$ ,  $p=0,235$ ). Die Werte der Interventionsgruppe 1 blieben nach der Intervention konstant, verschlechterten sich jedoch zunehmend bis zum Zeitpunkt Follow up. Die Werte der Interventionsgruppe 2 blieben hingegen bis zum Zeitpunkt Post 2

konstant. Danach erhöhten sich auch die Werte dieser Gruppe über den Ausgangswert (Abbildung 3).



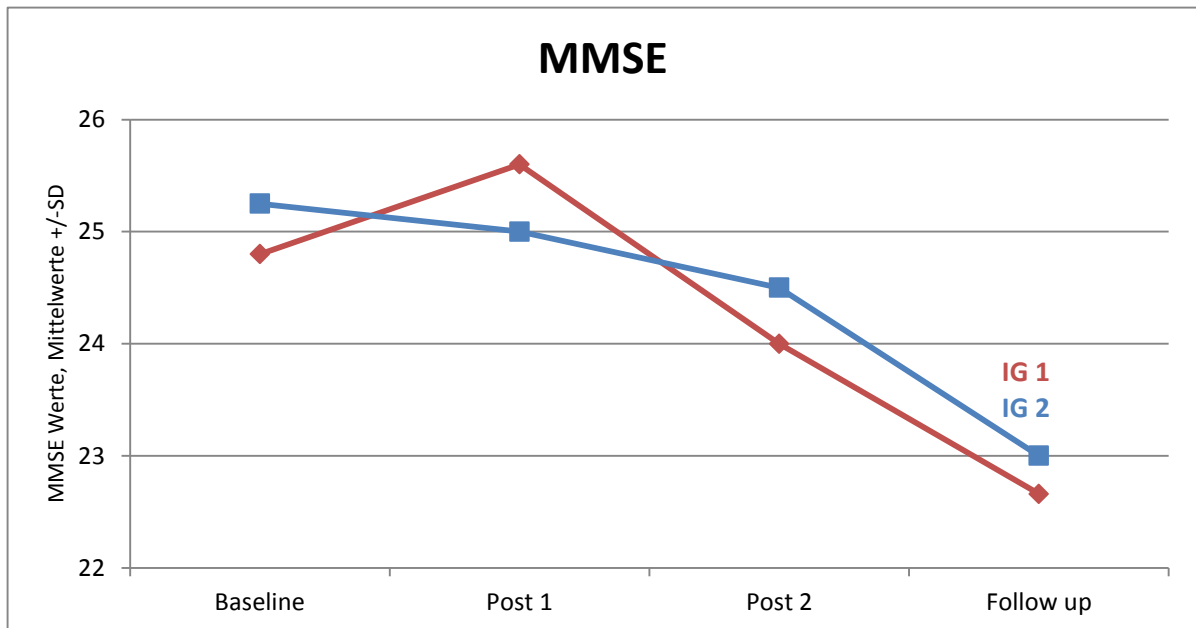
**Abbildung3:** Verlauf Mittelwerte der ADAS-cog über alle Messzeitpunkte, AD Patienten (Gruppe IG 1 und IG 2)

Mittelwerte aus der Gruppe IG 1: Baseline (10,8), Post 1 (11,4), Post 2 (17,6), Follow up (27,25) und aus der Gruppe IG 2: Baseline (17,5), Post 1 (15,5), Post 2 (16,75), Follow up (20,75)

### 5.2.2 MMSE

Das zweite Messinstrument, Mini Mental State Examination, der primären Zielvariablen zeigte ebenfalls keine signifikante Effekte ( $F=1,098$ ,  $df=1/6$ ,  $p=0,335$ ). Die Interventionsgruppe 1 verbesserte sich nicht signifikant im Anschluss an die kognitive Intervention zum Zeitpunkt Post 1. Bei den weiteren Testzeitpunkten sanken die erzielten Werte im MMSE beider Gruppen zunehmend (Abbildung 4).





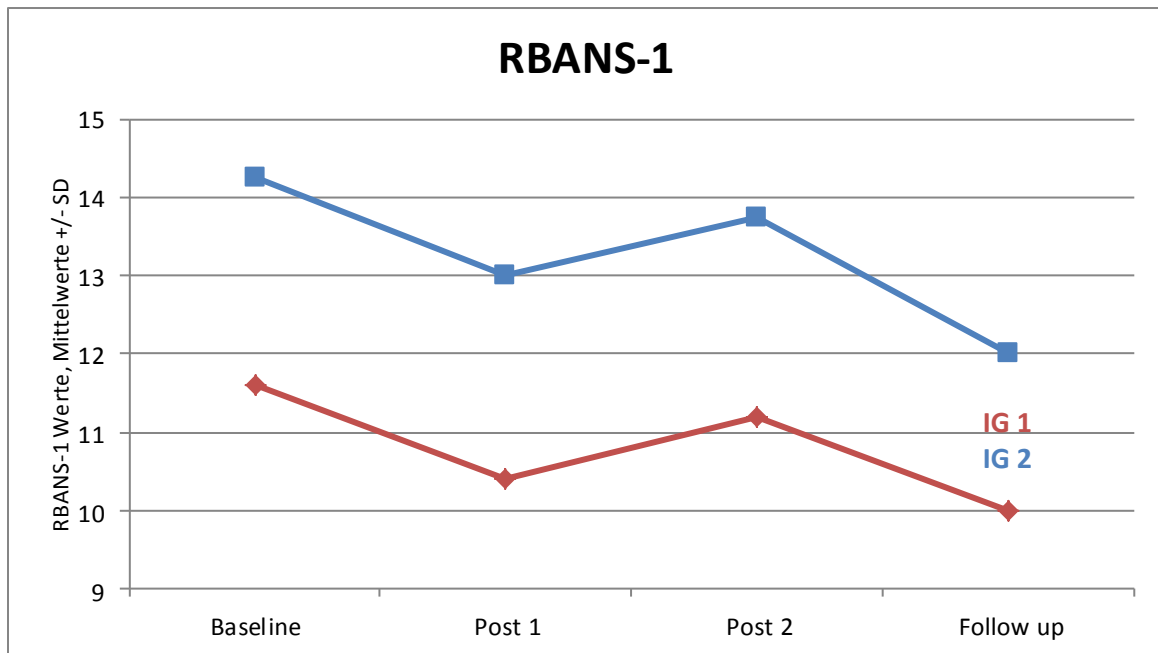
**Abbildung 4:** Verlauf Mittelwerte des MMSE über alle Messzeitpunkte, AD Patienten (Gruppe IG 1 und IG 2)

Mittelwerte aus der Gruppe IG 1: Baseline (24,8), Post 1 (25,6), Post 2 (24), Follow up (22,66) und aus der Gruppe IG 2: Baseline (25,25), Post 1 (25), Post 2 (24,5), Follow up (23)

### **5.3 Neuropsychologische Interventionseffekte der sekundären Zielvariablen (AD Gruppe)**

#### **5.3.1 RBANS-1**

Beim sofortigen Gedächtnisabruf (RBANS-1) konnten keine signifikanten Effekte beobachtet werden ( $F=0,999$ ,  $df=1/6$ ,  $p=0,764$ ). Beide Gruppen verschlechterten sich beim Gedächtnisabruf zum Zeitpunkt Post 1, jedoch konnte im Anschluss daran zum Zeitpunkt Post 2 wieder eine Verbesserung der Werte beider Gruppen verzeichnet werden. Zum Zeitpunkt Follow up sanken die Werte unter dem Ausgangswert (Abbildung 5).

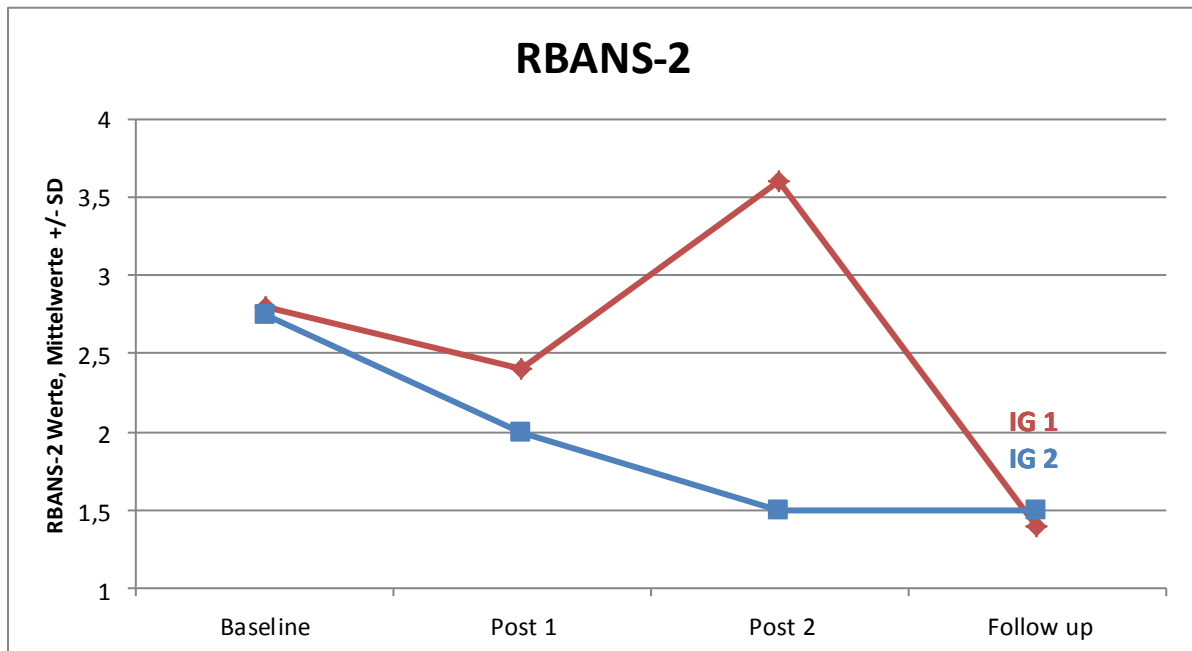


**Abbildung 5:** Verlauf Mittelwerte der RBANS-1 über alle Messzeitpunkte, AD Patienten (IG 1 und IG 2)

Mittelwerte aus der Gruppe IG 1: Baseline (11,6), Post 1 (10,4), Post 2 (11,2), Follow up (10) und aus der Gruppe IG 2: Baseline (14,25), Post 1 (13), Post 2 (13,75), Follow up (12)

### 5.3.2 RBANS-2

Auch beim verzögerten Gedächtnisabruf (RBANS-2) konnten keine signifikanten Effekte beobachtet werden (Haupteffekt über alle Messzeitpunkte:  $F=1,565$ ,  $df=1/6$ ,  $p=0,257$ ). Während die Werte der Interventionsgruppe 2 bis zum Zeitpunkt Post 2 abnehmen und dann konstant auf einem niedrigen Wert bis zum Zeitpunkt Follow up bleiben, verbesserte sich die Interventionsgruppe 1 nicht signifikant zum Zeitpunkt Post 2. Anschließend sanken die Werte der Interventionsgruppe 1 wieder unter den Ausgangswert (Abbildung 6).

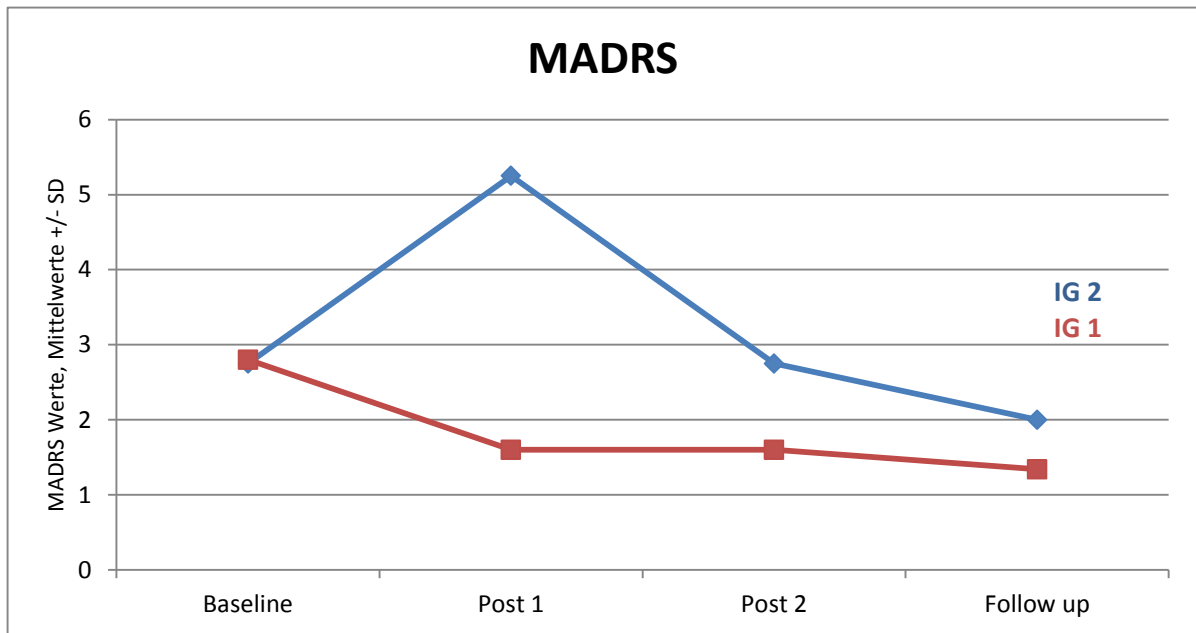


**Abbildung 6:** Verlauf Mittelwerte der RBANS-2 über alle Messzeitpunkte, AD Patienten (IG 1 und IG 2)

Mittelwerte aus der Gruppe IG 1: Baseline (2,8), Post 1 (2,4), Post 2 (3,6), Follow up (1,4) und aus der Gruppe IG 2: Baseline (2,75), Post 1 (2), Post 2 (1,5), Follow up (1,5)

### 5.3.3 MADRS

Es konnten keine signifikanten Effekte bei der Montgomery Asberg Depression Rating Scale (MADRS) ausgewertet werden (Haupteffekt über alle Messzeitpunkte:  $F=0,043$ ,  $df=1/6$ ,  $p=0,843$ ). Die Werte der Interventionsgruppe 1 in der MADRS sanken nach der Intervention zum Zeitpunkt Post 1 und blieben bis zum Zeitpunkt Follow up auf einem niedrigen Wert. Da in der MADRS niedrige Werte eine geringere depressive Symptomatik bedeuten, ist von einer nicht signifikanten Verbesserung der Interventionsgruppe 1 auszugehen. Die Interventionsgruppe 2 erreichte höhere Werte in der MADRS zum Zeitpunkt Post 1 und somit eine mögliche stärkere Ausprägung depressiver Symptome. Nach der Intervention zum Zeitpunkt Post 2 verringerten sich die Werte wieder und nahmen bis zum Zeitpunkt Follow up weiter ab (Abbildung 7).

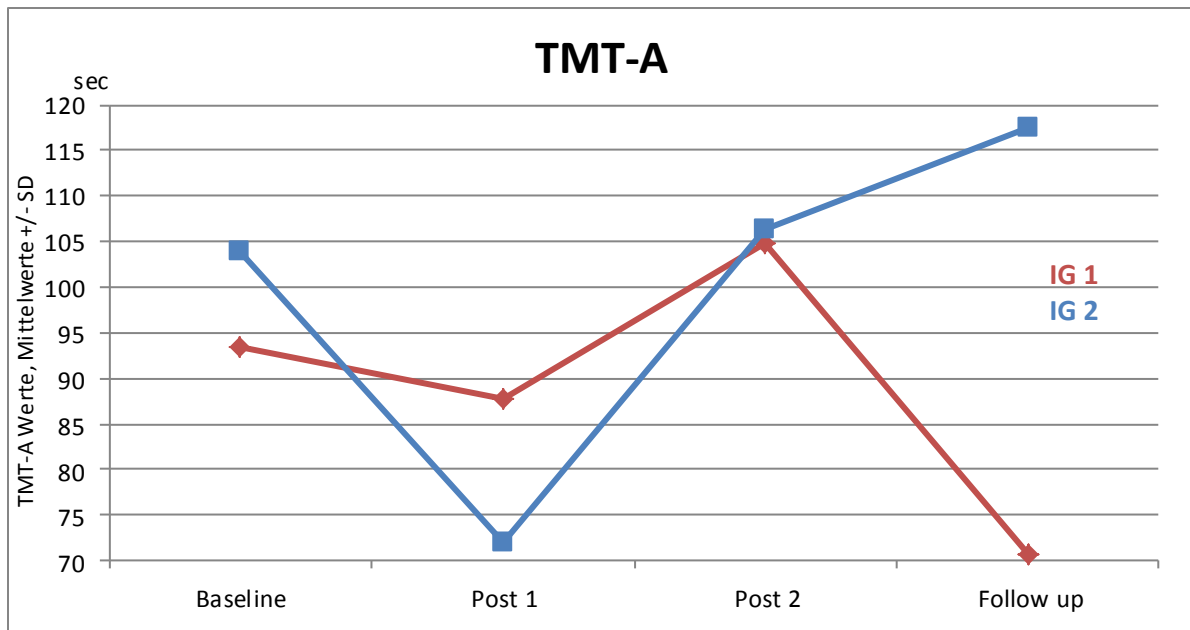


**Abbildung 7:** Verlauf Mittelwerte der MADRS über alle Messzeitpunkte, AD Patienten (IG 1 und IG 2)

Mittelwerte aus der Gruppe IG 1: Baseline (2,8), Post 1 (1,6), Post 2 (1,6), Follow up (1,34) und aus der Gruppe IG 2: Baseline (2,75), Post 1 (5,25), Post 2 (2,75), Follow up (2)

### 5.3.4 TMT-A

Es konnten keine signifikanten Effekte auf das Messinstrument TMT-A berichtet werden (Haupteffekt über alle Messzeitpunkte:  $F=0,119$ ,  $df=1/6$ ,  $p=0,741$ ). Zum Zeitpunkt Post 1 verbesserten sich die Messzeiten beider Interventionsgruppen. Die Interventionsgruppe 1 verbesserte sich anfangs nur geringfügig. Im Anschluss daran verschlechterten sich die Messzeiten wieder zum Zeitpunkt Post 2. Allerdings ist danach eine nicht signifikante Verbesserung zum Zeitpunkt Follow up zu verzeichnen. Bei der Interventionsgruppe 2 verschlechterten sich nach der Intervention wieder die Messzeiten zum Zeitpunkt Post 2 und nahmen bis zum Zeitpunkt Follow up weiter zu (Abbildung 8).

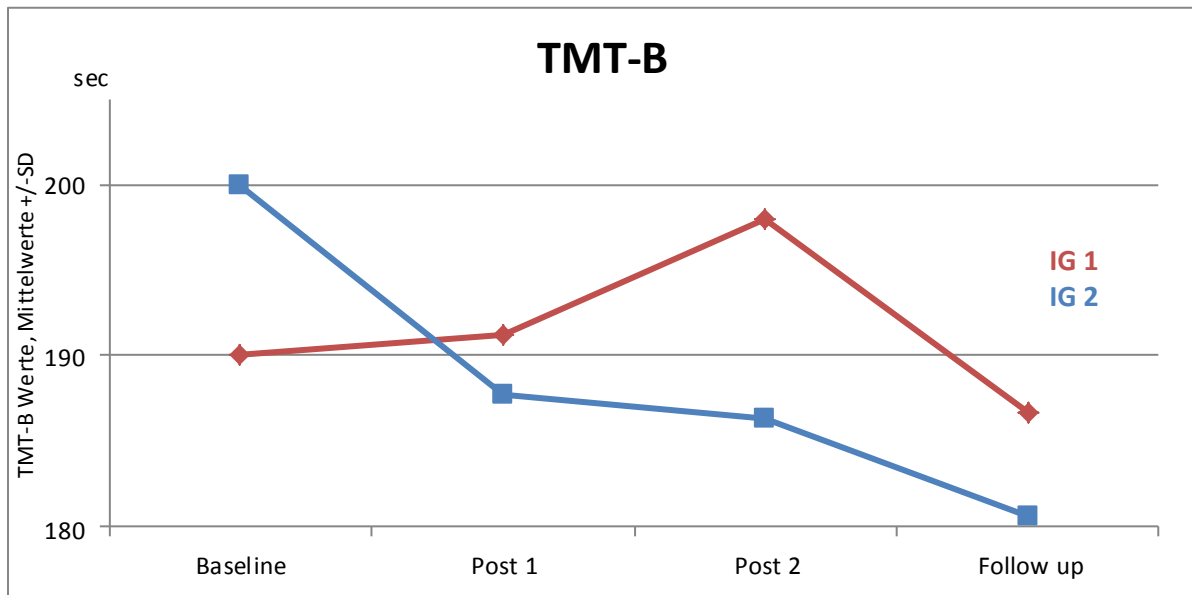


**Abbildung 8:** Verlauf Mittelwerte des TMT-A über alle Messzeitpunkte, AD Patienten (IG 1 und IG 2)

Mittelwerte aus der Gruppe IG 1: Baseline (93,4), Post 1 (87,8), Post 2 (104,8), Follow up (70,67) und aus der Gruppe IG 2: Baseline (104), Post 1 (72), Post 2 (106,25), Follow up (117,5)

### 5.3.5 TMT-B

Beim Messinstrument TMT-B konnte kein signifikanter Effekt entdeckt werden ( $F=3,412$ ,  $df=1/3$ ,  $p=0,162$ ). Die Messzeiten der Interventionsgruppe 1 verschlechterten sich bis zum Zeitpunkt Post 2. Anschließend ist eine Verringerung und somit eine Verbesserung der Messzeiten unter den Ausgangswert zu verzeichnen. Bei der Interventionsgruppe 2 ist über den gesamten Messzeitraum eine nicht signifikante Verbesserung der Werte bis zum Zeitpunkt Follow up zu sehen (Abbildung 9).

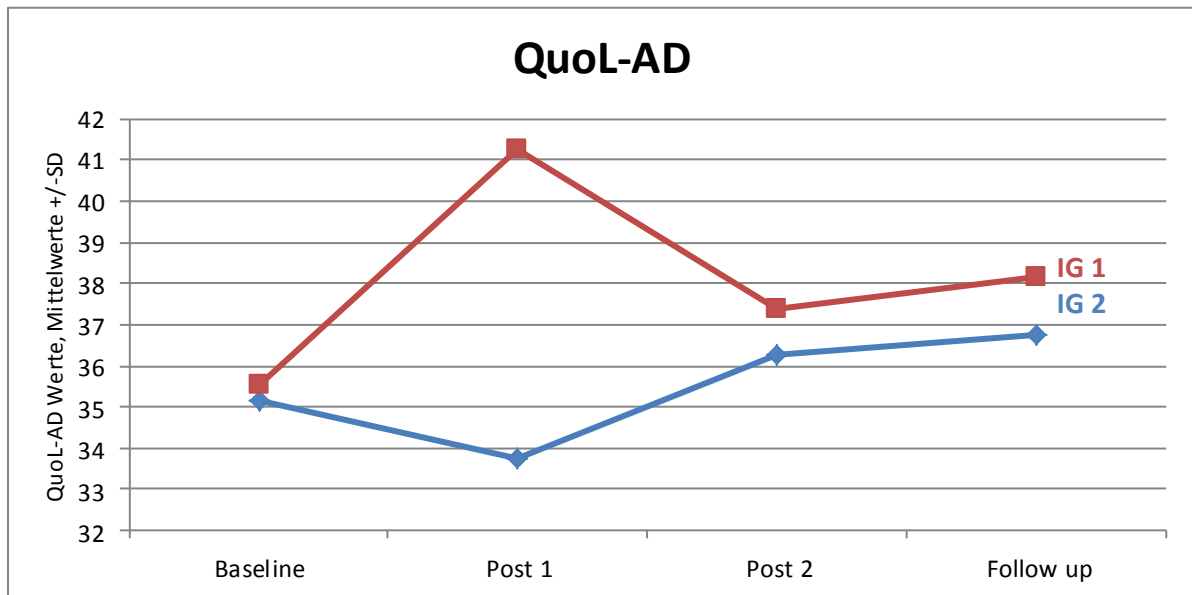


**Abbildung 9:** Verlauf Mittelwerte des TMT-B über alle Messzeitpunkte, AD Patienten (IG 1 und IG 2)

Mittelwerte aus der Gruppe IG 1: Baseline (190), Post 1 (191,2), Post 2 (198), Follow up (186,67) und aus der Gruppe IG 2: Baseline (200), Post 1 (187,75), Post 2 (186,33), Follow up (180,67)

### 5.3.6 QuoL-AD

In der QuoL-AD konnten keine signifikanten Effekte ausgewertet werden (Haupteffekt über alle Messzeitpunkte:  $F=0,000$ ,  $df=1/5$ ,  $p=0,990$ ). Die Punkteanzahl in der bewerteten Lebenssituation der Interventionsgruppe 1 stieg nach der Intervention zum Zeitpunkt Post 1 an. Im weiteren Verlauf sanken die Werte zum Zeitpunkt Post 2. Zum Zeitpunkt Follow up konnte wieder ein leichter Anstieg beobachtet werden. Somit ist von einer leichten Verbesserung der individuell bewerteten Lebensqualität auszugehen. Auch bei der Interventionsgruppe ist von einer Verbesserung auszugehen. Nach einem Abfall der Punkteanzahl zum Zeitpunkt Post 1 stiegen die Werte im Anschluss an die kognitive Intervention zum Zeitpunkt Post 2 wieder an. Zum Zeitpunkt Follow up blieben die Werte konstant und lagen über dem Ausgangswert (Abbildung 10).



**Abbildung 10:** Verlauf Mittelwerte des QuoL-AD über alle Messzeitpunkte, AD Patienten (IG 1 und IG 2)

Mittelwerte aus der Gruppe IG 1: Baseline (35,55), Post 1 (41,25), Post 2 (37,4), Follow up (38,14) und aus der Gruppe IG 2: Baseline (35,13), Post 1 (33,75), Post 2 (36,25), Follow up (36,75)

### **5.3.7 Vergleich der Interventionsgruppen 1 und 2**

Keine der beiden Interventionsgruppen konnte signifikante Ergebnisse in den neuropsychologischen Tests erreichen. Beim Vergleich der Ergebnisse der neuropsychologischen Tests über die gesamte Studiendauer ist die gemeinsame zunehmende Verschlechterung beider Gruppen bei ADAS-cog, MMSE, RBANS 1 und 2, TMT-A und -B sichtbar (Tabelle 17). Die Werte der Interventionsgruppe 2 nahmen bis auf den Test ADAS-cog stärker ab. Nur auf der Depressionsskala MADRS und dem Fragebogen zur Lebensqualität QuoL-AD konnte eine Verbesserung beider Gruppen verzeichnet werden.

**Tabelle 17:** Vergleich IG 1 (AD) und IG 2 (AD)

Gruppe (Anzahl)	IG 1 (n=4)	IG 2 (n=5)	p
<b>ADAS-cog</b>	18.0 (15.2)	9.20 (12.1)	0.384
<b>MMSE</b>	-2.33 (3.06)	-4.80 (6.34)	0.488
<b>RBANS 1</b>	-1.67 (0.58)	-4.00 (4.95)	0.354
<b>RBANS 2</b>	0.67 (1.15)	-1.00 (1.87)	0.171
<b>TMT-A</b>	11.0 (21.8)	42.4 (71.2)	0.400
<b>TMT-B</b>	30.0 (22.9)	300 (420)	0.224
<b>MADRS</b>	0.33 (1.53)	-2.00 (3.81)	0.272
<b>QuoL-AD</b>	1.41 (3.87)	2.30 (3.80)	0.767

In der Post-hoc Analyse konnte zwischen den Interventionsgruppen an den einzelnen Zeitpunkten ebenfalls keine signifikanten Unterschiede festgestellt werden (Tabelle 18).

**Tabelle 18:** Post-hoc Vergleich (p-Werte) der Interventionsgruppen (AD)

Zeitpunkt	ADAS-cog	MMSE	RBANS 1	RBANS 2	MADRS	TMT-A	TMT-B	QuoL-AD
<b>Baseline</b>	0,098	0,681	0,476	0,772	0,548	0,848	0,582	0,720
<b>Post 1</b>	0,310	0,503	0,439	0,678	0,202	0,914	0,820	0,042
<b>Post 2</b>	0,870	0,615	0,314	0,264	0,433	0,704	0,802	0,614
<b>Follow up</b>	0,886	0,527	0,911	0,687	0,756	0,177	0,868	0,653

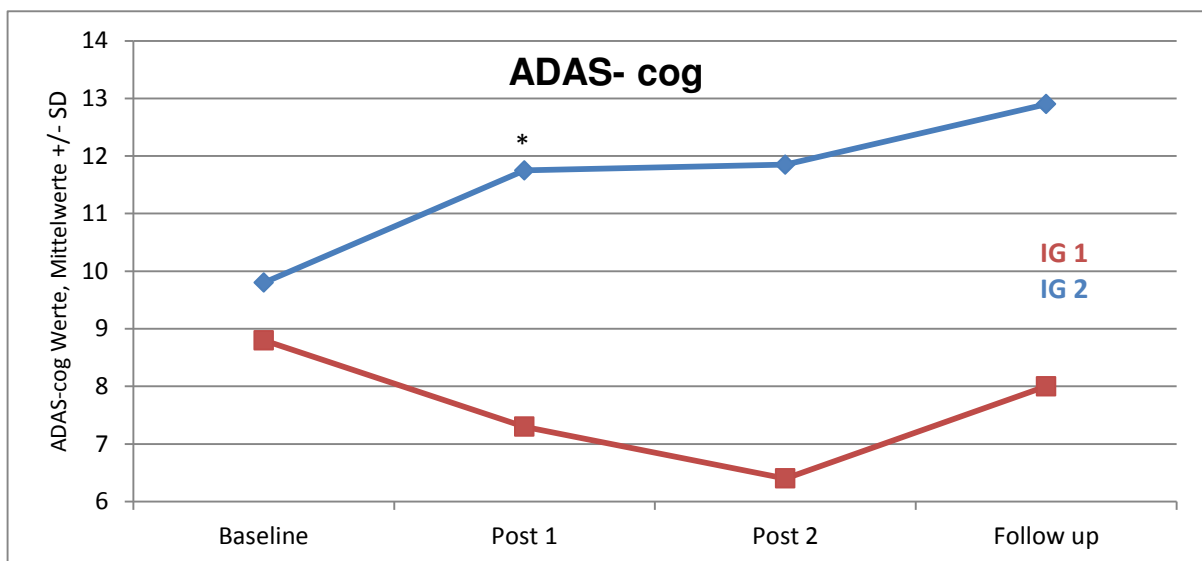
## **5.4 Neuropsychologische Interventionseffekte der primären Zielvariablen (LKS Gruppe)**

### **5.4.1 ADAS-cog**

Ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Behandlung und dem weiteren Verlauf auf die ADAS-cog wurde bei den Teilnehmern der LKS Gruppe zu den ersten beiden Testzeitpunkten festgestellt ( $F=5,573$ ,  $df=1/20$ ,  $p=0,029$ ). Weiterhin konnte dieser Effekt auf die Gruppe IG 1 über den gesamten Zeitraum der Studie beobachtet werden (Vergleich Post 2 zu Baseline:  $F=6,382$ ,  $df=1/18$ ,  $p=0,021$ ; Vergleich Follow up zu Baseline:  $F=4,913$ ,  $df=1/16$ ,  $p=0,041$ ; Haupteffekt über alle Messzeitpunkte:  $F=6,169$ ,  $df=1/16$ ,  $p=0,024$ ). Den Verlauf der ADAS-cog Messungen über alle Zeitpunkte der LKS-Teilnehmer zeigt Abbildung 11. Die Interventionsgruppe 1 erreichte signifikant niedrigere und somit bessere Werte nach



der Intervention zum Zeitpunkt Post 1 (Buschert et al., 2011), dieser Effekt dauerte bis zum Zeitpunkt Post 2 an. Zum Follow up Zeitpunkt, lag der Wert immer noch unter dem Ausgangswert. Bei der Interventionsgruppe 2 erhöhten sich die Werte bis zum Zeitpunkt Post 1, zum Zeitpunkt Post 2 (nach der Intervention) erhöhten sich die Werte auf der Alzheimer's Disease Assessment Scale geringfügig. Bei der Follow up Untersuchung stiegen die Werte wieder deutlich an, somit konnten keine signifikanten Ergebnisse der Gruppe IG 2 ausgewertet werden.



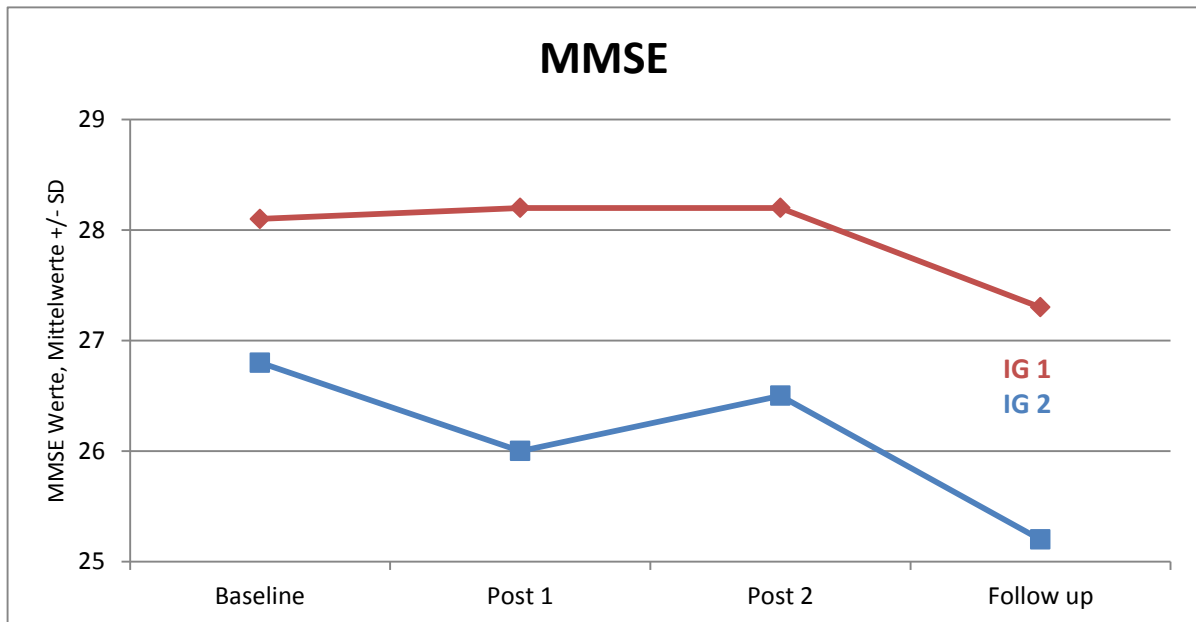
**Abbildung11:** Verlauf Mittelwerte der ADAS-cog über alle Messzeitpunkte, LKS Patienten (Gruppe IG 1 und IG 2)

Mittelwerte aus der Gruppe IG 1: Baseline (8,8), Post 1 (7,3), Post 2 (6,4), Follow up (8) und aus der Gruppe IG 2: Baseline (9,8), Post 1 (11,75), Post 2 (11,85), Follow up (12,9); \*Signifikantes T- Test Ergebnis bezogen auf Post-Hoc Vergleichstests für den Effekt auf den Verlauf (Baseline- Post 1) innerhalb der Gruppe IG 2 (ADAS- cog  $t_{11}=2,8$ ,  $p=0,02$ )

#### 5.4.2 MMSE

Das zweite Messinstrument, Mini Mental State Examination, zeigte keine signifikante Effekte ( $F=1,643$ ,  $df=1/16$ ,  $p=0,218$ ). Die Werte der Gruppe IG 1 blieben konstant über die Zeitpunkte Baseline, Post 1 und Post 2. Zum letzten Zeitpunkt Follow up sanken die Werte unter das Ausgangsniveau. Die erreichten Messwerte des MMSE der Gruppe IG 2 nahmen zum Zeitpunkt Post 1 ab und lagen unter dem Ausgangsniveau. Beim darauffolgenden Messzeitpunkt Post 2, nach der kognitiven Intervention der Gruppe IG 2, stiegen die Werte wieder an und erreichten annähernd

das Ausgangsniveau. Dieser Effekt konnte zum Zeitpunkt Follow up nicht mehr beobachtet werden und die Werte sanken unterhalb des Niveaus vom Messzeitpunkt Post 1.



**Abbildung 12:** Verlauf Mittelwerte des MMSE über alle Messzeitpunkte, LKS Patienten (Gruppe IG 1 und IG 2)

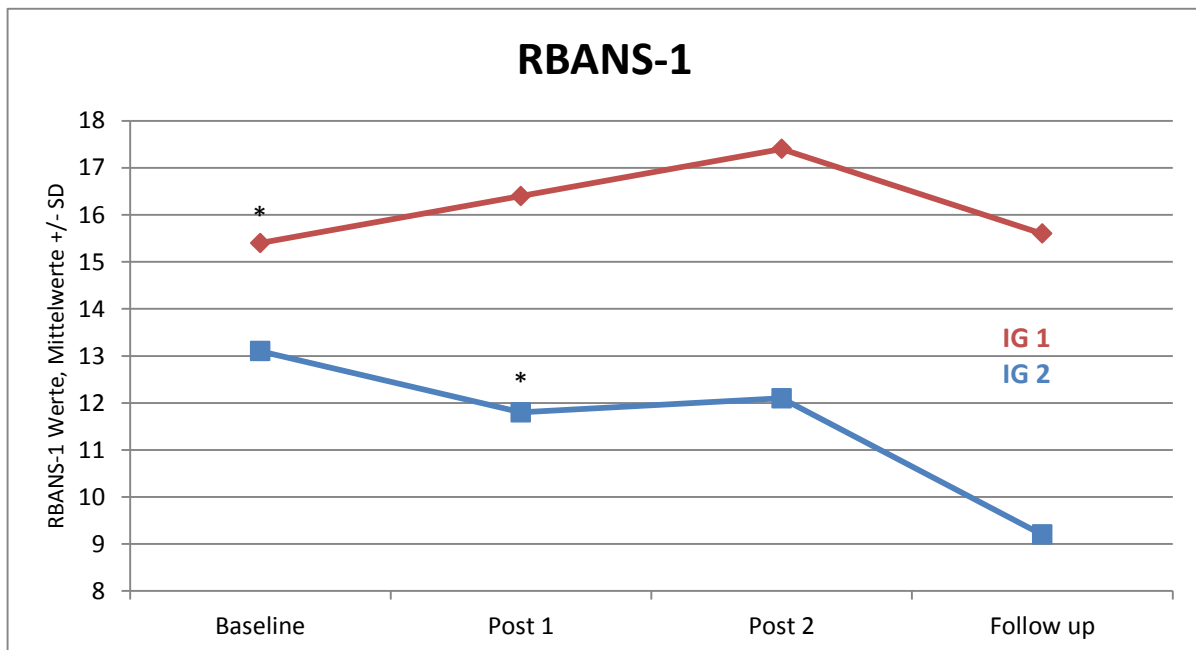
Mittelwerte aus der Gruppe IG 1: Baseline (28,1), Post 1 (28,2), Post 2 (28,2), Follow up (27,3) und aus der Gruppe IG 2: Baseline (26,8), Post 1 (26), Post 2 (26,5), Follow up (25,2)

## **5.5 Neuropsychologische Interventionseffekte der sekundären Zielvariablen (LKS Gruppe)**

### **5.5.1 RBANS-1**

Signifikante Effekte konnten beim sofortigen Gedächtnisabruf der Gruppe IG 1 (RBANS-1) beobachtet werden (Abbildung 13). Diese Effekte wurden zu den Zeitpunkten Post 2 ( $F=4,671$ ,  $df=1/18$ ,  $p=0,046$ ) und Follow up ( $F=5,934$ ,  $df=1/16$ ,  $p=0,029$ ) sichtbar und blieben in diesem Zeitraum konstant (Haupteffekt über alle Messzeitpunkte:  $F=7,051$ ,  $df=1/16$ ,  $p=0,019$ ). Die Interventionsgruppe 1 zeigte somit nach der Intervention einen leichten signifikanten Anstieg, der zum späteren Post 2 Zeitpunkt noch mehr ausgeprägt ist. Im Vergleich dazu zeigt die Interventionsgruppe 2 erst eine Verschlechterung der Gedächtnisleistung, nach der Intervention zum Zeitpunkt Post 2 ist allerdings auch eine Verbesserung zu beobachten, die jedoch

nicht signifikant ist. Zum Zeitpunkt Follow up ist eine Abnahme der Kurve und somit eine Abnahme der Gedächtnisleistung beider Gruppen zu sehen (Abbildung 13).

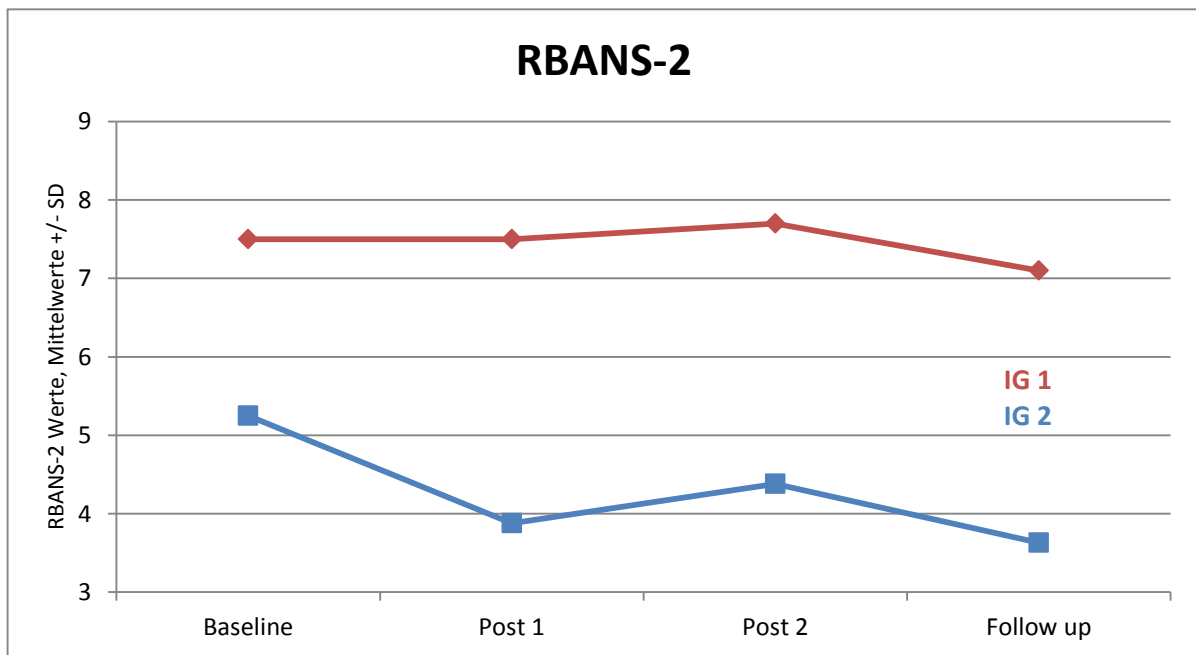


**Abbildung 13:** Verlauf Mittelwerte der RBANS-1 über alle Messzeitpunkte, LKS Patienten (IG 1 und IG 2)

Mittelwerte aus der Gruppe IG 1: Baseline (15,4), Post 1 (16,4), Post 2 (17,4), Follow up (15,6) und aus der Gruppe IG 2: Baseline (13,1), Post 1 (11,8), Post 2 (12,1), Follow up (9,2) \*Signifikanter Unterschied in der kognitiven Funktion für die Gruppe IG 2 zum Zeitpunkt Post 1 verglichen mit der frühen Interventionsgruppe IG 1 zum Zeitpunkt Baseline ( $F= 5,410$ ,  $df=1,20$ ,  $p=0,031$ )

### 5.5.2 RBANS-2

Beim verzögerten Gedächtnisabruf (RBANS-2) konnten keine signifikanten Effekte beobachtet werden (Haupteffekt über alle Messzeitpunkte:  $F=2,158$ ,  $df=1/16$ ,  $p=0,166$ ). Die erzielten Werte der Gruppe IG 1 blieben bis zum Zeitpunkt Post 2 konstant. Zum Zeitpunkt Follow up sanken die Werte geringfügig. Nach einem Abfall der Werte der Gruppe IG 2 zum Zeitpunkt Post 1 stiegen die Leistungen nach der kognitiven Intervention der Gruppe IG 2 zum Zeitpunkt Post 2 wieder an. Dieser Effekt konnte zum Zeitpunkt Follow up nicht mehr verzeichnet werden und es ist ein Abfall der Kurve zu beobachten (Abbildung 14).

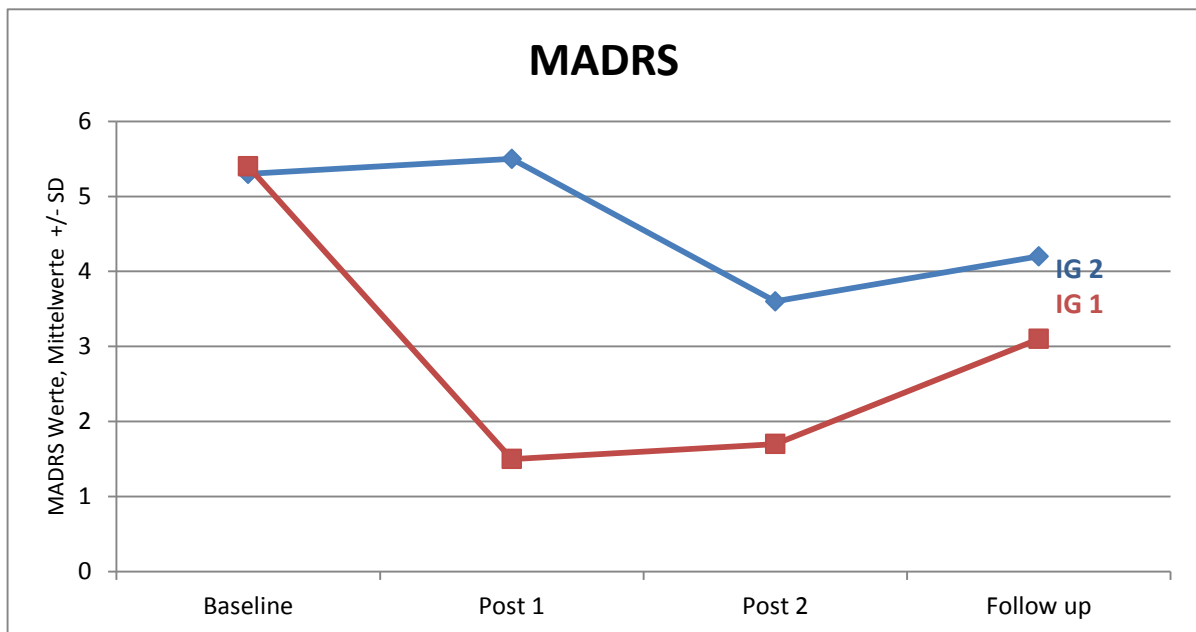


**Abbildung 14:** Verlauf Mittelwerte der RBANS-2 über alle Messzeitpunkte, LKS Patienten (IG 1 und IG 2)

Mittelwerte aus der Gruppe IG 1: Baseline (7,5), Post 1 (7,5), Post 2 (7,7), Follow up (7,1) und aus der Gruppe IG 2: Baseline (5,25), Post 1 (3,88), Post 2 (4,38), Follow up (3,63)

### 5.5.3 MADRS

Es konnten keine signifikanten Effekte bei der Montgomery Asberg Depression Rating Scale (MADRS) ausgewertet werden (Haupteffekt über alle Messzeitpunkte:  $F=1,384$ ,  $df=1/16$ ,  $p=0,259$ ). Die Werte der Gruppe IG 1 sanken direkt nach der Intervention zum Zeitpunkt Post 1 und stiegen danach langsam an bis zum Zeitpunkt Follow up. Bei der letzten Testung zum Zeitpunkt Follow up, lagen die Messwerte immer noch unter den Werten der Eingangstestung zum Zeitpunkt Baseline (Abbildung 15). Da bei der MADRS niedrigere Werte einen geringeren Schweregrad depressiver Symptome bedeuten, ist von einer nicht signifikanten Verbesserung nach der kognitiven Intervention der Gruppe IG 1 auszugehen. Ein ähnlicher Kurvenverlauf ist bei der Gruppe IG 2 zu beobachten. Dort sanken die Werte nach der späteren kognitiven Intervention zum Zeitpunkt Post 2. Im Anschluss daran, ist ein leichter Anstieg der Messwerte der Gruppe IG 2 zu sehen, die jedoch unter dem Ausgangsniveau lagen.

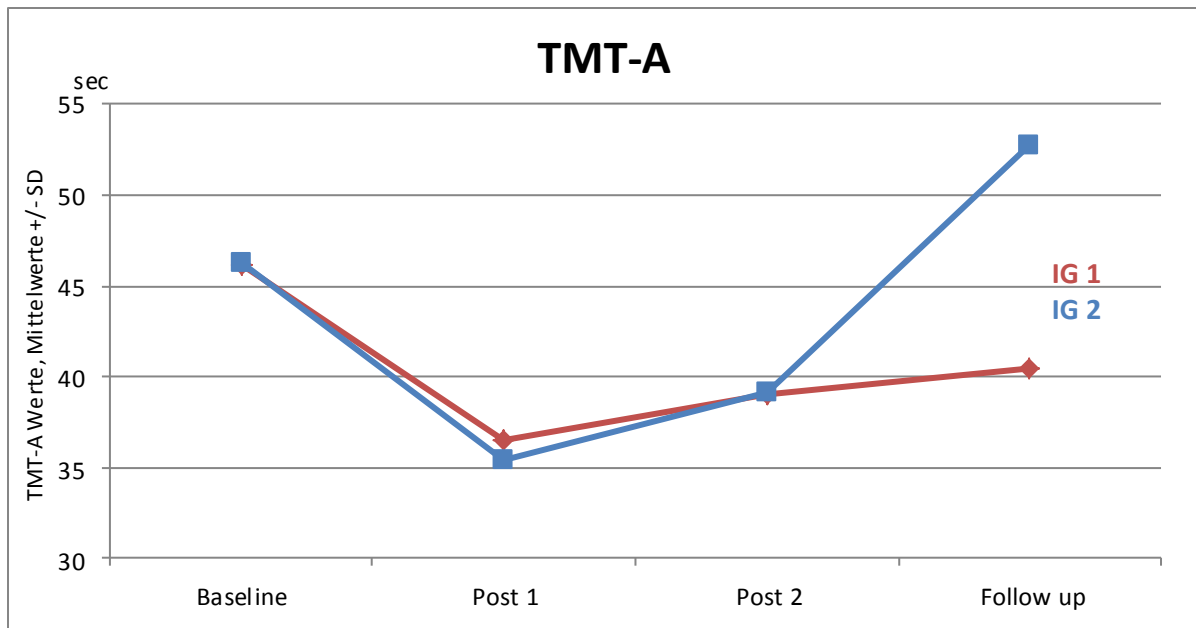


**Abbildung 15:** Verlauf Mittelwerte der MADRS über alle Messzeitpunkte, LKS Patienten (IG 1 und IG 2)

Mittelwerte aus der Gruppe IG 1: Baseline (5,4), Post 1 (1,5), Post 2 (1,7), Follow up (3,1) und aus der Gruppe IG 2: Baseline (5,3), Post 1 (5,5), Post 2 (3,6), Follow up (4,2)

#### 5.5.4 TMT-A

Es konnten keine signifikanten Effekte auf das Messinstrument TMT-A berichtet werden (Haupteffekt über alle Messzeitpunkte:  $F=0,134$ ,  $df=1/16$ ,  $p=0,719$ ). Zum Zeitpunkt Post 1 verringerten sich die Messzeiten beider Gruppen und die Teilnehmer verbesserten sich somit. Da dieser Effekt bei beiden Gruppen zum Zeitpunkt Post 1 auftrat kann dies nicht in Zusammenhang mit der kognitiven Intervention der Gruppe IG 1 gebracht werden. In den weiteren Testungen stiegen die Werte beider Gruppe wieder an, wobei die Messzeiten der Gruppe IG 1 unter dem Ausgangsniveau blieben und die Werte der Gruppe IG 2 über das Ausgangsniveau hinaus anstiegen (Abbildung 16).

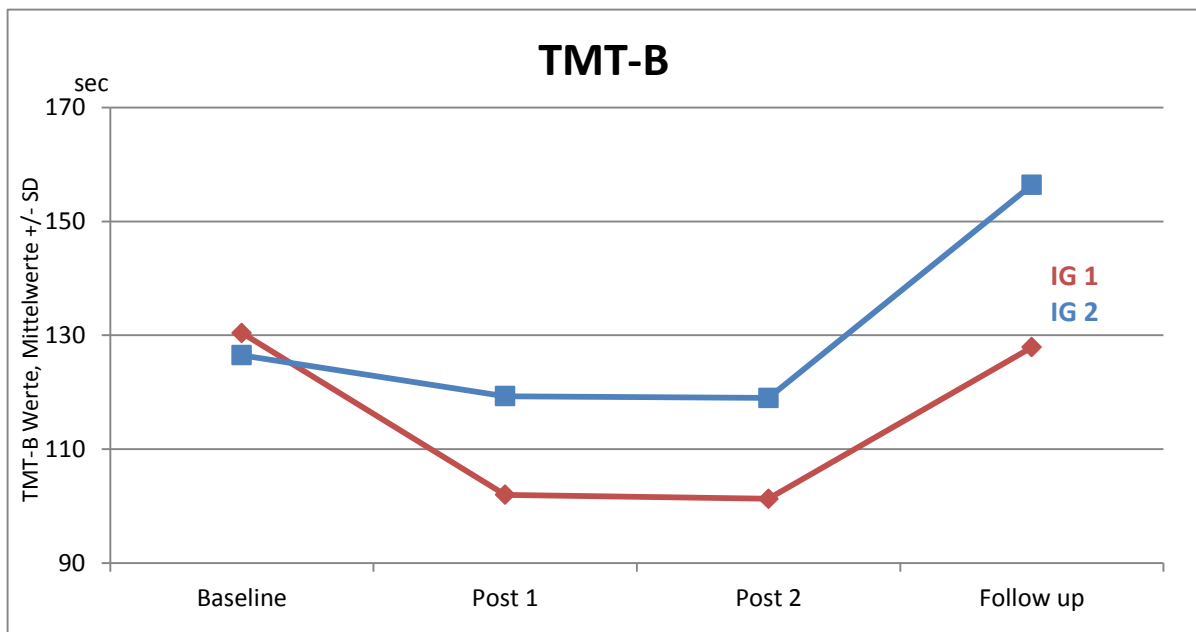


**Abbildung 16:** Verlauf Mittelwerte des TMT-A über alle Messzeitpunkte, LKS Patienten (IG 1 und IG 2)

Mittelwerte aus der Gruppe IG 1: Baseline (46,1), Post 1 (36,5), Post 2 (39), Follow up (40,5) und aus der Gruppe IG 2: Baseline (46,25), Post 1 (35,38), Post 2 (39,13), Follow up (52,75)

### 5.5.5 TMT-B

Beim Messinstrument TMT-B zeigte sich eine Tendenz zum signifikanten Effekt zum Zeitpunkt Post 2 ( $F=2,810$ ,  $df=1/18$ ,  $p=0,111$ ), der jedoch zum Zeitpunkt Follow up nicht mehr zu beobachten war ( $F=1,303$ ,  $df=1/16$ ,  $p=0,270$ ). Bei der Gruppe IG 1 verringerten sich die Messzeiten im Anschluss an die kognitive Intervention zum Zeitpunkt Post 1. Die Werte blieben bis Post 2 stabil und stiegen beim letzten Messzeitpunkt Follow up wieder an und verschlechterten sich somit. Die Messzeiten der Gruppe IG 2 verringerten sich geringfügig bis zum Zeitpunkt Post 2. Wie auch bei der Gruppe IG 1 stiegen die Werte beim Messzeitpunkt Follow up wieder an. Jedoch stiegen die Werte der Gruppe IG 2 deutlich über das Ausgangsniveau. Bei Betrachtung des Kurvenverlaufs der Gruppe IG 2 ist kein eindeutiger Effekt der kognitiven Intervention zu erkennen (Abbildung 17).

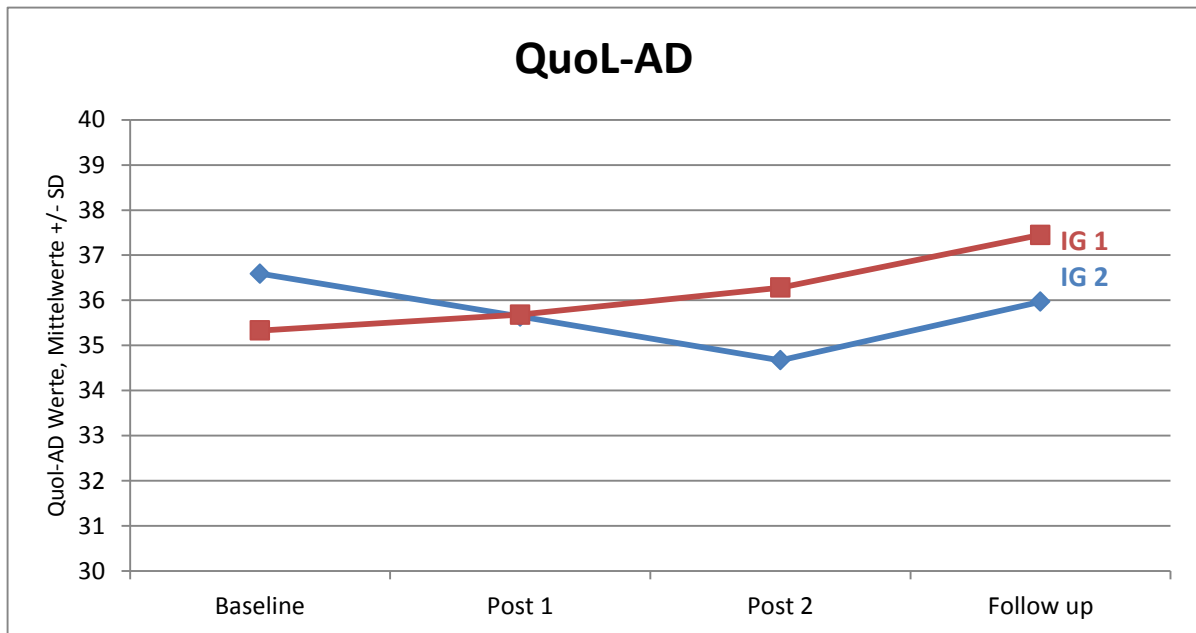


**Abbildung 17:** Verlauf Mittelwerte des TMT-B über alle Messzeitpunkte, LKS Patienten (IG 1 und IG 2)

Mittelwerte aus der Gruppe IG 1: Baseline (130,4), Post 1 (102), Post 2 (101,3), Follow up (127,9) und aus der Gruppe IG 2: Baseline (126,5), Post 1 (119,3), Post 2 (119), Follow up (156,4)

### 5.5.6 QuoL-AD

In der QuoL-AD konnten keine signifikanten Effekte ausgewertet werden (Haupteffekt über alle Messzeitpunkte:  $F=2,620$ ,  $df=1/16$ ,  $p=0,125$ ). Die Punkteanzahl der bewerteten Lebenssituation der Gruppe IG 1 stieg konstant im gesamten Verlauf von der Eingangstestung Baseline bis zum Follow up Testzeitpunkt an. Somit ist von einer leichten Verbesserung der individuell bewerteten Lebensqualität auszugehen. Die Punkteanzahl des bewerteten QuoL-AD Fragebogens der Gruppe IG 2 verringerte sich hingegen. Direkt im Anschluss der kognitiven Intervention zum Zeitpunkt Post 2 konnte kein Anstieg verzeichnet werden. Zum Zeitpunkt Follow up stieg die Punkteanzahl jedoch an (Abbildung 18).



**Abbildung 18:** Verlauf Mittelwerte des QuoL-AD über alle Messzeitpunkte, LKS Patienten (IG 1 und IG 2)

Mittelwerte aus der Gruppe IG 1: Baseline (35,33), Post 1 (35,68), Post 2 (36,28), Follow up (37,45) und aus der Gruppe IG 2: Baseline (36,59), Post 1 (35,64), Post 2 (34,67), Follow up (35,97)

## 5.6 Konversionsrate

Bei der Konversionsrate konnten keine signifikanten Effekte ausgewertet werden. In dem Zeitraum von Studienbeginn bis zur Follow up Untersuchung nach 24 Monaten konvertierten 6 der anfänglich 24 LKS-Patienten und somit 25,2%. Bei der getrennten Betrachtung von Interventionsgruppe 1 und Interventionsgruppe 2 gab es Unterschiede (siehe Tabelle 19). Innerhalb der Interventionsgruppe 1 konvertierte keiner der Patienten im Gegensatz zur Interventionsgruppe 2. Dort konvertierten 50% und somit 6 der zu Beginn 12 Teilnehmer. Insgesamt ergibt sich demzufolge eine Gesamtkonversionsrate beider Gruppen mit 25,2%.



**Tabelle 19:** Übersichtstabelle der LKS-Patienten

	<b>IG 1</b>					
<b>Zeitpunkt</b>	N	drop out	Verbesserung	Abnahme	Konversion	<b>Konversion gesamt</b>
Baseline	12	0	0	0	0	
Post 1	10	2 (16,7%)	2	2	0	
Post 2	10	0	3	0	0	
Follow up	10	0	0	3	0	
insgesamt	10	2 (16,7%)	5	5	0	<b>0%</b>
	<b>IG 2</b>					
<b>Zeitpunkt</b>	N	drop out	Verbesserung	Abnahme	Konversion	<b>Konversion gesamt</b>
Baseline	12	0	0	0	0	0%
Post 1	12	0	0	3	1	8,4%
Post 2	10	2 (16,7%)	0	1	3	24,0%
Follow up	8	2 (16,7%)	0	2	2	16,7%
insgesamt	8	4 (33,4%)	0	6	6	<b>50,0%</b>

n: Anzahl der Probanden, % Angaben bezogen auf Ausgangswert n zum Zeitpunkt Baseline

Verbesserung: Abnahme der erreichten Punkte im ADAS- cog Gesamtergebnis

Abnahme: Anstieg und somit Verschlechterung um maximal 2 Punkte im ADAS- cog Gesamtergebnis

Konversion: Anstieg um 3 oder mehr Punkte im ADAS- cog Gesamtergebnis und/ oder signifikante

Beeinträchtigungen in der Sozialkompetenz mit Verschlechterung in der GDS vom Betreuer geprüft und beurteilt

### **5.7 Vergleich der Interventionsgruppen 1 und 2**

Die Interventionseffekte auf die zwei Patientengruppen fielen unterschiedlich aus. Bei Betrachtung der Ergebnisse der Interventionsgruppe 1 über den gesamten Studienzeitraum bis zum Zeitpunkt Follow up zeigt sich, bis auf den Test RBANS 2, eine Verbesserung in allen Bereichen. Die Interventionsgruppe 1 konnte bei der primären Zielvariablen ADAS-cog signifikante Verbesserungen erreichen, die bis zum Zeitpunkt Follow up anhielten und erreichte auch bei der zweiten primären Zielvariablen MMSE konstante Werte, jedoch keine signifikanten Verbesserungen, die bis zum Zeitpunkt Post 2 anhielten. Im Vergleich dazu konnte sich die Interventionsgruppe 2 nur in dem Test MMSE und auf der Depressionsskala MADRS verbessern. Wie in den Kapiteln 5.4.1 und 5.5.1 beschrieben, konnten signifikante Effekte in der Gruppe IG 1 im Gegensatz zu der Gruppe IG 2 bei den Tests ADAS-cog und RBANS 1 über den gesamten Studienzeitraum erreicht werden (Tabelle 20).

**Tabelle 20:** Vergleich der Interventionsgruppen LKS

Gruppe (Anzahl)	IG 1 (n=10)	IG 2 (n=8)	p
<b>ADAS-cog</b>	-0.70 (4.79)	4.12 (4.32)	0.024
<b>MMSE</b>	-0.70 (2.26)	-1.62 (1.69)	0.335
<b>RBANS 1</b>	0.20 (4.05)	-4.25 (2.96)	0.019
<b>RBANS 2</b>	-0.40 (2.84)	-1.62 (2.92)	0.385
<b>TMT-A</b>	-5.60 (27.5)	6.50 (19.5)	0.292
<b>TMT-B</b>	-2.50 (59.7)	29.9 (59.9)	0.272
<b>MADRS</b>	-2.30 (2.67)	-1.12 (8.71)	0.722
<b>QuoL-AD</b>	2.12 (1.72)	-0.62 (5.21)	0.190

Weitere signifikante Effekte konnten an den einzelnen Zeitpunkten zwischen den Interventionsgruppen in der Post-hoc Analyse festgestellt werden. Bei den primären Zielvariablen gab es signifikante Unterschiede an den Zeitpunkten Post 2 und Follow up (ADAS-cog) und an den Zeitpunkten Post 1 und Follow up (MMSE).

Signifikante Unterschiede sind auch bei den sekundären Zielvariablen feststellbar. Signifikante Effekte traten beim sofortigen und verzögerten Gedächtnisabruf (RBANS 1 und 2) an den Zeitpunkten Post 1 und 2 und Follow up auf (Tabelle 21).

**Tabelle 21:** Post-hoc Vergleich (p-Werte) der Interventionsgruppen (LKS)

Zeitpunkt	ADAS-cog	MMSE	RBANS 1	RBANS 2	MADRS	TMT-A	TMT-B	QuoL-AD
<b>Baseline</b>	0,562	0,112	0,197	0,085	0,979	0,828	0,81	0,629
<b>Post 1</b>	0,079	0,002	0,026	0,017	0,161	0,528	0,05	0,775
<b>Post 2</b>	0,009	0,06	0,009	0,022	0,124	0,303	0,074	0,46
<b>Follow up</b>	0,042	0,012	0,018	0,045	0,472	0,196	0,242	0,517

## 6 Diskussion

Die leichte kognitive Störung ist als ein subjektiver und objektiver Abbau kognitiver Fähigkeiten definiert, ohne Einschränkungen in der Alltagskompetenz oder Beeinträchtigungen der psychosozialen Kompetenzen. Allerdings gibt es keine klinische Diagnose wie bei einer Demenz, die durch DSM-IV oder ICD-10 definiert ist (Petersen et al., 2001).

Durch eine Verzögerung der Konversion in eine Alzheimer Demenz um 5 Jahre könnte die Wahrscheinlichkeit einer Alzheimer Demenz Prävalenz bei Patienten mit einem erhöhten Demenz Risiko um 50% abnehmen (Brookmeyer et al., 1998). Dies würde für die Patienten eine längere Selbstständigkeit bedeuten und eine Pflegebedürftigkeit, sowie die damit verbundenen finanzielle Kosten hinauszögern. Somit besteht dringender Handlungsbedarf für therapeutische Maßnahmen, um eine mögliche Konversion in eine Alzheimer Demenz zu verzögern und ein Fortschreiten der Erkrankung zu verhindern. Bisher gibt es keine medikamentöse Behandlungsmöglichkeiten, außer innerhalb von klinischen Studien für die möglichen Prodromal Stadien der Alzheimer Demenz. Daher ist es umso bedeutsamer andere geeignete Therapien zu finden. Vermutlich könnte ein therapeutischer Ansatz für die Behandlung der Alzheimer Demenz, sowie möglicher präklinischer Stadien, die kognitive Intervention sein (Buschert et al., 2010). Einige Studien konnten bereits über kurzfristige positive Ergebnisse bei Patienten mit amnestisch leichter kognitiver Störung durch eine kognitive Intervention berichten (Belleville, 2008, Buschert et al., 2011). Nach aktuellem Stand konnte neben der vorliegenden Studie nur eine weitere Studie gefunden werden, die Langzeiteffekte einer Intervention bei Patienten mit Alzheimer Demenz untersucht (Luttenberger et al., 2012).

Das Ziel dieser Studie ist, die langfristigen Auswirkungen einer stadienspezifischen kognitiven Intervention zu untersuchen. Die Teilnehmer der Pilotstudie wurden mit der ursprünglichen Kontrollgruppe, die eine ca. 6-monatige zeitversetzte Intervention erhielt verglichen und auf Langzeiteffekte untersucht. Durch das stadienspezifische Interventionsprogramm sollen, im Gegensatz zu anderen Interventionsprogrammen, die individuellen Fähigkeiten der Patienten in den verschiedenen Stadien der Krankheit gefördert werden. Ein weiterer Vorteil des stadienspezifischen

Interventionsprogrammes ist eine direkte Zuordnung der trainierten Inhalte an die entsprechenden Messinstrumente. In dieser Studie konnten langfristige Effekte einer stadienspezifischen kognitiven Intervention bei Patienten mit LKS nachgewiesen werden. Dieses Ergebnis ist bisher in der Literatur einzigartig. Signifikante Auswirkungen auf den kognitiven Zustand konnten, bei den Patienten aus der Interventionsgruppe IG 1, über den gesamten Beobachtungszeitraum von 24 Monaten beobachtet werden. Weiterhin zeigte die Gruppe IG 1 langfristige nicht signifikante Verbesserungen in den Bereichen Aufmerksamkeit, Gedächtnis, Stimmung und Lebensqualität. Die Werte der Gruppe IG 2, die die stadienspezifische kognitive Intervention 6 Monate verzögert erhielt, stabilisierten sich im Bereich Kognition und verbesserten sich nicht signifikant in den Bereichen Aufmerksamkeit, Gedächtnis und Stimmung. Die individuell beurteilte Lebensqualität der Gruppe IG 2 verschlechterte sich hingegen und konnte erst in letzten Nachuntersuchung Follow up eine nicht signifikante Verbesserung verzeichnen. Keiner der Patienten aus der Gruppe IG 1 konvertierte in eine AD, im Gegensatz zu der Gruppe IG 2, bei der eine Konversionsrate von 50% ermittelt wurde. Auf die AD-Teilnehmer gab es keine signifikanten langfristigen Auswirkungen.

### ***6.1 Realisierbarkeit und Akzeptanz der Studie***

Sowohl in der Interventionsgruppe IG 1 als auch in der Gruppe IG 2 wurde die jeweilige kognitive Intervention gut angenommen (Buschert et al., 2012). Es wurde eine häufige Teilnahme innerhalb der Gruppen erreicht. Die Patienten waren motiviert und die Abbruchrate war trotz der anspruchsvollen, zeitaufwendigen Intervention gering. Die Intervention konnte für die Interventionsgruppen 1 und 2 von derselben Person über den gesamten Zeitraum durchgeführt werden. Zusammengefasst, scheint die stadienspezifische kognitive Intervention ein klinisch anwendbarer und durchführbarer Therapieansatz für Patienten mit LKS und leichtgradiger AD zu sein.

### ***6.2 Neuropsychologische Ergebnisse auf die primären Zielvariablen***

Bei der vorliegenden Studie wurden die langfristigen Effekte, über einen Zeitraum von 24 Monaten, einer stadienspezifischen kognitiven Intervention untersucht. In

dieser Studie wurden kognitive sowie nicht kognitive Auswirkungen des kognitiven Trainings bei LKS und AD Patienten und die Konversionsrate in AD analysiert und zusätzlich die Gruppen IG 1 und IG 2 verglichen. Es konnte keine signifikante Auswirkung des kognitiven Trainings bei der Gruppe mit AD Patienten beobachtet werden, weder bei der Gruppe IG 1 noch bei IG 2. Diese Ergebnisse sind insofern nicht überraschend als die Stichprobe zum Zeitpunkt Follow up (9 Teilnehmer) sehr klein war. Eine solche Stichprobengröße lässt keine validen Aussagen über den Effekt einer Langzeitintervention zu. Es wäre jedoch sicher lohnenswert, dies in einer größeren Studie weiterzuverfolgen.

Langfristige Effekte auf den gesamten kognitiven Zustand konnten bei der Interventionsgruppe 1 beobachtet werden. Bei dem Messinstrument der primären Zielvariablen ADAS-cog trat ein signifikanter Effekt zum Zeitpunkt Post 1 (direkt nach der kognitiven Intervention) auf, der weiterhin über alle folgenden Testzeitpunkte stabil blieb. Dieser Effekt scheint sehr bedeutsam zu sein, da in einer früheren Studie bereits die unmittelbare Wirksamkeit nach einer 6-monatigen kognitiven Behandlung auf die ADAS-cog festgestellt wurde (Buschert et al., 2011). Da die Intervention in der Pilotstudie neu entwickelt wurde, kann ein Trainingseffekt durch Übung ausgeschlossen werden. Vielmehr ist anzunehmen, dass die Kognition möglicherweise durch eine Aktivierung der sozialen Interaktion im Gruppensetting unterstützt und verbessert worden ist (Spector et al., 2003). Luttenberger und Kollegen konnten hingegen keine signifikanten Langzeiteffekte auf die ADAS-cog ermitteln. In einer randomisierten kontrollierten Studie wurden, in einer Follow up Untersuchung nach 10 Monaten, die Langzeiteffekte einer multimodalen 12-monatigen Intervention bei Patienten mit Alzheimer Demenz untersucht. Die multimodale Aktivierungstherapie, die in Gruppen durchgeführt wurde, bestand aus motorischer Stimulation, Training alltagspraktischer Fähigkeiten und kognitiver Stimulation. Während der 12-monatigen Therapie, die 6-mal wöchentlich für 2 Stunden stattfand, erhielt die Kontrollgruppe eine Standardversorgung des jeweiligen Pflegeheims. Es konnte zwar innerhalb der Behandlungsgruppe eine Stabilisierung der kognitiven Funktion während der Therapiephase erreicht werden, jedoch kam es nach Ende der Therapie zu einer signifikanten Verschlechterung der Werte der Behandlungsgruppe. Die kognitive Funktion der Kontrollgruppe

verschlechterte sich bereits während der Therapiephase signifikant (Luttenberger et al., 2012).

Das Ergebnis der vorliegenden Studie ist momentan in der Literatur einzigartig. Eine weitere Langzeitstudie von Troyer und Kollegen, die allerdings nur über einen Nachbeobachtungszeitraum von 3 Monaten 54 Patienten mit einer leichten kognitiven Störung untersuchte, konnte ebenfalls keine signifikanten Behandlungseffekte auf die primäre Zielvariable (MMSE) der Behandlungsgruppe feststellen. Das kognitive Interventionsprogramm bestand aus einem Gedächtnis- und Strategietraining, Psychoedukation und Erholungsphasen. Es wurden innerhalb von 6 Monaten 10 Interventionssitzungen, die in Gruppen stattfanden, für jeweils 2 Stunden durchgeführt. Die Kontrollgruppe der Studie erhielt in diesem Zeitraum keine Therapie (Troyer et al., 2008).

Bei der Gruppe IG 2 konnten keine signifikanten Effekte auf die primären Zielvariablen beobachtet werden. Zwar profitierten die Teilnehmer der Gruppe IG 2 indem sich die Ergebnisse nach der kognitiven Intervention stabilisierten, jedoch verschlechterten sich bereits die wichtigen primären Zielvariablen (ADAS-cog, MMSE) zum Zeitpunkt Post 1 bevor die kognitive Intervention für die Gruppe IG 2 begann. Der Nachteil der späteren kognitiven Intervention für die Interventionsgruppe 2 konnte somit nicht ausgeglichen werden. Es ist davon ausgehen, dass der verzögerte Beginn der kognitiven Intervention der Gruppe IG 2 von etwa 6 Monaten für die fehlenden signifikanten Effekte verantwortlich sein kann.

Dies bestätigt, wie bereits in der Pilotstudie von Buschert et al. vermutet, dass die Fähigkeit der LKS-Patienten ihr kognitives Vermögen durch kognitives Training zu verbessern oder zumindest ein stabiles kognitives Niveau zu erhalten im Laufe der Erkrankung abnimmt (Buschert et al., 2012). Da beide Gruppen die gleiche kognitive Intervention mit dem gleichen Lehrer erhielten ist anzunehmen, dass der spätere Eintritt in die kognitive Intervention für die geringeren Effekte der Gruppe IG 2 ausschlaggebend ist.

Umso wichtiger ist es, eine leichte kognitive Störung frühzeitig zu erkennen um dadurch den Patienten eine rechtzeitige Therapie im Rahmen einer Sekundärprävention zu ermöglichen, d.h. die leichte kognitive Störung sollte noch in

einem symptomlosen Zustand diagnostiziert werden und dann durch eine nicht-medikamentöse Intervention behandelt werden. Je früher mit den Patienten eine kognitive Intervention durchgeführt wird, desto effektiver können die noch vorhandenen kognitiven Ressourcen genutzt werden (Clare et al., 2003).

### **6.3 Neuropsychologische Ergebnisse auf die sekundären Zielvariablen**

Signifikante Effekte, nach der kognitiven Intervention, konnten im Bereich der Stimmung (MADRS) der Gruppe IG 1 zum Zeitpunkt Post 1 beobachtet werden. Die Stimmung der Gruppe IG 1 verbesserte sich signifikant unmittelbar nach der Intervention (Buschert et al., 2012). Eine Erklärung hierfür ist, dass die regelmäßigen Treffen in der Gruppe für eine zusätzliche Motivation sorgten und der Austausch mit den anderen Teilnehmer für eine weitere Stimmungsverbesserung sorgten, da weitere soziale Kontakte geknüpft werden konnten. Der Inhalt der Intervention war auf eine Stimmungsverbesserung ausgerichtet und zudem motivierend, indem die Teilnehmer nicht mit ihren kognitiven Defiziten konfrontiert wurden. Der Effekt des verbesserten Gemütszustandes verschwand allerdings direkt nach dem Testzeitpunkt Post 1, während die Verbesserungen der kognitiven Verfassung länger andauerten. Dies zeigt wie wichtig eine längere Betreuung mit einer Intervention ist, damit die Patienten keine Depression entwickeln und um den Effekt länger beizubehalten. Da die kognitive Verbesserung über einen längeren Zeitraum anhielt als die Stimmungsverbesserung, ist ein Erfolg der kognitiven Effekte als unabhängig von der Stimmung der Patienten anzunehmen.

Das Ergebnis stimmt nicht mit dem Ergebnis einer Studie von Oswald und Kollegen überein. Oswald und Kollegen können über eine signifikante Verbesserung der depressiven Symptome, nach einer 12-monatigen kognitiven Intervention, berichten. Die Forschungsgruppe untersuchte 34 Patienten mit einer leichten kognitiven Störung. 16 Patienten erhielten eine Kombination aus kognitivem und körperlichem Training. Die Interventionsphase erstreckte sich über den Zeitraum von 12 Monaten mit 2 wöchentlichen, einstündigen Sitzungen. Das 20-minütige körperliche Training beinhaltete psychomotorische Übungen und eine Sturzprophylaxe. Die Teilnehmer der Kontrollgruppe erhielten kein kognitives oder körperliches Training (Oswald et al., 2006). Das von Oswald und Kollegen gewählte Messinstrument (GDS) unterscheidet

sich von der vorliegenden Studie, daher ist ein direkter Vergleich der Ergebnisse schwierig. Ein weiterer Aspekt ist die länger andauernde Intervention mit der direkt im Anschluss stattfindenden Nachuntersuchung. Die Gruppe IG 1 der vorliegenden Studie hatte, nach einem Zeitraum von 12 Monaten, bereits eine Pause von 6 Monaten nach der Intervention. Jedoch bestätigen beide Studien wie wichtig eine länger andauernde Therapie für die Patienten ist, um einen anhaltenden Einfluss auf die Stimmungsverbesserung zu erzielen.

Der Effekt auf die Stimmung der Gruppe IG 1 konnte nicht in der Gruppe IG 2 repliziert werden. Nach der kognitiven Intervention der Gruppe IG 2 konnte zwar tendenziell die Stimmung verbessert werden, allerdings war der Effekt nicht signifikant. Daher ist anzunehmen, dass nur ein frühzeitiger Beginn einer kognitiven Intervention zu einer signifikanten Verbesserung der Stimmung beitragen kann.

Die Ergebnisse der Aufmerksamkeitstests TMT-A und B zeigen bei der Gruppe IG 1 unmittelbare Verbesserungen nach der kognitiven Intervention, die allerdings nicht signifikant waren. Die Leistung konnte auch nach der kognitiven Intervention gehalten werden. Möglicherweise ist diese Verbesserung durch generalisierte Effekte durch die Interventionsteilnahme bedingt. Durch die Teilnahme an den Gruppentreffen und der daraus resultierenden sozialen Interaktion, zusätzlich zu den zu bewältigenden Aufgaben, kann sich möglicherweise die kognitive Leistung verbessern (Spector et al., 2003). Allerdings ist auch bei den Ergebnissen des TMT-A und B bei der Gruppe IG 2 eine unmittelbare nicht signifikante Verbesserung zu sehen, die bei dem Messinstrument TMT-A stärker ausgeprägt ist als bei der TMT-B Messung. Da die Gruppe IG 2 zum Zeitpunkt Post 1 jedoch kein vorheriges kognitives Training erhielt, ist von einem Übungserfolg auszugehen. In einer Studie von Cipriani et al. konnten ebenfalls nicht signifikante Verbesserungen in einer Follow up Untersuchung 3 Monate nach einer 4-wöchigen computerunterstützten kognitiven Intervention bei LKS Patienten nachgewiesen werden (Cipriani et al., 2006). Auch die Forschungsgruppe von Cipriani kommt zu dem Ergebnis, dass eine individualisierte Intervention neuropsychologische Funktionen gezielt beeinflussen kann.



Bei dem Erinnerungsvermögen RBANS-1 war eine Tendenz zu einer signifikanten Verbesserung innerhalb der Gruppe IG 1 zu erkennen. Direkt nach der Intervention der Gruppe IG 1 zeigte sich eine nur leichte Verbesserung die sich jedoch im weiteren Verlauf noch mehr verstärkte. Es ist davon auszugehen, dass die Patienten einige Zeit benötigen, um die erlernten Strategien durch die Intervention in der Praxis anwenden zu können (Troyer et al., 2008). Fraglich ist hingegen ob die Verbesserung rein auf die Gedächtnisleistung beruht oder ob die kognitiven Defizite durch die erlernten Strategien kompensiert und umgangen worden sind. Um diesen Effekt noch genauer beurteilen zu können, hätten die Teilnehmer der Gruppe IG 1 weitere Unterrichtsstunden nach der Intervention gebraucht um die Anwendung der erlernten Strategien weiter ausbauen zu können (Troyer et al., 2008). Bei den Werten der Gruppe IG 2 konnten keine signifikanten Effekte ausgewertet werden, jedoch stabilisierten sich die Werte nach der kognitiven Intervention zum Zeitpunkt Post 2. Ebenfalls konnte in einer Studie von Barnes und Kollegen eine nicht signifikante Verbesserung im Bereich Gedächtnis erzielt werden. Patienten mit einer leichten kognitiven Störung erhielten in der Studie ein computergestütztes, kognitives Trainingsprogramm. Das Programm umfasste sieben Übungen, die entworfen wurden, um die Verarbeitungsgeschwindigkeit und Genauigkeit im auditorischen Kortex zu verbessern. Die Teilnehmer der Studie führten für 6 Wochen dieses Training an 5 Tagen in der Woche für je 100 Minuten durch. Eine Kontrollgruppe erhielt in diesem Zeitraum Hörbücher, Online-Zeitungen und visuell-räumlich orientierte Computerspiele (Barnes et al., 2009).

Beim verzögerten Gedächtnisabruf RBANS-2, konnte bei der Gruppe IG 1 keine Verbesserung beobachtet werden. Es wurde aber eine Stabilisierung über den gesamten Testzeitraum erreicht. Die Werte der Gruppe IG 2 verschlechterten sich zum Zeitpunkt Post 1, allerdings konnte eine kurzfristige Verbesserung erreicht werden nach der kognitiven Intervention der Gruppe IG 2 zum Zeitpunkt Post 2. Barnes und Kollegen konnten jedoch beim verzögerten Gedächtnisabruf eine Tendenz zu einer signifikanten Verbesserung erkennen (Barnes et al., 2009), allerdings stellt sich die Frage ob die Tendenz über einen längeren Beobachtungszeitraum stabil geblieben wäre.

Die individuell bewertete Lebensqualität der Gruppe IG 1 verbesserte sich kontinuierlich jedoch nicht signifikant über den gesamten Testzeitraum. Die Gruppe IG 2 bewertete auch nach der kognitiven Intervention ihre Lebensqualität zunehmend schlechter und erst am Ende des Testzeitraums konnte eine nicht signifikante Verbesserung beobachtet werden. Dies weist darauf hin, dass eine frühzeitige kognitive Intervention maßgeblich an der individuell wahrgenommenen Lebensqualität beteiligt sein könnte. Weiterhin ist die beurteilte Lebensqualität der Patienten als unabhängig von den kognitiven Effekten anzunehmen, da bei beiden Gruppen zum letzten Testzeitpunkt Follow up im Gegensatz zu den kognitiven Effekten ein nicht signifikanter Anstieg zu beobachten ist. Londos und Kollegen untersuchten 15 Patienten mit einer leichten kognitiven Störung, die an einem Gedächtnistraining für Gedächtnisstrategien teilnahmen. Das Training beinhaltete neben dem Training kompensatorischer Gedächtnisstrategien auch Psychoedukation über das Gehirn und Gedächtnis und Faktoren, die das Gedächtnis beeinflussen können. Eine Nachuntersuchung des 8-wöchigen Trainings erfolgte nach 6 Monaten. Die erzielten Ergebnisse zeigten signifikante Verbesserungen in der Lebensqualität (Londos et al., 2008). Allerdings ist zu erwähnen, dass eine Beurteilung der Lebensqualität schwierig ist, da auch weitere individuelle Faktoren der Patienten wie Geld und Gesundheit Einfluss haben können.

#### **6.4 Konversion in Alzheimer Demenz**

Keiner der Teilnehmer aus der Gruppe IG 1 konvertierte in eine AD (nach den DSM-IV/NINCDS-ADRDA Kriterien) innerhalb der 24 Monate nach der kognitiven Intervention. Wohingegen 50% der Teilnehmer aus der Gruppe IG 2 konvertierten. Dieses Ergebnis stimmt mit den signifikanten Verbesserungen der kognitiven Leistungen innerhalb der Gruppe IG 1 nach der kognitiven Intervention überein. Dies führt wiederum zu der Hypothese, dass eine frühzeitige Teilnahme an einer stadienspezifischen kognitiven Intervention eine Konversion in Alzheimer Demenz verzögern könnte. Der Effekt sollte in weiteren größeren Studien in der Zukunft überprüft werden. Keine der bisher vorgelegten Studien untersuchte explizit, ob die durchgeführte Trainingsmaßnahme hinsichtlich der Konversionsrate in eine Demenz Wirksamkeit entfaltet. Daher ist das Ergebnis dieser Studie bisher einzigartig.

Aufgrund der geringen Stichprobengröße sollte die Interpretation der Ergebnisse dieser Studie mit Vorsicht vorgenommen werden, da die statistische Aussagekraft somit nur eingeschränkt ist.

### **6.5 Methodenkritik und Limitationen**

In der vorliegenden Studie wurde das Patientenkollektiv aus der Pilotstudie verwendet. Aus den ursprünglich insgesamt eingeschlossenen 39 Patienten nahmen in der Follow up Untersuchung dieser Studie 27 Probanden teil. Durch die geringe Gruppengröße ist die statistische Aussagekraft der Ergebnisse begrenzt. Ein Grund der fehlenden signifikanten Langzeiteffekte der Patienten mit leichtgradiger Alzheimer Demenz könnte durch die geringe Gruppengröße mit 9 Probanden bedingt sein.

Eine weitere Limitation dieser Studie ist das Fehlen einer Kontrollgruppe. Die ursprüngliche Kontrollgruppe aus der Pilotstudie erhielt im Anschluss an die Studie zum Zeitpunkt Post 1 das kognitive Training. Durch den verzögerten Beginn der kognitiven Intervention von 6 Monaten ist wahrscheinlich ein nicht messbarer Nachteil für die Gruppe IG 2 entstanden. Weiterhin ist nicht auszuschließen, dass auch bei der Durchführung des Trainings durch den gleichen Lehrer qualitative Unterschiede in der kognitiven Intervention entstanden sind. Möglicherweise ist dies ein weiterer nicht zu vernachlässigender Grund für die geringen Effekte auf die Gruppe IG 2. Die Ergebnisse dieser Studie legen jedoch nahe, dass es einen längerfristigen positiven Effekt auf die Kognition betroffener Patienten geben könnte, so dass weitere Studien sinnvoll erscheinen.

### **6.6 Schlussfolgerung**

Die kognitive Intervention stellt eine vielversprechende Therapie dar, um ein möglichst langes selbständiges Leben zu ermöglichen und die Pflegebedürftigkeit hinauszuzögern.

Die Ergebnisse zeigen, dass eine frühzeitige Teilnahme an einer kognitiven Intervention wichtig ist, um einen optimalen Nutzen zu erzielen. Signifikante

Verbesserungen konnten nur bei den Teilnehmern aus der frühen Interventionsgruppe IG 1 beobachtet werden.

Weiterhin konnten die erzielten Effekte der Intervention, auf die kognitiven und nicht-kognitiven Bereiche, über einen Zeitraum von 28 Monaten aufrechterhalten werden.

Da kein Teilnehmer aus der frühzeitigen Interventionsgruppe in eine AD konvertierte, erlaubt es die Schlussfolgerung, dass eine rechtzeitige Teilnahme an der Intervention eine Konversion in eine AD verzögern könnte.

Mit dem Hintergrundwissen, dass die Patienten mit LKS im Vergleich zu gesunden älteren Personen ein höheres Risiko haben, an einer AD zu erkranken (Mitchell und Shiri-Feshki, 2009), ist diese Patientengruppe für längerfristige Interventionsstudien sehr interessant. Da aufgrund des demografischen Wandels mit einer Zunahme von Demenzkranken in der Zukunft auszugehen ist (Bickel, 2012), wäre eine Verzögerung der Konversion in eine AD durch kognitive Interventionen ein vielversprechender Ansatz. Angesichts der Erfolg versprechenden Ergebnisse, dieser jedoch sehr kleinen Stichprobe, sollten in Zukunft weitere längerfristige Interventionsstudien mit einer größeren Probandenzahl durchgeführt werden.

## I Tabellenverzeichnis

<b>Tabelle 1:</b>	Diagnose einer AD nach ICD-10 .....	10
<b>Tabelle 2:</b>	Diagnose einer AD nach DSM-IV .....	11
<b>Tabelle 3:</b>	Diagnose einer AD nach NINCDS-ADRDA .....	12
<b>Tabelle 4:</b>	Vergleich der diagnostischen Kriterien: ICD-10, DSM-IV und NINCDS-ADRDA .....	12
<b>Tabelle 5:</b>	Global Deterioration Scale nach (Reisberg et al., 1982) .....	13
<b>Tabelle 6:</b>	LKS: Einteilung in klinische Subtypen und mögliche Ursachen (Petersen und Morris, 2005) .....	19
<b>Tabelle 7:</b>	Charakterisierung der stadienspezifischen kognitiven Intervention (Czaja et al., 2003, Buschert et al., 2011) .....	26
<b>Tabelle 8:</b>	Theorie der Retrogenese (Reisberg et al., 2002, Wimmer-Elias und Donabauer, 2010).....	28
<b>Tabelle 9:</b>	Übersicht über randomisierte kontrollierte Studien mit kognitiven Interventionsmaßnahmen bei gesunden älteren Personen .....	30
<b>Tabelle 10:</b>	Übersichtstabelle über randomisierte kontrollierte Studien mit kognitiven Interventionsmaßnahmen bei LKS und AD .....	33
<b>Tabelle 11:</b>	Interventionseinheiten der stadienspezifischen Intervention (nach Buschert et al., 2010) .....	40
<b>Tabelle 12:</b>	Studienteilnehmer .....	43
<b>Tabelle 13:</b>	Vergleich IG 1 (LKS) und IG 2 (LKS) .....	50
<b>Tabelle 14:</b>	Einfluss des Geschlechts (LKS) .....	51
<b>Tabelle 15:</b>	Anzahl der LKS Patienten .....	52
<b>Tabelle 16:</b>	Beschreibung der Studienpatienten .....	53

<b>Tabelle 17:</b> Vergleich IG 1 (AD) und IG 2 (AD) .....	62
<b>Tabelle 18:</b> Post-hoc Vergleich (p-Werte) der Interventionsgruppen (AD) .....	62
<b>Tabelle 19:</b> Übersichtstabelle der LKS-Patienten .....	71
<b>Tabelle 20:</b> Vergleich der Interventionsgruppen LKS.....	72
<b>Tabelle 21:</b> Post-hoc Vergleich (p-Werte) der Interventionsgruppen (LKS) .....	72

## II Abbildungsverzeichnis

<b>Abbildung 1:</b> Altersspezifische Prävalenzrate nach (Ziegler und Doblhammer, 2009).....	9
<b>Abbildung 2:</b> Zeitpunkte der kognitiven Intervention.....	39
<b>Abbildung 3:</b> Verlauf Mittelwerte der ADAS-cog über alle Messzeitpunkte, AD Patienten (Gruppe IG 1 und IG 2).....	54
<b>Abbildung 4:</b> Verlauf Mittelwerte des MMSE über alle Messzeitpunkte, AD Patienten (Gruppe IG 1 und IG 2).....	55
<b>Abbildung 5:</b> Verlauf Mittelwerte der RBANS-1 über alle Messzeitpunkte, AD Patienten (Gruppe IG 1 und IG 2).....	56
<b>Abbildung 6:</b> Verlauf Mittelwerte der RBANS-2 über alle Messzeitpunkte, AD Patienten (Gruppe IG 1 und IG 2).....	57
<b>Abbildung 7:</b> Verlauf Mittelwerte der MADRS über alle Messzeitpunkte, AD Patienten (Gruppe IG 1 und IG 2).....	58
<b>Abbildung 8:</b> Verlauf Mittelwerte des TMT-A über alle Messzeitpunkte, AD Patienten (Gruppe IG 1 und IG 2).....	59
<b>Abbildung 9:</b> Verlauf Mittelwerte des TMT-B über alle Messzeitpunkte, AD Patienten (Gruppe IG 1 und IG 2).....	60
<b>Abbildung 10:</b> Verlauf Mittelwerte des QuOL-AD über alle Messzeitpunkte, AD Patienten (Gruppe IG 1 und IG 2).....	61
<b>Abbildung 11:</b> Verlauf Mittelwerte der ADAS-cog über alle Messzeitpunkte, LKS Patienten (Gruppe IG 1 und IG 2).....	63
<b>Abbildung 12:</b> Verlauf Mittelwerte des MMSE über alle Messzeitpunkte, LKS Patienten (Gruppe IG 1 und IG 2).....	64
<b>Abbildung 13:</b> Verlauf Mittelwerte der RBANS-1 über alle Messzeitpunkte, LKS Patienten (Gruppe IG 1 und IG 2).....	65
<b>Abbildung 14:</b> Verlauf Mittelwerte der RBANS-2 über alle Messzeitpunkte, LKS Patienten (Gruppe IG 1 und IG 2).....	66
<b>Abbildung 15:</b> Verlauf Mittelwerte der MADRS über alle Messzeitpunkte, LKS Patienten (Gruppe IG 1 und IG 2).....	67
<b>Abbildung 16:</b> Verlauf Mittelwerte des TMT-A über alle Messzeitpunkte, LKS Patienten (Gruppe IG 1 und IG 2).....	68
<b>Abbildung 17:</b> Verlauf Mittelwerte des TMT-B über alle Messzeitpunkte, LKS Patienten (Gruppe IG 1 und IG 2).....	69

**Abbildung 18:** Verlauf Mittelwerte des Quol-AD über alle Messzeitpunkte,  
LKS Patienten (Gruppe IG 1 und IG 2).....70



### III Abkürzungsverzeichnis

AD	Alzheimer Demenz
ADAS-cog	Alzheimer's Disease Assessment Scale – kognitiver Teil
CERAD	Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease
DSM	Diagnostisches und Statistisches Manual Psychischer Störungen
GDS	Global Deterioration Scale
ICD	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems
BG	Behandlungsgruppe
KG	Kontrollgruppe
LKS	Leichte kognitive Störung
MADRS	Montgomery Asberg Depression Rating Scale
MANCOVA	multivariate analysis of covariance
MCI	mild cognitive impairment
MMST	Mini Mental Status Test
MRT	Magnetresonanztomografie
NINCDS-ADRDA	National Institute of Neurological and Communicative Disorders of Stroke and the Alzheimer's Disease and Related Disorders Association
QoL-AD	Quality of life - Alzheimer's Disease
RBANS	Repeatable Battery for the Assessment of Neuropsychological Status
SPSS	Statistical Package for Social Sciences
TMT	Trail Making Test

## IV Literaturverzeichnis

- ALBERT, M. S., DEKOSKY, S. T., DICKSON, D., DUBOIS, B., FELDMAN, H. H., FOX, N. C., GAMST, A., HOLTZMAN, D. M., JAGUST, W. J., PETERSEN, R. C., SNYDER, P. J., CARRILLO, M. C., THIES, B. & PHELPS, C. H. 2011. The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*, 7, 270-9.
- ASSOCIATION, A. P. 2000. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition: DSM-IV-TR®*, American Psychiatric Association.
- BACKMAN, L. 1992. Memory training and memory improvement in Alzheimer's disease: rules and exceptions. *Acta Neurol Scand Suppl*, 139, 84-9.
- BALL, K., BERCH, D. B., HELMERS, K. F., JOBE, J. B., LEVECK, M. D., MARSISKE, M., MORRIS, J. N., REBOK, G. W., SMITH, D. M., TENNSTEDT, S. L., UNVERZAGT, F. W., WILLIS, S. L., ADVANCED COGNITIVE TRAINING FOR, I. & VITAL ELDERLY STUDY, G. 2002. Effects of cognitive training interventions with older adults: a randomized controlled trial. *JAMA*, 288, 2271-81.
- BARNES, D. E., YAFFE, K., BELFOR, N., JAGUST, W. J., DECARLI, C., REED, B. R. & KRAMER, J. H. 2009. Computer-based cognitive training for mild cognitive impairment: results from a pilot randomized, controlled trial. *Alzheimer Dis Assoc Disord*, 23, 205-10.
- BELLEVILLE, S. 2008. Cognitive training for persons with mild cognitive impairment. *Int Psychogeriatr*, 20, 57-66.
- BELLEVILLE, S., GILBERT, B., FONTAINE, F., GAGNON, L., MENARD, E. & GAUTHIER, S. 2006. Improvement of episodic memory in persons with mild cognitive impairment and healthy older adults: evidence from a cognitive intervention program. *Dement Geriatr Cogn Disord*, 22, 486-99.
- BHERER, L., KRAMER, A. F., PETERSON, M. S., COLCOMBE, S., ERICKSON, K. & BECIC, E. 2005. Training effects on dual-task performance: are there age-related differences in plasticity of attentional control? *Psychol Aging*, 20, 695-709.
- BICKEL, H. 2012. Die Epidemiologie der Demenz. *Das Wichtigste - Informationsblätter der deutschen Alzheimer Gesellschaft*, 5.
- BRAAK, H. & BRAAK, E. 1991. Neuropathological staging of Alzheimer-related changes. *Acta Neuropathol*, 82, 239-59.
- BROOKMEYER, R., GRAY, S. & KAWAS, C. 1998. Projections of Alzheimer's disease in the United States and the public health impact of delaying disease onset. *Am J Public Health*, 88, 1337-42.
- BRUSH, J. A. & CAMP, C. J. 1998. Using Spaced Retrieval as an Intervention During Speech-Language Therapy. *Clinical Gerontologist*, 19, 51-64.
- BUNDESAMT, S. 2011. Bevölkerungs- und Haushaltsentwicklung im Bund und in den Ländern. *unregelmäßig*, 40.
- BUSCHERT, V., BOKDE, A. L. & HAMPEL, H. 2010. Cognitive intervention in Alzheimer disease. *Nat Rev Neurol*, 6, 508-17.

- BUSCHERT, V. C. 2010. Entwicklung einer kognitiven Intervention bei amnestischer leichter kognitiver Störung (LKS) und leichtgradiger Alzheimer-Demenz (AD) *Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Ludwig-Maximilians-Universität München*. München: Ludwigs- Maximilians-Universität.
- BUSCHERT, V. C., FRIESE, U., TEIPEL, S. J., SCHNEIDER, P., MERENSKY, W., RUJESCU, D., MOLLER, H. J., HAMPEL, H. & BUERGER, K. 2011. Effects of a newly developed cognitive intervention in amnesic mild cognitive impairment and mild Alzheimer's disease: a pilot study. *J Alzheimers Dis*, 25, 679-94.
- BUSCHERT, V. C., GIEGLING, I., TEIPEL, S. J., JOLK, S., HAMPEL, H., RUJESCU, D. & BUERGER, K. 2012. Long-term observation of a multicomponent cognitive intervention in mild cognitive impairment. *J Clin Psychiatry*, 73, e1492-8.
- BUTTERFIELD, D. A. & BOYD-KIMBALL, D. 2004. Amyloid beta-peptide(1-42) contributes to the oxidative stress and neurodegeneration found in Alzheimer disease brain. *Brain Pathol*, 14, 426-32.
- CAMP, C. J. S., A.B. 1990. Spaced retrieval: a memory intervention for dementia of the Alzheimer's type (DAT). *Clinical Gerontologist*, 10, 658-661.
- CARLSON, M. C., ERICKSON, K. I., KRAMER, A. F., VOSS, M. W., BOLEA, N., MIELKE, M., MCGILL, S., REBOK, G. W., SEEMAN, T. & FRIED, L. P. 2009. Evidence for neurocognitive plasticity in at-risk older adults: the experience corps program. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 64, 1275-82.
- CASSAVAUGH, N. D. & KRAMER, A. F. 2009. Transfer of computer-based training to simulated driving in older adults. *Appl Ergon*, 40, 943-52.
- CIPRIANI, G., BIANCHETTI, A. & TRABUCCHI, M. 2006. Outcomes of a computer-based cognitive rehabilitation program on Alzheimer's disease patients compared with those on patients affected by mild cognitive impairment. *Arch Gerontol Geriatr*, 43, 327-35.
- CLARE, L., WOODS, R. T., MONIZ COOK, E. D., ORRELL, M. & SPECTOR, A. 2003. Cognitive rehabilitation and cognitive training for early-stage Alzheimer's disease and vascular dementia. *Cochrane Database Syst Rev*, CD003260.
- CZAJA, S. J., SCHULZ, R., LEE, C. C. & BELLE, S. H. 2003. A methodology for describing and decomposing complex psychosocial and behavioral interventions. *Psychol Aging*, 18, 385-95.
- DARVESH, S., WALSH, R., KUMAR, R., CAINES, A., ROBERTS, S., MAGEE, D., ROCKWOOD, K. & MARTIN, E. 2003. Inhibition of human cholinesterases by drugs used to treat Alzheimer disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord*, 17, 117-26.
- DEUTSCHE GESELLSCHAFT FÜR PSYCHIATRIE & NERVENHEILKUNDE, P. U. 2009. S 3-Leitlinie "Demenzen": Langversion. *In: DEUTSCHE GESELLSCHAFT FÜR NEUROLOGIE, D. G. F. P. & NERVENHEILKUNDE, P. U. (eds.) Leitlinien*. Bonn: Fachgesellschaften, Berufsverbände und Organisationen.
- DEUTSCHE GESELLSCHAFT FÜR PSYCHIATRIE & NERVENHEILKUNDE, P. U. 2010. S 3-Leitlinie "Demenzen": Langversion. *In: DEUTSCHE GESELLSCHAFT FÜR NEUROLOGIE, D. G. F. P. & NERVENHEILKUNDE, P. U. (eds.) Leitlinien*. Bonn: Fachgesellschaften, Berufsverbände und Organisationen.

- DILLING, H. W. H. O. 2010. *Internationale Klassifikation psychischer Störungen: ICD-10, Kapitel V (F) ; klinisch-diagnostische Leitlinien*, Huber.
- DU, A. T., SCHUFF, N., AMEND, D., LAAKSO, M. P., HSU, Y. Y., JAGUST, W. J., YAFFE, K., KRAMER, J. H., REED, B., NORMAN, D., CHUI, H. C. & WEINER, M. W. 2001. Magnetic resonance imaging of the entorhinal cortex and hippocampus in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 71, 441-7.
- ECKERT, A. 2012. Mitochondrial effects of Ginkgo biloba extract. *Int Psychogeriatr*, 24 Suppl 1, S18-20.
- ESCHWEILER, G. W., LEYHE, T., KLOPPPEL, S. & HULL, M. 2010. New developments in the diagnosis of dementia. *Dtsch Arztebl Int*, 107, 677-83.
- FLICKER, C., FERRIS, S. H. & REISBERG, B. 1991. Mild cognitive impairment in the elderly: predictors of dementia. *Neurology*, 41, 1006-9.
- FOLSTEIN, M. F., FOLSTEIN, S. E. & MCHUGH, P. R. 1975. "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res*, 12, 189-98.
- FORSTER, S., BUSCHERT, V. C., BUCHHOLZ, H. G., TEIPEL, S. J., FRIESE, U., ZACH, C., LA FOUGERE, C., ROMINGER, A., DRZEZGA, A., HAMPEL, H., BARTENSTEIN, P. & BUERGER, K. 2011a. Effects of a 6-Month Cognitive Intervention Program on Brain Metabolism in Amnesic Mild Cognitive Impairment and Mild Alzheimer's Disease. *J Alzheimers Dis*.
- FORSTER, S., BUSCHERT, V. C., BUCHHOLZ, H. G., TEIPEL, S. J., FRIESE, U., ZACH, C., LA FOUGERE, C., ROMINGER, A., DRZEZGA, A., HAMPEL, H., BARTENSTEIN, P. & BUERGER, K. 2011b. Effects of a 6-month cognitive intervention program on brain metabolism in amnesic mild cognitive impairment and mild Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis*, 25, 695-706.
- FRISONI, G. B., FOX, N. C., JACK, C. R., JR., SCHELTENS, P. & THOMPSON, P. M. 2010. The clinical use of structural MRI in Alzheimer disease. *Nat Rev Neurol*, 6, 67-77.
- GANGULI, M., DODGE, H. H., SHEN, C. & DEKOSKY, S. T. 2004. Mild cognitive impairment, amnesic type: an epidemiologic study. *Neurology*, 63, 115-21.
- GAUTHIER, S., REISBERG, B., ZAUDIG, M., PETERSEN, R. C., RITCHIE, K., BROICH, K., BELLEVILLE, S., BRODATY, H., BENNETT, D., CHERTKOW, H., CUMMINGS, J. L., DE LEON, M., FELDMAN, H., GANGULI, M., HAMPEL, H., SCHELTENS, P., TIERNEY, M. C., WHITEHOUSE, P. & WINBLAD, B. 2006. Mild cognitive impairment. *Lancet*, 367, 1262-70.
- GESELLSCHAFT, D. A. 2014. Das Wichtigste, Die Häufigkeit von Demenzerkrankungen. 2014 ed.: Deutsche Alzheimer Gesellschaft.
- GLISKY, E. L., SCHACTER, D. L. & TULVING, E. 1986. Learning and retention of computer-related vocabulary in memory-impaired patients: method of vanishing cues. *J Clin Exp Neuropsychol*, 8, 292-312.
- GREENWOOD, P. M. & PARASURAMAN, R. 2010. Neuronal and cognitive plasticity: a neurocognitive framework for ameliorating cognitive aging. *Front Aging Neurosci*, 2, 150.
- HAAG, G. & NOLL, P. 2000. Realitätsorientierungstraining. In: LINDEN, M. & HAUTZINGER, M. (eds.) *Verhaltenstherapiemanual*. Springer Berlin Heidelberg.

- HAUPT, M. 2006. Nichtmedikamentöse Therapiemaßnahmen bei Demenzkranken. Was können kognitive Verfahren und psychosoziale Interventionen leisten? *Psychiatrie&Neurologie*, 2/2006.
- HAUTZINGER, M. & WELZ, S. 2004. Kognitive Verhaltenstherapie bei Depressionen im Alter. *Zeitschrift für Gerontologie und Geriatrie*, 37, 427-435.
- HILL, R. D., BACKMAN, L. & STIGSDOTTER-NEELY, A. 2000. Cognitive Rehabilitation in Old Age. Oxford University Press, USA.
- HÖWLER, E. 2007. *Gerontopsychiatrische Pflege: Lehr- und Arbeitsbuch für die Altenpflege*, Schlütersche.
- INTERNATIONAL, A. S. D. 2013. The Global Impact of Dementia 2013-2050. London: The International Federation of Alzheimer's Disease and Related Disorders Societies, Inc. .
- IQWIG 2008. Ginkgohaltige Präparate bei Alzheimer Demenz. 29.09.2008 ed. Köln: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen Dillenburger Str. 27 51105 Köln
- JEKEL, K., DAMIAN, M., WATTMO, C., HAUSNER, L., BULLOCK, R., CONNELLY, P. J., DUBOIS, B., ERIKSDOTTER, M., EWERS, M., GRAESSEL, E., KRAMBERGER, M. G., LAW, E., MECOCCI, P., MOLINUEVO, J. L., NYGÅRD, L., OLDE-RIKKERT, M. G., ORGOGOZO, J.-M., PASQUIER, F., PERES, K., SALMON, E., SIKKES, S. A., SOBOW, T., SPIEGEL, R., TSOLAKI, M., WINBLAD, B. & FRÖLICH, L. 2015. Mild cognitive impairment and deficits in instrumental activities of daily living: a systematic review. *Alzheimers Res Ther*, 7, 1-20.
- KALBE, E., KAESBERG, S., MAYER, A., SCHLEGEL, M., BALLER, G., FINK, G. R. & KESSLER, J. 2009. NeuroVitalis®: Effekte eines neuen neuropsychologischen Trainings bei Patienten mit leichten kognitiven Störungen und Patienten mit Alzheimer Demenz. *Akt Neurol*, 36, V149.
- KETTUNEN, P., LARSSON, S., HOLMGREN, S., OLSSON, S., MINTHON, L., ZETTERBERG, H., BLENNOW, K., NILSSON, S. & SJOLANDER, A. 2015. Genetic variants of GSK3B are associated with biomarkers for Alzheimer's disease and cognitive function. *J Alzheimers Dis*, 44, 1313-22.
- KNOPMAN, D. S., BOEVE, B. F. & PETERSEN, R. C. 2003. Essentials of the proper diagnoses of mild cognitive impairment, dementia, and major subtypes of dementia. *Mayo Clin Proc*, 78, 1290-308.
- KNOPMAN, D. S., DEKOSKY, S. T., CUMMINGS, J. L., CHUI, H., COREY-BLOOM, J., RELKIN, N., SMALL, G. W., MILLER, B. & STEVENS, J. C. 2001. Practice parameter: diagnosis of dementia (an evidence-based review). Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*, 56, 1143-53.
- KORDOWER, J. H., CHU, Y., STEBBINS, G. T., DEKOSKY, S. T., COCHRAN, E. J., BENNETT, D. & MUFSON, E. J. 2001. Loss and atrophy of layer II entorhinal cortex neurons in elderly people with mild cognitive impairment. *Ann Neurol*, 49, 202-13.
- LIPTON, S. A. 2006. Paradigm shift in neuroprotection by NMDA receptor blockade: Memantine and beyond. *Nat Rev Drug Discov*, 5, 160-170.
- LOGSDON, R. G., GIBBONS, L. E., MCCURRY, S. M. & TERI, L. 2002. Assessing quality of life in older adults with cognitive impairment. *Psychosom Med*, 64, 510-9.

- LONDOS, E., BOSCHIAN, K., LINDEN, A., PERSSON, C., MINTHON, L. & LEXELL, J. 2008. Effects of a goal-oriented rehabilitation program in mild cognitive impairment: a pilot study. *Am J Alzheimers Dis Other Demen*, 23, 177-83.
- LUTTENBERGER, K., HOFNER, B. & GRAESSEL, E. 2012. Are the effects of a non-drug multimodal activation therapy of dementia sustainable? Follow-up study 10 months after completion of a randomised controlled trial. *BMC Neurol*, 12, 151.
- LYKETSOS, C. G., LOPEZ, O., JONES, B., FITZPATRICK, A. L., BREITNER, J. & DEKOSKY, S. 2002. Prevalence of neuropsychiatric symptoms in dementia and mild cognitive impairment: results from the cardiovascular health study. *JAMA*, 288, 1475-83.
- MAIER W, J. F., SCHNEIDER, F., SPOTTKE A, REICHMANN H 2010. *Diagnose-Und Behandlungsleitlinie Demenz*, Heidelberg, Springer.
- MARKESBERY, W. R., SCHMITT, F. A., KRYSZCIO, R. J., DAVIS, D. G., SMITH, C. D. & WEKSTEIN, D. R. 2006. Neuropathologic substrate of mild cognitive impairment. *Arch Neurol*, 63, 38-46.
- MARTINEZ-CORIA, H., GREEN, K. N., BILLINGS, L. M., KITAZAWA, M., ALBRECHT, M., RAMMES, G., PARSONS, C. G., GUPTA, S., BANERJEE, P. & LAFERLA, F. M. 2010. Memantine improves cognition and reduces Alzheimer's-like neuropathology in transgenic mice. *Am J Pathol*, 176, 870-80.
- MCKHANN, G., DRACHMAN, D., FOLSTEIN, M., KATZMAN, R., PRICE, D. & STADLAN, E. M. 1984. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease. *Neurology*, 34, 939-44.
- MITCHELL, A. J. & SHIRI-FESHKI, M. 2009. Rate of progression of mild cognitive impairment to dementia--meta-analysis of 41 robust inception cohort studies. *Acta Psychiatr Scand*, 119, 252-65.
- MOHANDAS, E., RAJMOHAN, V. & RAGHUNATH, B. 2009. Neurobiology of Alzheimer's disease. *Indian J Psychiatry*, 51, 55-61.
- MONTGOMERY, A. M. 1979. A new depression scale designed to be sensitive to change. *British Journal of Psychiatry*, 134, 382-389.
- MORRIS, J. C., STORANDT, M., MILLER, J. P., MCKEEL, D. W., PRICE, J. L., RUBIN, E. H. & BERG, L. 2001. Mild cognitive impairment represents early-stage Alzheimer disease. *Arch Neurol*, 58, 397-405.
- MÜLLER- SCHWARTZ, A. (ed.) 1994. *Musiktherapie mit Demenzkranken*, Darmstadt: Steinkopff.
- NHO, K., CORNEVEAUX, J., KIM, S., LIN, H., RISACHER, S., SHEN, L., SWAMINATHAN, S., RAMANAN, V., LIU, Y., FOROUD, T., INLOW, M., SINIARD, A., REIMAN, R., AISEN, P., PETERSEN, R., GREEN, R., JACK, C., WEINER, M., BALDWIN, C., LUNETTA, K., FARRER, L., FURNEY, S., LOVESTONE, S., SIMMONS, A., MECOCCHI, P., VELLAS, B., TSOLAKI, M., KLOSZEWSKA, I., SOININEN, H., MCDONALD, B., FARLOW, M., GHETTI, B., HUENTELMAN, M. & SAYKIN, A. 2013. Whole-exome sequencing and imaging genetics identify functional variants for rate of change in hippocampal volume in mild cognitive impairment. *Mol Psychiatry*, 18, 781-7.
- NORDLUND, A., ROLSTAD, S., HELLSTROM, P., SJOGREN, M., HANSEN, S. & WALLIN, A. 2005. The Goteborg MCI study: mild cognitive impairment is a heterogeneous condition. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 76, 1485-90.

- O'DWYER, L., LAMBERTON, F., BOKDE, A. L., EWERS, M., FALUYI, Y. O., TANNER, C., MAZOYER, B., O'NEILL, D., BARTLEY, M., COLLINS, D. R., COUGHLAN, T., PRVULOVIC, D. & HAMPEL, H. 2011. Multiple indices of diffusion identifies white matter damage in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *PLoS One*, 6, e21745.
- OLAZARAN, J., REISBERG, B., CLARE, L., CRUZ, I., PENA-CASANOVA, J., DEL SER, T., WOODS, B., BECK, C., AUER, S., LAI, C., SPECTOR, A., FAZIO, S., BOND, J., KIVIPELTO, M., BRODATY, H., ROJO, J. M., COLLINS, H., TERI, L., MITTELMAN, M., ORRELL, M., FELDMAN, H. H. & MUNIZ, R. 2010. Nonpharmacological therapies in Alzheimer's disease: a systematic review of efficacy. *Dement Geriatr Cogn Disord*, 30, 161-78.
- OSWALD, W. D., ACKERMANN, A. & GUNZELMANN, T. 2006. Effekte eines multimodalen Aktivierungsprogrammes (SimA-P) für Bewohner von Einrichtungen der stationären Altenhilfe. *Zeitschrift für Gerontopsychologie & -psychiatrie*, 19 89–101.
- OSWALD, W. D., HAGEN, B. & RUPPRECHT, R. 2001. Nichtmedikamentöse Therapie und Prävention der Alzheimer Krankheit. *Zeitschrift für Gerontologie und Geriatrie*, 34, 116-121.
- OSWALD, W. D., RUPPRECHT, R., GUNZELMANN, T. & TRITT, K. 1996. The SIMA-project: effects of 1 year cognitive and psychomotor training on cognitive abilities of the elderly. *Behav Brain Res*, 78, 67-72.
- PERES, K., CHRYSOSTOME, V., FABRIGOULE, C., ORGOGOZO, J. M., DARTIGUES, J. F. & BARBERGER-GATEAU, P. 2006. Restriction in complex activities of daily living in MCI: impact on outcome. *Neurology.*, 67.
- PETERSEN, R. C., DOODY, R., KURZ, A., MOHS, R. C., MORRIS, J. C., RABINS, P. V., RITCHIE, K., ROSSOR, M., THAL, L. & WINBLAD, B. 2001. Current concepts in mild cognitive impairment. *Arch Neurol*, 58, 1985-92.
- PETERSEN, R. C. & MORRIS, J. C. 2005. Mild cognitive impairment as a clinical entity and treatment target. *Arch Neurol*, 62, 1160-3; discussion 1167.
- PETERSEN, R. C., PARISI, J. E., DICKSON, D. W., JOHNSON, K. A., KNOPMAN, D. S., BOEVE, B. F., JICHA, G. A., IVNIK, R. J., SMITH, G. E., TANGALOS, E. G., BRAAK, H. & KOKMEN, E. 2006. Neuropathologic features of amnesic mild cognitive impairment. *Arch Neurol*, 63, 665-72.
- PETERSEN, R. C., SMITH, G. E., WARING, S. C., IVNIK, R. J., TANGALOS, E. G. & KOKMEN, E. 1999. Mild cognitive impairment: clinical characterization and outcome. *Arch Neurol*, 56, 303-8.
- PIENTKA, L. 2001. Versorgungsforschung auf dem Gebiet der Geriatrie und geriatrischen Rehabilitation aus nationaler und internationaler Sicht. *Zeitschrift für Gerontologie und Geriatrie*, 34, 1057-1062.
- PRICE, J. L., KO, A. I., WADE, M. J., TSOU, S. K., MCKEEL, D. W. & MORRIS, J. C. 2001. Neuron number in the entorhinal cortex and CA1 in preclinical Alzheimer disease. *Arch Neurol*, 58, 1395-402.
- PUTCHA, D., BRICKHOUSE, M., O'KEEFE, K., SULLIVAN, C., RENTZ, D., MARSHALL, G., DICKERSON, B. & SPERLING, R. 2011. Hippocampal hyperactivation associated with cortical thinning in Alzheimer's disease signature regions in non-demented elderly adults. *J Neurosci*, 31, 17680-8.
- RANDOLPH, C., TIERNEY, M. C., MOHR, E. & CHASE, T. N. 1998. The Repeatable Battery for the Assessment of Neuropsychological Status (RBANS): preliminary clinical validity. *J Clin Exp Neuropsychol*, 20, 310-9.

- REISBERG, B., FERRIS, S. H., DE LEON, M. J. & CROOK, T. 1982. The Global Deterioration Scale for assessment of primary degenerative dementia. *Am J Psychiatry*, 139, 1136-9.
- REISBERG, B., FRANSSSEN, E. H., SOUREN, L. E., AUER, S. R., AKRAM, I. & KENOWSKY, S. 2002. Evidence and mechanisms of retrogenesis in Alzheimer's and other dementias: management and treatment import. *Am J Alzheimers Dis Other Demen*, 17, 202-12.
- REITAN, R. M. 1958. VALIDITY OF THE TRAIL MAKING TEST AS AN INDICATOR OF ORGANIC BRAIN DAMAGE. *Perceptual and Motor Skills*, 8, 271-276.
- REQUENA, C., LOPEZ IBOR, M. I., MAESTU, F., CAMPO, P., LOPEZ IBOR, J. J. & ORTIZ, T. 2004. Effects of cholinergic drugs and cognitive training on dementia. *Dement Geriatr Cogn Disord*, 18, 50-4.
- REQUENA, C., MAESTU, F., CAMPO, P., FERNANDEZ, A. & ORTIZ, T. 2006. Effects of cholinergic drugs and cognitive training on dementia: 2-year follow-up. *Dement Geriatr Cogn Disord*, 22, 339-45.
- ROMERO, B. E., G. 1992. Selbst- Erhaltungs- Therapie (SET): Konzept einer neuropsychologischen Therapie bei Alzheimer- Kranken. *Zeitschrift für Gerontopsychologie und -psychiatrie* 5, 267-282.
- ROSEN, R. C. M., KENNETH L. DAVIS 1984. A new rating scale for Alzheimer`s disease. *American Journal of Psychiatry*, 141, 1356-1364.
- ROZZINI, L., COSTARDI, D., CHILOVI, B. V., FRANZONI, S., TRABUCCHI, M. & PADOVANI, A. 2007. Efficacy of cognitive rehabilitation in patients with mild cognitive impairment treated with cholinesterase inhibitors. *Int J Geriatr Psychiatry*, 22, 356-60.
- SAVVA, G. M., ZACCAI, J., MATTHEWS, F. E., DAVIDSON, J. E., MCKEITH, I. & BRAYNE, C. 2009. Prevalence, correlates and course of behavioural and psychological symptoms of dementia in the population. *Br J Psychiatry*, 194, 212-9.
- SCHÄFER, U. & RÜTHER, E. 2004. *Demenz - Gemeinsam den Alltag bewältigen: Ein Ratgeber für Angehörige und Pflegende*, Hogrefe Verlag.
- SCHMIDT, R., KIENBACHER, E., BENKE, T., DAL-BIANCO, P., DELAZER, M., LADURNER, G., JELLINGER, K., MARKSTEINER, J., RANSMAYR, G., SCHMIDT, H., STOGMANN, E., FRIEDRICH, J. & WEHRINGER, C. 2008. [Sex differences in Alzheimer's disease]. *Neuropsychiatr*, 22, 1-15.
- SCHRÖDER, J. & PANTEL, J. 2011. *Die leichte kognitive Beeinträchtigung: Klinik, Diagnostik, Therapie und Prävention im Vorfeld der Alzheimer-Demenz ; mit 25 Tabellen*, Schattauer GmbH.
- SCHWABE, W. D. 2012. Fachinformation Tebonin intens 120 mg. W. Dr. Schwabe GmbH & Co KG.
- SELKOE, D. J. 2001. *Alzheimer's Disease: Genes, Proteins, and Therapy*.
- SHULTS, C. W. 2006. Lewy bodies. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 103, 1661-8.
- SIMON, S. S., YOKOMIZO, J. E. & BOTTINO, C. M. 2012. Cognitive intervention in amnesic Mild Cognitive Impairment: A systematic review. *Neurosci Biobehav Rev*, 36, 1163-1178.
- SNITZ, B. E., O'MEARA, E. S., CARLSON, M. C., ARNOLD, A. M., IVES, D. G., RAPP, S. R., SAXTON, J., LOPEZ, O. L., DUNN, L. O., SINK, K. M. & DEKOSKY, S. T. 2009. Ginkgo biloba for preventing cognitive decline in older adults: a randomized trial. *JAMA*, 302, 2663-70.



- SPECTOR, A., THORGRIMSEN, L., WOODS, B., ROYAN, L., DAVIES, S., BUTTERWORTH, M. & ORRELL, M. 2003. Efficacy of an evidence-based cognitive stimulation therapy programme for people with dementia: randomised controlled trial. *Br J Psychiatry*, 183, 248-54.
- SPERLING, R. A., AISEN, P. S., BECKETT, L. A., BENNETT, D. A., CRAFT, S., FAGAN, A. M., IWATSUBO, T., JACK, C. R., JR., KAYE, J., MONTINE, T. J., PARK, D. C., REIMAN, E. M., ROWE, C. C., SIEMERS, E., STERN, Y., YAFFE, K., CARRILLO, M. C., THIES, B., MORRISON-BOGORAD, M., WAGSTER, M. V. & PHELPS, C. H. 2011. Toward defining the preclinical stages of Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*, 7, 280-92.
- STARK, H., GRASSMANN, S. & REICHERT, U. 2000. [Structure, function and potential therapeutic possibilities of NMDA receptors. 1. Architecture and modulation of receptors]. *Pharm Unserer Zeit*, 29, 159-66.
- STEINWACHS, K.-C. A. 2011. *Kognitive Plastizität und Demenzentwicklung im Alter aus interdisziplinärer Sicht*, LIT Verlag Dr. w. Hopf Berlin.
- STERN, Y. 2006. Cognitive reserve and Alzheimer disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord*, 20, 112-7.
- STURM, F. (ed.) 1998, 2000. *Geistig Fit, Aufgabensammlung 2008*: Vlees.
- SVITEK, J., WILTFANG, J. & WEIH, M. 2007. Diagnostik und Differenzialdiagnostik der Demenzen. *Psychiatr. Psychother. Up2date*, 1, 9-22.
- TALASSI, E., GUERRESCHI, M., FERIANI, M., FEDI, V., BIANCHETTI, A. & TRABUCCHI, M. 2007. Effectiveness of a cognitive rehabilitation program in mild dementia (MD) and mild cognitive impairment (MCI): A case control study. *Archives of gerontology and geriatrics*, 44, 391-399.
- TRIEBEL, K. L., MARTIN, R., GRIFFITH, H. R., MARCEAUX, J., OKONKWO, O. C. & HARRELL, L. 2009. Declining financial capacity in mild cognitive impairment: a 1-year longitudinal study. *Neurology.*, 73.
- TROYER, A. K., MURPHY, K. J., ANDERSON, N. D., MOSCOVITCH, M. & CRAIK, F. I. 2008. Changing everyday memory behaviour in amnesic mild cognitive impairment: a randomised controlled trial. *Neuropsychol Rehabil*, 18, 65-88.
- VALENZUELA, M. & SACHDEV, P. 2009. Can cognitive exercise prevent the onset of dementia? Systematic review of randomized clinical trials with longitudinal follow-up. *Am J Geriatr Psychiatry*, 17, 179-87.
- VISSER, P. J., VERHEY, F. R., HOFMAN, P. A., SCHELTENS, P. & JOLLES, J. 2002. Medial temporal lobe atrophy predicts Alzheimer's disease in patients with minor cognitive impairment. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 72, 491-7.
- WALLESCH, C. W. & FÖRSTL, H. 2012. *Demenzen*, Thieme.
- WERHEID, K. & THÖNE-OTTO, A. I. T. 2006. Kognitives Training bei Alzheimer-Demenz. *Nervenarzt*, 77, 549-557.
- WEYER, G. (ed.) 2005. *Collegium Internationale Psychiatriae Salarum (CIPS)*, Göttingen: Beltz.
- WEYERER, S. B., HORST 2007. *Epidemiologie psychischer Erkrankungen im höheren Lebensalter*, Stuttgart, Kohlhammer GmbH.
- WILLIS, S. L., TENNSTEDT, S. L., MARSISKE, M., BALL, K., ELIAS, J., KOEPKE, K. M., MORRIS, J. N., REBOK, G. W., UNVERZAGT, F. W., STODDARD, A. M. & WRIGHT, E. 2006. Long-term effects of cognitive training on everyday functional outcomes in older adults. *JAMA*, 296, 2805-14.

- WILSON, B. A., BADDELEY, A., EVANS, J. & SHIEL, A. 1994. Errorless learning in the rehabilitation of memory impaired people. *Neuropsychological Rehabilitation*, 4, 307-326.
- WIMMER-ELIAS, M. J. & DONABAUER, M. Y. 2010. *Stadienspezifisches retrogenetisches Training - SSRT* [Online].
- WINBLAD, B., JONES, R. W., WIRTH, Y., STOFFLER, A. & MOBIUS, H. J. 2007. Memantine in moderate to severe Alzheimer's disease: a meta-analysis of randomised clinical trials. *Dement Geriatr Cogn Disord*, 24, 20-7.
- WORTMANN, M. 2012. Dementia: a global health priority - highlights from an ADI and World Health Organization report. *Alzheimers Res Ther*, 4, 40.
- XU, Z. P., YANG, S. L., ZHAO, S., ZHENG, C. H., LI, H. H., ZHANG, Y., HUANG, R. X., LI, M. Z., GAO, Y., ZHANG, S. J., ZHAN, P. Y., ZHANG, L. F., DENG, L., WEI, S., LIU, Y. C., YE, J. W., REN, H. J., LI, N., KONG, C. X., WANG, X., FANG, L., ZHOU, Q. Z., JIANG, H. W., LI, J. R., WANG, Q., KE, D., LIU, G. P. & WANG, J. Z. 2016. Biomarkers for Early Diagnostic of Mild Cognitive Impairment in Type-2 Diabetes Patients: A Multicentre, Retrospective, Nested Case-Control Study. *EBioMedicine*, 5, 105-13.
- ZIEGLER, U. & DOBLHAMMER, G. 2009. [Prevalence and incidence of dementia in Germany--a study based on data from the public sick funds in 2002]. *Gesundheitswesen*, 71, 281-90.

## V Danksagung

Mein tiefster Dank gilt den Patienten und deren Angehörigen, die an diesem Projekt teilgenommen haben und ohne deren Hilfe die Durchführung der Studie nicht möglich gewesen wäre.

Die vorliegende Arbeit wurde in der Psychiatrischen Klinik der Ludwig-Maximilians-Universität in München durchgeführt. Als Leiter dieser Klinik während meines praktischen Teils möchte ich Herrn Prof. Dr. med. H. J. Möller meinen Dank dafür aussprechen.

Besonders danken möchte ich Herrn Prof. Dr. D. Rujescu für die Vergabe des Themas und die Möglichkeit zur Durchführung dieser Arbeit in seiner Forschungsgruppe.

Ich bedanke mich bei Frau PD Dr. rer. biol. hum. I. Giegling für die Unterstützung bei der statistischen Auswertung.

Ein ganz besonderer Dank gilt Frau Dr. rer. biol. hum. A. Hartmann für das Korrekturlesen der Arbeit und die allzeit schnelle und freundliche Beantwortung jeglicher Fragen.

Frau Dr. rer. biol. hum. V. Buschert möchte ich ganz herzlich danken für die sehr gute Betreuung, die geduldige Beantwortung von Fragen und die stete Unterstützung.

Zuletzt gilt der Dank meinen Eltern, die mich immer unterstützt haben.

### **Eidesstattliche Erklärung**

Ich, Sabrina Jolk, erkläre hiermit an Eides statt,  
dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Thema

„Langzeiteffekte einer stadienspezifischen kognitiven Intervention für Patienten mit  
leichter kognitiver Störung und leichtgradiger Alzheimer Demenz“

selbstständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel  
bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd  
übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter  
Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder  
in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen  
Grades eingereicht wurde.

---

Ort/Datum

---

Unterschrift